

lek. med. Edward Chorążka

Ogólne zastosowanie betametazonu w leczeniu chorych
z owrzodzeniami goleni na tle przewlekłej niewydolności żyłnej

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej T. Dorobisz

Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego

Poznań 2012

SPIS TREŚCI:

Wstęp.....	3
1.1. Definicje.....	3
1.2. Wprowadzenie.....	3
1.3. Patogeneza przewlekłych zaburzeń żylnych.....	4
1.4. Patofizjologia owrzodzeń żylnych.....	6
1.5. Przewlekłe owrzodzenie żyłne-obraz kliniczny i diagnostyka.....	7
1.6. Leczenie żylnych owrzodzeń goleni	9
2.Przesłanki do pracy.....	17
3.Cele pracy.....	20
4.Materiał i metoda.....	21
4.1. Metodyka badań	21
4.2. Charakterystyka badanych grup.....	25
4.3. Zastosowane metody statystyczne.....	28
4.4. Materiał badawczy i wyniki.....	30
5.Omówienie wyników.....	38
6.Dyskusja.....	61
7.Wnioski.....	69
8.Piśmiennictwo.....	70
9.Kwestionariusze i załączniki.....	81
8.1. Pismo przewodnie do ankiety.....	81
8.2. Ankieta szczegółowa.....	82
8.3. Oświadczenie badanego.....	86
9.Streszczenie	87
10.Abstrakt	90

1. WSTĘP

1.1. Definicje

Owrzodzenie żyłne goleni to ubytek pełnej grubości skóry, zwykle w okolicy kostki przyśrodkowej, które nie ma tendencji do samoistnego gojenia i jest podtrzymywany przez istniejące zaburzenia w odpływie żylnym.

W obowiązującej i stale udoskonalanej klasyfikacji CEAP wyróżnia się dwie, mogące współistnieć, kategorie kliniczne owrzodzeń żylnych:

- C5 – obecność blizny po wygojonym owrzodzeniu,
- C6 – czynne owrzodzenie żyłne.

Przewlekłe zaburzenia żyłne (PZZ) obejmują wszelkie morfologicznych i czynnościowych nieprawidłowości układu żylnego, począwszy od żył siateczkowatych i teleangiektazji, nie wpływających w istotny sposób na jakość życia chorych, do rozległych owrzodzeń żylnych, prowadzących do ciężkiego kalectwa. Termin przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) jest zarezerwowany dla zaawansowanych zaburzeń: obrzęków (C3), zmian skórnych przypisywanych chorobom żył (C4), owrzodzeniom żylnym (C5, C6) [1].

1.2. Wprowadzenie

Przewlekłe zaburzenia żyłne z wszystkimi ich powikłaniami towarzyszą człowiekowi od chwili przyjęcia przez niego pionowej postawy ciała, czyli od 1,5 miliona lat. Powracająca z kończyn dolnych do serca krew musi przemieścić się około 120 cm w górę. Powoduje to wzrost ciśnienia hydrostatycznego w żyłach kończyn dolnych, co w pewnych sytuacjach może skutkować powikłaniami, w tym powstaniem owrzodzenia goleni [2,3].

Rozwój cywilizacji i związane z nim nowoczesne metody diagnostyczne i lecznicze, wzrost świadomości zdrowotnej oraz osiągnięcia przemysłu farmaceutycznego doprowadziły do podwojenia przeciętnej długości życia człowieka (z 40 lat w połowie XIX wieku do 80 w końcu wieku XX) [4]. Z drugiej strony, spowodował szereg niekorzystnych zmian: ograniczenie aktywności fizycznej, negatywne zmiany zwyczajów żywienia, zanieczyszczenie środowiska, czego konsekwencją jest nadwaga lub otyłość, zmiany zwyrodnieniowe narządu ruchu, niewydolność krążeniowo-oddechowa [5,6].

Żyłne owrzodzenia goleni są najcięższą postacią przewlekłych zaburzeń żylnych. W Polsce i Europie dotyczą one około 12% leczonych z powodu chorób układu żylnego, tj. około 1% dorosłej populacji [7,8]. Są one częstsze u kobiet niż u mężczyzn w stosunku 2,8 : 1. Jest to schorzenie

przewlekłe i nawracające: w 50% czas trwania owrzodzenia wynosi powyżej 10 lat, w 60% zdarzają się nawroty a 50% chorych znajduje się w wieku produkcyjnym [9,10]. Średnia zachorowalność wynosi 1-4 na 1000 osób i wzrasta wraz z wiekiem. Szczyt zachorowań przypada pomiędzy 60 a 80 rokiem życia. Szacuje się, że do 3% osób powyżej 65 roku życia ma owrzodzenia kończyn dolnych powodujące znaczne ograniczenia funkcjonalne w tej grupie wiekowej[11,12], a dalsze przedłużanie długości życia spowoduje wzrost zachorowalności na to schorzenie.

Na żylne owrzodzenie goleni choruje w Polsce ponad 600 tysięcy osób. Badania statystyczne dowiodły, że koszty leczenia takiej populacji dochodzą do 2% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, co daje sumę prawie 4 000 000 PLN [13]. Średni czas trwania owrzodzenia jest długi i wynosi 3-4 miesiące, a koszty jego leczenia mogą stać się przyczyną problemów finansowych zarówno oddziału szpitalnego, jak i samego pacjenta [14,15].

Poza znaczeniem ekonomicznym choroba ta ma również szereg aspektów społecznych, bowiem w proces leczenia chorego zaangażowane są zwykle również inne osoby - rodzina, opieka społeczna, wolontariusze [16].

Żylne owrzodzenia goleni należą do chorób przewlekłych, bezpośrednio nie zagrażających życiu, wpływających jednak na jego jakość. Owrzodzenie zmniejsza sprawność fizyczną chorego i tym samym zwiększa ryzyko przedwczesnego znieдоłężnienia. Obecność owrzodzenia, zależnie od wielkości i rozległości uszkodzenia, może powodować dolegliwości bólowe. Ranie często towarzyszy obfite wydzielanie i przykry zapach. Typowa dla tej choroby lipodermatosklerozą i włóknienie otaczających tkanek prowadzą do zmian troficzných skóry i zaników mięśniowych, zmniejszają zakres ruchomości stawów i ograniczają mobilność chorego [12,17]. Jest to szczególnie dotkliwie dla pacjentów w podeszłym wieku, u których spadek zdolności psychofizycznych oraz postępująca, skutkiem obecności owrzodzenia, utrata sprawności fizycznej mogą powodować lęk, brak samoakceptacji, co w następstwie może doprowadzić do izolacji społecznej i rozwoju depresji [18,19].

1.3. Patogeneza przewlekłych zaburzeń żylnych

Układ żylny kończyn dolnych składa się z żył głębokich, powierzchownych oraz żył przesywających. Krew z układu powierzchownego odpływa do układu głębokiego głównie poprzez ujścia odpiszczelowo-udowe i odpiszczelowo-podkolanowe oraz poprzez perforatory. W prawidłowym układzie żylnym krew z układu powierzchownego, poprzez ujścia i perforatory, kieruje się do układu głębokiego. Jedynie w obrębie stopy przepływ żylny odbywa się w odwrotnym kierunku. Obecność wydolnych zastawek ujść i perforatorów powoduje, że krew nie cofa się

do układu powierzchownego. W warunkach fizjologicznych około 90% krwi wraca do serca żyłami głębokimi.

Podstawowym mechanizmem umożliwiającym powrót krwi z kończyn dolnych do serca, wbrew sile grawitacji, jest praca pompy mięśniowej goleni (w mniejszym stopniu stopy i uda) oraz pompa stawowa (zginanie i prostowanie głównie stawu skokowego, ucisk na podeszwy splot żylny). Niewielką rolę w transporcie krwi żylny z kończy dolnych do serca odgrywa działanie pulsu przebiegających w pobliżu tętnic, ssące działanie prawej komory serca oraz ujemne ciśnienie w klatce piersiowej powstające podczas wydechu [20].

Dla prawidłowego przepływu żylnego konieczna jest drożność układu żylnego, sprawne działanie pompy mięśniowo-stawowej, prawidłowe napięcie ściany żyły oraz wydolne zastawki. Współpraca tych elementów powoduje, że naprzemiennie kurczące się i rozkurczające mięśnie szkieletowe wyciskają krew z podatnych na ucisk naczyń żylnych podpowięziowych (żył głębokich i wewnątrzmięśniowych zatok żylnych). Obecne w naczyniach zastawki wymuszają dosercowy kierunek przepływu krwi w kilkucentymetrowych porcjach. Skurcz mięśni szkieletowych kończyn dolnych powoduje wzrost ciśnienia w naczyniach podpowięziowych do około 200 mmHg. Jednocześnie zostają zamknięte zastawki w perforatorach, by w ten sposób chronić naczynia powierzchowne przed naporem cofającej się krwi. Podczas chodzenia kilka skurczów mięśni wywołuje obniżenie ciśnienia krwi żylny w okolicy stopy z 90-100 do 20 mmHg. Spadek ciśnienia w obszarze podpowięziowym pozwala spłynąć krwi z kapilar i dolnych odcinków żył głębokich do zatok. Jednocześnie zastawki perforatorów zostają otwarte i krew z żył powierzchownych przepływa do układu żył głębokich [21].

Niewydolność zastawek żył głębokich, przy współistniejącej niewydolności żył przesywających, sprawia, że podczas pracy mięśni szkieletowych krew przemieszcza się w górę i w dół żył głębokich z towarzyszącym przepływem krwi przez niewydolne perforatory do układu powierzchownego. Zaawansowany refluks w układzie żylnym może spowodować zupełną niewydolność pompy mięśniowej. W takim przypadku nie dochodzi do spadku ciśnienia podczas pracy mięśni lub jest on niewielki [21,22,25].

Patogeneza przewlekłych zaburzeń żylnych uzależniona jest od zmian patologicznych w makro- i mikrokrażeniu żylnym, skórze, tkance podskórnej oraz łącznej w kończynie dolnej. W makrokrażeniu żylnym występują zmiany patologiczne, które mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty. Zmniejszony odpływ i nadciśnienie w układzie żylnym w pozycji stojącej, może być spowodowany brakiem lub/i niedomykalnością płatków zastawek w żyłach. Doprowadza to do patologicznego przepływu krwi w kierunku dostopowym. Niedomykalność płatów zastawek może być także wywołana zmniejszonym napięciem ściany żyły i jej wtórnym rozszerzeniem z powodu

niedostatecznej zawartości kolagenu i włókien sprężystych błony środkowej i zewnętrznej ściany żyły.

Nabytymi przyczynami niedomykalności płatków zastawek jest ich pozakrzepowe zniszczenie, bliznowacenie lub pourazowe pęknięcie [23,24,25,26,27].

Przyczyną nadciśnienia w układzie perforatorów i żył powierzchownych może być częściowa lub całkowita niedrożność żył głębokich w przebiegu ich zakrzepicy. W ok.30% przypadków dochodzi wtedy do uszkodzenia wydolnych dotychczas zastawek i cofania się krwi z układu głębokiego do powierzchownego [28,29].

Wzmożone ciśnienie w makrokrążeniu żylnym przenosi się do żył pod- i śródskórnych tworzących powierzchowne sploty podbrodawkowate w skórze właściwej. Nadciśnienie żyłne szerzy się na końcowe łożysko naczyniowe, co jest ułatwione z uwagi na niski opór naczyń zawłosowatych. Dochodzi do upośledzenia przepływu i zastoju krwi w mikrokrążeniu. Pojawiają się zmiany patologiczne polegające na wydłużeniu, rozszerzeniu i krętym przebiegu włóscinek skórnych oraz zmniejszeniu ich liczby. Poszerzeniu ulega przestrzeń okołowłóscinkowa. Pojawia się zakrzepica w naczyniach mikrokrążenia [23,24]. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych prowadzi do wzrostu filtracji płynu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Zwiększona objętość przesieku odprowadzana jest przez sieć naczyń limfatycznych, jednak po przekroczeniu możliwości kompensacyjnych układu limfatycznego pojawia się obrzęk tkanek. Aby zapobiec nadmiernemu wzrostowi ciśnienia w mikrokrążeniu, dochodzi do otwarcia połączeń żyłno-tętniczych („użylnienie” krwi tętniczej) oraz skurczu zwieraczy przedwłóscinkowych. Konsekwencją tego zjawiska jest wyłączenie części jednostek mikrokrążenia, niedokrwienie tkanek [21,30,32]. Pod wpływem powtarzającego się zwiększonego ciśnienia w zawłosowatych żyłkach pęka ich ściana. Krwinki czerwone przenikające do przestrzeni pozanaczyniowej ulegają zniszczeniu, a uwolniona z nich hemoglobina przekształca się w hemosyderinę, która jest magazynowana w skórze powodując jej przebarwienie [23,24,25,31].

1.4. Patofizjologia owrzodzeń żylnych

Pierwszy opis owrzodzeń goleni i zalecenia terapeutyczne odnaleźć można już w dziełach Hipokratesa (460 -377 r. p.n.e.) [33]. Na przestrzeni wieków pojawiało się wiele poglądów na temat patogenezy owrzodzeń żylnych. Rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych, szczególnie w ostatnim ćwierćwieczu, przyczynił się do lepszego poznania nieprawidłowości, doprowadzających do powstania zmian troficznych goleni, nie tylko w makro-, ale i w mikrokrążeniu żylnym. Wiedza ta umożliwiła wprowadzenie skutecznych sposobów leczenia i zapobieganiu nawrotom żylnych owrzodzeń.

W XX wieku pojawiły się liczne teorie próbujące wyjaśnić etiologię owrzodzeń żylnych. Co prawda żadna z nich nie wyjaśnia wyczerpująco procesu powstawania owrzodzenia, ale stanowiły one podwaliny do dalszych badań;

1. W 1917 roku Homans zaproponował teorię zastoju żylnego. Zakładała ona, że nadmierne rozciągnięcie ścian żył i zniszczenie zastawek powoduje zastój krwi w żyłach powierzchownych, co upośledza procesy odżywiania skóry i tkanki podskórnej i doprowadza do powstania owrzodzenia [34]. Teoria ta była obowiązującą do początku lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia.

2. W 1944 roku Pratt podał teorię, która zakładała obecność przetok tętniczo-żylnych w skórze. Konsekwencją tego miało być zmniejszenie przepływu bogatej w tlen i substancje odżywcze krwi do spłotu skórno [35]. Teoria ta nie została potwierdzona obiektywnymi badaniami naukowymi.

3. W 1982 roku Burnard i Browse opublikowali teorię mankiatów fibrynowych. Zakłada ona, że skutkiem nadciśnienia żylnego wzrasta przepuszczalności kapilar, co prowadzi do gromadzenia się poza naczyniami białek osocza, a zwłaszcza fibrynogenu, który polimeryzując tworzy otaczające włóscizki osady zbudowane z nierozpuszczalnej fibryny. Mankiety te miały upośledzać dyfuzję tlenu oraz dopływ substancji odżywczych z naczyń włosowatych do tkanek, co miało prowadzić do ich uszkodzenia i powstania zmian troficznych [36].

Chociaż mankiety fibrynowe występują u chorych ze zmianami troficznymi skóry, nie udowodniono, że wpływają one na pogorszenie jej odżywienia i utlenowania.

4. Współcześnie najwięcej zwolenników zyskuje teoria pułapki leukocytarnej zaproponowana przez Coleridge - Smith'a i wsp. w 1988 r. Według niej czynnikiem inicjującym rozwój zmian troficznych w przebiegu przewlekłej choroby żylnnej jest zmniejszenie prędkości przepływu krwi w naczyniach włosowatych, powodujące zwiększenie adhezji krwinek białych do śródbłonna naczyniowego. Dochodzi do zmniejszenia średnicy naczynia włosowatego i w konsekwencji do jego zamknięcia, natomiast adhezja powoduje aktywację zarówno leukocytów, jak i komórek śródbłonna. W wyniku opisanych reakcji dochodzi do uwolnienia czynników chemotaktycznych przyciągających dalsze krwinki białe. Pobudzone granulocyty obojętnochłonne ulegają degranulacji i uwalniają enzymy proteolityczne, wolne rodniki oraz czynniki prozapalne. W efekcie dochodzi do uszkodzenia śródbłonna, utraty integralności ściany naczyń włosowatych, wzrostu przepuszczalności, wzmożonego przenikania poza naczynia płynu i substancji wielkocząsteczkowych [37,38,39].

1.5. Przewlekłe owrzodzenie żyłne – obraz kliniczny i diagnostyka

Owrzodzenia żyłne występują typowo na przyśrodkowej powierzchni goleni, która jest zwykle obrzęknięta ze zmianami troficznymi, przebarwieniami, widocznymi poszerzeniami naczyń żylnych (corona phlebectatica) i odczynem zapalnym wokół owrzodzenia. Rana ma różną głębokość,

sięgając często warstwy powięziowej. Skóra goleni, w której powstała zmiana wykazuje cechy lipodermatosclerosis i zaniku białego Miliana (atrophia blanche). Często współistnieją zmiany uczuleniowe – wyprysk goleni. Wielkość owrzodzeń może być różna; przy braku lub niewłaściwym leczeniu powiększają swe rozmiary często okalając całą goleń. Ich kształt jest nieregularny a brzegi płaskie lub nieznacznie uniesione. Ścieńczała skóra łatwiej traci wodę i jest podatna na drobne nawet urazy. Łatwo dochodzi do kolonizacji bakteryjnej a antygeny drobnoustrojów nasilają zmiany uczuleniowe. Chorzy często zgłaszają pieczenie, świąd i ból tej okolicy. Rozwój zakażenia powoduje pojawienie się złogów włóknika, martwiczych tkanek oraz brązowo-miodowych strupów, które utrudniają epitelializację i gojenie się rany [40].

Niemal 70% owrzodzeń goleni ma etiologię żylną (żylaki 51,7%, zespół pozakrzepowy 14,5%). W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić rany powstające na tle niedokrwinnym (ok.8%), mieszane (13%), w przebiegu cukrzycy (ok.3%), w wyniku urazów (ok.2%). Pozostałe 8% owrzodzeń powstaje w przebiegu takich chorób jak: reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina, sarkoidoza, guzkowe zapalenie tętnic, czerwienica prawdziwa, nadciśnienie tętnicze (owrzodzenie Martorellego), niedokrwistość sierpowata, wrodzona sferocytoza, zespół Klinefeltera, rak płaskonabłonkowy, mięsak Kaposiego, chłoniaki, czerniak, grzybica, wąglik, dermatozy kontaktowe, rumień stwardniały, liszaj rumieniowy głęboki, piodermia zgorzelinowa, dna moczanowa, choroba Gauchera, talasemia, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowy, wiąd i jamistość rdzenia, dysproteinemie różnego pochodzenia a także obrzęki limfatyczne, oparzenia, odmrozenia, choroba popromienna i odleżyny [10,41,42,43].

Podstawowym elementem postępowania diagnostycznego jest ustalenie przyczyny jego powstania oraz wszystkich czynników sprzyjających. W wywiadzie lekarskim należy uwzględnić objawy chorób układu krążenia, występowaniu chorób w rodzinie, charakter wykonywanej pracy i aktywność ruchową, przyjmowane leki (np. estrogeny), choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), przebyte urazy, BMI. Ważne są wiek i płeć chorego. W badaniu przedmiotowym konieczny jest pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie tętna na kończynach dolnych wraz z określeniem tętniczego wskaźnika kostka/ramię, pomiary obwodu kończyn, ocena wszystkich zmian skórnych w obrębie kończyn dolnych ze szczególnym uwzględnieniem rozmiaru, głębokości i wyglądu owrzodzenia. Ocenic należy także inne, charakterystyczne dla niewydolności żylnych objawy a także zakres ruchomości stawów skokowych [44,45]. Pomocne w ocenie wydolności żył powierzchownych, głębokich oraz do wykrycia niewydolnych perforatorów jest wykonanie prób: kaszlowej, Schwarza, Trendelenburga, Perthesa oraz Pratta. Umiejętne ich wykonanie i interpretacja są niezwykle przydatne zwłaszcza podczas pierwszego badania chorego. Z badań dodatkowych szczególny nacisk kładzie się na ultrasonografię dopplerowską (usg-duplex-

doppler). Umożliwia ono nie tylko wizualizację naczyń, ale także określenie wielkości i kierunku przepływu krwi. Badanie to wykonane przez wprawnego specjalistę pozwala na ocenę ściany żyłnej, zastawek oraz stwierdzenie obecności skrzepin a także obliczenie wskaźnika kostka /ramię. Niemal całkowicie wyparło ono flebografię wstępującą i zstępującą oraz flebodynamometrię, które przeprowadza się obecnie jedynie w wybranych przypadkach głównie do zaplanowania leczenia operacyjnego w obrębie żył biodrowych. W przypadkach trudno gojących się ran, przy stwierdzeniu infekcji, wskazane jest wykonanie badania bakteriologicznego, przy czym nie wymaz z rany a biopsja z oceną drobnoustrojów i ich lekowrażliwości jest bardziej miarodajnym badaniem. Biopsję wykonuje się również w przypadkach podejrzenia nowotworu, gdy gojenie wydłuża się a rana słabo reaguje na zastosowane leczenie. W wybranych przypadkach stosowane bywają również przezskórna oksymetria i termografia. Proces gojenia pozwala prześledzić dokumentacja fotograficzna owrzodzenia [46,47,48].

Podstawą oceny zaawansowania przewlekłych zaburzeń żylnych jest klasyfikacja CAEP wprowadzona w 1994 roku na kongresie Amerykańskiego Forum Żylnego na Hawajach, w celu ujednoczenia przedstawiania diagnostyki i wyników leczenia chorób żył. W jej skład wchodzi następujące elementy:

C-określa kliniczne objawy przedmiotowe (stopnie od 0 do 6), dodając A dla przypadków bezobjawowych i S przy obecności objawów podmiotowych

E-określa klasyfikację etiologiczną (C- wrodzona, P- pierwotna, S- wtórna)

A-określa lokalizację anatomiczną (S-układ powierzchowny, D- układ głęboki, P- żyły przeszywające, pojedynczo lub łącznie)

P-określa charakter dysfunkcji patofizjologicznej (R- refluks, O- niedrożność, pojedynczo lub łącznie)

W klasyfikacji badana kończyna jest opisywana za pomocą systemu symboli. Najszersze zastosowanie praktyczne znajduje klasyfikacja kliniczna. Dla właściwej klasyfikacji etiologicznej, anatomicznej i patofizjologicznej, konieczne jest pełne badanie usg-doppler układu żylnego kończyn dolnych [49].

1.6. Leczenie żylnych owrzodzeń goleni

Powszechnie uważa się, że leczeniem owrzodzeń żylnych powinny zajmować się wyspecjalizowane ośrodki w oparciu o krótkotrwałe procedury szpitalne i długoterminową opiekę ambulatoryjną z możliwością monitorowania terapii w domu pacjenta. Leczenie chorych rozciąga się niekiedy na długie lata i wymaga współdziałania specjalistów z różnych dziedzin (chirurg,

angiolog, dermatolog, ortopeda, specjalista chirurgii plastycznej, internista, anestezjolog, mikrobiolog, rehabilitant), a także przeszkolonego zespołu pielęgniarek [50].

Zasadniczym elementem w leczeniu owrzodzeń pochodzenia żylnego jest jak najwcześniejsze rozpoznanie przyczyny przewlekłego nadciśnienia żylnego będącego czynnikiem wyjściowym całego cyklu zmian patologicznych doprowadzających do powstania rany.

Leczenie żylnego owrzodzenia goleni jest bardzo trudne. Prowadzące do jego powstania czynniki działają przez długi czas, również odwrócenie procesu i uzyskanie poprawy stanu miejscowego i zagojenia rany wymagają długiego okresu. W każdym przypadku leczenie powinno być planowane indywidualnie zależnie od tego, który z trzech zasadniczych elementów układu żylnego kończyny dolnej jest niewydolny, a także od poziomu intelektualnego chorego, którego świadoma współpraca w procesie terapeutycznym wydaje się mieć kluczowe znaczenie [51,52]. U wielu pacjentów zachodzi konieczność ustanowienia właściwych zwyczajów w zakresie higieny osobistej i środowiskowej oraz zasad zachowania zapobiegającym urazom. Właściwe odżywianie, dieta bogatobiałkowa uzupełniona o witaminy C, E, witaminy z grupy B i minerały zawierające cynk i selen ma duże znaczenie dla gojenia owrzodzeń podudzi, podobnie jak dla wszystkich innych ran przewlekłych [53].

Wśród metod leczenia zachowawczego żylnych owrzodzeń goleni wymienia się:

1. Postępowanie zmniejszające ciśnienie żyłne

a. Terapia uciskowa

Jest to jedyna niekwestionowana i dobrze udokumentowana nieinwazyjna metoda leczenia stosowana na każdym etapie rozwoju przewlekłej choroby żylniej. Zewnętrzny ucisk kończyny przy pomocy bandażu (kompresjoterapia warstwowa) lub wyroby kompresyjne (podkolanówki, pończochy, rajstopy o zróżnicowanym stopniu rozciągliwości i różnej sile ucisku) zmniejsza ciśnienie w układzie żylnym poprzez:

- redukcję refleksu żylnego w układzie powierzchownym i w perforatorach,
- zmniejszenie średnicy żył i poprawę wydolności zastawek,
- zwiększenie przepływu krwi w żyłach,
- zwiększenie wydajności pompy mięśniowej.

Usprawnienie tych fizjologicznych mechanizmów prowadzi do zmniejszenia obrzęków i stanów zapalnych oraz poprawy mikrokrążenia. Stanowisko ekspertów dotyczące kompresjoterapii mówi jednoznacznie, że w leczeniu owrzodzeń żylnych wskazane jest ciśnienie 40 mmHg na poziomie kostki, co wystarcza do zredukowania nadciśnienia żylnego [1,54,55].

W leczeniu owrzodzeń żylnych wykorzystywana również bywa przerywana kompresja pneumatyczna (IPC). Ucisk wywierany przez wielokomorowe rękawy wypełniane się powietrzem

stopniowo od obwodu w kierunku serca powoduje wzrost ciśnienia hydrostatycznego w tkankach, ułatwiając powrót wody do przestrzeni wewnątrznaczyniowej i w krótkim czasie prowadzi do zmniejszenia obrzęku. Stosując IPC wraz z systematyczną kompresjoterapią można uzyskać zniesienie zastoju żylnego i przyśpieszenie gojenia się owrzodzeń [56].

