

# The role of pharmacotherapy in the treatment of venous leg ulcers

## Zastosowanie farmakoterapii w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni

Zbigniew Krasiński<sup>1</sup>, Beata Krasińska<sup>2</sup>, Katarzyna Pawlaczyk<sup>2</sup>, Marcin Gabriel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General and Vascular Surgery, Poznań (Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń w Poznaniu)

<sup>2</sup>Department of Hypertensiology, Angiology, and Internal Diseases, Poznań (Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu)

---

### Abstract

Venous leg ulcers (VLU) represent the most advanced stage of chronic venous insufficiency. Their incidence increases with age. Notions of VLU treatment and prevention of recurrence remain subjects of research but also common clinical problems in daily medical practice. The lack of clearly defined principles of supportive treatment in cases of venous ulceration leads to disorderly selection of various preparations, including those which have been proven inefficient in the treatment of ulcers. The choice of pharmaceuticals in the treatment of venous leg ulcers depends to a large extent on the clinical picture but should also consider the patient's condition and age, which are of utmost importance in the case of ulcerations. Medical therapy of VLU benefits from many drug groups with different mechanisms of action, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticoagulants, drugs affecting leukocyte function, fibrinolytic agents, and, rarely, antibiotics. Clinical studies have confirmed that healing acceleration can be achieved with the use of pentoxifylline, sulodexide, micronized purified flavonoid fraction, and prostaglandin E1. Further studies, possibly including large patient cohorts, are necessary to explain the mechanisms of action in depth and verify the utility of various drug classes in the treatment of ulcers.

**Key words:** pharmacological treatment, venous leg ulcers, advanced venous insufficiency

### Streszczenie

Owrzodzenia żyłne kończyn dolnych (VLU) są najbardziej zaawansowanym stadium przewlekłej niewydolności żyłnej. Zapadalność na to schorzenie zwiększa się wraz z wiekiem. Sposoby leczenia VLU i zapobiegania nawrotom są wciąż tematem badań naukowych, a także problemem codziennej praktyki lekarskiej. Brak jednoznacznie określonych zasad leczenia wspomagającego owrzodzeń żylnych jest powodem chaotycznego dobierania różnych preparatów, w tym także takich, w przypadku których wykazano brak przydatności w terapii owrzodzeń. Leczenie farmakologiczne owrzodzeń żylnych goleni w dużym stopniu zależy od obrazu klinicznego i poza patologią żylną musi uwzględniać stan chorego oraz — co bardzo ważne w przypadku owrzodzeń — również jego wiek. W leczeniu VLU zastosowanie znalazło wiele grup leków, o bardzo różnym mechanizmie działania, jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwkrzepliwie, leki wpływające na leukocyty, leki o działaniu fibrynolitycznym i rzadko antybiotyki. Potwierdzone w badaniach przyśpieszenie procesu gojenia można uzyskać, stosując pentoksyfilinę, sulodeksyd, zmikronizowaną oczyszczoną frakcję flawonową

---

### Address for correspondence:

Zbigniew Krasiński  
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, Polska  
tel.: +48 (61) 854 91 41, fax: +48 (61) 854 90 82  
e-mail: zkrasinski@poczta.onet.pl

oraz PGE1. W celu pełnego wyjaśnienia przydatności różnych grup leków w terapii owrzodzeń konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań obejmujących możliwie największą liczbę chorych.

Słowa kluczowe: leczenie farmakologiczne, owrzodzenia żyłne kończyn dolnych, zaawansowana niewydolność żylna

Acta Angiol 2010; 16, 4: 145–157

## Introduction

Venous leg ulcers (VLU) represent the most advanced stage of chronic venous insufficiency. European epidemiological studies revealed that 0.3% adults in western countries suffer from unhealed ulcerations of venous aetiology, whereas healed ulcers can be found in 2–4 times as many people. Incidence of this entity increases with age, with first leg ulcers developing after 50 years of age in 60% of patients and open ulcerations present in 1.5–2.5% patients older than 80 years [1–3]. Jawień et al. reported that active or healed leg ulcers are found in 1.53% of patients presenting for any reason to primary medical care institutions in Poland [4]. Notions of VLU treatment and prevention of recurrences remain subjects of research but also common clinical problems in daily medical practice.

Emerging scientific data concerning the most likely causes of tissue pathology leading to lipodermatosclerosis (LDS), skin discontinuity, and development of chronic venous ulcers have enabled implementation of pharmacotherapy alongside other, commonly used methods of treatment including compression therapy and surgery. This was aimed to complement therapy and improve its results. However, a lack of clearly defined principles of supportive treatment in cases of venous ulceration leads to disorderly selection of various preparations, including those which have been proven inefficient in the treatment of ulcers.

The choice of adequate therapy is a difficult task when no unified strategy of ulcer treatment is available. Therefore, questions concerning choice of medication and duration of therapy often remain unanswered. Evidence-based pharmacological therapy is a subject of concern for many renowned experts in phlebology. The current worldwide trend employs medication with efficacy proven in clinical trials, according to the principles of evidence-based medicine (EBM) [5].

The presented publication is aimed to critically analyze the currently available pharmacological therapy for patients with venous leg ulcers, including oral preparations and the less commonly available intravenous preparations.

## Wstęp

Owrzodzenie żyłne kończyn dolnych (VLU) jest najbardziej zaawansowanym stadium przewlekłej niewydolności żyłnej. Wyniki europejskich badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania niezagojonych owrzodzeń o etiologii żyłnej wynosi około 0,3% populacji dorosłych w krajach zachodnich, zaś wygojonych owrzodzeń jest 2–4-krotnie większa. Zapadalność na to schorzenie zwiększa się wraz z wiekiem: u 60% pacjentów pierwsze owrzodzenie kończyn dolnych rozwija się po 50. roku życia, a u 1,5–2,5% starszych osób powyżej 80. roku życia stwierdza się otwarte owrzodzenia [1–3]. W Polsce według Jawienia i wsp. aktywne lub zagojone owrzodzenie goleni występują u 1,53% chorych zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu z jakiegokolwiek powodu [4]. Sposoby leczenia VLU i zapobiegania nawrotom są wciąż tematem badań naukowych, a także problemem codziennej praktyki lekarskiej.

Nowe dowody naukowe dotyczące najbardziej prawdopodobnych przyczyn zmian patologicznych zachodzących w tkankach, które prowadzą do lipodermatosclerosis (LDS), przerwania ciągłości skóry i przewlekłych owrzodzeń żylnych, umożliwiają zastosowanie wspomagania farmakologicznego w celu uzupełnienia i poprawienia wyników leczenia metodami od dawna uznanymi, czyli kompresjoterapii i leczenia chirurgicznego. Brak jednoznacznie określonych zasad leczenia wspomagającego owrzodzeń żylnych jest powodem chaotycznego dobierania różnych preparatów, w tym także takich, w przypadku których wykazano brak przydatności w leczeniu owrzodzeń.

Wybór właściwej terapii przy braku jednoznacznie określonej strategii leczenia owrzodzeń jest bardzo trudny, a pytania o rodzaj i czas stosowania leków często pozostają bez odpowiedzi. Stosowanie farmakoterapii opartej na dowodach naukowych jest przedmiotem rozważań największych autorytetów w dziedzinie flebologii. Obecna tendencja światowa jest oparta na stosowaniu takich leków, w przypadku których korzyści potwierdzono w badaniach zgodnie z zasadami opartymi na dowodach naukowych (EBM) [5].

Celem poniższego artykułu jest krytyczne omówienie metod farmakoterapii przede wszystkim doustnej

A search carried out in the Medline, Embase, and Cochrane Library databases for publications dated up till the end of 2008 returned 80 randomised clinical trials concerning various methods of VLU treatment. The total patient cohort in studies concerning adjunctive therapy included 2,500 persons. The authors of the current publication find this number inadequately low, considering the scale of the problem.

