



DIOSMINA (DIOHESPAN®)

W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Wersja 1.2

Autorzy:

████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████

Kraków, listopad 2014



HTA Audit Stabrawa, Łanda Sp.j.

ul. Starowiślna 8/2

31-032 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 42 22 381

e-mail: sekretariat@htaaudit.eu

Autorzy:

██████████
██████████████████
██████████████
██████████
██████████████
██████████████

Kontrola jakości:

██████████
██████████████

Analizę przeprowadzono na zlecenie oraz sfinansowano ze środków firmy:

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice



SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. CEL ANALIZY	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
2.1. Populacja docelowa	16
2.2. Definicja i etiopatogeneza	16
2.3. Epidemiologia	19
2.4. Czynniki ryzyka	20
2.5. Rozpoznanie	22
2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	24
2.7. Objawy kliniczne	26
2.8. Powikłania	27
2.9. Leczenie	28
3. WYTYCZNE I STANDARDY POSTĘPOWANIA W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ	37
4. OPIS INTERWENCJI	50
4.1. Diosmina (Diohespan®)	50
5. CHARAKTERYSTYKA POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW	53
5.1. Dobesylan wapnia (Galvenox®)	53
5.2. Pentoksyfilina (Agapurin SR 400®)	56
5.3. Hydroksyetylorutozyd (Venoruton Forte®)	60
5.4. Sulodeksyd (Vessel Due F®)	64
5.5. Eskulina + rutozyd (Venacorn®)	68
6. LECZENIE PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYLNEJ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE	71
6.1. Leki	71
6.2. Wyroby medyczne	77
6.3. Świadczenia	78
7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	78
8. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA NA PODSTAWIE WYBRANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH BADAŃ KLINICZNYCH DLA DIOSMINY ORAZ WYBRANYCH KOMPparatorÓW	84
8.1. Leczenie owrzodzeń żylnych	86
8.1.1. Opracowania wtórne	86



8.1.2. Badania pierwotne	91
8.2. Objawy przewlekłej niewydolności żylniej	99
8.2.1. Opracowania wtórne	99
8.2.2. Badania pierwotne	109
9. KIERUNKI ANALITYCZNE I ZAKRES ANALIZ	114
9.1. Analiza kliniczna (AEf)	114
9.2. Analiza ekonomiczna (AEk)	117
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)	119
10. ANEKS	124
11. SPIS TABEL	169
12. PIŚMIENICTWO	173



INDEKS SKRÓTÓW

Skrót	Pełna nazwa
ABPI	ang. <i>ankle brachial index</i> ; wskaźnik kostka/ramię
AEk	analiza ekonomiczna
AEf	analiza efektywności klinicznej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego (ang. <i>scoping</i>)
ATC	ang. <i>anatomical therapeutic chemical classification system</i> ; klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
AUC	ang. <i>area under the curve</i> ; pole pod krzywą
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> ; analiza wpływu na budżet płatnika
BSC	ang. <i>best standard care</i> ; najlepsza opieka podstawowa
CEAP	klasyfikacja objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P) przewlekłej niewydolności żyłnej
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> ; współczynnik kosztów-użyteczności
CVD	ang. <i>chronic venous disease</i> ; przewlekła choroba żylna
CVI	ang. <i>chronic venous insufficiency</i> ; przewlekła niewydolność żylna
DZ/1000	diosmina 1000 mg w formie zmikronizowanej



Skrót	Pełna nazwa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
EVLA	ang. <i>endovenous laser ablation</i> ; ablacja laserowa
EVLТ	ang. <i>endovenous laser therapy</i> ; wewnątrzżylna terapia laserowa
EVRF	ang. <i>endo venous radio frequency ablation</i> ; wewnątrzżylna ablacja falą o częstotliwości radiowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> ; ocena technologii medycznych
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> ; inkrementalny współczynnik koszt-użyteczność
IPC	ang. <i>intermittent pneumatic compression</i> ; przerywana kompresja pneumatyczna
ITT	ang. <i>intention to treat</i> ; analiza zgodna z intencją leczenia
<i>i.v.</i>	łac. <i>in venam</i> ; dożylnie
MPFF	ang. <i>micronized purified flavonoid fraction</i> ; zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ; agencja HTA w Anglii i Walii
NŻ	niewydolność żylna
PKB	produkt krajowy brutto



Skrót	Pełna nazwa
PLB	placebo
PNŻ	przewlekła niewydolność żylna
<i>p.o.</i>	łac. <i>per os</i> ; doustnie
PP	ang. <i>per protocol</i> ; analiza zgodna z protokołem
PS	przeгляд systematyczny
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> ; randomizowane badanie kliniczne
RFA	ang. <i>radiofrequency ablation</i> ; ablacja o wysokiej częstotliwości radiowej
RSS	ang. <i>risk sharing schemes</i> ; instrumenty podziału ryzyka
SZ	stopień zaleceń
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
UGFG	ang. <i>ultrasound guided foam sclerotherapy</i> ; skleroterapia
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
W4, W8, W12, W24	ocena przeprowadzana po 4, 8, 12, 24 tygodniach leczenia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	wykaz leków refundowanych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; analogowa skala wizualna



STRESZCZENIE

Celem analizy problemu decyzyjnego dla preparatu Diohespan® (diosmina) stosowanego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną jest wskazanie kierunków i zakresu oceny technologii medycznych w ramach analiz: klinicznej (AEf), ekonomicznej (AEk) i wpływu na budżet płatnika (BIA), koniecznych do złożenia wniosku o objęcie leku refundacją ze środków publicznych.

Populację docelową niniejszej analizy określono w oparciu o dwa wskazania rejestracyjne leku Diohespan, którymi są:

- objawy przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takie jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki;
- owrzodzenia w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych.

Przewlekła niewydolność żylna to zespół objawów klinicznych związanych z wieloczynnikową etiologią, doprowadzającą do trwałego zaburzenia odpływu krwi z żył kończyn dolnych. Objawy choroby związane są z nadciśnieniem żylnym i zaburzeniami odpływu krwi żyłnej. Do objawów klinicznych zalicza się przede wszystkim żylaki (teleangiektazje, siateczkowate poszerzenia żyłne, perły żylakowe), obrzęki kończyn dolnych (żylnolimfatyczne), rumień, sinicę, dolegliwości bólowe, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze mięśni, zespół niespokojnych nóg, świąd, mrowienie, pieczenie skóry kończyn dolnych, a w końcowym etapie *lipodermatosclerosis*, zmiany troficzne i uszkodzenia skóry. Niezależnie od pierwotnej przyczyny warunkującej rozwój przewlekłej niewydolności żyłnej, procesy patofizjologiczne zachodzące w jej przebiegu mogą doprowadzić do rozwoju owrzodzeń żylnych, które są objawem zaawansowanej niewydolności w układzie żylnym.

Przewlekła niewydolność żylna to choroba występująca powszechnie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się. Szacuje się, że w Polsce schorzenie to dotyczy około 51% kobiet i około 38% mężczyzn. Najcięższe stadium niewydolności żyłnej występujące w postaci przewlekłego, czynnego owrzodzenia żylnego stwierdza się u 0,5% dorosłych, natomiast leczone lub wygojone owrzodzenia - u 1,5%.

Leczenie przewlekłej niewydolności żyłnej to proces obejmujący wiele elementów składających się na całościowe podejście do pacjenta. Stosowanie wielu zróżnicowanych metod, które często uzupełniają się wzajemnie, powinno przyczynić się do złagodzenia



dolegliwości pacjenta oraz opóźnienia postępu choroby. Głównym celem leczniczym jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego, które leży u podstaw tego schorzenia. W ramach leczenia przewlekłej niewydolności żylnnej wyróżnia się leczenie zachowawcze oraz leczenie inwazyjne.

W skład leczenia zachowawczego wchodzi: zmiana stylu życia, kompresjoterpia, drenaż limfatyczny oraz farmakoterapia. W profilaktyce i leczeniu przewlekłej niewydolności żylnnej kończyn dolnych zasadnicze znaczenie przypisuje się aktywności fizycznej. Wpływa ona na obniżenie ciśnienia żylnego, zwiększa powrót żylny i nasila reabsorpcję płynu tkankowego. Zaleca się także unikanie długotrwałego stania i siedzenia z nogami zgiętymi pod kątem prostym w stawach kolanowych i biodrowych, ergonomiczne stanowisko pracy z pochylonym oparciem krzesła, podnózek pod stopy. Uzasadnieniem korzystania z kompresjoterpii jest zwiększenie prędkości przepływu krwi żylnnej, które wpływa na poprawę refluksu żylnego a tym samym może przyczynić się do zmniejszenia obrzęku kończyn dolnych. Leczenie uciskowe jest wykorzystywane, zarówno w profilaktyce, jak i w zwalczaniu objawów przewlekłej niewydolności żylnnej, a także jako element zwalczania przewlekłych żylnych owrzodzeń oraz jako niezbędny element po leczeniu inwazyjnym. W niewydolności żylnnej jako leczenie zachowawcze stosuje się także fizjoterapię, do której zalicza się głównie: masaż ręczny, drenaż limfatyczny oraz leczenie uzdrowiskowe.

Leczenie zachowawcze owrzodzeń żylnych, jak i żylaków powstałych na skutek niewydolności żylnnej, obejmuje także leczenie farmakologiczne. Ze względu na duże zróżnicowanie pod względem objawów, stopnia zaawansowania, rodzaju patologii, klinicznej manifestacji przewlekłej niewydolności żylnnej czy uwarunkowań natury psychospołecznych, farmakoterapia może odgrywać różną rolę od zasadniczej do jedynie wspomagającej leczenie. Celem farmakoterapii jest przede wszystkim zapobieganie zmianom w składzie krwi, zmniejszenie lepkości krwi, poprawa drenażu limfatycznego oraz ochronne działanie na makrokrążenie (zastawki żylnnej). Dzięki temu dochodzi do zmniejszenia uczucia „ciężkich nóg”, pieczenia, mrowienia, parestezji czy kurczów nocnych oraz obrzęków. Farmakoterapia obejmuje stosowanie leków flebotropowych. Do najczęściej stosowanych leków flebotropowych zalicza się preparaty zawierające diosminę, pochodne rutyny, eskulinę czy dobesylian wapnia. Leczenie zachowawcze pacjentów z aktywnymi owrzodzeniami obejmuje także stosowanie pentoksyfiliny oraz leczenia miejscowego w postaci opatrunków.



Oprócz metod zachowawczych stosowanych w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej stosuje się także metody inwazyjne. Do inwazyjnych metod leczenia należą m.in.: wysokie podwiązanie żyły odpiszczelowej; usunięcie żyły odpiszczelowej; skleroterapia; selektywne podwiązanie niewydolnych żył przesywających; endoskopowe lub otwarte podpowięziowe przecięcie żył przesywających; kriochirurgia żyłaków; naprawa zastawek żylnych; przeszczep odcinka żyły; zakładanie opaski na żyły z niewydolnymi zastawkami. Do najnowszych metod leczenia zalicza się: termoablację falami o częstotliwości radiowej; wewnątrzżylną koagulację laserem; flebektomię wspomaganą mechanicznie; piankę obliterującą.

W oparciu o informacje zestawione w rozdziale dotyczącym leczenia oraz w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania, usystematyzowano możliwe opcje leczenia pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną. W ramach APD przedstawiono opcje terapeutyczne dla diosminy w rozważanym wskazaniu oraz uzasadnienie wyboru komparatorów. Do grona potencjalnych komparatorów dla Diohespanu zaliczono:

- leczenie inwazyjne,
- zmianę trybu życia,
- kompresjoterapię,
- fizjoterapię,
- leczenie miejscowe owrzodzeń żylnych,
- leczenie farmakologiczne oddziałujące na naczynia krwionośne.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi postępowania oraz praktyką kliniczną u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną (w tym z owrzodzeniami żylnymi) jako postępowanie standardowe rekomendowana jest zmiana trybu życia, w tym o ile to możliwe zwiększenie aktywności fizycznej, a także stosowanie elastycznych wyrobów uciskowych oraz fizjoterapia. Celem takiego postępowania jest poprawa wydolności tzw. pompy mięśniowej łydki i stopy oraz usprawnienie odpływu krwi żylniej i chłonki. Mając na względzie obowiązujące wytyczne i standardy postępowania, zastosowanie powyższych metod jest uzasadnione zarówno u chorych z objawową oraz bezobjawową przewlekłą niewydolnością żylną, jak i u osób z grup ryzyka wystąpienia przewlekłej niewydolności żylniej. Połączenie zmiany trybu życia, kompresjoterapii oraz fizjoterapii jest więc standardową metodą postępowania u wszystkich chorych (ang. *best standard care*, BSC) i stanowi leczenie



uzupełniająco wobec farmakoterapii oraz leczenia inwazyjnego. W przypadku owrzodzeń jako leczenie wspomagające stosowane jest także tzw. leczenie miejscowe, polegające na oczyszczaniu rany oraz stosowaniu opatrunków specjalistycznych. Zarówno w przypadku leczenia objawów podmiotowych przewlekłej niewydolności żylnych, jak i owrzodzeń żylnych opisane powyżej postępowanie terapeutyczne stosowane jest równolegle w stosunku do farmakoterapii. **W związku z powyższym uznano, że wymienione metody rozumiane jako BSC nie są komparatorem dla Diohespanu w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylnych (uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki) oraz owrzodzeń żylnych.**

Z uwagi na specyfikę leczenia inwazyjnego oraz zaawansowane stadia choroby, w których jest stosowane, nie stanowi ono komparatora dla Diohespanu.

Do potencjalnych komparatorów z grupy leków flebotropowych zaliczono następujące substancje czynne: hydroksyetylorutozyd, dobesylian wapnia, sulodeksyd, eskulina oraz pentoksyfilina. Z analizy wykluczono suplementy diety m.in. hesperydyna oraz leki wydawane bez recepty.

Rozpatrywana jako potencjalny komparator eskulina dostępna jest w Polsce dla chorych z PNŻ wyłącznie w postaci połączenia eskulina, rutozyd, dihydroergokrystyna (preparat Venacorn®). Pomimo zbliżonych do diosminy wskazań rejestracyjnych na podstawie polskiego CHPL (choroby naczyń żylnych kończyn dolnych z mikroangiopatią naczyń żylnych, przewlekła niewydolność żylna) Venacorn nie jest uwzględniony w żadnym z analizowanych dokumentów wytycznych. **Mając na uwadze powyższe, preparatu Venacorn nie zakwalifikowano jako komparatora na rzecz przygotowania raportu HTA.**

Odnalezione dokumenty wytycznych wskazują sulodeksyd jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z owrzodzeniami żylnymi oraz dla pacjentów z bólem i obrzękiem spowodowanym przewlekłą chorobą żylną. Sulodeksyd zaliczany jest do grupy terapeutycznej "leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne, sulodeksyd" i wykazuje silne właściwości przeciwzakrzepowe zarówno w obrębie naczyń tętniczych, jak i żylnych. **Zgodnie z powyższym, sulodeksyd charakteryzuje się inną specyfiką działania niż leczenie flebotropowe. Brak jest również przeciwwskazań do równoczesnego stosowania sulodeksydu i zmikronizowanej diosminy. W związku z powyższym sulodeksyd nie stanowi komparatora dla Diohespanu.**



Dobesylan wapnia wykluczono z grona komparatorów, ponieważ **nie jest on zalecany przez żadne z odnalezionych wytycznych ani w terapii PNŻ, ani owrzodzeń żylnych, stąd dobesyłanu wapnia nie uznano za komparator.**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi preparaty zawierające hydroksyetylorutozyd zalecane są u chorych z bólem i obrzękiem spowodowanym przewlekłą niewydolnością żylną. Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych łydek wskazują natomiast, na podstawie badań klinicznych, na brak przydatności hydroksyetylorutozydów w gojeniu owrzodzeń, mimo ich korzystnego działania przeciwobrzękowego. **W związku z powyższym hydroksyetylorutozyd będzie stanowił komparator dla Diohespanu w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylnych. Nie będzie natomiast komparatorem w przypadku terapii owrzodzeń żylnych.**

Pentoksyfilina zalecana jest przez wszystkie odnalezione dokumenty wytycznych wyłącznie w leczeniu owrzodzeń żylnych (wspomagająco dla kompresjoterapii). **W związku z powyższym pentoksyfilina powinna stanowić komparator dla Diohespanu w terapii owrzodzeń żylnych.**

W ramach AEF należy przeprowadzić porównanie efektywności klinicznej diosminy 1000 mg w formie zmikronizowanej podawanej raz dziennie z wybranymi w APD komparatorami – hydroksyetylorutozydem w populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylnych oraz pentoksyfiliną w populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi.

Na potrzeby APD przeprowadzono wstępną analizę kliniczną doniesień naukowych (badania pierwotne i wtórne) dla diosminy oraz komparatorów. Wstępna analiza kliniczna wykazała brak badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa diosminy w postaci oraz dawce występującej w leku Diohespan – 1000 mg zmikronizowanej diosminy podawanej pacjentom raz dziennie. W związku z powyższym, analiza efektywności klinicznej powinna zostać przeprowadzona w oparciu o badania porównujące efektywność kliniczną MPFF (zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa, zawierająca 450 mg zmikronizowanej diosminy oraz 50 mg zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę¹) względem placebo bądź względem aktywnych komparatorów.

¹ hesperydyna nie jest traktowana jako substancja czynna produktów leczniczych zawierających diosminę, a jedynie jako zanieczyszczenie.



W AEF należy przeprowadzić próbę wyodrębnienia subpopulacji pacjentów, dla których stosowanie diosminy może się wiązać z uzyskaniem największych korzyści zdrowotnych.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie użyteczności kosztowej leku Diohespanu w populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych oraz owrzodzeniami żylnymi.

W ramach analizy powinno zostać przeprowadzone porównanie kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych dzięki stosowaniu preparatu diosminy z komparatorami określonymi na etapie analizy problemu decyzyjnego (odstąpienie od leczenia farmakologicznego i hydroksyetylorutozyd dla populacji pacjentów z objawami PNŻ takimi jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki oraz odstąpienie od leczenia farmakologicznego i pentoksyfilina w przypadku owrzodzeń żylnych związanych z przewlekłą niewydolnością żylną) o ile skuteczność kliniczna aktywnych komparatorów zostanie potwierdzona w analizie klinicznej. Metodyka analizy ekonomicznej powinna być uzależniona od wniosków płynących z przeglądu systematycznego. Wykazanie istotnych klinicznie różnic w efektywności klinicznej diosminy względem hydroksyetylorutozydu i pentoksyfiliny, wiązać się będzie z koniecznością przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA) i/lub ewentualnie analizy kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA).

W przypadku braku klinicznie istotnych różnic w efektywności klinicznej rozpatrywanych technologii medycznych należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimisation Analysis*, CMA). W przypadku wykazania w analizie klinicznej opóźnienia leczenia chirurgicznego dzięki stosowaniu diosminy, w analizie ekonomicznej należy przeprowadzić modelowanie dla opcjonalnych sekwencji leczenia.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analizę ekonomiczną należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej. Zdaniem autorów APD analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ w przypadku finansowania Diohespanu płatnik będzie ponosił koszty dotąd nie ponoszone oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), ponieważ pacjent będzie partycypował w kosztach leku (refunfacja 70%).

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie zmian w wydatkach płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, leku Diohespan w populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych oraz w populacji pacjentów z owrzodzeniami powstałymi w wyniku przebiegu przewlekłej niewydolności żylnych. Istotą BIA jest zmniejszenie, w możliwie istotnym i uzasadnionym stopniu, niepewności oszacowań przyszłych wydatków. Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 2011 roku, najbardziej prawdopodobną formą finansowania preparatu Diohespan jest wykaz leków refundowanych z poziomem odpłatności 30%.

Z racji wnioskowania o objęcie refundacją leku Diohespan, należy przeprowadzić BIA z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta. Przyjęty w BIA horyzont czasowy powinien obejmować co najmniej pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania Diohespanu w ramach wykazu leków refundowanych – sugeruje się 3-letni lub 4-letni horyzont BIA niezbędny do osiągnięcia *plateau* sprzedaży preparatu.

Kluczowe jest oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia Diohespanem w rozpatrywanych wskazaniach. Wielkość populacji powinna odpowiadać jasno sprecyzowanym wskazaniom refundacyjnym. Z kolei wskazania refundacyjne powinny odpowiadać wskazaniom rejestracyjnym leku. BIA powinna być oparta na obliczeniach w arkuszu kalkulacyjnym Excel, który umożliwi symulacje dla różnych instrumentów podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), które mogą zostać zaproponowane przez producenta.



1. CEL ANALIZY

Celem analizy problemu decyzyjnego dla preparatu Diohespan® (diosmina) stosowanego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną jest wskazanie kierunków i zakresu oceny technologii medycznych w ramach analiz: klinicznej (AEf), ekonomicznej (AEk) i wpływu na budżet płatnika (BIA), koniecznych do złożenia wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania w omawianym wskazaniu w Polsce i na świecie,
3. szczegółowy opis rozpatrywanej interwencji,
4. szczegółowy opis opcji terapeutycznych,
5. aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce leczenia objawów przewlekłej niewydolności żylny oraz związanych z nią owrzodzeń,
6. uzasadnienie wyboru komparatorów, z którymi należy porównać diosminę 1000 mg w formie zmikronizowanej w analizach wchodzących w skład raportu oceny technologii medycznych,
7. wstępna analiza kliniczna doniesień naukowych (badania pierwotne i wtórne) dla diosminy 1000 mg w formie zmikronizowanej oraz potencjalnych komparatorów,
8. proponowany zakres, kierunki oraz metodyka analiz, wymaganych przy składaniu wniosku o finansowanie preparatu Diohespan® ze środków publicznych w Polsce.



2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [1], preparat Diohespan jest wskazany w leczeniu:

- objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki;
- owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, jako uzupełnienie innych metod terapii;
- objawowym w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy).

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takimi jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki oraz pacjenci z owrzodzeniami w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych.

2.2. Definicja i etiopatogeneza

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) to zespół objawów klinicznych związanych z wieloczynnikową etiologią, doprowadzającą do trwałego zaburzenia odpływu krwi z żył kończyn dolnych. Objawy choroby związane są z nadciśnieniem żylnym i zaburzeniami odpływu krwi żyłnej. [2]

U podstaw patofizjologii nadciśnienia żylnego leży niewydolność mechanizmów powrotu żylnego prowadząca do powstania zastoju żylnego. Wśród mechanizmów warunkujących prawidłowy powrót żylny wymienia się: ucisk na podeszwowy spłot żylny, pompę stawu skokowego, pompę mięśniową łydki, prawidłowo funkcjonujące zastawki żyłne, napięcie ścian żył, skurcz naczyń zależny od pozycji ciała, pulsację tętnic, ruchy przepony oraz siłę ssącą serca. Procesy patologiczne zachodzące w którymkolwiek z wymienionych mechanizmów mogą doprowadzić do rozwoju nadciśnienia żylnego w obrębie układu żylnego kończyn dolnych. W patofizjologii nadciśnienia żylnego największą rolę przypisuje się:



- niewydolności zastawek żylnych,
- zmianie elastyczności ścian żył,
- upośledzonej funkcji pompy mięśniowo-stawowej,
- zaburzeniom w mikrokrażeniu. [3]

Ważną, choć nie decydującą rolę odgrywają także czynniki genetyczne, hormonalne, enzymatyczne, tryb życia, czy upośledzenie odruchowego skurczu naczyń.

Upośledzenie sprawności układu żylnego może dotyczyć zarówno żył powierzchownych, jak i głębokich lub łączących je żył przesywających (perforatorów). Dominujące teorie podkreślają rolę refluksu żylnego w powstawaniu żylaków kończyn dolnych. Jest to patologiczne cofanie się krwi z układu głębokiego do powierzchownego, który powoduje powstanie w tym ostatnim układu o podwyższonym ciśnieniu. Do powstania nadciśnienia żylnego prowadzą wszystkie czynniki doprowadzające do powstania zastoju żylnego [3,4,5]. Nadciśnienie żylnie odpowiedzialne jest za powstanie większości obserwowanych objawów PNŻ, tzn. obrzęków, teleangiektazji i żylaków czy owrzodzeń żylnych.

Istnieje kilka teorii tłumaczących rozwój PNŻ: teoria pułapki leukocytarnej, mankietów fibrynowych oraz nadlepkości krwi. [3]

Teoria pułapki leukocytarnej. Zwolnienie przepływu krwi żylniej (zastój żylny) prowadzi do rozwoju zmian właściwości reologicznych krwi i przemieszczenia elementów morfotycznych krwi do ścian naczyń. Wywołuje to nasilenie agregacji płytek krwi, erytrocytów oraz fibrynogenu, prowadząc do tworzenia przyściennych zakrzepów. Zatrzymanie leukocytów (tzw. pułapka leukocytarne), ich aktywacja oraz przemieszczenie poza naczynie prowadzi z kolei do wzrostu lepkości krwi i nasilenia oporów przepływu. W uwięzionych leukocytach zachodzą niemitochondrialne procesy oddechowe połączone z uwolnieniem wolnych rodników tlenowych oraz enzymów litycznych. Śródbłonek naczyń zostaje uszkodzony, czego skutkiem jest wzrost przepuszczalności komórek śródbłonek z następującą ucieczką płynów, obrzękiem okołonaczyniowym oraz zwężeniem ścian naczyń włosowatych. Dodatkowo w naczyniach dystalnych mikrokrażenia rozwija się zakrzepica powodująca dalsze ograniczenie przepływu i pobudzenie kolejnych leukocytów. Z uszkodzonych komórek śródbłonek uwalniane są mediatory stanu zapalnego, takie jak histamina, serotonina,



bradykinina czy prostaglandyna E₂, które prowadzą do spotęgowania procesów niszczenia otaczających tkanek. [3]

Teoria mankietów fibrynowych. W warunkach zastoju żylnego fibrynogen, białko o silnych właściwościach drażniących, znajdujące się przy ścianie naczyń i przemieszczając się poza jego światło, uszkadza otaczające tkanki. Doprowadza to do pobudzenia odkładania fibrynogenu w postaci blaszek, zwanych mankietami. Mankiety fibrynowe zbudowane są, oprócz fibryny, z lamininy, fibrynektyny, kolagenu typu I i II, monocytów, makrofagów oraz leukocytów. Struktury te, zaburzając wymianę gazową, prowadzą do postępującego uszkodzenia tkanek. [3]

Teoria nadlepkości krwi. Podkreśla ona rolę nadlepkości krwi, wynikającej ze wzmożonego przenikania płynów z naczyń do otaczających tkanek, w tworzeniu mikro- i makrozakrzepów. Wynikiem tego procesu są również zaburzenia funkcji naczyń włosowatych oraz niedotlenienie tkanek prowadzące do ich uszkodzenia. Rozwijające się w przebiegu PNŻ zaburzenia w mikrokrążeniu odpowiedzialne są ponadto za uszkodzenie układu limfatycznego. W wyniku przekroczenia wydolności drenażu limfatycznego, gromadzący się płyn tkankowy prowadzi do powstania obrzęków. Obecność niewydolności, zarówno w układzie żylnym, jak i limfatycznym kończyn dolnych, jest zjawiskiem dodatkowo komplikującym przebieg choroby. [3]

Zaburzenie odpływu krwi żyłnej z kończyny ma bezpośredni wpływ na mikrokrążenie, prowadząc do upośledzenia wymiany gazowej, aktywacji reakcji zapalnej i zakrzepicy drobnych naczyń żylnych, wzrostu przepuszczalności śródbłonna i uformowania się obrzęku. [2]

Przewlekłą niewydolność żylną podzielić można na pierwotną, występującą częściej, oraz wtórną. O pierwotnej NŻ mówi się wówczas, gdy za jej patofizjologię odpowiadają pierwotne wady budowy ściany żył i zastawek żylnych (zalicza się do nich m.in. niewykształcenie lub niedorozwój zastawek żylnych lub złożone zespoły dysplazji naczyniowej). [6,7] Wtórna postać PNŻ rozwija się jako następstwo przebytej zakrzepicy żyłnej, nowotworów żył i tkanek je otaczających, ucisku zewnętrznego czy przetoki tętniczo – żyłnej. [6]



2.3. Epidemiologia

PNŻ to choroba występująca powszechnie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się, w których dotyczy około 30-40% osób dorosłych. [8] Na podstawie badania epidemiologicznego, przeprowadzonego przez Jawień i wsp. [9], które swoim zasięgiem objęło 40 095 kolejnych pacjentów zgłaszających się do lekarzy na skutek różnych dolegliwości, stwierdzono, że łącznie we wszystkich stadiach PNŻ, choroba ta dotyczy prawie połowy dorosłych Polaków, w tym 51% kobiet i 38% mężczyzn. Występowanie żylaków stwierdza się średnio u 34% badanych (36% kobiet i 28% mężczyzn).

Najcięższe stadium niewydolności żylniej, występujące w postaci przewlekłego owrzodzenia żylnego, sprawia nadal wiele trudności leczniczych i pielęgnacyjnych. Czynne owrzodzenie żyłne w poszczególnych krajach występuje u 0,5 do 3,5% populacji. [10] W populacji polskiej czynne owrzodzenia stwierdza się u 0,5% dorosłych, natomiast leczone lub wygojone owrzodzenia u 1,5%. Nie zaobserwowano większej częstości występowania owrzodzeń żylnych wśród kobiet. [9] Współczynnik zapadalności dla owrzodzeń żylnych zawiera się w przedziale 150 – 180/ 100 tys. całej populacji i wzrasta do 300/ 100 tys. w przedziale wiekowym 61 – 70 lat oraz do 2000/ 100 tys. w wieku 80 lat. [11]

Precyzyjne określenie częstości występowania tej choroby naraża wiele problemów z uwagi na fakt, iż w literaturze często opisywane są wybrane postacie PNŻ, tj. żylaki, owrzodzenia, zmiany troficzne. Ponadto dużym utrudnieniem są także rozbieżności w nazewnictwie i definiowaniu różnych stadiów PNŻ. [12] W związku z powyższym, nie oszacowano współczynnika zapadalności dla objawów PNŻ.



2.4. Czynniki ryzyka

Czynniki predysponujące do rozwoju PNŻ:

- wiek,
 - płeć,
 - ciąża,
 - otyłość,
 - czynniki genetyczne,
 - długotrwała praca w pozycji stojącej lub siedzącej,
 - obniżenie aktywności ruchowej prowadzące do spadku sprawności pompy mięśniowej,
 - palenie tytoniu,
 - niektóre leki, zwłaszcza hormonalne,
 - zaburzenia w układzie krzepnięcia krwi (niedobór białek układu krzepnięcia, nowotwory).
- [2,9,13]

Ryzyko rozwoju niewydolności żylniej wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 50. r.ż. [9]. Potwierdzają to wyniki badań przeprowadzone w USA, gdzie PNŻ dotyka 10% kobiet i 1% mężczyzn przed 30. r.ż., natomiast wśród osób w wieku 30–70 lat stwierdza się ją u 57% mężczyzn i 77% kobiet. [14,15] Również w populacji polskiej, w grupie osób, które przekroczyły 50. r.ż. PNŻ dotyka więcej niż połowę badanych. [9]

Według większości badań, PNŻ dotyka kobiety znamienne częściej – nawet 2–6 razy w porównaniu z mężczyznami. [16,17]

Wpływ ciąży na ryzyko powstania żylaków nie jest duży. Upatruje się go w działaniu hormonów, zwłaszcza progesteronu, na ściany żył, a także we wzroście objętości krwi krążącej w układzie żylnym oraz zmianach w układzie krzepnięcia krwi. U wielu kobiet żylaki uwidaczniają się tylko podczas ciąży i zanikają po porodzie. [2]

Otyłość i brak aktywności fizycznej zwiększają ryzyko rozwoju PNŻ, szczególnie u kobiet. [9,18] Uważa się jednak, że zwiększona masa ciała jest raczej czynnikiem pogarszającym przebieg choroby niż jej pierwotną przyczyną. [18,19]

Występowanie choroby żylakowej w rodzinie podaje wielu chorych, jednak nie udało się dotychczas zidentyfikować genu i sposobu dziedziczenia tej choroby. Dziedziczona liczba



zastawek żyły odpiszczelowej, jakkolwiek osobniczo zmienna (od 3 do 18), może mieć wpływ jedynie na sprawność odpływu krwi z tej żyły. Genetycznej zależności podlega również skład biochemiczny ściany żył i struktura kolagenu. [2]

Powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka jest długotrwała pozycja stojąca lub siedząca. [2]

U mężczyzn wykazano zależność pomiędzy współistnieniem żylaków a niskim poziomem aktywności ruchowej i paleniem papierosów. [2]

Związek między działaniem hormonów – estrogenów i progesteronu – a działaniem układu żylnego jest szeroko dyskutowany. Wpływ hormonów na funkcję żył obserwuje się zarówno podczas ciąży, jak i w czasie przyjmowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). [20,21]

Estrogeny generalnie inicjują w naczyniach żylnych – zależne od endotelium – mechanizmy rozkurczowe. Sam mechanizm działania estrogenów ma najprawdopodobniej charakter zarówno receptorowy, jak i pozareceptorowy. Potwierdzono m.in., że estrogeny zmniejszają produkcję endoteliny 1 działającej naskurczowo, wpływają na funkcję kanału wapniowego – powodują usuwanie wapnia z komórek mięśniowych oraz zamykanie kanału, co doprowadza do rozkurczu naczynia. Podanie egzogennych estrogenów powoduje natomiast zwiększenie syntezy i uwalniania tlenu azotu. [22,23,24]

W badaniu Perrot-Applanat i wsp. (1995) obserwowano obecność receptorów progesteronowych w ścianie żyły odpiszczelowej u 92% kobiet i 80% mężczyzn oraz u wszystkich kobiet w wieku przedmenopauzalnym i u 80% kobiet po menopauzie [25]. Wynika z tego, że działanie progesteronu na żyły ma charakter receptorowy. Progesteron działa na żyły rozkurczająco i może przyspieszać uszkodzenie zastawek. Gęstość receptora progesteronowego w ścianach żył jest większa niż estrogenowego [25].