Uważa się, że właściwie stosowane leczenie uciskowe powinno doprowadzić do wygojenia ponad 50% (13-74%) żylnych owrzodzeń podudzi w ciągu 12 tygodni. Jednakże każda metoda kompresjoterapii jest bezużyteczna, o ile pacjent nie nauczy się jej stosować w warunkach domowych [57].

b. Kinezyterapia

Elewacja kończyny dolnej w czasie wypoczynku, unikanie długiego stania a także siedzenia, intensywny trening chodzenia, poprawa ruchomości stawów, zwłaszcza skokowego są nieodzownym elementem wspomagającym leczenie owrzodzenia goleni poprzez uprawnienie pracy pompy stawowo-mięśniowej, a tym samym obniżenie ciśnienia żylnego w kończynie [58].

2. Leczenie farmakologiczne

Postęp w zakresie farmakoterapii chorób żył wyraźnie ustępuje osiągnięciom w innych dziedzinach medycyny. Dokładniejsze zrozumienie patofizjologii owrzodzeń żylnych spowodowało lepsze poznanie leków stosowanych od dawna, jak również włączenie do terapii zaawansowanych postaci niewydolności żylnych preparatów stosowanych w leczeniu innych chorób.

Najwłaściwszym sposobem postępowania w przypadku zaawansowanych postaci przewlekłej choroby żylnych, w tym owrzodzeń podudzi, jest kompresjoterapia oraz - w uzasadnionych przypadkach - leczenie chirurgiczne. Nie stwierdzono, aby jakikolwiek lek przywracał wydolność zastawek lub redukował refluks żylny. Można natomiast ograniczyć niekorzystne skutki tych zjawisk.

W leczeniu przewlekłych owrzodzeń żylnych znalazło zastosowanie wiele grup leków o bardzo różnym mechanizmie działania.

Liczne badania kliniczne nie wykazały wpływu stosowania antybiotyków na tempo ich gojenia się [92].

Teoria mankietów fibrynowych spowodowała zainteresowanie badaczy działaniem leków wpływających na fibrylizę, a wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność glikozaminoglikanu (sulodeksydu) w leczeniu żylnych owrzodzeń podudzi [93].

Potwierdzenie roli leukocytów w rozwoju owrzodzenia żylnego zapoczątkowało prace nad środkami wpływającymi na aktywację krwinek białych. Do grupy tej należą pentoksyfilina, prostaglandyna E1 i analogi prostacykliny. Pentoksyfilina jest dobrze znanym lekiem hemoreologicznym, który poprawia właściwości reologiczne leukocytów, hamuje zależną od cytokin

aktywność neutrofilów, a także zmniejsza uwalnianie wolnych rodników. W terapii owrzodzeń potwierdzono skuteczność działania pentoksyfiliny, która hamuje adhezję leukocytów obojętnochłonnych i redukuje uwalnianie wolnych rodników w procesie ich degranulacji [94]. Wykazano, że pentoksyfilina jest lekiem skutecznie wspomagającym kompresjoterapię w leczeniu ran żylnych [95].

Większość preparatów o właściwościach flebotropowych i venoprotekcyjnych jest pochodzenia roślinnego. Ich podstawowym składnikiem są polifenole roślinne. Wśród nich dużą aktywność biologiczną, zwłaszcza antyoksydacyjną wykazują flawonoidy. Flawonoidy posiadają właściwości przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, cytoprotekcyjne, przeciwzapalne, przeciwobrzękowe, przeciwwysiękowe oraz przyspieszające gojenie ran. Wykazują ponadtoaktywność fibronolityczną a więc przeciwdziałają nadmiernemu krzepnięciu krwi w naczyniach krwionośnych. Szereg badań doświadczalnych wskazuje, że przeciwzapalne właściwości flawonoidów są związane z blokowaniem syntezy leukotrienu B₄ i prostaglandyny E₂, które silnie hamują migrację leukocytów. Flawonoidy zmniejszają krzepliwość krwi. Mechanizm tego działania wiąże się z blokowaniem aktywności fosfodiesterazy i cyklooksygenazy. Enzymy te wywołują agregację płytek krwi. Rutyna i troxerutyna silniej hamują agregację płytek krwi niż aspiryna stosowana w podobnej dawce [96,97]. Wykazano, że zmniejszają one nadekspresję molekuł adhezyjnych na błonach komórkowych leukocytów i komórek śródbłonka (L-selektyna, CD62L, ICAM-1, VCAM-1, VLA-4, E-selektyna), przez co dochodzi do zmniejszenia natężenia przylegania, migracji oraz przechodzenia leukocytów w obręb śródbłonka naczyń włosowatych. Ponadto lek ten zmniejsza przepuszczalność i kruchość naczyń włosowatych, zmniejsza lepkość krwi i poprawia utlenowanie skóry, w konsekwencji doprowadzając do obniżenia ciśnienia żylnego, zmniejszenia obręzków i poprawy mikrokrążenia [98].

Udowodniona rola reakcji zapalnej w procesie powstawania i w przebiegu żylnego owrzodzenia goleni skłania do poszukiwania leków mogących zahamować bądź odwrócić skutki tego stanu.

W zaawansowanych postaciach niewydolności żylnych, owrzodzeniach goleni podejmowano leczenie steroidami (stanazol, dexametazon, prednizolon), znalazło to odbicie w „Wytycznych Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni” Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran z 2011 roku [1].

3. Leczenie miejscowe

Miejscowe leczenie owrzodzeń żylnych należy prowadzić zgodnie z założeniami wypracowanymi przez grupę ekspertów Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran oraz strategię TIME. Doboru metody leczenia i rodzaju opatrunku dokonuje się odpowiednio do fazy procesu gojenia [1,99].

W celu usunięcia tkanek martwiczych i włókniaka stosuje się oczyszczanie autolityczne (opatrunki interaktywne), chemiczne (enzymy proteolityczne), mechaniczne (przemywanie rany, irygacja pod ciśnieniem, system VAC), chirurgiczne lub biologiczne (larwy muchy *Lucilla sericata*). Opracowanie rany likwiduje przeszkody, a zwłaszcza tzw. starzejące się komórki, głównie fibroblasty, które stają się niewrażliwe na działanie pobudzających je czynników wzrostu [59].

Leczenie miejscowe powinno zapewnić optymalne warunki do gojenia się owrzodzenia, uwzględniać stan miejscowy (wygląd rany i jej otoczenia) jak i wpływ opatrunku na ogólny stan chorego, na przykład nasilenie dolegliwości bólowych. Źle dobrany opatrunek może opóźnić, a nawet pogorszyć proces gojenia. Powszechnie zaleca się leczenie owrzodzeń żylnych w środowisku zamkniętym, wilgotnym [50], jednak niewiele dowodów wskazuje na to, że można przyspieszyć gojenie się rany za pomocą opatrunku przy jednocześnie prawidłowo stosowanej kompresjoterapii [60].

Założony na ranę opatrunek powinien zapewnić jak najlepszą ochronę i stworzyć korzystne warunki gojenia, takie, jakie panują pod zdrową skórą chorego. Uzyskanie takiego środowiska jest praktycznie niemożliwe. Sprzyjający gojeniu poziom wilgotności i właściwe stężenie mediatorów chemicznych mają zapewnić coraz powszechniej stosowane opatrunki bioaktywne, wchodzące w interakcje z raną i stymulujące jej gojenie [61,62].

Ostatnimi laty pojawiły się doniesienia o pracach nad substytutami skóry, będącymi produktami bioinżynierii. Są one zbudowane ze składników macierzy pozakomórkowej, czynników wzrostu, cytokin oraz hodowli własnych keratynocytów, które potencjalnie mogą przyspieszać proces gojenia. Poszczególne rodzaje opatrunków różnią się między sobą składem i są na różnym etapie badań klinicznych. Mogą być odpowiednikami tylko warstwy naskórka lub także skóry właściwej, imitując całą grubość skóry. Wśród nich wyróżnia się bezkomórkowe i jedno-lub dwuwarstwowe substytuty skóry [63,64].

Bezkomórkowe substytuty skóry

1. *AlloDerm* – zbudowany z kolagenowej substancji pozakomórkowej, otrzymanej ze skóry pobranej ze zwłok.
2. *Biobrane* – zbudowany z nylonowej siatki pokrytej świńskim kolagenem typu I, ułożonej warstwowo na silikonowej błonie.
3. *Integra* – warstwa imitująca skórę właściwą, składa się z porowatej macierzy utworzonej z krzyżujących się włókien kolagenowych bydlęcego ścięgna, a warstwa imitująca naskórek jest utworzona z silikonu.
4. *Dermagraft* – zbudowany z niezdolnych do przeżycia ludzkich fibroblastów zawieszonych w macierzy kolagenowej.

Jedno- lub dwuwarstwowe substytuty skóry

1. *Epitel* – jednowarstwowy naskórkowy przeszczep autologiczny, wyhodowany z niewielkiej biopsji skóry pobranej od pacjenta.
2. *Apligraf* – jest dwuwarstwowym substytutem skóry, zawierającym żywe ludzkie fibroblasty i keratynocyty otrzymane z napaletka noworodków.

Podjęmowane są próby leczenia owrzodzeń goleni za pomocą wytwarzanych są na drodze biotechnologicznej błon celulozowych. Powstają one przy wykorzystaniu bakterii octowych *Acetobacter xylinum*. Opatrunek celulozowy nie zawiera produktów pochodzenia zwierzęcego. Nie jest toksyczny i nie wywołuje reakcji alergicznych. Silne uwodnienie tego opatrunku zapewnia wilgotne środowisko konieczne do stymulowania procesów naprawczych związanych z pokrywaniem się rany nowym naskórkiem, a prawidłowe podziały fibroblastów nie prowadzą do powstania blizn przerostowych po zagojeniu rany [65].

Warto podkreślić również, że są polskim odkryciem z 2008 roku są unikatowe opatrunki, których i głównym składnikiem jest rodzime tworzywo (oxylen) – jest to len, którego włókna są wzbogacone w antyoksydanty [66].

Szczególnością cechą pacjentów z przewlekłą chorobą żył kończyn dolnych i owrzodzeniami jest skłonność do występowania uczulenia na wiele związków stosowanych miejscowo [67]. Dotyczy to w szczególności antybiotyków, które stosowane na ranę nie tylko sprzyjają pojawianiu się szczepów lekoopornych, hamują gojenie i opóźniają epitelializację *in vivo*, ale również mogą wywołać kontaktowe zapalenie skóry a nawet reakcje anafilaktyczne [68].

Także długotrwałe miejscowe stosowanie steroidów, po krótkim okresie poprawy stanu miejscowego i zmniejszeniu odczynu zapalnego wokół rany, hamują postęp gojenia a nawet prowadzą do powiększenia się destrukcji skóry [51].

Poza licznymi lekami stosowanymi miejscowo i środkami opatrunkowymi opisano szereg metod wspomagających gojenie owrzodzeń, takich jak: ultradźwięki, promienie lasera, fototerapia, elektrostymulacja wysokonapięciowa, ozonoterapia, tlenoterapia hiperbaryczna [69,70,71,72,73,74].

4. Leczenie chirurgiczne

Badając niewydolny układ żylny stwierdzić można czy zmiany mają charakter pierwotny, czy wtórny oraz czy istnieją miejsca refluksu z układu głębokiego do powierzchownego. Miejscami refluksu są z reguły: zastawka ujścia żyły odpiszczelowej do żyły udowej, niewydolne ujście żyły odstrzałowej oraz niewydolne perforatory. Za niewydolny perforator przyjmuje się jego poszerzenie do 4 mm średnicy, natomiast kryterium ultrasonograficznym refluksu jest zwrotny przepływ krwi z prędkością powyżej 0,5 sekundy [75]. Analiza wyników badań nieinwazyjnych wykonanych u chorych z owrzodzeniami goleni wykazała, że w 45% występuje izolowana niewydolność żył

powierzchnowych, w 12% izolowana niewydolność żył głębokich, a w 43% niewydolne są oba układy jednocześnie [76]. Wynika z tego, że niewydolność układu powierzchownego odpowiedzialna jest za znaczny odsetek owrzodzeń goleni, co potwierdzają spostrzeżenia poprawy warunków hemodynamicznych krążenia żylnego po podwiązaniu ujścia odpiszczelowo-udowego i usunięciu niewydolnej żyły odpiszczelowej [77].

U większości chorych z owrzodzeniem żylnym goleni nie sposób jest przypisać zaburzeń hemodynamicznych jedynie niewydolnym perforatorom lub tylko niewydolnym żyłom powierzchownym [78]. Stąd też, w leczeniu owrzodzeń żylnych równoczesne zaopatrzenie niewydolnych żył powierzchownych i niewydolnych perforatorów wydaje się być postępowaniem optymalnym, aczkolwiek pojawiają się doniesienia, że samo podwiązanie i usunięcie niewydolnych żył powierzchownych, mimo stwierdzonych niewydolnych żył przeszywających, może być wystarczające dla zagojenia owrzodzenia żylnego [79].

Metody postępowania chirurgicznego możemy podzielić na klasyczne i alternatywne.

Metody klasyczne to:

- stripping żyły odpiszczelowej od kostki przyśrodkowej do pachwiny,
- odcinkowy stripping żyły odpiszczelowej,
- podwiązanie niewydolnego ujścia odpiszczelowo-udowego,
- podwiązanie żyły odpiszczelowej z miejscową flebektomią,
- flebektomia bez usunięcia żyły odpiszczelowej,
- podwiązanie niewydolnego ujścia odstrzałkowo-podkolanowego z usunięciem niewydolnej żyły odstrzałkowej.

Tradycyjne metody operacyjne dowiodły swej skuteczności w leczeniu patologii doprowadzających do powstania owrzodzeń żylnych. Mając jednak na uwadze możliwość towarzyszących im powikłań (choroba zakrzepowo-zatorowa, uszkodzenie nerwów, żył głębokich bądź tętnic, przeoczenie niewydolnych żył, powikłania związane ze znieczuleniem, zakażenia ran, rozległe krwiaki i defekty kosmetyczne), dyskomfort chorego związany z samą operacją, bólem pooperacyjnym i długą rekonwalescencją, a także biorąc pod uwagę obniżenie kosztów leczenia oraz kosztów społecznych (pooperacyjna absencja w pracy) rozpoczęto poszukiwanie alternatywnych metod likwidacji nadciśnienia w układzie żył powierzchownych:

- powiązanie żyły odpiszczelowej z jej obliteracją [80],
- kriostripping i krioobliteracja
- metoda CHIVA [81],
- transiluminacyjna mechaniczna flebektomia(TriVex) [82],
- termoablacja żyły odpiszczelowej falami o częstotliwości radiowej(RFA) [83],

- wewnętrzna koagulacja laserowa(VNUS Closure) [84],
- skleroterapia z użyciem pianki [85,86],
- endoskopowe podpowięziowe przecięcie perforatorów(SEPS) [87,88].

Leczenie operacyjne żył głębokich kończyn dolnych stosuje się w przypadku ich niedrożności lub zniszczenia zastawek żylnych. Ze względu na duże trudności techniczne, interwencje chirurgiczne w obrębie tego układu wykonywane są jedynie wtedy, gdy zawiodły inne metody leczenia owrzodzenia [89].

Większość owrzodzeń żylnych ulega wyleczeniu po zastosowaniu leczenia uciskowego, właściwego postępowania miejscowego, a w razie potrzeby leczenia operacyjnego mającego na celu eliminację niewydolnych żył układu powierzchownego i niewydolnych perforatorów. Istnieje jednak grupa chorych, u których takie postępowanie nie prowadzi do wygojenia lub też gojenie jest bardzo powolne. Dotyczy to zwłaszcza chorych z dużymi, długo trwającymi ranami, szczególnie w podeszłym wieku, mających trudności z poruszaniem się. W takich przypadkach rozważyć należy przeszczepy skóry lub płatów unaczynionych [90,91].

2. PRZESŁANKI DO PRACY

Pomimo coraz lepiej poznanej patofizjologii żylnych owrzodzeń goleni leczenie tego schorzenia pozostaje nadal dużym problemem zarówno dla lekarza jak i chorego. Jednoznacznie udokumentowany został zapalny charakter tej zaawansowanej postaci niewydolności żylnnej. Wyprysk goleni (wyprysk żylakowaty) występujący u osób z zaburzeniami krążenia żylnego kończyn dolnych, zwykle towarzyszy owrzodzeniom żylnym. Do powstania stanu zapalnego owrzodzeń bardzo często dochodzi w wyniku alergii kontaktowej, najczęściej na składniki miejscowo stosowanych preparatów. Alergię mogą wywołać również antygeny drobnoustrojów zasiedlających owrzodzenie. Przy długotrwałym utrzymywaniu się wyprysku podudzi może dojść do uogólnionych krwiopochodnych odczynów alergicznych.

Od lat przeciwzapalne i immunosupresyjne właściwości steroidów z powodzeniem wykorzystywane są w leczeniu alergicznego, kontaktowego zapalenia skóry, często towarzyszącemu owrzodzeniom żylnym.



N.J. 62 letni chory. Od 40 lat żylaki obu kończyn dolnych i nawracające owrzodzenia lewej goleni. Od 6 miesięcy nie gojąca się, bolesna rana w okolicy lewej kostki przyśrodkowej. Nasilone objawy wyprysku żylakowatego i uogólnionego krwiopochodnego odczynu alergicznego. Brak poprawy mimo podawania leków przeciwhistaminowych i steroidów stosowanych miejscowo. Choremu podałem domięśniowo 1 ampulkę betametazonu (Diprophos®).



Po 2 tygodniach uzyskałem następujący wynik: całkowite zagojenie owrzodzenia. Ustąpiły wykwity skórne. Znacznie zmniejszył się obrzęk i stan zapalny w okolicy stawu skokowego. Ustąpiły dolegliwości bólowe.

Powszechnie stosowane leki flebotropowe, przeciwhistaminowe, różnorodne opatrunki nakładane na rany często nie powodowały oczekiwanego ustąpienia objawów zapalenia i alergizacji. Niewielki postęp leczenia lub jego brak, utrzymujące się, niekiedy bardzo silne dolegliwości, skłoniły mnie do zastosowania u tych chorych terapii sterydowej. Silne działanie przeciwzapalne, przeciwcukleniowe, przeciwobrzękowe a także przeciwbólowe stroidów pozwalało przypuszczać, że okażą się one skuteczne w leczeniu chorych z żylnymi owrzodzeniami goleni.



0



3 tygodnie



11 tygodni



24 tygodnie

M.J. 52 letni chory. Od 14 lat nie zagojone owrzodzenie prawej goleni w przebiegu zespołu pozakrzepowego. Kilkakrotnie hospitalizowany w oddziałach dermatologicznych i chirurgicznych. Przetrwwały proces zapalny goleni spowodował niemal całkowitą ankylozę stawu skokowego. Znaczne pogorszenie jakości życia chorego nasilały silne dolegliwości bólowe. U pacjenta zastosowałem leczenie betametazonem. W kolejnych tygodniach obserwowałem szybkie zmniejszanie się powierzchni rany, szczególnie w początkowym okresie leczenia, ustępowanie obrzęku i stanu zapalnego goleni. Dolegliwości bólowe ustąpiły w pierwszym tygodniu kuracji.

Jednoznacznie udokumentowany zapalny charakter tej zaawansowanej postaci niewydolności żylniej nie został jednak wykorzystany w powszechnie stosowanych metodach terapeutycznych, sprowadzających się głównie do prób obniżenia nadciśnienia żylnego.

3. CEL PRACY

Teoretyczne przesłanki oraz obserwacje chorych, w leczeniu, których zastosowałem steroid - betametazonu skłoniły mnie do próby znalezienia odpowiedzi na pytania:

1. Czy leczenie betametazonem wpływa na gojenie żylnych owrzodzeń goleni?
2. Jaki wpływ wywiera leczenie steroidem na obrzęk kończyny z owrzodzeniem?
3. Jaki wpływ na tempo gojenia się ran żylnych mają płeć wiek pacjenta, w którym ujawniła się choroba żylna oraz owrzodzenie, czas trwania choroby żylny do momentu pojawienia się owrzodzenia?
4. Czy w gojeniu się owrzodzeń goleni można wyróżnić fazy oraz w jakim stopniu ulegają one modyfikacji pod wpływem leczenia steroidowego?

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. Metodyka badań

Badanie ma charakter retrospektywny pacjentów zarejestrowanych i leczonych w moim Prywatnym Gabinetcie Chirurgicznym z żylnymi owrzodzeniami goleni w latach 1997 – 2008. Badanie nie ma charakteru eksperymentu medycznego i nie wymagało zgody Komisji Bioetycznej.

Kryteriami wykluczającymi z badania były: upośledzenie ukrwienia tętniczego kończyn dolnych ($ABI < 0,9$), trombofilia, układowe choroby tkanki łącznej, cukrzyca, procesy nowotworowe w wywiadzie.

U wszystkich chorych wykonano badanie USG duplex-doppler celem oceny zmian w układzie żylnym kończyn dolnych oraz pomiar wskaźnika kostka-ramię. Oceniano obrzęk podudzi mierząc przy każdej wizycie ich obwody na wysokości stawu skokowego, w najszerszym wymiarze łydki i pod kolanem. Każdorazowo wykonywano zdjęcie rany w technice cyfrowej. Powierzchnię owrzodzenia obliczano w komputerowym programie geostatystycznym MapInfo Professional wersja 6.5. U chorych z większą ilością ran obliczano ich łączną powierzchnię, osobno dla prawej i lewej kończyny dolnej. Przykład obliczeń pola powierzchni owrzodzeń ilustrują poniższe zdjęcia. Przed wykonaniem fotografii w pobliżu rany umieszczałem znacznik-wykonany z papieru kwadrat o wymiarach 2 x 2 cm. Po nadaniu współrzędnych każdemu z rogów kwadratu wykonano obrys wektorowy obwodu ran, zaś program komputerowy wyliczał pole powierzchni zaznaczonych obszarów. Pomiary wykonywane były w Centrum Obliczeń Medycznych i Ekspertyz „COME” w Opolu.



0

73,37 cm²



3 tygodnie



30,72 cm²



11 tygodni



22,51 cm²



19 tygodni



12,73 cm²



34 tygodnie

Ż.M. 67 letnia pacjentka. Od 45 lat żylaki prawej kończyny dolnej. Od 17 lat nawracające owrzodzenia prawej goleni. Przyjęta do leczenia z 5-cio letnią nie zagojoną raną. W leczeniu zastosowałem betametazon. Przebieg gojenia owrzodzeń przedstawiono na kolejnych zdjęciach:

Ze względu na długotrwały przebieg kliniczny owrzodzenia (czas od momentu powstania owrzodzenia do zgłoszenia się chorego do gabinetu wynosił od 3 dni do 27 lat) i obecność w obserwowanej grupie zarówno osób, u których doszło do całkowitego zagojenia owrzodzenia, jak i osób, które nadal były leczone mimo zakończenia badania postanowiono porównać postęp gojenia rany jako funkcję zmniejszania się jej powierzchni w czasie obserwacji. Jako punkt początkowy obserwacji przyjęto moment zgłoszenia się pacjenta do gabinetu. Zastosowanie pojęcia „szybkości” gojenia rany w miejsce „czasu gojenia rany” pozwoliło na zbudowanie modeli statystycznych i porównywanie efektów terapii.

Podstawowym sposobem leczenia wszystkich chorych była terapia uciskowa stosowana przy pomocy bandaży elastycznych. Chorzy byli pouczeni o sposobach postępowania mających na celu ułatwienie powrotu żylnego z kończyny poprzez usprawnienie pracy pompy mięśniowo-stawowej podudzia i elewację kończyny. Wspomagająco pacjenci przyjmowali leki flebotropowe. Chorych informowano o konieczności utrzymania należytnej czystości rany. Miejscowo, na ranę zalecałem stosowanie nowoczesnych materiałów opatrunkowych gwarantujących gojenie się rany w środowisku wilgotnym. Brak refundacji oraz możliwości finansowe leczonych przeze mnie chorych powodowały, że często stosowałem miejscowo lek tańszy, łatwiej dostępny, starając się wybierać środek, który nie potęgowałby dolegliwości i nie nasilał zmian zapalnych i uczuleniowych. Dla zabezpieczenia skóry dookoła rany zalecałem preparaty maściowe .

Po zagojeniu owrzodzeń chorym z niewydolnością żył powierzchownych i przesywających zalecano postępowanie operacyjne. Każdy pacjent był szczegółowo informowany o przewlekłym i nieuleczalnym charakterze choroby, której efektem końcowym było powstanie owrzodzenia żylnego i, w związku z tym, koniecznej dożywotniej profilaktyce, której głównymi elementami powinny być kompresjoterapia i kinezyterapia.

U części chorych, z nasilonymi objawami zapalnymi i uczuleniowymi towarzyszącymi owrzodzeniom w leczeniu zastosowano lek sterydowy –betametazon, preparat Diprophos®-jednorazowo 1 amp (1 ml zawiesiny do wstrzyknięć zawierający 5 mg dwupropionianu betametazonu i 2 mg fosforanu dwusodowego betametazonu). Lek podawano domięśniowo z częstotliwością zależną od stopnia nasilenia objawów zapalenia (zaczerwienie skóry, wysięk z rany, obrzęk podudzia, wyprysk goleni, uogólnione krwiopochodne odczyny alergiczne, dolegliwości bólowe, świąd skóry). Początkowo 1 ampułkę leku podawano 2 – 3 krotnie w odstępach tygodniowych, następnie jeden raz na 2 tygodnie, wydłużając odstępy między iniekcjami do 4 a nawet 6 tygodni. Spośród wielu leków steroidowych wybrano betametazon z powodu długiego działania tkankowego (ponad 48 godzin) oraz domięśniowej drogi podania, co gwarantowało właściwe stosowanie leku przez chorych. Pulsacyjne podawanie steroidu ogranicza niepożądane działania tej grupy leków. Ponadto betametazon nie ma działania mineralokortykosteroidowego.

Widząc korzystne efekty tego leczenia, zarówno na gojenie się owrzodzeń, jak i ustępowanie subiektywnych dolegliwości chorych postanowiono poddać je analizie za pomocą metod naukowych.