The choice of pharmaceuticals in the treatment of venous leg ulcers depends to a large extent on the clinical picture but should also consider the patient's condition and age, which are of utmost importance in the case of ulcerations. Equal attention should also be paid to the treatment of concomitant diseases, mainly atherosclerosis of the leg vessels, diabetes, arterial hypertension, and cardiovascular insufficiency. Pharmacoeconomic aspects should also be emphasised, with adequate assessment of treatment cost in view of the expected effects.

Medical therapy of VLU benefits from many drug groups with different mechanisms of action, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticoagulants, drugs affecting leukocyte function, fibrinolytic agents, and, rarely, antibiotics.

Pharmacological therapy of VLU is aimed at providing optimal conditions for the healing of ulcers and regression of lipodermatosclerosis. Other goals include reduction of venous pressure and oedemas as well as correction of microvascular dysfunction. Characteristics of agents administered perorally or parenterally as well as proof of their efficacy in VLU treatment are presented below.

### Phlebotropic drugs

The mechanism of action of the entire phlebotropic agent group has never been fully understood. These drugs can affect microvessel networks by decreasing adhesion and activation of leukocytes, decreasing the release of proinflammatory mediators, reducing capillary permeability and fragility, reducing blood viscosity, and improving tissue oxygen supply. However, not all of the drugs in this group exert all of the above mentioned functions. For example, only some agents reduce venous tone.

The choice of medication should therefore reflect the desired effect for each individual patient as well as the available proof of drug efficacy in VLU treatment. The pharmacological properties of the most often used phlebotropic agents are summarized in Table I.

#### Escin

Escin is extracted from horse-chestnut (*Aesculum*). However, data supporting the efficiency of this sub-

stancja w niektórych przypadkach dożylniej stosowanej u chorych z owrzodzeniami żylnymi.

Do końca 2008 roku w bazach danych *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* można było znaleźć wyniki 80 randomizowanych prób klinicznych dotyczących różnych metod leczenia VLU. Populacja chorych w badaniach, w których analizowano terapię wspomagającą, wynosiła 2500 osób. Jest to zdaniem autorów liczba niewspółmiernie mała w stosunku do skali problemu.

Leczenie farmakologiczne owrzodzeń żylnych goleni w dużym stopniu zależy od obrazu klinicznego i poza patologią żylną musi uwzględniać stan chorego oraz — co bardzo ważne w przypadku owrzodzeń — również jego wiek. Należy położyć odpowiedni nacisk na leczenie chorób współistniejących, a zwłaszcza miażdżycy kończyn dolnych, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności krążenia. Podkreślenia wymaga także właściwe podejście farmakoeconomiczne, czyli ocena nakładów w stosunku do spodziewanych korzyści.

W leczeniu VLU zastosowanie znalazło wiele grup leków o bardzo różnym mechanizmie działania, jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwkrzepliwie, leki wpływające na leukocyty, leki o działaniu fibrynolitycznym i rzadko antybiotyki.

Celem terapii farmakologicznej jest zapewnienie optymalnych warunków do gojenia się owrzodzenia i ustępowania *lipodermatosclerosis*. Należy dążyć także do obniżenia ciśnienia żylnego, zmniejszenia obrzęków oraz korekty zaburzeń w mikrokrążeniu.

**Table I.** Phlebotropic agents and their effects on venous tone, microcirculation, and lymphatic network

**Tabela I.** Leki flebotropowe i ich wpływ na tonus żylny, mikrokrążenie i układ limfatyczny

Phlebotropic agent Lek flebotropowy	Venous tone Tonus żylny	Lymphatic network Układ limfatyczny	Microcirculation Mikrokrążenie
Escin	Yes	Yes	No
Escyna	Tak	Tak	Nie
Calcium dobesilate	No	Yes	Yes
Dobesylan wapnia	Nie	Tak	Tak
Coumarin	No	Yes	No
Kumaryna	Nie	Tak	Nie
Tribenoside	No	No	Yes
Trybenozyd	Nie	Nie	Tak
Hydroxyrutosides	No	Yes	Yes
Hydroksyrutozydy	Nie	Tak	Tak
Micronized purified flavonoid action	Yes	Yes	Yes
Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonowa	Tak	Tak	Tak

stance in ulcer healing or recurrence prophylaxis is insufficient [6].

### **Calcium dobesilate**

Calcium dobesilate significantly reduces oedemas and other signs attributed to vein diseases. The drug reduces vessel permeability and blood viscosity, and improves lymph outflow. The role of calcium dobesilate in the treatment of venous ulcers can be considered in reducing oedemas; however, its beneficial effect in ulcer healing has not been clearly demonstrated [7].

### **Tribenoside**

Tribenoside is a glucofuranoside derivative with anti-inflammatory effects similar to hydrocortisone. The drug is well absorbed from the gastrointestinal tract. Its anti-inflammatory and analgetic properties are related its antagonist effect to histamine, acetylcholine, bradykinin, and serotonin as well as inhibition of the antigen-antibody interaction. Tribenoside improves the dynamics of blood flow in the venous network, increases the tonus of the vessel walls, and reduces stasis. No data is available on the effects of ulcer healing [6].

### **Coumarin**

Coumarin is administered in monotherapy or in association with flavonoids. It does not affect blood coagulation, on the contrary to dicumarol. The drug is however not used in treatment of VLU due to possible serious adverse effects, e.g. hepatitis [6, 8].

The largest currently available evidence, and therefore possibly the strongest proof of effect in venous ulcer treatment, concerns rutosides and micronized purified flavonoid fraction, both of which belong to the flavonoid group. It should, however, be emphasized that evidence concerning their effect in VLU treatment is not as extensive as the amount of data from studies on varices and related symptoms. Figure 1 presents the mechanisms of flavonoid action in the pathophysiology of chronic venous insufficiency.

### **Hydroxyrutosides**

Hydroxyrutosides reduce vascular permeability (mainly in the capillary network), and in bigger doses improve blood rheology by facilitating erythrocyte deformation and affecting thrombocyte and erythrocyte aggregation. The drugs also increase venous tone, reduce oedema, and increase shear stress resistance in capillaries. The notion of "oxerutines" can also be found in the literature. This concerns the group of five various O-(b-hydroxyethyl)-rutosides, of which troxerutin makes up at least 45% [9].

Poniżej przedstawiono charakterystykę leków stosowanych doustnie lub dożylnie z uwzględnieniem potwierdzenia ich przydatności w leczeniu owrzodzeń.

## **Leki flebotropowe**

Leki flebotropowe to grupa preparatów, których mechanizmu działania do końca nie poznano. Mogą one oddziaływać na mikrokrążenie poprzez: zmniejszenie przylegania i aktywacji leukocytów, zmniejszenie uwalniania mediatorów zapalnych, zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie kruchości kapilar, zmniejszenie lepkości krwi oraz poprawę dostarczania tlenu do tkanek. Jednak nie każdy z leków flebotropowych charakteryzuje się działaniem na wszystkie składowe wymienione powyżej. Na przykład tylko część preparatów z tej grupy zwiększa napięcie ścian naczyń żylnych.

W doborze leku należy kierować się celem, jaki chce się osiągnąć za pomocą danego preparatu, oraz potwierdzeniem jego skuteczności w leczeniu owrzodzeń. W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie właściwości farmakologicznych najczęściej stosowanych leków flebotropowych.

### **Escyna**

Escyna zawarta jest w wyciągu z kasztanowca. Brakuje danych dowodzących, że preparat ten wspomaga gojenie się owrzodzenia lub zapobiega jego nawrotowi [6].