Najczęstszą przyczyną uszkodzenia żyły jest wystąpienie skrzepu i proces rekanalizacji żyły, powodujący zniszczenie nie tylko ściany żyły, ale także jej zastawek. W rzadkich przypadkach niewydolność żylna spowodowana jest wrodzoną nieprawidłowością ściany żyłnej, jej struktury, bądź obecnością przetoki pomiędzy tętnicą lub żyłą. [2]

Niektóre źródła jako czynnik ryzyka rozwoju PNŻ wskazują także skłonność do zaparć oraz utrudnione oddawanie stolca (będące często wynikiem spożywania pokarmów z małą zawartością błonnika), co również zwiększa ryzyko powstawania żylaków. Podwyższone



ciśnienie śródbrzusze, w trakcie defekacji, przenosi się przez żyły biodrowe na żyły kończyn dolnych, powodując stopniowe uszkodzenie ich zastawek. [2]

2.5. Rozpoznanie

Procesy patologiczne zachodzące w przebiegu PNŻ doprowadzają w konsekwencji do niewydolności zastawek żylnych. Przy wzroście ciśnienia z powodu, np. skurczu mięśni, dochodzi do patologicznego cofania się krwi z układu głębokiego do powierzchownego. Zjawisko to, noszące nazwę refluksu, wykorzystywane jest w diagnostyce PNŻ. Nowoczesne metody techniczne umożliwiają obecnie szczegółową diagnostykę PNŻ. Niemniej jednak wciąż bardzo istotnym narzędziem diagnostycznym pozostaje dokładny wywiad kliniczny, uzupełniony badaniami dodatkowymi. Należą do nich próby żyłne: objaw opukiwania (próba Schwartza), próba kaszlowa, próba Trendelenburga, próba Perthesa, próba Partta oraz próba Lintona, pomiar obwodu kończyny, oznaczenie współczynnika ABPI (ang. *ankle brachial pressure index*), badania czynnościowe oraz badanie ultrasonograficzne. [26,27,28]

- Wskaźnik ABPI

Definiowany jest jako iloraz wartości ciśnienia skurczowego krwi tętniczej mierzonego na wysokości stawu skokowego (tętnica grzbietowa stopy, tętnica piszczelowa tylna) i ramienia (tętnica ramienna) i stosowany jest w celu wykluczenia tła tętniczego owrzodzeń podudzi oraz w celu potwierdzenia istnienia nadciśnienia w układzie żylnym kończyn dolnych. [26,27]

- Badanie dopplerowskie metodą fali ciągłej

Służy do oceny układu żylnego powierzchownego i głębokiego kończyn dolnych oraz pozwala na stwierdzenie ewentualnego refluksu. Może być również wykorzystane dla określenia wskaźnika ABPI. Długość refluksu w układzie powierzchownym można określić w stopniach wg skali Hacha: dla żyły odpiszczelowej I–IV, a dla żyły odstrałkowej I–III. W odniesieniu do układu głębokiego posłużyć się można 4-stopniową skalą Kistnera. Wadami badania dopplerowskiego metodą fali ciągłej jest: brak możliwości pewnej identyfikacji niewydolnego naczynia żylnego oraz jego morfologicznej oceny. [26,27]

- Badanie dopplerowskie metodą podwójnego obrazowania (*duplex*)

Badanie to jest metodą bezpieczną, nieinwazyjną i bezbolesną, określaną mianem złotego standardu. Na podstawie badań dopplerowskich w większości przypadków możliwa jest pełna diagnostyka patologii naczyń układu żylnego kończyn dolnych, związanej z rozwojem owrzodzeń podudzi. [26,27,29] Badanie ultrasonograficzne układu żylnego kończyn dolnych przeprowadzane jest najczęściej u pacjentów w pozycji stojącej. Podczas badania możliwa jest ocena:

- morfologii i ścian naczyń żylnych,
- drożności pni naczyń żylnych,
- wydolności układu zastawkowego naczyń żylnych,
- precyzyjne określenie długości trwania patologicznego wstecznego przepływu krwi – refluksu z wykorzystaniem próby Valsalvy oraz ucisku obwodowego.

Uzupełnieniem badania dopplerowskiego metodą podwójnego obrazowania jest metoda kodowania przepływu kolorem oraz obrazowanie metodą *triplex*. [26,27,30,31] Konwergencyjne badanie dopplerowskie metodą kodowania kolorem jest połączeniem badania dopplerowskiego z funkcją kodowania kolorem i metody *power doppler* (prezentacja mocy), która pozwala na obserwację wolnego przepływu z dużą dokładnością. [26]

Inne metody badań czynnościowych [26,27]:

- flebografia – (inaczej wenografia) jest to badanie polegające na podaniu do żyły środka cieniującego (tzw. kontrastu), umożliwiającego uwidocznienie jej światła i zobrazowanie na zdjęciu rentgenowskim, [32]
- bezpośredni (krwawy) pomiar ciśnienia żylnego,
- pletyzmografia żylna – pozwala na obliczenie zmian objętości krwi znajdującej się w kończynie dolnej,
- flebodynamometria – umożliwia ocenę zaawansowania zespołu pozakrzepowego na podstawie spadku ciśnienia żylnego,
- wolumetria – pozwala na określenie zmian objętości kończyn dolnych,
- termografia – wykrywająca emisję ciepła w zakresie spektrum elektromagnetycznego,
- kapilaroskopia – polegająca na mikroskopowej ocenie pętli włosniczkowych warstw odżywczych mikrokrążenia skóry [33],



- oksymetria przezskórna (inaczej pulsoksymetria) – metoda przezskórnego oznaczania wysycenia krwi.

Wszystkie wymienione metody diagnostyczne są pomocne w ocenie stopnia niewydolności układu żylnego kończyn dolnych. Mogą one służyć do określenia zmian zarówno w samych naczyniach żylnych, jak również zjawisk zachodzących w obrębie tkanek będących następstwem PNŻ. Wprowadzenie do diagnostyki PNŻ ultrasonografii dopplerowskiej ograniczyło konieczność stosowania metod inwazyjnych. [3]

2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Najbardziej rozpowszechnioną klasyfikacją przewlekłej niewydolności żylniej jest klasyfikacja CEAP, umożliwiająca klasyfikację objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P) przewlekłej niewydolności żylniej, a także pozwalająca liczbowo określić stopień zaawansowania choroby (w postaci skali punktowej). [34]

Tabela 1. Klasyfikacja CEAP [34]

OBJAWY KLINICZNE (C)	
0	zmiany niewidoczne i niewyczuwalne
1	teleangiektazje i żylaki siatkowate
2	żylaki
3	obrzęk
4	zmiany skórne (A: przebarwienie, wyprysk, B: lipodermatosclerosis)
5	wygojone owrzodzenie
6	czynne owrzodzenie
ETIOLOGIA (E)	
E _C	zespoły wrodzone
E _P	zmiany pierwotne o nieznannej przyczynie
E _S	zmiany nabyte (wtórne) ze znanych przyczyn



LOKALIZACJA ANATOMICZNA (A)			
A _s	żyły powierzchowne	1	teleangiektazje i żylaki siatkowate
		2	żyła odpiszczelowa powyżej kolana
		3	żyła odpiszczelowa poniżej kolana
		4	żyła odstrzałkowa
		5	inne żyły powierzchowne
A _D	żyły głębokie	6	żyła główna dolna
		7	żyła biodrowa wspólna
		8	żyła biodrowa wewnętrzna
		9	żyła biodrowa zewnętrzna
		10	żyły miednicy
		11	żyła udowa wspólna
		12	żyła udowa głęboka
		13	żyła udowa powierzchowna
		14	żyła podkolanowa
		15	żyły głębokie podudzia
		16	żyły mięśniowe
A _P	żyły przesywające (perforatory)	17	żyły przesywające uda
		18	żyły przesywające podudzia
PRZYCZYNY PATOFIZJOLOGICZNE (P)			
P _R	refluks		
P _O	niedrożność		
P _{R,O}	refluks i niedrożność		

2.7. Objawy kliniczne

Do objawów PNŻ zalicza się:

- żylaki (teleangiektazje, siateczkowate poszerzenia żylna, perły żylakowe),
- obrzęki kończyn dolnych (żylna-limfatyczne),
- rumień,
- sinicę,
- dolegliwości bólowe,
- uczucie ciężkości nóg,
- nocne kurcze mięśni,
- zespół niespokojnych nóg,
- świąd, mrowienie, pieczenie skóry kończyn dolnych,
- w końcowym etapie *lipodermatosclerosis*, zmiany troficzne i uszkodzenia skóry. [3]

Niezależnie od pierwotnej przyczyny warunkującej rozwój PNŻ, procesy patofizjologiczne zachodzące w jej przebiegu mogą doprowadzić do rozwoju owrzodzeń żylnych, które są objawem zaawansowanej niewydolności w układzie żylnym. [3]



2.8. Powikłania

Nieleczona przewlekła niewydolność żylna prowadzi do rozwoju powikłań, do których zalicza się:

- zakrzepicę żylną i stany zapalne układu żylnego,
- krwotok z żyłaka,
- zakażenia (m.in.: róża i róża nawrotowa). [35]

Zakrzepica żylna i stany zapalne układu żylnego

Zapalenie żył powierzchownych w żyłakach objawia się zlokalizowanym w miejscu wystąpienia zakrzepicy bólem, powrózkowatym stwardnieniem żyły, zapaleniem tkanek w jej sąsiedztwie. Nad żyłakiem zmienionym zapalnie skóra przybiera czerwono-brązowe zabarwienie, może być obrzęknięta, pogrubiła [36].

U chorych z PNŻ nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego zakrzepicy żył głębokich. Niektóre cechy, jak obrzęk czy ból, mogą ulec jedynie nieznacznemu nasileniu. Nawet potwierdzenie obecności lub nawrotowej zakrzepicy w żyłach głębokich uprzednio zmienionych w obrazie duplex scan jest niezwykle trudne, gdyż w przebiegu pierwotnego procesu dochodzi do utrwalonych zmian morfologicznych. [35]

Krwotok z żyłaka

Krwotok z żyłaka występuje samoistnie lub podczas niewielkiego urazu okolicy zmienionej troficznie. Obraz kliniczny jest zwykle dramatyczny, gdyż wynacznieniu ulega znaczna ilość krwi żyłnej. Tak duża objętość utraconej krwi wynika z dużego nadciśnienia żylnego panującego w żyłach u chorego z PNŻ. Krwotok zazwyczaj nie jest poprzedzony bólem. [35].

Róża

Jest to zakażenie skóry i naczyń limfatycznych wywołane przez paciorkowce hemolizujące. Do inwazji tych bakterii wystarczy mikrouszkodzenie skóry. U chorych z PNŻ o wrota zakażenia jest niezwykle łatwo. Choroba rozpoczyna się zwykle osłabieniem, uczuciem rozbicia, do których wkrótce dołączają się dreszcze i wysoka gorączka. Zmiany na skórze mogą być widoczne dopiero po pewnym czasie. Pojawiają się w postaci



charakterystycznego, żywoczerwonego zabarwienia skóry, z brzegami ostro odgraniczonymi od zdrowego obszaru. Skóra staje się pogrubiała, napięta, tkliwa na dotyk.

Pierwotny obszar poszerza się, wypuszczając wypustki również ostro odgraniczone od skóry nieobjętej zapaleniem. Część chorych skarży się na ból w pachwinie, a badaniem palpacyjnym można wyczuć powiększone węzły chłonne tej okolicy. U wielu chorych epizody róży mają tendencję do nawrotu. Doprowadza to do dalszego natężenia nasilenia się obrzęku o obrzęk limfatyczny. Nawrotowa róża może doprowadzić do masywnego obrzęku i słoniowatości. [35]

2.9. Leczenie

Leczenie przewlekłej niewydolności żylniej to proces obejmujący wiele elementów składających się na całościowe podejście do pacjenta. Stosowanie wielu zróżnicowanych metod, które często uzupełniają się wzajemnie, powinno przyczynić się do złagodzenia dolegliwości pacjenta oraz opóźnienia postępu choroby. [37] Głównym celem leczniczym jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego, które leży u podstaw PNŻ. W ramach leczenia przewlekłej niewydolności żylniej kończyn dolnych wyróżnia się leczenie zachowawcze oraz leczenie inwazyjne.

Leczenie zachowawcze

W skład leczenia zachowawczego wchodzi:

- zmiana stylu życia;
- kompresjoterapia;
- drenaż limfatyczny;
- farmakoterapia.

W profilaktyce i leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej kończyn dolnych zasadnicze znaczenie przypisuje się aktywności fizycznej. Wpływa ona na obniżenie ciśnienia żylnego, zwiększa powrót żylny i nasila reabsorpcję płynu tkankowego. [38] Zaleca się także zachowanie odpowiedniej pozycji w czasie pracy, zwłaszcza unikanie długotrwałego stania i siedzenia z nogami zgiętymi pod kątem prostym w stawach kolanowych i biodrowych, ergonomiczne stanowisko pracy z pochylonym oparciem krzesła, podnózek pod stopy. [39] W ramach leczenia zachowawczego zaleca się umiarkowaną aktywność fizyczną taką jak



jogging w obuwiu tłumiącym wstrząsy, pływanie, jazda na rowerze, taniec oraz codzienne ćwiczenia kończyn dolnych. [39]

Szeroko stosowaną metodę leczenia zachowawczego niewydolności żyłnej stanowi kompresjoterapia (ang. *compression therapy*). W skład której wchodzi:

- opaski uciskowe;
- pończochy uciskowe;
- masaż pneumatyczny przerywany i sekwencyjny.

Uzasadnieniem dla korzystania z terapii uciskowej jest zwiększenie prędkości przepływu krwi żyłnej, które wpływa na poprawę refluksu żylnego a tym samym może przyczynić się do zmniejszenia obrzęku kończyn dolnych. [40, 41] Leczenie uciskowe jest wykorzystywane zarówno w profilaktyce jak i w zwalczaniu objawów PNŻ, a także jako element zwalczania przewlekłych żylnych owrzodzeń podudzi oraz jako niezbędny element po leczeniu inwazyjnym. W tym celu stosowane są opaski (bandaże) elastyczne o małej i dużej rozciągliwości oraz pończochy elastyczne. [37] Pończochy uciskowe zapobiegają zaleganiu krwi w żyłach powierzchownych i wspomagają działanie pompy mięśniowej, obniżają ciśnienie krwi oraz zapobiegają niekorzystnym zmianom w mikrokrażeniu. [39] Wyroby pończosznicze są tak skonstruowane, aby ucisk na nogę przez nie wywierany, był największy nad kostką i stopniowo zmniejszał się ku górze. W ten sposób krew żylna z łatwością odpływa z nóg do serca. Pończochy takie hamują więc postęp choroby i wyraźnie zmniejszają dolegliwości wywołane niewydolnością żył. Siłę ucisku wywieranego na nogę w okolicy kostek dobiera lekarz indywidualnie dla każdego chorego, kierując się stopniem niewydolności żyłnej. W celu dobrania pończochy dokonuje się pomiaru obwodu kończyny i jej wysokości. Ograniczeniem tej metody jest konieczność stałego jej stosowania. Zdarza się brak akceptacji pończoch uciskowych ze względów estetycznych i ich nietolerancja w okresie letnim. [37]

Zaletą stosowania terapii kompresyjnej jest możliwość stosowania u większości pacjentów – wyjątek stanowią pacjenci z ciężką niewydolnością tętnic obwodowych, u których stwierdza się współczynnik ABPI<0,5. Przeciwwskazaniami do stosowania kompresjoterapii są:

- ostre zapalenie skóry i tkanki podskórnej;
- choroby skóry z wysiękiem;



- zaawansowana niewydolność serca;
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- zniekształcenia kończyny uniemożliwiające uzyskanie precyzyjnego ucisku.

Pacjentom z przeciwwskazaniami do stosowania terapii kompresyjnej zaleca się alternatywną metodę tzw. przerywaną kompresję pneumatyczną (ang. *intermittent pneumatic compression*, IPC), która polega na wykonywaniu cyklicznego ucisku kończyny za pomocą dwuwarstwowego rękawa napełnionego powietrzem do ciśnienia ustalonego przez automatycznie sterowaną pompę. [42]

W niewydolności żylny jako leczenie zachowawcze stosuje się także fizjoterapię, do której zalicza się głównie: masaż ręczny, drenaż limfatyczny oraz leczenie uzdrowiskowe. [43]

Leczenie zachowawcze owrzodzeń żylnych jak i żylaków powstałych na skutek niewydolności żylny obejmuje także leczenie farmakologiczne. Ze względu na duże zróżnicowanie pod względem objawów, stopnia zaawansowania, rodzaju patologii, klinicznej manifestacji PNŻ czy uwarunkowań natury psychospołecznych, farmakoterapia może odgrywać różną rolę: od zasadniczej do jedynie wspomagającej leczenie. Celem farmakoterapii jest przede wszystkim zapobieganie zmianom w składzie krwi, zmniejszenie lepkości krwi, poprawa drenażu limfatycznego oraz ochronne działanie na makrokrążenie (zastawki żylny). [44] Dzięki temu dochodzi do zmniejszenia uczucia „ciężkich nóg”, pieczenia, mrowienia, parestezji czy kurczów nocnych, obrzęków.

Farmakoterapia obejmuje stosowanie leków flebotropowych, które osłabiają makrokrążeniowe zmiany w ścianie żylny powodujące żylny zaburzenia hemodynamiczne prowadzące do nadciśnienia żylny. Wśród wskazań do stosowania leków flebotropowych wymienia się:

- subiektywne objawy przewlekłej niewydolności żylny (obrzęk, ból, uczucie ciężkości kończyn dolnych, kurcze nocne, uczucie niespokojnych nóg);
- niewielkie żylaki;
- zespół pozazakrzepowy;
- objawy niewydolności żylny związane z ciążą;
- przewlekłe żylny owrzodzenia podudzi. [44]



Leki flebotropowe są heterogenną grupą leków pochodzenia roślinnego lub syntetycznego, do których zalicza się następujące kategorie leków:

- benzopirony;
- saponiny;
- wyciągi z innych roślin;
- produkty syntetyczne.

W poniższej tabeli zestawiono klasyfikację leków flebotropowych stosowanych w przewlekłej niewydolności żylną podudzi.

Tabela 2. Klasyfikacja leków flebotropowych [27, 45]

Produkty naturalne	Produkty syntetyczne
Benzopirony: <ul style="list-style-type: none">• a-benzopirony:<ul style="list-style-type: none">○ Umbelliferon○ Kumaryny○ Eskuletyn○ Dikumarol (doustne antykoagulanty)• g-benzopirony (flawonoidy):<ul style="list-style-type: none">○ Flawony i flawonole: diosmina, diosmentin, rutyna i pochodne, O-(b-hydroksyetyl) rutozydy (HR lub okserutyny)○ Flawany i flawanony: hesperydyna, hesperytyna, katechina	<ul style="list-style-type: none">• Tribenozyd• Dobesylan wapnia• Naftazon• Benzaron
Saponiny: <ul style="list-style-type: none">• Escyna, wyciągi z kasztanowca• Ruskozydy — wyciągi z <i>Ruscus</i>	
Wyciągi z innych roślin: <ul style="list-style-type: none">• Antocyjanosydy — wyciągi z jeżyn• Proantocyjanidole — wyciągi z pestek winogron• <i>Ginkgo biloba</i>	

Leki flebotropowe to grupa preparatów o nie do końca poznanym mechanizmie działania. Mogą one oddziaływać na mikrokążenie poprzez blokowanie przylegania i aktywacji leukocytów, hamowanie uwalniania mediatorów zapalnych, zmniejszenie przepuszczalności i kruchości naczyń włosowatych, zmniejszanie lepkości krwi oraz poprawę dostarczania tlenu do tkanek. W przypadku diosminy, jej działanie polega na uszczelnianiu naczyń



w mikrokrążeniu oraz wywieraniu działania przeciwzapalnego, hamującego, uwalnianie mediatorów procesu zapalnego. Ponadto, diosmina poprawia odpływ chłonki wskutek zmniejszenia przekroju naczyń, obniżenia ciśnienia limfatycznego, zwiększenia liczby czynnych naczyń limfatycznych i przyspieszenia przepływu chłonki. [43, 46]

Diosmina obecna jest na rynku w dwóch postaciach – zmikronizowanej i niezmikronizowanej. Pierwszy w Europie preparat niezmikronizowanej diosminy został wprowadzony na rynek w 1971 roku. Badania prowadzone nad farmakokinetyką leku doprowadziły do opracowania zmikronizowanej postaci leku, o lepszym stopniu wchłaniania z przewodu pokarmowego, zwiększając tym samym skuteczność terapeutyczną. [47]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Farmakopei Europejskiej (wersja 7.0) [48], diosmina obecna w produktach leczniczych zawiera w sumie ok. 10% zanieczyszczeń pochodnymi flawonoidowymi w przeliczeniu na hesperydynę. Zgodnie z powyższym, w przypadku produktów leczniczych, których moc wynosi co najmniej 500 mg diosminy, zapis składu frakcji flawonoidowej przedstawiany jest w formie 500 mg diosminy (90%) lub 450 mg diosminy + 50 mg zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę (w APD zastosowany został uproszczony zapis: 450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny). Sama hesperydyna nie ma natomiast monografii w Farmakopei Europejskiej oraz nie jest traktowana jako substancja czynna produktów leczniczych zawierających diosminę, a jedynie jako zanieczyszczenie.

Zaliczane do flawonoidów pochodne rutyny wykazują działanie osłaniające wobec ścian naczyń włosowatych. Poprzez zmniejszanie przepuszczalności małych naczyń wpływają także na ograniczenie obrzęków, powodując tym samym zwiększenie elastyczności i napięcia naczyń krwionośnych. [44] Wpływ na drobne naczynia włosowate wykazuje także eskulina, która dzięki hamowaniu aktywności hialuronidazy poprawia szczelność i elastyczność naczyń. Ponadto działanie przeciwsiętkowe, przeciwobrzękowe i zwiększające kurczliwość naczyń żylnych wykazuje escyna, czynny biologicznie składnik owoców kasztanowca. [44]

Preparaty syntetyczne charakteryzują się działaniem przeciwwysiękowym, przeciwzapalnym, a także zwiększają dynamikę krążenia i zmniejszają zastój krwi żyłnej. Przykładem produktu syntetycznego jest dobesyłan wapnia, który poprawia czynność śródbłonna naczyń, zwiększa opór naczyń włosowatych i zmniejsza ich przepuszczalność. Zmniejsza także



nadmierną lepkość krwi i osocza oraz hamuje rozpad kolagenu. Usprawnia mikrokrążenie i pośrednio zwiększa drenaż limfatyczny. [44]

Leki flebotropowe stosowane zewnętrznie mają najczęściej postać kremów i żeli, a poprzez wchłanianie wywierają efekt zmniejszający głównie subiektywne odczucia pacjenta. Stosując je, należy zachować ostrożność zwłaszcza u pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu owrzodzeń żylnych podudzi, ponieważ prawdopodobieństwo wywołania nadwrażliwości kontaktowej jest większe. Częstym powikłaniem leczenia miejscowego jest alergiczny wyprysk skórny. [44]

Leczenie zachowawcze pacjentów zakwalifikowanych jako C5-C6 według klasyfikacji CEAP, czyli pacjentów z owrzodzeniami obejmuje także stosowanie opatrunków. Na rynku dostępne są różne rodzaje materiałów opatrunkowych, w tym opatrunki hydrokoloidowe, piankowe, alginianowe, hydrożelowe. Przegląd 42 randomizowanych badań klinicznych z udziałem ponad 1000 pacjentów pozwala stwierdzić, że nie istnieją dowody naukowe wykazujące przewagę któregośkolwiek z rodzajów opatrunków w odniesieniu do liczby wygojonych owrzodzeń. [49] Wybór opatrunku stosowanego w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi winien zostać oparty na koszcie, łatwości stosowania, preferencji pacjenta i lekarza. [50]

Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi powstałych na skutek przewlekłej niewydolności żylniej obejmuje także stosowanie pentoksyliny, leku z grupy metyloksantyn. Pentoksylina zwiększa przepływ krwi przez naczynia kończyn oraz naczynia mózgowe, a także zmniejsza lepkość krwi i zmienia metabolizm krwinek czerwonych. Badania wskazują, że stosowanie pentoskiyliny w połączeniu z kompresją wykazuje wyższą skuteczność wyrażoną stopniem gojenia się ran w porównaniu do samej kompresjoterapii. [51]

Leczenie inwazyjne

Oprócz metod zachowawczych stosowanych w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej stosuje się także metody inwazyjne. Do inwazyjnych metod leczenia żylaków kończyn dolnych należą:

- wysokie podwiązanie żyły odpiszczelowej;
- usunięcie (ang. *stripping*) żyły odpiszczelowej (podskórne usunięcie żyły na całej długości, przy użyciu giętkiej sondy przeprowadzonej przez światło żyły);



- skleroterapia (polega na podaniu do światła żyły drogą iniekcji środka, który spowoduje jej zamknięcie);
- selektywne podwiązanie niewydolnych żył przesywających;
- endoskopowe lub otwarte podpowięziowe przecięcie żył przesywających;
- kriochirurgia żyłaków (wymrażanie żyłaków kończyn dolnych);
- naprawa zastawek żylnych;
- przeszczep odcinka żyły;
- zakładanie opaski na żyły z niewydolnymi zastawkami (ang. *banding*). [44]

Do najnowszych metod leczenia żyłaków kończyn dolnych zalicza się:

- termoablację falami o częstotliwości radiowej (jest nowoczesną metodą leczenia niewydolnych naczyń żylnych, polegającą na zamykaniu chorych żył przy użyciu urządzenia EVRF (ang. *Endo Venous Radio Frequency*) emitującego fale o częstotliwości fal radiowych);
- wewnątrzżylną koagulację laserem (nakłucie żyły i umiejscowienie w niej w odpowiednim miejscu cienkiego włókna laserowego – światłowodu, który emitując ciepło powoduje zamykanie się niewydolnej żyły);
- flebektomię wspomaganą mechanicznie (polega na usunięciu żyłaków i pni żylnych biegnących podskórnie, za pomocą specjalnych haczyków i kleszczyków z małych, licznych cięć skórnych);
- piankę obliterującą (polega na podaniu spienionego środka obliterującego drogą iniekcji pod kontrolą USG do światła żyłaka, powoduje to trwalsze zamknięcie żył, także żył większych. [44]

Niewydolność układu powierzchownego jest, obok przewlekłej niewydolności żył głębokich, odpowiedzialna za powstanie owrzodzeń goleni. Potwierdza to poprawa warunków hemodynamicznych krążenia żylnego po podwiązaniu ujścia odpiszczelowo-udowego i usunięciu niewydolnej żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej. Jednakże u większości chorych z owrzodzeniem żylnym goleni trudno jest przypisać przyczynę zaburzeń hemodynamicznych jedynie niewydolności żył układu powierzchownego. Stąd też, w operacyjnym leczeniu owrzodzeń żylnych wskazane jest łącznie z usunięciem niewydolnych żył powierzchownych podwiązanie niewydolnych perforatorów. [53] Operacja



ta znosi nadciśnienie żyłne, a tym samym umożliwia skuteczne wygojenie owrzodzenia. Obok klasycznego zabiegu wysokiego podwiązania i odcinkowego usunięcia niewydolnej żyły odpiszczelowej, w ostatnich latach znaczną popularność zyskało zaopatrywanie układu powierzchownego metodami ablacji termicznej. Wewnątrzżylna terapia laserowa (ang. *endovenous laser therapy*, EVLT) zamyka żyłę odpiszczelową energią termiczną emitowaną przez światło laserowe. Także ciepło wykorzystywane jest w termoablacji energią emitowaną przez fale o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*). Obie techniki charakteryzują się wysoką skutecznością (zamknięcie żyły odpiszczelowej), którą potwierdzono w kilkuletnich obserwacjach. [53] Zamknięcie żyły odpiszczelowej za pomocą skleroterapii piankowej, mimo wysokiej skuteczności, zostaje aktualnie wypierane przez metody termoablacyjne, ale leczenie obliteracyjne nadal znajduje zastosowanie w leczeniu miejscowym żylaków. Do zamknięcia niewydolnych żył przeszywających zaleca się ich podpowięziowe endoskopowe chirurgiczne przecięcie, a także celowaną (pod kontrolą USG) skleroterapię oraz termoablację. Rozległe zabiegi chirurgiczne układu głębokiego, pomostowanie omijające niedrożność, przeszczepy zastawek żylnych, są obecnie wykonywane w wyjątkowych przypadkach. Nową opcją leczniczą jest także wewnątrznaczyniowe leczenie zespołu pozakrzepowego, zwłaszcza zwężeń i niedrożności układu głębokiego. Angioplastyka balonowa i wszczepienie stentu do żyły biodrowej poszerza możliwości lecznicze, ale ostateczne ugruntowanie metody wymaga dalszych badań i obserwacji długoterminowych. [53]

Ostatnią opcją postępowania zabiegowego jest zastosowanie przeszczepu skóry celem przyspieszenia gojenia owrzodzenia. Skuteczność zabiegu zależy od właściwego przygotowania rany, dla zapewnienia optymalnych warunków wygojenia się przeszczepu. Najczęściej stosuje się przeszczep skóry pośredniej grubości. Płat skóry pobrany (najczęściej z uda) za pomocą dermatomu, nacina się w postać siatki specjalnym przyrządem zwanym siatkownicą, nakłada i przyszywa na chirurgicznie oczyszczone owrzodzenie. [53]

W ramach leczenia zaawansowanych owrzodzeń żylnych podudzi stosuje się także rekombinowane czynniki wzrostu, takie jak płytkopochodny czynnik wzrostu beta (PDGF-beta, bekaplermin), czynnik wzrostu granulocytów/makrofagów (GM-CSF), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) oraz substytuty skóry zawierające preparaty keratynocytów, fibroblastów z białkami macierzy pozakomórkowej (HP802- 247, Apligraf®, Dermagraft®,

Integra®). Badania kontrolowane I i II fazy wskazują na możliwe przyspieszenie gojenia się owrzodzeń przy zastosowaniu w opatrunku PDGF-beta czynnika wzrostu keratynocytów czy GM-CSF podawanego śródskórnym. [53] Odpowiedniki ludzkiej skóry, aplikowane na owrzodzenie żylną, stosowane łącznie z kompresjoterapią, wykazują przewagę nad kompresjoterapią. Skuteczność mierzona odsetkiem owrzodzeń, które uległy wygojeniu jest szczególnie widoczna w odniesieniu do owrzodzeń głębokich, o powierzchni przekraczającej 1 cm², oraz utrzymujących się powyżej 6 miesięcy. Miejscowe podawanie czynników wzrostowych nadal znajduje się w fazie eksperymentu klinicznego, ograniczeniem w szerszym użyciu substytutów skóry jest wysoka cena preparatów. Istnieją również opisy przyspieszonego gojenia się owrzodzeń przy miejscowym stosowaniu ludzkiej błony owodniowej, natomiast dotychczasowe doświadczenia wskazują na brak efektów klinicznych związanych ze stosowaniem preparatów płytek krwi. [53]



3. WYTYCZNE I STANDARDY POSTĘPOWANIA W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ

Na potrzeby APD przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej przy wykorzystaniu strategii wyszukiwania ukierunkowanej na identyfikację wytycznych i standardów postępowania (ang. *clinical practice guidelines*) w leczeniu przewlekłej niewydolności żylnnej.

Odnaleziono następujące dokumenty:

- wytyczne NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), dotyczące postępowania w przypadku żylaków kończyn dolnych, 2013
- Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie leczenia owrzodzeń żylnych łydki, Polskie Towarzystwo Leczenia Ran, 2011;
- wytyczne *Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum*, dotyczące postępowania w przypadku żylaków z towarzyszącą przewlekłą chorobą żylną, 2011
- wytyczne *Australian Wound Management Association* i *New Zealand Wound Care Society* dotyczące prewencji i postępowania w owrzodzeniach żylnych kończyn dolnych, 2011;
- rekomendacje *Venous Forum of the Royal Society of Medicine*, dotyczące postępowania w przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych, 2011;
- wytyczne SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), dotyczące postępowania w przewlekłych owrzodzeniach żylnych, 2010.

NICE – wytyczne postępowania w żylakach kończyn dolnych, 2013 [52]

Dokument zawiera wytyczne dotyczące diagnozowania i postępowania terapeutycznego w przypadku żylaków kończyn dolnych.

Zgodnie z wytycznymi, do leczenia naczyniowego powinni być kierowani pacjenci, u których występują:

- pierwotne lub nawracające żylaki;



- zmiany skóry kończyn dolnych, takie jak egzema lub przebarwienia spowodowane przewlekłą niewydolnością żylną;
- zakrzepica żył powierzchownych (charakteryzująca się występowaniem twardych, bolesnych żył) i podejrzenie upośledzenia pracy żył;
- owrzodzenie żyłne kończyn dolnych.

W celu zdiagnozowania żylaków kończyn dolnych należy wykonać USG duplex, natomiast w postępowaniu terapeutycznym należy podjąć następujące działania interwencyjne:

- ablacja (laserowa lub o wysokiej częstotliwości radiowej);
- skleroterapia piankowa (ang. *ultrasound-guided foam sclerotherapy*) – w przypadku gdy ablacja nie może być zastosowana;
- leczenie operacyjne (w przypadku braku możliwości zastosowania skleroterapii piankowej).

Nie zaleca się stosowania kompresyjnych wyrobów pończosznicznych w leczeniu żylaków, chyba że zastosowane leczenie interwencyjne jest nieodpowiednie. Bandaże kompresyjne oraz pończochy uciskowe nie powinny być stosowane dłużej niż przez 7 dni po zastosowaniu wyżej wymienionych interwencji.

Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie leczenia owrzodzeń żylnych goleni, Polskie Towarzystwo Leczenia Ran, 2011 [53]

Dokument obejmuje podstawowe informacje dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka, patofizjologii, symptomatologii klinicznej oraz diagnostyki owrzodzeń żylnych goleni. Szczególny nacisk został położony na ustalenie etiologii owrzodzenia i odpowiednie postępowanie przyczynowe.

Do skutecznych metod przyspieszających gojenie się owrzodzeń żylnych zalicza się kompresjoterapię, farmakoterapię pentoksyfiliłą i sulodeksydem, metody chirurgiczne usuwania żył powierzchownych i zamykania niedrożnych żył łączących.

Miejscowe leczenie owrzodzeń żylnych goleni należy prowadzić zgodnie ze strategią TIME, uwzględniającą opracowanie tkanek, kontrolę zakażenia rany, utrzymanie jej właściwej wilgotności i stymulację naskórkowania. W celu przyspieszenia procesu gojenia szczególnie przydatne są specjalistyczne opatrunki. U niektórych pacjentów może pojawić się



konieczność podawania ogólnoustrojowo antybiotyków i środków przeciwbólowych. Autorzy dokumentu zwracają uwagę na istotne znaczenie edukacji pacjenta oraz prewencję wtórną, obejmującą modyfikację stylu życia.

Poniżej zestawiono zalecenia główne dotyczące diagnostyki oraz postępowania terapeutycznego w owrzodzeniach żylnych goleni:

- Zaleca się przeprowadzenie dokładnej diagnostyki przyczynowej wraz z rozpoznaniem różnicowym i dokonanie miejscowej oceny rany.

W ramach powyższego, zaleca się wykonanie badania duplex-Doppler, czyli ultrasonografię z podwójnym obrazowaniem oraz ocenę tętna na tętnicy grzbietowej i piszczelowej stopy oraz pomiar wskaźnika kostka/ramię (ABPI). Wyniki znajdujące się poza wartościami prawidłowymi (0,9–1,3) nakazują dalszą diagnostykę i konsultacje ze specjalistami. W przypadku wartości $<0,9$ należy rozważyć występowanie miażdżycy tętnic obwodowych, a w przypadku wartości $>1,3$ istnieje podejrzenie angiopatii cukrzycowej.

- Leczenie owrzodzeń żylnych goleni należy rozpocząć od terapii uwzględniającej ich przyczyny, wykorzystując metody zachowawcze i zabiegowe (ocena i leczenie miejscowe nie mogą stanowić odrębnej i jedynej strategii postępowania z raną).
- W leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi zaleca się stosowanie kompresjoterapii wielowarstwowej.

Kompresjoterapia może skutecznie zredukować nadciśnienie żyłne i stanowi „złoty standard” leczenia owrzodzeń żylnych. Metoda ta, daje największy wskaźnik wygojeń owrzodzeń żylnych. Przy współistnieniu cukrzycy, leczenie za pomocą kompresji możliwe jest jedynie przy braku objawów przedmiotowych neuropatii i/lub angiopatii pod kontrolą personelu specjalistycznego (wyłącznie kompresja o wartości niższej niż 20 mmHg).

- Potwierdzone w badaniach przyspieszenie gojenia owrzodzeń można uzyskać przy pomocy pentoksyfiliny, sulodeksydu, zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidowej oraz prostaglandyn (zasady farmakoterapii w owrzodzeniach żylnych goleni nie są jednoznacznie ustalone).