Dane o poszczególnych przypadkach uzyskano na podstawie dokumentacji medycznej prowadzonej w gabinecie oraz ankiet skierowanych do wszystkich chorych leczonych w tym okresie z żylnymi owrzodzeniami goleni.

W ankiecie, poza szczegółowym wyjaśnieniem celów prowadzonego badania oraz formularzem zgody na udział w nim, znalazły się szczegółowe pytania dotyczące trybu życia, wagi i wzrostu, palenia tytoniu, chorób współistniejących (patrz wzory ankiet i kwestionariuszy- Rozdział 9).

Zawarto w niej pytania dotyczące czynników mogących mieć wpływ na pojawienie się i rozwój objawów przewlekłych zaburzeń żylnych, w szczególności zaś owrzodzenia goleni. Pytania dotyczyły daty pojawienia się choroby żylniej (żylaków, zakrzepowego zapalenia żył), owrzodzeń, ich lokalizacji, nawrotowości, stosowanych wcześniejszych metod leczenia a także ocenę zastosowanej terapii.

Ankiety były rozesłane i przekazywane zwrotnie drogą pocztową. Wysłano 338 ankiet do chorych leczonych z powodu żylnych owrzodzeń.

Szczegółowej analizie poddano 163 chorych, od których otrzymano wypełnione ankiety. Z grupy tej wyeliminowano badanych, którzy nie przestrzegali zaleceń, w szczególności nie stosowali kompresjioterapii.

Dane uzyskane z dokumentacji medycznej zostały uzupełnione informacjami z ankiet, a następnie poddane obliczeniom statystycznym. Rezultaty przedstawiono w formie tabeli i wykresów.

4.2. Charakterystyka badanych grup

Analizą objęto pacjentów przyjętych w gabinecie lekarskim począwszy od 04.03.1997 do 21.03.2008 (ponad 11 lat badawczych), którzy mieli prowadzoną pełną dokumentację lekarską (pierwsze leczenie betametazonem zainicjowano 11.12.1998). Odstępy pomiędzy kolejnymi wizytami kształtowały średnio na poziomie 5,1 +/- 3,8 tygodnia (dla leczenia niesteroidowego (NS) wynosiły 5,0 +/- 3,7 tygodnia, zaś dla steroidowego (S) 5,2 +/- 4,0 tygodnia).

Wybrane cechy obserwowanej grupy pacjentów zebrano w tabeli 1.

	dla leczenia bez zastosowania ogólnej steroidoterapii- NS	dla leczenia z zastosowaniem ogólnej steroidoterapii- S	ogółem dla wszystkich epizodów
średni wiek pacjenta (lata)	60,1 +/- 13,4	63,5 +/- 9,8	62,8 +/- 11,1
Liczba epizodów chorobowych	70	140	210
Czas pomiędzy kolejnymi wizytami (tygodnie)	5,0 +/- 3,7	5,2 +/- 4,0	5,1 +/- 3,8

Tabela 1. Wybrane parametry statystyczne obserwowanej populacji

W analizowanej grupie znalazło się 41 mężczyzn i 97 kobiet w tym u 31 pacjentów (10 mężczyzn i 21 kobiet) owrzodzenia były leczone więcej niż jeden raz. Jedynie 4 pacjentów z tej grupy miało wykonaną wcześniej radykalną operację żyłaków kończyny dolnej, na której pojawiło się owrzodzenie. Ze względu na długi czas badania (11 lat) do gabinetu zgłaszali się także pacjenci leczeni (i wyleczeni) wcześniej, z kolejnym owrzodzeniem. Zdecydowałem się traktować każdy przypadek owrzodzenia jako odrębny epizod i w niniejszej pracy nie wyodrębniono grupy z owrzodzeniami nawrotowymi.

Łącznie udokumentowani pacjenci stanowili grupę 138 chorych, którzy wnieśli do materiału badawczego ogółem 210 epizodów chorobowych – 59 dotyczących wyłącznie prawej nogi, 62 wyłącznie lewej i 16 – obu kończyn na przestrzeni całego okresu badawczego (jednocześnie lub w różnej kolejności wystąpienia).

W 140 przypadkach (epizodach chorobowych) zastosowałem betametazon. Grupę kontrolną stanowiło 70 przypadków nie leczonych steroidem. Byli to pacjenci, którzy nie zgodzili się na podawanie leku oraz z przeciwwskazaniami do jego stosowania (jaskra, nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze, czynna choroba wrzodowa).

Do leczenia betametazonem kwalifikowałem przeważnie pacjentów z dużą powierzchnią owrzodzenia i/lub z nasilonym stanem zapalnym i alergią. U chorych z nasilonymi objawami infekcji bakteryjnej leczenie steroidem włączano po jej opanowaniu celowaną antybiotykoterapią.

Pośród wszystkich pacjentów 46 leczonych było wyłącznie bez sterydów (NS) – 19 mężczyzn i 27 kobiet, 83 wyłącznie metodą S – 20 mężczyzn i 63 kobiety oraz 9 naprzemian NS i S – 2 mężczyzn i 7 kobiet, w różnej kolejności stosowanych metod terapii.

Statystykę opisową występowania epizodów owrzodzeń w zależności od wieku pacjentów przedstawiono w tabeli 2.

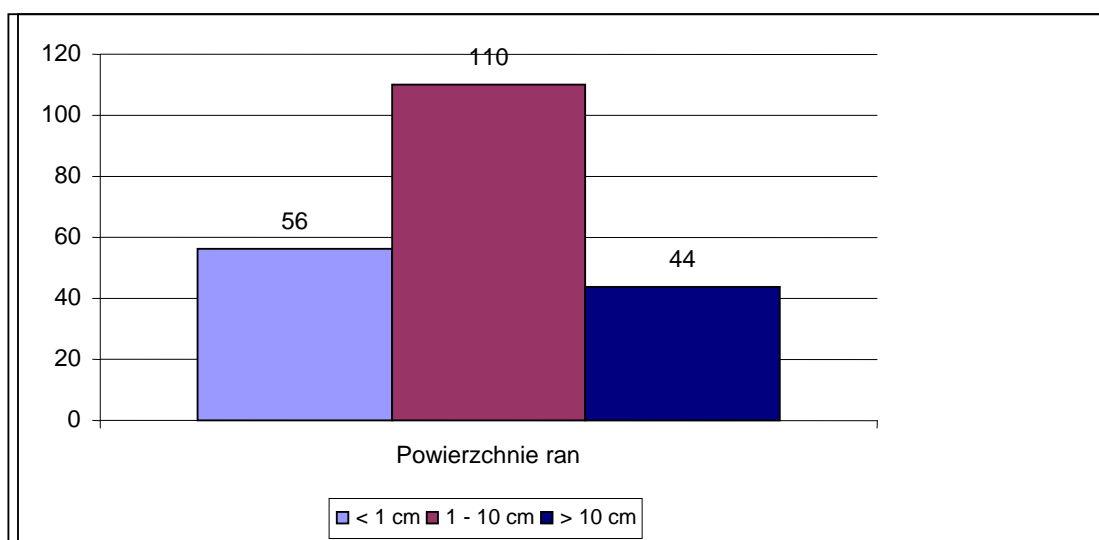
Przedział wiekowy	< 40 lat	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90
Liczba epizodów	5	24	61	70	40	10

Tabela 2. Liczba obserwowanych epizodów w poszczególnych grupach wiekowych

Z badania wyłączono pacjentów, którzy w czasie leczenia nie stosowali kompresjoterapii, nie akceptowali i nie realizowali podstawowych zasad leczenia owrzodzeń żylnych. Epizody takie, na podstawie przeprowadzonej obserwacji dokumentacyjnej, charakteryzowały się bowiem całkowitym brakiem lub minimalnym postępem leczenia i gojenia się ran.

Łącznie analizą objęto 210 epizodów chorobowych – 70 leczonych NS i 140 leczonych S, składających się na 726 wizyty lekarskich (263 dotyczących NS i 463 – S).

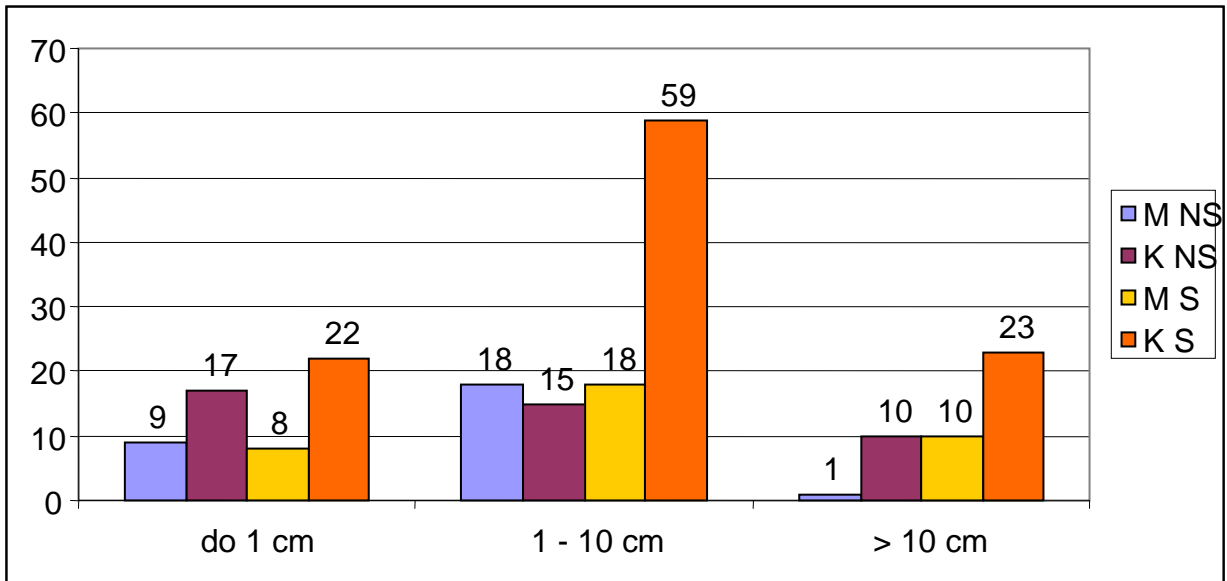
Owrzodzenia podzielono na 3 grupy, zależnie od ich początkowej powierzchni: małe (do 1 cm², średnie (do 1 do 10 cm²) oraz duże (powyżej 10 cm²).



56 epizodów dotyczyło leczenia ran małych – tj. o powierzchni owrzodzenia przy pierwszej wizycie lekarskiej do 1 cm². 26 z nich (9 męskich przypadków i 17 kobiecych) było leczonych bez leków sterydowych (NS), zaś 30 (8 u mężczyzn i 22 u kobiet) przy pomocy leków S.

Epizodów owrzodzeń dotyczących ran średnich (od 1 do 10 cm² przy pierwszej wizycie lekarskiej) było w tej grupie natomiast 110. 33 z nich leczono NS (18 męskich i 15 kobiecych), zaś 77 terapią S (18 u mężczyzn i 59 u kobiet).

Pozostałe rany duże (powyżej 10 cm² przy pierwszej wizycie) stanowiły 44 epizody chorobowe. Tylko 11 leczono NS (1 męski i 10 kobiecych), pozostałe 33 przypadki leczono metodą S (10 i 23 odpowiednio u mężczyzn i u kobiet).



Średnia wieku u pacjentów z epizodem chorobowym to 62,8 +/- 11,1 lata (mediana: 63 lata). Odpowiednio u pacjentów leczonych NS to 60,1 +/- 13,4 lata (mediana: 59,5 lata), zaś leczonych metodą S to 63,5 +/- 9,8 lata (mediana: 64 lata).

4.3. Zastosowane metody statystyczne

Analizę badanych zmiennych w aspekcie pojedynczych i złożonych efektów zmiennych objaśniających (np. powierzchni owrzodzenia w relacji do iloczynu efektów czasowych i metody leczenia badanych pacjentów) przeprowadzono przy wykorzystaniu tzw. hierarchicznego modelowania liniowego (*hierarchical linear modelling*), zwanego także modelowaniem wielopoziomowym (*multi-level modelling*) [100]. Metoda ta umożliwia analizę wariancji zmiennych zależnych dla różnych poziomów stratyfikacyjnych zmiennych niezależnych i wyznaczenie współczynników kierunkowych regresji liniowych dla pojedynczych lub łącznych efektów tychże predyktorów.

Hierarchicznego modelowania liniowego dotyczącego zmian powierzchni owrzodzeń i obrzęków podudzi w czasie leczenia dla zastosowanych terapii NS i S użyto do analizy w wszystkich przypadkach zachorowań, w rozbiciu na płeć i stronę kończyny.

Średnie przyrosty gojenia się owrzodzeń w trakcie leczenia, niezależnie od postępu czasowego leczenia, wyznaczono na podstawie stosunku obliczonych powierzchni ran do odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi wizytami w jednostce cm²/tydzień. Zmiany obwodów podudzi obliczano na podstawie ich procentowego ubytku z każdym tygodniem leczenia. Porównań międzygrupowych uzyskanych wartości tempa zagojeń ran dokonano przy pomocy testu t-Studenta dla wszystkich

wielkości ran, a także osobno dla ran przy pierwszej wizycie lekarskiej o powierzchni: do 1 cm², od 1 do 10 cm² i powyżej 10 cm².

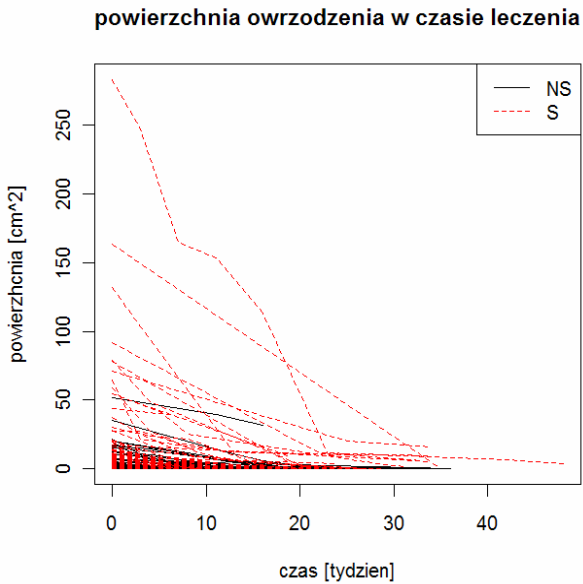
Do wyznaczania szansy wcześniejszego zagojenia się owrzodzeń u pacjentów zaadaptowano model regresji Coxa [101,102]. W dokonanej adaptacji modelu założono funkcję intensywności zdarzenia (gojenia się rany) na podstawie czasów ich zagojeń. W regresji wzięto pod uwagę dane kompletne (czasy leczenia dla całkowitego zagojenia się rany) i ucięte (pomiar powierzchni przy ostatniej wizycie lekarskiej). Przy założonej stratyfikacji owrzodzenia w zależności od powierzchni ran (małe, średnie i duże) dokonano regresji czasów wygojeń ran w relacji do następujących zmiennych objaśniających (predyktorów): rodzaju leczenia, wieku przy pierwszych objawach choroby żylniej, wieku przy pojawieniu się owrzodzenia, różnicy wieku pomiędzy początkiem choroby żylniej a wiekiem przy pojawieniu się owrzodzenia.

Wyznaczone wartości tempa gojenia się ran analizowano także w zależności od aktualnego momentu na osi czasu leczenia (postępu czasu kuracji lekowej) przy pomocy optymalizacyjno-iteracyjnej metody k-średnich [103]. Metoda k-średnich należy do metod tak zwanych podziałowych analizy skupień i w skrócie polega na dzieleniu całego zbioru obiektów zgodnie z przyjętą zasadą maksymalizacji wariancji, pomiędzy ustalonymi *a priori* grupami, przy jednoczesnej minimalizacji wariancji wewnątrz badanych grup. W przeprowadzonej analizie wartości tempa gojenia się ran w czasie założono występowanie dwóch grup ubytków ran zgodnie z przyjętym arbitralnie, wynikającym z obserwacji klinicznej, podziałem faz gojenia na dynamiczne (w pierwszym etapie leczenia) i powolne (w ciągu dalszej kuracji).

Statystyczną znamienność różnic w tempie gojenia się ran pomiędzy skupieniami osobno dla ran o powierzchni małej, średniej i dużej oceniano przy pomocy testu t-Studenta.

4.4. Materiał badawczy i wyniki

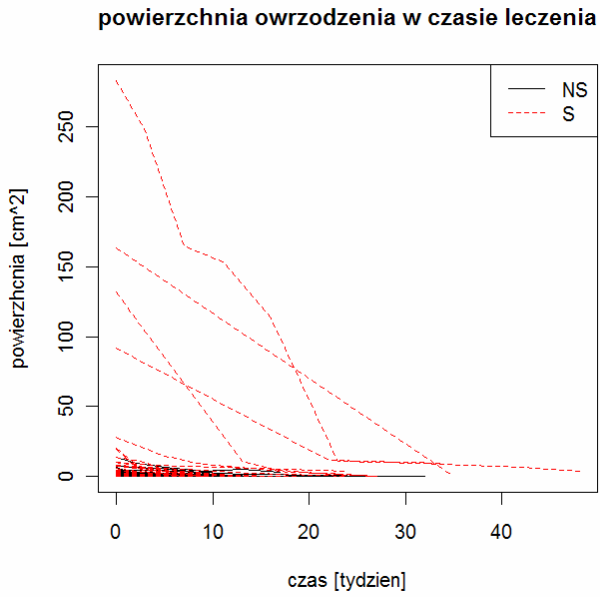
Wyniki pomiarów powierzchni owrzodzeń u wszystkich pacjentów względem długości leczenia przedstawiono na rycinie 1. Każda linia na wykresie obrazuje jeden przypadek.



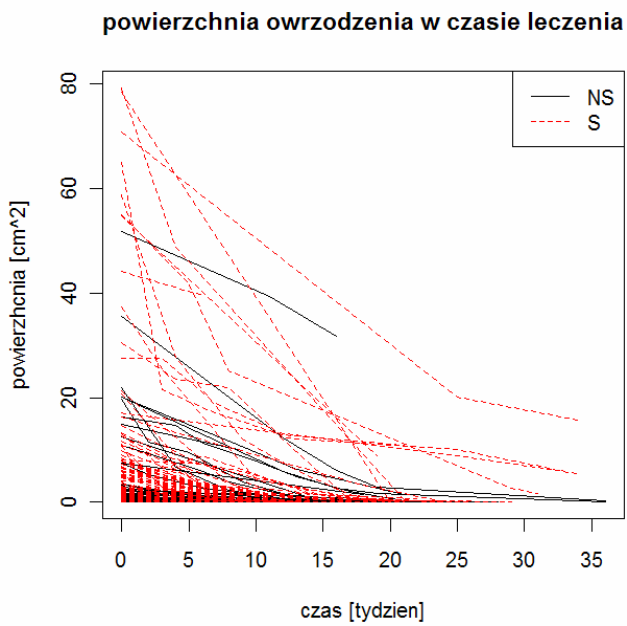
Rycina 1. Powierzchnia owrzodzeń versus czas leczenia (wszyscy pacjenci).

Z ryciny 1 można się przekonać o wyraźnym zmniejszeniu się powierzchni owrzodzeń w czasie leczenia. Arbitralnie, leczenie steroidowe stosowano w przypadku większych powierzchni ran (średnio dla owrzodzeń o powierzchni $13,4 \pm 32,9 \text{ cm}^2$ na pierwszej wizycie lekarskiej), w porównaniu z ranami kwalifikowanymi do leczenia niesteroidowego (których średnia powierzchnia na początku leczenia kształtowała się na poziomie $5,1 \pm 8,7 \text{ cm}^2$). Względnie wysokie wartości odchylenia standardowego wskazują na duże zróżnicowanie leczonych powierzchni owrzodzeń u chorych.

Ze zdecydowanie większymi owrzodzeniami zgłaszali się mężczyźni (średnio o powierzchni $14,6 \pm 44,0 \text{ cm}^2$) w porównaniu z kobietami (średnio o powierzchni $8,9 \pm 15,6 \text{ cm}^2$) co przedstawiają ryciny 2 i 3.



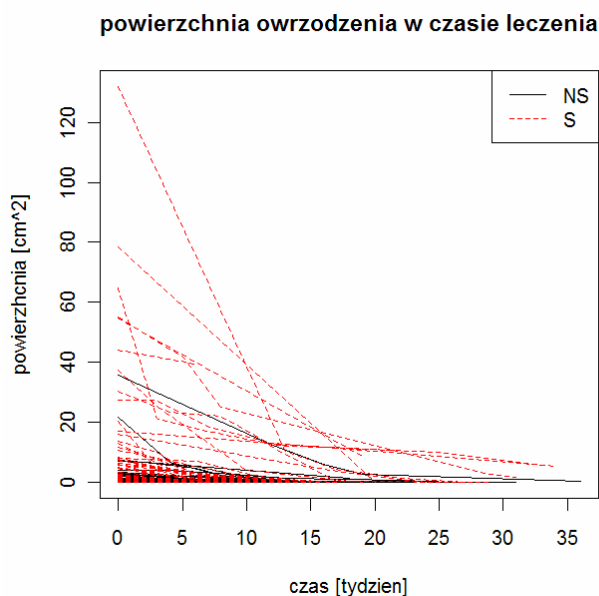
Rycina 2. Powierzchnia owrzodzeń versus czas leczenia (mężczyźni)



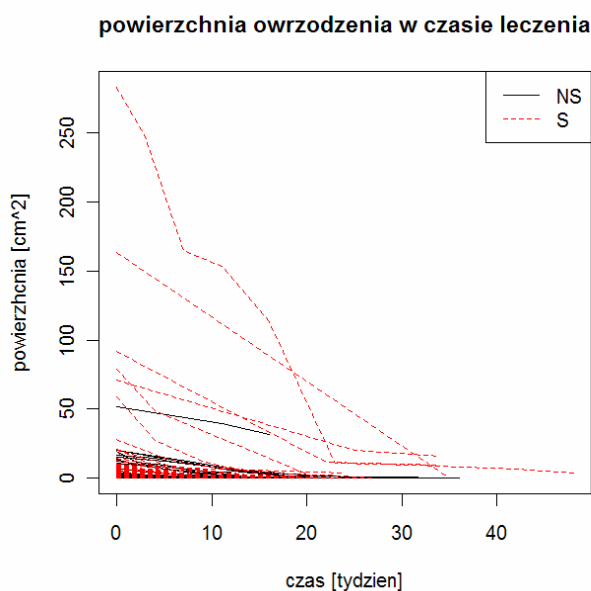
Rycina 3. Powierzchnia owrzodzeń versus czas leczenia (kobiety)

Z rycin 2 i 3 widać wyraźnie, że większe rany kwalifikowano do leczenia steroidowego, szczególnie w przypadku męskich epizodów.

Większe owrzodzenia występowały na lewych goleniach (średnio o powierzchni 12,3 (+/- 33,4 cm²) w porównaniu z prawymi kończynami (średnio o powierzchni 8,8 +/- 19,0 cm²) prezentują ryciny 4 i 5.



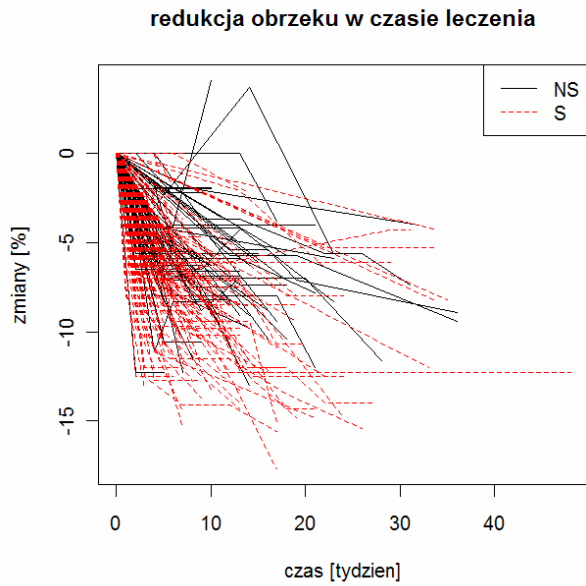
Rycina 4. Powierzchnia owrzodzeń versus czas leczenia (prawa goleń)



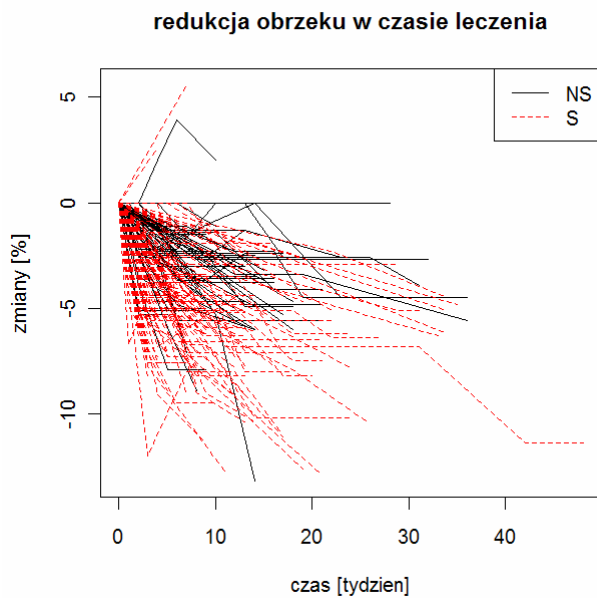
Rycina 5. Powierzchnia owrzodzeń versus czas leczenia (lewa goleń)

Z wartości liczbowych parametrów (średniej i odchylenia standardowego) dla badanych stron można uznać, że powierzchnie ran na kończynie lewej w stosunku do prawej są podobne u mężczyzn i kobiet.

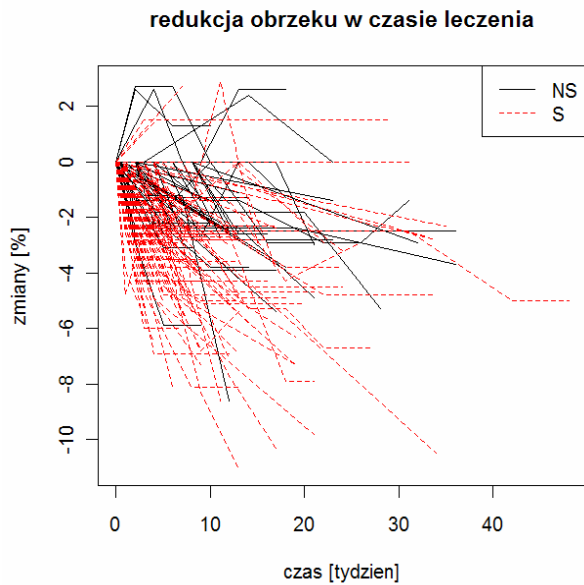
Obraz zmian obwodu kończyny dolnej w okolicach nadkostkowej, łydkowej i podkolanowej u chorych z owrzodzeniami łydek przedstawiono kolejno na rycinach 6, 7 i 8.