### **Dobesylan wapnia**

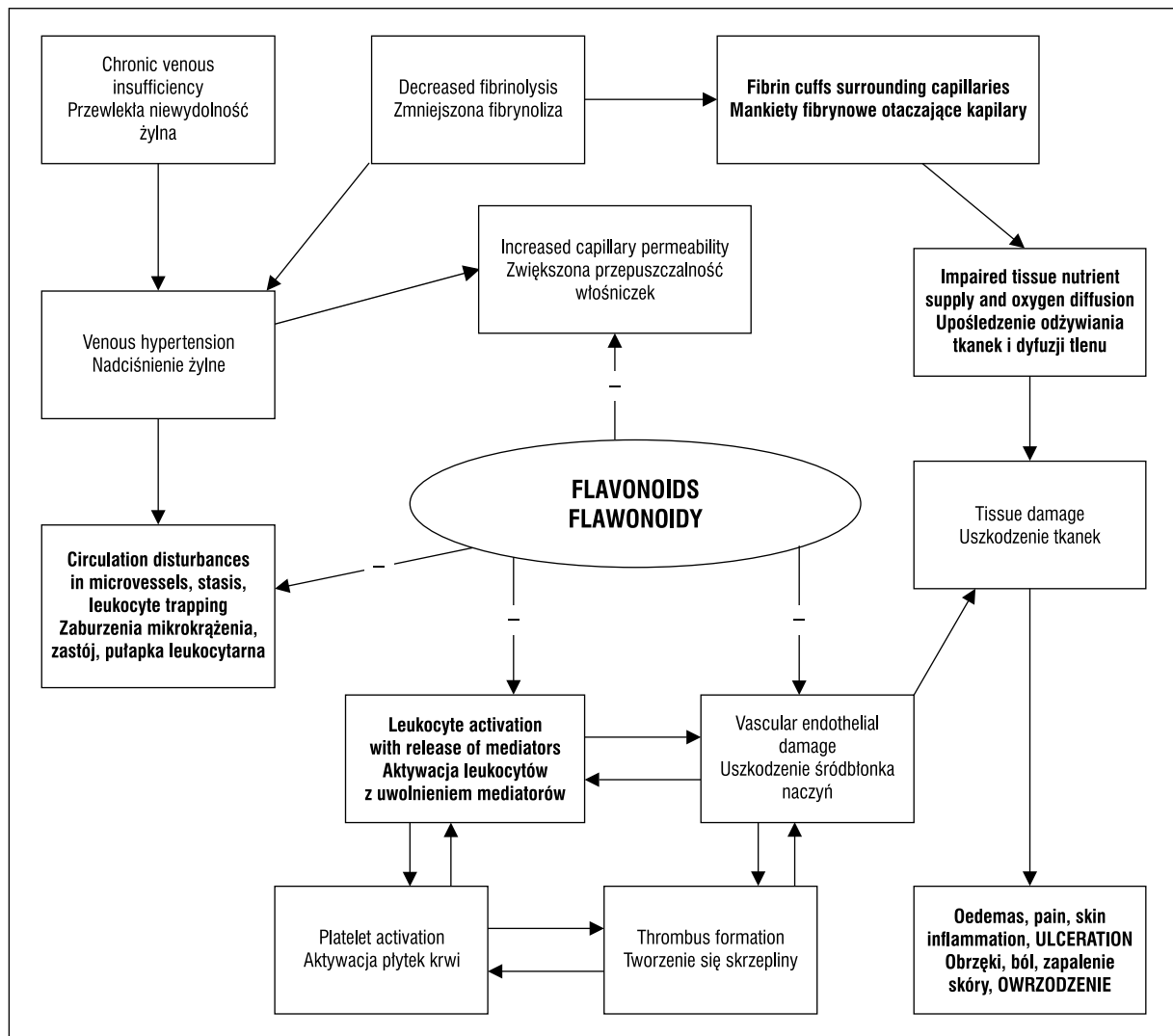
Dobesylan wapnia wywiera uchwytyny wpływ na obrzęk i inne dolegliwości przypisywane chorobom żył. Jego działanie polega na zmniejszeniu przepuszczalności naczyń, lepkości krwi oraz poprawie odpływu chłonki. Rolę dobesyłanu wapnia w leczeniu owrzodzeń można rozpatrywać tylko pod względem zmniejszenia obrzęku, jednak należy podkreślić, że brakuje doniesień na temat jego wpływu na gojenie owrzodzeń [7].

### **Trybenozyd**

Trybenozyd to pochodna glukofuranozydu o działaniu przeciwzapalnym podobnym do hydrokortyzonu. Bardzo dobrze wchłania się w przewodzie pokarmowym. Jest antagonistą histaminy, acetylocholino, bradykininy, serotoniny, hamuje reakcję antygen-przeciwciała, czyli ma właściwości przeciwzapalne oraz analgetyczne. Zwiększa dynamikę krążenia żylnego, wzmagając napięcie ścian żył i zmniejszając zastój. Brakuje danych dotyczących wpływu tego leku na gojenie owrzodzeń [6].

### **Kumaryna**

Kumarynę stosuje się w monoterapii (zwłaszcza w leczeniu obrzęków limfatycznych) lub w połączeniu



**Figure 1.** Mechanism of flavonoid action and pathogenesis of chronic venous insufficiency. „-” reflects inhibitory effect of the flavonoid agents

**Rycina 1.** Mechanizm działania flawonoidów w patofizjologii przewlekłej niewydolności żylniej. Znakiem „-” oznaczono hamujący wpływ flawonoidów

Studies which focused on the effects of this drug group did not demonstrate hydroxyrutoside efficacy in healing venous leg ulcers, despite beneficial anti-oedematous action. In two randomized clinical studies, patients were administered 500 or 1,000 mg hydroxyrutosides or placebo twice daily. No significant differences in the number of healed ulcers after 6 or 12 weeks were observed [10, 11]. No effect in prevention of recurrences was observed either. It should, however, be emphasized that drug effects in patients with less advanced chronic venous insufficiency are very good [6, 12, 13].

#### Micronized purified flavonoid fraction

Numerous studies to confirm the beneficial effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF)

z flawonoidami. W przeciwieństwie do dikumarolu nie wpływa na krzepnięcie krwi. Ze względu na ryzyko wywołania groźnych powikłań (np. zapalenia wątroby) nie stosuje jej się w leczeniu owrzodzeń goleni [6, 8].

Najwięcej badań — a co się z tym wiąże największe możliwości wnioskowania na temat wpływu leków na owrzodzenia żyłne — dotyczy rutozydów i zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonowej, które należą do grupy flawonoidów. Należy zaznaczyć, że publikacji na temat leczenia owrzodzeń żylnych jest znacznie mniej niż doniesień poświęconych stosowaniu tych preparatów w dolegliwościach związanych z żyłakami. Na rycinie 1 przedstawiono schematycznie miejsca działania flawonoidów w patofizjologii przewlekłej niewydolności żylniej.

in healing venous ulcers have been conducted [14]. One meta-analysis of prospective randomized clinical trials on MPFF effects in combination with conventional therapy was published in 2008 [3]. Inclusion criteria and methods of ulcer measurement from five different randomized clinical trials were compared, with therapy duration of two or six months [9, 15–18]. These studies demonstrated increased frequency of VLU healing in patients receiving micronized purified flavonoid fraction and compression therapy compared to the control group in which only compression therapy was applied; however, the level of statistical significance was reached in only one study. It could therefore be assumed that MPFF and compression therapy together can significantly increase number of healed ulcers during both the two- (31.8% vs. 12.8%;  $p = 0.028$ ) and six-month therapy courses (46.5% vs. 27.5%;  $p < 0.05$ ) [19]. However, the limitations of this drug group application should be mentioned. Meta-analysis suggested that MPFF complements the effect of conventional therapy in the treatment of venous ulcers of 5–10 cm<sup>2</sup> diameter during 6–12 months of therapy. No improvement was observed in the case of ulcerations smaller than 5 cm<sup>2</sup> or with duration less than 6 months. This may mean that compression therapy is efficient enough for small and short-lasting ulcers [3].