- Leczenie bólu jest szczególnie istotne wśród pacjentów z owrzodzeniem żylnym (powinno obejmować postępowanie niefarmakologiczne oraz stosowanie analgetyków ogólnie i miejscowo).
- Chirurgia układu powierzchownego (wysokie podwiązanie żyły, odcinkowe usunięcie niewydolnej żyły odpiszczelowej, wewnątrz-żylna terapia laserowa, skleroterapia piankowa, pomostowanie omijające niedrożność, przeszczepy zastawek żylnych) w połączeniu z leczeniem uciskowym są równie efektywne jak kompresjoterapia.
- Leczenie rehabilitacyjne – usprawnianie pompy mięśniowej oraz ruchomości stawów.
- Miejscowe leczenie owrzodzeń żylnych należy prowadzić zgodnie z założeniami wypracowanymi przez grupę ekspertów Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran oraz strategię TIME, zawierającą następujące elementy, które należy uwzględnić podczas każdorazowego zaopatrywania rany:
 - opracowanie tkanek (T – ang. *tissue debridement*); przed zastosowaniem opatrunku należy oczyścić łożysko owrzodzenia, usuwając z jego powierzchni czynniki opóźniające gojenie;
 - kontrolę zakażenia rany i zapalenia (I – ang. *infection and inflammation control*); należy kontrolować równowagę mikrobiologiczną rany i zapobiegać rozwojowi zakażenia;
 - utrzymanie optymalnej wilgotności rany (M – ang. *moisture balance*); w owrzodzeniach ziarninujących należy stosować opatrunki regulujące poziom wilgotności w ranie;
 - pobudzenie naskórkowania, brzeży rany (E – ang. *epidermization stimulation, edges*); zaleca się każdorazowe opracowanie brzegów rany i stosowanie specjalistycznych opatrunków chroniących naskórek i brzeg rany przed uszkodzeniem.
- Należy systematycznie monitorować postęp procesu gojenia oraz oceniać efektywność stosowanych metod terapeutycznych.
- Jeśli owrzodzenie nie wykazuje tendencji do gojenia, należy zasięgać opinii specjalistów z innych dziedzin.



- Dane pochodzące z badań kontrolowanych I i II fazy wskazują na możliwe przyspieszenie gojenia się owrzodzeń przy zastosowaniu opatrunku PDGF-beta, czynnika wzrostu keratynocytów czy GM-CSF podawanego śródskórnice.
- Należy dążyć do wzmacniania funkcji ochronnych i poprawiać stan skóry wokół owrzodzeń.
- Przed podjęciem i w czasie leczenia należy oceniać stan odżywienia chorego (w razie konieczności wskazać odpowiednią dietę wspomagającą proces gojenia).
- We wszystkich czynnościach związanych z opieką nad raną konieczne jest podjęcie działań zapobiegających zakażeniu.
- Edukacja chorych i ich rodzin jest niezbędnym elementem kompleksowej opieki nad chorym z owrzodzeniem żylnym goleni.
- Po wyleczeniu owrzodzenia należy prowadzić działania profilaktyczne zapobiegające nawrotom.

Najskuteczniejszą formą zapobiegania ponownemu owrzodzeniu będą wielokierunkowe działania profilaktyczne, takie jak:

- dostosowanie trybu życia, w tym aktywności zawodowej, do wydolności kończyny;
- kontynuacja stosowania kompresjoterapii;
- bandażowanie lub nakładanie odpowiednio dobranych podkolanówek/pończoch;
- w celu zachowania higieny i możliwości prania pończoch, choremu należy zapewnić jednocześnie 2 pary produktu;
- w przypadkach niewydolności układu powierzchownego u chorych z niewielkim ryzykiem powikłań okołoperacyjnych wskazany jest odpoczynek z uniesionymi kończynami kilka razy w ciągu dnia;
- należy unikać długiego stania i siedzenia z opuszczonymi w bezruchu kończynami;
- należy unikać urazu w miejscu wygojonego owrzodzenia.



Wytyczne *Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum*, dotyczące postępowania w przypadku żylaków z towarzyszącą przewlekłą chorobą żylną, 2011 [54]

Dokument zawiera wytyczne praktyki klinicznej w zakresie opieki nad pacjentami z żylakami kończyn dolnych, a także zalecenia dotyczące postępowanie terapeutycznego w zaawansowanej przewlekłej chorobie żylny (ang. *chronic venous disease*, CVD), z występującymi obrzękami, zmianami skórnymi lub owrzodzeniami żylnymi. Poniżej zestawiono główne rekomendacje wraz ze stopniem i poziomem doniesień naukowych. W ramach dokumentu zaleca się:

- Przeprowadzenie pełnego wywiadu i badania fizykalnego z uzupełnieniem o badanie duplex USG żył powierzchownych i głębokich wśród chorych z żylakami lub z zaawansowaną chorobą żylną (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień naukowych A).
- Stosowanie klasyfikacji CEAP u pacjentów z CVD (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień naukowych A).
- Stosowanie *Revised Venous Clinical Severity Score* do oceny wyników leczenia (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień naukowych B).
- Stosowanie diosminy, hesperydyny, rutyny, sulodeksydu, zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidów, escyny wśród pacjentów z bólem i obrzękiem spowodowanym przewlekłą chorobą żylną w krajach, w których wymienione substancje są dostępne (stopień rekomendacji 2, poziom doniesień B).
- Stosowanie pentoksyfiliny lub zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidów (jeżeli są dostępne) w połączeniu z kompresją w celu przyspieszenia gojenia owrzodzeń żylnych (stopień rekomendacji 2, poziom doniesień B).
- Stosowanie umiarkowanego ucisku kompresji (20 do 30 mmHg) u pacjentów z objawami żylaków (stopień rekomendacji 2, poziom doniesień C).
- Stosowanie kompresjoterapii u pacjentów z objawami żylaków nie zaleca się tej metody jako podstawowego leczenia jeśli pacjent kwalifikuje się do ablacji żyły odpiszczelowej (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień B).



- Stosowanie kompresjoterapii jako podstawowego leczenia wspomagającego gojenie owrzodzeń żylnych (stopień rekomendacji 1, stopień doniesień B).
- Stosowanie kompresjoterapii jako leczenia uzupełniającego do powierzchniowej ablacji żył w zapobieganiu nawrotom choroby (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień A);
- Wykonanie ablacji żył powierzchniowych w celu zminimalizowania prawdopodobieństwa nawrotu owrzodzeń żylnych (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień A).
- Wykonanie ablacji termicznej prądem o częstotliwości radiowej lub laserowej w leczeniu niewydolności żyły odpiszczelowej wielkiej (ang. *great saphenous vein*); (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień B).
- Wykonanie skleroterapii piankowej (ang. *ultrasound guide foam sclerotherapy*) lub płynowej w leczeniu teleangiektazji oraz żylaków i żył siatkowatych (stopień rekomendacji 1, poziom doniesień B).

Wytyczne *Australian Wound Management Association* i *New Zealand Wound Care Society* dotyczące prewencji i postępowania w owrzodzeniach żylnych kończyn dolnych, 2011 [55]

Wytyczne przedstawiają kompleksowe informacje dotyczące diagnozowania, postępowania terapeutycznego i zapobiegania owrzodzeniom żylnym kończyn dolnych, które opracowano w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.

Poniżej przedstawiono główne zalecenia wraz z podaniem stopnia rekomendacji. W ramach wytycznych autorzy wskazują na konieczność zapobiegania rozwojowi owrzodzeń kończyn dolnych z naciskiem na działania profilaktyczne zapobiegające nadciśnieniu żylnemu. Mając powyższe na względzie należy:

- zapobiegać powstawaniu zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*);
- promowanie dostępu do chirurgii naczyń oraz flebologii;



- w razie braku przeciwwskazań zaleca się zastosowanie terapii uciskowej, w celu zapobiegania początkowemu rozwojowi owrzodzeń kończyn dolnych w grupach ryzyka.

Autorzy dokumentu wskazują na konieczność przeprowadzenia kompleksowej oceny wszystkich chorych z owrzodzeniami kończyn dolnych przez personel medyczny odpowiednio przeszkolony w tym zakresie. Kompleksowa ocena owrzodzeń kończyn dolnych powinna być prowadzona w regularnych odstępach czasu w oparciu o klasyfikację CEAP. U pacjentów, u których obserwuje się nietypowe zmiany skórne bądź niegojenie owrzodzeń zaleca się rozważenie wykonania biopsji. Dokument zawiera także zalecenia dotyczące postępowania w przypadku bólu towarzyszącego owrzodzeniom kończyn dolnych. W celu zmniejszenia bólu związanego z oczyszczaniem owrzodzeń zaleca się zastosowanie kremu EMLA® (substancje czynne: lidokaina, prylokaina); (stopień A). Zaleca się także zastosowanie elektroterapii w celu redukcji bólu towarzyszącego owrzodzeniom kończyn dolnych (stopień C).

Poniżej zestawiono zalecenia główne dotyczące postępowania w owrzodzeniach kończyn dolnych:

- Należy zoptymalizować odżywianie i nawodnienie pacjenta wspomagające proces gojenia owrzodzeń.
- Zaleca się stosowanie opatrunków *Cadexomer iodine* do wspomagania gojenia owrzodzeń, przy wzroście obciążenia mikrobiologicznego (*Cadexomer iodine* nie powinien być stosowany dłużej niż trzy miesiące bez przerwy i należy je stosować tylko w przypadku ciężkiego zakażenia rany); stopień rekomendacji B.
- Nie zaleca się stosowania wyrobów ze srebrem (stopień C) i z miodem (stopień A) z powodu braku udowodnionej skuteczności klinicznej.
- Nie zaleca się stosowania miejscowych środków przeciwbakteryjnych jako standardowej metody pielęgnacji owrzodzeń bez klinicznych objawów infekcji (stopień B).
- Antybiotyki ogólnoustrojowe nie powinny być stosowane jako standardowa metoda pielęgnacji owrzodzeń, które nie wykazują żadnych objawów klinicznych zakażenia (stopień B).



- Zaleca się rozważenie stosowania opatrunków lub bandaży nasączonych tlenkiem cynku w celu zapewnienia komfortu pacjentom.
- Zaleca się miejscowe stosowanie sulfonowanego oleju łupkowego (ang. *pale sulphonated shale oil*) w celu wspomaganego gojenia się owrzodzeń (stopień C).
- W razie braku przeciwwskazań zaleca się stosowanie terapii uciskowej do wspomaganego gojenia owrzodzeń (stopień B).
- W razie braku przeciwwskazań zaleca się stosowanie pentoksyfiliny w celu wspomaganego procesu gojenia (stopień B).
- Gdy nie ma przeciwwskazań, zaleca się stosowanie zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidowej w celu skrócenia czasu gojenia owrzodzeń (stopień C).
- Zaleca się stosowanie ciągłej terapii uciskowej mającej na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu owrzodzeń kończyn dolnych (stopień B).
- Zaleca się także rozważenie przeszczepu skóry, która nie poddaje się procesom gojenia przez dłuższy okres czasu (stopień B).

Rekomendacje *Venous Forum of the Royal Society of Medicine*, dotyczące postępowania w przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych, 2011 [56]

Celem dokumentu było zapewnienie wysokiej jakości i opartych na dowodach naukowych zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych, w tym także żyłakach. Autorzy dokumentu rekomendują stosowanie klasyfikacji CEAP jako międzynarodowego systemu klasyfikacji pacjentów z PNŻ.

Obecne opcje lecznicze pacjentów z PNŻ zawierają:

- leczenie zachowawcze z naciskiem na terapię kompresyjną;
- chirurgię;
- ablację laserową (ang. *endovenous laser ablation*, EVLA) lub ablację o wysokiej częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*, RFA);
- skleroterapię (ang. *ultrasound guided foam sclerotherapy*, UGFS).

RFA, EVLA oraz UGFS posiadają wiele potencjalnych korzyści nad standardowymi zabiegami chirurgicznymi. Mogą być przede wszystkim wykonywane w ramach



ambulatoryjnej opieki zdrowotnej w znieczuleniu miejscowym oraz pozwalają na szybszy powrót do aktywności dnia codziennego.

Poniżej zestawiono zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego dla pacjentów C1-C3 według klasyfikacji CEAP:

- U większości tych pacjentów zaleca się utratę wagi, aktywność fizyczną oraz stosowanie wyrobów pończoszniczych.
- Pacjenci z obrzękiem (klasa C3) powinni być kierowani do chirurga naczyniowego w celu oceny klinicznej i wykonania USG duplex.
- Pacjenci z zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych powinni być kierowani do opieki zdrowotnej.

Poniżej zestawiono zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego dla pacjentów C4-C6 według klasyfikacji CEAP:

- Pacjenci ze stopniem C4 oraz pacjenci z podejrzeniem przewlekłego owrzodzenia żylnego w przeszłości (pacjenci C5) powinni być kierowani do chirurga naczyniowego w celu oceny klinicznej i wykonania USG duplex.
- Pacjenci z owrzodzeniem skóry, które nie poddaje się procesowi gojenia w ciągu dwóch tygodni (C6) powinni być kierowani do chirurga naczyniowego.

Wytyczne SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) dotyczące postępowania w przewlekłych owrzodzeniach żylnych nóg, 2010 [57]

Dokument zawiera oparte na dowodach naukowych rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego w przewlekłych owrzodzeniach żylnych kończyn dolnych, a także zalecenia dotyczące oceny ryzyka i zapobiegania nawrotom choroby. Przewlekłe owrzodzenia żyłne podudzi zdefiniowano jako otwarte zmiany skórne między kolanem a stawem skokowym, utrzymujące się przez co najmniej cztery tygodnie.

Poniżej zestawiono rekomendacje główne (wraz ze stopniem rekomendacji i poziomem doniesień). Na podstawie wytycznych zaleca się stosowanie:

- Prostych, nieprzylegających opatrunków w leczeniu owrzodzeń żylnych nóg (stopień rekomendacji A).



- Wysoko-kompresyjnych bandaży rutynowo stosowanych w leczeniu owrzodzeń żylnych nóg (stopień rekomendacji A).
- W celu poprawy gojenia owrzodzeń żylnych zaleca się stosowanie pentoksyfiliny w dawce 400 mg trzy razy na dobę przez okres do sześciu miesięcy (stopień rekomendacji A).
- W celu zapobiegania nawrotom choroby zaleca się stosowanie wyrobów pończoszniczych poniżej kolana (stopień rekomendacji A).
- U wszystkich pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem kończyn dolnych zaleca się oznaczenie współczynnika ABPI przed zastosowaniem leczenia.
- Terapia kompresyjna może być bezpiecznie stosowana u pacjentów z owrzodzeniami podudzia z ABPI $\geq 0,8$ (stopień rekomendacji D).
- Pacjenci z ABPI z $<0,8$ powinni być kierowani do specjalistycznej opieki zdrowotnej w celu oceny stanu naczyń krwionośnych (stopień rekomendacji D).
- Pulsoksymetria nie jest rutynowo zalecana, ale może być pomocniczym narzędziem badawczym w specjalistycznych klinikach leczenia owrzodzeń podudzia.

U pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych, z zapaleniem skóry oraz z wypryskami skórnymi należy rozważyć wykonanie tzw. testu płatkowego (ang. *patch test.*); stopień rekomendacji D. U pacjentów z niegojącymi owrzodzeniami podudzi lub nietypowymi zmianami należy rozpatrzyć wykonanie biopsji (stopień rekomendacji D).

Wytyczne zawierają także zalecenia dotyczące oczyszczenia ran oraz stosowania opatrunków, zgodnie z którymi zaleca się:

- obmywanie owrzodzeń za pomocą wody z kranu i staranne wysuszenie ran;
- wykonywanie oczyszczania jedynie przez wykwalifikowaną kadrę specjalistyczną (stopień rekomendacji D);
- w przypadku oczyszczania ran stosowanie miejscowego środka znieczulającego EMLA® (stopień rekomendacji C);
- stosowanie prostych i nieprzylegających do ciała opatrunków (stopień rekomendacji A);



- w ramach rutynowej opieki nad pacjentem z owrzodzeniami nie zaleca się stosowania opatrunków z miodem (stopień rekomendacji B) oraz opatrunków ze srebra (stopień rekomendacji A).

Zalecenia dotyczące stosowania terapii kompresyjnej

Autorzy dokumentu podkreślają, że podstawę leczenia owrzodzeń żylnych stanowi terapia kompresyjna, która usprawnia przepływ krwi w żyłach oraz redukuje nadciśnienie żyłne. Kompresja powinna być stosowana tylko przez wykwalifikowany personel medyczny. Dokument zawiera szczegółowe informacje dotyczące kompresjoterapii, przede wszystkim:

- Zaleca się stosowanie wieloskładnikowej kompresji, o wysokim stopniu ucisku (stopień rekomendacji A).
- Przed rozpoczęciem kompresji (w ciągu 24-48 godzin) pacjenci powinni być poddani ocenie możliwych powikłań skórnych.
- U pacjentów z ABPI $<0,8$, oraz u pacjentów z cukrzycą kompresjoterapia powinna być stosowana jedynie w specjalistycznych poradniach, pod ścisłą kontrolą personelu medycznego.
- Rozważając rodzaj kompresji, lekarz powinien uwzględniać preferencje pacjenta, styl życia, wymaganą częstość stosowania oraz wielkość i kształt nogi.

Poniżej zestawiono rekomendacje dotyczące farmakoterapii:

- U pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami żylnymi podudzi nie zaleca się stosowania ogólnoustrojowych antybiotyków, chyba że istnieją dowody potwierdzające obecność infekcji klinicznej (stopień rekomendacji C).
- W celu uzupełnienia leczenia można rozważyć zastosowanie pentoksyfiliny w dawce 400 mg trzy razy na dobę do sześciu miesięcy (stopień rekomendacji A).
- Nie istnieją wystarczające doniesienia naukowe potwierdzające skuteczność terapii cynkowej, przeszczepu skóry, terapii elektromagnetycznej, tlenoterapii hiperbarycznej, terapii laserowej.

W celu zapobieganiu nawrotom choroby autorzy dokumentu zwracają uwagę na zasadność wprowadzenia prewencji wtórnej, w ramach której rekomenduje się stosowanie stopniowego

ucisku na wygojone owrzodzenia poniżej kolana (stopień rekomendacji A). Pacjenci powinni być poinformowani o prawdopodobieństwie noszenia opaski uciskowej do końca życia. Dodatkowo, u pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem żylnym kończyny i powierzchownym refluksem żylnym należy rozważyć chirurgię żył powierzchownych, w celu zapobiegania nawrotom (stopień rekomendacji B). Ocena refluksu żylnego powinna być przeprowadzona przy użyciu USG duplex.



4. OPIS INTERWENCJI

4.1. Diosmina (Diohespan[®]) [1]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki ochraniające ścianę naczyń, bioflawonoidy,
kod ATC: C 05 CA 03

Postać farmaceutyczna: tabletki, każda tabletkę zawiera 1000 mg zmikronizowanej diosminy

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 26.02.2014

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21723

Producent leku: Aflofarm Fabryka Leków Sp. z o.o.

Mechanizm działania:

Diosmina zwiększa napięcie żyłne i działa ochronnie na naczynia. Na poziomie naczyń żylnych zmniejsza rozszerzalność żył oraz zastój żylny. Na poziomie mikrokrążenia zmniejsza zaś przepuszczalność włośniczek.

Kontrolowane badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzone w celu zbadania aktywności substancji czynnej na hemodynamikę żylną, potwierdziły jej właściwości farmakologiczne.

Statystycznie znamiennej związek pomiędzy dawką diosminy, a działaniem terapeutycznym wykazano na podstawie parametrów pletyzmografii żylniej: pojemności żylniej, rozszerzalności żylniej i czasu opróżniania naczynia żylnego.

Optymalny efekt terapeutyczny zaobserwowano przy dawce 1000 mg na dobę.

Wpływ na napięcie naczyń żylnych: diosmina zwiększa napięcie naczyń żylnych: żylna pletyzmografia okluzyjna wykazała skrócenie czasu opróżniania naczynia żylnego.

Wpływ na mikrokrążenie: kontrolowane badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazały statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy efektami terapeutycznymi u pacjentów przyjmujących diosminę i placebo.

Produkt leczniczy zwiększa wytrzymałość układu kapilarnego, szczególnie u pacjentów wykazujących podwyższoną kruchość naczyń.

Badania przeprowadzone z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane za pomocą placebo, wykazały skuteczność terapeutyczną diosminy we flebografii, w terapii czynnościowej i organicznej przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych oraz w proktologii w leczeniu żylaków odbytu.

Właściwości farmakokinetyczne:

Po podaniu doustnym, diosmina wchłania się z przewodu pokarmowego i w postaci zmetabolizowanej jest wydalana głównie z kałem i moczem (14%).

Biologiczny okres półtrwania wynosi 11 godzin.

Wskazania do stosowania:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.
- Leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy).

Dawkowanie i sposób podania:

Podanie doustne.

Przewlekła niewydolność krążenia żylnego kończyn dolnych: 1 tabletkę raz na dobę, podczas posiłku.

Owrzodzenia w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych: 1 tabletkę raz na dobę, podczas posiłku.

Zaostrzenie dolegliwości dotyczących żylaków odbytu: 3 tabletki na dobę przez 4 dni, a następnie 2 tabletki na dobę przez kolejne 3 dni, podczas posiłków.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w czasie stosowania produktu leczniczego, są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania.

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3. Działania niepożądane produktu leczniczego Diohespan

Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka, niestrawność, nudności, wymioty	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka, świąd, pokrzywka	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy, ból głowy, złe samopoczucie	Rzadko

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, nierefundowany w Polsce/ rok 2014.



5. CHARAKTERYSTYKA POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW

Z uwagi na bardzo dużą różnorodność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zachowawczym przewlekłej niewydolności żylnnej, przy tworzeniu listy potencjalnych komparatorów wzięto pod uwagę tylko te, których status rejestracyjny wskazuje, iż dany lek jest dostępny wyłącznie na receptę (Rp). Spośród wszystkich leków o statusie rejestracyjnym Rp zawierających substancje czynnebrane pod uwagę jako komparatory wybrano po jednym leku dla jednej substancji.

Poza opisanymi w niniejszym rozdziale farmaceutykami, za potencjalne komparatory dla Diohespanu uznano również: leczenie inwazyjne; zmianę trybu życia; kompresjoterapię; fizjoterapię (drenaż limfatyczny) oraz opatrunki stosowane w leczeniu miejscowe owrzodzeń żylnych, których nie opisywano w niniejszym rozdziale, ponieważ zostały przedstawione w części dokumentu dotyczącej leczenia przewlekłej niewydolności żylnnej.

5.1. Dobesylan wapnia (Galvenox®) [58]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki ochraniające ścianę naczyń - leki stosowane w leczeniu żylaków, kod ATC: C 05 BX 01

Postać farmaceutyczna: kapsułka twarda, 1 kapsułka zawiera 500 mg wapnia dobesylanu jednowodnego (*calcii dobesilas*)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 29.04.2004r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11072

Producent leku: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”



Mechanizm działania:

Dobesylan wapnia działa na ściany naczyń włosowatych, zmniejszając ich nadmierną przepuszczalność i zwiększając wytrzymałość. Punktem uchwytu dobesyłanu wapnia jest śródbłonek i warstwa podstawna naczyń włosowatych. Dobesylan wapnia zmniejsza nadmierną przepuszczalność kapilar powodowaną przez histaminę i bradykininę, przez co zapobiega przesiąkaniu płynów z łożyska naczyniowego, zmniejsza też łamliwość naczyń włosowatych.

Dobesylan wapnia zwiększa elastyczność erytrocytów, zaś u pacjentów z retinopatią cukrzycową zmniejsza nadmierną lepkość krwi, poprawiając jej właściwości reologiczne. Działanie antyagregacyjne polega na hamowaniu agregacji płytek wywołanej przez kolagen i trombinę, bez wpływu na agregację stymulowaną przez kwas arachidonowy. Dobesylan wapnia zmniejsza hamowanie syntezy kolagenu, powodowane przez glukozę, przyspieszając fibrynogenezę kolagenu typu II, ważnego składnika strukturalnego ścian tętnic. Do zmniejszenia lepkości krwi dochodzi poprzez zmianę składu białek osocza oraz normalizację mechanicznych właściwości krwinek czerwonych (zwiększona odkształcalność). Dodatkowo działanie to jest zwiększane dzięki działaniu antyagregacyjnemu. Wymienione działania powodują usprawnienie obwodowego krążenia żylnego, zmniejszając zastój w naczyniach żylnych i hamując rozwój zmian zakrzepowych towarzyszących powstawaniu żylaków, zwłaszcza kończyn dolnych.

Dobesylan wapnia zmniejsza przepuszczalność naczyń limfatycznych, ich łamliwość, a także poprawia drenaż układu limfatycznego, powodując zmniejszenie obrzęków.

Właściwości farmakokinetyczne:

Maksymalne stężenie dobesyłanu wapnia w osoczu (8 µg/ml) osiągnęte jest po około 6 godzinach od podania w dawce 500 mg; po upływie 24 godzin stężenie dobesyłanu wapnia w osoczu wynosi 3 µg/ml.

Dobesylan wapnia wiąże się z białkami osocza w 20% do 25%.

Dobesylan wapnia wydalany jest głównie w postaci niezmienionej, a tylko 10% przyjętego leku eliminowane jest w postaci metabolitów. Około 50% dawki doustnej wydalane jest w ciągu pierwszych 24 godzin w moczu.



Wskazania do stosowania:

- Retinopatia cukrzycowa.
- Objawy kliniczne w przebiegu przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych (ból, kurcze mięśni, parestezje, obrzęk, zmiany skórne związane z zastojem żylnym).
- Pomocniczo w zakrzepowym zapaleniu powierzchownych żył kończyn dolnych.
- Żylaki odbytu.

Dawkowanie i sposób podania:

Zwykle stosuje się 500 do 1000 mg dobesylanu wapnia na dobę, tj. 1 kapsułkę jeden lub dwa razy na dobę. Dawkę produktu leczniczego należy ustalać indywidualnie dla pacjenta, zależnie od nasilenia objawów choroby.

Okres leczenia wynoszący zazwyczaj od kilku tygodni do wielu miesięcy, zależy od rodzaju choroby i jej przebiegu.

Produkt leczniczy przyjmuje się doustnie w trakcie głównych posiłków.

Działania niepożądane:

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane produktu leczniczego Galvenox

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Zahamowanie czynności szpiku z agranulocytozą	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Bóle i zawroty głowy	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból w nadbrzuchu, nudności, biegunki, wymioty.	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	



Bóle stawów	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Reakcje skórne	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Gorączka	Rzadko

U 27% chorych z retinopatią cukrzycową leczonych dobesylenem wapnia w dawce 1500 mg na dobę występowały bóle w nadbrzuszu o średnim nasileniu.

Odnotowano przypadki reakcji alergicznych miejscowych (wysypki) i uogólnionych (pokrzywka). Większość reakcji niepożądanych przemija po odstawieniu produktu leczniczego lub po zmniejszeniu dawki.

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, nierefundowany w Polsce.

5.2. Pentoksyfilina (Agapurin SR 400®) [59]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia obwodowe, pochodne puryny, kod ATC: C 04 AD 03

Postać farmaceutyczna: tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1 tabletkę zawiera 400 mg pentoksyfiliny (*pentoxifyllinum*)*

* Agapurin dostępny jest również w postaci tabletek zawierających 100 mg oraz 600 mg pentoksyfiliny.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.10.2006 r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12496

Producent leku: ZENTIVA A.S.

Mechanizm działania:

Pentoksyfilina zwiększa zaburzoną elastyczność erytrocytów i hamuje ich agregację, zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza stężenie fibrynogenu, przyleganie leukocytów do śródbłonna, aktywację leukocytów i następcze uszkodzenia śródbłonna oraz zmniejsza lepkość krwi.



Pentoksyfilina poprawia mikrokrążenie dzięki zwiększeniu płynności krwi i działaniu przeciwzakrzepowemu.

Właściwości farmakokinetyczne:

Po podaniu produktu leczniczego Agapurin SR 400 pentoksyfilina jest uwalniana powoli przez 10 do 12 godzin, utrzymując w tym czasie stacjonarne stężenie leku w osoczu. Po uwolnieniu z tabletki pentoksyfilina wchłania się szybko i prawie całkowicie. Podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, dlatego całkowita biodostępność pentoksyfiliny wynosi 20 do 30%. Pentoksyfilina jest niemal w całości metabolizowana w wątrobie.

Główny czynny metabolit to 1-(5-hydroksyheksylo)-3,7-dimetyloksantyna (metabolit 1) osiąga dwukrotnie wyższe stężenie w osoczu w porównaniu do pentoksyfiliny. Oba związki znajdują się w stanie odwracalnej równowagi biochemicznej redukcji-utleniania, z tego względu powinny być rozpatrywane jako jednostka aktywna.

Okres półtrwania w fazie eliminacji pentoksyfiliny wynosi około 1,6 godziny, dla metabolitów 1-1,6 godziny. Pentoksyfilina jest wydalana przez nerki w postaci spolaryzowanych, nieskoniugowanych, rozpuszczalnych w wodzie metabolitów. Niezmieniona pentoksyfilina jest wydalana w śladowych ilościach.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężką niewydolnością wątroby biologiczny okres półtrwania ulega wydłużeniu i zwiększa się całkowita biodostępność.

Informacje dodatkowe

Bardzo rzadko, w przypadku przyspieszonego pasażu tabletki przez przewód pokarmowy (stosowanie środków przeczyszczających, wystąpienie biegunki, chirurgiczne skrócenie długości jelit) może dojść do wydalania z kałem pozostałości tabletki. Jeśli przedwczesne wydalanie leku występuje rzadko, nie ma konieczności podejmowania dodatkowych działań.

Wskazania do stosowania:

- Zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego i tętniczo-żylnego spowodowane miażdżycą, cukrzycą, a także zaburzenia pochodzenia zapalnego lub czynnościowego; chromanie przestankowe lub bóle spoczynkowe, angiopatia cukrzycowa, zarostowa choroba naczyń tętniczych, zmiany troficzne (zespół pozakrzepowy, owrzodzenie podudzi, zgorzel), angioneuropatie.

- Zaburzenia krążenia w obrębie gałki ocznej (ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia w obrębie siatkówki i naczyniówki oka).
- Stany niedokrwienia mózgu (stany po udarze mózgu, zaburzenia czynności mózgu pochodzenia naczyniowego z objawami takimi, jak brak koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia pamięci itp.).

Dawkowanie i sposób podania:

Pacjenci z obniżonym lub zmiennym ciśnieniem tętniczym mogą wymagać specjalnego schematu dawkowania.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć do 50-70% zazwyczaj zalecanej dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, np. stosować 2 tabletki zamiast 3.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki. Decyzję o stosowanej dawce podejmuje lekarz prowadzący w zależności od stopnia nasilenia niewydolności wątroby i indywidualnej tolerancji leczenia.

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 tabletki dwa lub trzy razy na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia można przyspieszyć działanie pentoksyfiliny poprzez jednoczesne podanie produktu leczniczego Agapurin SR 400 i pentoksyfiliny w postaci wlewu dożylnego.

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

Tabletki należy połykać w całości, po jedzeniu, należy je popić.

Działania niepożądane:

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane. Podzielono je zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 5. Działania niepożądane produktu leczniczego Agapurin SR 400

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia*	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Wstrząs anafilaktyczny***	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	
Niepokój, zaburzenia snu, omamy	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Tachykardia, palpacje, arytmia, dusznica bolesna	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Uderzenia gorąca	Niezbyt często
Niedociśnienie	Rzadko
Krwawienia (np. do skóry, błon śluzowych, żołądka, jelit)**	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Skurcz oskrzeli	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia	Częste
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Cholestaza	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Skórne reakcje alergiczne, rumień, świąd, pokrzywka, obrzęk okołonaczyniowy, zwiększona potliwość	Rzadko



Badania diagnostyczne	
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Rzadko

* podczas leczenia zalecane jest monitorowanie morfologii

** w przypadku wystąpienia krwawienia do siatkówki należy natychmiast przerwać leczenie

*** w niektórych przypadkach w kilka minut po podaniu leku obserwowano wystąpienie ciężkiej reakcji alergicznej (obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny). W takim przypadku należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozpocząć leczenie reakcji alergicznej.

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, nierefundowany w Polsce.

5.3. Hydroksyetylorutozyd (Venoruton Forte®) [60]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki chroniące naczynia żyłne, stabilizujące ścianę naczyń, kod ATC - C05 CA 54

Postać farmaceutyczna: tabletki, 1 tabletkę zawiera 500 mg o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów (*O-(beta-hydroxyethyl)-rutosidea (Oxerutins)*).

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 01.04.1998 r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7632

Producent leku: Novartis Consumer Health GmbH

Mechanizm działania:

Działanie farmakodynamiczne o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów zostało wykazane w różnych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

W badaniach na zdrowych ochotnikach lub pacjentach z przewlekłą niewydolnością żylną mogą pojawić się następujące efekty farmakodynamiczne po zastosowaniu o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów:

- zmniejszenie przepuszczalności kapilar
- zmniejszenie refluksu żylny - tętniczego

- przyspieszenie czasu wypełnienia żylnego
- zwiększenie przezskórnego tlenowego ciśnienia.

Wszystkie te objawy są zgodne z pierwotnym działaniem o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów na śródbłonek mikronaczyń, czego wynikiem jest zmniejszenie obrzęku.

Na poziomie komórkowym może wystąpić zdolność o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów do ochrony ściany żylniej przed oksydacyjnym atakiem aktywnych komórek krwi oraz powinowactwo do śródbłonka kapilar i żył.

Właściwości farmakokinetyczne:

Standardyzowana mieszanina o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów składa się z mono-, di-, trój- i tetra-o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów, które różnią się liczbą podstawników hydroksyetylowych.

Po podaniu doustnym o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów, maksymalne stężenie w osoczu krwi jest wykrywane po 2-9 godzinach a następnie stężenie w osoczu krwi zmniejsza się sukcesywnie w ciągu 40 godzin, po czym bardzo wolno następuje zmniejszenie stężenia. Tego typu obserwacja i wyniki otrzymane po podaniu *in vitro* wskazują na to, że o-(β -hydroksyetylo)-rutozydy mogą być dystrybuowane do tkanek (zwłaszcza do śródbłonka naczyń), z których są sukcesywnie i powoli uwalniane z powrotem do krwioobiegu.

Wiązanie z białkami osocza wynosi 27-29%.

Główną drogą przemian metabolicznych dla o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów, po podaniu doustnym, jest wątrobowa o-glukuronizacja. U ludzi zostało potwierdzone wydalanie z żółcią o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów i ich glukuronizowanych metabolitów. Ponadto badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że ma miejsce rozdzielanie o-glukuronizacyjne glikozydowego wiązania o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów, i podział centralnego pierścienia mono-o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów. O-(β -hydroksyetylo)-rutozydy i ich metabolity są wydalane obiema drogami: z żółcią i przez nerki. Wydalanie przez nerki jest zakończone po 48 godzinach. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji głównego składnika o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów, trój-o-(β -hydroksyetylo)-rutozydu, wynosi 18,3 godzin w granicach od 13,5 do 25,7 godzin.



Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że o-(β -hydroksyetylo)-rutozydy nie przenikają przez barierę krew/mózg. W następstwie podania doustnego lub dożylnego, pasaż przezłożyskowy o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów jest minimalny, jedynie śladowe ilości znaleziono w płodach szczurów i myszy. Podobnie, tylko śladowe ilości zostały znalezione w mleku karmiących szczurów.

Wskazania do stosowania:

- Leczenie objawowe przewlekłej niewydolności żyłnej (żyłaków podudzi).
- Zmniejszenie obrzęków oraz łagodzenie objawów podmiotowych takich jak: zaburzenia czucia, mrowienie, bóle i skurcze mięśni, uczucie ciężkich, spuchniętych i bolących nóg.
- Wspomaganie kompresoterapii (np. rajstopy uciskowe) w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej.
- Leczenie objawowe hemoroidów oraz pomocniczo w mikroangiopatiach w przebiegu cukrzycy.

