

Bencyklan — zastosowania kliniczne

Bencyclane — clinical application

Witold Z. Tomkowski

Cardio-Pulmonary Intensive Care; National Tb and Lung Diseases Research Institute, Warsaw, Poland
(Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Intensywna Terapia Pneumonologiczno-Kardiologiczna)

Abstract

Article is addressed to clinical applications of bencyclane based on clinical trials.

Key words: atherosclerosis, periferial arterial disease, claudicatio intermittens, bencyclane

Streszczenie

W artykule zostały omówione zastosowania kliniczne bencyklanu oparte na badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: miażdżycza zarostowa tętnic, chromanie przestankowe, bencyklan

Acta Angiol 2013; 19, 2: 65–69

Wstęp

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie stanu wiedzy na temat zastosowań klinicznych dotyczących starej cząsteczki bencyklanu fumaranu i jest odpowiedzią na liczne prośby wypływające ze środowiska lekarskiego zajmującego się medycyną pierwszego kontaktu, adresowane do przedstawicieli producenta preparatu. W pracy przedstawiono także podstawowe informacje dotyczące epidemiologii, symptomatologii, diagnostyki i leczenia miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (MZTKD).

Bencyklan jest lekiem zarejestrowanym w Polsce, stosowanym w leczeniu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych. Zalecane dawkowanie to 200 mg dwa razy na dobę (lek konfekcjonowany jest w tabletkach, jedna tabletkę zawiera 100 mg bencyklanu). Lek podawany jest doustnie.

Mechanizm działania

Główne działanie bencyklanu polega na hamowaniu kanałów wapniowych oraz blokowaniu zwojów współczulnych. Bencyklan hamuje ATP-azę sodowo-potasową i agregację płytek krwi. Rezultatem farmakologicznej aktywności bencyklanu jest rozkurcz tętnic obwodowych, wieńcowych i naczyń mózgowych [1].

Bencyklan ma również działanie spazmolityczne w układzie pokarmowym, moczowym i oddechowym [1].

Bencyklan dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie osiąga po około 3 godzinach, a okres półtrwania wynosi około 6–10 godzin [1].

Inne mechanizmy działania omówione są w części poświęconej badaniom klinicznym dotyczącym bencyklanu.

Medycyna faktów oraz zalecenia

Bencyklan nie jest lekiem, który został intensywnie przebadany w rozległych, obejmujących tysiące chorych randomizowanych badaniach klinicznych. Dlatego nie znajduje on miejsca w medycynie faktów (EBM, *evidence based medicine*). Podobnie jest z zaleceniami dotyczącymi bencyklanu.

Z drugiej strony lek ten jest zarejestrowany w Polsce i nie ma przeszkód prawnych do zastosowania tego preparatu zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). Wiarygodne, randomizowane badania kliniczne obejmujące zazwyczaj tysiące chorych wymagają olbrzymich nakładów finansowych. Jednostkowy koszt takiego badania to zazwyczaj kilkaset milionów euro. Wynika z tego, że tylko nielicznych przedstawicieli

Address for correspondence:

Witold Z. Tomkowski, Professor of Medicine, MD, PhD
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Intensywna Terapia Pneumonologiczno-Kardiologiczna
ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa
e-mail: w.tomkowski@igichp.edu.pl

przemysłu farmaceutycznego stać na tego typu politykę rejestracyjną.

Warto także zauważyć, że w wielu jednostkach chorobowych zgromadzenie grupy nawet kilkuset chorych stanowi problem, a w wielu sytuacjach (np. ciąża) wykonywanie badań naukowych budzi poważne zastrzeżenia etyczne i moralne. Dlatego w przypadku licznych jednostek chorobowych brakuje danych EBM lub są one bardzo skromne.

Należy podkreślić, że „uprawianie” medycyny pozostaje nadal sztuką. Choć w wyborach terapeutycznych powinno się kierować głównie wytycznymi, to jednak pozostaje pewien margines dla postępowania zgodnego z prawem, ale nieujętego w wytycznych. W tym obszarze jest miejsce dla zastosowań terapeutycznych bencyklanu zgodnych z ChPL. Należy podkreślić, że zarejestrowanym wskazaniem stosowania bencyklanu jest miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych. W dalszej części artykułu zostaną przedstawione podstawowe dane dotyczące epidemiologii i rozpoznawania miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych.

Epidemiologia miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych

Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych (MZTKD) stanowi poważny problem epidemiologiczny. Na leczenie chorych z MZTKD przekazywane są co roku ogromne środki z NFZ. Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych jest zatem poważnym problemem społecznym i istotnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego [2–8].