### Antibiotics

All venous ulcers were proven to contain bacterial flora [20]. *Staphylococcus aureus*, Gram-negative rods, and other bacteria were most often cultured from ulcer swabs [20, 21]. In addition, bacterial flora in any given patient usually remains constant irrespective of the applied topical treatment. The type or number of bacterial colonies present in a wound do not correlate with the presence or lack of purulent exudate or with the pace of the healing process [22–24]. Systemic administration of antibiotics in patients with uncomplicated venous ulcers does not significantly affect the rate of healing or the composition of bacterial flora in cultures [23, 24].

It was also demonstrated that systemic administration of an antibiotic for 10 days could not improve the overall effects of therapy as compared to patients who received no antibacterial treatment. What is also interesting, the possible presence of bacterial flora in an ulcer after completed treatment did not influence the pace of ulcer healing [23, 24].

Systemic antibiotics should, therefore, be administered only in patients with subcutaneous cellulitis or general infection symptoms, and an antimicrobial agent should be chosen according to the results of a sensitivity assessment assay (antibiogram).

### Hydroksyrutozydy

Hydroksyrutozydy zmniejszają przepuszczalność naczyń krwionośnych (zwłaszcza włosniczek), a w dużych dawkach poprawiają warunki reologiczne poprzez ułatwienie deformacji erytrocytów oraz wpływ na agregację płytek krwi i erytrocytów. Oddziałują również na zwiększenie napięcia ścian naczyń żylnych oraz zmniejszenie obrzęków, a także zwiększenie odporności mechanicznej naczyń włosowatych. W piśmiennictwie spotyka się określenie okserutyne, które odnosi się do mieszaniny pięciu różnych O-(b-hydroksyetylo)-rutozydów, z których nie mniej niż 45% stanowi trokserutyna [9].

Badania, w których analizowano wpływ tej grupy leków na gojenie owrzodzeń żylnych łydek, nie wykazały przydatności hydroksyrutozydów, mimo ich korzystnego działania przeciwobrzękowego. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 500 i 1000 mg dwa razy dziennie w porównaniu z placebo. Nie wykazano różnic pod względem liczby zagojonych owrzodzeń zarówno w okresie 6, jak i 12 tygodni [10, 11]. Nie stwierdzono także korzyści w zapobieganiu nawrotom owrzodzenia. Warto zaznaczyć, że ich działanie u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną o niższym stopniu zaawansowania jest zdecydowanie dobre [6, 12, 13].

### Oczyszczona zmikronizowana frakcja flawonowa

Dotychczas przeprowadzono liczne badania potwierdzające korzystny wpływ oczyszczonej zmikronizowanej frakcji flawonoidów (MPFF) na proces gojenia owrzodzeń żylnych [14]. Do 2008 roku opublikowano jedną metaanalizę prospektywnych randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ MPFF w połączeniu z konwencjonalną terapią [3]. Kryteria włączenia oraz sposoby oceny wielkości owrzodzenia były porównywalne w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych, długość terapii wynosiła 2 lub 6 miesięcy [9, 15–18]. W badaniach tych wykazano większą częstość gojenia się owrzodzeń żylnych u pacjentów przyjmujących zmikronizowaną oczyszczoną frakcję flawonoidów wraz z kompresjoterapią w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano tylko kompresjoterapię, jednak znamienność statystyczną osiągnięto tylko w jednym badaniu. Można przyjąć, że MPFF połączony z terapią konwencjonalną istotnie zwiększa liczbę wyleczonych owrzodzeń w ciągu 2-miesięcznego (31,8% vs. 12,8%;  $p = 0,028$ ) i 6-miesięcznego leczenia (46,5% vs. 27,5%;  $p < 0,05$ ) [19]. Należy jednak pamiętać o pewnych ograniczeniach dotyczących tego preparatu. Wyniki metaanalizy sugerują, że MPFF daje dodatkowy efekt w leczeniu owrzodzeń żylnych w porównaniu z terapią konwencjonalną jedynie w leczeniu owrzodzeń

However, metronidazole can be an exception to this rule. There is evidence that oral metronidazole increased number of healed up ulcers which were previously infected by *Clostridium* or other anaerobic bacteria [25]. Systemic administration of metronidazole may, however, not confer any substantial advantage over topical application. Reports demonstrating high efficacy of metronidazole-soaked dressings are in accordance with this finding [26].

### Fibrinolytic therapy

Fibrin cuff formation is one of the theories to explain the pathogenesis of trophic lesions in the course of chronic venous insufficiency. These cuffs can impede oxygen diffusion and thus cause tissue hypoxia. In addition, reduced fibrinolytic activity was noted in blood from patients with lipodermatosclerosis [27, 28]. Theoretically speaking, increasing fibrinolytic therapy could aid in the removal of fibrin deposits located perivascularly, which contribute to ulcer development. Stanazolol is a methyltestosterone derivative characterised by a potent anabolic effect and fibrinolytic activity. This drug is used in the therapy of congenital angioedema and lipodermatosclerosis (LDS). The effects of stanazolol in treatment of VLU were assessed in a preliminary open clinical study. Decreased lipodermatosclerosis was observed in 14 patients, but no effect on healing of venous ulcers was noted [29]. A crossover double-blind study including 23 patients was then conducted but did not reveal significant differences between stanazolol treatment and wearing supportive elastic stockings [30]. No reports clearly stating beneficial effects of stanazolol in treatment of chronic ulcers are currently available. Stanazolol can, however, have other desired clinical effects in the form of reduced hyperpigmentation in the area affected by LDS, or a good analgetic effect. No improvement in skin oxygenation was noted though [31]. Stanazolol is contraindicated during pregnancy and lactation, in patients with renal, hepatic, or cardiovascular insufficiency as well as in cases of prostatic cancer.

Another fibrinolytic agent, defibrotide, has a multidirectional mechanism of action. It was proven to exert an action on the lymphatic network. Moreover, defibrotide affects fibrin deposition, tissue repair mechanisms, and stimulates macrophage activity, which is clearly related to oedema formation. In a study on defibrotide in patients with LDS, venous ulcers, and deep vein insufficiency, good effects in the form of oedema reduction and diminishing of the associated symptoms were observed, but the direct relation to ulcer healing was not investigated. Therefore, defibrotide cannot be unequivocally recommended in the treatment of ulcers [32].

dzeń o wielkości 5–10 cm<sup>2</sup> i o czasie trwania między 6 a 12 miesięcy. Nie wykazano korzyści w przypadku owrzodzeń o powierzchni mniejszej niż 5 cm<sup>2</sup> i czasie trwania krótszym niż 6 miesięcy. Może to wynikać z faktu, że w przypadku tych zmian do wyleczenia małych owrzodzeń trwających krótko wystarczy zastosowanie wyłącznie kompresjoterapii [3].

### Antybiotyki

We wszystkich owrzodzeniach żylnych stwierdza się obecność bakterii [20]. W pobranych wymazach najczęściej obserwuje się wzrost *S. aureus* z towarzyszącymi pałeczkami Gram-ujemnymi i innymi bakteriami [20, 21]. Wykazano także, że niezależnie od leczenia miejscowego flora bakteryjna hodowana od danego pacjenta na ogół się nie zmienia. Zarówno rodzaj, jak i liczba bakterii w ranie nie korelują ani z obecnością, czy też brakiem wydzieliny ropnej, ani z szybkością gojenia [22–24]. Podawanie antybiotyków drogą ogólną u chorych z niepowikłanymi owrzodzeniami żylnymi nie wpływa istotnie na szybkość gojenia ani na wyniki badań bakteriologicznych wymazów [23, 24].