Dawkowanie i sposób podania:

Przewlekła niewydolność żylna i jej objawy

Szereg badań prowadzonych w celu określenia skutecznej dawki, gdzie testowano dawki od 500 mg do 2000 mg o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów na dobę, przez okres od 1 do 3 miesięcy wykazało, że optymalną stosowaną dawką w dawkowaniu początkowym jest 1 tabletką 2 razy na dobę.

Dawkowanie to powinno być podtrzymane do całkowitego ustąpienia objawów i obrzęku, które na ogół następuje po 2 tygodniach.

Leczenie może być kontynuowane jako terapia podtrzymująca i należy stosować takie samo dawkowanie lub dawkowanie podtrzymujące, stosując dawkę minimalną 500-600 mg o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów na dobę, co odpowiada 1 tabletkę jeden raz na dobę.

Leczenie może zostać przerwane po całkowitym ustąpieniu objawów i obrzęku. W przypadku ponownego pojawienia się objawów, leczenie może zostać powtórzone przy zastosowaniu



takiego samego dawkowania (1 tabletka 2 razy na dobę) lub dawkowania podtrzymującego (1 tabletka jeden raz na dobę).

Działania niepożądane:

Działania niepożądane zostały zestawione według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 6. Działania niepożądane produktu leczniczego Venoruton Forte

Zaburzenia układu immunologicznego	
Wstrząs anafilaktyczny, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy, zawroty głowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Uderzenia gorąca	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Zaburzenia przewodu pokarmowego, wzdęcia, biegunki, bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w żołądku, niestrawność	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka, wyprysk, pokrzywka	Rzadko
Nadwrażliwość na światło, łysienie	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle stawowe	Bardzo rzadko

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, nierefundowany w Polsce.



5.4. Sulodeksyd (Vessel Due F®) [61]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne, sulodeksyd
kod ATC: B01AB11

Postać farmaceutyczna:

- roztwór do wstrzykiwań, 1 ml roztworu zawiera 300 LSU sulodeksydu (*sulodexidum*);
1 ampułka (2 ml roztworu) zawiera 600 LSU sulodeksydu
- kapsułki miękkie, 1 kapsułka miękka zawiera 250 LSU sulodeksydu (*sulodexidum*).

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 22.06.1993
r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/0395 (roztwór do wstrzykiwań), R/0396
(kapsułki miękkie)

Producent leku: ALFA WASSERMAN S.p.A.

Mechanizm działania:

Wiele badań klinicznych, w których sulodeksyd podawany był zarówno doustnie jak i pozajelitowo wykazało, że jego przeciwzakrzepowe działanie związane jest z zależnym od dawki hamowaniem niektórych czynników krzepnięcia krwi, przede wszystkim aktywowanego czynnika X (Xa). Mniejszy wpływ sulodeksydu na trombinę (IIa) pozwala zwykle na uniknięcie skutków zmniejszonej krzepliwości krwi. Działanie przeciwzakrzepowe wzmacniane jest przez hamowanie adhezji płytek krwi oraz pobudzenie układu fibrynolitycznego. Sulodeksyd normalizuje również parametry lepkości krwi, które u pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi oraz z ryzykiem zakrzepicy są zwykle zmienione (mechanizm tego działania związany jest głównie ze zmniejszaniem stężenia fibrynogenu). Sulodeksyd, aktywując lipazę lipoproteinową, normalizuje również stężenie lipidów. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt nie wywiera działania przeciwkrzepliwego.

Właściwości farmakokinetyczne:

Sulodeksyd wchłania się na całej długości przewodu pokarmowego, co wykazano u szczurów w oparciu o farmakodynamiczne działanie leku znakowanego fluoresceiną podawanego doustnie, dodwunastniczo, dojelitowo i doodbytniczo. U szczurów i królików,



którym sulodeksyd podawano wymienionymi drogami, wykazano korelację między działaniem, a dawką i czasem podania. Znakowany sulodeksyd jest gromadzony początkowo w komórkach jelitowych, a następnie uwalniany do krążenia ogólnoustrojowego. Stężenie znakowanej substancji w mózgu, nerkach, sercu, płucach, jądrach i surowicy znacząco zwiększa się w miarę upływu czasu. Badania przeprowadzone u ludzi, którym sulodeksyd podawano domięśniowo i dożylnie, wykazały liniowy charakter zależności działania farmakologicznego od dawki. Sulodeksyd metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie, a wydalany głównie przez nerki. Badanie wchłaniania po podaniu doustnym u człowieka z zastosowaniem znakowanego produktu wykazało, że pierwszy szczyt stężenia leku we krwi osiągnięty jest po 2 godzinach, a drugi między 4. a 6. godziną od podania. W okresie od 6. do 12. godziny od podania sulodeksyd nie jest wykrywany w osoczu. Ponownie pojawia się po 12 godzinach od podania i na stałym poziomie utrzymuje się przez około 48 godzin – ponowne pojawienie się leku we krwi jest prawdopodobnie związane z powolnym uwalnianiem leku z narządów, przez które jest wychwytywany (zwłaszcza przez śródbłonek naczyń). W badaniu przeprowadzonym z użyciem sulodeksydu znakowanego radioizotopem wykazano, że 55,23% podanej dawki wydalane jest wraz z moczem w ciągu 96 godzin od podania. Eliminacja osiąga pierwszy szczyt po 12 godzinach (przy średniej zawartości w moczu w ciągu pierwszych 24 godzin od podania wynoszącej 17,6%), drugi w przybliżeniu po 36 godzinach (przy eliminacji w przedziale od 24 do 48 godzin od podania wynoszącej 22%), a trzeci w przybliżeniu po 78 godzinach (przy eliminacji w przedziale od 48 do 96 godzin od podania wynoszącej 14,9%). Po 96 godzinach od podania w moczu nie wykrywa się już znakowanego sulodeksydu. W ciągu pierwszych 48 godzin od podania w kale wykrywa się 23% podanej dawki znakowanego sulodeksydu – po tym czasie nie stwierdza się już substancji w kale.

Wskazania do stosowania:

Choroby naczyń z ryzykiem wystąpienia zakrzepicy.

Dawkowanie i sposób podania:

Leczenie rozpoczyna się od podawania produktu w postaci roztworu do wstrzykiwań (VESSEL DUE F 300 LSU/ml roztwór do wstrzykiwań) w dawce 1 ampulka na dobę, domięśniowo lub dożylnie, przez 15 do 20 dni. W późniejszym okresie leczenie kontynuuje się przez 30 do 40 dni, stosując doustnie, między posiłkami, kapsułki miękkie VESSEL DUE



F 250 LSU w dawce 1 do 2 kapsułek 2 razy na dobę. Pełen cykl leczenia należy powtarzać co najmniej 2 razy w ciągu roku. Wielkość dawki i czas leczenia mogą ulec zmianie, w zależności od oceny lekarza.

Działania niepożądane:

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych (uczestniczyło w nich w sumie 3258 pacjentów)

Tabela 7. Działania niepożądane produktu leczniczego Vessel Due F

Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy	Niezbyt często
Utrata przytomności	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	
Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból w nadbrzuszu, biegunka, ból żołądka, nudności	Bardzo często
Uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, dyspepsja, wzdęcia, wymioty	Niezbyt często
Krwawienie w obrębie żołądka, obrzęki obwodowe.	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	Często
Wyprysk, rumień, pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Ból w miejscu podania, krwiak w miejscu podania (w przypadku produktu przeznaczonego do wstrzyknięć)	Niezbyt często

Działania niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, poza przedstawionymi powyżej, obserwowano również następujące działania niepożądane: bardzo rzadko po zastosowaniu leku w postaci kapsułek – niedokrwistość, ból brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, smołowate stolce, zaburzenia metabolizmu białek osocza krwi, obrzęk i rumień w obrębie genitaliów, zbyt częste miesiączkowanie, obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny.

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, nierefundowany w Polsce.



5.5. Eskulina + rutozyd (Venacorn®) [62]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia obwodowe, alkaloidy sporyszu, dihydroergokrystyna, preparaty złożone, kod ATC: C 04 AE 54

Postać farmaceutyczna: tabletki drażowane, 1 tabletkę zawiera 0,58 mg mezylanu dihydroergokrystyny, 1,5 mg eskuliny i 30 mg rutozydu

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 20.01.1972 r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: R/2118

Producent leku: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM

Mechanizm działania:

Dihydroergokrystyna (pochodna alkaloidów sporyszu) ma nieselektywne działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne. Wywiera nieco inny wpływ na naczynia tętnicze, a inny na naczynia żyłne, powoduje rozszerzenie tętnic, natomiast w żyłach zwiększa napięcie ich ścian. Eskulina (glikozyd oksyflawonoidowy z nasion kasztanowca) wykazuje tonizujące działanie na układ żylny, zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych, wzmacnia napięcie ścian żył.

Eskulina jest skuteczna w początkowej fazie powstawania wysięku zapalnego, stymuluje syntezę i wydzielanie prostaglandyn o własnościach przeciwobrzękowych. Eskulina w odpowiedzi na uszkodzenie śródbłonna aktywuje kwaśne proteazy w mięśniach i w osoczu. Posiada również działanie zmniejszające krzepliwość krwi. Zapobiega powstawaniu owrzodzeń podudzi.

Rutyna zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych.

Produkt leczniczy Venacorn powoduje zwiększenie przepływu i ciśnienia żylnego oraz limfatycznego.

Właściwości farmakokinetyczne:

Brak danych odnośnie farmakokinetyki dihydroergokrystyny. Średni okres półtrwania dla dihydroergokrystyny wynosi 7 godzin, klirens po podaniu dożylnym 0,6 mg dihydroergokrystyny wynosi średnio 24,3 ml/min.



Istnieją doniesienia odnośnie farmakokinetyki alkaloidu dihydroergotoksyny, w skład którego wchodzi dihydroergokrystyna w ilości od 30% do 35%, a także dihydroergokornina i dihydroergokryptyna. Po podaniu doustnym 9 mg dihydroergotoksyny maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie wynosi 124 pg/ml. Po podaniu doustnym alkaloidy z przewodu pokarmowego są wchłaniane szybko, ale nie całkowicie. Biodostępność dihydroergotoksyny wynosi od 8% do 25% i jest szybko metabolizowana w wątrobie, w wyniku czego do krążenia przedostaje się mniej niż 50% ilości wchłoniętej.

Po podaniu doustnym eskulina jest szybko absorbowana, jednakże należy podkreślić, że efekt pierwszego przejścia jest bardzo silnie zaznaczony, dlatego biodostępność substancji wynosi zaledwie 1,5%. Eskulina od 86% do 94% jest wiązana z białkami osocza. Głównym metabolitem eskuliny jest aescinol zidentyfikowany w surowicy i moczu. Klirens nerkowy eskuliny wynosi 1,7 ml/min. Czas półtrwania dla eskuliny po podaniu doustnym wynosi 10 godzin.

Farmakokinetyka rutyny u człowieka jest ciągle przedmiotem badań. Tylko około 17% dawki podanej doustnie ulega wchłanianiu. Absorpcja zachodzi głównie w jelicie, gdzie dochodzi do rozkładu rutyny przez enzymy bakterii jelitowych do kwercetyny z jednoczesnym wydalaniem nieaktywnej reszty cukrowej (rutynozy). Kwercetyna ulega glukuronizacji w kolonocytach. Kwercetyna i jej pochodne glukuronowe metabolizowane są głównie w wątrobie (podczas pierwszego przejścia). Kwercetyna wiąże się głównie z albuminami.

Wskazania do stosowania:

- Choroby naczyń żylnych kończyn dolnych z mikroangiopatią naczyń żylnych, przewlekła niewydolność żylna,
- Żylaki odbytu.

Dawkowanie i sposób podania:

Produkt leczniczy Venacorn należy przyjmować w czasie posiłku.

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 3 razy na dobę po 2 tabletki drażowane przez okres 1 tygodnia, a następnie 3 razy na dobę po 1 tabletkę drażowaną przez 2 do 3 miesięcy, zależnie od stanu klinicznego.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego Venacorn® przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Działania niepożądane produktu leczniczego Venacorn

Zaburzenia układu nerwowego
Bóle głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe
Bradykardia zatokowa ze znacznym zwolnieniem czynności serca nawet do 40 uderzeń na minutę, ogólne osłabienie i apatia, niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit
Nudności, zmniejszone łaknienie, wymioty, biegunka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Obrzęk i zwiększenie wydzielania błony śluzowej nosa i gardła
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Podczas długotrwałego stosowania leku może dojść do uszkodzenia wątroby
Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Podczas długotrwałego stosowania leku może dojść do uszkodzenia nerek
Zaburzenia układu immunologicznego
W trakcie stosowania leku sporadycznie mogą wystąpić odczyny alergiczne i zaczerwienienie skóry

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, nierefundowany w Polsce.



6. LECZENIE PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYLNEJ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE

Leczenie zachowawcze (określane również jako BSC, ang. *best standard care*) objawów przewlekłej niewydolności żylniej, polega przede wszystkim na kompresjoterapii, drenażu limfatycznym oraz farmakoterapii, a dodatkowo w przypadku owrzodzeń – leczeniu miejscowym w postaci opatrunków. Do kompresjoterapii wykorzystuje się różnego rodzaju wyroby medyczne tj. opaski uciskowe, bandaże, pończochy, rajstopy i podkolanówki uciskowe. **Wyroby medyczne wykorzystywane do kompresjoterapii oraz farmakoterapia w ramach BSC nie są refundowane w Polsce. Finansowany ze środków publicznych jest natomiast drenaż limfatyczny (na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej) oraz opatrunki medyczne (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 7 listopada 2014 roku finansowane są opatrunki z grup limitowych: 220.1 – 220.13 dla „przewlekłych owrzodzeń”, poziom odpłatności 30%).**

6.1. Leki

Na polskim rynku dostępnych jest wiele – wydawanych na receptę – środków farmakologicznych, które zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną oraz odnalezionymi wytycznymi postępowania wykorzystywane są w leczeniu zachowawczym PNŻ. Leki te zawierają następujące substancje czynne:

- diosmina,
- dobesyłan wapnia,
- pentoksyfilina,
- rutozyd,
- sulodeksyd,
- eskulina.

Leki wydawane na receptę dostępne w Polsce zawierające wyżej wymienione substancje czynne zestawiono w poniższej tabeli. Należy zaznaczyć, że **żaden lek stosowany**

w leczeniu zachowawczym objawów przewlekłej niewydolności żylniej nie jest finansowany ze środków publicznych. Konkurencja na rynku środków farmakologicznych wykorzystywanych w leczeniu PNŻ jest bardzo duża – poza lekami wydawanymi z przepisu lekarza stosuje się również leki OTC oraz suplementy diety.



Tabela 9. Leki wykorzystywane w leczeniu przewlekłej niewydolności żylnej ze statusem rejestracyjnym Rp dostępne na polskim rynku farmaceutycznym

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Producent	Postać farmaceutyczna	Stężenie substancji czynnej	Dostępne opakowania
diosmina (zmikronizowana)	Diohespan	AFLOFARM FARMACJA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA	tabletki	1 g	30, 60, 90, 120 tabletek
diosmina (niezmikronizowana)	Otrex	SCHWARZ PHARMA SP.Z.O.O., POLSKA SCHWARZ PHARMA AG, NIEMCY C.T.LABORATORIO PHARMACEUTICO, WŁOCHY	tabletki	0,6 g	10 tabletek
diosmina + hesperydyna	Detralex	SERVIER, ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A., POLSKA	tabletki powlekane	0,45 g + 0,05g	30, 60 tabletek
dobesylan wapnia	Calcium dobesilate Aflofarm	AFLOFARM FARMACJA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA	tabletki	0,25 g	30, 60 tabletek
	Calcium dobesilate Galena	FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY "GALENA", POLSKA			30 tabletek
	Calcium dobesilate Hasco	PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A., POLSKA		0,25 g 0,5 g	



Substancja czynna	Nazwa handlowa	Producent	Postać farmaceutyczna	Stężenie substancji czynnej	Dostępne opakowania
	Calcium dobesilate Polfarmex	POLFARMEX S.A., POLSKA	kapsułki twarde	0,25 g	30 kapsułek
	Doxium 500	OM PHARMA S.A., PORTUGALIA OM PHARMA S.A., CZECHY		0,5 g	30, 60 kapsułek
	Galvenox	FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY "GALENA", POLSKA		0,5 g	
pentoksyfilina	Agapurin	ZENTIVA A.S., SŁOWACJA	tabletki drażowane	0,1 g	60 tabletek
	Agapurin 600 Retard		tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,6 g	20 tabletek
	Agapurin Retard			0,4 g	
	Agapurin SR 400			0,6 g	
	Agapurin SR 600				
	Apo-Pentox 400 SR	APOTEX NEDERLAND BV, HOLANDIA	tabletki powlekane o powolnym uwalnianiu	0,4 g	30, 90 tabletek



Substancja czynna	Nazwa handlowa	Producent	Postać farmaceutyczna	Stężenie substancji czynnej	Dostępne opakowania
	PentoHEXAL 600 Retard	SALUTAS PHARMA GMBH, NIEMCY LEK S.A., POLSKA HEXAL AG, NIEMCY HEXAL PHARMA GMBH, AUSTRIA	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,6 g	20, 30 tabletek
	Pentoxifylline-1 A (Dartelin retard)	LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,4 g	20 tabletek
	Polfilin	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA	roztwór do wstrzykiwań	0,1 g/5ml	5 amp. a 5ml
			tabletki powlekane	0,1 g	20, 60 tabletek
			koncentrat do wlewów dożylnych	0,02 g/ml	10 amp. a 15ml
	Polfilin prolongatum		tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,4 g	20, 60 tabletek
	Trental	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY	roztwór do infuzji	0,02 g/ml	5 amp.a 5ml



Substancja czynna	Nazwa handlowa	Producent	Postać farmaceutyczna	Stężenie substancji czynnej	Dostępne opakowania
	Trental 400	SANOFI AVENTIS	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,4 g	20, 50, 100 tabletek
			tabletki drażowane		
hydroksyetylorutozyd (oxerutinum)	Venoruton 500	NOVARTIS CONSUMER HEALTH SA, SZWAJCARIA	proszek do przygotowania roztworu	0,5 g	20 szt.
	Venoruton 1000			1 g	
		Venoruton forte	NOVARTIS HELLAS A.E.B.E., GRECJA	tabletki	0,5 g
sulodeksyd	Vessel Due F	ALFA WASSERMANN S.P.A., WŁOCHY	roztwór do wstrzykiwań	300 j. LSU/ml	10 amp. a 2ml
			kapsułki miękkie	250 j. LSU	25, 50 kapsułek
rutozyd+eskulina +dihydroergokrystyna mezylanu	Venacorn	FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY FILOFARM, POLSKA	tabletki drażowane	30 mg +1,5 mg +0,58 mg	30 tabletek

Źródło danych: <http://www.bil.aptek.pl/> [stan na 09.04.2014]



6.2. Wyroby medyczne

W ramach leczenia miejscowego owrzodzeń żylnych stosuje się także nowoczesne opatrunki, wśród których zalicza się opatrunki:

- hydrokolidowe,
- hydrowłókniste (hydrofiber),
- alginianowe,
- hydrożelowe,
- hydropolimerowe.

Zgodnie z załącznikiem do obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 7 listopada 2014 roku, **dla „przewlekłych owrzodzeń” refundowane są opatrunki z grup limitowych:**

220.1 – 220.13, czyli:

- 220.1 Opatrunki alginianowe i hydrowłókiennicze;
- 220.2 Opatrunki hydrokolidowe;
- 220.3 Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany z dodatkami;
- 220.4 Opatrunki poliuretanowe;
- 220.5 Opatrunki hydrożelowe;
- 220.6 Opatrunki regulujące poziom wilgotności rany;
- 220.7 Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra;
- 220.8 Opatrunki z węglem aktywowanym;
- 220.9 Opatrunki kolagenowe;
- 220.10 Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające jony srebra pochłaniające i zatrzymujące wysięk z rany;
- 220.11 Opatrunki w postaci pasty;
- 220.12 Opatrunki w postaci żelu;
- 220.13 Opatrunki przeciwbakteryjne zawierające nanokrystaliczne srebro.

Opatrunki ujęte w wyżej wymienionych grupach limitowych finansowane są za odpłatnością wynoszącą 30%.



6.3. Świadczenia

W leczeniu PNŻ oprócz leków i wyrobów medycznych stosuje się również **drenaż limfatyczny (mechaniczny lub ręczny), który jest finansowany z publicznych środków na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej.**

Zabiegi inwazyjne stosowane w zaawansowanych stadiach choroby finansowane są w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Zabiegi te zawierają się w sekcji „choroby naczyń” (Q) oraz – w przypadku przeszczepu skóry stosowanego przy owrzodzeniach – w ramach sekcji „choroby piersi, skóry i oparzenia” (J). Z uwagi na mnogość nazewnictwa procedur stosowanych w leczeniu inwazyjnym przewlekłej niewydolności żyłnej oraz z uwagi na ich stosowanie w kolejnych etapach leczenia nie przedstawiono ich zestawienia w niniejszym dokumencie.

7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Przy wyborze komparatorów dla zmikronizowanej diosminy 1000 mg (DZ/1000) **w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żyłnej** (uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki) oraz **w leczeniu owrzodzeń żylnych** uwzględniono przede wszystkim:

- istniejącą praktykę kliniczną,
- dostępność leczenia w Polsce,
- wytyczne i standardy postępowania (zarówno polskie, jak i zagraniczne),
- charakterystyki opcji leczniczych uwzględnionych, jako potencjalne komparatory dla DZ/1000. [63]

W oparciu o informacje zestawione w rozdziale dotyczącym leczenia oraz odnalezione wytyczne i standardy postępowania usystematyzowano możliwe opcje postępowania u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną (w tym także u chorych z owrzodzeniami żylnymi jako objawem przedmiotowym PNŻ) – Tabela 10.



Tabela 10. Przewlekła niewydolność żylna – zestawienie metod terapeutycznych

Leczenie zachowawcze	Zmiana trybu życia	Aktywność fizyczna Unikanie długotrwałego siedzenia lub stania
	Kompresjoterapia	Opaski uciskowe Pończochy uciskowe Masaż pneumatyczny przerywany i sekwencyjny
	Fizjoterapia	Drenaż limfatyczny mechaniczny lub ręczny
	Leczenie miejscowe*	Oczyszczanie rany oraz opatrunki specjalistyczne
	Farmakoterapia	Leki oddziałujące na naczynia krwionośne
Leczenie inwazyjne	Wysokie podwiązanie żyły odpiszczelowej** Usunięcie żyły odpiszczelowej** Skleroterapia** Selektywne podwiązanie niewydolnych żył przesywających** Endoskopowe lub otwarte podpowięziowe przecięcie żył przesywających** Kriochirurgia żyłaków** Naprawa zastawek żylnych** Przeszczep odcinka żyły** Zakładanie opaski na żyły z niewydolnymi zastawkami** Termoablacja falami o częstotliwości radiowej** Wewnątrz-żylna koagulacja laserem** Flebektomia wspomagana mechanicznie** Podanie pianki obliterującej do światła żyłaka** Przeszczep skóry*	

* stosowane wyłącznie w przypadku owrzodzeń żylnych

** stosowane wyłącznie w przypadku żyłaków

Zgodnie z powyższym zestawieniem do grona potencjalnych komparatorów dla DZ/1000 zaliczono:

- leczenie inwazyjne (objawy PNŻ, owrzodzenia żyłne),
- zmianę trybu życia (objawy PNŻ, owrzodzenia żyłne),
- kompresjoterapię (objawy PNŻ, owrzodzenia żyłne),
- fizjoterapię (objawy PNŻ, owrzodzenia żyłne),



- leczenie miejscowe owrzodzeń żylnych (owrzodzenia żyłne),
- leczenie farmakologiczne oddziałujące na naczynia krwionośne (objawy PNŻ, owrzodzenia żyłne).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi postępowania oraz praktyką kliniczną u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną (w tym z owrzodzeniami żylnymi), jako postępowanie standardowe rekomendowana jest zmiana trybu życia, w tym o ile to możliwe zwiększenie aktywności fizycznej, a także stosowanie elastycznych wyrobów uciskowych oraz fizjoterapia. [56] Celem takiego postępowania jest poprawa wydolności tzw. pompy mięśniowej łydki i stopy oraz usprawnienie odpływu krwi żyłnej i chłonki. Mając na względzie obowiązujące wytyczne i standardy postępowania, zastosowanie powyższych metod jest uzasadnione zarówno u chorych z objawową oraz bezobjawową przewlekłą niewydolnością żylną, jak i u osób z grup ryzyka wystąpienia PNŻ. Połączenie zmiany trybu życia, kompresjoterapii oraz fizjoterapii jest więc standardową metodą postępowania u wszystkich chorych (ang. *best standard care*, BSC) i stanowi leczenie uzupełniające wobec farmakoterapii oraz leczenia inwazyjnego. W przypadku owrzodzeń jako leczenie wspomagające stosowane jest także tzw. leczenie miejscowe, polegające na oczyszczeniu rany oraz stosowaniu opatrunków specjalistycznych. Zarówno w przypadku leczenia objawów podmiotowych przewlekłej niewydolności żyłnej, jak i owrzodzeń żylnych opisane powyżej postępowanie terapeutyczne stosowane jest równolegle w stosunku do farmakoterapii. **W związku z powyższym wymienione metody rozumiane jako BSC nie są komparatorem dla DZ/1000 w leczeniu objawów PNŻ (uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki) oraz owrzodzeń żylnych.**

Postępowaniem rekomendowanym w zaawansowanych postaciach choroby jest leczenie inwazyjne. Jego celem jest usunięcie bądź wykluczenie z krążenia zmienionych chorobowo naczyń żylnych lub przeszczep skóry prowadzący do wygojenia owrzodzenia żylnego. Jest to zatem postępowanie trwale usuwające zmienione chorobowo miejsca. U chorych z przewlekłą niewydolnością żylną (w tym z owrzodzeniami żylnymi) stosowana farmakoterapia ma na celu przede wszystkim poprawę funkcji mikrokrążenia, zmniejszenie przepuszczalności kapilar żylnych, poprawę drenażu limfatycznego, właściwości reologicznych krwi oraz zmniejszenie reakcji zapalnej towarzyszącej zastojowi żylnemu.



Z uwagi na specyfikę leczenia inwazyjnego oraz zaawansowane stadia choroby, w których jest stosowane, nie stanowi ono komparatora dla Diohespanu.

Jako potencjalne komparatory dla diosminy stosowanej w leczeniu objawów PNŻ oraz w leczeniu owrzodzeń żylnych rozważano leki oddziałujące na naczynia krwionośne. Zgodnie z informacjami zaprezentowanymi w rozdziale dotyczącym terapii, powyższa grupa leków obejmuje: alfa-benzopireny (np. kumaryny, eskulina), flawonoidy (diosmina, hesperydyna, rutyna i jej pochodne, rutozydy), saponiny (np. escyna) oraz inne wyciągi roślinne (np. wyciąg z nasion winogron), dobesylian wapnia, sulodeksyd, tribenozyd oraz pentoksyfilinę. Spośród powyższych do dalszej analizy wybrano te substancje czynne, które wchodziły w skład zarejestrowanych na terytorium Polski leków o kategorii dostępności dla pacjenta Rp (leki wydawane na receptę). Są to **hydroksyetylorutozyd, dobesylian wapnia, sulodeksyd, eskulina oraz pentoksyfilina**. Z analizy wykluczono suplementy diety oraz leki o kategorii dostępności OTC (ang. *over-the-counter*, leki wydawane bez recepty). Wszystkie leki zawierające powyższe substancje czynne o kategorii dostępności dla pacjenta – Rp – przedstawiono w rozdziale dotyczącym leczenia PNŻ w Polsce (Tabela 9).

Eskulina rozpatrywana jako potencjalny komparator dostępna jest w Polsce wyłącznie w postaci połączenia eskulina + rutozyd + dihydroergokrystyna (preparat Venacorn). Pomimo zbliżonych do diosminy wskazań rejestracyjnych zawartych w ChPL (choroby naczyń żylnych kończyn dolnych z mikroangiopatią naczyń żylnych, przewlekła niewydolność żylna) Venacorn nie jest uwzględniony w żadnym z odnalezionych dokumentów wytycznych postępowania. **Mając na uwadze powyższe, preparatu Venacorn nie zakwalifikowano jako komparatora.**

Odnalezione dokumenty wytycznych wskazują sulodeksyd jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z owrzodzeniami żylnymi oraz dla pacjentów z bólem i obrzękiem spowodowanym przewlekłą chorobą żylną [53]. Sulodeksyd zaliczany jest do grupy terapeutycznej "leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne, sulodeksyd" i wykazuje silne właściwości przeciwzakrzepowe zarówno w obrębie naczyń tętniczych, jak i żylnych. **Zgodnie z powyższym, sulodeksyd charakteryzuje się inną specyfiką działania niż leczenie flebotropowe. Brak jest również przeciwwskazań do równoczesnego stosowania sulodeksydu i zmikronizowanej diosminy. W związku z powyższym sulodeksyd nie stanowi komparatora dla DZ/1000.**



Substancją syntetyczną znajdującą zastosowanie w terapii objawów PNŻ jest dobesyłan wapnia. **Nie jest on jednak zalecany przez żadne z odnalezionych wytycznych ani w terapii PNŻ, ani owrzodzeń żylnych, stąd dobesyłanu wapnia nie uznano za komparator na rzecz przygotowania raportu HTA.**

Należy również dodać, iż przedmiotem analizy nie będzie doustne leczenie flebotropowe stosowane wspomagająco w leczeniu okołozabiegowym.

Preparatami flebotropowymi znajdującymi zastosowanie w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylnych oraz owrzodzeń żylnych są leki zawierające hydroksyetylorutozyd. Analiza wskazań rejestracyjnych wskazuje na ich podobny zakres dla hydroksyetylorutozydu oraz diosminy. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi preparaty zawierające hydroksyetylorutozyd **zalecane są u chorych z bólem i obrzękiem spowodowanym przewlekłą niewydolnością żylną.** [53, 54] Wytyczne polskiej Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni wskazują natomiast, na podstawie badań klinicznych, na brak przydatności hydroksyetylorutozydów w gojeniu owrzodzeń, mimo ich korzystnego działania przeciwobrzękowego. [53] **W związku z powyższym hydroksyetylorutozyd będzie stanowił komparator dla DZ/1000 w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylnych. Nie będzie natomiast komparatorem w przypadku terapii owrzodzeń żylnych.** Z uwagi na fakt, że żaden z preparatów hydroksyetylorutozydu nie jest w Polsce refundowany, hydroksyetylorutozyd będzie komparatorem wyłącznie na rzecz analizy efektywności klinicznej (AEf) oraz potencjalnie analizy ekonomicznej (AEk). Nie będzie natomiast komparatorem na rzecz analizy wpływu na budżet (BIA).

Jako potencjalny komparator dla diosminy w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylnych oraz w leczeniu owrzodzeń żylnych rozważano pentoksyfilinę. Pentoksyfilina zalecana jest przez wszystkie odnalezione dokumenty wytycznych wyłącznie w **leczeniu owrzodzeń żylnych (wspomagająco dla kompresjoterapii).** [53, 54, 55, 57] **W związku z powyższym pentoksyfilina stanowi komparator dla DZ/1000 w terapii owrzodzeń żylnych.** Analogicznie jak w przypadku hydroksyetylorutozydu, pentoksyfilina z uwagi na status refundacyjny w Polsce będzie stanowiła komparator dla Diohespanu wyłącznie na rzecz AEf oraz potencjalnie AEk.

W Tabeli 11 przedstawiono komparatory wybrane dla diosminy na rzecz analiz wchodzących w skład raportu HTA (AEf, AEk, BIA).

Tabela 11. Komparatory wybrane dla Diohespanu na rzecz analiz HTA

Analiza	Komparator	
	Objawy PNŻ	Owzrodzenia żylna
Analiza efektywności klinicznej	PLB hydroksyetylorutozyd	PLB pentoksyfilina
Analiza ekonomiczna	hydroksyetylorutozyd (potencjalnie*) odstąpienie od leczenia farmakologicznego	pentoksyfilina (potencjalnie*) odstąpienie od leczenia farmakologicznego
Analiza wpływu na budżet płatnika	Brak finansowania farmakoterapii Diohespanem ze środków publicznych	

* potencjalnie, o ile efektywność kliniczna leku jest udowodniona na podstawie wiarygodnych badań randomizowanych, które ewentualnie zostaną odnalezione w ramach pełnej analizy klinicznej



8. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA NA PODSTAWIE WYBRANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH BADAŃ KLINICZNYCH DLA DIOSMINY ORAZ WYBRANYCH KOMPparatorÓW

Zgodnie z artykułem 16 ustawy prawo farmaceutyczne oraz artykułem 10a Dyrektywy 2001/83/EC, Diohespan, zawierający w swoim składzie zmikronizowaną postać diosminy w dawce 1000 mg, został zarejestrowany jako „produkt, którego substancja czynna lub substancje czynne mają ugruntowane zastosowanie medyczne na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu przez okres co najmniej 10 lat, licząc od pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tej substancji w produkcie leczniczym oraz uznaną skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa”. [64, 65]

W analizowanym przypadku podmiot odpowiedzialny nie ma obowiązku przedstawienia wyników badań nieklinicznych lub klinicznych dla leku będącego przedmiotem wniosku rejestracyjnego, a w dalszej kolejności wniosku refundacyjnego. Zastępowane są one lub uzupełniane publikacjami z piśmiennictwa naukowego.

Przedmiotem wstępnej analizy klinicznej dla Diohespanu w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylny oraz owrzodzeń żylnych będą więc doniesienia wtórne (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy) oraz pierwotne próby kliniczne, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zmikronizowanej postaci diosminy stanowiącej substancję czynną leku Diohespan.

Na potrzeby wstępnej analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej (Medline przez PubMed, Cochrane Library) o ograniczonej czułości na rzecz APD. Poszukiwano doniesień naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa diosminy oraz komparatorów (hydroksyetylorutozyd, pentoksyfilina), stosowanych w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylny (uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki) oraz w terapii owrzodzeń żylnych. W przypadku komparatorów poszukiwano wyłącznie doniesień wtórnych. Dla diosminy przeszukiwanie ograniczono do doniesień wtórnych (przeglądy, przeglądy systematyczne, metaanalizy) oraz badań randomizowanych.

W odnalezionych pierwotnych próbach klinicznych substancją czynną, której skuteczność i bezpieczeństwo analizowano była tzw. zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (ang. *micronized purified flavonoid fraction*, MPFF). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale dotyczącym farmakoterapii PNŻ, w skład MPFF wchodzi 450 mg zmikronizowanej diosminy oraz 50 mg tzw. zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę.

Zgodnie z ChPL, Diohespan 1000 mg stanowiący przedmiot niniejszej analizy, podawany jest chorym raz dziennie. MPFF, których skuteczność i bezpieczeństwo analizowano w odnalezionych przeglądach systematycznych oraz badaniach RCT, podawano chorym dwa razy dziennie w większości badań. **Równoważność powyższych schematów dawkowania potwierdzona została w badaniu klinicznym Bocalon 1996** (Tabela 67). [66]

Przedmiot niniejszej wstępnej analizy klinicznej stanowi więc MPFF podawana dwa razy dziennie chorym z objawami przewlekłej niewydolności żylnnej oraz chorym z owrzodzeniami żylnymi.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w aneksie. Na potrzeby wstępnej analizy klinicznej przeprowadzono także krytyczną ocenę odnalezionych doniesień naukowych. *Critical appraisal* badań pierwotnych oraz doniesień wtórnych, zamieszczono w aneksie. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono z wykorzystaniem skali Jadad.