Zapadalność na miażdżycę zarostową (liczba nowych przypadków zarejestrowanych w ciągu roku w stosunku do średniej liczby ludności narażonej na ryzyko) wynosi 600–700 przypadków/100 000/rok. Zapadalność na MZTKD zwiększa się szczególnie w grupie mężczyzn po 55. roku życia.

Chorobowość, czyli ogólna liczba osób z MZTKD, rosła od 2% do 7% w populacji starszej niż 50 lat. Ryzyko zgonu zwiększa się w przypadku współistnienia MZTKD i choroby wieńcowej czy udaru mózgu [2].

Objawy kliniczne

Chromanie przestankowe (CI, *claudicatio intermittens*) stanowi główny objaw kliniczny miażdżycy zarostowej kończyn dolnych. Chromanie przestankowe to bóle, kurcze lub dyskomfort w obrębie łydki [3, 4]. Pojawia się wtedy, gdy zwężenie tętnicy jest większe niż 60%. U wielu pacjentów z MZTKD bóle kończyn nie występują podczas wysiłku mimo obecności zwężenia.

Wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania MZTKD, które opisują stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego i zmniejszenie przepływu krwi w dotkniętej chorobą kończynie dolnej [2, 3, 8].

Stopnie te nazwano w literaturze medycznej i naukowej klasyfikacją Fontaine’a.

Jak wspomniano wcześniej, pierwszym objawem miażdżycy tętnic kończyn dolnych jest zwykle chromanie przestankowe. Jednak typowe objawy chromania przestankowego występują jedynie u 30% chorych z MZTKD.

Rozwój choroby według klasyfikacji Fontaine’a [3, 4]:

- stopień I — bezobjawowa MZTKD;
- stopień II — występowanie chromania przestankowego; osłabienie mięśni, bóle oraz kurcze zlokalizowane w kończynie dolnej, powstające podczas chodu; bóle dotyczą zwykle mięśni łydki (rzadziej mięśnia uda i pośladka); bóle zmuszają chorego do zatrzymania się i ustępują po około kilku minutach odpoczynku;
- stopień III — bóle spoczynkowe — dominują bóle kończyny dolnej, najczęściej dotyczące palców i stopy, które pojawiają się w spoczynku; bóle te są niezależne od aktywności ruchowej chorego (występują, gdy ciśnienie na wysokości kostki wynosi < 50 mm Hg lub < 30 mm Hg na paluchu); na tym etapie występują również bóle nocne, które dotyczą głównie palców i stopy; bóle nocne uniemożliwiają zaśnięcie, pojawiają się po kilkugodzinnym wypoczynku w pozycji poziomej zmuszając pacjenta do opuszczania niedokrwiionej stopy w dół (co znacznie zmniejsza ból);
- stopień IV — związany z rozwojem martwicy lub zgorzeli; występują bóle spoczynkowe, którym towarzyszą owrzodzenia, zmiany martwicze i zgorzeli; opisane objawy występują zazwyczaj kilka tygodni. Ważnymi pojęciami w symptomatologii MZTKD są krytyczne i ostre niedokrwienia kończyny.

Krytyczne niedokrwienie kończyny wymaga leczenia zabiegowego. Ich objawem jest ból, zasinienie lub zblednięcie kończyny. Stanowi konsekwencję braku przepływu krwi w tętnicach unaczyniających dany obszar anatomiczny.

Ostre niedokrwienie kończyny to nagłe pogorszenie dopływu krwi tętniczej do kończyny. Ostre niedokrwienie zdarza się często u chorego, u którego wcześniej nie występowały żadne objawy. Stan ten grozi utratą kończyny oraz wymaga leczenia zabiegowego. Główne objawy to ból, zasinienie lub zblednięcie kończyny. Patogeneza ostrego niedokrwienia to zazwyczaj zator tętnicy systemowej.

Czynniki ryzyka rozwoju MZTKD [2–8]:

- rasa czarna;
- płeć męska;

- wiek;
- palenie tytoniu (bardzo istotny czynnik rozwoju MZTKD) [9];
- cukrzyca [10];
- nadciśnienie tętnicze;
- hiperlipoproteinemia (leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej hamuje rozwój MZTKD i zmniejsza zapadalność na CI);
- podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*);
- hiperhomocysteinemia;
- przewlekła niewydolność nerek, podwyższone stężenie fibrynogeny i podwyższony hematokryt.