Wykazano, że zastosowanie antybiotyku podawanego ogólnie przez okres 10 dni nie poprawiło wyników leczenia owrzodzenia w odniesieniu do grupy, w której nie stosowano leczenia przeciwbakteryjnego. Interesujące jest również, że obecność bądź brak kultur bakteryjnych w owrzodzeniu po przeprowadzonym leczeniu nie wpływała także na tempo gojenia się owrzodzenia [23, 24].

W związku z tym antybiotykoterapia podawana ogólnie powinna mieć zastosowanie tylko u tych chorych, u których stwierdza się zapalenie tkanki podskórnej lub ogólnoustrojowe objawy zakażenia, a antybiotyki należy dobierać na podstawie antybiogramu.

Wyjątkiem od tej zasady może być stosowanie metronidazolu. Istnieją pewne dowody, że środek ten podawany doustnie zwiększa odsetek wygojonych owrzodzeń, jeśli są one zainfekowane przez *Clostridium* lub inne drobnoustroje beztlenowe [25]. Zwraca się uwagę, że w przypadku metronidazolu podawanie ogólne może nie mieć przewagi nad zastosowaniem miejscowym, czego potwierdzeniem są wyniki wskazujące na dużą skuteczność tego leku po stosowaniu miejscowym opatrunków nasączonych tym lekiem [26].

### Terapia fibrynolityczna

Jedną z teorii, która tłumaczy patologię zmian troficznych obserwowanych w przewlekłej niewydolności żylny, jest teoria mankietów fibrynowych. Sugeruje się, że powodują one utrudnienie dyfuzji tlenu i hipoksję tkankową. Potwierdzono także, że

Fibrinolysis intensification through pharmacological therapy can therefore be of some benefit in symptomatic treatment of LDS, but it does not affect the process of ulcer healing [6].

### Agents modifying leukocyte metabolism

The discovery of the role of leukocytes in the development of venous ulceration initiated studies on pharmacological agents modifying leukocyte activation. These include pentoxifylline, prostaglandin E, and prostacyclin analogues.

#### Pentoxifylline

Mechanisms of pentoxifylline action in microvasculature include improvement of erythrocyte elasticity, inhibition of platelet aggregation, and decreased blood viscosity. Recent reports point to the potent inhibition of neutrophil activation initiated by cytokines [19, 33].

The drug was also proven to decrease leukocyte adhesion to endothelial cells and reduce free peroxide radical release under respiratory burst, which characteristically occurs during neutrophil degranulation [34–37].

One meta-analysis including 12 randomized clinical trials (RCT) has been published. It compared 1200 or 2400 mg pentoxifylline with placebo or other agents, with or without compression therapy. In seven RCTs, pentoxifylline and compression therapy significantly increased the number of healed ulcers during 8–24 weeks of treatment [28].

The most recently published study demonstrated a tendency for faster ulcer healing in a pentoxifylline group, but the level of statistical significance was not reached [38]. All the above mentioned results support the beneficial effects of pentoxifylline in the treatment of ulcerations.

#### Prostaglandin E

Prostaglandin E (PGE I) exerts its action upon the microvessel network by decontracting arterioles and precapillary sphincters. In addition, it counteracts platelet aggregation, increases erythrocyte elasticity, inhibits neutrophil activity, and increases plasma fibrinolytic activity [38]. A randomized double-blind placebo-controlled clinical study revealed marked improvement in oedemas, clinical symptoms, and ulcer score based on its depth, diameter, etc., observed in patient group receiving 60 µg PGE I during three hours for six weeks. It should also be stated that complete ulcer healing was achieved during the study duration in 40% of PGE I-treated patients and in only 10% patients in the control group [39].

However, this method of treatment has significant disadvantages related to high costs and the necessity of

kręwych z *lipodermatosclerosis* charakteryzuje się obniżoną aktywnością fibrynolityczną [27, 28]. Teoretycznie zwiększenie tej aktywności powinno więc pomóc w usunięciu złogów włókniaka zlokalizowanych zewnątrznaczyniowo, które przyczyniają się do powstawania owrzodzeń żylnych. Stanozolol jest pochodną metylo testosteronu o silnym działaniu anabolicznym i właściwościach fibrynolitycznych. Preparat ten znalazł zastosowanie w leczeniu wrodzonego obrzęku naczyniowego oraz *lipodermatosclerosis* (LDS). W otwartym, wstępnym badaniu klinicznym oceniono skuteczność stanozololu w leczeniu VLU. U 14 chorych stwierdzono poprawę w zakresie *lipodermatosclerosis*, ale brak wpływu na gojenie owrzodzenia żylnego [29]. W przeprowadzonym następnie badaniu *cross-over* metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 23 chorych nie wykazano istotnych różnic między leczeniem samą pończochą elastyczną a leczeniem pończochą i stanozolem [30]. Dotychczas brakuje doniesień jednoznacznie wskazujących na korzystny efekt leczenia stanozolem chorych z przewlekłym owrzodzeniem. Inne korzyści, które można osiągnąć, stosując stanozolol, to zmniejszenie hiperpigmentacji na obszarze skóry objętej LDS oraz dobry efekt przeciwbólowy. Nie wykazano jednak wpływu na poprawę utlenowania skóry [31]. Stosowanie stanozololu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i podczas laktacji, u chorych z niewydolnością nerek, wątroby lub krążenia oraz rakiem gruczołu krokowego.

Mechanizm działania drugiego leku fibrynolitycznego — defibrotyny — jest wielokierunkowy. Wykazano, że działa on na układ chłonny. Ma także wpływ na włóknik i oddziałuje na mechanizmy naprawcze tkanek, pobudza również czynność makrofagów ściśle związanych z rozwojem obrzęków. W badaniu, w którym oceniano przydatność defibrotyny u chorych z LDS, owrzodzeniami żylnymi oraz niewydolnością żył głębokich, wykazano jego korzystne działanie w redukcji obrzęków i objawów towarzyszących, jednak nie oceniono bezpośredniego wpływu na gojenie owrzodzenia. Wyniki tego badania nie pozwalają więc jednoznacznie rekomendować tego leku w terapii owrzodzeń [32].

Podsumowując, nasilenie fibrynolizy poprzez stosowanie leków może przynosić niewielki skutek w objawowym leczeniu LDS, co jednak nie ma wpływu na proces gojenia się owrzodzenia [6].

### Leki modyfikujące metabolizm leukocytów

Potwierdzenie roli leukocytów w rozwoju owrzodzenia żylnego spowodowało rozpoczęcie prac nad



intravenous drug administration. Coarse pharmacoeconomic analysis of the achieved benefits in relation to costs of many years of ambulatory treatment of unhealed ulcers can speak for the choice of PGE I in selected cases, particularly in patients with arterial component of ulcer pathogenesis or concomitant diabetes [40].

Another randomized clinical trial included 87 patients who received 60  $\mu$ g PGE I/day for 20 days or placebo. The patients received treatment on an ambulatory basis, spending only six hours a day at the hospital. Compression therapy was used contemporaneously in both groups. A significantly higher proportion of patients with healed ulcers was observed in the PGE I group with 120-day therapy [41].

The available data concerning intravenous prostaglandins in the treatment of ulcers supports the choice of this therapy, with reservations due to its high cost and the requirement of intravenous drug administration on an ambulatory basis [8].

### Prostacyclin analogues

Iloprost is a synthetic prostacyclin analogue that has similar properties to prostaglandins: inhibition of platelet aggregation, blood vessel decontraction, and a decrease in their permeability [36]. Additional beneficial effects on leukocytes can be noted, with inhibition of aggregation, adhesion to and migration through endothelium, and activation of fibrinolysis [7, 10, 42, 43]. Despite all of these advantageous effects, the authors could not identify a single report concerning intravenous administration of prostacyclin in the treatment of ulcerations [8]. This is therefore not sufficient for recommending the drug in routine venous leg ulcer therapy.