8.1. Leczenie owrzodzeń żylnych

8.1.1. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa opracowania wtórne dotyczące rozpatrywanego problemu decyzyjnego, w tym:

- przegląd systematyczny (PS) z metaanalizą wyników dotyczący stosowania flawonoidów (MPFF, hydroksyetylorutozyd) u chorych z owrzodzeniami żylnymi (Scallon 2013 [67]);
- przegląd systematyczny dotyczący skuteczności pentoksyfiliny w leczeniu owrzodzeń żylnych (Jull 2012 [51]).

Przeгляд systematyczny z metaanalizą wyników dotyczący stosowania flawonoidów (MPFF, hydroksyetylorutozyd) u chorych z owrzodzeniami żylnymi (Scallon 2013)

W ramach przeglądu przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej (Cochrane, MEDLINE, EMBASE, EBSCO CINAHL) obejmujące okres do lutego 2013 r. Kryteria włączenia do PS spełniały badania typu RCT analizujące skuteczność i bezpieczeństwo flawonoidów (naturalnych lub syntetycznych) w terapii owrzodzeń żylnych. Do przeglądu włączane były badania, w których flawonoidy stosowane były u dorosłych pacjentów (>18 r.ż) ze zdiagnozowanymi owrzodzeniami żylnymi (wykluczano owrzodzenia o innej etiologii). Włączano badania dotyczące flawonoidów w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, niezależnie od drogi ich podania (doustne, dożylnie, miejscowe).

Włączano badania porównujące:

- flawonoidy z placebo (w obu grupach dopuszczano stosowanie kompresjoterapii);
- flawonoidy z kompresjoterapią;
- różne schematy dawkowania tych samych flawonoidów lub różne rodzaje flawonoidów.

Do PS włączono 9 randomizowanych badań klinicznych:

- 3 porównywały skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny, stosowana 2 razy dziennie) + kompresjoterapia względem placebo + kompresjoterapia;



- 2 porównywały skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny mg, stosowana 2 razy dziennie) + kompresjoterapia względem samej kompresjoterapii;
- 3 porównywały skuteczność i bezpieczeństwo hydroksyetylorutozydu (HR) + kompresjoterapia względem placebo + kompresjoterapia;
- 1 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo hydroksyetylorutozydu + kompresjoterapia względem samej kompresjoterapii.

Łączna populacja uwzględniona w badaniach wyniosła 1 075 pacjentów. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa innych typów flawonoidów w leczeniu owrzodzeń żylnych.

W Tabeli 12 zestawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa MPFF w porównaniu do placebo + kompresjoterapia lub do samej kompresjoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych. W Tabeli 13 zestawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa hydroksyetylorutozydu w porównaniu do placebo + kompresjoterapia lub do samej kompresjoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych. Jeżeli autorzy uznawali, że badania cechują się niewielką heterogenicznością, przeprowadzano analizę ilościową wyników. Szczegółowe dane dla składowych metaanaliz znajdują się w aneksie (Tabela 48, Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51, Tabela 52).

Tabela 12. Zestawienie wyników dla MPFF vs grupa kontrolna – owrzodzenia żylna, Scallon 2013 [67]

Punkt końcowy	Badanie	Wynik (MPFF+K+LM vs gr. kontrolna)
Liczba całkowicie wyleczonych owrzodzeń	metaanaliza wyników 5 badań	RR=1,36 (95% CI: 1,07; 1,74); p=0,014
Zmiana powierzchni owrzodzenia względem wartości wyjściowej (cm ²)	Roztocil 2003	MD=0,93 (95% CI: 0,21; 1,65); p=0,011
	Saveljev 2002	MD=-1,57 (95% CI: -3,42; 0,28)
Powierzchnia owrzodzenia po okresie badania (cm ²)	Zuccarelli 2004	MD=0,22 (95% CI: -1,84; 2,28)



Punkt końcowy	Badanie	Wynik (MPFF+K+LM vs gr. kontrolna)
Czas do całkowitego wyleczenia owrzodzenia (dni)	Guilhou 1997	IS na korzyść MPFF
	Roztocil 2003	137 dni vs 166 dni; IS
	Saveljev 2002	90 dni vs 119 dni; IS
	Zuccarelli 2004	NS
Hospitalizacje (n)	metaanaliza wyników 3 badań (Gliński 1999, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004)	RR=0,76 (95% CI: 0,47; 1,23); p=0,26
Ból nóg	Gliński 1999	NS
	Saveljev 2002	NS
	Roztocil 2003 (kurcze nocne + ból nóg)	NS
Zdarzenia niepożądane	metaanaliza wyników 3 badań	RR=1,52 (95% CI: 1,01; 2,30); p=0,045 Zdarzenia niepożądane lekkie do umiarkowanych: zmiany skórne (egzema), zaburzenia w układzie pokarmowym (np. biegunka), nadciśnienie
	Roztocil 2003	brak zdarzeń niepożądanych

LM – leczenie miejscowe; K – kompresjoterapia

Tabela 13. Zestawienie wyników dla porównania hydroksyetylorutozydu vs grupa kontrolna – owrzodzenia żyłne, Scallon 2013 [67]

Punkt końcowy	Badanie	Wynik (HR vs gr. kontrolna)
Liczba całkowicie wygojonych owrzodzeń	metaanaliza wyników 3 badań (Stegmann 1986, Schultz-Ehrenburg 1993a, Zuccarelli 1996)	RR=1,70 (95% CI: 1,24; 2,34); p=0,00098
	Schultz-Ehrenburg 1993b	NS



Punkt końcowy	Badanie	Wynik (HR vs gr. kontrolna)
Zmiana powierzchni owrzodzenia (cm ²)	Stegmann 1986	IS na korzyść HR
	Schultz-Ehrenburg 1993a	IS na korzyść HR
	Zuccarelli 1996	IS na korzyść HR
	Schultz-Ehrenburg 1993b	NS
Czas do wyleczenia (dni)	Zuccarelli 1996	p<0,01 na korzyść HR
Ból nóg	Stegmann 1986	NS
Zdarzenia niepożądane	Schultz-Ehrenburg 1993a	Brak poważnych zdarzeń niepożądanych
	Schultz-Ehrenburg 1993b	

Zdaniem autorów przeglądu Scallon 2013 odnalezione badania wskazują na efektywność kliniczną zmikronizowanej postaci diosminy oraz hydroksyetylorutozydu w leczeniu owrzodzeń żylnych. Wyniki te powinny być jednak interpretowane z dużą ostrożnością, ponieważ wnioskowanie opiera się na badaniach pierwotnych o nieznanym bądź znaczącym ryzyku błędu systematycznego (związanym z poprawnością procesu randomizacji, zaślepienia, *allocation concealment* oraz z utratą pacjentów z okresu obserwacji).

Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności pentoksyfiliny w leczeniu owrzodzeń żylnych (Jull 2012 [51])

Kryterium włączenia do przeglądu spełniały randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność penfoksyfiliny względem placebo lub innych terapii, z towarzyszącą kompresjoterapią lub jej brakiem u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ. Warunkiem włączenia badań było również stosowanie obiektywnych metod oceny efektów leczenia. Do badań włączeni byli pacjenci bez ograniczeń wiekowych

Przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- Cochrane Wounds Group Specialised Register (20.07.2012);
- główną bazę Cochrane Collaboration (*The Cochrane Library 2012, Issue 7*);
- Ovid MEDLINE (2010 - 07.2012);



- Ovid MEDLINE (*In-Process & Other Non-Indexed Citations*, 19.07.2012);
- Ovid EMBASE (2010 to 07.2012);
- EBSCO CINAHL (2010 - 13.07.2012).

Do przeglądu włączono 12 badań (N=864 pacjentów). 11 badań porównywało skuteczność kliniczną pentoksyfiliny względem placebo lub braku leczenia, 1 badanie porównywało skuteczność pentoksyfiliny względem defibrotynu. Kompresjoterapia stosowana była w 7 badaniach. Rodzaj kompresjoterapii różnił się pomiędzy badaniami (liczba warstw bandaży oraz rodzaj bandaży).

W ramach przeglądu przedstawiono metaanalizy dla następujących punktów końcowych:

- liczba owrzodzeń całkowicie wygojonych,
- wygojenie lub znaczna poprawa stanu owrzodzenia,
- zdarzenia niepożądane.

Tabela 14. Skuteczność leczenia pentoksyfiliną względem placebo niezależnie od stosowania kompresjoterapii, Jull 2012 [51]

Punkt końcowy	Liczba badań	N	Wynik (pentoksyfilina vs placebo)
Wygojenie lub znaczna poprawa stanu owrzodzenia	11	841	RR=1,70 (95% CI: 1,30; 2,24)
Wygojenie lub znaczna poprawa stanu owrzodzenia – z wyłączeniem badań bez zaślepienia lub pojedynczo zaślepionych	9	737	RR=1,60 (95% CI: 1,38; 1,85)

Tabela 15. Skuteczność leczenia pentoksyfiliną z towarzyszącą kompresjoterapią względem placebo z kompresjoterapią, Jull 2012 [51]

Punkt końcowy	Liczba badań	N	Wynik (pentoksyfilina vs placebo)
Całkowite wygojenie	7	659	RR=1,56 (95% CI: 1,14; 2,13)



Tabela 16. Skuteczność leczenia pentoksyfiliną bez kompresjoterapii względem placebo bez kompresjoterapii, Jull 2012 [51]

Punkt końcowy	Liczba badań	N	Wynik (pentoksyfilina vs placebo)
Całkowite wygojenie	4	182	RR=2,25 (95% CI: 1,49; 3,39)

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych pentoksyfiliną względem otrzymujących placebo, niezależnie od stosowania kompresjoterapii, Jull 2012 [51]

Punkt końcowy	Liczba badań	N	Wynik (pentoksyfilina vs placebo)
Zdarzenia niepożądane	9	629	RR=1,56 (95% CI: 1,10; 2,22)

Zdaniem autorów przeglądu, pentoksyfilina jest bardziej skuteczna niż placebo pod względem liczby całkowicie wygojonych owrzodzeń lub znacznej poprawy stanu owrzodzenia, niezależnie od stosowania kompresjoterapii; RR=1,70 (95% CI: 1,30; 2,24). Pentoksyfilina stosowana wraz z kompresjoterapią jest bardziej skuteczna niż stosowanie placebo wraz z kompresjoterapią w zakresie całkowitego wygojenia owrzodzenia: RR=1,56 (95% CI: 1,14; 2,13). Leczenie pentoksyfiliną przy braku kompresjoterapii jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo lub brak leczenia w odniesieniu do całkowitego wygojenia owrzodzeń; RR=2,25 (95% CI: 1,49; 3,39).

W zakresie odnotowanych działań niepożądanych, więcej przypadków wystąpiło wśród pacjentów stosujących pentoksyfilinę niż w grupie otrzymującej placebo, niezależnie od stosowania kompresjoterapii; RR=1,56 (95% CI: 1,10; 2,22). 72% zgłaszanych działań niepożądanych dotyczyło zaburzeń przewodzenia pokarmowego.

8.1.2. Badania pierwotne

Odnaleziono 3 randomizowane próby kliniczne, w ramach których przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zmikronizowanej postaci diosminy (MPFF, 450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny, podawane 2 razy dziennie) względem placebo + kompresjoterapia + leczenie miejscowe bądź względem kompresjoterapii + leczenie miejscowe. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych prób klinicznych zestawiono w Tabeli 18.



Tabela 18. Charakterystyka wybranych badań randomizowanych dla diosminy w leczeniu owrzodzeń

Badanie	Liczba pacjentów	Typ badania	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Ocena w skali Jadad
Guilhou 1997 [68]	107	RCT	MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) 2 x dziennie p.o. + kompresjoterapia + leczenie miejscowe	PLB + kompresjoterapia + leczenie miejscowe	8 tygodni	4
Gliński 1999 [69]	140	RCT	MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) 2 x dzień p.o. + kompresjoterapia + leczenie miejscowe	leczenie miejscowe + kompresjoterapia	24 tygodnie	2
Roztocil 2003 [70]	150	RCT	MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) x dzień p.o. + kompresjoterapia + leczenie miejscowe	leczenie miejscowe + kompresjoterapia	24 tygodnie	2



Badanie Guilhou 1997 było wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną, próbą kliniczną z placebo obejmującą 107 pacjentów (53 w grupie MPFF oraz 52 w grupie kontrolnej; dla 2 pacjentów utracono dane). Chorzy w grupie badanej otrzymywali doustnie MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) dwa razy dziennie. Pacjenci włączeni do obu ramion otrzymywali również BSC w postaci kompresjoterapii + leczenie miejscowe. Randomizacja przeprowadzona była ze stratyfikacją względem rozmiarów owrzodzenia – średnica ≤ 10 cm oraz > 10 cm. Okres obserwacji w badaniu wynosił 8 tygodni.

Badanie Gliński 1999 było randomizowaną, wieloośrodkową, otwartą, próbą kliniczną obejmującą 140 pacjentów (71 w grupie MPFF oraz 69 w grupie kontrolnej). Chorzy w grupie badanej otrzymywali doustnie MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) dwa razy dziennie. Pacjenci włączeni do obu ramion otrzymywali również BSC w postaci leczenia miejscowego oraz kompresjoterapii. Na leczenie miejscowe składały się kompresy, przemywanie rany oraz stosowanie maści na otaczającą powierzchnię skóry (wazelina, pasta cynkowa lub maść cholesterolowa). Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie.

Badanie Roztocil 2003 było randomizowaną, wieloośrodkową, otwartą próbą kliniczną obejmującą 150 pacjentów (82 w grupie diosminy oraz 68 w grupie kontrolnej). Chorzy w grupie badanej otrzymywali doustnie MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) dwa razy dziennie. Pacjenci włączeni do obu ramion otrzymywali również BSC w postaci leczenia miejscowego oraz kompresjoterapii. Na leczenie miejscowe składały się kompresy, przemywanie rany oraz stosowanie maści na otaczającą powierzchnię skóry (wazelina, pasta cynkowa). Doraźnie dozwolona była krótkoterminowa (≤ 5 dni) antybiotykoterapia i/lub terapia kortykosteroidami. Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie. W przypadku całkowitego wygojenia owrzodzenia przed zakończeniem badania, czas wygojenia odnotowywano oraz zaprzestawano podawania terapii.

Do wszystkich badań włączano chorych powyżej 18. roku życia z owrzodzeniami żylnymi podudzi na jednej bądź obu kończynach (w przypadku wielu owrzodzeń, owrzodzeniem referencyjnym było to o największej średnicy). W badaniach Gliński 1999 i Roztocil 2003 owrzodzenia musiały mieć średnicę od 2 do 10 cm. Brak jest informacji o wymaganej średnicy owrzodzenia w badaniu Guilhou 1997. Dodatkowym kryterium włączenia do badania była wartość wskaźnika ABPI powyżej 0,8 w badaniu Guilhou 1997 oraz powyżej 0,9 w pozostałych



dwóch badaniach. Szczegółowe kryteria wykluczenia przedstawiono w *critical appraisal* badań w aneksie (Tabela 61).

W próbach klinicznych Guilhou 1997 oraz Roztocil 2003 nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów pomiędzy grupami badaną i kontrolną. W badaniu Gliński 1999 grupy były porównywalne pod względem wszystkich cech poza płcią (wyższy odsetek mężczyzn w grupie kontrolnej) oraz parametru *venous filling time* – czasu, który upływa do powtórного wypełnienia naczynia krwionośnego (dłuższy w grupie kontrolnej, $p=0,050$).

Oceniane w badaniach punkty końcowe to:

- całkowite wygojenie owrzodzenia;
- redukcja powierzchni owrzodzenia;
- czas do całkowitego wygojenia owrzodzenia;
- objawy podmiotowe przewlekłej niewydolności żylniej (uczucie ciężkości nóg, kurcze nocne, ból);
- hospitalizacja.

W badaniu Guilhou 1997 wizyty kontrolne odbywały się co 2 tygodnie, w badaniach Gliński 1999 oraz Roztocil 2003 co 2 tygodnie do 12 tygodnia oraz co 4 tygodnie od 12 do 24 tygodnia.

W badaniu Guilhou 1997 analiza ITT (ang. *intention-to-treat*; analiza zgodna z intencją leczenia) została przeprowadzona dla pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia (105 chorych; dla 2 pacjentów brak było danych). Do analizy *per protocol* (PP) włączono wszystkich pacjentów, za wyjątkiem tych, którzy nie ukończyli badania z przyczyn innych niż całkowite wyleczenie owrzodzenia (6 chorych nie ukończyło badania z przyczyn innych niż wyleczenie owrzodzenia, w tym 2 w grupie badanej [zapalenie żył ($n=1$), brak *compliance* ($n=2$)] oraz 4 w grupie kontrolnej [łagodne skórne zdarzenia niepożądane ($n=3$), powody osobiste ($n=1$)]).

W badaniu Gliński 1999 brak jest informacji o typie przeprowadzonej analizy wyników (ITT czy PP) oraz o utracie pacjentów z badania.

W badaniu Roztocil 2003 analiza ITT została przeprowadzona dla pacjentów, którzy odbyli przynajmniej jedną wizytę kontrolną. Analizę *per protocol* przeprowadzono dla wszystkich



pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem. W grupie kontrolnej utracono 11 pacjentów z okresu obserwacji. Przedwczesne wycofanie z badania odnotowano u 7 chorych, w tym 5 w grupie kontrolnej [ból i progresja choroby (n=1), zapalenie żył (n=1), tętniak mózgu niezwiązany z leczeniem (n=1), wypadnięcie macicy (n=1), nagły zgon niezwiązany z leczeniem (n=1)] oraz 2 w grupie badanej (ostra zakrzepica żylna niezwiązana z leczeniem (n=1) oraz róża (n=1)].

W Tabeli 19, Tabeli 20 oraz Tabeli 21 zestawiono wyniki odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zmikronizowanej postaci diosminy pochodzące z badań Guilhou 1997, Gliński 1999 oraz Roztocil 2003.

Tabela 19. Porównanie MPFF + kompresjoterapia + leczenie miejscowe vs PLB + kompresjoterapia + leczenie miejscowe, Guilhou 1997 [68]

Punkt końcowy		Wynik (MPFF+K+LM; n=52 vs PLB+K+LM; n=52)	p
Owrzodzenie o średnicy ≤10 cm MPFF: n=44 gr. kontrolna: n=47	Całkowite wyleczenie owrzodzenia, n (%)	ITT 14 (32%) vs 6 (13%) PP 14 (32%) vs 6 (14%)	p=0,028 p=0,048
	Czas do wyleczenia owrzodzenia; dni	-	p=0,037
Owrzodzenie o średnicy >10 cm MPFF: n=9 gr. kontrolna: n=5	Całkowite wyleczenie owrzodzenia; n (%)	0 vs 0	NS
Uczucie ciężkości nóg oraz atoniczne aspekty, %		4% vs 17,3%	p=0,039
Atoniczne aspekty owrzodzeń, %		-	p=0,03
Czas trwania hospitalizacji; dni		7,5 dni vs 14,5 dni	p=0,113

LM – leczenie miejscowe; K - kompresjoterapia



Tabela 20. Porównanie MPFF + kompresjoterapia + leczenie miejscowe vs kompresjoterapia + leczenie miejscowe, Gliński 1999 [69]

Punkt końcowy		Wynik (MPFF+K; n=71 vs LM+K; n=69)	P
Całkowite wygojenie owrzodzenia, n (%)		33 (46,5%) vs 19 (27,5%) OR=2,3 (95% CI: 1,1; 4,6)	p<0,05
Redukcja powierzchni owrzodzenia, %		80% vs 65%	p<0,05
Dyskomfort związany z owrzodzeniem, %		64,8% vs 38,3%	p<0,01
Ból nóg, %		5% vs 43%	NS
Uczucie ciężkich nóg, %		67% vs 53%	NS
Kurcze nocne, %		80% vs 67%	NS
Przerwanie leczenia z powodu braku zmian, %		4% vs 17%	p<0,05
Owrzodzenie o śr. <3cm	Redukcja powierzchni owrzodzenia, %	93% vs 80%	b.d.
	Całkowite wygojenie owrzodzenia, %	71% vs 50%	b.d.
Owrzodzenie o śr. 3-6 cm	Redukcja powierzchni owrzodzenia, %	84% vs 64%	b.d.
	Wygojenie	60% vs 32%	p<0,05
Owrzodzenie o śr. >6 cm	Redukcja powierzchni owrzodzenia, %	60% vs 60%	b.d.
	Całkowite wygojenie owrzodzenia, %	9% vs 13,3%	b.d.



Tabela 21. Porównanie MPFF + kompresjoterapia + leczenie miejscowe vs kompresjoterapia + leczenie miejscowe, Roztocil 2003

Punkt końcowy	Wynik (MPFF+LM+K; n=82 vs LM+K; n=68)	p
Całkowite wygojenie owrzodzenia W24, %	64,6% vs 41,2%	p=0,004
Całkowite wygojenie owrzodzenia W12, %	43,9% vs 27,9%	p<0,05
Całkowite wygojenie owrzodzenia W8, %	26,8% vs 13,2%	p=0,04
Całkowite wygojenie owrzodzenia o średnicy ≤ 3 cm, % W24	80,8% vs 54,8%	p=0,039
Całkowite wygojenie owrzodzenia o średnicy > 3 cm, % W24	57,1% vs 29,7%	p=0,009
Wygojenie owrzodzenia przed 24 tygodniem badania, n, (%)	47(64,4%) vs 26 (35,6%)	p=0,02
Całkowite wygojenie owrzodzenia o średnicy > 3 cm W24, %	51,8% vs 24,3%	p=0,008
Czas do wygojenia owrzodzenia, dni	137 dni vs 166 dni	p=0,04
Czas do wygojenia owrzodzenia o średnicy > 3 cm, dni	147 dni vs 186 dni	p=0,022
Redukcja powierzchni owrzodzenia, %	77% vs 69%	p=0,012
Kurcze nocne	-	NS
Ból	-	NS
Uczucie ciężkich nóg, W4	1,7* vs 1,8*	p<0,05
Uczucie ciężkich nóg, W24	1,5* vs 1,7*	p<0,01

W8, W12, W24 – ocena przeprowadzana po 8, 12 i 24 tygodniach leczenia; LM – leczenie miejscowe; K – kompresjoterapia; * subiektywna ocena pacjenta w skali od 0 do 3 (wyższa nota = wyższe natężenie)



Odnalezione badania pierwotne wskazują na wyższą skuteczność MPFF + BSC w porównaniu do BSC w zakresie: całkowitego wygojenia owrzodzeń, redukcji powierzchni owrzodzenia oraz czasu do wyleczenia owrzodzenia.

Najwyższa skuteczność obserwowana była w grupie pacjentów z owrzodzeniami o średnicy <10 cm (Guilhou 1997). Może być to związane z faktem, że owrzodzenia żyłne, podobnie jak inne rany przewlekłe, związane są z miejscowymi zaburzeniami w ukrwieniu, a następnie odżywieniu skóry. Współistnienie niedostatecznego zaopatrzenia tkanek w składniki odżywcze i tlen powoduje występowanie zmian troficznych skóry, prowadzących do załamania metabolizmu komórkowego i rozwoju martwicy. Ograniczenie dopływu krwi w stopniu przekraczającym spoczynkową przemianę materii powoduje powstanie bardzo rozległych zmian martwiczych obwodowych części kończyn dolnych. Konsekwencją martwicy jest ubytek zmienionych chorobowo elementów i odkrycie żywej tkanki, czego klinicznym objawem są owrzodzenia. W przypadku ran przewlekłych, miejscowe zaburzenia ukrwienia są długotrwałe oraz – przy utrzymującym się wpływie czynników przyczynowych – postępujące. Istotny jest więc powrót krążenia, który hamuje postęp patologicznych zmian martwiczych i umożliwia zachodzenie naturalnej samoodnowy ustroju i postęp gojenia rany. [71] W zaawansowanych stadiach owrzodzeń (średnica powyżej 10 cm), w związku z występowaniem zaburzeń ukrwienia oraz martwicy, a więc związanymi z tym trudnościami dla prawidłowego, skutecznego działania leków, nie potwierdzono działania terapeutycznego MPFF.

Wnioskując o efektywności klinicznej MPFF w terapii owrzodzeń żylnych należy mieć na względzie ograniczenia metodyczne włączonych badań RCT (ocena w skali Jadad od 4 do 2).



8.2. Objawy przewlekłej niewydolności żyłnej

8.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opracowania wtórne z zakresu omawianego problemu decyzyjnego, w tym:

- przegląd systematyczny dotyczący skuteczności MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej, owrzodzeń żylnych oraz hemoroidów (Lyseng-Williamson 2003 [72]);
- metaanalizę wyników badań dotyczących skuteczności leków oddziałujących na naczynia krwionośne w redukcji obrzęków kończyn dolnych w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej (Allaert 2012 [73]);
- przegląd systematyczny z metaanalizą wyników dotyczący skuteczności leków flebotropowych (rutozydy, hydrosmiina, dobesyłan wapnia, wąkrotka azjatycka, wyciąg z kory francuskiej sosny morskiej, wyciąg z pestek winogron) w terapii przewlekłej niewydolności żyłnej (Martinez-Zapata 2005 [74]).

Przegląd systematyczny dotyczący stosowania MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej, owrzodzeń żylnych oraz hemoroidów – Lyseng-Williamson 2003 [72]

W ramach przeglądu przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznych (MEDLINE, EMBASE, AdisBase) obejmujące okres od 1980 do grudnia 2002 r. Kryteria włączenia do przeglądu spełniały eksperymentalne próby kliniczne analizujące skuteczność i bezpieczeństwo MPFF w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością żylną, owrzodzeniami żylnymi oraz hemoroidami.

Do PS w analizowanym wskazaniu włączono 6 pierwotnych badań klinicznych:

- 1 badanie typu RCT oceniało skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny podawanej 2 razy dziennie) w porównaniu do placebo;
- 1 badanie typu RCT oceniało skuteczność i bezpieczeństwo MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny podawanej 2 razy dziennie) + kompresjoterapia w porównaniu do placebo + kompresjoterapia;



- 1 badanie typu RCT porównywało skuteczność MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny podawanej 2 razy dziennie) względem niezmikronizowanej postaci diosminy;
- 1 badanie typu RCT porównywało skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów podawania MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) podawanej rano, wieczorem lub dwa razy dziennie;
- 2 niezaślepienie, wieloośrodkowe próby kliniczne oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zmikronizowanej postaci diosminy w horyzoncie czasowym 6- i 12-miesięcznym.

Do badań włączano chorych powyżej 18. roku życia z klinicznymi objawami przewlekłej niewydolności żylniej.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- nasilenie objawów klinicznych przewlekłej niewydolności żylniej;
- redukcja obwodu kostki oraz łydki;
- ocena parametrów hemodynamicznych krwi;
- jakość życia na podstawie CIVIQ (pierwszy kwestionariusz służący do oceny jakości życia u chorych z PNŻ).

W Tabeli 22 zestawiono wyniki odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa MPFF względem placebo (Chassignolle 1987), placebo + kompresjoterapia (Gilly 1994) oraz niezmikronizowanej postaci diosminy (Cospite 1995).

Tabela 22. Porównanie MPFF vs placebo, MPFF + kompresjoterapia vs placebo + kompresjoterapia oraz MPFF vs niezmikronizowana postać diosminy, Lyseng-Williamson 2003 [72]

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Wynik
Dyskomfort w funkcjonowaniu	Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,001
	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,001
Kurcze nocne	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,05
	Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	NS



Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Wynik
Uczucie gorąca	Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,05
	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,05
	Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,05
Ból	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,05
	Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,05
Uczucie ciężkości nóg	Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,05
	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,001
	Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,05
Opuchlizna	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,001
	Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	NS
Zmniejszenie obwodu kostki; mm	Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,001
	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	W4: -4,6 mm; p<0,001 W8: -7,1 mm; p<0,001
	Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,001
Zmniejszenie obwodu łydki; mm	Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,001
	Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	W4: -3,8 mm; p<0,05- W8: -5,7 mm; p<0,001
	Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,001

DIO – niezmikronizowana postać diosminy; W4, W8 – ocena przeprowadzana po 4 i 8 tygodniach leczenia

W jednej z włączonych do przeglądu randomizowanych, wieloośrodkowych prób klinicznych – Menyhei 1994 – u 308 chorych z PNŻ porównywano różne schematy podawania MPFF. Pacjenci randomizowani byli do jednej z 3 grup, w których otrzymywali: 2 tabletki MPFF



(450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) rano, wieczorem lub jedną tabletkę dwa razy dziennie. Znaczące różnice względem wyjściowych wartości obserwowano we wszystkich 3 grupach w zakresie dyskomfortu w funkcjonowaniu ($p < 0,001$). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Istotne statystycznie różnice względem wartości wyjściowej obserwowano również we wszystkich grupach w zakresie: zmniejszenia uczucia obrzęku oraz zmniejszenia obwodu kostki i łydki. **U pacjentów otrzymujących dwie tabletki MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) rano obserwowano największe zmniejszenie obwodu łydki spośród analizowanych grup ($p = 0,025$ vs. pozostałe grupy).**

Efektywność MPFF w dłuższym horyzoncie czasowym analizowana była w dwóch włączonych do przeglądu nierandomizowanych próbach klinicznych: 6 (RELIEF Study) oraz (Guillot 1989) 12-miesięcznej. Badanie przeprowadzone w horyzoncie 6 miesięcznym było próbą kliniczną typu BAS (ang. *before-after-study*) przeprowadzoną na populacji 4 527 (populacja *per protocol* – 3 174).

Tabela 23. Skuteczność i bezpieczeństwo MPFF – badanie typu BAS: RELIEF Study (horyzont 6 miesięcy), Lyseng-Williamson 2003 [72]

Punkt końcowy	Wynik (baseline vs po 6 miesiącach)	P
Odsetek pacjentów z refluksem żylnym w zaawansowanym stadium choroby – stadia CEAP: C3-C4; %	51,1% vs 37,7%	$p < 0,001$
Odsetek pacjentów bez refluksu żylnego w zaawansowanym stadium choroby – stadia CEAP: C3-C4; %	25,1% vs 15,7%	$p < 0,001$
Obwód kostki; grupa z refluksem żylnym; mm	-11,8 mm	$p < 0,012$
Obwód kostki; grupa bez refluksu żylnego; mm	-11,5 mm	$p < 0,012$
Ból nóg; grupa bez refluksu żylnego*	-2,47 %	$p < 0,001$
Ból nóg; grupa z refluksem żylnym*	-2,46 %	$p < 0,001$
Uczucie ciężkości nóg; grupa z refluksem żylnym; %	-55,3 %	$p = 0,001$
Uczucie ciężkości nóg; grupa bez refluksu żylnego; %	-38,6 %	$p = 0,001$



Punkt końcowy	Wynik (baseline vs po 6 miesiącach)	P
Kurcze nocne; grupa z refluksem żylnym; %	-57,2 %	p=0,001
Kurcze nocne; grupa bez refluksu żylnego; %	-47,9 %	p=0,001
Obrzęk; grupa z refluksem żylnym; %	-48,4 %	p=0,001
Obrzęk; grupa bez refluksu żylnego; %	-36,0 %	p=0,001

* mierzony w 10-stopniowej analogowej skali wizualnej (VAS; ang. *visual analogue scale*) służącej do oceny natężenia bólu

W badaniu typu BAS przeprowadzonym w horyzoncie jednorocznym oceniano skuteczność stosowania MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) podawanej 2 razy dziennie u 170 pacjentów z PNŻ. Wykazano statystycznie istotną redukcję względem wartości wyjściowej w zakresie nasilenia objawów klinicznych przewlekłej niewydolności żylnych takich jak dyskomfort w funkcjonowaniu, kurcze nocne, obrzęk wieczorny oraz w zakresie redukcji obwodu kostki i łydki.

Oceny jakości życia dokonano w dwóch włączonych badaniach typu BAS za pomocą kwestionariusza CIVIQ. Zarówno pacjenci z refluksem, jak i bez refluksu żylnego prezentowali statystycznie istotną poprawę w zakresie *CIVIQ global score* po 2, 4 oraz 6 miesiącach terapii ($p=0,0001$). Dodatkowo wykazano statystycznie istotną poprawę względem wartości wyjściowych we wszystkich domenach kwestionariusza CIVIQ (psychologiczna, nasilenie bólu, aktywność fizyczna oraz funkcjonowanie społeczne) ($p=0,0001$).

Zdaniem autorów przeglądu, zmikronizowana postać diosminy jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną. MPFF stanowić powinna terapię referencyjną u chorych z obrzękiem oraz objawami podmiotowymi w przebiegu PNŻ.

Metaanaliza wyników badań dotyczących skuteczności leków oddziałujących na naczynia krwionośne w redukcji obrzęków kończyn dolnych w przebiegu przewlekłej niewydolności żylnych – Allaert 2012 [73]

W odnalezionej publikacji przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie bazy MEDLINE przez PubMed obejmujące okres od 1975 do lipca 2009 r. Kryteria włączenia spełniały badania RCT z podwójnym zaślepieniem porównujące skuteczność leków oddziałujących na



naczynia żyłne względem placebo lub względem aktywnego leczenia u chorych z obrzękiem w przebiegu PNŻ. Włączano badania, które uzyskały od 3 do 5 punktów w skali Jadad. Wykluczano próby kliniczne, w których chorzy równolegle do leczenia aktywnego stosowali kompresjoterapię.

Ocenianym w ramach przeglądu punktem końcowym była redukcja obwodu kostki.

Do metaanalizy włączono 10 pierwotnych prób klinicznych:

- 4 badania porównywały skuteczność wyciągu z ruszczyka względem placebo;
- 2 badania porównywały skuteczność hydroksyetylorutozydu względem placebo;
- 2 badania porównywały skuteczność MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny, podawanej 2 razy dziennie) względem placebo;
- 1 badanie dotyczyło porównania MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy +50 mg hesperydyny, podawanej 2 razy dziennie) względem diosminy niezmięconej;
- 1 badanie dotyczyło porównania MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy +50 mg hesperydyny) podawanej 1 raz dziennie (rano lub wieczorem) względem MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) podawanej 2 razy dziennie.

W Tabeli 24 zestawiono wyniki dotyczące skuteczności MPFF, wyciągu z ruszczyka, hydroksyetylorutozydu, diosminy oraz placebo w redukcji obrzęku kostki. Autorzy przedstawili wyłącznie skumulowane dane dla wymienionych powyżej opcji, nie przedstawiając analizy heterogeniczności badań ani też nie wymieniając, które badania pierwotne włączono do poszczególnych metaanaliz.

Tabela 24. Skuteczność leków oddziałujących na naczynia krwionośne w redukcji obrzęków kostki w PNŻ - metaanaliza Alaert 2012 [73]

Interwencja	Średnia redukcja obwodu kostki; cm (SD)	95% CI	N
MPFF	-0,80±0,53	(-0,85; -0,75)	463
wyciąg z ruszczyka	-0,58±0,47	(-0,65; -0,51)	115
HR	-0,58±0,31	(-0,64; -0,52)	90



diosmina niezmikronizowana	-0,20±0,50	(-0,35; -0,05)	45
placebo	-0,11±0,42	(-0,16; 0,06)	297

Tabela 25. Porównanie skuteczności MPFF, diosminy niezmikronizowanej, wyciągu z ruszczyka, hydroksyrutozydu oraz placebo w redukcji obrzęku kostki w przebiegu PNŻ - metaanaliza Alaert 2012 [73]

Porównanie	p	Wnioski
MPFF vs placebo	p<0,00001	MPFF>placebo
wyciąg z ruszczyka vs placebo	p<0,0001	wyciąg z ruszczyka>placebo
HR vs placebo	p<0,0001	HR>placebo
MPFF vs wyciąg z ruszczyka	p<0,0001	MPFF>wyciąg z ruszczyka
MPFF vs HR	p<0,0001	MPFF>HR
wyciąg z ruszczyka vs HR	NS	brak różnic
MPFF vs diosmina niezmikronizowana	p<0,00001	MPFF>diosmina niezmikronizowana
wyciąg z ruszczyka vs diosmina niezmikronizowana	p<0,00001	wyciąg z ruszczyka>diosmina niezmikronizowana
HR vs diosmina niezmikronizowana	p<0,00001	HR>diosmina niezmikronizowana
placebo vs diosmina niezmikronizowana	NS	brak różnic

Autorzy konkludują, że MPFF, HR oraz wyciąg z ruszczyka są interwencjami skuteczniejszymi od placebo w redukcji obrzęku o podłożu PNŻ. Najskuteczniejszą opcję z powyższych stanowi MPFF i zgodnie z wynikami metaanalizy powinna ona lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z obrzękiem w przebiegu PNŻ.