Rycina 6. Zmiany obwodu łydek (wszyscy chorzy) versus czas leczenia (strefa nadkostkowa)



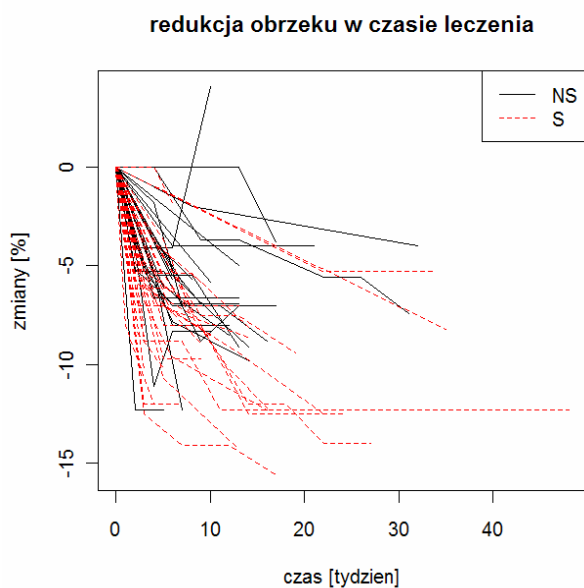
Rycina 7. Zmiany obwodu łydek (wszyscy chorzy) versus czas leczenia (łydka)



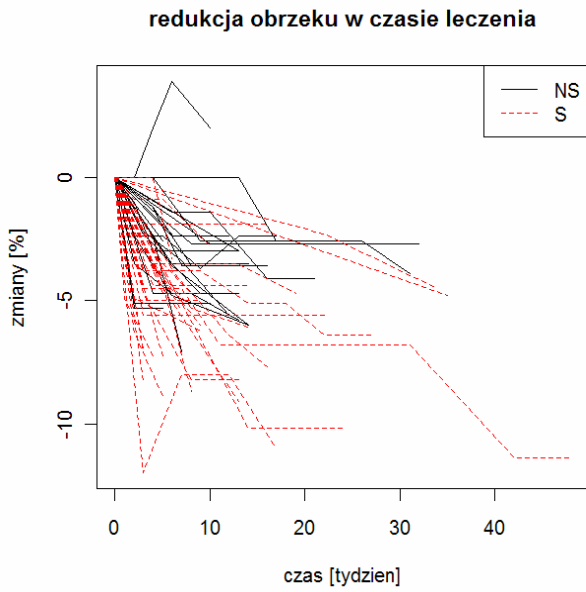
Rycina 8. Zmiany obwodu goleni (wszyscy chorzy) versus czas leczenia (okolica podkolanowa)

Z rycin 6, 7 i 8 można z dużą pewnością stwierdzić, że następuje widoczna redukcja obrzęku w czasie leczenia owrzodzenia. Największy ubytek obrzęku można zaobserwować w części dolnej podudzia, który stopniowo maleje proksymalnie do stawu skokowego. Redukcja obrzęku następuje wyraźnie szybciej w przypadku leczenia sterydowego.

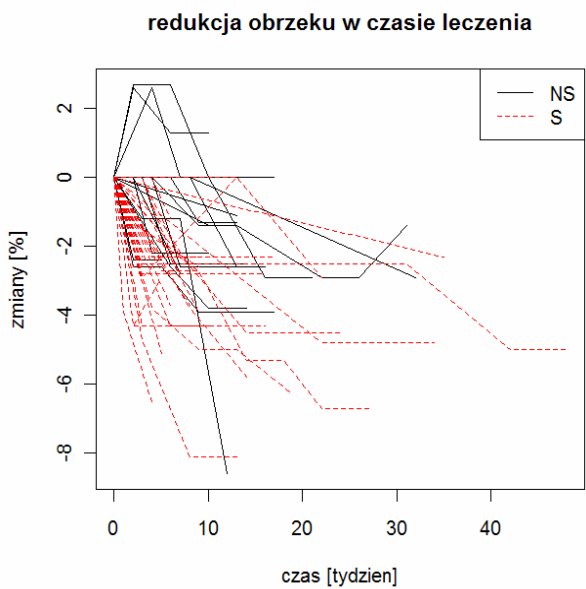
Poza bezwzględną częstością chorych, bez przeprowadzenia specjalistycznej analizy statystycznej trudno dostrzec większe różnice pomiędzy redukcjami obrzęków towarzyszących owrzodzeniom u mężczyzn (ryciny 9, 10 i 11) i u kobiet (ryciny 12, 13 i 14).



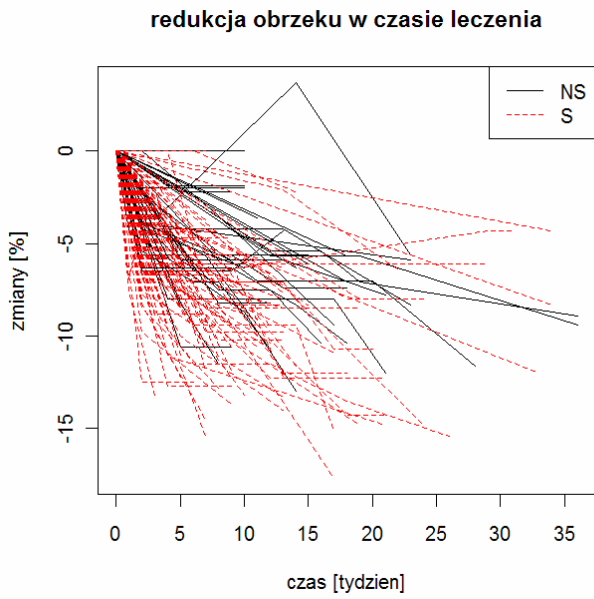
Rycina 9. Zmiany obwodu goleni (mężczyźni) versus czas leczenia (strefa nadkostkowa)



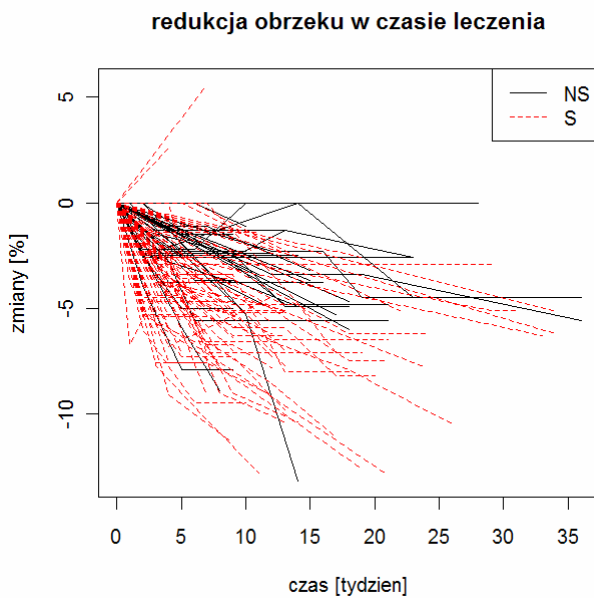
Rycina 10. Zmiany obwodu goleni (mężczyźni) versus czas leczenia (łydka)



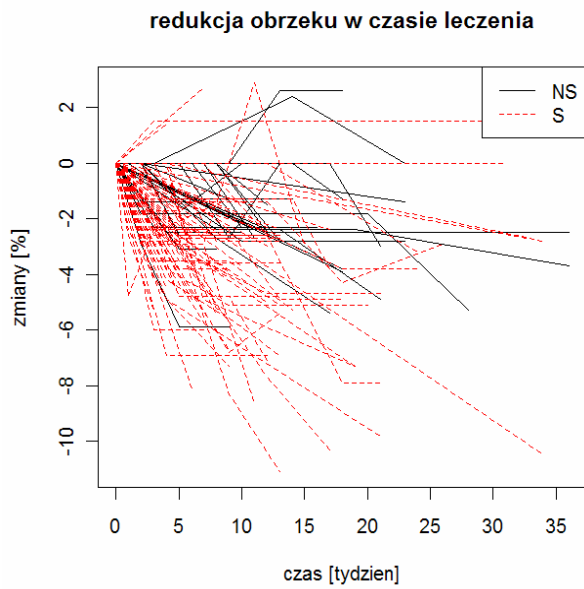
Rycina 11. Zmiany obwodu goleni (mężczyźni) versus czas leczenia (okolica podkolanowa)



Rycina 12. Zmiany obwodu goleni (kobiety) versus czas leczenia (strefa nadkostkowa)



Rycina 13. Zmiany obwodu goleni (kobiety) versus czas leczenia (łydka)



Rycina 14. Zmiany obwodu goleni (kobiety) versus czas leczenia (strefa podkolanowa)

Wyraźne rozdzielanie się efektów ubytku obrzoku ze względu na zastosowane metody leczenia NS i S tak, jak w przypadku u wszystkich chorych (ryciny 6-8), obserwuje się jednak tylko u kobiet (porównaj ryciny 9-11 z rycinami 12-14).

5. Omówienie wyników

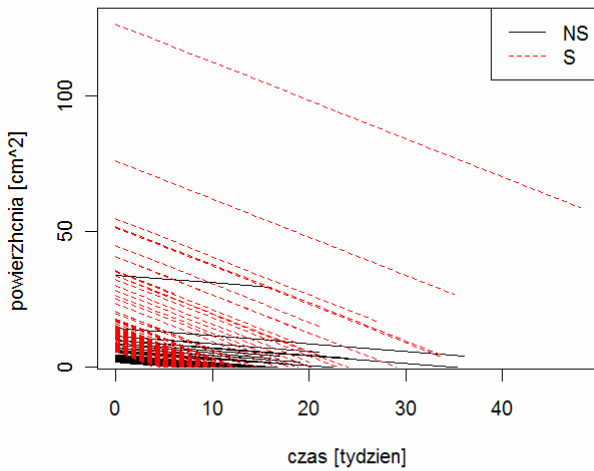
Na podstawie przeprowadzonego modelowania hierarchicznego zmian powierzchni owrzodzenia (zmienna objaśniana) w czasie i względem sposobu leczenia (zmiennne objaśniające) dla całej grupy pacjentów uzyskano następujące współczynniki kierunkowe regresji (tabela 3).

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	4,4909	2,0676	0,0303
Czas (tygodnie)	-0,2821	0,1309	0,0315
Leczenie (S)	10,2721	2,5352	0,0001
Czas/leczenie (tyg./S)	-1,127	0,1625	<0,0001

Tabela 3. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian powierzchni owrzodzenia (wszyscy pacjenci)

Oszacowane przy pomocy modelowania hierarchicznego wartości parametrów regresji, podane w tabeli 3, pozwalają na stwierdzenie, że średnia powierzchnia owrzodzenia na początku obserwacji wynosiła 4,5 cm². Następnie, wraz z długością leczenia obserwuje się spadek powierzchni owrzodzenia średnio o 0,3 cm² z każdym tygodniem kuracji, niezależnie od zastosowanego sposobu leczenia (czy to NS, czy S). Należy podkreślić, że ubytek powierzchni rany w trakcie kuracji jest statystycznie istotny, a więc jest funkcją czasu. Wielkość ran leczonych z użyciem steroidu jest przeciętnie o 10,3 cm² większa od powierzchni owrzodzeń leczonych bez steroidu na przestrzeni całego okresu kuracji. Różnica ta jest także istotna statystycznie. Fakt ten wynika z preferencji stosowania leczenia sterydami w przypadku ran dużych. Dodatkowo leczenie steroidem skutkuje szybszym ubytkiem powierzchni owrzodzenia z każdym tygodniem kuracji o ponad 1,1 cm² w porównaniu z leczeniem bez ich stosowania i tendencja ta również jest statystycznie znamienna. Z przekształcenia trygonometrycznego współczynników kierunkowych wynika, że stosunek tych szybkości równy jest 3,07, to znaczy, że ponad trzykrotnie szybsze jest tempo gojenia się ran u pacjentów z podawanym lekiem steroidowym. Model statystyczny zmian powierzchni owrzodzenia w czasie i względem sposobu leczenia przedstawiono na wykresie 15.

model gojenia się owrzodzenia w czasie leczenia

**Rycina 15.** Model zmian powierzchni owrzodzenia w postępie terapii (wszyscy pacjenci)

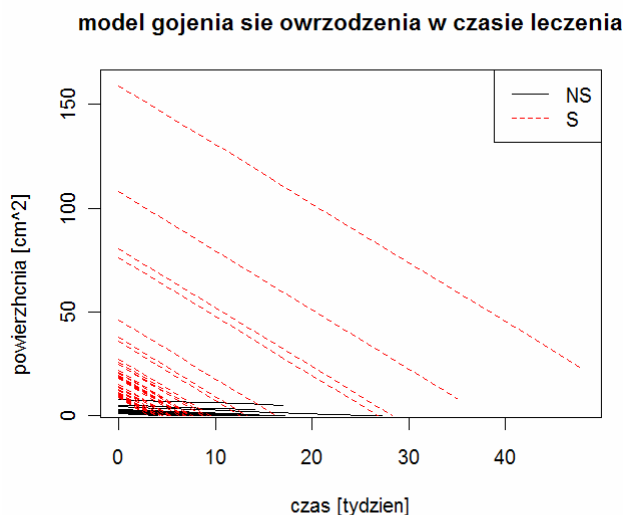
Przedstawiony na rycinie 15 model ubytków powierzchni owrzodzeń odzwierciedla dane zestawione w tabeli 3. Z wykresu widać zdecydowanie szybsze tempo gojenia się ran przy zastosowaniu steroidu w porównaniu z leczeniem bez steroidu. Wyniki estymacji parametrów badanej regresji dla przypadków męskich zestawiono w tabeli 4.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość p
Wyraz wolny	2,5002	5,5835	0,6549
Czas (tygodnie)	-0,1673	0,3173	0,5987
Leczenie (S)	25,3571	7,4002	0,0011
Czas/leczenie (tyg./S)	-2,6762	0,3914	<0,0001

Tabela 4. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian powierzchni owrzodzenia (mężczyźni)

Analogicznie do wniosków wyciągniętych z wyestymowanych parametrów regresji w tabeli 3, z danych zestawionych w tabeli 4 można stwierdzić, że średnia powierzchnia owrzodzenia przy pierwszej wizycie lekarskiej wynosi $2,5 \text{ cm}^2$, jest jednak trudna do określenia, gdyż charakteryzuje się bardzo dużą zmiennością. Wynika z niej także, że czas leczenia, mimo ujemnego wpływu na

wielkość powierzchni owrzodzenia, nie jest czynnikiem istotnym statystycznie działającym na gojenie się ran (zmniejszanie się owrzodzenia średnio o 0,16 cm² uwzględniając pacjentów leczonych obu sposobami– tj. niesteroidowym i steroidowym). Powierzchnia ran leczonych steroidem jest przeciętnie o 25,4 cm² większa od owrzodzeń leczonych bez steroidu i różnica ta jest istotna statystycznie. Co należy podkreślić, leczenie steroidowe skutkuje szybszym ubytkiem powierzchni owrzodzenia z każdym tygodniem kuracji o prawie 2,7 cm² w porównaniu z terapią bez steroidu tendencja ta również jest statystycznie znamienne. Nawiązując do efektu czasowego, można zatem stwierdzić, że leczenie niesteroidowe u badanych mężczyzn nie poskutkowało istotnym statystycznie ubytkiem powierzchni owrzodzeń w trakcie kuracji, a zamierzony efekt medyczny wywołały tylko leki steroidowe. Tendencje gojenia się ran w tej podgrupie pacjentów przedstawiono na wykresie na rycinie 16.



Rycina 16. Model zmian powierzchni owrzodzenia w postępie terapii (mężczyźni)

Wykres 16 wykazuje prawie jednostajny efekt leczenia niesteroidowego w trakcie kuracji w porównaniu z gwałtownym ubytkiem powierzchni ran leczonych steroidem. Słabe działanie leczenia bez steroidu skutkuje nieistotnym wpływem terapii łącznej (niesteroidowej + steroidowej) na wyleczenie owrzodzeń w tej grupie pacjentów.

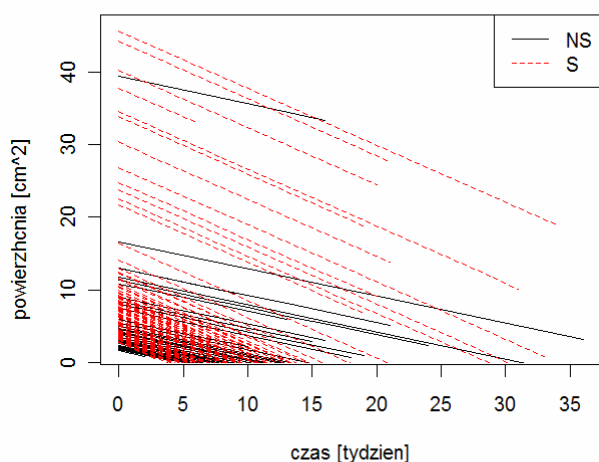
Nieco inaczej leczenie owrzodzenia przebiegało u kobiet.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	5,8999	1,5572	0,0002
Czas (tygodnie)	-0,374	0,0718	<0,0001
Leczenie (S)	3,5781	1,8503	0,0551
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,413	0,0898	<0,0001

Tabela 5. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian powierzchni owrzodzenia (kobiety)

Z przedstawionych w tabeli 5 wyników można stwierdzić, że do gabinetu lekarskiego przy pierwszej wizycie zgłaszały się pacjentki o przeciętnej powierzchni rany blisko 6 cm^2 . O istotnym statystycznie wpływie czasu kuracji na gojenie się ran (niezależnie od doboru leku) świadczy wartość kolejnego wyestymowanego parametru regresji, informująca o ubytku powierzchni owrzodzenia w tempie blisko $0,4 \text{ cm}^2$ na tydzień (rany goiły się z postępem czasu niezależnie od przyjętej metody leczenia). Średnia powierzchnia leczonych owrzodzeń była wyższa (o $3,6 \text{ cm}^2$) u chorych poddawanych działaniu leków steroidowego, jednak różnica była na granicy istotności statystycznej. Istotna natomiast była różnica w działaniu leczenia steroidowego w czasie – w porównaniu z niesteroidowym. Co więcej, z każdym tygodniem kuracji leczenie steroidowe skutkuje szybszym ubytkiem powierzchni owrzodzenia o ponad $0,4 \text{ cm}^2$ na tydzień w porównaniu z terapią niesteroidową. Model statystyczny tempa gojenia się owrzodzeń u kobiet przedstawia rycina 17.

model gojenia się owrzodzenia w czasie leczenia



Rycina 17. Model zmian powierzchni owrzodzenia w postępie terapii (kobiety)

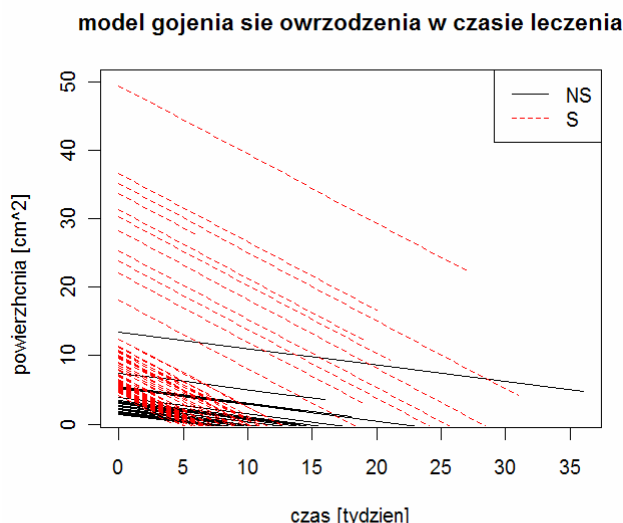
Model zmian przedstawiony na rycinie 17 przedstawia się wyraźnie odmiennie w porównaniu z przypadkami męskimi wykreślonymi na rycinie 16, gdzie obserwuje się znacznie szybsze gojenie owrzodzeń pod wpływem leczenia sterydowego.

Oszacowania parametrów regresji dla modelu gojenia się ran owrzodzeniowych dla goleni prawej zestawiono w tabeli 6.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	3,2524	2,0011	0,1054
Czas (tygodnie)	-0,2406	0,1208	0,0476
Leczenie (S)	7,6361	2,4334	0,0023
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,7589	0,157	<0,0001

Tabela 6. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian powierzchni owrzodzenia (strona prawa)

Z danych liczbowych przedstawionych w tabeli 6 widać, że średnia powierzchnia owrzodzenia przy pierwszej wizycie lekarskiej na prawej goleni wynosiła 3,3 cm², lecz parametr ten charakteryzuje się dużą wariancją. Wraz z upływem czasu leczenia, nastąpiło zmniejszenie powierzchni owrzodzenia i spadek ten wyniósł ponad 0,2 cm² z każdym kolejnym tygodniem kuracji. Ubytek powierzchni owrzodzenia jest obserwowany niezależnie od metody leczenia (S, czy NS) i jest z postępem czasu istotny statystycznie, chociaż zależność ta ociera się o granicę istotności statystycznej. Średnia powierzchnia owrzodzenia w ciągu całego okresu leczenia przy stosowaniu leku steroidowego była większa o 7,6 cm² w porównaniu ze średnią powierzchnią owrzodzenia u pacjentów leczonych bez steroidu i różnica pomiędzy tymi średnimi jest istotna statystycznie. Okazuje się również, że redukcja powierzchni owrzodzenia w przypadku zastosowanego leczenia steroidowego jest większa w porównaniu ze spadkiem powierzchni ran przy zastosowaniu terapii niesteroidowej o prawie 0,8 cm² z każdym tygodniem leczenia i zależność ta jest także istotna statystycznie. Wyniki te odzwierciedla wykres 18.



Rycina 18. Model zmian powierzchni owrzodzenia w postępie terapii (strona prawa)

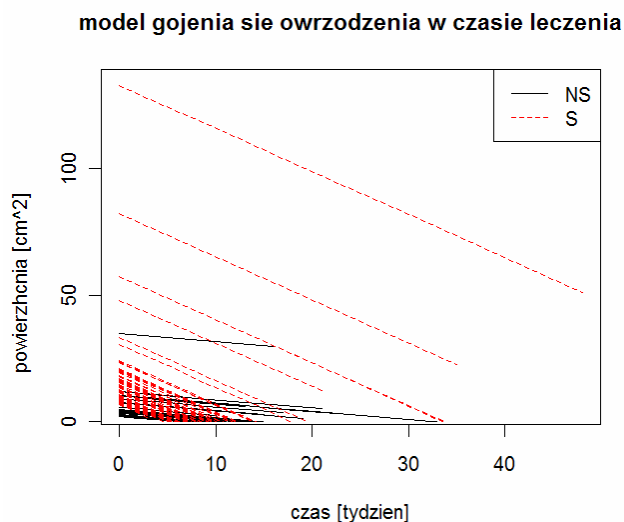
Z kalkulacji współczynników kierunkowych zaprezentowanych na modelu zmian powierzchni owrzodzenia przedstawionego na rycinie 18 wynika, że tempo gojenia się ran leczonych sterydami jest 2,75 krotnie wyższe, niż w przypadku leczenia niesterydowego. Analogiczne wyniki analizy statystycznej dla kończyny lewej przedstawiono w tabeli 7.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość p
Wyraz wolny	5,5637	3,4789	0,1109
Czas (tygodnie)	-0,3263	0,2238	0,1459
Leczenie (S)	12,5871	4,2995	0,0042
Czas/leczenie (tyg./S)	-1,3779	0,2694	<0,0001

Tabela 7. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian powierzchni owrzodzenia (strona lewa)

Przeciętna powierzchnia rany przy pierwszej wizycie lekarskiej przekraczała 5,6 cm², charakteryzowała się jednak bardzo dużą zmiennością. Z postępowaniem czasu terapii powierzchnie ran u pacjentów ulegały redukcji (około 0,3 cm² na tydzień), jednak spadek powierzchni owrzodzenia nie był istotny statystycznie dla obu metod leczenia, to znaczy, że terapia bez steroidu i z zastosowaniem steroidu nie przynosiły jednakowych i zamierzonych skutków medycznych. Ewidentnie lepszy i istotny wpływ z postępowaniem terapii na gojenie się owrzodzeń miał lek steroidowy, który przyczyniał się do znacznie większej redukcji powierzchni ran – o blisko 1,4 cm² z każdym

następnym tygodniem leczenia w odniesieniu do leczenia bez sterydów. Przeciętnie w całym okresie leczenia rany leczone steroidem były większe od tych poddanych terapii niesteroidowej o $12,6 \text{ cm}^2$ i różnice między tymi średnimi były istotne statystycznie. Jak już wspomniano, wynika to przede wszystkim z preferencji aplikowania sterydów do leczenia ran dużych. Model zmian powierzchni owrzodzeń w czasie przedstawiono na rycinie 19.



Rycina 19. Model zmian powierzchni owrzodzenia w postępie terapii (strona lewa)

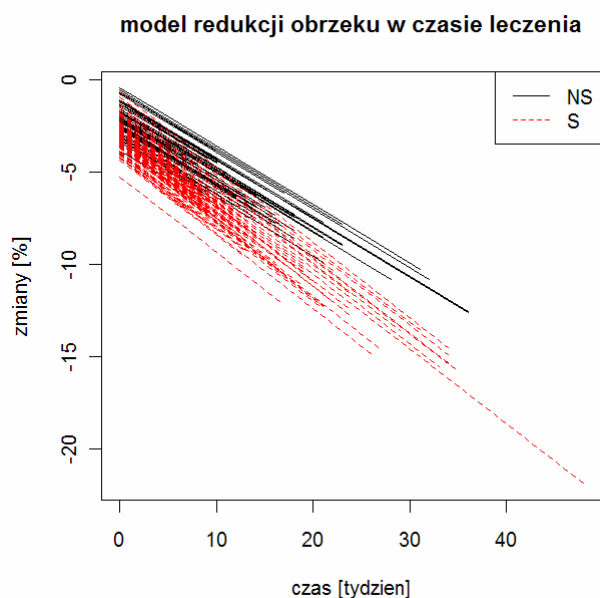
Z przedstawionego na rycinie 19 trendu zmian powierzchni ran z postępem terapii można się przekonać o wyższości skuteczności leku steroidowego w leczeniu tych owrzodzeń. Poczynione na podstawie oszacowanych współczynników kierunkowych kalkulacje świadczą o 3-krotnie szybszym tempie gojenia się ran przy zastosowaniu steroidu w porównaniu leczeniem bez jego użycia. Różnice pomiędzy rycinami 18 a 19 wykazują szybsze gojenie się owrzodzeń na lewych goleniach.