Diagnostyka miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych

W procesie diagnostycznym MZTKD zasadniczą rolę odgrywa lekarz rodzinny. Dzięki prawidłowo przeprowadzonemu wywiadowi oraz wnikliwemu badaniu przedmiotowemu może postawić prawidłowe rozpoznanie choroby oraz wdrożyć odpowiednie leczenie, zmienić nawyki żywieniowe lub nakłonić do zaprzestania palenia tytoniu.

W wywiadzie najbardziej istotne są objawy chromania przestankowego oraz liczba paczolat wypalanych papierosów, nadciśnienie tętnicze, przebyte choroby serca (zawał serca), przebyte udar mózgu, obecność cukrzycy, zaburzeń gospodarki lipidowej, trombofilii oraz zaburzenia potencji [3, 4].

Za rozpoznaniem MZTKD u chorego przemawia:

- asymetria kończyn;
- asymetria owłosienia kończyn dolnych (brak owłosienia lub mniejsze owłosienie na niedokrwionej kończynie);
- stan paznokci (gorszy stan w obrębie niedokrwionej kończyny);
- bledsze zabarwienie skóry chorej kończyny;
- martwica i owrzodzenia;
- obecność blizn po przebytych zabiegach operacyjnych.

Kontrola temperatury obu kończyn stanowi następny etap badania przedmiotowego — wykonuje się ją stroną grzbietową dłoni.

Kolejnym etapem jest ocena tętna na następujących tętnicach: udowej, podkolanowej, piszczelowej tylnej i tętnicy grzbietowej stopy. Osłuchiwanie tętnic ma niewielką wartość diagnostyczną, choć stwierdzenie szmeru naczyniowego przesądza o zwężeniu tętnicy większym niż 70% [3, 4].

Ciśnienie skurczowe mierzy się przy pomocy mankietu i dopplerowskiego przepływomierza na tętnicach ramiennych, piszczelowych tylnych i grzbietowych stopy.

Uzyskane wartości pozwalają na obliczenie wskaźnika kostka/ramię (ABI, *ankle-brachial index*). Wskaźnik ten to stosunek skurczowego ciśnienia na tętnicy piszczelowej tylnej lub tętnicy grzbietowej stopy do ciśnienia skurczowego uzyskanego na tętnicy ramiennej. Norma ABI wynosi $\geq 0,9$.

Do podstawowych badań obrazowych, przy pomocy których można jednoznacznie potwierdzić MZTKD, należą [2, 11]:

- badanie ultrasonograficzne tętnic kończyn dolnych z analizą dopplerowską szybkości przepływu;
- angiografia metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*);
- angiografia metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*);
- angiografia metodą klasyczną.

Leczenie zachowawcze miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych

Leczenie zachowawcze obejmuje kilka elementów [2–4]. Należą do nich:

- eliminacja czynników ryzyka (szczególną uwagę należy zwrócić na zaprzestanie palenia tytoniu);
 - wyrównanie zaburzeń metabolicznych — dobra kontrola glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej, osiągnięcie celów terapeutycznych [12];
 - uzyskanie pożądanego ciśnienia systemowego;
 - normalizacja wagi ciała;
 - zmiana nawyków żywieniowych (preferowana dieta śródziemnomorska);
 - zmiana trybu życia ze szczególnym uwzględnieniem wysiłku fizycznego, kontrolowane leczenie rehabilitacyjne (rehabilitacja ruchowa według specjalistycznych programów naczyniowych) oraz codzienne wielogodzinne marsze lub jazda na rowerze [13].
- Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie następujących leków, co do których nie istnieją istotne kontrowersje [2]:
- kwas acetylosalicylowy (75–150 mg/dobę);
 - klopidogrel (75 mg/dobę);
 - statyny z osiągnięciem celu terapeutycznego, jakim jest stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low density lipoprotein*) < 100 mg% (w zaawansowanych postaciach choroby oraz we współistniejącej chorobie wieńcowej cel terapeutyczny to stężenie cholesterolu frakcji LDL 50–70 mg%);
 - cilostazol (inhibitor fosfodiesterazy wydłużający dystans chromania);
 - naftydrofuryl (antagonista 5-hydroksytryptaminy — poprawia metabolizm mięśni i zmniejsza agregację erytrocytów i płytek krwi).

Leczenie farmakologiczne wspomagające MZTKD polega na stosowaniu [2]:

- pentoksyfiliny (7 preparatów dostępnych na rynku polskim);
- bencyklanu (preparat Halidor);
- L-karnityny;
- iloprostu, beraprostu, prostaglandyny E1.