### Acetylsalicylic acid

Evidence concerning the applicability and efficacy of acetylsalicylic acid (ASA) in VLU patients is very limited, and the last reports date from ten years ago. The suggested benefits of acetylsalicylic acid action are not well explained and its role in ulcer healing requires further studies [8]. Two studies support the drug's efficiency in the therapy of ulcers; however, the total number of available reports concerning the role of ASA in this entity suggests rather moderate optimism and reserve in therapeutic conclusions [14, 44].

### Sulodexide

Sulodexide is a glycosaminoglycan composed of 80% medium and low molecular weight heparin with a high affinity to antithrombin III, and 20% dermatan sulphate with a high affinity to heparin cofactor II. The drug exerts antithrombotic effects by inhibiting factor X

oceną skuteczności licznych środków modyfikujących aktywność krwinek białych. Do grupy tych leków należą: pentoksyfilina, prostaglandyna E1 i analogi prostacykliny.

### Pentoksyfilina

Mechanizm działania pentoksyfiliny w mikrokrążeniu polega na poprawie elastyczności erytrocytów, hamowaniu agregacji płytek i zmniejszeniu lepkości krwi. Z nowszych prac nad tym lekiem wynika, że hamuje on silnie aktywność leukocytów obojętnochłonnych zachodzącą pod wpływem cytokin [19, 33].

Wykazano także, że pentoksyfilina zmniejsza przywieranie krwinek białych do śródbłonna i redukuje uwalnianie wolnych rodników nadtlenkowych, powstających w toku tzw. eksplozji oddechowej, charakterystycznej dla degranulacji leukocytów obojętnochłonnych [34–37].

Dotychczas opublikowano jedną metaanalizę obejmującą 12 randomizowanych badań klinicznych. Porównywano w niej dawkę 1200 mg lub 2400 mg z placebo lub innymi lekami, wraz z lub bez kompresjoterapii. W 7 badaniach randomizacyjnych wykazano, że wraz z kompresjoterapią pentoksyfilina istotnie zwiększa liczbę wygojonych owrzodzeń w okresie 8–24 tygodni [28].

Najnowsze opublikowane wyniki kolejnego badania wykazały tendencję szybszego gojenia się owrzodzenia w grupie leczonej pentoksyfiliną, jednak nie osiągnięto znamienności statystycznej [38]. W świetle powyższych danych należy przyjąć, że stosowanie pentoksyfiliny poprawia skuteczność leczenia owrzodzeń.

### Prostaglandyna E1

Prostaglandyna E1 (PGE 1) wpływa na mikrokrążenie poprzez rozkurcz tętniczek i zwieraczy przedwłośniczkowych. Wywołuje także korzystny efekt antyagregacyjny w stosunku do płytek krwi, zwiększa elastyczność erytrocytów, hamuje aktywność neutrofilów, a także zwiększa aktywność fibrynolityczną osocza [38]. W badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i uzupełnionym przez grupę kontrolną przyjmującą placebo wykazano znaczną poprawę w grupie leczonej PGE I w dawce 60  $\mu$ g w ciągu 3 h przez 6 tygodni w zakresie parametrów takich jak obrzęk, objawy podmiotowe oraz w zakresie skali punktacji owrzodzenia, opartej na jego głębokości, średnicy itp. Duże znaczenie ma fakt, iż u 40% chorych poddanych czynnemu leczeniu doszło do całkowitego wygojenia owrzodzeń w trakcie trwania badania, podczas gdy w grupie kontrolnej dotyczyło to tylko 10% [39].

Wadą tego rodzaju postępowania są wysokie koszty i niewygodna związana z koniecznością podawania dożylnego. Pobieźna analiza farmakoekonomiczna korzyści w stosunku do wydatków ponoszonych na wieloletnie

activation and inhibiting platelet activation and aggregation. In addition, sulodexide activates fibrinolysis through increased plasminogen activation and decreased activity of plasminogen activator inhibitor [11, 45].

Four randomized clinical trials on sulodexide in the therapy of venous leg ulcers have been published [11, 46–48]. In one of them, an increased proportion of healed ulcers was observed during three months of compression therapy and sulodexide, compared to compression therapy and placebo [46]. Another study demonstrated the superiority of compression and sulodexide over compression therapy alone during one and two months of treatment [11, 48]. The authors of the third study commenced therapy with intramuscular injections but then converted to oral drug administration, and observed twice as many healed ulcers as in the control group [47].

The published evidence from clinical trials concerning sulodexide therefore permits recommending it as a complementary agent in VLU therapy.

### Vasodilators

This group of drugs includes the previously mentioned prostaglandin E1 (PGE1) and prostaglandin I2 (PGI2, prostacyclin).

Intravenous or oral administration of naftidrofuryl gave good results, but the parenteral preparation was recently withdrawn from the market [8, 49].

Another agent that can have an influence on ulcer healing is flunarizine. Its mechanism of action is based on selective blockage of calcium ion penetration into smooth muscle cells of small blood vessels, which causes potent and longstanding decontraction and dilatation. Moreover, flunarizine inhibits platelet aggregation and has an anti-histaminic effect [50]. Only single reports on flunarizine treatment in small groups of patients with VLU have been published to date; therefore, reservation must be kept when considering this agent in ulcer therapy [8].

Another drug in this group is the calcium channel blocker, nifedipine. Its influence on venous ulcers was studied under a placebo-controlled double blind study. Significant reduction of ulcer area was observed in the treated group, with improvement of cutaneous circulation. No other reports were published, and nifedipine was not introduced into routine clinical practice [8].

### Zinc

Many studies have focused on the role of decreased serum zinc levels in the pathogenesis of venous leg ulcers. However, therapeutic efficacy of zinc supplementation was never unequivocally confirmed [5, 51, 52].

leczenie ambulatoryjne niezagojonych owrzodzeń może przemawiać za stosowaniem PGE1 w uzasadnionych przypadkach, a zwłaszcza u chorych, u których dodatkowo stwierdza się komponentę tętniczną owrzodzenia bądź współistniejącą cukrzycę [40].

W drugim randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym grupę 87 chorych oceniano skuteczność dożylnego podawania PGE1 w dawce 60 µg/d. przez 20 dni w porównaniu z placebo. Chorych leczono w trybie ambulatoryjnym, przebywali oni tylko 6 godzin dziennie w szpitalu. W obu grupach stosowano dodatkowo kompresjoterapię. Wykazano istotny wzrost wyleczonych owrzodzeń u chorych otrzymujących PGE1 w okresie 120 dni [41].

Doniesienia na temat dożylnego stosowania prostaglandyn w leczeniu owrzodzeń potwierdzają ich skuteczność z zastrzeżeniem obciążenia dużym kosztem i koniecznością podawania dożylnego w trybie ambulatoryjnym [8].

### Analogi prostacykliny

Iloprost jest syntetycznym analogiem prostacykliny o właściwościach podobnych do prostaglandyn. Hamuje agregację płytek krwi, powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych z jednoczesnym zmniejszeniem ich przepuszczalności [36]. Dodatkowy korzystny wpływ wywiera na leukocyty, hamując ich agregację, przyleganie do śródbłonna oraz migrację, aktywuje także fibrylizację [7, 10, 42, 43]. Mimo — jak się wydaje — korzystnego mechanizmu działania autorzy niniejszej pracy znaleźli tylko jedną informację o podawanej dożylnie prostacyklinie w leczeniu owrzodzeń [8]. W związku z tym brakuje podstaw, aby polecać ten lek w terapii owrzodzeń żylnych goleni.