Analiza obrzęku w strefie nadkostkowej zestawiona jest w tabeli 8.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość p
Wyraz wolny	-2,0423	0,3212	<0,0001
Czas (tygodnie)	-0,3175	0,0293	<0,0001
Leczenie (S)	-0,8904	0,3968	0,0260
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,0903	0,0365	0,0137

Tabela 8. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu w strefie nadkostkowej (wszyscy pacjenci)

Z tabeli 8 wynika, że średnia redukcja obrzęku pomiędzy pierwszą a drugą wizytą lekarską wyniosła 2 %. Obrzęk zmniejszał się około 0,3 % z każdym tygodniem terapii, niezależnie od zaaplikowanego rodzaju leku. Większe redukcje obrzęków o 0,9 % były obserwowane u pacjentów leczonych steroidem i terapia tą metodą wraz z postępem czasu dawała szybsze rezultaty medyczne, skutkując wyższą redukcją obrzęku o 0,1 % z każdym tygodniem leczenia w porównaniu z metodą niesteroidową. Wszystkie tendencje zmian omówione powyżej cechowała istotność statystyczna. Model graficzny zależności przedstawiono na rycinie 20.



Rycina 20. Model redukcji obwodu w strefie nadkostkowej w postępie terapii (wszyscy pacjenci)

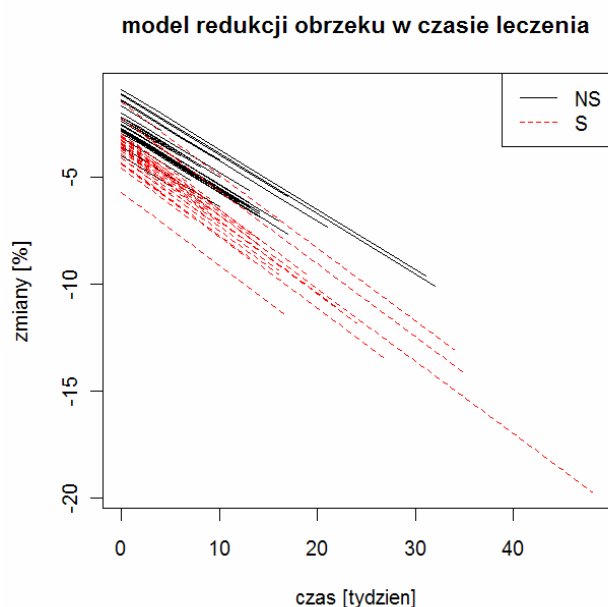
Wykres 20 wykazuje korzystny wpływ leku steroidowego na tempo redukcji obrzęku w porównaniu z leczeniem niesteroidowym.

Wyniki analizy statystycznej obrzęku w strefie nadkostkowej przypadków męskich przedstawiono w tabeli 9.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	-2,3492	0,5232	<0,0001
Czas (tygodnie)	-0,2817	0,0507	<0,0001
Leczenie (S)	-1,1084	0,685	0,1109
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,0592	0,0619	0,3405

Tabela 9. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu w strefie nadkostkowej (mężczyźni)

Wyniki przedstawione w tabeli 9 wykazują, że średnia redukcja obrzęku po pierwszej wizycie lekarskiej wyniosła 2,3 %. Czas terapii był istotnym czynnikiem wpływającym na jego zmniejszenie o około 0,3 % z każdym tygodniem leczenia niezależnie od zaaplikowanego leku. Różnice w zmianach obręzków pomiędzy pacjentami leczonymi przy leczeniu NS i S oraz tempo tych zmian w postępie leczenia były nieistotne statystycznie. Model graficzny omawianych zmian przedstawiono na rycinie 21.



Rycina 21. Model redukcji obwodu w strefie nadkostkowej w postępie terapii (mężczyźni)

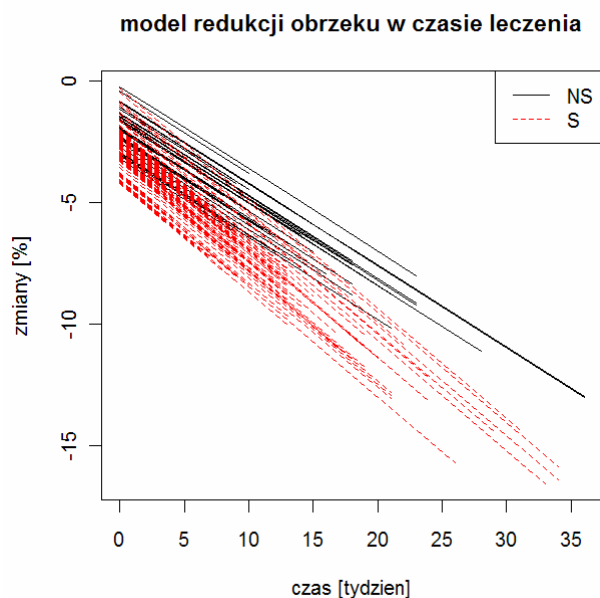
Mimo rozdziału efektów zaaplikowanych terapii przedstawionego na rycinie 21, na podstawie wyników zestawionych w tabeli 9 należy jednak wyciągnąć wniosek o braku skuteczności działania leku steroidowego w redukcji obrzęku w strefie nadkostkowej u mężczyzn w porównaniu z metodą niesteroidową.

Wyniki badawcze zmian obrzęku w trakcie leczenia owrzodzeń w strefie nadkostkowej u kobiet zestawiono w tabeli 10.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	-1,8417	0,4102	<0,0001
Czas (tygodnie.)	-0,3382	0,0358	<0,0001
Leczenie (S)	-0,7901	0,4943	0,1124
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,1156	0,0451	0,0108

Tabela 10. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu w strefie nadkostkowej (kobiety)

Na podstawie wyników w tabeli 10 można się przekonać, że redukcja obrzęku u kobiet po pierwszej wizycie była o 0,5 % niższa niż u mężczyzn. Jakkolwiek efekt postępu czasowego zastosowanych terapii był dla obu płci podobny, to szybsze tempo zmniejszenia obrzęku o około 0,1% na tydzień zanotowano dla leczenia steroidem. Różnice pomiędzy zmianami obręzków dla leczenia NS i S w trakcie terapii były natomiast nieistotne. Ten jak dotąd dość osobliwy przypadek zmian przedstawia model statystyczny na rycinie 22.



Rycina 22. Model redukcji obwodu w strefie nadkostkowej w postępie terapii (kobiety)

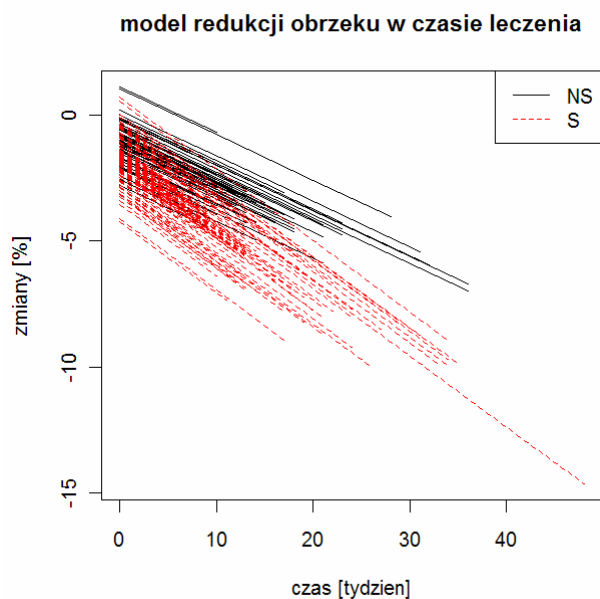
Tempo zmian przedstawione na rycinie 22 jest dość podobne do tego wykreślonego na rycinie 21 i prezentującego przypadki modelu zmian obrzęku u mężczyzn.

Wyniki analizy statystycznej zmian obwodu łydki dla wszystkich badanych pacjentów zestawiono w tabeli 11.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	-0,9501	0,2325	0,0001
Czas (tygodnie.)	-0,1804	0,0194	<0,0001
Leczenie (S)	-0,6616	0,2871	0,0223
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,1026	0,0242	<0,0001

Tabela 11. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu łydki (wszyscy pacjenci)

Odzwierciedleniem tendencji zmian obrzęków łydki wyrażonych przez wartości zestawione w tabeli 11 są podobne i omówione poprzednio szacunki parametrów podane w tabeli 8. Na uwagę zasługuje mniejszy średni spadek obrzęku łydki po pierwszej wizycie lekarskiej. Prezentacja graficzna redukcji obwodu w postępie leczenia pokazana jest na rycinie 23.



Rycina 23. Model redukcji obwodu w łydki w postępie terapii (wszyscy pacjenci)

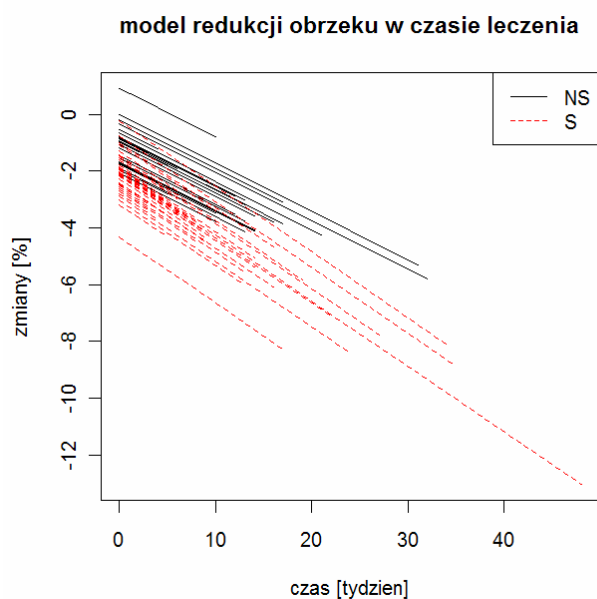
Dotychczas przedstawione dane w tabeli 11, jak i wykres na rycinie 23 wskazują na duże podobieństwo zmian w obrębie łydki oraz kostki.

Wyniki analizy statystycznej przypadków męskich zawarte są w tabeli 12.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	-0,9991	0,3566	0,0058
Czas (tygodnie)	-0,1713	0,0325	<0,0001
Leczenie (S)	-1,0766	0,4679	0,0249
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,0598	0,0398	0,1350

Tabela 12. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu łydki (mężczyźni)

Dane zestawione w tabeli 12 wskazują na osobliwość tego przypadku statystycznego, w którym nie obserwuje się interakcji czasu terapii oraz metody leczenia (efekt nie wykazuje istotności statystycznej). Innymi słowami, nie ma różnicy pomiędzy zastosowanymi metodami leczenia (czy to NS, czy S) w aspekcie zamierzonego efektu medycznego, mimo, że czas terapii jest istotnym statystycznie czynnikiem redukującym obrzęk kończyny w łydce (średnia redukcja obrzęku to prawie 0,2 % w każdym następnym tygodniu leczenia niezależnie od zaaplikowanych leków). Redukcja pomiędzy pierwszą a drugą wizytą lekarską wynosiła średnio 1%. Natomiast większe redukcje obrzęków o około 1,1% były obserwowane u pacjentów leczonych steroidem. Model zmian obrzęku względem czasu leczenia i zastosowanej terapii wykreślono na rycinie 24.



Rycina 24. Model redukcji obwodu łydki w postępie terapii (mężczyźni)

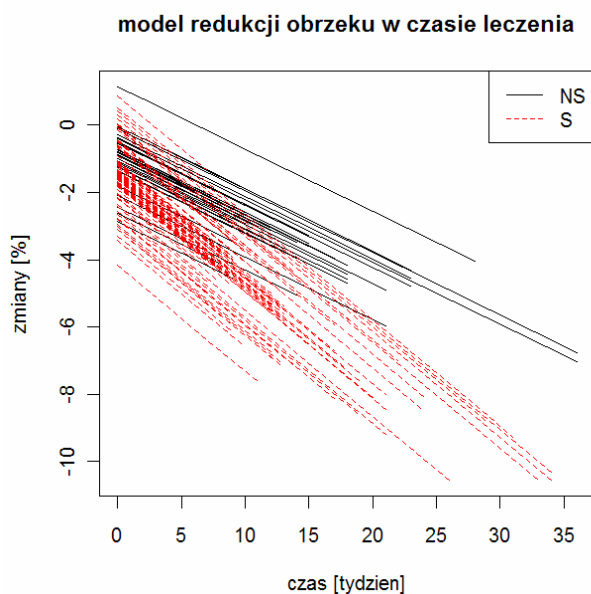
Mimo obserwowanej na wykresie 24 rozdziału efektów zastosowanych metod leczenia, ich skuteczność nie wykazuje zróżnicowania statystycznego.

Rezultaty analizy zmian obrzęku u kobiet zawarte są w tabeli 13.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	-0,9218	0,3045	0,0027
Czas (tygodnie)	-0,1853	0,0241	<0,0001
Leczenie (S)	-0,4455	0,366	0,2258
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,1309	0,0303	<0,0001

Tabela 13. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu łydki (kobiety)

Dane zestawione w tabeli 13 statystycznie zbliżone są do tych poprzednio omawianych pod tabelą 12. Wykres modelu redukcji przedstawiony jest na rycinie 25.



Rycina 25. Model redukcji obwodu łydki w postępie terapii (kobiety)

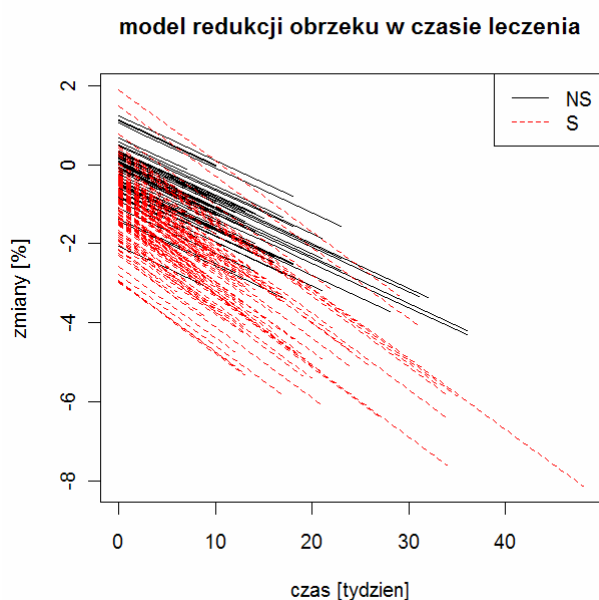
Z ryciny 25 można sądzić, że na brak różnicy w tempie redukcji obrzęku u pacjentów leczonych bez sterydów i sterydami duży wpływ mogło odegrać względnie późne działanie leków. Rozdział efektów obserwuje się dopiero około 20 tygodnia terapii.

Zmiany obrzęku w strefie podkolanowej u wszystkich pacjentów opisane są w tabeli 14.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	-0,1148	0,186	0,5374
Czas (tygodnie)	-0,1129	0,0149	<0,0001
Leczenie (S)	-0,7796	0,2295	0,0008
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,0665	0,0185	0,0004

Tabela 14. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu w strefie podkolanowej (wszyscy pacjenci)

Na uwagę zasługuje przeciętnie niewielka redukcja obrzęku (0,1 %) w tej strefie po pierwszej wizycie lekarskiej, choć jej wartość jest bardzo zróżnicowana u badanych chorych. Obrzęk maleje istotnie z postępem leczenia niezależnie od przyjętych leków o 0,1 % z każdym tygodniem terapii, lecz tempo redukcji jest większe w przypadku stosowania sterydów o przybliżony rząd wielkości. Dodatkowo redukcja obrzęku pod kolanem w przypadku użycia steroidu jest istotnie różna w porównaniu do leczenia niesteroidowego i sięga 0,8 % w trakcie leczenia. Model zmian redukcji w tej strefie wykreślono na rycinie 26.



Rycina 26. Model redukcji obwodu w strefie podkolanowej w postępie terapii (wszyscy pacjenci)

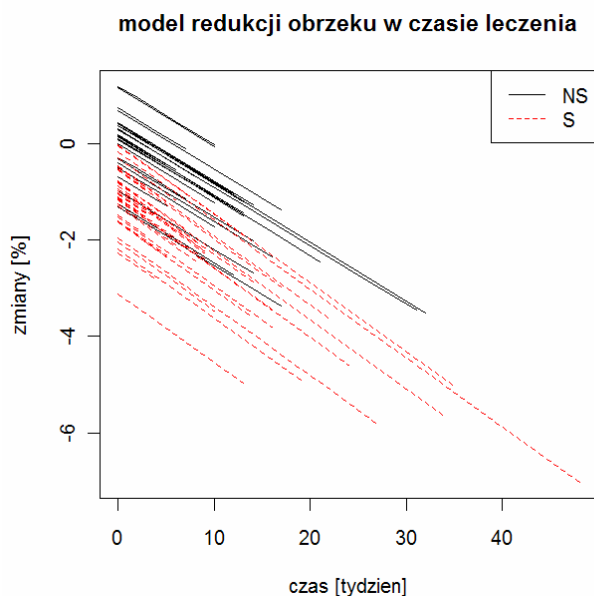
Z ryciny 26 widać, że poziomy redukcji obrzęku są mniejsze niż w pozostałych niższych strefach podudzia (to jest łydkowej i nadkostkowej).

Przypadki męskie rozpatrzone są pod tabelą 15.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	0,039	0,2574	0,8797
Czas (tygodnie)	-0,1213	0,0221	<0,0001
Leczenie (S)	-1,1654	0,3383	0,0010
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,0217	0,0271	0,4250

Tabela 15. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu w strefie podkolanowej (mężczyźni)

Jeśli chodzi o interpretację wyników zestawionych w tabeli 15, to jest ona podobna do tych z tabeli 14 z tą różnicą, że tempo leczenia steroidem nie jest inne od tego uzyskanego w terapii bez steroidowej. Model zmian redukcji przedstawia wykres na rycinie 27.



Rycina 27. Model redukcji obwodu w strefie podkolanowej w postępie terapii (mężczyźni)

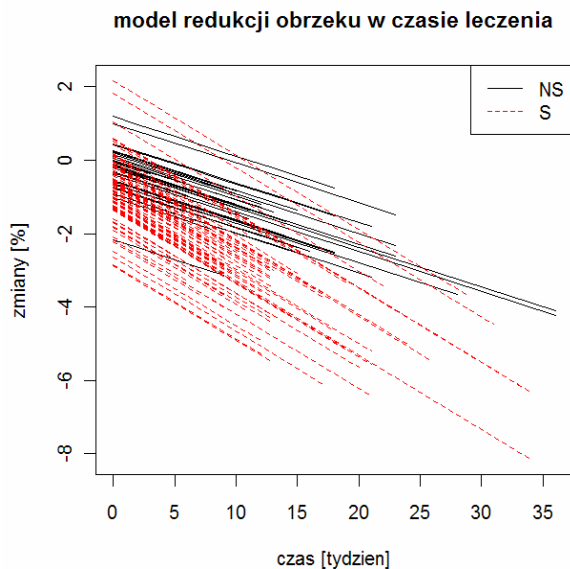
Rycina 27 jest wyraźnym odzwierciedleniem tendencji zmian obrzęku wyrażonego w tabeli 15.

Analiza zmian obrzęku pod kolaniem u kobiet sporządzona jest pod tabelą 16.

Współczynniki	Średnia	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Wyraz wolny	-0,2186	0,2542	0,3904
Czas (tygodnie)	-0,1079	0,0193	<0,0001
Leczenie (S)	-0,5406	0,3053	0,0789
Czas/leczenie (tyg./S)	-0,0952	0,0244	0,0001

Tabela 16. Szacunki parametrów hierarchicznej regresji liniowej zmian obwodu w strefie podkolanowej (kobiety)

Wyniki dla przypadków żeńskich zawarte w tabeli 16 odbiegają od męskich w aspekcie stosowania steroidu. Tempo redukcji obrzęku w tej strefie jest większe niż dla terapii niesteroidowej, niemniej różnice w redukcji na przestrzeni całej długości terapii między zastosowanym leczeniem nie są istotne statystycznie. Wykres tendencji redukcji zaprezentowany jest graficznie na rycinie 28.



Rycina 28. Model redukcji obwodu w strefie podkolanowej w postępie terapii (kobiety)

Model żeński przedstawiony na rycinie 28 wyraźnie różni się od wykresu dla przypadków męskich – porównaj z ryciną 27.

Średnie wartości redukcji powierzchni owrzodzeń niezależnie od postępu czasowego dla leczenia niesteroidowego i steroidowego, zależnie od wyjściowej powierzchni owrzodzeń, wraz z wynikami testu t-Studenta istotności różnic pomiędzy mini przedstawiono w tabeli 17.

Powierzchnia rany	Parametr	NS	S	Statystyka t-Studenta	Wartość <i>p</i>
Wszystkie	Średnia	0,35	0,951	-4,7937	<0,0001
	Odch.stand.	0,575	2,127		
Małe	Średnia	0,057	0,103	-2,9544	0,0041
	Odch.stand.	0,064	0,091		
Średnie	Średnia	0,256	0,413	-3,3171	0,0011
	Odch.stand.	0,357	0,396		
Duże	Średnia	0,97	2,342	-3,6749	0,0004
	Odch.stand.	0,863	3,448		

Tabela 17. Średnie przyrosty powierzchni zagojonej

Wyniki, na przykład, dla całej grupy pacjentów, zestawione w tabeli 17 należy następująco interpretować: średni przyrost ubytku owrzodzeń w przypadku leczenia niesteroidowego kształtuje się na poziomie 0,35 cm² /tydzień (+/- 0,57 cm² /tydzień), zaś w przypadku stosowania leku steroidowego rany średnio goją się w tempie około 0,95 cm² / tydzień (+/- 2,13 cm² /tydzień). Większe odchylenia standardowe obserwowane dla leków sterydowych są głównie związane z kwalifikacją lekarską ran dużych do tego leczenia. Wyniki są istotne statystycznie (wartość *p* jest mniejsza od 0,0001).

Pozostałe wyniki zawarte w tej tabeli powinny być zrozumiane analogicznie. Na uwagę zasługuje fakt, że we wszystkich analizowanych przypadkach obserwuje się istotną różnicę w tempie gojenia się owrzodzeń pomiędzy zastosowanymi rodzajami terapii. Co więcej, dla wszystkich wielkości ran przy pierwszej wizycie lekarskiej, stosunek tempa gojenia się ran metody S do NS kształtował się na poziomie 0,95/0,35, co daje krotność 2,71, to znaczy, że w granicach terapii skuteczność leczenia S jest o tę wartość większa w porównaniu z terapią NS. Słabszy wpływ sterydów na tempo gojenia obserwowano w grupie chorych z małymi owrzodzeniami.

Wyniki estymacji współczynników regresji Coxa zestawiono w tabeli 18.

Predyktor	Współczynnik regresji	Stopa hazardu	Błąd standardowy	Wartość <i>p</i>
Powierzchnia owrzodzenia NS/S	0,941	2,56	0,201	<0,0001
Wiek przy początku choroby żylnej	0,004	1	0,0071	0,5400
Wiek przy owrzodzeniu	-0,014	0,986	0,0064	0,0270
Różnica pomiędzy wiekiem przy owrz. a pocz. chor. żylnej	-0,012	0,988	0,0054	0,0240

Tabela 18. Współczynniki regresji Coxa dla badanych predyktorów

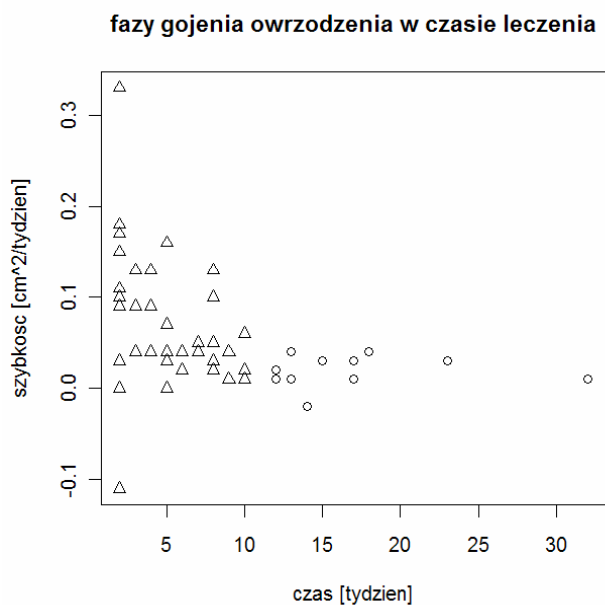
Wyniki zestawione w tabeli 18 należy interpretować następująco: szansa wcześniejszego (całkowitego) zagojenia się owrzodzenia leczonego steroidowo jest 2,56 krotnie wyższa w porównaniu z ranami leczonymi niesteroidowo (porównaj z wynikami tabel 3 i 17). Efekt skuteczności sterydowego leczenia jest statystycznie istotny.

Oceniając łącznie wpływ leczenia steroidowego i bez steroidu stwierdzono, że wiek pacjenta w chwili pojawienia się choroby żylnej nie ma wpływu na szanse wcześniejszego wygojenia się rany. Znaczenie natomiast mogą odgrywać wiek chorego w momencie pojawienia się owrzodzenia oraz różnica pomiędzy tym wiekiem a początkiem choroby żylnej (czas trwania choroby żylnej). Wyniki dla tych dwóch ostatnich predyktorów są dość zbliżone oraz statystycznie istotne i informują, że im w późniejszym wieku pojawi się owrzodzenie tym dłużej się goi. Z każdym kolejnym rokiem życia szansa szybszego zagojenia jest niższa średnio o 1,4%. Także im dłuższy czas upłynął pod początku choroby żylnej do chwili pojawienia się owrzodzenia goi się ono dłużej. Z każdym kolejnym rokiem szansa szybszego zagojenia się rany jest mniejsza średnio o 1,2%.