Przegląd systematyczny z metaanalizą wyników dotyczący skuteczności leków flebotropowych w terapii przewlekłej niewydolności żylniej (Martinez-Zapata 2005 [74])

Odnalezione opracowanie wtórne dotyczy stosowania doustnych lub miejscowych leków flebotropowych u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną. Przegląd został pierwotnie



opracowany i opublikowany w 2005 roku, a następnie opublikowany ponownie w 2008 r. bez dokonywania zmian.

Kryteria włączenia do przeglądu spełniały badania randomizowane, podwójnie zaślepione oceniające skuteczność flawonoidów, saponin oraz produktów syntetycznych w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną we wszystkich stadiach choroby.

Przeszukano:

- bazę Cochrane (The Cochrane Library 2005, Issue 2);
- PVD Group Specialised Register, składający się z wyników wyszukiwania w bazach: MEDLINE (od 1966 r.), EMBASE (od 1980 r.) i CINAHL (od 1982 r.); ostatnie wyszukiwanie - kwiecień 2005;
- czasopisma medyczne.

Do przeglądu włączono 59 randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność doustnych leków flebotropowych. Jedynie 44 z nich (N=4 413 pacjentów) zawierały wymierne dane do analizy efektywności klinicznej:

- 23 badania dla oceny efektywności rutozydów;
- 10 badań dla oceny efektywności hydrosminy;
- 6 badań dla oceny efektywności dobesyланu wapnia;
- 2 badania dla oceny efektywności wąkrotki azjatyckiej;
- 1 badanie dla oceny efektywności wyciągu z kory francuskiej sosny morskiej;
- 1 badanie dla oceny efektywności wyciągu z pestek winogron.

Zidentyfikowano następujące punkty końcowe:

1. obiektywne:
 - redukcja obrzęku (obrzęk mierzony zmienną dychotomiczną oraz zmienną ciągłą jako obwód kostki i objętość nogi);
 - objawy skórne, takie jak owrzodzenia, zmiany troficzne (teleangiektazje), żyły siatkowate, żylaki, lipodermatosclerosis;
2. subiektywne:
 - ból;
 - kurcze;
 - uczucie "niespokojnych nóg";



- świąd;
 - uczucie ciężkości nóg;
 - opuchlizna;
 - parestezje;
3. całościowa ocena pacjenta;
 4. ocena jakości życia według specyficznych skal (np. CIVIQ) i/lub zadowolenia pacjentów;
 5. zdarzenia niepożądane.

W Tabeli 26 przedstawiono skuteczność kliniczną rutozydów względem placebo. W Tabeli 27 zaprezentowano zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących rutozydy.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna rutozydów vs placebo, Martinez-Zapata 2005 [74]

Punkt końcowy	Liczba badań	N	Wynik
Obrzęk podudzi (zmienna dychotomiczna)	7	654	RR=0,73 (95% CI: 0,65; 0,81)
Obrzęk podudzi; obwód kostki; mm	7	602	SMD=-0,14 (95% CI: -0,35; 0,06)
Obrzęk podudzi; objętość; ml	5	539	SMD=-0,73 (95% CI: -1,76; 0,31)
Owrzodzenia (zmienna dychotomiczna)	1	55	RR=1,30 (95% CI: 0,88; 1,92)
Zmiany troficzne (zmienna dychotomiczna)	1	104	RR=0,94 (95% CI: 0,71; 1,25)
Ból podudzi (zmienna dychotomiczna)	10	1 485	RR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,83)
Ból podudzi (zmienna ciągła)	3	219	SMD=-0,71 (95% CI: -1,23; -0,19)
Kurcze łydek (zmienna dychotomiczna)	8	1 227	RR=0,70 (95% CI: 0,47; 1,02)
Kurcze łydek (zmienna ciągła)	2	164	SMD=-0,83 (95% CI: -1,50; -0,16)



Punkt końcowy	Liczba badań	N	Wynik
Uczucie niespokojnych nóg	4	327	RR=0,88 (95% CI; 0,72; 1,08)
Świąd podudzi (zmienna dychotomiczna)	2	274	RR=0,68 (95% CI; 0,21; 2,21)
Świąd podudzi (zmienna ciągła)	1	60	SMD=-0,58 (95% CI; -1,10; -0,06)
Uczucie ciężkości nóg (zmienna dychotomiczna)	9	1 420	RR=0,60 (95% CI: 0,48; 0,74)
Uczucie ciężkości nóg (zmienna ciągła)	6	441	SMD=-1,11 (95% CI: -1,87; -0,36)
Opuchlizna (zmienna dychotomiczna)	9	848	RR=0,67 (95% CI: 0,50; 0,88)
Opuchlizna (zmienna ciągła)	3	264	SMD=-1,73 (95% CI: -3,50; 0,04)
Parestezje (zmienna dychotomiczna)	4	1 007	RR=0,55 (95% CI: 0,37; 0,83)
Parestezje (zmienna ciągła)	1	38	SMD=-0,31 (95% CI: -0,96; 0,33)
Całościowa ocena pacjenta (zmienna dychotomiczna)	8	1 167	RR=0,50 (95% CI: 0,30; 0,84)
Całościowa ocena pacjenta (zmienna ciągła)	3	252	SMD=-1,02 (95% CI: -1,96; -0,09)

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane; rutozdy vs placebo, Martinez-Zapata 2005 [74]

Działania niepożądane	Liczba badań	N	Wynik
Liczba wszystkich utraconych pacjentów z powodu zdarzenia niepożądanego	23	2 537	RR=0,84 (95% CI: 0,55; 1,28)



Działania niepożądane	Liczba badań	N	Wynik
Liczba utraconych pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane w takim samym odsetku jak w grupie kontrolnej	16	1 389	RR=1,25 (95% CI: 0,97; 1,61)

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono istotną korzyść ze stosowania leków flebotropowych, m.in w postaci redukcji obrzęku RR=0,72 (95% CI: 0,65; 0,81). Korzyści ze stosowania leków flebotropowych w zakresie pozostałych objawów powinny zostać zweryfikowane. Nie odnaleziono doniesień dotyczących jakości życia.

Zdaniem autorów przeglądu, nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność leków flebotropowych w leczeniu przewlekłej niewydolności żylnnej. Istnieją podstawy do stwierdzenia, że leki flebotropowe wpływają na redukcję obrzęku u chorych z PNŻ, ale stwierdzenie to obarczone jest niepewnością. Ze względu na ograniczenia niniejszego przeglądu wynikające z dostępnych danych istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych randomizowanych prób klinicznych, przy uwzględnieniu wyższej jakości metodologii.

8.2.2. Badania pierwotne

Odnaleziono 3 randomizowane próby kliniczne, w ramach których przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) względem placebo bądź placebo i kompresjoterapii. Badania Chassignolle 1987 oraz Gilly 1994 opisano na podstawie przeglądu systematycznego Lyseng-Williamson 2003 [72]. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych prób klinicznych zestawiono w Tabela 28.



Tabela 28. Badania pierwotne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MPFF vs placebo bądź placebo i kompresjoterapii w redukcji objawów PNŻ

Badanie	Liczba pacjentów	Typ badania	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Ocena w skali Jadad
Chassignolle 1987* [83]	36	RCT	MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) 2 x dziennie p.o.	PLB	8 tygodni	brak wystarczającej ilości danych do oceny jakości badania
Gilly 1994* [81]	160	RCT	MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) 2 x dziennie p.o. + kompresjoterapia	PLB + kompresjoterapia	8 tygodni	brak wystarczającej ilości danych do oceny jakości badania
Danielsson 2002 [75]	101	RCT	MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) 2 x dziennie p.o.	PLB	8 tygodni	3

* na potrzeby APD wykorzystano opis próby klinicznej znajdujący się w przeglądzie systematycznym Lyseng-Williamson 2003 [72]



Badania Chassignolle 1987, Gilly 1994 oraz Danielsson 2002 są randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, kontrolowanymi placebo próbami klinicznymi obejmującymi odpowiednio 36, 160 oraz 101 chorych z przewlekłą niewydolnością żylną. Chorzy w grupach badanych otrzymywali doustnie MPFF (450 mg zmikronizowanej diosminy + 50 mg hesperydyny) dwa razy dziennie. W badaniu Gilly 1994 pacjenci poza leczeniem aktywnym oraz placebo zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie badanej stosowali kompresjoterapię. Brak jest informacji na temat stosowania kompresjoterapii przez pacjentów w badaniach Chassignolle 1987 oraz Danielsson 2002. Okres obserwacji we wszystkich badaniach wynosił 8 tygodni.

Do badań włączani byli chorzy powyżej 18 r.ż. z objawami klinicznymi przewlekłej niewydolności żylny. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań przedstawiono w aneksie.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- redukcja nasilenia objawów klinicznych przewlekłej niewydolności żylny: uczucie ciężkości nóg, zmęczenie, opuchlizna kostki, nocne kurcze (Chassignolle 1987, Gilly 1994 oraz Danielsson 2002);
- redukcja obwodu kostki i łydki (Chassignolle 1987, Gilly 1994);
- parametry objętościowe stóp (ang. *foot volumetric parameters*) (Danielsson 2002);
- czas refluksu żylnego (Danielsson 2002).

Nasilenie objawów klinicznych przewlekłej niewydolności żylny oceniane było w 4 punktowej skali.

W badaniu Danielsson 2002, 4 pacjentów wycofało się z badania, w tym 2 w grupie badanej (1 pacjent z powodu senności i 1 z powodów nie związanych z terapią) oraz 2 w grupie kontrolnej (1 pacjent z powodu senności oraz 1 z powodu ciąży). Analizę wyników przeprowadzono dla 97 pacjentów, w tym 48 w grupie MPFF oraz 49 w grupie placebo. Brak jest danych o utracie pacjentów z badań Chassignolle 1987 oraz Gilly 1994.

W Tabeli 29 zestawiono wyniki powyższych badań.



Tabela 29. MPFF w leczeniu objawów PNŻ - zestawienie wyników badań Chassignolle 1987, Gilly 1994 oraz Danielsson 2002

Punkt końcowy	Badanie	Wynik (gr. badana vs gr. kontrolna)
Dyskomfort w funkcjonowaniu	Chassignolle 1987	p<0,001
	Gilly 1994	p<0,001
Kurcze nocne	Gilly 1994	p<0,05
	Danielsson 2002	p=0,03
Uczucie gorąca	Chassignolle 1987	p<0,05
	Gilly 1994	p<0,05
Ból nóg	Gilly 1994	p<0,05
	Danielsson 2002	NS
Uczucie ciężkości nóg	Chassignolle 1987	p<0,05
	Gilly 1994	p<0,001
	Danielsson 2002	NS
Opuchlizna	Gilly 1994	p<0,001
	Danielsson 2002	NS
Zmęczenie	Danielsson 2002	NS
Ogólna poprawa objawów	Danielsson 2002	NS
Zmniejszenie obwodu kostki; mm	Chassignolle 1987	p<0,001
	Gilly 1994	W4: -4,6 mm; p<0,001 W8: -7,1 mm; p<0,001
Zmniejszenie obwodu łydki; mm	Chassignolle 1987	p<0,001
	Gilly 1994	W4: -3,8 mm; p<0,05 W8: -5,7 mm; p<0,001
Objętość stopy; ml (SD)	Danielsson 2002	NS



Punkt końcowy	Badanie	Wynik (gr. badana vs gr. kontrolna)
Objętość wypompowanego płynu; ml/100 ml (SD)	Danielsson 2002	NS
Wskaźnik ponownego napełnienia (ang. <i>refilling rate</i>); ml/min x 100 (SD)	Danielsson 2002	NS
Redukcja czasu refluksu	Danielsson 2002	NS
Redukcja czasu refluksu u chorych z obrzękiem	Danielsson 2002	p=0,03

Odnalezione badania pierwotne wskazują na wyższą skuteczność MPFF w porównaniu do placebo w redukcji nasilenia objawów przewlekłej niewydolności żylnnej, takich jak: dyskomfort w funkcjonowaniu, kurcze nocne, ból nóg, uczucie ciężkości nóg, a także w zakresie redukcji obwodu kostki i łydki. Nie zaobserwowano wpływu MPFF na parametry objętościowe stóp (ang. *foot volumetric parameters*).



9. KIERUNKI ANALITYCZNE I ZAKRES ANALIZ

9.1. Analiza kliniczna (AEf)

W celu oceny ilości i jakości dostępnych doniesień naukowych autorzy analizy problemu decyzyjnego przeprowadzili przegląd elektronicznych baz informacji medycznej (*Cochrane Library*, *Medline* przez *PubMed*) z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących zarówno analizowanej populacji, jak i interwencji. Strategie wyszukiwania, zastosowane na rzecz APD, zamieszczono w aneksie.

Wstępna analiza kliniczna wykazała brak badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa diosminy w postaci oraz dawce występującej w leku Diohespan – 1000 mg zmikronizowanej diosminy podawane pacjentom raz dziennie. W związku z powyższym analiza efektywności klinicznej powinna zostać przeprowadzona w oparciu o badania porównujące efektywność kliniczną MPFF (zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa, zawierająca 450 mg zmikronizowanej diosminy oraz 50 mg hesperydyny) względem placebo bądź względem aktywnych komparatorów.

Brak badań eksperymentalnych dla Diohespanu stanowi ograniczenie AEf. Należy mieć na względzie, że diosmina stanowi produkt przemian chemicznych hesperydyny, która w przeciwieństwie do diosminy nie zawiera podwójnego wiązania chemicznego pomiędzy dwoma atomami węgla. [72] Z uwagi na fakt, że w literaturze medycznej brak jest doniesień naukowych potwierdzających skuteczność stosowania hesperydyny w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej, należy przyjąć, że hesperydyna stosowana w monoterapii stanowi technologię o nieudowodnionej skuteczności (interwencja o skuteczności placebo). W związku z tym brak hesperydyny w produkcie leczniczym Diohespan nie wpływa na ocenę jego efektywności klinicznej.

Pytanie badawcze zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

Populacja:

- pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności żylniej (tj. uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki)
- pacjenci z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej



Interwencja: zmikronizowana postać diosminy, podawana doustnie

Komparatory:

- hydroksytylorutozyd, podawany doustnie w dawce 1000 mg/dobę (po ustąpieniu objawów w dawce podtrzymującej 500 mg/dobę) – w populacji chorych z objawami PNŻ (tj. uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki)
- pentoksyfilina podawana doustnie w dawce 1200 mg/dobę – w populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ
- placebo/ brak leczenia - w populacji chorych z objawami PNŻ oraz populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi.

Miary efektów zdrowotnych:

- liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem
- zmiana powierzchni owrzodzenia (cm²)
- czas do całkowitego wyleczenia owrzodzenia
- hospitalizacje (liczba hospitalizacji, czas trwania)
- objawy podmiotowe (ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, opuchlizna, dyskomfort w funkcjonowaniu, uczucie gorąca)
- redukcja obwodu kostki (cm)
- redukcja obwodu łydki (cm)
- jakość życia
- parametry objętościowe stóp
- czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium
- zdarzenia niepożądane

Celem analizy klinicznej powinna być ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diosminy 1000 mg w formie zmikronizowanej u pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylny (tj. uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki) oraz u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi. W ramach AEf należy przeprowadzić porównanie efektywności klinicznej diosminy 1000 mg w formie zmikronizowanej z wybranymi w APD komparatorami. W populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylny komparatorem jest hydroksytylorutozyd, który zgodnie z charakterystyką dostępnego w Polsce produktu leczniczego Venoruton forte powinien być podawany doustnie w optymalnej



dawce 1000 mg/dobę (po ustąpieniu objawów w dawce podtrzymującej 500 mg/dobę). W związku z tym, w ramach AEf, należy rozważyć zawężenie analizy do badań uwzględniających schemat dawkowania.

W populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi komparatorem jest pentoksyfilina, którą zgodnie z wytycznymi SIGN [57] oraz aktualną praktyką kliniczną [76] stosuje się w dawce 1200 mg/dobę.

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej stwierdzono, iż dostępne są badania dla MPFF i komparatorów w terapii dodanej do kompresjoterapii (lub protokoły badań nie wykluczały możliwości jej stosowania), dlatego w AEf należy rozważyć zawężenie badań do takich, w których stosowano doustną terapię jako dodaną do kompresjoterapii. Słuszność założenia jest zbieżna z aktualnymi standardami postępowania terapeutycznego. Ponadto, w przypadku owrzodzeń żylnych, uwzględniane powinny być badania bez względu na stosowanie leczenia miejscowego, ponieważ leczenie miejscowe jest zależne od stadium owrzodzenia.

AEf powinna być przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* oraz wytycznymi AOTM.

W ramach APD przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych oraz pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo MPFF oraz badań wtórnych dla wskazanych komparatorów. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio zmikronizowaną postać diosminy względem hydroksyrutozydu oraz pentoksyfiliny.

W przypadku nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących diosminę z komparatorami, analiza kliniczna dążyć powinna do przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, najprawdopodobniej placebo. W ramach AEf należy wówczas ocenić heterogeniczność badań włączonych do analizy oraz określić czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W celu wykrycia potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi próbami klinicznymi należy przeprowadzić ocenę heterogeniczności metodycznej (konstrukcja badań, ocena w skali Jadad, analiza ITT, okres obserwacji, definicja punktów końcowych), heterogeniczności klinicznej włączonych badań (kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania, charakterystyka włączonych pacjentów oraz zastosowanych interwencji) oraz heterogeniczności statystycznej (wyniki w grupach



kontrolnych). Przy założeniu akceptowalnej heterogeniczności badań, uzasadnionym będzie przeprowadzenie w ramach AEf porównania pośredniego.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego należy przeprowadzić analizę jakościową odnalezionych badań, w ramach których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo diosminy zmikronizowanej w dawce 1000 mg dziennie oraz komparatorów w rozpatrywanych wskazaniach.

W ramach AEf zaleca się wykonanie przeglądu systematycznego dla badań pierwotnych, dotyczących wpływu stosowania diosminy na opóźnianie leczenia inwazyjnego (czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium: I→II, II→III) dzięki skutecznej farmakoterapii.

W AEf należy przeprowadzić próbę wyodrębnienia subpopulacji pacjentów, dla których stosowanie DZ/1000 może się wiązać z uzyskaniem największych korzyści zdrowotnych.

Zgodnie z rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań niezbędne jest wzbogacenie analizy o dane dotyczące bezpieczeństwa publikowane na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA i FDA.

9.2. Analiza ekonomiczna (AEk)

Celem analizy ekonomicznej przeprowadzonej na rzecz wniosku o finansowanie leku Diohespan ze środków publicznych w Polsce będzie określenie użyteczności kosztowej Diohespanu w populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych oraz w populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi.

W ramach analizy powinno zostać przeprowadzone porównanie kosztów i efektów zdrowotnych diosminy z komparatorami określonymi na etapie analizy problemu decyzyjnego (odstąpienie od leczenia farmakologicznego i hydroksyetylorutozyd dla populacji pacjentów z objawami PNŻ takimi jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki oraz odstąpienie od leczenia farmakologicznego i pentoksyfilina w przypadku owrzodzeń żylnych związanych z PNŻ), o ile skuteczność kliniczna aktywnych komparatorów zostanie potwierdzona w analizie klinicznej. Rozważanym scenariuszem w analizie ekonomicznej winno być również porównanie z odstąpieniem od leczenia.



Metodyka analizy ekonomicznej powinna być uzależniona od wniosków płynących z przeglądu systematycznego. Wykazanie istotnych klinicznie różnic w efektywności klinicznej MPFF względem komparatorów wiązać się będzie z koniecznością przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA) i/lub ewentualnie analizy kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA).

Wynikiem AEK powinno być wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (m.in. QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności terapii Diohespanem w Polsce, w zależności od przyjętego progu użyteczności kosztowej. Koszty i korzyści zdrowotne należy poddać dyskontowaniu zgodnie z wymogami wytycznych AOTM.

W przypadku braku klinicznie istotnych różnic w efektywności klinicznej rozpatrywanych technologii medycznych należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimisation Analysis*, CMA). W przypadku wykazania w analizie klinicznej opóźnienia leczenia chirurgicznego dzięki stosowaniu diosminy, w analizie ekonomicznej należy przeprowadzić modelowanie dla opcjonalnych sekwencji leczenia.

Zgodnie z wytycznymi AOTM długość horyzontu czasowego powinna być tak dobrana, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych zdarzeń związanych z leczeniem – tj. zarówno efektów klinicznych, jak i ekonomicznych. Z uwagi na specyfikę problemu zdrowotnego – przewlekły charakter choroby – należy rozważyć przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analizę ekonomiczną należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej. Zdaniem autorów APD analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ w przypadku finansowania Diohespanu płatnik będzie ponosić koszty dotąd nie ponoszone, jak i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), ponieważ pacjent będzie partycypował w kosztach leku (refundacja 70%).

Sugeruje się wykonanie analizy wrażliwości, przy uwzględnieniu kluczowych zmiennych, wpływających w największym stopniu na końcowe wyniki AEK, np. ceny leku Diohespan. Analizie wrażliwości należy poddać także zmienne dotyczące efektów zdrowotnych, wynikających ze stosowania Diohespanu oraz komparatorów. Należy określić i uzasadnić



przyjęty zakres zmienności parametrów poddawanych analizie wrażliwości oraz skomentować uzyskane wyniki, w zależności od przyjętych wartości zmiennych wejściowych.

W ramach analizy wrażliwości w AEk należy rozważyć przeprowadzenie modelowania dla ewentualnie wskazanych przez PS subpopulacji pacjentów, które mogą odnieść szczególne korzyści ze stosowania Diohespanu.

Zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, w ramach AEk należy również przeprowadzić wyszukiwanie dotyczące opracowanych na świecie analiz ekonomicznych i finansowych dla rozpatrywanej technologii medycznej.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie zmian w wydatkach płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Diohespan w populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych oraz w populacji pacjentów z owrzodzeniami powstałymi w wyniku przebiegu PNŻ. Istotą BIA jest zmniejszenie, w możliwie istotnym i uzasadnionym stopniu, niepewności oszacowań przyszłych wydatków.

W ramach BIA należy wskazać część koszyka świadczeń gwarantowanych, o wpis do której aplikuje producent. Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, najbardziej prawdopodobną formą finansowania Diohespanu jest wykaz leków refundowanych z poziomem odpłatności 30%, ponieważ lek ten nie kwalifikuje się do:

- poziomu odpłatności 50% - z uwagi na konieczność stosowania go dłużej niż 30 dni;
- opłaty ryczałtowej – miesięczny koszt stosowania nie przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanego na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 roku o minimalnym wynagrodzeniu za pracę) przy 30% poziomie odpłatności, ani nie przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia przy poziomie odpłatności 50%;
- bezpłatnego wydawania – nie spełnia kryteriów art. 14 ust.1 pkt 1 ustawy.

Z racji najbardziej prawdopodobnej formy finansowania leku Diohespan, jaką jest wykaz leków refundowanych, BIA należy wykonać z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na



zakładane współpłacenie chorego należy uwzględnić również perspektywę pacjenta. Zaleca się porównanie scenariusza aktualnego, uwzględniającego 100% odpłatność chorego za Diohespan, ze scenariuszem proponowanym, w którym zakłada się 30% odpłatność pacjenta za preparat. Ponieważ aktualnie żaden z zarejestrowanych preparatów oddziałujących na naczynia krwionośne nie jest w Polsce refundowany, w scenariuszu aktualnym brak będzie kosztów po stronie płatnika publicznego.

Z racji wnioskowania o objęcie refundacją leku Diohespan, należy przeprowadzić BIA z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta. Przyjęty w BIA horyzont czasowy powinien obejmować co najmniej pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania Diohespanu w ramach wykazu leków refundowanych – sugeruje się 3-letni lub 4-letni horyzont BIA niezbędny do osiągnięcia *plateau* sprzedaży preparatu.

Kluczowe jest oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia Diohespanem w rozpatrywanych wskazaniach. Wielkość populacji powinna odpowiadać jasno sprecyzowanym wskazaniom refundacyjnym. Z kolei wskazania refundacyjne powinny odpowiadać wskazaniom rejestracyjnym leku. BIA powinna być oparta na obliczeniach w arkuszu kalkulacyjnym Excel, który umożliwi symulacje dla różnych instrumentów podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), które mogą zostać zaproponowane przez producenta.

Na potrzeby analizy problemu decyzyjnego określono wstępnie liczebność populacji docelowej do stosowania Diohespanu. W związku z brakiem dotychczasowej refundacji komparatorów, tak więc i brakiem możliwości powołania się na istniejące raporty, podjęto próbę oszacowania populacji docelowej na podstawie literatury oraz danych populacyjnych z Głównego Urzędu Statystycznego.

Populacja pacjentów z objawami PNŻ tj. uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki

Precyzyjne określenie częstości występowania PNŻ nastrocza wiele trudności z uwagi na fakt, że w literaturze często opisuje się wybrane postacie PNŻ, tj. żylaki, owrzodzenia, zmiany troficzne, ponadto dużym utrudnieniem są także rozbieżności w nazewnictwie i definiowaniu różnych stadiów PNŻ. [77] Pacjenci z PNŻ, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, odczuwają jednak objawy takie jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki. Na podstawie badania epidemiologicznego, przeprowadzonego przez Jawienia i wsp. [78], które swoim zasięgiem objęło 40 095 kolejnych pacjentów zgłaszających się do lekarzy na skutek



różnych dolegliwości, stwierdzono, że łącznie we wszystkich stadiach PNŻ, choroba ta dotyczy prawie połowy dorosłych Polaków, w tym 51% kobiet i 38% mężczyzn.

Do wstępnego oszacowania populacji, wykorzystano – podane powyżej – odsetek dotyczący kobiet (51%) oraz odsetek dotyczący mężczyzn (38%). Uzyskane dane liczbowe dotyczące kobiet i mężczyzn zsumowano i otrzymano wynik, według którego wielkość populacji docelowej wynosi 15 469 674 osób. Należy zaznaczyć, że w związku z tym, że PNŻ dotyczy dorosłych osób, do obliczeń założono, że populacją docelową będą osoby powyżej 20 r.ż. Dane dotyczące wielkości populacji generalnej zaczerpnięto z GUS.

Tabela 30. Szacowana wielkość populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylniej

	Liczba osób powyżej 20 r.ż.	Przyjęty odsetek	Populacja docelowa
Kobiety	18 466 885	51%	9 418 111
Mężczyźni	15 925 164	38%	6 051 562
Ogółem	34 392 049	-	15 469 674

Źródło: na podstawie danych GUS 2012.

Populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi związanymi z PNŻ

W populacji polskiej czynne owrzodzenia stwierdza się u 0,5% dorosłych, leczone lub wygojone owrzodzenia u 1,5%. [9] W związku z tym, że przedmiotem zainteresowania jest leczenie owrzodzeń, do oszacowania populacji docelowej wykorzystano wyłącznie odsetek 1,5%. Podobnie jak w poprzednim przypadku, uwzględniono dane dotyczące osób powyżej 20 r.ż., a dane zaczerpnięto z GUS. Szacowana populacja docelowa w przypadku owrzodzeń wynosi **515 881 osób**.

Tabela 31. Szacowana wielkość populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ

	Liczba osób powyżej 20 r.ż.	Przyjęty odsetek	Populacja docelowa
Ogółem	34 392 049	1,5%	515 881

Źródło: na podstawie danych GUS 2012.

Według Jawień i wsp. 2001, współczynnik zapadalności na owrzodzenia żylnie zawiera się w przedziale 150 – 180/ 100 tys. całej populacji. [11] Do oszacowania wielkości populacji na podstawie danych z niniejszego źródła wykorzystano dane populacyjne z GUS. Szacowana



populacja docelowa w przypadku owrzodzeń z wykorzystaniem wskaźników 150 – 180/ 100 tys. całej populacji wynosi **ok. 57 800 – 69 360 osób**.

Tabela 32. Szacowana wielkość populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ według współczynników zapadalności

	Liczba osób w całej populacji	Współczynnik zapadalności	Populacja docelowa
Ogółem	38 533 299	150 /100 000	57 800
Ogółem	38 533 299	180/100 000	69 360

Źródło: na podstawie danych GUS 2012.

Przeprowadzony w ramach APD przegląd literatury wykazał najwyższą skuteczność diosminy w populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi o średnicy <10 cm. W związku z powyższym, sugeruje się wyodrębnienie subpopulacji, do której należeć będą pacjenci z owrzodzeniami o średnicy <10 cm. Na poziomie APD nie odnaleziono danych umożliwiających oszacowanie wielkości subpopulacji, odpowiadającej proponowanej charakterystyce pacjentów. Odnaleziono jedynie dane pozwalające wstępnie oszacować populację pacjentów z owrzodzeniami o powierzchni <10 cm² [79], według których owrzodzenia o powierzchni <10 cm² występują u 80% pacjentów z owrzodzeniami żylnymi. Szacowana wielkość subpopulacji wynosi **412 705** osób.

Tabela 33. Szacowana wielkość subpopulacji chorych z owrzodzeniami żylnymi o powierzchni <10 cm²

	Owrzodzenia żylna ogółem	Przyjęty odsetek	Owrzodzenia o powierzchni <10 cm ²
Wielkość populacji	515 881	80%	412 705

Źródło: na podstawie danych GUS 2012.

Należy podkreślić, że szczegółowe oszacowanie populacji docelowej, spójne z przyjętymi wskazaniami refundacyjnymi, powinno być przedmiotem analizy wpływu na budżet płatnika przy zastosowaniu wielokierunkowej oceny najważniejszych danych wejściowych. W ramach BIA należy przyjęte oszacowania zestawzić ze szczegółowymi danymi epidemiologicznymi i wywiadami pogłębionymi ze specjalistami.

W ramach BIA zaleca się przeprowadzenie wielokierunkowej oceny dla kluczowych danych wejściowych (w szczególności dla liczebności populacji docelowej), założeń i zmiennych oraz wskazanie najbardziej prawdopodobnego zakresu wartości uzyskanych wyników, w którym

z największym prawdopodobieństwem można oczekiwać realizacji zdarzeń. Konieczne jest zamieszczenie dyskusji oraz ograniczeń odnoszących się m.in. do precyzji i rzetelności przeprowadzonych oszacowań oraz niepewności wyników.

W BIA zaleca się przedstawienie alternatywnych scenariuszy, zakładających różne instrumenty podziału ryzyka pomiędzy producentem a płatnikiem. Przeprowadzone prognozowanie ma na celu przedstawienie regulatorowi konsekwencji podjęcia decyzji refundacyjnych przy uwzględnieniu konkretnych założeń.

W związku z wnioskowaniem o refundację leku dotąd nierefundowanego, a więc i ryzykiem przekroczenia budżetu przez płatnika, proponowanym instrumentem podziału ryzyka jest *Price Volume Agreement* (PVA), polegający na ustaleniu przez strony (płatnika i producenta) poziomu wydatków względem sprzedaży liczby opakowań, a więc obniżenia cen leku po osiągnięciu określonej wielkości sprzedaży opakowań. Mając na względzie bardzo dużą populację docelową i związane z tym koszty NFZ na terapię Diohespanem, proponuje się uwzględnić partycypację producenta leku w kosztach terapii Diohespanem i 30%-owe współpłacenie, które ograniczy docelową populację, jednocześnie ułatwiając chorym dostęp do leczenia dzięki 70%-owej refundacji.