Endowaskularne zabiegi chirurgiczne stosowane w przypadku MZTKD to:

- przezskórna angioplastyka z lub bez implantacji stentów naczyniowych;
- odcinkowe udrożnienie tętnicy;
- wszczepienie protezy naczyniowej.

Badania naukowe dotyczące bencyklanu

Jak już wspomniano brak jest dotychczas randomizowanych badań klinicznych skupiających setki lub tysiące pacjentów leczonych bencyklanem. Nie znaczy to jednak, że badań takich nie wykonywano z udziałem mniejszych liczebnie grup chorych. Należy podkreślić udział polskiego środowiska naukowego w badaniach poświęconym zastosowaniom klinicznym bencyklanu [14–19].

W randomizowanym, otwartym badaniu prospektywnym porównano efekt kliniczny bencyklanu z efektem uzyskanym po zastosowaniu nikotynianu ksantynolu [16]. Do badania włączono 75 chorych. Autor pracy stwierdza, że wszystkim chorym z chromaniem przestankowym należy zalecać ćwiczenia marszowe na bieżni. Warto przypomnieć także, że w omawianym badaniu wydłużenia dystansu chromania przestankowego u chorych leczonych fumaranem bencyklanu były większe niż u chorych, u których stosowano nikotynian ksantylolu.

Po 12 tygodniach ćwiczeń na bieżni wydłużenie dystansu chromania było statystycznie znacznie większe u chorych leczonych fumaranem bencyklanu w porównaniu z osobami leczonymi nikotynianem ksantylolu.

Po 12 tygodniach leczenia stwierdzono także wydłużenie dystansu chromania o 88% u chorych leczonych fumaranem bencyklanu i stosujących treningi na bieżni, o 24% u chorych leczonych fumaranem bencyklanu i codziennie spacerujących, o 31% u chorych leczonych nikotynianem ksantylolu i ćwiczących na bieżni oraz o 2% u chorych leczonych nikotynianem ksantylolu i codziennie spacerujących [16].

Bardzo interesujące rezultaty uzyskano w kolejnym otwartym, prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym [18]. Włączono do niego relatywnie niewielką liczbę chorych — 36 osób. Porównano w nim efekty kliniczne dwóch leków: bencyklanu i pentoksyfiliny.

Bencyklan w porównaniu z pentoksyfiliną wykazywał silniejsze działanie przeciwplatekcyjne i trombolityczne,

przy podobnym działaniu naczyniorozszerzającym. Bencyklan w mniejszym stopniu wpływał na odkształcalność krwinek czerwonych [18]. Czas trwania bólu w niedokrwiłonych kończynach po próbie marszowej zmniejszył się statystycznie znacznie o 22% ($p < 0,01$) w obu grupach leczonych bencyklanem i pentoksyfiliną [18].

W cytowanej pracy udowodniono korzystne cechy bencyklanu: długotrwałe działania przeciwplatekcyjne, antyagregacyjne oraz fibrynolityczne utrzymujące się przy kontynuowaniu terapii tym lekiem drogą doustną. Cechy te mogą wskazywać, że bencyklan fumaranu może być przydatny w terapii pacjentów z chorobami naczyń obwodowych oraz w profilaktyce i leczeniu chorych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi [18]. Wymaga to jednak dalszych badań klinicznych z udziałem większej liczby pacjentów.

Bardzo interesujące dane dotyczące mechanizmu działania bencyklanu pochodzą z kolejnej polskiej pracy [19]. Wnioski uzyskano na podstawie analizy jedynie 20 pacjentów, co znacznie zmniejsza wiarygodność uzyskanych wyników. Postulowany mechanizm funkcjonowania bencyklanu to działanie antyagregacyjne, naczyniorozszerzające (stwierdzono wzrost stężenia 6-keto-PGF1 alfa-metabolitu prostacykliny, obserwowany po podaniu bencyklanu), trombolityczne (związane z obniżeniem stężenia PAI-1, wzrostem stężenia t-PA). Wpływ bencyklanu na odkształcalność krwinek czerwonych był natomiast niewielki [19].

Podsumowanie

Przyszłość postępowania terapeutycznego w miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych będzie najprawdopodobniej związana z jej wczesnym wykrywaniem i podejmowaniem odpowiednich działań we wczesnej fazie choroby. Na pewno więcej uwagi należy poświęcić profilaktyce MZTKD — wykonywaniu badań przesiewowych i akcjom edukacyjnym skierowanym do grup ryzyka.