### Kwas acetylosalicylowy

Dane dotyczące zastosowania kwasu acetylosalicylowego i jego przydatności w grupie chorych z VLU są bardzo skromne, a ostatnie doniesienia pochodzą sprzed 10 lat. Sugerowany korzystny mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego jest niejasny, a wpływ na wyniki leczenia wymaga dalszych obserwacji [8]. Rezultaty dwóch badań potwierdzają jego skuteczność w gojeniu owrzodzeń, jednak liczba doniesień dotyczących wpływu kwasu acetylosalicylowego na owrzodzenia żyłne skłania do powściągliwości w wyrażaniu daleko idących wniosków [14, 44].

### Sulodeksyd

Sulodeksyd jest glikozaminoglikanem, na który w 80% składa się heparyna o średniej i małej masie cząsteczkowej o dużym powinowactwie do antytrom-

The current state of knowledge seems not to support the role of zinc administration in most patients, and only a small population of persons with severe nutritional problems can benefit from that [53]. A meta-analysis of five randomized clinical trials revealed that oral administration of 440–660 mg zinc daily is no more beneficial in the treatment of ulcers than placebo [54].

### Conclusions

The authors reviewed the available literature concerning adjunctive treatment of VLU with the use of perorally or parenterally administered drugs and conclude as follows:

1. Chronic venous insufficiency (CVI) and its most advanced form, venous ulcers, require special therapeutic measures when it comes to pharmacological treatment, meaning that agents used in cases of mild CVI may be of no use in ulcer healing-aimed therapy.
2. Pharmacological therapy of venous leg ulcers should always be perceived as a complementary, and not a unique therapeutic measure.
3. The acceleration of ulcer healing observed in clinical studies can be achieved with administration of pentoxifylline, sulodexide, micronized purified flavonoid fraction, and PGE1.
4. There is no sufficient data on the effect of polypragmasia in the treatment of venous leg ulcers.
5. Precise formulation of pharmacotherapy guidelines for venous leg ulcers seems necessary.
6. Further clinical trials, possibly in large patient cohorts, are required in order to completely explain the effects the potential roles of different drug groups in the treatment of venous ulcers.

### References

1. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ et al (1987) Arterial disease in chronic leg ulceration: an underestimated hazard? Lothian and Forth Valley leg ulcer study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 294: 929–931.
2. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR et al (1985) Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *BMJ*, 290: 1855–1856.
3. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA (2005) Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 30: 198–208.
4. Jawien A, Grzela T, Ochwat A (2003) Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multi-centre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology*, 18: 110–122.
5. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A (2008) Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*, 27: 1–59.

biny III i w 20% siarczan dermatanu o dużym powinowactwie do kofaktora II heparyny. Ma on właściwości przeciwzakrzepowe, hamuje aktywację czynnika X oraz aktywację i agregację płytek krwi. Sulodeksyd posiada właściwości aktywujące fibrynolizę poprzez zwiększenie aktywacji plazminogenu i zmniejszenie aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu [11, 45].

Opublikowano wyniki 4 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem sulodeksydu w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni [11, 46–48]. W jednym wykazano w okresie 3 miesięcy wzrost liczby wyleczonych owrzodzeń w grupie chorych, u których używano kompresjoterapii wraz z sulodeksydem, w porównaniu z grupą pacjentów, u których stosowano kompresjoterapię oraz placebo [46]. W innym badaniu wykazano przewagę leczenia skojarzonego kompresji z sulodeksydem w stosunku do samej kompresjoterapii w okresie 1 i 2 miesięcy [11, 48]. W trzecim badaniu stosowano początkowo lek w iniekcjach domięśniowych, a następnie doustnie, uzyskując 2-krotnie większy wskaźnik wygojonych owrzodzeń w porównaniu z grupą kontrolną [47].

Opublikowane badania oceniające wpływ sulodeksydu jako uzupełnienie leczenia standardowego pozwalają rekomendować go do terapii VLU.

### Leki rozszerzające naczynia

Należą do nich wyżej omówione prostaglandyna E1 (PGE1) i prostaglandyna I2 (PGI2 — prostacyklina).

Dobre wyniki osiągnięto przy podawaniu naftydrofurylu dożylnie i doustnie, jednak obecnie wycofano preparat do podawania parenteralnego [8, 49].

Innym lekiem mogącym wpływać na gojenie owrzodzenia jest flunarizyna. Mechanizm jej działania polega na selektywnej blokadzie przenikania jonów wapniowych do komórek mięśni gładkich drobnych naczyń, przez co silnie i długotrwale znosi skurcz i zwężenie drobnych naczyń. Hamuje również agregację płytek oraz działa przeciwhistaminowo [50]. Dotychczas opublikowano tylko pojedyncze doniesienie o wynikach leczenia VLU z użyciem flunarizyny zastosowanej u małej liczby chorych, co w znacznym stopniu nakazuje ostrożność w wyciąganiu wniosków co do przydatności tego leku w terapii owrzodzeń [8].

Kolejnym lekiem z tej grupy jest nifedypina — bloker kanału wapniowego. W podwójnej ślepej próbie z grupą placebo badano jej wpływ na owrzodzenia żyłne. Wykazano znaczące zmniejszenie powierzchni owrzodzenia w porównaniu z grupą kontrolną, wiążąc to z poprawą krążenia skórno-żylnego. Jednak mimo braku innych doniesień leczenie takie nie zostało wdrożone do praktyki klinicznej [8].

6. Myers MB, Rightor M, Cherry G (1972) Relationship between edema and the healing rate of stasis ulcers of the leg. *Am J Surg*, 124: 666–668.
7. Musiał J, Wilczyńska M, Śladek K, Ciernewski S, Nizankowski R, Szczekliak A (1986) Fibrinolytic activity of prostacyclin and iloprost in patients with peripheral arterial disease. *Prostaglandins*, 31: 61–70.
8. Coleridge S (1999) The management of chronic venous disorders of the leg: An evidence-based report of an international TASK FORSE. *Phlebology* (suppl 1), 14: 1–2.
9. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L (1997) Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomised, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*, 48: 77–85.
10. Rudofsky G (1989) Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers — a double-blind, placebo-controlled trial. *Vasa Suppl*, 28: 39–43.
11. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P et al (1999) Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*, 50: 883–889.
12. Colgan MP, Donnandy JA, Jones PW, Schraibman G, Shanik DG, Young RA (1990) Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. *BMJ*, 300: 972–975.
13. Jain KK (1998) Pathophysiology and pharmacotherapy of chronic venous insufficiency. *J Clin Res*, 1: 269–288.
14. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ (1994) Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet*, 344: 164–165.
15. Gliński W, Chodynicka B, Roszkiewicz J et al (1999) The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology*, 14: 151–157.
16. Rieger H, Zuccarelli F. Clinical report (Lab Servier, France) on the effect of Daflon® 500 mg (2 tablets daily) on venous leg ulcers healing in 160 patients treated over a 6-month period. A multi-centre, double-blind, randomised, controlled versus placebo, parallel group study. Unpublished.
17. Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J (2003) Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 22: 24–31.
18. Saveliev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI et al. Analysis report (Lab Servier, France) of a randomised, multicentre comparative study of efficiency and safety of Detralex® in complementary treatment of complications of chronic venous insufficiency of lower extremities (trophic ulcers). Unpublished.
19. Gloviczki P (ed) (2001) Handbook of venous disorders. Guidelines of American Venous Forum, Arnold.
20. Bouskela E, Cyrino FZGA, Lerond L (1997) Effect of oral administration of different doses of purified micronized flavonoid fraction on microvascular reactivity after ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Br J Pharmacol*, 122: 1611–1616.
21. Lokingbill DP, Miller SH, Knowless RH (1978) Bacteriology of chronic leg ulcers. *Arch Dermatol*, 114: 1765–1768.
22. Eriksson G, Ekland AE, Kalinger LO (1984) The clinical significance of bacterial growth in venous leg ulcers. *Scand J Infect Dis*, 16: 175–180.
23. Feingold DS, Hirschmann JV, Leyden JJ (1989) Bacterial infections of the skin. *J Am Acad Dermatol*, 20: 469–475.