10. ANEKS

Leczenie przewlekłej niewydolności żylniej – schemat

		zaawansowanie choroby →						
		zmiany niewidoczne i niewyczuwalne	teleangiektazje	żylaki	obrzęk	zmiany skórne	czynne owrzodzenie	wygojone owrzodzenie
LECZENIE ZACHOWAWCZE		<ul style="list-style-type: none"> zmiana stylu życia kompresjoterapia drenaż limfatyczny 						
		<ul style="list-style-type: none"> farmakoterapia (leki flebotropowe, leki przeciwzakrzepowe*) 					<ul style="list-style-type: none"> leczenie miejscowe (opracowanie dna rany, kontrola zakażenia – stosowanie antybiotyków, aktywne opatrunki) 	
LECZENIE INWAZYJNE			✓			✓		

*w przypadku ryzyka rozwoju zakrzepicy żylniej

Rysunek 1. Schemat leczenia przewlekłej niewydolności żylniej (źródło: opracowanie własne)



Tabela 34. Klasyfikacja zaleceń według *Australian Wound Management* oraz *New Zealand Wound Care Society* [55]

Stopień dowodów naukowych opracowanych na podstawie krytycznej oceny badań	
A	Dowody naukowe znakomitej jakości - materiały dowodowe mogą być stosowane w praktyce klinicznej
B	Dowody naukowe dobrej jakości - materiały dowodowe mogą być stosowane w większości praktyk klinicznych
C	Pewne dowody - dowody mogą stanowić pewne wsparcie, ale należy zachować ostrożność w ich stosowaniu w praktyce klinicznej
D	Dowody słabej jakości - rekomendacja powinna być stosowana z ostrożnością
CBR (ang. Consensus Based Guidelines)	Rekomendacje oparte na konsensusie
Stopniowanie zalecenia nie może być wykonane z powodu braku dowodów naukowych dotyczących skuteczności w populacji pacjentów z żylnymi owrzodzeniami podudzi. Rekomendacje są wspierane przez wszystkich ekspertów komisji roboczej	

Tabela 35. Klasyfikacja zaleceń według *Society of Vascular Surgery* oraz *American Venous Forum* [54]

Stopień rekomendacji/ Opis	Korzyści vs ryzyko	Metodologiczna jakość dowodów naukowych	Implikacje
1A - mocna rekomendacja, dowody naukowe wysokiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko	Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub bez przeważających dowodów z badań obserwacyjnych	Mocna rekomendacja, może być stosowana u większości pacjentów, w większości przypadków bez zastrzeżeń
1B- mocna rekomendacja, średniej jakości dowody naukowe	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko	Badania RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodne wyniki, błędy metodologiczne) lub wyjątkowo, silny dowód z badań obserwacyjnych	Mocna rekomendacja, może być stosowana u większości pacjentów



Stopień rekomendacji/ Opis	Korzyści vs ryzyko	Metodologiczna jakość dowodów naukowych	Implikacje
1C - mocna rekomendacja, niskiej lub bardzo niskiej jakości dowody naukowe	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko	Badania obserwacyjne lub opis serii przypadków	Mocna rekomendacja, ale może ulec zmianie w przypadku pojawienia się nowych dowodów o lepszej jakości
2A - słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody naukowe	Korzyści porównywalne z ryzykiem	RCTs bez istotnych ograniczeń lub bez przeważających dowodów z badań obserwacyjnych	Słaba rekomendacja, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub wartości społecznych pacjentów
2B - słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody naukowe	Korzyści porównywalne z ryzykiem	Badania RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodne wyniki, błędy metodologiczne pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo, silny dowód z badań obserwacyjnych	Słaba rekomendacja, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub wartości społecznych pacjentów
2C - słaba rekomendacja, niskiej lub bardzo niskiej jakości dowody naukowe	Brak pewności przy szacowaniu korzyści i ryzyka, mogą one być porównywalne	Badania obserwacyjne lub opis serii przypadków	Bardzo słaba rekomendacja, inne rozwiązania mogą być równie uzasadnione



Tabela 36. Klasyfikacja zaleceń według *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* [57]

Poziom wiarygodności dowodów naukowych	
1⁺⁺	Wysokiej jakości meta-analizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem błędu
1⁺	Dobrze przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu
1⁻	Meta-analizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu
2⁺⁺	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne kontroli przypadku lub badań kohortowych lub wysokiej jakości kontrole przypadków lub badania kohortowe z bardzo małym ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędów oraz wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego
2⁺	Dobrze przeprowadzone kontrole przypadków i badania kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędów oraz z umiarkowanym prawdopodobieństwem wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego
2⁻	Kontrole przypadków i badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia zakłóceń i błędów oraz znacznym ryzykiem braku wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego
3	Badania nie-analityczne, opisy przypadku, serie przypadków
4	Opinia ekspertów
Stopień rekomendacji odnosi się do siły zaleceń, na których dana rekomendacja jest oparta	
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny badań lub RCT oceniany jako 1 ⁺⁺ i odnoszący się do populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych jako 1 ⁺ i odnoszący się bezpośrednio do populacji docelowej i wykazujący spójność wyników
B	Materiał dowodowy zawiera badania oceniane jako 2 ⁺⁺ , bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 1 ⁺⁺ lub 1 ⁺
C	Materiał dowodowy zawiera badania oceniane jako 2 ⁺ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 2 ⁺⁺
D	Poziom 3 lub 4 dowodów naukowych lub ekstrapolowane dane z badań ocenianych jako 2 ⁺



ZASTOSOWANE STRATEGIE WYSZUKIWANIA

Tabela 37. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (PS, metaanalizy) oraz badań RCT dla diosminy stosowanej w przewlekłej niewydolności żylnnej oraz owrzodzeniach żylnych (PubMed, pierwsze wyszukiwanie: 7.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	chronic venous insufficiency	4 011
#2	chronic venous disease	12 034
#3	venous ulcer	6 873
#4	varicose vein	17 275
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	30 603
#6	diosmin	388
#7	MPFF	54
#8	micronized purified flavonoid fraction	91
#9	Daflon	402
#10	Detralex	59
#11	micronized diosmin	91
#12	flavonoids	73 794
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	73 840
#14	#5 AND #13	473
#15	Filtry: metaanalysis; review; systematic review; RCT	147

* aktualizacja wyszukiwania nie zidentyfikowała nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy



Tabela 38. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (PS, metaanalizy) oraz badań RCT dla diosminy stosowanej w przewlekłej niewydolności żylniej oraz owrzodzeniach żylnych (Cochrane Library, pierwsze wyszukiwanie: 7.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	chronic venous insufficiency	656
#2	chronic venous disease	1 294
#3	venous ulcer	1 316
#4	varicose vein	884
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3 154
#6	diosmin	99
#7	MPFF	20
#8	micronized purified flavonoid fraction	32
#9	Daflon	78
#10	Detralex	16
#11	micronized diosmin	38
#12	flavonoids	712
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	815
#14	#5 AND #13	94

* aktualizacja wyszukiwania nie zidentyfikowała nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy



Tabela 39. Strategia wyszukiwania wytycznych i standardów postępowania w przewlekłej niewydolności żylniej oraz owrzodzeniach żylnych (PubMed, 7.04.2014)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	chronic venous insufficiency	3 886
#2	chronic venous disease	11 614
#3	venous ulcer	6 622
#4	varicose vein	16 672
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	29 556
#6	treatment	8 149 491
#7	management	1 861 886
#8	#6 OR #7	9 033 460
#9	standards	74 465
#10	guidelines	16 583
#11	recommendation	13 483
#12	#9 OR #10 OR #11	837 108
#13	#5 AND #8 AND #12	877
#14	Limit: opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, Humans, język angielski i polski	220



Tabela 40. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla hydroksyetylorutozydu stosowanego w leczeniu PNŻ (PubMed, pierwsze wyszukiwanie: 15.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	chronic venous insufficiency	4 011
#2	chronic venous disease	12 034
#3	#1 OR #2	13 574
#4	hydroxyethylrutoside	395
#5	rutoside	4 419
#6	#4 OR #5	4 425
#7	#3 AND #6	91
#8	Filtry: metaanalysis, review, systematic reviews	17

* aktualizacja wyszukiwania nie zidentyfikowała nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy

Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla hydroksyetylorutozydu stosowanego w leczeniu PNŻ (Cochrane Library, pierwsze wyszukiwanie: 15.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	chronic venous insufficiency	656
#2	chronic venous disease	1 294
#3	#1 OR #2	1 515
#4	hydroxyethylrutoside	100
#5	rutoside	59
#6	#4 OR #5	145
#7	#3 AND #6	52
#8	Filtr: reviews	11

* aktualizacja wyszukiwania nie zidentyfikowała nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy



Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla pentoksyfiliny stosowanej w leczeniu owrzodzeń żylnych w przebiegu PNŻ (PubMed, pierwsze wyszukiwanie: 16.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	venous ulcer	6 873
#2	venous ulceration	5 458
#3	leg ulcer	19 020
#4	#1 OR #2 OR #3	20 600
#5	pentoxifylline	4 586
#6	#4 AND #5	102
#7	Filtry: metaanalysis; review; systematic reviews	41

* aktualizacja wyszukiwania nie zidentyfikowała nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy

Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla pentoksyfiliny stosowanej w leczeniu owrzodzeń żylnych w przebiegu PNŻ (Cochrane Library, pierwsze wyszukiwanie: 16.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	venous ulcer	1 316
#2	venous ulceration	363
#3	leg ulcer	1 563
#4	#1 OR #2 OR #3	2 108
#5	pentoxifylline	924
#6	#4 AND #5	59
#7	Filtr: reviews	33

* aktualizacja wyszukiwania nie zidentyfikowała nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy



KRYTYCZNA OCENA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Tabela 44. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Scallon 2013 [67]

Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania	N
Gliński 1999	RCT, wieloośrodkowe	Detralex (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie +leczenie miejscowe+kompresjoterpia (n=71)	Kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=69)	6 miesięcy	140
Guilhou 1997	RCT, wieloośrodkowe	Daflon (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie +standardowe leczenie miejscowe+kompresjoterapia (n=55)	Placebo+leczenie miejscowe+kompresjoterapia (n=52)	2 miesiące	107
Roztocil 2003	RCT, wieloośrodkowe	Daflon (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie +standardowe leczenie miejscowe+kompresjoterapia (n=82)	Kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=68)	6 miesięcy	150



Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania	N
Saveljev 2002	RCT, otwarte	Detralex (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie +standardowe leczenie miejscowe+kompresjoterapia (n=62)	Kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=62)	6 miesięcy	124
Schultz-Ehrenburg 1993a	RCT, wieloośrodkowe	Hydroksyetylorutozyd 1g dziennie +kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=28)	Placebo+kompresjoterapia (n=27)	3 miesiące	55
Schultz-Ehrenburg 1993b	RCT, wieloośrodkowe	hydroksyetylorutozyd 2g/dziennie+kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=33)	Placebo+kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=31)	3 miesiące	64
Stegmann 1986	RCT, wieloośrodkowe	Paroven (hydroksyetylorutozyd) 1000 mg dziennie +kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=55)	Kompresjoterapia i leczenie miejscowe (oddzielnie) (n=52)	6 tygodni	107
Zuccarelli 1996	RCT	Trokserutin 4000 mg dziennie +kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=63)	Placebo+kompresjoterapia+leczenie miejscowe (n=63)	3 miesiące	126



Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania	N
Zuccarelli 2004	RCT, wieloośrodkowe	Daflon (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie +leczenie miejscowe+kompresjoterapia (n=103)	Placebo+standardowe leczenie miejscowe+kompresjoterapia (n=99)	6 miesięcy	202



Tabela 45. Wyniki pierwotnych prób klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Scallon 2013 [67]

Badanie	Ramiona badania	Proporcja wygojonych owrzodzeń	Redukcja powierzchni owrzodzenia	Czas do osiągnięcia całkowitego wyleczenia (dni)	Efektywność kosztowa (koszt wyleczenia jednego owrzodzenia)	Hospitalizacje	Redukcja bólu (%)	Zdarzenia niepożądane
Gliński 1999	Interwencja	33/71	80%	-	1 026 €	14% (45-średnia liczba dni)	57%	Więcej zdarzeń niepożądanych zaobserwowano w grupie kontrolnej (różnica nie jest istotna statystycznie)
	Komparator	19/69	65%		1 871,8 €	19% (34-średnia liczba dni)	43% (różnica nie istotna statystycznie)	
Guilhou 1997	Interwencja	14/53	-	Znacząco krótszy w grupie stosującej MPFF (p=0,037)	-	7,5 dnia	-	Obrzęk (n=2), pokrzywka (n=1), świąd skóry głowy (n=1), ból miejscowy (n=1)
	Komparator	6/52				14,5 dnia (p=0,113)		Zmiany skóry wokół owrzodzenia (n=1), astenia (n=1), bóle głowy (n=1), zaostrzenie przewlekłej kolopatii (n=1)



Badanie	Ramiona badania	Proporcja wygojonych owrzodzeń	Redukcja powierzchni owrzodzenia	Czas do osiągnięcia całkowitego wyleczenia (dni)	Efektywność kosztowa (koszt wyleczenia jednego owrzodzenia)	Hospitalizacje	Redukcja bólu (%)	Zdarzenia niepożądane
Roztocil 2003	Interwencja	53/82	77%	137	-	-	Brak znaczącej różnicy między grupami w odniesieniu do obecności nocnych kurczów i uczucia bólu nóg	Nie zaobserwowano
	Komparator	28/68	69%	166 (p=0,022)				
Saveljev 2002	Interwencja	54/62	82,1%	90	ICER=10 906,2 RUB (MPFF vs BSC)	1/62	Nie zaobserwowano różnicy w nasileniu objawów bólu i nocnych kurczy	Nadciśnienie tętnicze (4,8%), redukcja masy ciała (3,2%), ogólne zdarzenia niepożądane (21,0%)
	Komparator	40/62	68,4%	119		3/62		Redukcja masy ciała (1,6%), ogólne zdarzenia niepożądane (11,3%)
Schultz-Ehrenburg 1993a	Interwencja	12/23	81%	-	-	-	-	Nie zaobserwowano występowania poważnych zdarzeń niepożądanych
	Komparator	7/25	52%					



Badanie	Ramiona badania	Proporcja wygojonych owrzodzeń	Redukcja powierzchni owrzodzenia	Czas do osiągnięcia całkowitego wyleczenia (dni)	Efektywność kosztowa (koszt wyleczenia jednego owrzodzenia)	Hospitalizacje	Redukcja bólu (%)	Zdarzenia niepożądane
Schultz-Ehrenburg 1993b	Interwencja	Nie zaobserwowano różnic między grupami	Nie zaobserwowano różnic między grupami	-	-	-	-	Nie zaobserwowano występowania poważnych zdarzeń niepożądanych
	Komparator							
Stegman 1986	Interwencja	25/54	-	-	-	-	Nie zaobserwowano znaczącej różnicy między grupami	-
	Komparator	17/51						
Zuccarelli 1996	Interwencja	30/63	6,2 cm ² (9,4 cm ² -średnia zmiana względem wartości wyjściowej)	Krótszy czas wyleczenia owrzodzeń w grupie stosującej trokserutin (p<0,01)	-	-	-	-
	Komparator	15/63	1,6 cm ² 3,1 cm ² -średnia zmiana względem wartości wyjściowej)					



Badanie	Ramiona badania	Proporcja wygojonych owrzodzeń	Redukcja powierzchni owrzodzenia	Czas do osiągnięcia całkowitego wyleczenia (dni)	Efektywność kosztowa (koszt wyleczenia jednego owrzodzenia)	Hospitalizacje	Redukcja bólu (%)	Zdarzenia niepożądane
Zuccarelli 2004	Interwencja	53/103	Redukcja z 7,04 mm ² (średnia zmiana-6,83 mm ²) do 2,97 mm ² (średnia zmiana-7,09 mm ²)	Nie zaobserwowa no różnic między grupami	-	14/103	-	29/103
	Komparator	54/99	Redukcja z 7,43 mm ² (średnia zmiana -9,40 mm ²) do 2,75 mm ² (średnia zmiana -7,71 mm ²)			16/103		19/99

Tabela 46. Porównanie MPFF vs grupa kontrolna, Scallon 2013 [67]

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wynik
Liczba wygojonych owrzodzeń	5	723	RR=1,36; 95%CI: (1,07;1,74)
Średnia zmiana powierzchni owrzodzenia w porównaniu do sytuacji wyjściowej (cm ²)	1	150	MD=0,93; 95% CI: (0,21; 1,65)
Średnia zmiana powierzchni owrzodzenia w porównaniu do sytuacji wyjściowej (cm ²)	1	124	MD=-1,57; 95% CI: (-3,42; 0,28)



Powierzchnia owrzodzenia po okresie badania (cm ²)	1	199	MD=0,22; 95% CI: (-1,84; 2,28)
Hospitalizacje	3	466	RR=0,76; 95% CI: (0,47; 1,23)
Zdarzenia niepożądane	3	431	RR=1,52; 95% CI: (1,01; 2,30)

Tabela 47. Porównanie skuteczności hydroksyetylorutozydów vs grupa kontrolna odnośnie liczby wyleczonych owrzodzeń, Scallon 2013 [67]

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wynik
Liczba wygojonych owrzodzeń	3	279	RR=1,70; 95%CI: (1,24; 2,34)



Tabela 48. Porównanie MPPF vs grupa kontrolna odnośnie liczby wygojonych owrzodzeń, Scallon 2013 [67]

Badanie	MPPF n/N	Grupa kontrolna n/N	RR (95% CI)
Gliński 1999	33/37	19/69	1,69 (1,07; 2,67)
Guilhou 1997	14/55	6/52	2,21 (0,92; 5,31)
Roztocil 2003	53/82	28/68	1,57 (1,13; 2,17)
Saveljev 2002	54/62	40/62	1,35 (1,10; 1,66)
Zuccarelli 2004	53/103	54/99	0,94 (0,73; 1,22)
Metaanaliza			1,36 (1,07; 1,74)

Tabela 49. Porównanie HR vs grupa kontrolna odnośnie liczby wygojonych owrzodzeń, Scallon 2013 [66]

Badanie	MPPF n/N	Grupa kontrolna n/N	RR (95% CI)
Schultz-Ehrenburg 1993a	12/23	7/25	1,86 (0,89; 3,91)
Stegmann 1986	25/54	17/51	1,39 (0,86; 2,25)
Zuccarelli 1996	30/63	15/63	2,00 (1,20; 3,34)
Metaanaliza			1,70 (1,24; 2,34)

Tabela 50. Porównanie MPPF vs grupa kontrolna odnośnie średniej zmiany powierzchni owrzodzenia w stosunku do wartości początkowej po okresie badania (cm²), Scallon 2013 [67]

Badanie	MPPF	MD (SD)	Grupa kontrolna	MD (SD)	Wynik (MD 95% CI)
Roztocil 2002	N=82	6,93 (2,23)	N=68	6 (2,23)	0,93 (0,21; 1,65)
Saveljev 2002	N=62	3,91 (3,39)	N=62	5,48 (6,63)	-1,57 (-3,42; 0,28)



Tabela 51. Porównanie HR vs grupa kontrolna odnośnie średniej zmiany powierzchni owrzodzenia w stosunku do wartości początkowej i na koniec badania (cm²), Scallon 2013 [66]

Badanie	MPFF	MD (SD) po okresie badania	Grupa kontrolna	MD (SD) po okresie badania	Wynik (MD 95% CI)
Zuccarelli 2004	N=103	2,97 (7,09)	N=96	2,75 (7,71)	0,22 (-1,84; 2,28)

Tabela 52. Porównanie MPFF vs grupa kontrolna odnośnie liczby hospitalizacji, Scallon 2013 [67]

Badanie	MPFF n/N	Grupa kontrolna n/N	RR (95% CI)
Gliński 1999	10/71	13/69	0,75 (0,35; 1,59)
Saveljev 2002	1/62	3/62	0,33 (0,04; 3,12)
Zuccarelli 2004	14/103	16/99	0,84 (0,43; 1,63)
Metaanaliza			0,76 (0,47; 1,23)

Tabela 53. Porównanie MPFF względem grupy kontrolnej odnośnie występowania zdarzeń niepożądanych, Scallon 2013 [67]

Badanie	MPFF n/N	Grupa kontrolna n/N	RR (95% CI)
Guilhou 1997	5/53	4/52	1,23 (0,35; 4,31)
Saveljev 2002	13/62	7/62	1,86 (0,79; 4,34)
Zuccarelli 2004	29/103	19/99	1,47 (0,88; 2,44)
Metaanaliza			1,52 (1,01; 2,30)



Tabela 54. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Jull 2012 [80]

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania
Apollonio 1992	RCT	23	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie	Defibrotyd 800 mg w dwóch dawkach dziennych	24 tygodnie
Arenas 1988	RCT, podwójnie zaślepienie	26	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie	Placebo	24 tygodnie
Barbarino 1992	RCT, podwójnie zaślepienie	12	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie+dwuwarstwowy bandaż kompresyjny	Placebo+dwuwarstwowy bandaż kompresyjny	67 dni
Belcaro 2002	RCT, podwójnie zaślepienie	172	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie+dwuwarstwowy bandaż kompresyjny	Placebo+dwuwarstwowy bandaż kompresyjny	Do wyleczenia lub 6 miesięcy
Colgan 1990	RCT, podwójnie zaślepienie	80	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie+dwuwarstwowy bandaż kompresyjny	Placebo+dwuwarstwowy bandaż kompresyjny	Do wyleczenia lub 24 tygodnie



Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania
Dale 1999	Czynnikowe badanie RCT (ang. <i>factorial RCT</i>), podwójnie zaślepione	200	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie+kompresjoterapia (bandaż pojedynczy lub czterowarstwowy)	Placebo+kompresjoterapia (bandaż pojedynczy lub czterowarstwowy)+opatrunek (wiskozowy lub hydrokolidowy)	24 tygodnie
Falanga 1999	RCT, podwójnie zaślepione	129	Grupa I: Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie+kompresjoterapia Grupa II: Pentoksyfilina 800 mg 3x dziennie+kompresjoterapia	Placebo+kompresjoterapia	24 tygodnie
Herdy 1997	RCT	12	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie	Placebo	12 tygodni
Nikolovska 2002	Otwarte badanie RCT	80	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie+opatrunek hydrokolidowy	Opatrunek hydrokolidowy	24 tygodnie



Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania
Pizarro 1996	RCT, podwójnie zaślepione	49	<p>Grupa I: 10% jodopowidon+opatrunek+kompresja jednowarstwowa+pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie</p> <p>Grupa II: Sól fizjologiczna+chlorheksydyna 2%+wilgotne opatrunki+ kompresja jednowarstwowa+pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie</p>	<p>Grupa I: 10% jodopowidon+opatrunek+kompresja jednowarstwowa+placebo</p> <p>Grupa II: Sól fizjologiczna+chlorheksydyna 2%+wilgotne opatrunki+kompresja jednowarstwowa+placebo</p>	12 tygodni
Schürmann 1986	RCT, pojedyncze zaślepienie	24	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie+kompresjoterapia	Placebo+kompresjoterapia	8 tygodni
Weitgasser 1983	RCT, podwójne zaślepienie	60	Pentoksyfilina 400 mg 3 razy dziennie	Placebo	min. 6 tygodni maks. 8 tygodni



Tabela 55. Charakterystyka przeglądu systematycznego dotyczącego stosowania MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej, owrzodzeń żylnych i hemoroidów, Lyseng-Wiliamson 2003 [72]

Cel: Przegląd literatury medycznej z zakresu właściwości farmakologicznych oraz efektywności klinicznej doustnych MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej, owrzodzeń żylnych i hemoroidów.

Wyszukiwanie:

- Literatura medyczna opublikowana w dowolnym języku od 1980;
- Przeszukano następujące bazy informacji medycznej: Medline, Embase i AdisBase;
- Dodatkowe referencje włączono z list referencyjnych opublikowanych artykułów;
- Poszukiwano także dane nieopublikowane.

Kryteria włączenia badań:

- Badania przeprowadzone u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną, z owrzodzeniami żylnymi oraz hemoroidami leczonych MPFF;
- Wysokiej jakości, kontrolowane próby kliniczne;
- Doniesienia prezentujące istotne dane farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Tabela 56. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dotyczącego stosowania MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej, owrzodzeń żylnych i hemoroidów, Lyseng-Wiliamson 2003 [69]

Włączone badania	Interwencja vs Komparator	Wyniki	
Przewlekła niewydolność żylna			
Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,001	Dyskomfort w funkcjonowaniu
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,001	
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,05	Kurcze nocne



Włączone badania	Interwencja vs Komparator	Wyniki	
Przewlekła niewydolność żylna			
Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	NS	
Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,05	Uczucie gorąca
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,05	
Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,05	
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,05	Ból
Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,05	
Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,05	Uczucie ciężkości nóg
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,001	
Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,05	



Włączone badania	Interwencja vs Komparator	Wyniki	
Przewlekła niewydolność żylna			
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	p<0,001	Opuchlizna
Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	NS	
Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	P<0,001	Zmniejszenie obwodu kostki; mm
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	W4: -4 mm; p<0,001 W8: -7,1 mm; p<0,001	
Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,001	
Chassignolle 1987	MPFF (n=18) vs PLB (n=18)	p<0,001	
Gilly 1994	MPFF (n=76) vs PLB (n=74)	W4: -3,8 mm; p<0,05- W8: -5,7 mm; p<0,001	Zmniejszenie obwodu łydki; mm
Cospite 1995	MPFF (n=43) vs DIO (n=45)	p<0,001	



Włączone badania	Interwencja vs Komparator	Wyniki
Przewlekła niewydolność żylna		
Menyhei 1994	MPFF 500 mg (2 tabletki rano lub wieczorem lub 1 tabletką 2 razy dziennie)	<ul style="list-style-type: none">Zmniejszenie uczucia obrzęku kończyny dolnej u 263/308 pacjentów ($p < 0,001$);Zmniejszenia uczucia obrzęku oraz zmniejszenia obwodu kostki i łydki ($p < 0,001$) u pacjentów we wszystkich grupach;U pacjentów otrzymujących 2 tabletki MPFF rano obserwowano największe zmniejszenie obwodu łydki spośród analizowanych grup ($p = 0,025$ vs pozostałe grupy)
Badanie RELIEF	MPFF 500 mg (2 tabletki dziennie)	<ul style="list-style-type: none">Odsetek pacjentów z refluksem żylnym w zaawansowanym stadium choroby – stadia CEAP C3-C4: (51,1% vs 37,7%); $p < 0,001$;Odsetek pacjentów bez refluksu żylnego w zaawansowanym stadium choroby – stadia CEAP: C3-C4: (25,1% vs 15,7%); $p < 0,001$;Obwód kostki; grupa z refluksem żylnym: - 11,8 mm; $p < 0,012$;Obwód kostki; grupa bez refluksu żylnego: - 11,5 mm; $p < 0,012$;Ból nóg; grupa bez refluksu żylnego*: -2,47 mm; $p < 0,001$;Ból nóg; grupa z refluksem żylnym* (-2,46); ($p < 0,001$);Uczucie ciężkości nóg; grupa z refluksem żylnym: -55,3%; $p = 0,001$;Uczucie ciężkości nóg; grupa bez refluksu żylnego: -38,6%; $p = 0,001$;



Włączone badania	Interwencja vs Komparator	Wyniki
Przewlekła niewydolność żylna		
		<ul style="list-style-type: none">• Kurcze nocne; grupa z refluksem żylny: - 57,2%; p=0,001;• Obrzęk; grupa z refluksem żylnym: -48,4%; p=0,001;• Obrzęk; grupa bez refluksu żylnego: -36,0; p=0,001

* mierzony w 10-stopniowej analogowej skali wizualnej (VAS; ang. *visual analogue scale*) służącej do oceny natężenia bólu



Tabela 57. Badania analizujące wpływ leków oddziałujących na naczynia krwionośne na zmniejszenie obrzęku żylnego w kostce-metaanaliza Allaert 2012 [73]

Badanie	Leczenie	Liczba pacjentów	MD obwodu kostki (cm)	SD
Elbaz 1976	Wyciąg z ruszczyka	50	-0,62	0,47
	Placebo	50	-0,61	0,47
Bergstein 1975	Hydroksyetylorutozyd	37	-0,55	0,47
	Placebo	32	0,18	0,47
Sentou 1984	Wyciąg z ruszczyka	20	-0,97	0,47
	Placebo	19	-0,18	0,47
Braun 1985	Wyciąg z ruszczyka	25	-0,2	0,47
	Placebo	25	-0,3	0,47
Capelli 1988	Wyciąg z ruszczyka	20	-0,6	0,47
	Placebo	20	-0,2	0,47
Tsouderos 1988	MPFF	20	-0,4	0,47
	Placebo	20	0,0	0,3
Gilly 1994	MPFF	80	-0,71	0,8
	Placebo	80	-0,12	0,5
Amato 1994	MPFF	43	-0,10	0,5
	Diosmin	45	-0,20	0,5
Cloarec 1996	Hydroksyetylorutozyd	53	-0,6	0,2
	Placebo	51	0,2	0,2
Olszewski 2006	MPFF (1 raz dziennie)	160	-0,69	0,47
	MPFF (2 razy dziennie)	160	-0,93	0,47



Tabela 58. Średnia redukcja obwodu kostki po zastosowaniu leków oddziałujących na naczynia krwionośne, Allaert 2012 [73]

Interwencja	Liczba pacjentów	Średnia redukcja obwodu kostki (średnia±odchylenie standardowe)	95% CI
MPFF	463	-0,80±0,53 cm	(-0,85; -0,75)
Wyciąg z ruszczyka	115	-0,58±0,47 cm	(-0,65; -0,51)
Hydroksyetylorutozyd	90	0,58±0,31 cm	(-0,64; -0,52)
Diosmina	45	-0,20±0,50 cm	(-0,35; -0,05)
Placebo	297	-0,11±0,42 cm	(-0,16; 0,06)

Tabela 59. Porównanie skuteczności leków oddziałujących na naczynia krwionośne w odniesieniu do redukcji obwodu kostki, Allaert 2012 [73]

Interwencja	Istotność statystyczna	Wyniki
MPFF vs Placebo	p<0,00001	MPFF > Placebo
Wyciąg z ruszczyka vs Placebo	p<0,0001	Wyciąg z ruszczyka > Placebo
Hydroksyetylorutozyd vs Placebo	p<0,0001	Hydroksyetylorutozyd > Placebo
MPFF vs Wyciąg z ruszczyka	p<0,0001	MPFF > Wyciąg z ruszczyka
MPFF vs Hydroksyetylorutozyd	p<0,0001	MPFF > Hydroksyetylorutozyd
Wyciąg z ruszczyka vs Hydroksyetylorutozyd	NS	Brak różnic
MPFF vs Diosmina	p<0,00001	MPFF > Diosmina
Wyciąg z ruszczyka vs Diosmina	p<0,00001	Wyciąg z ruszczyka > Diosmina
Hydroksyetylorutozyd vs Diosmina	p<0,00001	Hydroksyetylorutozyd > Diosmina
Placebo vs Diosmina	NS	Brak różnic



Tabela 60. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych oceniających skuteczność rutozydów w leczeniu przewlekłej niewydolności żylnnej włączonych do przeglądu systematycznego Martinez-Zapata 2005 [74]

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania
Balmer 1980	RCT, podwójnie zaślepione	40	oksyrutyna 900 mg/dziennie	Placebo	28 dni
Bergqvist 1981	RCT, podwójnie zaślepione	149	oksyrutyna 1000 mg dożylnie, następnie 1 tabletkę oksyrutyny 500 mg co 8 h	Placebo	4 tygodnie
Burnand 1989	RCT, podwójnie zaślepione	49	Oksyrutyna 500 mg co 12 h	Placebo	4 tygodnie
Cauwenberge	RCT, podwójnie zaślepione	40	hydroksyetylorutozyd 900 mg dziennie	Placebo	6 tygodni
Cauwenberge 1978	RCT, podwójnie zaślepione	120	hydroksyetylorutozyd 1200 mg dziennie	Placebo	3 miesiące
Cloarec 1994	RCT, podwójnie zaślepione	120	hydroksyetylorutozyd 2000 mg dziennie	Placebo	8 tygodni
Cloarec 1996	RCT, podwójnie zaślepione	109	hydroksyetylorutozyd 1000 mg co 12 h	Placebo	2 miesiące



Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania
Diebschlag 1994	RCT, podwójnie zaślepione	60	oksyrutyna 500 mg/dzienne lub 1000 mg/dzienne	Placebo	12 tygodni
Jongste 1986	RCT, podwójnie zaślepione	80	hydroksyetylorutozyd 1200 mg/dzienne	Placebo	8 tygodni
Jongste 1989	RCT, podwójnie zaślepione	101	oksyrutyna 1200 mg/dzienne	Placebo	8 tygodni
MacLennan 1994	RCT, podwójnie zaślepione	104	oksyrutyna 900 mg/1000 mg/1200 mg/dzienne	Placebo	6 miesięcy
Mann 1981	RCT, podwójnie zaślepione	28	hydroksyetylorutozyd 1000 mg/dzienne	Placebo	3 miesiące
Nocker 1990	RCT, podwójnie zaślepione	30	oksyrutyna 600mg/900 mg/1200 mg/1500 mg/dzienne	Placebo	3 miesiące
Pedersen 1992	RCT, podwójnie zaślepione	43	oksyrutyna 900 mg/dzienne	Placebo	28 dni



Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Interwencja	Komparator	Czas trwania badania
Prerovsky 1972	RCT, podwójnie zaślepione	50	oksyrutyna 1200 mg dziennie	Placebo	18 tygodni
Pulvertaft 1983	RCT, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione	660	oksyrutyna 1000 mg dziennie	Placebo	28 dni
Renton 1994	RCT, podwójnie zaślepione	40	hydroksyurutozyd 1000 mg dziennie	Placebo	4 tygodnie
Schultz-E 1993	2 badania prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione	55	hydroksyetylorutozyd 1000 mg dziennie hydroksyetylorutozyd 2000 mg dziennie	Placebo	12 tygodni
Serralde 1990	RCT, podwójnie zaślepione	52	oksyrutyna 1000 mg dziennie	Placebo	1 miesiąc
Unkauf 1996	RCT, podwójnie zaślepione, równoległe	133	oksyrutyna 1000 mg dziennie	Placebo	12 tygodni
Welch 1985	RCT, podwójnie zaślepione	147	hydroksyetylorutozyd 1000 mg dziennie	Placebo	4 tygodnie



OCENA KRYTYCZNA BADAŃ PIERWOTNYCH

Tabela 61. Ocena krytyczna badania Guilhou 1997 [68]

Badanie Guilhou 1997			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> RCT; Wieloośrodkowe; Podwójne zaślepienie; Ocena w skali Jadad: 4 	<p>107 pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych: randomizacja ze stratyfikacją względem rozmiaru owrzodzeń (≤ 10 cm oraz >10 cm)</p>	<p>Daflon (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie+leczenie standardowe+kompresjoterapia</p> <p>N=53:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=44 (średnica owrzodzeń ≤ 10 cm) n=9 (średnica owrzodzeń >10 cm) <p>Placebo+leczenie standardowe+kompresjoterapia</p> <p>N=52:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=47 (średnica owrzodzeń ≤ 10 cm) n=5 (średnica owrzodzeń >10 cm) <p>Okres interwencji</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowite wygojenie owrzodzenia Procent wyleczonej powierzchni Czas do wyleczenia owrzodzenia Zdarzenia niepożądane
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku 18-85 lat, którzy wyrazili zgodę na noszenie elastycznej terapii uciskowej; Owrzodzenia żyłne podudzi pochodzenia żylnego nie wykazujące żadnej tendencji gojenia w ciągu ostatnich 3 miesięcy; Wskaźnik ABPI$>0,8$; W przypadku wystąpienia wielu owrzodzeń, największe z nich stanowiło punkt odniesienia (pełne wygojenie innych owrzodzeń uznano za kryterium wtórne); Pacjenci z cukrzycą nie byli wykluczeni z badania. 			



Badanie Guilhou 1997

Kryteria wykluczenia

- Kliniczne objawy zakażenia owrzodzeń;
- Stosowanie leków flebotropowych bądź innych leków oddziałujących na naczynia krwionośne;
- Przeszczep skóry w trakcie trwania leczenia.

Wyniki: Daflon+kompresjoterapia vs PLB+kompresjo terapia+leczenie miejscowe

Pacjenci z owrzodzeniami ≤ 10 cm

Całkowite wygojenie owrzodzenia:

32% (14/4) vs 13% (6/47), p=0,028 (analiza ITT)

32% vs 14%, p=0, 48 (analiza per protocol)

Czas do wygojenia owrzodzenia

Znacząco krótszy w grupie badanej p=0,037

Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego wygojenia owrzodzeń

16,1% vs 8,1% (przy uwzględnieniu czynników negatywnie wpływających na proces gojenia (otyłość, cukrzyca, zapalenie stawów)

47,1% vs 20% (bez uwzględnienia powyższych czynników)

Pacjenci z owrzodzeniami > 10 cm

Całkowite wygojenie owrzodzeń po 2 miesiącach leczenia

Nie zaobserwowano całkowitego wygojenia owrzodzeń ani w grupie stosującej Daflon (n=9) ani w grupie BSC (n=5).

Uczucie ciężkości nóg oraz aspekt atoniczny owrzodzeń był znacząco niższy w grupie pacjentów stosujących Daflon niż w grupie BSC w czasie ostatniej wizyty (4% vs 17,3%, p=0,30)

Leczenie było dobrze tolerowane. Zanotowano dwa przypadki zakrzepicy żyłnej w grupie pacjentów przyjmujących Daflon, jednak nie zaobserwowano aby powstała bezpośrednio z powodu zastosowanego leczenia.