Niezwykle istotnymi elementami postępowania terapeutycznego są także modyfikacja czynników ryzyka i rehabilitacja ruchowa.

Leczenie farmakologiczne musi zawierać preparaty, co do których nie istnieją istotne kontrowersje — leki przeciwplatekcyjne i statyny. Konieczne jest osiągnięcie celów terapeutycznych, normalizacja glikemii, uzyskanie prawidłowych wartości ciśnienia systemowego oraz masy ciała. Choremu z MZTKD powinna być oferowana holistyczna opieka medyczna z zastosowaniem bencyklanu.

Przedstawione powyżej badania kliniczne wspierają tezę o korzystnym wpływie wspomagającego zastosowania bencyklanu na przebieg MZTKD.

Wydaje się, że terapia wewnątrznaczyniowa stanie się wkrótce powszechniej stosowana, gdyż jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych [20]. Może stać się także interesującą alternatywą dla zabiegów chirurgicznych u chorych z krytycznym niedokrwieniem naczyń [20].

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego bencyklanu fumaranu. www.dlapacjenta.mz.gov.pl
2. Norgren L, Hiatt WR et al (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 33, suppl 1.
3. Arain FA, Cooper LT Jr. (2008) Peripheral arterial disease: diagnosis et management. *Mayo Clin Proc*; 83: 944–949.
4. Beckman JA, Creager MA (2006) Peripheral arterial disease: clinical evaluation.
5. W: Creager HA, Zadu VJ, Loscalzo J (ed) *Vascular medicine*. Sanders Elsevier; 255–269.
6. Browlin SJ, Mediale JH, Flocke SA et al (1994) Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol*; 140: 418–430.
7. Caspary L (1997) Epidemiology of vascular disease. *Dis Manag Health Outcomes*; 2 (suppl 1): 9–17.
8. Cirqui MH, Langner RD, Fronck A et al (1992) Mortality over a period of 10 years in patient with peripheral vascular disease. *N Engl J Med*; 326: 381–386.
9. Criqui MH, Ninomiya J (2006) The epidemiology of peripheral arterial disease. W: Creager HA, Zadu VJ, Loscalzo J (ed) *Vascular medicine*. Sanders Elsevier; 223–238.
10. Bullen C (2008) Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; 6: 883–895.
11. Falconer TM, Eikelboom JW, Hankey GJ et al (2008) Management of peripheral arterial disease in the elderly: focus on cilostazol. *Clin Interv Aging*; 3: 17–23.
12. Got I (2008) Peripheral vascular disease and diabetic foot. *Rev Med Interne*; 29 suppl. 2: 8249–8259.
13. Kadir S (1986) Diagnostic angiography; 460–463.
14. Mentagnana M, Lippi G, Saalvagno GL et al (2008) Role of biochemical risk factors and markers of the risk of atherosclerosis. *Recenti Prog Med*; 99: 215–222.
15. Khan S, Cleanthis M, Smouth J et al (2005) Life-style modification in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 29: 2–9.
16. Cencora A, Jarosz Z, Gawlik A et al (1978) Halidor stosowany dotętniczo w miażdżycy zarostowej kończyn dolnych. *Pro Memoria*; 16: 27–31.
17. Cencora A (1980) Halidor w leczeniu choroby i zespołu Raynauda. *Pro Memoria*, 19: 21–25.
18. Cencora A (2004) Can everyday walking replace treadmill training in patients with claudication? Do bencyclane fumarate or xantinel nicotinate affect the results of such treatment? Open, randomized, prospective, comparative, one center-based study. *Acta Angiol*; 10: 77–89.
19. Grodzińska L, Basista M, Dembińska-Kieć A et al (1989) Halidor (bencyclan) w leczeniu zarostowego stwardnienia tętnic kończyn dolnych (stadium I i II). *Pro Memoria*; 23: 23–28.
20. Bieroń K, Kostka-Trabka E, Starzyk D et al (2005) Nowy aspekt mechanizmu działania bencyklanu u chorych na miażdżycę tętnic kończyn dolnych. Otwarte, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne. *Acta Angiol*; 11: 157–172.
21. Bieroń K, Kostka-Trabka E, Grodzińska L et al (2007) Śródbłonkowy mechanizm działania bencyklanu u chorych na miażdżycę tętnic kończyn dolnych — własne badania kliniczne. *Prob Ter Monit* 18; 3–15.
22. Drelicharz Ł, Belowski A, Krzanowski M et al (2013) Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia wewnątrznaczyniowego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych w 6-miesięcznej obserwacji pozabiegowej. *Acta Angiol*; 19: 18–35.