Z obserwacji klinicznych wynika, że w procesie gojenia się owrzodzenia żylnego można wyróżnić 2 etapy; po stosunkowo szybkim pierwszym okresie gojenia, następuje faza powolnego zmniejszania się jego powierzchni. To empiryczne spostrzeżenie postanowiono poddać analizie matematycznej.

Wyniki obliczeń uzyskanych przy pomocy analizy skupień (metodą k-średnich) dla poszczególnych grup owrzodzeń prezentują się następująco:

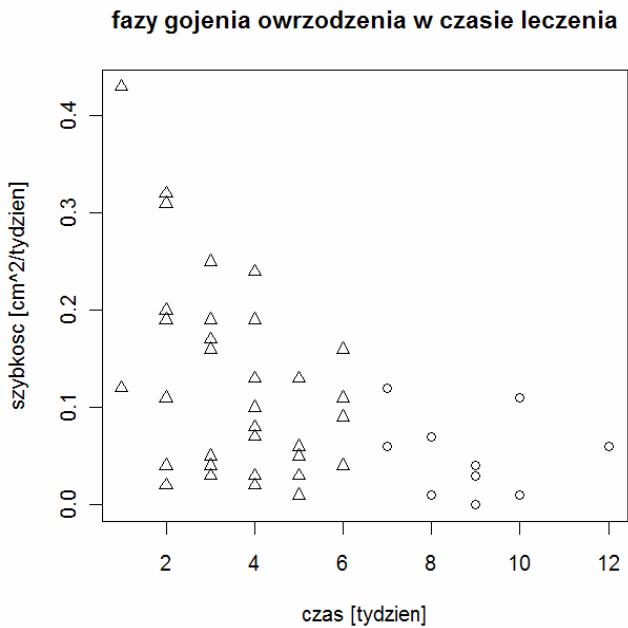
Dla metody leczenia bez steroidu i ran o powierzchni do 1 cm² (małych) wykres etapów gojenia przedstawia rycina 29.



Rycina 29. Etapy gojenia się ran małych (metoda NS)

Z wykresu 29 widać, że etap dynamicznych zmian w szybkości gojenia się ran kończy się na 10 tygodniu terapii niesteroidowej. Po tym czasie proces gojenia stabilizuje się co stanowi etap statyczny. Średnie tempo ubytków ran dla dynamicznej i statycznej fazy gojenia to odpowiednio: 0,07 i 0,02 cm²/tydzień. Różnice pomiędzy tymi średnimi są statystycznie istotne (wartość statystyki testowej $t = 4,099$, zaś wartość $p = 0,0001$).

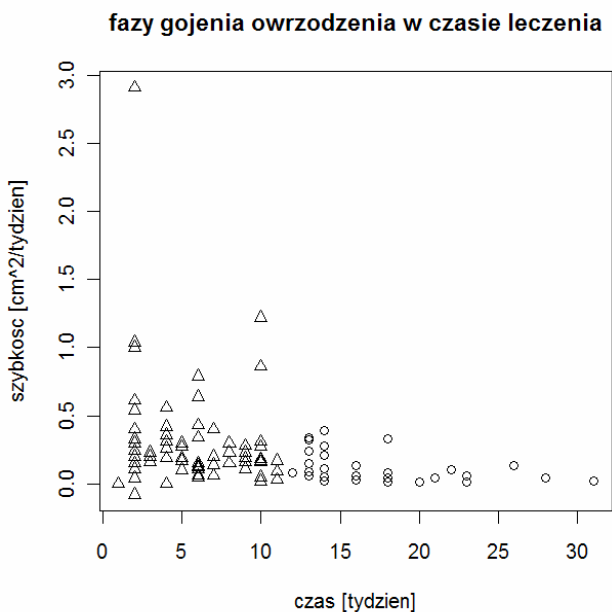
Z kolei dla metody steroidowej wykres etapów gojenia się ran małych przedstawia rycina 30.



Rycina 30. Etapy gojenia się ran małych (metoda S)

Analogicznie jak poprzednio, z wykresu na rycinie 30 można stwierdzić, że etap dynamicznego gojenia się owrzodzeń z zastosowaniem steroidu kończy się szybciej – bo już w 6 tygodniu leczenia. Przeciętne tempo gojenia się ran dla dynamicznej i statycznej fazy gojenia to odpowiednio 0,12 i 0,05 cm²/tydzień (jest więc obserwowany w porównaniu z leczeniem NS około dwukrotnie szybszy zanik powierzchni owrzodzenia). Wartości statystyki testowej $t = 3,5472$ oraz $p = 0,0009$ świadczą o istotności różnic tych średnich.

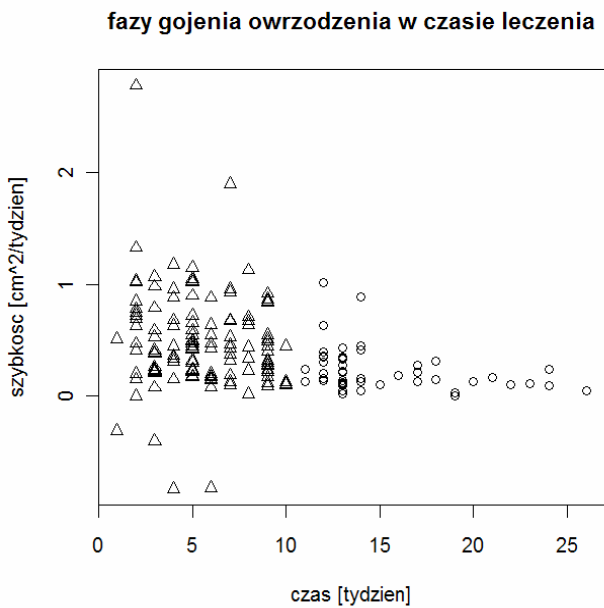
Z uzyskanych tą metodą wyników dla ran o powierzchni od 1 do 10 cm² (średnich) dla metody NS i przedstawionych na rycinie 31



Rycina 31. Etapy gojenia się ran średnich (metoda NS)

Można zauważyć, że dynamiczny etap gojenia się ran przy tej terapii kończy się z upływem 11 tygodnia leczenia. Średnie tempo ubytków ran dla dynamicznej i statycznej fazy gojenia kształtowały się odpowiednio na poziomie: 0,32 i 0,12 cm²/tydzień. Różnice pomiędzy tymi średnimi są statystycznie istotne (wartości statystyki testowej $t = 3,5206$, zaś $p = 0,0007$).

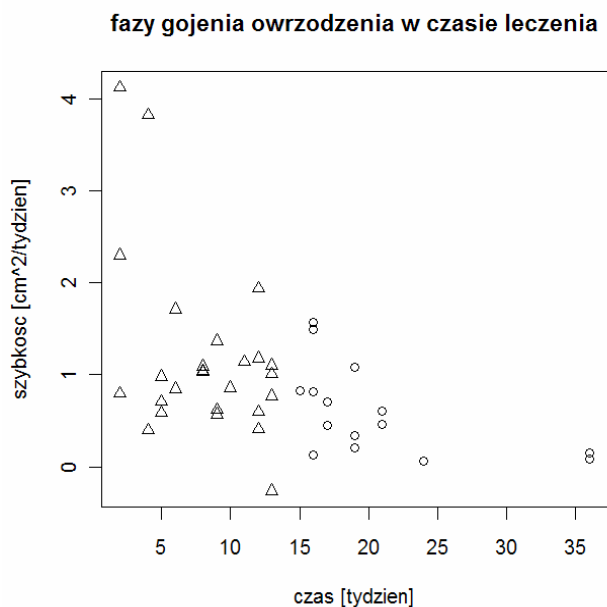
Dla metody steroidowej wykres etapów gojenia się ran średnich przedstawia rycina 32.



Rycina 32. Etapy gojenia się ran średnich (metoda S)

Z wykresu 32 można stwierdzić, że dla kategorii owrzodzeń o powierzchni rany przy pierwszej wizycie lekarskiej od 1 do 10 cm², przy steroidowej terapii lekowej faza dynamicznego gojenia się rany kończy się w około 10 tygodniu leczenia. Średnie tempo gojenia się do tego momentu wynosiło około 0,49 cm²/tydzień, po czy tempo gojenia spada w następnych tygodniach do 0,23 cm²/tydzień. Różnice w szybkości gojenia się owrzodzeń pomiędzy pierwszym etapem (do 10 tygodnia kuracji włącznie) i drugim (od 11 tygodnia wzwyż) są statystycznie znamienne ($t = -5,008$, zaś $p < 0,0001$).

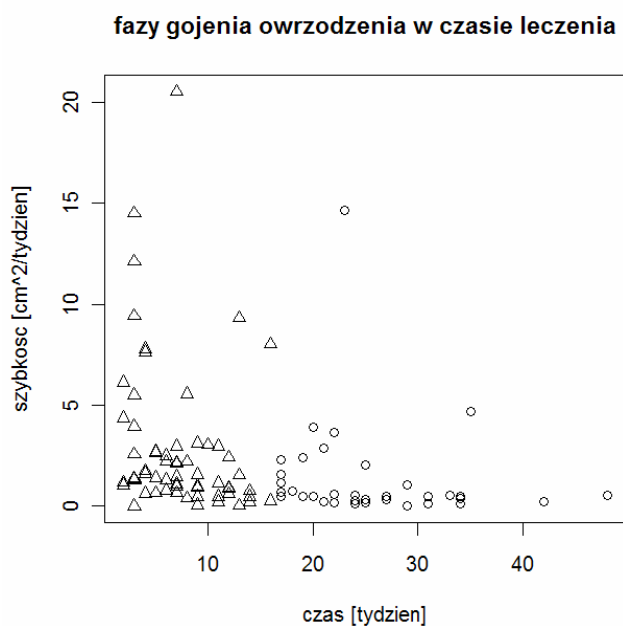
Wyniki dla ran dużych powyżej 10 cm² przy pierwszej wizycie lekarskiej i leczonej metodą NS przedstawione są graficznie na rycinie 33.



Rycina 33. Etapy gojenia się ran dużych (metoda NS)

Z wykresu 33 wynika, że faza dynamicznego gojenia się ran upływa w okolicy 14 tygodnia leczenia. Późniejszy etap stanowi statyczny etap gojenia się owrzodzenia. Przeciętne tempo gojenia się ran dla dynamicznej i statycznej fazy gojenia to odpowiednio 1,18 i 0,60 cm²/tydzień. Różnice pomiędzy tymi średnimi poziomami są statystycznie istotne ($t = 2,5653$, $p = 0,0143$).

Z kolei z uzyskanych tą metodą wyników dla ran dużych dla metody S i przedstawionych graficznie na rycinie 34.



Rycina 34. Etapy gojenia się ran dużych (metoda S)

Można zaobserwować, że faza dynamicznego gojenia się ran kończy się w 16 tygodniu terapii steroidowej. Średnie tempo ubytków ran dla dynamicznej i statycznej fazy gojenia to odpowiednio: 2,90 i 1,39 cm²/tydzień i jest dwukrotnie szybsze niż dla leczenia niesteroidowego. Świadczy to więc o dużej skuteczności tej formy leczenia w przypadku ran dużych. Średnie dla tych etapów gojenia są także statystycznie różne ($t = 2,347$, $p = 0,021$).

6. DYSKUSJA

Żylne owrzodzenia goleni dotyczą niewielkiego odsetka populacji [7,8,104]. Choroba, mimo że nie częsta, stanowi wyzwanie dla lekarza ze względu na swój długotrwały, nawrotowy przebieg, jest źródłem frustracji specjalistów i pacjentów, ponieważ proces leczenia trwa zwykle długo. Nie bez znaczenia jest fakt, że leczenie pochłania znaczną część funduszy przeznaczonych na ochronę zdrowia w krajach, gdzie jest refundowane, a także stanowi duże obciążenie finansowe dla pacjenta w naszych warunkach, gdzie koszt leków flebotropowych, stosowanych jako terapia wspomagająca i koszty opatrunków ponosi często sam pacjent [14,15].

Owrzodzenia goleni stanowią najcięższą manifestację przewlekłej niewydolności żylną i w tej kwestii zgodni byli autorzy systemów klasyfikacyjnych stosowanych dawniej (stopień III według Widmera, klasa 3 według Portera) jak i w systemie klasyfikacji zalecany dzisiaj. System CEAP, narzędzie obowiązujące i stale udoskonalane, klasyfikuje owrzodzenia żylną jako klasę 6, najwyższą [105].

Rana przewlekła definiowana jest jako stan, w którym normalny proces gojenia zostaje zakłócony na jednym lub kilku etapach w fazie hemostazy, zapalenia, proliferacji oraz przebudowy. W większości ran przewlekłych proces gojenia ulega „zatrzymaniu” w fazach zapalnych i rozrostowych [106]. Czynniki wzrostu, cytokiny, proteazy, różnorodne komórkowe i pozakomórkowe elementy odgrywają ważną rolę w etapach gojenia się. Zmiany w jednym lub więcej z tych składników mogą prowadzić do upośledzenia gojenia obserwowanego w ranach przewlekłych.

Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań histologicznych i immunochemicznych jednoznacznie wskazują, że zmiany obserwowane na różnych etapach przewlekłych zaburzeń żylnych mają związek z procesem zapalnym. Prowadzi on do przebudowy skóry o charakterze lipodermatosclerozy i tworzenia owrzodzenia. Reakcja zapalna skierowana jest głównie przeciwko sieci naczyniowej powierzchownych warstw skóry [107,108].

W badaniach histologicznych bioptatów skóry chorych z zaawansowanymi postaciami przewlekłej niewydolności żylną wykazano nieregularność wewnętrznej powierzchni kapilar, obrzęk komórek śródbłonka i zwiększoną ilość pęcherzyków w obrębie cytoplazmy. Błona podstawna włóscinek zlewa się z otaczającą tkanką. Bogaty w białko i fragmenty komórek płyn wypełnia przestrzenie okołokapilarne. W przestrzeniach tych oraz wokół włóscinek występują mankiety włóknikowe i pericyty. Do powierzchni śródbłonka przylgają limfocyty T, plazmocyty, elementy układu monocytów-makrofagów oraz neutrofile. Światło włóscinek wypełniają pakiety

erytrocytów oraz agregaty płytkowe, które znajdują się również w przestrzeni okołokapilarnej. W warstwie podnabłonkowej naskórka stwierdzono obecność nacieków złożonych z limfocytów, plazmocytołów, makofagów, histiocytów oraz fibroblastów. Opisywano również obecność włókien kolagenowych o całkowicie zaburzonej orientacji [109,109,110].

Omówione zaburzenia przedstawiają zapalny i pozapalny proces włóknienia i stwardnienia tkanki zwany lipodermatosklerozą.

Odkryte z końcem lat osiemdziesiątych zjawisko pułapki leukocytarnej stanowi dowód na obecność stanu zapalnego w ciągu zdarzeń doprowadzających do powstania zmian troficznych skóry. U chorych z nadciśnieniem żylnym wykazano wzrost aktywności elastazy i laktoferyny jako markerów degranulacji neutrofilów, będący wyrazem ich aktywacji [111].

Ostatnie lata przynoszą doniesienia o innych, poza nadciśnieniem żylnym, czynnikach mogących mieć wpływ na aktywację leukocytów. Jednym z nich ma być zmiana napięcia ścinającego (shear stress). Jest to siła styczna wywierana przez poruszającą się krew na ścianę naczynia. Jej wielkość jest wprost proporcjonalna do przepływu i lepkości krwi, a odwrotnie proporcjonalna do sześciangu promienia naczynia. Zastój krwi w naczyniu powoduje spadek napięcia ścinającego stymulującego aktywację leukocytów, co objawia się tworzeniem przez nie pseudopodiów i lamelipodiów. Do ich retrakcji dochodzi po przywróceniu przepływu i wzrostu naprężenia ścinającego [112]. Te protoplazmatyczne wypustki komórkowe umożliwiają leukocytom adhezję do komórek śródbłonka, aktywację i migrację poza naczynie. Obecne na powierzchni śródbłonka międzykomórkowe molekuly adhezyjne (ICAM-1), molekuly adhezyjne komórek naczyniowych (VCAM-1) oraz selektyna E i L pośredniczą w procesie adhezji, wiążąc się ze swoistymi receptorami leukocytów (β -integrynami), których poziom aktywacji wzrasta pod wpływem niskiego naprężenia ścinającego. Podwyższone poziomy wymienionych markerów stwierdza się w niemal każdej postaci przewlekłych zaburzeń żylnych, a zwłaszcza przy istniejącym zapaleniu i przebarwieniu skóry, lipodermatosklerozie i żylnym owrzodzeniu goleni [113,114].

Aktywacja leukocytów charakteryzuje się syntezą i uwalnianiem cząsteczek zapalnych, takich jak leukotrieny, prostaglandyny, bradykininy, wolne rodniki tlenowe i cytokiny. U chorych z owrzodzeniem goleni stwierdzono nadmierną ekspresję cytokiny TNF- α . Po zagojeniu owrzodzenia jej poziom obniża się [115]. Inną cytokiną, której podwyższony poziom stwierdzono u chorych z owrzodzeniami podudzi jest transformujący czynnik wzrostu TGF- β . Wpływa on na powstawanie tkanki ziarnicznej, proliferację fibroblastów oraz syntezę włókien kolagenu [116].

Naczyniowy, śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) przyspiesza proliferację śródbłonka i zwiększa przepuszczalność naczyń. Pośredniczy w aktywacji leukocytów [117], indukuje ekspresję molekul adhezyjnych, takich jak ICAM-1, VCAM-1 i E-selektyna. Refluks i staza żylna

oraz zmiany naprężenia ścinającego, prowadząc do miejscowego wzrostu stężenia VEGF, poprzez nasilenie odczynu zapalnego przyczyniają się do uszkodzenia tkanek u chorych z niewydolnością żylną [118,119]. a jego zaburzony ze względu na obecność enzymów proteolitycznych metabolizm, utrudnia neowaskularyzację rany i prawidłowy przebieg gojenia [120].

Wyniki badań wskazują, że u chorych z żylnymi owrzodzeniami goleni poziom przeciwciał przeciw komórkom śródbłonna jest wyższy niż w chorobach z autoagresji (takich jak toczeń, zespół Sjögrena, sklerodermia, choroba Reynauda). Jest to prawdopodobnie wynikiem długotrwałego procesu zapalnego i może być istotne dla jego utrwalenia. Podobnie jak w chorobach z autoagresji, przeciwciała te są mediatorami aktywacji leukocytów, ekspresji zapalnych cząsteczek adhezji i uwalniania pozapalnych cytokin. Biorą udział w aktywacji procesów krzepnięcia prowadzących do zakrzepicy w mikrokrażeniu i odkładania się włókniaka w przestrzeniach okołokapilarnych [121].

Metalopeptydazy macierzy komórkowej (MMPs) są enzymami syntetyzowanymi w fibroblastach, monocytach i makrofagach, neutrofilach i komórkach śródbłonna. Enzymy te są odpowiedzialne za przebudowę tkanki łącznej w takich chorobach jak reumatoidalne zapalenie stawów, osteoarthritis, autoimmunologiczne choroby pęcherzykowe skóry, sclerosis multiplex czy atherosclerosis. Uczestniczą one w procesie gojenia się ran. Rola, jaką MMPs pełnią w reakcjach zapalnych oraz w procesie powstawania i gojenia się owrzodzenia żylnego jest przedmiotem najnowszych badań. Stworzono hipotezę, wskazującą, że duże znaczenie w kaskadzie procesu zapalnego w warunkach przewlekłej choroby żylnego odgrywa uszkodzenie płatków zastawek i ścian naczyń żylnych na skutek rozkładu enzymatycznego tych struktur pod wpływem MMPs [122,123,124].

Nadal niewyjaśniona jest rola jaką pełni w patogenezie owrzodzeń żylnych urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA), którego podwyższone stężenie stwierdzono w wycinkach tkanek pobranych z brzegów owrzodzeń. Przypuszcza się, że bierze on udział w rozkładzie czynników wzrostu (VEGF, TGF- β) lub hamuje proces gojenia owrzodzenia [125].

W uznanym modelu prawidłowego gojenia rany reakcja zapalna stanowi pierwszy etap gojenia rany ostrej. Zaburzenie przebiegu tej reakcji, a dokładnie jej przetrwanie bez przejścia do fazy wytworzenia tkanki łącznej i nabłonkowania stanowi niejako czynnościową definicję rany przewlekłej [126].

Przedstawione powyżej fakty pozwalają na przyjęcie tezy, że przewlekła niewydolność żylna jest chorobą o charakterze przewlekłego zapalenia będącego następstwem naciśnienia żylnego i zmian zachodzących w mikrokrażeniu. W świetle najnowszych badań w pełni uzasadnione wydaje się przyjęcie terminu „żylna zapalenie skóry”, szczególnie dla jej zaawansowanych postaci [109].

Obserwując wprowadzane sposoby leczenia owrzodzeń żylnych zauważymy, że oprócz prób korekcji przepływu w naczyniach niewiele uwagi poświęcono zastosowaniu leków modyfikujących reakcję zapalną, reakcję patofizjologiczną, która powoduje znaczne dolegliwości bólowe u chorych i jest widocznym czynnikiem ograniczającym proces gojenia owrzodzeń [95,98].

Od 1947 roku, kiedy Hench i wsp. uzyskali na drodze preparatyki kortyzon, preparaty steroidowe znalazły bardzo szerokie zastosowanie w medycynie. Ich działanie przeciwzapalne, jest wielokierunkowe i polega na hamowaniu proliferacji limfocytów poprzez blokowanie aktywacji genów dla interleukiny IL-1 i IL-6. W obecności steroidów monocyty/makrofagi nie produkują mRNA dla IL-1 i IL-6. Zmniejsza się też produkcja IL-2. Steroidy hamują także migrację monocytów do miejsca zapalenia. Ich przeciwzapalny mechanizm działania wynika ze zdolności do hamowania produkcji prostaglandyn poprzez zahamowanie fosfolipazy A2[125]. Podawanie steroidów wywołuje obwodową leukocytozę z towarzyszącą limfopenią. Mechanizm limfopenii nie jest do końca wyjaśniony. Najprawdopodobniej odpowiada za ten efekt nie cytoliza limfocytów, ale ich redystrybucja do tkanek. Molekularny mechanizm działania steroidów polega na łączeniu się z receptorem zlokalizowanym wewnątrz cytoplazmy (steroidy przenikają przez błonę komórkową). Aktywny receptor penetruje do jądra komórkowego, gdzie łączy się z sekwencją GRE (glucocorticoid response element). Sekwencja GRE znajduje się w obszarze promotorowym genów cytokin IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , a także GM-CSF –czynnika wzrostu odpowiedzialnego za zapoczątkowanie układowego zapalenia naczyń. Aktywacji ulega także czynnik I κ B, który hamuje czynnik transkrypcyjny NF- κ B. Aktywny receptor dla steroidów wiąże również inne czynniki transkrypcyjne limfocytów, takie jak NF-AT i AP-1 [128,129].

Obecnie opisuje się trzy drogi działania hormonów steroidowych: genową swoistą, pozagenową swoistą oraz pozagenową nieswoistą. Droga genowa swoista, najdawniej poznana, polega na oddziaływaniu za pomocą kompleksu hormon-receptor na transkrypcję genów poprzez bezpośrednie łączenie się z DNA komórek. Droga pozagenowa swoista wiąże się z oddziaływaniem kompleksu na czynniki transkrypcyjne, w tym najczęściej opisywany NF- κ B. Wreszcie działanie pozagenowe nieswoiste wynika z działaniem hormonu na receptory błonowe, do uzyskania takiego efektu konieczne są duże stężenia hormonu [130,131,132].

Na działanie steroidów w poszczególnych mechanizmach kluczowe znaczenie ma sposób ich podawania (ciągły, pulsacyjny), droga podania oraz stosowane dawki. Podawanie steroidów pulsacyjnie wpływa przede wszystkim na aktywację drogi pozagenowej – swoistej, stosunkowo korzystnej ze względu na ograniczenie działań niepożądanych tej grupy leków[133].

Choć steroidy wykazują wielorakie korzystne działania, nie wolno zapominać o potencjalnych zagrożeniach wynikających z ich stosowania. Intensywność objawów ubocznych zależy od czasu stosowania leków, skumulowanej dawki oraz częściowo od drogi podawania. W przypadku długotrwałego podawania steroidów istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Kortyzon powoduje hamowanie wydzielania CRF (kortykoliberyny pochodzenia podwzgórzowego) i ACTH (przysadkowej adrenokortykotropiny), w konsekwencji doprowadza to do ścięczenia, a następnie zaniku kory nadnerczy. W rezultacie przy próbach odstawienia leku dochodzi u chorego do objawów kryzysu nadnerczowego, z obrazem klinicznym podobnym do spotykanego w chorobie Addisona lub innych postaciach niewydolności nadnerczy. Wysokie dawki steroidów powodują rozwój jatrogennego zespołu Cushinga, ze wszystkimi jego następstwami [134]. Konsekwencją wpływu steroidów nadnerczowych na gospodarkę białkową jest postępujący zanik mięśni, ścięczenie skóry, gorsza wytrzymałość ścian naczyń oraz pojawianie się samoistnych lub występujących po drobnych urazach wybroczyn na skórze. Hamowanie wydzielania śluzu żołądkowego mimo prawidłowej kwaśności soku żołądkowego doprowadza do częstego pojawiania się nieżyty nadżerkowego żołądka i/lub wrzodów trawiennych. Wpływ na gospodarkę lipidową przy potencjalizacji działania katecholamin jest przyczyną wzrostu ryzyka nadciśnienia tętniczego. Przeciwnie do insuliny działanie kortyzolu oraz stymulacja neoglikogenezy powodują częste zaburzenia gospodarki węglowodanowej, do pojawienia się cukrzycy włącznie. Następstwem działania steroidów na tkankę kostną jest pojawienie się osteoporozy wtórnej, ze zwiększeniem ryzyka niskoenergetycznych złamań kostnych. Niekiedy uboczne następstwa podawania steroidów są wynikiem osobniczej nadwrażliwości na lek [135,136]. Należy pamiętać o możliwości pojawienia się psychozy posteroideowej. Po długotrwałym podawaniu leków z tej grupy opisywano przypadki demencji [137].