Pozostałe zdarzenia niepożądane wśród pacjentów stosujących Daflon+leczenie miejscowe+kompresjoterapia:

- Zmiany skórne wokół owrzodzenia (n=1);
- Astenia (n=1);
- Ból głowy (n=1);
- Zaostrzenie przewlekłej kolopatii (n=1)

Pozostałe zdarzenia niepożądane wśród pacjentów stosujących PLB+kompresjo terapia+leczenie miejscowe:

- Egzema (n=2);
- Pokrzywa (n=1);
- Świąd skóry głowy (n=1);
- Ból miejscowy (n=1)

Tabela 62. Ocena krytyczna badania Gliński 1999 [69]

Badanie Gliński 1999			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • RCT; • Wieloośrodkowe, otwarte; • Ocena w skali Jadad: 2 	140 pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych	<p>Detralex (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie +leczenie miejscowe+kompresjoterapia</p> <p>N=71:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy <3 cm; • 35 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy 3-6 cm; • 22 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy powyżej 6 cm <p>Leczenie miejscowe+kompresjoterapia</p> <p>N=69:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy <3 cm; • 25 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy 3-6 cm; • 30 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy powyżej 6 cm <p>Okres interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowite wygojenie owrzodzenia • Redukcja powierzchni owrzodzenia • Objawy PNŻ (ból nóg, uczucie ciężkich nóg, kurcze nocne) • Efektywność kosztowa leczenia MPFF • Zdarzenia niepożądane



Badanie Gliński 1999
Kryteria włączenia
<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci powyżej 18 roku życia;• Pacjenci z owrzodzeniami żylnymi na jednej lub obu kończynach dolnych;• Pacjenci ze średnicą owrzodzenia wynoszącą od 2 do 10 cm;• Owrzodzenia żyłne utrzymujące się co najmniej 3 miesiące;• Wskaźnik ABPI $\geq 0,9$.
Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none">• Wskaźnik ABPI $< 0,9$;• Wrodzona angiodyspłazja;• Zakrzepica żył głębokich w ciągu ostatnich 12 miesięcy;• Zakrzepica żył powierzchniowych w ciągu ostatnich 15 dni;• Choroby tętnic kończyn dolnych;• Cukrzyca;• Obrzęk limfatyczny;• Choroby tkanki łącznej i choroby krwi;• Ciąża i karmienie piersią.
Wyniki: Detralex+kompresjoterapia+lечение miejscowe vs kompresjo terapia+lечение miejscowe
<u>Odsetek całkowitego wygojenia owrzodzeń po 24 tygodniach ogółem</u> 46,5% vs 27,5%, $p < 0,05$, (OR=2,3; 95% CI: 1,1; 4,6)
<u>Całkowite wygojenie owrzodzeń po 24 tygodniach ze względu na średnicę owrzodzeń</u>
<u>Średnica owrzodzeń < 3 cm</u> 71% vs 50%
<u>Średnica owrzodzeń 3-6 cm</u> 60% vs 32% ($p < 0,05$)
<u>Średnica owrzodzeń powyżej 6 cm</u> 9% vs 13,3%
<u>Redukcja powierzchni owrzodzenia ogółem</u> 80% vs 65% ($p < 0,05$)
<u>Redukcja obszaru owrzodzenia ogółem ze względu na średnicę owrzodzeń</u>
<u>Średnica owrzodzeń < 3 cm</u> 93% vs 80%
<u>Średnica owrzodzeń 3-6 cm</u> 84% vs 64%



Badanie Gliński 1999

Średnica owrzodzeń powyżej 6 cm

Okolo 60% w obu grupach

Dyskomfort związany z owrzodzeniami

64,8% vs 38,3% (p<0,01)

Odsetek osób przerywających leczenie

4% vs 17% (p<0,05)

Całkowity koszt leczenia na jednego pacjenta

476,49€ vs 515,44€

Wskaźnik efektywności kosztowej (koszt wyleczenia jednego owrzodzenia)

1026,2€ vs 1871,8€

Tabela 63. Ocena krytyczna badania Roztocil 2003 [70]

Badanie Roztocil 2003			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> RCT; Wieloośrodkowe, otwarte; Ocena w skali Jadad: 2 	<p>150 pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych</p> <p>Okres interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 miesięcy 	<p>Daflon (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie +leczenie miejscowe+kompresjoterapia</p> <p>N=82</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy <3 cm; 35 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy 3-6 cm; 22 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy powyżej 6 cm <p>Leczenie miejscowe+kompresjoterapia</p> <p>N=68:</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy <3 cm; 25 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowite wygojenie owrzodzenia Czas do wygojenia owrzodzenia Redukcja powierzchni owrzodzenia Wygląd skóry w okolicy owrzodzenia Objawy przewlekłej niewydolności żyłnej (uczucie ciężkich nóg, kurcze nocne, ból nóg) Zdarzenia niepożądane



Badanie Roztocil 2003			
		z owrzodzeniami o średnicy 3-6 cm; <ul style="list-style-type: none">• 30 pacjentów z owrzodzeniami o średnicy powyżej 6 cm	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci ≥ 18 roku życia;• Pacjenci z pierwotnymi oraz wtórnymi (wynikającymi z zespołu pozakrzepowego) objawami owrzodzeń żylnych jak o średnicy ≥ 2 cm oraz ≤ 10 cm występujące na jednej lub obu kończynach dolnych;• Owrzodzenia żylna utrzymujące się ≥ 3 miesiące;• ABPI $> 0,9$• Brak historii przeszczepu skóry 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;• Pacjenci, którzy przerwali leczenie lekami flebotropowymi 2 tygodnie przed przystąpieniem do badań;			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none">• Wrodzona angiodyspłazja;• Zakrzepica żył głębokich;• Zapalenie żył powierzchownych;• Arteriopatia;• Niekontrolowana cukrzyca;• Niewydolność nerek;• Obrzęk limfatyczny;• Zesztywnienie stawu skokowego;• Zapalenie naczyń krwionośnych;• Choroby krwi;• Alergia na leki;• Stosowanie terapii farmakologicznej (leki bezpośrednio działające na naczynia krwionośne, leki z grupy NLPZ, leczenie miejscowe, leczenie fibrynolityczne, steroidy ogólnoustrojowe, diuretyki, ergotamina, pentoksyfilina, naftidrofuryl);• Stosowanie terapii niefarmakologicznej (przeszczep skóry, skleroterapia, operacyjne leczenie żylnych owrzodzeń kończyn dolnych, sympatektomia, laseroterapia, leczenie miejscowe owrzodzeń żylnych, terapia ultradźwiękowa);• Nadużywanie alkoholu i narkotyków;• Ciąża i karmienie piersią;• Owrzodzenia tętnicze;• Owrzodzenia zainfekowane oraz owrzodzenia wywołane infekcją;• Owrzodzenia jatrogenne i neurogenne;• Piodermia zgorzelinowa, martwicze zapalenie naczyń;			



Badanie Roztocil 2003

- Duże zmiany w tkance podskórnej.

Wyniki: Daflon+leczenie miejscowe+kompresjoterapia vs Leczenie miejscowe+kompresjoterapia

Odsetek całkowitego wygojenia owrzodzeń po 6 miesiącach leczenia

64,6% vs 41,2% (p=0,004) (różnicę obserwowano od 8 tygodnia terapii, gdzie około 1/3 przypadków w grupie leczonych Daflonem wykazało całkowite wyleczenie; p=0,04)

Odsetek całkowitego wygojenia owrzodzeń po 6 miesiącach ze względu na średnicę owrzodzeń

Średnica owrzodzeń ≤3 cm

80,8% vs 54,8% (p=0,039)

Średnica owrzodzeń >3 cm

57,1% vs 29,7% (p=0,009)

Całkowite wygojenie owrzodzeń przed czasem zakończenia leczenia

64,4% vs 35,6% (p=0,02)

Całkowite wygojenie owrzodzeń o średnicy >3 cm przed czasem zakończenia leczenia

51,8% vs 24,3% (p=0,008)

Czas do wygojenia owrzodzenia

137 dni vs 166 dni (p=0,04)

Czas do wygojenia owrzodzenia o średnicy >3 cm

147 dni vs 187 dni (p=0,022)

Redukcja powierzchni owrzodzenia

77% vs 69% (p=0,012)

Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie:

- Wyglądu skóry okolic owrzodzenia;
- Występowania nocnych kurczy oraz uczucia bólu nóg (z wyjątkiem uczucia ciężkości nóg, które uległo znacznej poprawie wśród pacjentów stosujących Daflon)

Ocena skuteczności terapii dokonana przez badaczy (terapia doskonała, dobra, umiarkowana, bez efektu)

85,2% vs 63,2% (podany procent badaczy uznało wskazane terapie za dobre lub doskonałe)

Akceptowalność złożonej terapii Daflon+kompresjoterapia+standardowe leczenie miejscowe

Doskonała według 84,9% pacjentów oraz dobra według 15,1% pacjentów.

Subiektywne odczucie komfortu pacjentów (od dobrego do doskonałego)

83,5% vs 71,4%



Tabela 64. Ocena krytyczna badania Gilly 1993 [81]

Badanie Gilly 1993			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • RCT; • Podwójne zaślepienie; 	160 pacjentów z zaburzeniami krążenia żylnolimfatycznego w tym z przewlekłą niewydolnością żylną.	<p>MPFF (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie+kompresjoterapia</p> <p>N=80</p> <p>Placebo+kompresjoterapia</p> <p>N=80</p> <p>Okres interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 tygodni 	<p>Ocena wpływu leczenia na objawy przewlekłej niewydolności żylniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uczucie dyskomfortu funkcjonalnego; • uczucie ciężkości nóg; • nocne kurcze; • uczucie obrzęku; • ból nóg; • uczucie gorąca; • redukcja obwodu kostki i łydki • zdarzenia niepożądane
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zaburzeniami krążenia żylnolimfatycznego w tym z przewlekłą niewydolnością żylną. 			
Kryteria wykluczenia			
Brak danych			
Wyniki: MPFF+kompresjoterapia vs Placebo+kompresjoterapia			
<p><u>Redukcja nasilenia objawów przewlekłej niewydolności żylniej w 4. tygodniu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • funkcjonalny dyskomfort (p<0,001) • uczucie ciężkości nóg (p<0,001) • nocne kurcze (p<0,05) • uczucie obrzęku (p<0,001) <p><u>Dodatkowa redukcja nasilenia objawów przewlekłej niewydolności żylniej w 8. tygodniu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ból (p<0,05) • uczucie gorąca (p<0,05) <p><u>Zmniejszenie obwodu łydki w grupie stosującej MPFF:</u></p>			



Badanie Gilly 1993
<ul style="list-style-type: none"> • 3,8 mm w 4. tygodniu leczenia (p=0,05) • 5,7 mm w 8. tygodniu leczenia (p<0,001)

Tabela 65. Ocena krytyczna badania Chassignolle 1987 [82,83]

Badanie Chassignolle 1987			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • RCT; • Podwójnie zaślepione 	36 pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żyłnej kończyn dolnych	<p>MPFF (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie N=18</p> <p>Placebo 2x dziennie N=18 Okres interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 miesiące 	<p>Ocena wpływu leczenia na objawy przewlekłej niewydolności żyłnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uczucie dyskomfortu funkcjonalnego; • uczucie ciężkości nóg; • kurcze nocne; • uczucie obrzęku; • ból; • uczucie gorąca; • redukcja obwodu kostki i łydki • zdarzenia niepożądane
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powyżej 18 roku życia 			
Kryteria wykluczenia			
Brak danych			
Wyniki: MPFF vs Placebo			
<p><u>Redukcja objawów przewlekłej niewydolności żyłnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • funkcjonalny dyskomfort (p<0,001) • uczucie ciężkości nóg (p<0,05) 			



Badanie Chassignolle 1987
<ul style="list-style-type: none"> uczucie gorąca ($p < 0,05$) <p>Zmniejszenie obwodu kostki i łydki względem wartości wyjściowej w grupie stosującej MPFF ($p < 0,001$)</p> <p><u>Stosowanie MPFF poprawia hemodynamikę żylną mierzoną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszeniem pojemności żylny; zmniejszeniem rozciągliwości żylny

Tabela 66. Ocena krytyczna badania Danielsson 2002 [75]

Badanie Danielsson 2002			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> RCT; Podwójnie zaślepienie; Ocena w skali Jadad: 4 	101 pacjentów z objawami przewlekłej choroby żylny	<p>Diosmina (MPFF 450 mg zmikronizowanej diosminy+50 mg hesperydyny) 2 razy dziennie</p> <p>N=51</p> <p>Placebo 2x/dzień</p> <p>N=50</p> <p>Okres interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> Objawy PNŻ (zmęczenie, ból nóg, kurcze nocne, uczucie ciężkich nóg, obrzęk); Wyniki badań USG oraz wolumetrii po leczeniu; Zdarzenia niepożądane
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18-65 lat; Objawy niewydolności żylny 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca Choroby serca, nerek, wątroby 			



Badanie Danielsson 2002

- Choroby naczyń obwodowych
- Alergię na leki działające na naczynia (ang. *Venoactive drugs*)
- Pacjenci zażywający leki przeciwzapalne (steroidy, NLPZ) lub diuretyki

Wyniki: Diosmina vs placebo

5 pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu nudności (1 pacjent z grupy MPFF i 1 pacjent z grupy placebo), ciąży (1 pacjentka z grupy placebo) i z innych powodów niezwiązanych z terapią (1 pacjent z grupy MPFF). Z pozostałych 97 pacjentów, którzy ukończyli leczenie 48 należało do grupy MPFF i 49 do grupy placebo.

Redukcja nasilenia objawów

21 vs 16 pacjentów (p=0,03)

Wyniki badań USG i wolumetrii

Nie zaobserwowano znaczących różnic w wynikach przed i po leczeniu.

Ocena pacjentów na temat skuteczności leczenia

Znakomita lub dobra

40% vs 26%

Brak skuteczności lub pogorszenie

37% vs 44%



Tabela 67. Ocena krytyczna badania Bocalon 1996 [66]

Badanie Bocalon 1996			
Typ badania	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • RCT; • Podwójne zaślepienie; • Wieloośrodkowe 	<p>934 pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną.</p> <p>Okres interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 dni 	<p>MPFF podawane dwa razy dziennie po 500 mg</p> <p>N=471</p> <p>MPFF podawane raz dziennie po 1000 mg</p> <p>N=463</p>	<p>Ocena równoważności schematów leczenia MPFF na objawy przewlekłej niewydolności żylniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uczucie dyskomfortu funkcjonalnego; • uczucie ciężkości nóg; • ból nóg; • nocne kurcze; • obwód kostki
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powyżej 18 r.ż.; • Pacjenci niehospitalizowani, cierpiący na objawową przewlekłą niewydolność żylną o podłożu organicznym (związek z żyłakami pierwotnymi lub zespołem pozakrzepowym; z nasileniem od I do III stopnia wg skali Porter) lub o podłożu funkcjonalnym; • Ocena dyskomfortu funkcjonalnego pacjenta na poziomie co najmniej umiarkowanym (i.e. ≥ 40 mm z zastosowaniem wizualnej analogowej skali długości 100 mm przy 0 = brak dyskomfortu), przy jednym lub większej liczbie następujących objawów: uczucie ciężkości, ból nóg i skurcze nocne. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ostatnio przebyłą zakrzepicą żył głębokich lub powierzchownych, po przebytej niedawno operacji żyłaków lub skleroterapii; • Pacjentki po niedawno przebytych porodzie; • Pacjenci z oznakami lub objawami w obrębie kończyn dolnych pochodzenia tętniczego, neurologicznego, metabolicznego lub ortopedycznego, bądź też z oznakami/objawami obrzęku związanego z niewydolnością nerkową, sercową lub wątroby; • Pacjenci przyjmujący leki mogące zmieniać wyniki badania (blokery kanału wapniowego, leki moczopędne, leki flebotropowe, leki przeciwzapalne). 			



Badanie Bocalon 1996

Wyniki: MPFF dwa razy dziennie vs raz dziennie

Równoważność skuteczności pomiędzy grupami przyjmującymi MPFF dwa razy dziennie vs. raz dziennie

[Wartości znajdujące się w uprzednio ustalonych klinicznych przedziałach równoważności (tj. -6 do +6 mm dla nasilenia dyskomfortu funkcjonalnego i -10% do +10% dla odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa pod względem uczucia ciężkości i bólu nóg).]

90% CI dla różnic pomiędzy grupami w populacji pacjentów leczonych zgodnie z protokołem wynosi:

- 0,93 do 5,9 mm dla spadku dyskomfortu funkcjonalnego,
- -6,87 do 3,67% dla poprawy względem uczucia ciężkości nóg,
- 4,29 do 5,98% dla poprawy względem bólu nóg.

90% CI dla różnic pomiędzy grupami w populacji pacjentów przeznaczonych do leczenia wynosi:

- 0,63 do 4,99 mm dla spadku dyskomfortu funkcjonalnego,
- -5,98 do 3,72% dla poprawy względem uczucia ciężkości nóg,
- 3,53 do 5,33% dla poprawy względem bólu nóg.

Zmiany objawów funkcji żylnych (czas x grupa) w trakcie 60-dniowego okresu obserwacji:

- postępujący spadek dyskomfortu funkcjonalnego, uczucia ciężkości, bólu i częstotliwości skurczów nocnych, $p < 0,001$
- obwód kostki, $p = 0,024$



11. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja CEAP	24
Tabela 2. Klasyfikacja leków flebotropowych	31
Tabela 3. Działania niepożądane produktu leczniczego Diohespan	52
Tabela 4. Działania niepożądane produktu leczniczego Galvenox	55
Tabela 5. Działania niepożądane produktu leczniczego Agapurin SR 400	59
Tabela 6. Działania niepożądane produktu leczniczego Venoruton Forte	63
Tabela 7. Działania niepożądane produktu leczniczego Vessel Due F	66
Tabela 8. Działania niepożądane produktu leczniczego Venacorn	70
Tabela 9. Leki wykorzystywane w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej ze statusem rejestracyjnym Rp dostępne na polskim rynku farmaceutycznym.....	73
Tabela 10. Przewlekła niewydolność żylna – zestawienie metod terapeutycznych	79
Tabela 11. Komparatory wybrane dla Diohespanu na rzecz analiz HTA	83
Tabela 12. Zestawienie wyników dla MPFF vs grupa kontrolna – owrzodzenia żyłne, Scallon 2013 [67]	87
Tabela 13. Zestawienie wyników dla porównania hydroksyetylorutozydu vs grupa kontrolna – owrzodzenia żyłne, Scallon 2013 [67]	88
Tabela 14. Skuteczność leczenia pentoksyfiliną względem placebo niezależnie od stosowania kompresjoterapii, Jull 2012 [51]	90
Tabela 15. Skuteczność leczenia pentoksyfiliną z towarzyszącą kompresjoterapią względem placebo z kompresjoterapią, Jull 2012 [51].....	90
Tabela 16. Skuteczność leczenia pentoksyfiliną bez kompresjoterapii względem placebo bez kompresjoterapii, Jull 2012 [51].....	91
Tabela 17. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych pentoksyfiliną względem otrzymujących placebo, niezależnie od stosowania kompresjoterapii, Jull 2012 [51]	91
Tabela 18. Charakterystyka wybranych badań randomizowanych dla diosminy w leczeniu owrzodzeń.....	92
Tabela 19. Porównanie MPFF + kompresjoterapia + leczenie miejscowe vs PLB + kompresjoterapia + leczenie miejscowe, Guilhou 1997 [68]	95
Tabela 20. Porównanie MPFF + kompresjoterapia + leczenie miejscowe vs kompresjoterapia + leczenie miejscowe, Gliński 1999 [69]	96
Tabela 21. Porównanie MPFF + kompresjoterapia + leczenie miejscowe vs kompresjoterapia + leczenie miejscowe, Roztocil 2003	97



Tabela 22. Porównanie MPFF vs placebo, MPFF + kompresjoterapia vs placebo + kompresjoterapia oraz MPFF vs niezmikronizowana postać diosminy, Lyseng-Williamson 2003 [72]	100
Tabela 23. Skuteczność i bezpieczeństwo MPFF – badanie typu BAS: RELIEF Study (horyzont 6 miesięcy), Lyseng-Williamson 2003 [72].....	102
Tabela 24. Skuteczność leków oddziałujących na naczynia krwionośne w redukcji obrzęków kostki w PNŻ - metaanaliza Alaert 2012 [73].....	104
Tabela 25. Porównanie skuteczności MPFF, diosminy niezmikronizowanej, wyciągu z ruszczyka, hydroksyrutozydu oraz placebo w redukcji obrzęku kostki w przebiegu PNŻ - metaanaliza Alaert 2012 [73]	105
Tabela 26. Skuteczność kliniczna rutozydów vs placebo, Martinez-Zapata 2005 [74]	107
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane; rutozydy vs placebo, Martinez-Zapata 2005 [74]	108
Tabela 28. Badania pierwotne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MPFF vs placebo bądź placebo i kompresjoterapii w redukcji objawów PNŻ	110
Tabela 29. MPFF w leczeniu objawów PNŻ - zestawienie wyników badań Chassignolle 1987, Gilly 1994 oraz Danielsson 2002	112
Tabela 30. Szacowana wielkość populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylniej.....	121
Tabela 31. Szacowana wielkość populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ	121
Tabela 32. Szacowana wielkość populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ według współczynników zapadalności	122
Tabela 33. Szacowana wielkość subpopulacji chorych z owrzodzeniami żylnymi o powierzchni <math><10\text{ cm}^2</math>	122
Tabela 34. Klasyfikacja zaleceń według <i>Australian Wound Management</i> oraz <i>New Zealand Wound Care Society</i> [55].....	125
Tabela 35. Klasyfikacja zaleceń według <i>Society of Vascular Surgery</i> oraz <i>American Venous Forum</i> [54].....	125
Tabela 36. Klasyfikacja zaleceń według <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (SIGN) [57].....	127
Tabela 37. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (PS, metaanalizy) oraz badań RCT dla diosminy stosowanej w przewlekłej niewydolności żylniej oraz owrzodzeniach żylnych (PubMed, pierwsze wyszukiwanie: 7.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)	128
Tabela 38. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (PS, metaanalizy) oraz badań RCT dla diosminy stosowanej w przewlekłej niewydolności żylniej oraz owrzodzeniach żylnych (Cochrane Library, pierwsze wyszukiwanie: 7.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)	129



Tabela 39. Strategia wyszukiwania wytycznych i standardów postępowania w przewlekłej niewydolności żylniej oraz owrzodzeniach żylnych (PubMed, 7.04.2014).....	130
Tabela 40. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla hydroksyetylorutozydu stosowanego w leczeniu PNŻ (PubMed, pierwsze wyszukiwanie: 15.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014).....	131
Tabela 41. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla hydroksyetylorutozydu stosowanego w leczeniu PNŻ (Cochrane Library, pierwsze wyszukiwanie: 15.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014)	131
Tabela 42. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla pentoksyfiliny stosowanej w leczeniu owrzodzeń żylnych w przebiegu PNŻ (PubMed, pierwsze wyszukiwanie: 16.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014).....	132
Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych (przeglądy, PS, metaanalizy) dla pentoksyfiliny stosowanej w leczeniu owrzodzeń żylnych w przebiegu PNŻ (Cochrane Library, pierwsze wyszukiwanie: 16.04.2014; aktualizacja*: 07.11.2014).....	132
Tabela 44. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Scallon 2013 [67].....	133
Tabela 45. Wyniki pierwotnych prób klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Scallon 2013 [67]	136
Tabela 46. Porównanie MPFF vs grupa kontrolna, Scallon 2013 [67]	139
Tabela 47. Porównanie skuteczności hydroksyetylorutozydów vs grupa kontrolna odnośnie liczby wyleczonych owrzodzeń, Scallon 2013 [67]	140
Tabela 48. Porównanie MPFF vs grupa kontrolna odnośnie liczby wygojonych owrzodzeń, Scallon 2013 [67]	141
Tabela 49. Porównanie HR vs grupa kontrolna odnośnie liczby wygojonych owrzodzeń, Scallon 2013 [66]	141
Tabela 50. Porównanie MPFF vs grupa kontrolna odnośnie średniej zmiany powierzchni owrzodzenia w stosunku do wartości początkowej po okresie badania (cm ²), Scallon 2013 [67].....	141
Tabela 51. Porównanie HR vs grupa kontrolna odnośnie średniej zmiany powierzchni owrzodzenia w stosunku do wartości początkowej i na koniec badania (cm ²), Scallon 2013 [66]	142
Tabela 52. Porównanie MPFF vs grupa kontrolna odnośnie liczby hospitalizacji, Scallon 2013 [67].....	142
Tabela 53. Porównanie MPFF względem grupy kontrolnej odnośnie występowania zdarzeń niepożądanych, Scallon 2013 [67]	142

Tabela 54. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Jull 2012	143
Tabela 55. Charakterystyka przeglądu systematycznego dotyczącego stosowania MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej, owrzodzeń żylnych i hemoroidów, Lyseng-Williamson 2003 [72]	146
Tabela 56. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dotyczącego stosowania MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej, owrzodzeń żylnych i hemoroidów, Lyseng-Williamson 2003 [69]	146
Tabela 57. Badania analizujące wpływ leków oddziałujących na naczynia krwionośne na zmniejszenie obrzęku żylnego w kostce-metaanaliza Allaert 2012 [73]	151
Tabela 58. Średnia redukcja obwodu kostki po zastosowaniu leków oddziałujących na naczynia krwionośne, Allaert 2012 [73]	152
Tabela 59. Porównanie skuteczności leków oddziałujących na naczynia krwionośne w odniesieniu do redukcji obwodu kostki, Allaert 2012 [73]	152
Tabela 60. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych oceniających skuteczność rutozydów w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej włączonych do przeglądu systematycznego Martinez-Zapata 2005 [74]	153
Tabela 61. Ocena krytyczna badania Guilhou 1997 [68]	156
Tabela 62. Ocena krytyczna badania Gliński 1999 [69]	158
Tabela 63. Ocena krytyczna badania Roztocil 2003 [70]	160
Tabela 64. Ocena krytyczna badania Gilly 1993	163
Tabela 65. Ocena krytyczna badania Chassignolle 1987	164
Tabela 66. Ocena krytyczna badania Danielsson 2002 [75]	165
Tabela 67. Ocena krytyczna badania Boccalon 1996 [66]	167



12. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Diohespan 1000 mg, URPL 2014
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-12-17_diohespan,_tabl_smpc_word.pdf
2. Jawień A., Ciecierski M., Piotrowicz R. Przewlekła niewydolność żylna – objawy i leczenie. *Przew Lek* 2000, 1: 70-75.
3. Żmudzińska M., Czarnecka-Operacz M. Przewlekła niewydolność żylna – aktualny stan wiedzy, Część I – patomechanizm, objawy, diagnostyka. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2005, 22: 65-69.
4. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol*, 2005, 15: 175-84.
5. Pappas PJ, Lal BK, Cerveira JJ, et al. Causes of severe chronic venous insufficiency. *Semin Vasc Surg*, 2005, 18: 30-5.
6. Sudół Szopińska I., Błachowiak K., Koziański P. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój przewlekłej niewydolności żylniej. *Medycyna Pracy*, 2006, 57:365-373.
7. Clark G.H., Vaskedis S.N., Hobbs J.T., Nicolaidis A.N. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery*, 1992, 111:402-407.
8. Zdzienicki M., Andziak P. Jakość życia chorych na choroby tętnic i żył. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, 24:267-274.
9. 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, 18:110-122.
10. Szewczyk M., Jawień A. Owrzodzenie żylnie jako problem interdyscyplinarny. *Inforanek* 2011, 14:4-6.
11. Jawień A., Migdalski A., Ciecierski M. Owrzodzenie żylnie goleni. *Przew Lek*. 2001, 4, 42-47
12. Grzela T., Jawień A. Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylniej, *Przewodnik Lekarza*, 2004, 8: 29-32.
13. Tkaczuk-Włach J., Sobstyl M., Jakiel G. Przewlekła niewydolność żylna u kobiet. *Przegląd Menopauzalny*, 2011, 4: 343–348.
14. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *J Surg Res*, 2007, 141: 311-6.
15. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Plebology*, 2008, 23: 103-11.
16. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*, 2001, 52: 5-15.
17. Canonico S, Gallo C, Paolisso G, et al. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology*, 1998, 49: 129-35.
18. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, et al. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56: 171-9.



19. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Plebology*, 2008, 23: 103-11.
20. Stansby G. Women, pregnancy, and varicose veins. *Lancet*, 2000; 355: 1117-8.
21. Klufft C. Effects of hormone treatment on hemostasis variables. *Climac-teric*, 2007, 10: 32-7.
22. Vin F, Allaert FA, Levardon M. Influence of estrogens and progesterone on the venous system of the lower limbs in women. *J Dermatol Surg Oncol*, 1992, 18: 888-92.
23. Ciardullo AV, Panico S, Bellati C, et al. High endogenous estradiol is associated with increased venous distensibility and clinical evidence of varicose veins in menopausal women. *J Vasc Surg*, 2000, 32: 544-9.
24. Jakiel G. Przewlekła niewydolność żylna w ginekologii. W: James DK, Jonhson IR, McEvan A. *Vademecum Ginekologii*. Wydawnictwo Medyczne alfa-medica press. Bielsko-Biała, 2000.
25. Perrot-Appianat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, Finet M. Progesterone receptor expression in human saphenous veins. *Circulation*, 1995, 92: 2975-83.
26. Ramelet AA, Monti M: *Flebologia*. Przewodnik. *Via Medica*. Gdańsk, 2003, 35-115, 127-155, 183-207.
27. Zapalski S, Oszkiniś G: *Ambulatoryjne leczenie chorób żył*. *Via Medica*. Gdańsk, 2001, 1-293.
28. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: *Dermatologia*. Czelej, Lublin, 2002, 443-890.
29. Olivencia JA: Pathophysiology of venous ulcers: surgical implications, review and update. *Dermatol Surg*, 1999, 25: 880-5.
30. Adam DJ, Naik J, Hartshorne T, et al.: The diagnosis and management of 689 chronic leg ulcers in a single-visit assessment clinic. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003, 25: 462-8.
31. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K: Colour duplex ultrasound in assessment of primary venous leg ulceration. *Dermatol Surg*, 1998, 24: 1124-8.
32. Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom I*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005.
33. Kamińska-Winciorek G. Kapilaroskopia profesjonalna ocena mikrokrążenia. *CX News* nr 3/25/2008.
34. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. Sixteenth Annual Meeting of the American Venous Forum, Orlando, Fla, 2004, 2: 26-29.
35. Jawień A., Ciecierski M. Obraz kliniczny przewlekłej niewydolności żylniej. *Przew Lek*, 2004, 8, 36-48.
36. Michalak J. Zapalenia zakrzepowe żył powierzchownych. W: Noszczyk W (red.). *Chirurgia tętnic i żył obwodowych*. PZWL, Warszawa, 1998, 606-11.
37. *Aptekarz Polski*, marzec 2013, nr 79/57 online
38. Ramelet A.A., Daflon 500 mg: Symptoms and edema clinical update. *Angiology*, 2005; 56: 23-25.
39. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne*, Kraków, 2013.



40. Vanscheidt W., Ukat A., Partsch H., Dose-response of compression therapy for chronic venous edema-higher pressures are associated with greater volume reduction: two randomized clinical studies. *J Vasc Surg.*, 2009, 49:395-402, 402 e391.
41. Zajkowski P.J. Proctor MC., Wakefield TW., Bloom J., Blessing B., Greenfield LJ., Compression stockings and venous function. *Arch Surg.*, 2002, 137:1064-1068.
42. Howar M. Robin A., An Evidence-Based Algorithm for Testing Venous Leg Ulcers Utilizing the Cochrane Database of systematic Reviews, *Wounds.*, 2013, 25:242-250.
43. Mc Hale N. G., Hollywood M.A. Control of lymphatic pumping: *Internet of Daflon 500 mg. Phlebology*, 1994, 1: 23-25.
44. Geryk J., Bieniaszewski L., Przewlekła choroba żylna-patofizjologia, obraz kliniczny, leczenie, *Choroby serca i naczyń*, 2009, tom 6, nr 3, 135-141.
45. Gillet J.-L. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new? *Medicographia*, 2011, 33.
46. Allegra C., Bartolo M., Cassini D., Microlymphography assessment of Daflon 500 mg activity in patients with chronic venous insufficiency. *Lymphology*, 1998, 31:12-16.
47. 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.
48. Farmakopeja europejska (01/2008/1611).
49. Howard M., An evidence-Based Algorithm for Treating Venous Leg Ulcers Utilizing the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Wounds*, 2013, 25:242-250.
50. Palfreyman SJ., Nelson EA., Lochiel R., Michaels JA., Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Sys Rev.*, 2006, 3: CD001103.
51. Jull AB., Arroll B., Parag V., Waters J., Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012;12:CD001733.
52. Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. NICE clinical guideline 168. 2013, July.
53. Jawień A., Szewczyk M., Kaszuba A., Gaciong Z., Krasiński Z., Wroński J., Grzela T., Koblik T., Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Polskie Towarzystwo Leczenia Ran*, 2011.
54. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum, 2011.
55. Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers, Australian Wound Management Association, New Zealand Wound Care Society, October 2011.
56. Recommendations for the referral and treatment of patients with lower limb chronic venous insufficiency (including Varicose Veins), Venous Forum of the Royal Society of Medicine, 2011.



57. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010.
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Galvenox, URPL http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/Galvenox_ChPL.pdf
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Agapurin SR 400, URPL http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-09-07_agapurin_sr_400_chpl_renewal_final_08-2011.pdf
60. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Venoruton Forte, URPL <http://www.urpl.gov.pl/drugs/5967741>
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Vessel Due F, URPL <http://www.alfawassermann.pl/apx.php?spc-vessel-due-f-ampulki/10.86>
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Venacorn, URPL http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2012-12-20_venacorn_-_chpl.pdf
63. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009.
64. Ustawa Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 roku
65. Dyrektywa 2001/83/EC Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu produktów leczniczych stosowanych u ludzi <http://tinyurl.com/qgcam7l>
66. Bocalon H., Salvadori C., Benedittini D., Steru D., Vilain C. Therapeutic equivalence of two dosage forms of a micronized flavonoid fraction in patients with chronic venous insufficiency. *Current Therapeutic Research*, 1996, 57.
67. Scallon C, Bell-Syer SE, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013.
68. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, Ouvry P, Zuccarelli F, Debure C, Van Landuyt H, Gillet-Terver MN, Guillot B, Levesque H, Mignot J, Pillion G, Février B, Dubeaux D. 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.
69. W. Gliński B. Chodyncka J. Roszkiewicz T. Bogdanowski B. Lecewicz-Toruń A. Kaszuba J. Bowszyc A. Nowak J. Wnorowski F. Wąsik M. Glińska-Ferenz M. Błaszczuk P. Strzyga R. Pachocki The Beneficial Augmentative Effect of Micronised Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on the Healing of Leg Ulcers: An Open, Multicentre, Controlled, Randomised Study *Phlebology* December 1999, 14: 151-157
70. Roztocil K1, Stvrtinová V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol.*, 2003, 22: 24-31.
71. Szewczyk M., Cwajda J., Cierzniakowska K., Jawień A., Wybrane aspekty leczenia ran przewlekłych, *Przew Lek*, 2005, 5: 54-60.

72. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*, 2003, 63:71-100.
73. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol.*, 2012, 31:310-5.
74. Martinez-Zapata M.J., Bonfill X., Moreno R.M., Vargas E., Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2005, 20.
75. Danielsson G, Jungbeck C, Peterson K, Norgren L. A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 2002, 23:73-6.
76. „Interna Szczeklika - mały podręcznik 2014/2015” [<http://www.mp.pl/interna/>, dostęp: 25.08.2014]
77. Grzela T., Jawień A. Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylniej, *Przewodnik Lekarza*, 2004, 8, 29-32.
78. 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, 18:110-122.
79. Chorążka E. Ogólne zastosowanie betametazonu w leczeniu chorych z owrzodzeniami goleni na tle przewlekłej niewydolności żylniej, 2012.
80. Jull AB., Aroll B., Parag V., Waters J. Pentoxifilline for treating venous leg ulcers (Review). *The Cochrane Library* 2012, 12.
81. Gilly R., Pillion G., Frileux C. Evaluation of a New Venoactive Micronized Flavonoid Fraction (S 5682) in Symptomatic Disturbances of the Venolymphatic Circulation of the Lower Limb: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Phlebology*, 1994, 9, 67-70. [*na podstawie Lyseng-Williamson 2003*]
82. Opisano w oparciu o przegląd systematyczny: Lyseng-Williamson K., Perry CM., Micronised Purified Flavonoid Fraction. A review of its Use in Chronic Venous Insufficiency, Venous Ulcers and Haemorrhoids. *Drugs*, 2003; 63, 71-100.
83. Chassignolle J-F., Amiel M., Lanfranchi G., et al. Activite therapeutique de Daflon 500 mg dans l'insuffisance veineuse fonctionnelle [in French]. *J. Int Med*, 1987; 99: 32-7. [*na podstawie Lyseng-Williamson 2003*]