## Cynk

Wiele badań poświęcono roli, jaką odgrywa zmniejszenie stężenia cynku w surowicy w patologii związanej z owrzodzeniami goleni. Jednak dotychczas jednoznacznie nie potwierdzono skuteczności terapeutycznej przy stosowaniu jego suplementacji [5, 51, 52].

W świetle obecnej wiedzy wydaje się, że podawanie cynku nie ma większego znaczenia u przeważającej części pacjentów, choć może odgrywać rolę jedynie w leczeniu niewielkiej grupy chorych, u których występują poważne problemy żywieniowe [53]. W jednej metaanalizie obejmującej 5 randomizowanych badań klinicznych wykazano, że podawanie cynku doustnie w dawce 440–660 mg dziennie nie przynosi korzyści w terapii owrzodzeń w porównaniu z placebo [54].

## Wnioski

Dokonany przez autorów przegląd piśmiennictwa dotyczącego leczenia wspomagającego w VLU z użyciem leków stosowanych doustnie lub dożylnie pozwala na sformułowanie pewnych wniosków.

1. Przewlekła niewydolność żylna i jej najbardziej zaawansowana postać, jaką są owrzodzenia żyłne, w przypadku leczenia farmakologicznego rządzi się w pewnym stopniu oddzielnymi prawami, co oznacza, że leki skuteczne w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością żylną w mniejszym stopniu zaawansowania mogą być całkowicie nieprzydatne w gojeniu owrzodzenia.
  2. Leczenie farmakologiczne w owrzodzeniach żylnych kończyn dolnych należy wykorzystywać zawsze jako część postępowania, nie zaś jako metodę izolowaną.
  3. Potwierdzone w badaniach przyspieszenie procesu gojenia można uzyskać za pomocą pentoksyliny, sulodeksydu, zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonowej oraz PGE1.
  4. Brakuje badań oceniających efekt polipragmatyzacji w leczeniu owrzodzeń żylnych kończyn dolnych.
  5. Konieczne wydaje się jasne sprecyzowanie zasad farmakoterapii w owrzodzeniach żylnych goleni.
  6. W celu pełnego wyjaśnienia przydatności różnych grup leków w terapii owrzodzeń konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań obejmujących możliwie największą liczbę chorych.
- 
24. Pollack SV (1979) Wound healing: a review. Nutritional factor affecting wound healing. *J Dermatol Surg Oncol*, 5: 615–619.
  25. Alinovi A, Bassisi P, Pini M (1986) Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. *J Am Acad Dermatol*, 15: 186–191.

26. Baker EG, Haig G (1981) Metronidazole in the treatment of chronic pressure sores and ulcers. *Practitioner*, 225: 569–573.
27. Falanga V, Moosa HH, Nemeth AJ et al (1987) Dermal pericapillary fibrin in venous disease and venous ulceration. *Arch Dermatol*, 123: 620–623.
28. Jones EH, Willis AT, Ferguson LR (1978) Treatment of anaerobically infected pressure sores with topical metronidazole. *Lancet*, 1: 200–214.
29. Browse NL, Jarrett PEM, Morland M, Burnand K (1977) Treatment of liposclerosis of the leg by fibrinolytic enhancement: a preliminary report. *Br Med J*, 2: 434–435.
30. Burnand K, Lemenson G, Morland M, Jarrett PEM, Browse NL (1980) Venous lipodermatosclerosis: treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression. *Br Med J*, 280: 7–11.
31. Layer GT, Staecy MC, Burnand KG (1986) Stanozolol and the treatment of venous ulceration — an interim report. *Phlebology*, 1: 197–203.
32. Ormiston MC, Seymour MTJ, Venn GE et al (1985) Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *BMJ*, 291: 308–310.
33. Sullivan GW, Carper HT, Noviek WJ, Mandell GL (1988) Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumour necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immunol*, 56: 1722–1729.
34. Angelides N, Weil von der Ahe (1989) Effect of oral pentoxifylline therapy on venous lower extremity ulcers due to deep venous incompetence. *Angiology*, 40: 752–763.
35. Merger R (1986) The significance of the microcirculation in the treatment of leg ulcers. *Therapie*, 36: 3818–3828.
36. Stegmann WA, Hubner K, Deichmann B et al (1986) Efficacy of O-(beta-hydroxyethyl)rutosides in the treatment of venous leg ulcers. *Therapiewoche*, 36: 1828–1833.
37. Weitgasser H (1983) The use of pentoxifylline (“Trental” 400) in the treatment of leg ulcers: results of a double-blind trial. *Pharmatherapeutica*, 3: 143–151.
38. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ (1999) Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ*, 319: 875–878.
39. Beitner H, Hamar H, Olsson AG, Thyresson N (1980) Prostaglandin E1 treatment of leg ulcers caused by venous or arterial incompetence. *Acta Dermatovener*, 60: 425–430.
40. Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P (1989) Pathomechanisms of atherosclerosis beneficially affected by prostaglandin E1 (PGE1) — an update. *Vasa Suppl*, 28: 6–13.
41. Milio G, Mina C, Cospite V et al (2005) Efficacy of the treatment with prostaglandin E1 in venous ulcers of the lower limbs. *J Vasc Surg*, 42: 304–308.
42. Belch JJE, Saniabadi A, Dickson R, Sturroek RD, Forbes CD (1987) Effect of iloprost (ZK 36374) on white cell behaviour. In: Gryglewski RJ, Stoek G (eds) *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*. Springer-Verlag, Berlin: 97–102.
43. Muller R, Kraus T, Sturzebaeher S, Witt W, Sehillinger E, Baldus R (1988) Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI2) mimetics in severe peripheral vascular disease. *Biomed Biochim Acta*, 47: 40–44.
44. Ibbotson SH, Layton AM, Davies JA, Goodfield MJ (1995) The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol*, 132: 422–426.
45. Pinto A, Corrao S, Galati D et al (1997) Sulodexide versus calcium heparin in the medium-term treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Angiology. The Journal of Vascular Diseases*, 48: 805–811.
46. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G et al (2002) Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost*, 87: 947–952.
47. Kucharzewski M, Franek A, Koziolok H (2003) Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie*, 32: 115–120.
48. Zou Y-X, Feng X, Jing Z-P (2007) Efficacy and safety of sulodexide in the treatment of venous ulcers of leg. *Pharm Care Res (Yaoxue Fuwu Yu Yanjiu)*, 7: 22–24.
49. Kalis B (1984) Appreciation par la mesure de la paz transcutanee d’un traitement des ulceres veineux par le naftidrofuryl. *J Mai Vasc*, 9: 133–136.
50. Roeckaerts F, Vanden Bussche G (1980) Double-blind placebo-controlled studies with flunarizine in venous insufficiency. *Angiology*, 31: 833–845.
51. Greaves MW, Ive FA (1972) Double-blind trial of zinc sulphate in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol*, 87: 632–634.
52. Phillips A, Davidson M, Greaves MW (1977) Venous leg ulceration: evaluation of zinc treatment, serum zinc and rate of healing. *Clin Exp Dermatol*, 2: 395–399.
53. Myers MR, Cherry G (1970) Zinc and the healing of chronic leg ulcers. *Am J Surg*, 120: 77–81.
54. Wilkinson EAJ, Hawke CI (1998) Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcers? A systematic literature review. *Arch Dermatol*, 134: 1556–1560.