Nie kwestionowanym sposobem leczenia zachowawczego żylnych owrzodzeń podudzi jest zewnętrzna kompresja kończyny. Redukcja nadciśnienia żylnego powoduje poprawę mikrokrążenia, zmniejszenie obrzęków i stanów zapalnych. Kompresjoterapia była i pozostaje nadal główną techniką leczenia powikłań przewlekłej choroby żylniej w mojej praktyce. Brak postępu leczenia, utrzymujące się mimo leczenia objawy stanu zapalnego i alergii, niekiedy bardzo silne dolegliwości, skłoniły mnie do zastosowania u tych chorych terapii steroidowej.

Przeciwwzapalne i immunosupresyjne właściwości steroidów z powodzeniem wykorzystywane są od lat sześćdziesiątych XX w. w leczeniu układowych zapaleń naczyń tętniczych (vasculitides). Podobnie jak w zaawansowanych postaciach przewlekłej niewydolności żylniej, w obrazie mikroskopowym zapaleń naczyń stwierdza się obecność leukocytów w ścianie naczyń, powodującą zwężenia, wykrzepianie, pęknięcie i uszkodzenia ich struktury, prowadzącą do niedokrwienia i martwicy tkanek [138].

Steroidy od lat mają ugruntowaną pozycję w leczeniu alergicznego, kontaktowego zapalenia skóry[139]. Alergia kontaktowa to swoista nadwrażliwość organizmu na substancje chemiczne o małej masie cząsteczkowej (hapteny) lub proteiny, indukowana przez bezpośredni kontakt tych substancji ze skórą. Szczególną odmianą tej alergii jest wyprysk goleni. Skutkiem przewlekłego działania nadciśnienia żylnego skóra podudzi ulega zmianom troficznym. Początkowo czynnikami wywołującymi zmiany w obrębie tak zmienionej skóry są mikrourazy, zakażenia bakteryjne, drażniące związki chemiczne. Im dłużej trwają zmiany zapalne, tym większe ryzyko dołączenia się alergii kontaktowej, zwłaszcza w przypadkach współistnienia owrzodzeń podudzi[140].

Występowanie alergii kontaktowej w grupie pacjentów z owrzodzeniami goleni jest szczególnie częste: 40–90 proc. przypadków (średnio 60 proc.). W wyniku przenikania do krążenia alergenów kontaktowych może dochodzić do uogólnionych odczynów krwiopochodnych (alergizacja wtórna), które mają charakter drobnogrudekowej wysypki i szybko stają się zlewne. Najczęściej zajmują twarz (ostry stan zapalny z obrzękiem, zwłaszcza w obrębie okolicy oczodołów), a także kończyny i tułów. Ogólne stosowanie leków steroidowych zalecane jest w przypadkach nasilonych zmian, albo kiedy występuje tzw. status eczematicus, czyli gotowość skóry do reagowania zmianami wypryskowymi pod wpływem różnorodnych bodźców[141]. Zalecenie to znalazło się także w wytycznych Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran [1].

W przedstawionym przeze mnie materiale u 88,4% chorych stwierdziłem obecność zmiany uczuleniowych skóry w trakcie pierwszej wizyty. Spowodowane były one głównie lekami w stosowanych miejscowo.

Próby leczenia steroidami podawanymi ogólnie w terapii zaawansowanych postaci przewlekłej niewydolności żylniej podejmowane były w latach 80-tych i 90-tych ubiegłego wieku. W materiale Burnarda i wsp. z 1980 r.[142] przedstawiono wpływ stanazolu, steroidu anabolicznego, na leczenie zaawansowanych zmian o charakterze lipodermatosklerozy. To randomizowane badanie przeprowadzone na grupie 23 chorych wykazało dwukrotnie większą skuteczność leczenia steroidem w porównaniu do placebo. Wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej. W ciągu 12 tygodni badania nie stwierdzono niekorzystnych efektów stosowanej terapii. Podobne rezultaty na grupie 60 badanych chorych przedstawił Coleridge-Smith'a i wsp. w pracy z 1991 r.[143]

Skuteczność systemowego podawania leków steroidowych udowodniono w leczeniu owrzodzeń o innej niż żylna etiologia: w zespole Ehlersa-Danlosa[144], w przebiegu zatorowości cholesterolowej[145], powstałych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów[146], zespołu antyfosfolipidowego[147,148], toczenia rumieniowatego[149], piodermi zgorzelinowej[150], czy kriofibrynogemii[151].

Wpływ ogólnie bądź miejscowo podawanych leków sterydowych na proces gojenia się ran nie został do tej pory jednoznacznie określony. Lekom tym przypisuje się duży wpływ zarówno na upośledzenie jak też pobudzenie reakcji immunologicznych[152].

Istnieje wiele doniesień i opisów leczenia lekami niesteroidowymi, pentoksyfiliną, sudoleksydem czy flawonoidami, którym przypisuje się rolę modyfikującą procesy zapalne towarzyszące żylnym owrzodzeniom podudzi[93,94,95,96,97,98]. Steroidy bywają stosowane miejscowo na zmienioną skórę wokół rany. Zmniejszają one doraźnie obrzęk, świąd i ból nie wpływając na postęp choroby[51,153].

Wielu autorów stosuje steroidy w postaci maści, kremów czy emulsji. Ich długotrwałe stosowanie często powoduje objawy uboczne takie jak atrofia skóry, rozstępy, plamicę lub teleangiektazje. Po odstawieniu leku może nastąpić zjawisko nasilenia się objawu (efekt z odbicia) w postaci nagłego i gwałtownego nawrotu schorzenia[154]. Istotnym zagadnieniem jest problem nadwrażliwości w stosunku do miejscowo stosowanych leków sterydowych. Alergia kontaktowa na kortykosteroidy na przestrzeni ostatnich lat jest coraz częściej rozpoznawana i stanowi zarówno kliniczny, jak i terapeutyczny problem. Przyjmuje się, że częstość nadwrażliwości na kortykosteroidy wśród pacjentów z wypryskiem kontaktowym waha się od 2,9 do 5,8% [155,156,157,158]. Do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na kortykosteroidy należą pacjenci z wypryskiem zastoinowym i owrzodzeniami goleni. Zachorowalność w tej grupie może być nawet 2-krotnie wyższa w porównaniu do innych grup (np. wyprysk kontaktowy dłoni) [158,159].

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki zastosowania ogólnego, pulsacyjnego, w postaci iniekcji domięśniowych, soli betametazonu, fluorowanej pochodnej kortyzonu, jednego z najsilniejszych stosowanych w leczeniu leków sterydowych. Wszyscy leczeni pacjenci w trakcie obserwacji stosowali kompresjoterapię, co było warunkiem włączenia do badania. Różny, nie analizowany w tej pracy był udział innych leków, zwłaszcza flebotropowych, które traktowano jako leczenie uzupełniające. Chorzy przyjmowali leki należące do różnych grup, zazwyczaj niesystematycznie, kierując się często ich ceną. Z obserwacji klinicznej, potwierdzonej badaniami statystycznymi wynika, że w tym badaniu czynnikiem najbardziej modyfikującym szybkość gojenia owrzodzeń było zastosowanie betametazonu.

Zgromadzony materiał nie mógł być w pełni losowy, gdyż jest częściowo materiałem historycznym. Jego analiza, z natury rzeczy miała charakter badania retrospektywnego. Liczebność badanych grup chorych oraz fakt, że obserwacją objęto jedenastoletni okres sprawiły, że można je uznać za reprezentatywne. Koniecznym uproszczeniem stało się przyjęcie założenia, że wszystkie owrzodzenia były w pełni porównywalnymi zdarzeniami, bez względu na to, czy było ono pierwszym i jedynym w życiu chorego, czy też kolejnym epizodem u tego samego pacjenta.

W analizowanym w pracy materiale żyłne owrzodzenia podudzi najczęściej występowały po 60 roku życia, jednakże 43% chorych było w wieku produkcyjnym. Kobiety stanowiły 70% badanych. U 22% pacjentów stwierdzono owrzodzenia nawrotowe. Z jednakową częstością dotyczyły prawej i lewej kończyny dolnej. Charakterystyka chorych była zbliżona do danych epidemiologicznych innych autorów[7,8,11,12].

Do leczenia betametazonem kwalifikowano najczęściej pacjentów z rozległymi ranami, nasilonymi zmianami zapalnymi i uczuleniowymi skóry podudzia, często towarzyszącą wtórną alergizacją. Objawom tym z reguły towarzyszyły dolegliwości bólowe i uporczywy świąd. Analizie naukowej poddano 2 spośród wielu możliwych parametrów zdrowienia: tempo, w jakim malała powierzchnia owrzodzeń oraz ustępowanie obrzęku kończyn. W grupie chorych leczonych steroidem wykazano trzykrotnie szybsze tempo gojenia się ran. Zaobserwowano, że u mężczyzn proces ten przebiega znacznie szybciej niż u kobiet. Nieco wolniej goiły się owrzodzenia zlokalizowane na prawych goleniach. Betametazon spowodował szybszą redukcję obrzęku objętych procesem chorobowym kończyny.

W mojej obserwacji potwierdzonej analizą statystyczną materiału badawczego stwierdziłem występowanie dwóch etapów gojenia się ran żylnych, niezależnie od zastosowanej metody leczenia. Udowodniono, że początkowo szybko zmniejsza się jej powierzchnia (faza dynamiczna) natomiast po kilku tygodniach tempo gojenia się wyraźnie zwalnia (faza statyczna). Wykazano wpływ zastosowanego steroidu na przyspieszenie gojenia w obu tych okresach.

Z czynników mogących mieć wpływ na tempo gojenia się owrzodzeń poddano analizie wiek chorego w chwili pojawienia się choroby żyłnej, wiek chorego w momencie pojawienia się rany oraz czas trwania choroby żyłnej, czyli okres, jaki upłynął od pierwszych objawów choroby do pojawienia się tego powikłania. W pracy wykazano, że szansa szybszego zagojenia się owrzodzenia maleje wraz z czasem trwania choroby żyłnej oraz wiekiem chorego w chwili pojawienia się tego powikłania.

Pacjenci leczeni betametazonem zgłaszali szybkie ustępowanie dolegliwości; świądu, pieczenia skóry, bólów rany.

Wydaje się, że ogólne, domięśniowe podanie steroidów jest wolne od zagrożeń związanych z ich stosowaniem miejscowym. W grupie chorych leczonych betametazonem w dawkach pulsacyjnych nie obserwowano jego działań ubocznych. Wynika to ze starannego doboru chorych do tego typu leczenia oraz kontynuacji leczenia steroidem przez możliwie krótki okres. Liczne przeciwwskazania i możliwe powikłania powodują, że ten sposób leczenia może być zastosowany w wyselekcjonowanej grupie chorych, u których standardowe postępowanie nie przyniosło spodziewanych efektów terapeutycznych.

7. WNIOSKI

1. Ogólne, pulsacyjne zastosowanie betametazonu u chorych z żylnymi owrzodzeniami goleni istotnie przyspiesza gojenie się ran.
2. W trakcie leczenia występuje redukcja obrzęku goleni z owrzodzeniami. Zmniejszenie obrzęku następuje znamienne szybciej w przypadku leczenia steroidowego.
3. Starszy wiek chorego w momencie pojawienia się owrzodzenia oraz czas, jaki upłynął od początku choroby żylniej do powstania rany zmniejszają szansę jej wcześniejszego zagojenia.
4. W gojeniu owrzodzeń żylnych goleni można wyróżnić dwie fazy: pierwszą – dynamiczną, w trakcie której powierzchnia rany szybko się zmniejsza, oraz drugą - statyczną o wolniejszym tempie jej zmniejszania. Leczenie betametazonem wpływa statystycznie istotnie na przyspieszenie gojenia w obu tych okresach.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Jawień A., Szewczyk M.T., Kaszuba A., Gaciąg Z., Krasieński Z., Wroński J., Grzela T., Koblik T.: Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran* 2011;8(3):59-80
2. Kucharzewski M., Franek A.: Krótki rys historyczny leczenia owrzodzeń podudzi. *Przegląd Flebologiczny* 2001;9;4:65-69.
3. Lyons A.S., Petrucelli R.J.: *Ilustrowana historia medycyny*. Wydawnictwo Penta, Warszawa 1996.
4. Duda G.: Żywieniowa profilaktyka miażdżycy. PTTŻ OW, Poznań 2000.
5. Cybulska B., Szostak W.B.: Otyłość wisceralna jako czynnik zagrożenia zdrowia. *Pol Tyg Lek* 1995; 50; supl.1:43.
6. Szostak W.B.: Zaburzenia metaboliczne jako przyczyna chorób cywilizacyjnych. *Pol Arch Med. Wew* 2001;105:193.
7. Jawień A., Grzela T., Ochwał A.: Prevalence of chronic venous insufficiency in man and woman of Poland. Multicenter cross-sectional study of 40095 patients. *Phlebology* 2003; 3;18:110-122.
8. Bradbury A., Evans C., Allan P., Lee A., Ruckley C.V., Fowkes F.G.: What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *Br Med J* 1999; 7180; 318:353-356.
9. Ramelet A.A.: Mikrokrążenie a zaburzenia troficzne wywołane przewlekłą niewydolnością żylną. *Medicographia* 2001;13:28-33.
10. Thiery L.: Przewlekła niewydolność żylna (CVI) – problem medyczny, społeczny i ekonomiczny. *Medicographia* 1995; 1:5-9.
11. Adhikari A., Criqui M.H., Wooll V.: The epidemiology of chronic venous diseases. *Phlebology* 2000; 15:2-18.
12. Valencia I.C., Falabella A., Kirsner R.S., Eaglstein W.H.: Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 3;44:401-421.
13. Pakula D., Górski A.: Wybrane aspekty przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych. *Leki Współczesnej Terapii w Polsce* 2001; 5:44-48.
14. Rybak Z., Krasowski G., Stępień P., Tukiendorf A., Niewada M.: Opatrunki hydrokoloidowe w leczeniu przewlekłych owrzodzeń goleni pochodzenia żylnego-ocena skuteczności klinicznej oraz opłacalności farmakoekonomicznej. *Przegląd Flebologiczny* 2003; 1;11:1-6.

15. Simka M.: Socjoekonomiczne aspekty leczenia owrzodzeń żylnych podudzi. IV Kongres Polskiego Towarzystwa Flebologicznego 20-22.06.2003, Wrocław. Przegląd Flebologiczny 2003; 11;2:92 (abstract)
16. Pakula D., Blimel P., Kotala M., Michalak A., Joss A.: Postępy leczenia wrzodu goleni w materiale Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2001-2003. Przegląd Flebologiczny 2004; 12;4:149-152.
17. Trent J.T., Falabella A., Eaglstein W.H., Kirsner R.S.: Venous ulcers: pathophysiology and treatment options. *Ostomy Wound Manager* 2005; 5;51:38-54.
18. Szewczyk M.T., Jawień A., Kędziora-Kornatowska K., Cwajda J., Polak A.: Chory w podeszłym wieku z przewlekłym owrzodzeniem żylnym II. Zagrożenie depresją. *Przegląd Flebologiczny* 2006; 14;1:19-25.
19. Hamer C., Cullum N.A., Roe B.H.: Patients' perceptions of chronic leg ulcers. *J Wound Care* 1994; 2;3:99-101.
20. Belcaro G., Christopoulos D., Nicolaides A.N.: Lower extremity venous hemodynamics. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:628-645.
21. Jawień A., Migalski A.: Fizjologia i patofizjologia odpływu krwi żylniej oraz rola mikrokrążenia w chorobach żył. W: *Przewlekłe zaburzenia żylnie* (red. Jawień A.) Termedia Wydawnictwo, Poznań 2006;29-48.
22. Landis E.M.: Capillary pressure and capillary permeability. *Physiol Rev* 1934; 14:404-481.
23. Cheatle T.R. i wsp.: The pathogenesis of skin damage In venous disease: a review. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:115.
24. Kiesewetter H. i wsp. Chronic venous insufficiency; only a macro- or also a microangiopathy? *Clin Hemorheol* 1994; 14:65.
25. Oszkinis G., Gabriel M., Majewski W., Pukacki F.: Leczenie ran trudno gojących się. Blackhorse, Warszawa, 2006; 87-97.
26. Shireman P.R., McCarthy W.J., Pearce W.H.: Plasminogen activator levels are influenced by location and varicosity in great saphenous varicose vein. *J Vasc Surg* 1996; 24:719-724.
27. Kowalewski R., Sobolewski K.: Zawartość i aktywność kolagenazy I w ścianie żyłaków kończyn. *Przegląd Flebologiczny* 2004; 12;4:141-143.
28. Jawień A., Szewczyk M.T.: Patogeneza i obraz kliniczny owrzodzenia żylnego. W: *Przewlekłe zaburzenia żylnie* (red. Jawień A.). Termedia Wydawnictwo, Poznań, 2006; 151-160.
29. Ziąja K., Drażkiewicz T.: Patofizjologia systemowej regulacji układu żylnego. *Przegląd Flebologiczny* 1994; 1:5.

30. Mastej K., Gacka M., Adamiec R.: Ocena gojenia się owrzodzeń w przebiegu zespołu pozakrzepowego pod wpływem skojarzonej terapii sulodeksydem. *Przegląd Flebologiczny* 2004;12;4:131-134.
31. Fitridge R.A., Dunlop C., Raptus S., i wsp.: A prospective randomized trial evaluating the haemodynamic role of incompetent calf perforating veins. *Aust N Z J Surg* 1999;69:214-216.
32. Allegra C.: The role of microcirculation in venous ulcers. *Phlebology* 1994; 2:3.
33. Majno G.: *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World*. Cambridge: Harvard University Press, 1975;90.
34. Homans J.: The etiology et treatment of varicose ulcer of the leg. *Surg Gynecol Obstet* 1917; 24:300-311.
35. Pratt G.H.: Arterial varices: a syndrome. *Am J Surg* 1949; 77:456-460.
36. Browse N.L., Burnand K.G.: The case of venous ulceration. *Lancet* 1982; 8292;2:243- 245.
37. Moyses C., Cederholm-Williams S.A., Michel C.: Hemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *Int. J Micro Circ Clin Exp* 1987; 5:311-320.
38. Thomas P.R.S., Nash G.B., Dormandy J.A.: White cell accumulation in the dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J* 1988; 296:1693-1695.
39. Scurr H.J., Coldridge Smith P.D.: Pathogenesis of venous ulceration. *Phlebology suppl.* 1992; 1;9:S13-S16.
40. Ciecierski M.: *Obraz kliniczny przewlekłych zaburzeń żylnych*. W: *Przewlekłe zaburzenia żyłne* (red. Jawień A.). Termedia Wydawnictwo, Poznań 2006;151-160.
41. Negus D., Coleridge Smith P.D.: *Diagnostyka różnicowa owrzodzeń podudzi*. W: *Owrzodzenia podudzi-diagnostyka i leczenie* (red. Negus D., Coleridge Smith P.D., Bergan J.J.). Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2006;84-89.
42. Mekkes J.R., Loots M.A., Van Der Wal A.C., Bos J.D.: Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 2003; 148:388-401.
43. Adam D.J., Naik J., Hartshorne T., Bello M., London N.J.: The diagnosis and management of 689 chronic leg ulcerations in a single-visit assessment clinic. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:462-468.
44. Barwell J.R., Ghauri A.S.K., Taylor M.: Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2000; 15:49-52.
45. Bradbury A., Evans C., Allan P., Lee A., Ruckley C.V., Fowkes F.G.: What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *Br Med J* 1999;7180; 318:353-356.

- 46.Oszkinis G., Gabriel M., Majewski W., Pukacki F.: Leczenie ran trudno gojących się. Blackhorse, Warszawa 2006; 99-105.
- 47.Rybak Z.: Rekomendacje diagnostyczne i lecznicze w chorobach żył i naczyń chłonnych. Przegląd Flebologiczny 11 (suppl.1) 2003; S3-S5.
- 48.Ramelet A.A., Kern P., Perin M.: Żyłaki i teleangiektazje. Via Medica, Wydawnictwo Medyczne, Gdańsk 2004; 109-150.
- 49.Bergan J.J., Eklog B., Kistner R.L. i wsp.:Classification and grading of chronic venousdisease in the lower limbs. A consensus statement. J Cardiovasc Surg 1997; 38:437.
- 50.Rybak Z.: Rekomendacje diagnostyczne i lecznicze w chorobach żył i naczyń. chłonnych. Przegląd Flebologiczny 2003; 11 (suppl.1) S11.
- 51.Rybak Z.: Jak leczymy rany w Polsce? Magazyn Medyczny 2003; 8;97:11-13.
- 52.Simon D.A., Dix F.P., McCollum C.N.: Management of venous leg ulcers. Br Med J 2004; 328:1538-1362.
- 53.Wipke-Tevis D.D., Stotts N.S.: Nutrition, tissue oxygenation, and healing of venous leg ulcers J Vasc Nurs 1998; 16:45-56.
- 54.Szewczyk M.T., Jawień A.: Kompresjoterapia jako podstawowy element leczenia owrzodzeń żylnych. Leczenie Ran 2004; 1:1-4.
- 55.Rybak Z., Szyber P.: Miejsce kompresjoterapii, fizykoterapii oraz farmakoterapii w profilaktyce, leczeniu i utrwalaniu efektów leczenia niewydolności żylniej kończyn dolnych. Terapia 2000; 8: 58-64.
- 56.Szewczyk M.T., Jawień A.: (2006) Kompresoterapia w praktyce lekarza rodzinnego. W: Przewlekłe zaburzenia żylnie (red. Jawień A.). Termedia Wydawnictwo, Poznań 2006; 141-149.
- 57.Wiszniewski A., Meissner A.J., Jaškowiak W., Misiak A.: Kompresoterapia z użyciem dwóch opasek elastycznych w leczeniu żylnych owrzodzeń goleni-metoda bandażowania. IV Kongres Polskiego Towarzystwa Flebologicznego 20- 22.06.2003, Wrocław. Przegląd Flebologiczny 2003; 11;2:98 (abstrakt).
- 58.Ramelet A.A., Kern P., Perin M.: Żyłaki i teleangiektazje. Via Medica, Wydawnictwo Medyczne, Gdańsk 2004;153-163.
- 59.Szewczyk M.T., Jawień A.: Strategia TIME w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni. W: Przewlekłe zaburzenia żylnie (red. Jawień A.). Termedia Wydawnictwo, Poznań 2006; 141-149.
- 60.Moffatt C.J., Franks P.J.: Pierwotne gojenie owrzodzenia-opatrunki i ucisk. W: Owrzodzenia podudzi-diagnostyka i leczenie (red. Negus D., Coleridge Smith P.D., Bergan J.J.). Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2006;155-167.

61. Jawień A., Rybak Z., Cencora A., Szewczyk M.T., Górkiewicz-Petkow A., Oszkinis G.: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran w sprawie owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran* 2006; 3;4:103-112.
62. Czekalski P., Jurałowicz P., Modzelewski B., Markert R.: Opatrunki bioaktywne w leczeniu owrzodzeń. XIX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Flebologicznego 1-3.03.2007, Szczyrk. *Przegląd Flebologiczny* 2007; 15;1:31 (abstract).
63. Steed D.L.: Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995; 1;21:71-81
64. Cavorsi JP.: Venous ulcers of the lower extremities: current and newer management techniques. *Top Geriatr Rehabil* 2000; 16: 2: 24-34.
65. Żmudzińska M., Czarnecka-Operacz M.: Leczenie żylnych owrzodzeń podudzi – nowoczesne opatrunki. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2006; 3: 143-148.
66. Skórkowska-Telichowska K., Bugajska-Prusak A., Pluciński P., Rybak Z., Szopa J.: Fizjologia i patologia przewlekle niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej. *Dermatologia Praktyczna* 2009; 5: 15-29.
67. Gloviczki P., Yao J.S.T.: *Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum.* Arnold, London 2001.
68. Philips T., Dover J.S.: Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991; 6;25:965-987.
69. Graca M., Korczyński A.: Leczenie przewlekłych ran metodą ultradźwiękową – doniesienie wstępne. XVI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Flebologicznego i Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran 04-07.03.2004, Szklarska Poręba. *Przegląd Flebologiczny* 2004; 12;1:39 (abstract).
70. Mikulska U., Gryszkiewicz M., Waniek A., Modzelewski B., Markert R.: Wspomaganie leczenia owrzodzeń goleni promieniowaniem lasera helonowo-neonowego. XVI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Flebologicznego i Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran 04-07.03.2004, Szklarska Poręba. *Przegląd Flebologiczny* 2004;12;1:39 (abstract).
71. Berwecki A., Niżnik E., Spannauer A.: Wstępne wyniki oceny światła piler w leczeniu owrzodzeń podudzi. Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Flebologicznego 03-06.03.2005, Krynica. *Przegląd Flebologiczny* 2005; 13;1:30.
72. Taradaj J., Franek A., Cierpka L., Błaszczuk E., Taradaj A.: Wpływ elektrostymulacji wysokonapięciowej na proces gojenia owrzodzeń żylnych gojenia w okresie pooperacyjnym. IV Kongres Polskiego Towarzystwa Flebologicznego 20- 22.06.2003, Wrocław. *Przegląd Flebologiczny* 2003; 11;2:98 (abstrakt)

73. Kałuża G., Rybak Z., Skóra J., Szyber P.: Ozonoterapia miejscowa w leczeniu przewlekłych owrzodzeń żylnych kończyn dolnych. I Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej 26-28.04.2002, Kołobrzeg. *Acta Angiol* 2002; 8(suppl.): S90 (abstract).
74. Knefel G., Szymańska B., Kawecki M., Nowak M., Sieroń A., Majewski K.: Podstawy hiperbarycznej terapii tlenowej. *Leczenie Ran* 2006; 3;3:83-93.
75. Lees T.A., Lambert D.: Patterns of venous reflux in limbs with skin changes associated with chronic venous insufficiency. *Br J Surg* 1993; 6;80:725-728.
76. Tassiopoulos A.K., Golts E., Oh D.S., Labropoulos N.: Current concepts in chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 77:421-424.
77. Sethia K.K., Darke S.G.: Long saphenous incompetence as a cause of venous ulceration. *Br J Surg* 1994; 6;81:754-755.
78. Bradbury A.W., Stonebridge P.A., Callam M.J., Ruckley C.V., Allan P.L.: Foot volumetry and duplex ultrasonography after saphenous and perforating vein ligation for recurrent venous ulceration. *Br J Surg* 1993; 7;80:845-848.
79. Darke G., Penfold C.: Venous ulceration and saphenous ligation. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6:4-9.
80. Vin F., Chleir F., van Cleef J.F., Allaert F.A.: Évaluation d'une nouvelle technique ambulatoire de traitement des varices associant section et sclérothérapie des saphènes internes de gros calibre (technique 3S). *Phlébologie* 1994;3;47:723-728.
81. Franceschi C.: La cure hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire (CHIVA). *J Mal Vasc* 1992; 4;17:291-300.
82. Spitz G.A., Braxton J.M., Bergan J.J.: Outpatient varicose vein surgery with transilluminated powered phlebectomy. *Vasc Surg* 2000; 34:547-555.
83. Goldman M.P.: Closure of the great saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: preliminary 6-month followup. *Dermatol Surg* 2000; 26:105.
84. Min R.J., Khilnani N., Zimmet S.E.: Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:991-996.
85. Cavezzi A., Ricci S., Tessari L., Frullini A.: Sclerotherapy of varicose veins by mean of sclerosing foam according of Tessari's method. *Przegląd Flebologiczny* 2001; 9;2:17-21.
86. Rybak Z., Garcarek J., Korta K., Karasek M.: Sklerotyzacja niewydolnej żyły ostrzałkowej pianą pod kontrolą fluoroskopii-opis przypadku. *Przegląd Flebologiczny* 2004; 12;3: 113-117.
87. Głowiczki P., Cambira R.A., Rhee R.Y., Canton L.G., McKusik M.A.: Surgical technique and preliminary results of endoscopic subfascial division of perforating veins. *J Vasc Surg* 1996; 23:517-523.

88. De Rijcke P., Hop W., Wittens C.: Subfascial endoscopic perforating vein surgery as treatment for lateral perforating vein incompetence and venous ulceration. *J Vasc Surg* 2003; 38:799-803.
89. Raju S., Frederricks R.: Valve reconstruction procedures for nonobstructive venous insufficiency rationale, techniques and results in 107 procedures with two to eight year follow-up. *J Vasc Surg* 1998; 7:301-310.
90. Kjaer M.L., Jorgensen B., Karsmark T., Holstein P., Simonsen L., Gottrup F.: Does the pattern of venous insufficiency healding of venous leg ulcer after skin transpalntation? *Eur J Endovasc Surg* 2003; 4;25:562-567.
91. Jankūnas V., Samsanovičius D., Pundzius J., Rimdeika R.: The influence of the applied method of treatment upon the Speer of healing of venous leg ulcer and patient's quality of life. *Przegląd Flebologiczny* 2004;12;3:101-107.
92. O'Meara S.M., Cullum N.A., Majid M., Sheldon T.A.: Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001; 88:4-21.
93. Mastej K., Gacka M., Adamiec R.: Ocena gojenia się owrzodzeń w przebiegu zespołu pozakrzepowego pod wpływem skojarzonej terapii sulodeksydem. *Przegląd Flebologiczny* 2004; 12;4:131-134.
94. Sullivan G.W., Carter H.T, Noviek W.J., Mandel G.L.: Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immunol* 1988; 7;56:1722-1729.
95. Jull A.B., Waters J., Arroll B.: Pentoxifylline for treating leg ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4*. Chichester 2003; UK: John Wiley.
96. Gliński W., Chodyncka B., Roszkiewicz J. i wsp.: The beneficial augmentative effects of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an openmulticenter, controlled, randomized study. *Phlebology* 1999; 14:151-157.
97. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A.: Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc* 2005; 30:198-208.
98. Shoab S.S., Porter J.B., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D.: Effect of oral micronized purified flavonoid fraction (MPFF) treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg* 2000; 31:456-461.
99. Ayello E.A., Dowset E.,Schultz G.S., et al. TIME-heals all wounds. *Nursing* 2004;34(4):36-41.
100. Raudenbush S., Bryk A.: *Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods* (2nd ed.). Sage Publications, Thousand Oaks, CA 2001.
101. Cox D.R.: Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972; B, 34, 2: 187-220.

- 102.Cox D.R.: Note on grouping. *Journal of the American Statistical Association* 1957; 52, 280: 543-547.
- 103.MacQueen J.B.: Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Proceedings of 5-th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, Berkeley, University of California Press 1967; 1:281-297.
- 104.Nelzen O., Berqvist D., Linfhagen A.: The prevalence of chronic lower-limb ulceration has been underestimated: results of a validated population questionnaire. *Br J Surg* 1996, 83, 255-8.
- 105.Krasowski G., Tukiendorf A., Rybak Z., Majcherek J.: Ocena klasyfikacji CEAP jako skali porównawczej nasilenia zespołu pozakrzepowego. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2003; 75, 9, 828-843.
- 106.Łazarza GS, Cooper DM, Knighton DR, DJ Margolis, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definicje i wytyczne dla oceny rany i oceny leczenia. *Arch Dermatol* 1994; 130, 4, 489-93.
- 107.Staniszewski R., Stanisic M., Winckiewicz M., Majewski W., Zapalski S.: Przydatność przeszczepów skóry w leczeniu rozległych owrzodzeń żylnych. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2005; XXII, 2: 70–76.
- 108.Leu A.J., Leu H.-J., Franzeck U.K., Bollinger A.: Microvascular changes in chronic venous insufficiency-a review. *Cardiovasc Surg* 1995; 3:237-245.
- 109.Pascarella L., Schmid-Schönbein G.W.: Mikrokrążenie a owrzodzenie żyłne. W: *Owrzodzenia podudzi-diagnostyka i leczenie*(red. Negus D., Coleridge Smith P.D., Bergan J.J.). Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2006; 84-89.
- 110.Smith P.C.: Przyczyny uszkodzeń skóry i owrzodzeń kończyn w przebiegu przewlekłej choroby żyłnej. *Lower Extrem Wounds* 2006; 5;3:160-168.
- 111.Shields D.A., Andaz S.K., Abeysinghe R.D. i wsp.: Neutrophil activation in experimental ambulatory venous hypertension. *Phlebology* 1994; 9:119-124.
- 112.Marchel P., Schmid-Schönbein G.W.: Control of fluid shear response in circulating leucocytes by integrins. *Ann Biomed Eng* 2002; 30:333-343.
- 113.Peshen M., Lahaye T., Henning B. i wsp.: Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm Venereal* 1999; 79:27-32.
- 114.Mastej K., Gacka M., Adamiec R.: Przydatność oceny wybranych markerów aktywności immunologiczno-zapalnej śródbłonna naczyniowego w ustaleniach prognostycznych owrzodzeń żylnych podudzi. *Przegląd Flebologiczny* 2005; 13;1:3-7.
- 115.Murphy M.A., Joyce W.P., Condrom C., Bouchier-Hayes D.: A reduction in serum cytokine levels parallels healing of venous ulcers in patients undergoing compression therapy. *Eur J Vasc Medovasc Surg* 2002; 23:349-352.

116. Coleridge Smith P.D.: Leg ulcers: biochemical factors. *Phlebology* 2000; 15:156-161.
117. Kim I., Moon S.O., Kim S.H. i wsp.: Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor- κ B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001, 276, 7614-20.
118. Pappas P.J., You R., Rameshwar P. i wsp.: Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta 1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999; 3:1129-1145.
119. Drożdż W., Dolecki M., Bednarek M.: Wartość prognostyczna oznaczeń prozapalnych markerów w niewydolności żylniej. V Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Flebologicznego 01-03.06.2006, Bydgoszcz. *Przegląd Flebologiczny* 2006; 14;3:112 (abstract).
120. Drinkwater S.L., Smith A., Sawyer B.M., Burnand K.G.: Effect of venous ulcer exudates on angiogenesis in vitro. *Br J Surg* 2002, 89, 709-13.
121. Guillet G., Garcia C., Sassolas B. i wsp.: Anti-endothelial cell antibodies in chronic leg ulcers: prevalence and significance. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128:1301-1304.
122. Herouy Y., May A.E., Pronschlegel G. i wsp.: Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinase: implications for venous ulcer formation. *J Incest Dermatol* 1999; 111:822-827.
123. Kucharzewski M.: Metaloproteinazy macierzy a żyłne owrzodzenie podudzi. *Przegląd Flebologiczny* 2005; 13;6:269-274.
124. Takase S., Pascarella L., Bergan J.J., Schmid-Schönbein G.W.: Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:484-493.
125. Rogers A.A., Burnett S., Lindhiolm C. i wsp.: Expression of tissue-type and urokinase-type plasminogen activator activities in chronic venous leg ulcers. *Vasa* 1999; 28:101-105
126. I de la Torre J., Stadelmann W.: Wound Healing, Chronic Wounds. *emedicine from WebMD*. Artykuł poglądowy, konsensus specjalistów, ostatnia aktualizacja 26 maj 2006; <http://www.emedicine.com/plastic/TOPI477.HTM>
127. Austin K.F., Burakoff S.J., Rosen F.S., Strom T.B.: *Therapeutic Immunology*. Blackwell Science, London 2001.
128. Gaciong Z., Lasek W.: Immunomodulacja. W: *Immunologia* (red. Jakóbisiak M.). PWN, Warszawa 1998, 564-691.
129. Pączek L., Gaciong Z.: Zastosowanie kliniczne nowych leków immunosupresyjnych. *Klinika* 1995, 3, 43-50.
130. Schultz M., Zhang R., Eggert H. i wsp.: Distinct proteins interacting with the glucocorticoid receptor. *Z. Rheumatol* 2000; 59: (Suppl. 2): II/6-11.

- 131.Reichardt H.M., Tuckermann J.P., Bauer A., Schütz G.: Molecular genetics Dissection of glucocorticoid receptor function in vivo. *Z. Rheumatol* 2005; 9 (Suppl. 2): II/1-5.
- 132.Buttgereit E.: Mechanisms and clinical relevance of nongenomic glucocorticoid actions. *Z. Rheumatol* 2000; 59 (Suppl 2): II/119-23.
- 133.Mackiewicz S.: Glikokortykosteroidy- mity i fakty. *Reumatologia* 2007; 45; 4: 198-204.
- 134.Güven A., Gülümster O., Ozgen T. :Cushing's syndrome and adrenocortical insufficiency caused by topical steroids: misuse or abuse? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1173-82.
- 135.Valamanesh F., Torrigilia A., Savoldelli M. I wsp.: Glucocorticoids induce retinal toxicity through mechanisms mainly associated with paraptosis. *Mol Vis* 2007; 13: 1746-57.
- 136.Vejchapipat P., Passakonnirin R., Sookpotarom P. I wsp.: High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 2102-5.
- 137.Horst-Sikorska W. :Steroidoterapia – korzyści i zagrożenia. *Przew Lek* 2008; 1: 133-136.
- 138.Hellmann D.B., Stone J.H.: Small and medium vessel primary vasculitis. W: *Clinical immunology principle and practice*. Wyd. 2.(red. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T., Kotzin B.L., Schroeder H.W. Jr.). Mosby, London 2001, 67.1 – 67.24.
- 139.Jabłońska S., Chorzelski T.: *Choroby skóry*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
- 140.Gliński W.: *Wyprysk. Etiopatogeneza*. W: *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. (red. Gliński W., Rudzki E.) Czelej, Lublin 2002, 473 – 475.
- 141.Langner A.: Postępowanie terapeutyczne w wyprysku. *Przew Lek* 2000; 9, 78-92.
- 142.Burnard K.,Clemenson G.,Morland M. Venous lipodermatosclerosis: Treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression. *Br Med. J* 1980; 5:7.
- 143.McMullin GM., Watkin GT., Coleridge Smith PD., Scurr JH. Efficacy of fibrinolytic enhancement with stanozolol in the treatment of venous insufficiency.*Aust N Z J Surg*. 1991;61,4:306-9.
- 144.Panfilis G.De,Ghidini A., Graifemberghi S., Barlati S., Zoppi N., Colombi M. Dexamethasone-induced healing of chronic leg ulcers in a patient with defective organization of the extracellular matrix of fibronectin. *British Journal of Dermatology* 2000; 142:166–170.
- 145.Verneuil L., Bekolo R Ze, Dompmartin A., Comoz F., Marcelli C., Leroy D. Efficiency of colchicine and corticosteroids in a leg ulceration with cholesterol embolism in a woman with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42, 8: 1014-1016.
- 146.Enoch S., Grey J.E., Harding K.G.ABC of wound healing. Non-surgical and drug treatments. bmj.com.17.04.2006.

147. Falanga V., Brown H., Pardes J., Kirsner R.S. Leg ulceration due to the antiphospholipid syndrome: successful treatment with intralesional corticosteroids and failure of prolonged stanozolol therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1994; 3, 2:174-177.
148. Cañas C.A, Durán C.E, Bravo J.C, Castaño D.E, Tobón G.J. Leg ulcers in the antiphospholipid syndrome may be considered as a form of pyoderma gangrenosum and they respond favorably to treatment with immunosuppression and anticoagulation. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1253-1257.
149. Reddy V., Dziadzio M., Hamdulay S., Boyce S., Prasad N., Keat A. Lupus and leg ulcers—a diagnostic quandary. *Clinical Rheumatology* 2007; 26, 7: 1173-1175.
150. Ramundo J.M. Pyoderma Gangrenosum and Leg Ulcers Associated With Vasculitis: Importance of Addressing the Underlying Disease Process When Treating Inflammatory Wounds. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing* 2006; 33 (1): 80-81
151. Falanga V. Stanozolol in treatment of leg ulcers due to cryofibrinogenaemia. *The Lancet* 1991; 338:347-348
152. Limbowski M., Zieliński A. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2:4.
153. Rathbun S.W., Kirkpatrick A.C.: Treatment of chronic venous insufficiency. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007; 9: 115-126
154. Kaszuba A., Trznadel-Budźko E. Owrzodzenia podudzi w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej – leczenie dermatologiczne. *Przew Lek* 2003, 6, 11/12, 41-45
155. Isaksson M, et al.: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG *Contact Dermatitis*, 2000, 42: 27-35.
156. Isaksson M, et al.: Patch testing with budesonide in serial dilutions. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis*, 2000, 42: 352-4.
157. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH: Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995, 33: 149-51.
158. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH: The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol* 1999, 141: 863-6.
159. English JSC: Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol* 2000, 25: 261-264.

9. KWESTIONARIUSZE I ZAŁĄCZNIKI

9.1. PISMO PRZEWODNIE DO ANKIETY

Szanowna Pani

Szanowny Panie

W związku z prowadzonymi badaniami i opracowywaniem materiałów naukowych dotyczących leczonych w moim Gabinetcie pacjentów z owrzodzeniami powstałymi w przebiegu przewlekłej choroby żylnych kończyn dolnych, zwracam się z gorącą prośbą o wypełnienie załączonej ankiety z pytaniami dotyczącymi owrzodzeń łąeni i Pani/Pana oceny efektów ich leczenia.

Otrzymaane dane umożliwią przeprowadzenie analizy i ocenę wielu bardzo ważnych zagadnień związanych z leczeniem i zapobieganiem nawrotom żylnych owrzodzeń kończyn dolnych.

Głęboko wierzę, że wyniki uzyskane z tak przeprowadzonych badań przyczynią się lepszemu poznania przyczyn i opracowania skutecznych sposobów zapobiegania i leczenia tego schorzenia zarówno u Pani/Pana jak i przyszłych pacjentów.

Wartość otrzymanych wyników w głównej mierze zależeć będzie od rzetelności i szczerości w wypełnieniu przez Panią/Pana załączonej ankiety, za co z góry bardzo dziękuję!!!

Pragnę zapewnić, że dane uzyskane z ankiet będą wykorzystane tylko i wyłącznie do celów prowadzonego badania naukowego i nie będą nikomu udostępniane.

Pani/Pana udział w badaniu polegać będzie na wypełnieniu i odesłaniu ankiet wraz z oświadczeniem dotyczącym zgody na udział w badaniu i na przetwarzanie danych osobowych (w załączonej, zaadresowanej kopercie).

W przypadku wątpliwości dotyczących pytań zawartych w ankiecie proszę o kontakt telefoniczny ze mną.

Numery telefonów: 077-453-91-30 lub 0604-444-385.

Bardzo dziękuję za poświęcony czas i zrozumienie wagi problemu

Z poważaniem

Lek. med. Edward Chorążka

9.2. ANKIETA SZCZEGÓLOWA

Proszę zakreślić lub wpisać właściwą odpowiedź:

1. Dane osobowe ankietowanego:

Imię i nazwisko:.....

Data urodzenia:.....Płeć: K / M

Adres zamieszkania - ulica:.....Nr.....

- miejscowość: miasto / wieś (proszę zakreślić)

Wykształcenie: a) podstawowe b) średnie c) wyższe

Wykonywany zawód: obecnie

wcześniej

emerytura (od kiedy)

2. Tryb życia codziennego:

a) bardzo aktywny b) przeciętny c) siedzący

3. Wzrostcm Wagakg

4. Palenie tytoniu:

a) nigdy nie paliłem/am b) obecnie nie palę; paliłem/am wcześniej przezlat

c) palę do 10 papierosów dziennie d) palę 10-20 papierosów dziennie

e) palę powyżej 20 papierosów dziennie

5. Choroby przewlekłe (proszę zaznaczyć te, które u Pani/Pana występują):

a) nadciśnienie tętnicze

b) choroba niedokrwienna serca

c) przebyty zawał serca

d) przebyty udar mózgu

e) choroby układu krzepnięcia krwi (jakie)

f) czerwienica

g) choroby nowotworowe

6.Przebyte urazy kończyn dolnych (złamania, zwichnięcia, wykręcenia stawów, silne stłuczenia) wymagające unieruchomienia gipsowego:

- **Prawa kończyna dolna** a) brak urazów b) jednokrotnie c) dwukrotnie d) wielokrotnie

- **Lewa kończyna dolna** a) brak urazów b) jednokrotnie c) dwukrotnie d) wielokrotnie

7.Leżenie w łóżku powyżej 5 dni (spowodowane urazem, operacją, udarem mózgu lub inną ciężką chorobą)

a) TAK b) NIE

8.Choroby żył kończyn dolnych:

-Żyłaki: a) nie występowały b) są obecne

od (którego?)roku życia a) prawej b) lewej c) obu kończyn dolnych

-Operacje żyłaków (rok operacji, której kończyny?, w oddziale chirurgicznym czy ambulatoryjnie?).Jeżeli się odbyły proszę o krótki opis:

.....

-Zapalenia żył: a) nie chorowałem/am b) przebyłem/am zapalenie żył:

Prawej kończyny dolnej:

a) jednokrotne b) 2-3 -krotne c) częściej niż 3 razy

Dotyczyły żył: a) powierzchownych b) głębokich c) nie wiem

Lewej kończyny dolnej:

a) jednokrotne b) 2-3 –krotne c) częściej niż 3 razy

Dotyczyły żył: a) powierzchownych b) głębokich c) nie wiem

Czy zapalenie żył było potwierdzone badaniem USG?

a) tak b) nie

-Zatorowość płucna: a) nie chorowałem/am b) przebyłem/am zatorowość płucną

Data leczenia szpitalnego(rok):

-Róża: a) nie chorowałem/am b) przebyłem/am różę

Prawej kończyny dolnej:

a) jednokrotnie b) 2-3 –krotnie c) częściej niż 3 razy

Lewej kończyny dolnej:

a) jednokrotnie b) 2-3 – krotnie c) częściej niż 3 razy

9.Krewni pierwszego stopnia(ojciec, matka, brat, siostra) chorują/chorowali na:

a) żyłaki kończyn dolnych (kto?)

b) zapalenia żył kończyn dolnych(kto?)

c) owrzodzenia podudzi (kto?)

10. Dane dotyczące kobiet:

- a) daty porodów:
- b) hormonalne leki antykoncepcyjne TAK / NIE przez ile lat.....
- c) hormonalna terapia zastępcza TAK / NIE przez ile lat

11. Owrzodzenia podudzi:

-Data pojawienia się pierwszego owrzodzenia

-Owrzodzenie pojawiło się:

- a) po urazie(zranienie, stłuczenie, obtarcie, itp) b) bez związku z urazem

-Owrzodzenia dotyczyły podudzi:

- a) tylko prawego b) tylko lewego c) obu jednocześnie
- d) na przemian prawego lub lewego podudzia

-Ilość nawrotów owrzodzeń poprzedzających zgłoszenie się Pani/Pana do mojego Gabinetu (w miarę możliwości proszę o podanie dat i czasu trwania nie zagojonych ran):

a) Prawa kończyna dolna

b) Lewa kończyna dolna

-Lekarz leczący owrzodzenie przed zgłoszeniem się Pani/Pana do mojego Gabinetu:

- a) lekarz rodzinny (POZ) b) dermatolog c) chirurg ogólny d) chirurg naczyniowy
- e) lekarz innej specjalizacji(jakiej?) f) leczyłem/am się sam/sama

-Zastosowane leczenie owrzodzenia przed zgłoszeniem się Pani/Pana do mojego Gabinetu (o ile będzie to możliwe proszę o podane nazw i dawek stosowanych leków):

a)leczenie szpitalne (jaki oddział, daty hospitalizacji)

b) leczenie uciskiem(bandaże elastyczne, podkolanówki lub pończochy uciskowe TAK / NIE

c) leki podawane doustnie(Venoruton, Detralex, Otrex, Phlebodia, Calcium Dobesilate, Polfilina, inne)

d) zastrzyki podawane podskórnice

e) leki i opatrunki stosowane na owrzodzenie

f) inne sposoby leczenia (jakie?)

12. Czy zastosowane przeze mnie leczenie spowodowało:

- a) brak zagojenia owrzodzenia
- b) niewielkie zmniejszenie się owrzodzenia
- c) prawie całkowite zagojenie się owrzodzenia
- d) całkowite zagojenie się owrzodzenia

9.3. OŚWIADCZENIE BADANEGO

Nazwisko i imię osoby badanejlat.....
 Adres

Temat badań: Zastosowanie sterydowych leków przeciwzapalnych w leczeniu owrzodzeń podudzi na tle przewlekłej choroby żylniej

Zgoda na udział w badaniach

Niniejszym oświadczam, że zostałem/am szczegółowo poinformowany/na o sposobie przeprowadzenia badań i moim w nich udziale. Rozumiem, na czym polegają badania i do czego jest potrzebna moja zgoda.

Zostałem/am poinformowany/na, że mogę odmówić uczestnictwa w badaniach w trakcie trwania realizacji projektu badawczego.

Wyrażam świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniach.

.....
 podpis badacza
 lek.med. Edward Chorążka

.....
 podpis badanego

Zgoda na przetwarzanie danych

Niniejszym oświadczam, że wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w zakresie niezbędnym do realizacji projektu badawczego, w którym biorę udział. Pozyskane dane mają charakter poufny. W pracy naukowej, jaka powstanie po ich przetworzeniu, nie będzie możliwa identyfikacja osoby badanej.

.....
 podpis badacza
 lek. med. Edward Chorążka

.....
 podpis badanego

10. STRESZCZENIE

Owrzodzenia żyłne to ubytki skóry właściwej i tkanki podskórnej, które uległy martwicy w następstwie przewlekłej choroby żyłnej, powstałej w wyniku nadciśnienia żylnego spowodowanego niewydolnością zastawek, niedrożnością żył lub obu tych elementów łącznie. Stanowią one najcięższą manifestację przewlekłej niewydolności żyłnej. Częstość ich występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Zmiany w makrokrążeniu doprowadzają do zaburzeń mikrokrążenia i aktywacji mechanizmów zapalnych powodujących uszkodzenie tkanek. Choroba, mimo że nie częsta, stanowi wyzwanie dla lekarza ze względu na swój długotrwały i nawrotowy przebieg, jest źródłem frustracji specjalistów różnych dziedzin i pacjentów, ponieważ proces leczenia trwa zwykle długo.

W patologii żylnych owrzodzeń podudzi kluczową rolę odgrywa proces zapalny będący konsekwencją nadciśnienia żylnego. Leki sterydowe mają silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe, zmniejszają obrzęk i objawy uczuleniowe. Te przesłanki skłoniły mnie do ogólnego zastosowania steroidów w terapii owrzodzeń żylnych oraz próby znalezienia odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy leczenie steroidami podawanymi ogólnie wpływa na szybkość gojenia żylnych owrzodzeń goleni?
2. Jaki wpływ wywiera leczenie steroidem na obrzęk kończyny z owrzodzeniem?
3. Jaki wpływ na tempo gojenia się ran żylnych mają wiek pacjenta, w którym ujawniła się choroba żylna oraz owrzodzenie, czas trwania choroby żyłnej do momentu pojawienia się owrzodzenia?
4. Czy w gojeniu się owrzodzeń goleni można wyróżnić okresy oraz w jakim stopniu ulegają one modyfikacji pod wpływem leczenia steroidowego?

Analizą objęto 138 chorych z żylnymi owrzodzeniami goleni leczonych ambulatoryjnie w moim gabinecie chirurgicznym. Okres obserwacji zawiera się pomiędzy marcem 1997 roku a marcem 2008 roku. W analizowanej grupie znalazło się 41 mężczyzn i 97 kobiet. Zdecydowałem się traktować każdy przypadek owrzodzenia jako odrębny epizod i nie wyodrębniłem grupy z owrzodzeniami nawrotowymi. Ogółem obserwacji poddano 210 epizodów chorobowych. W 140 przypadkach w leczeniu zastosowałem betametazon. Grupę kontrolną stanowiło 70 przypadków nie leczonych steroidem. Wszyscy pacjenci w trakcie obserwacji stosowali kompresjoterapię, co było warunkiem włączenia do badania. Z badania wyłączone także chorych, u których istniała inna niż żylna przyczyna owrzodzenia (miażdżyca, cukrzyca, choroby tkanki łącznej, etiologia mieszana).

Zasadniczym celem badania była ocena wpływu stosowanej ogólnie, w sposób pulsacyjny, betametazonu na szybkość gojenia owrzodzeń żylnych. Do leczenia betametazonem zakwalifikowano pacjentów z dużą powierzchnią owrzodzenia i/lub z nasilonym odczynem zapalnym. Preparat podawano domięśniowo początkowo 2-3 dawki w odstępach tygodniowych, następnie jeden raz na dwa tygodnie, wydłużając odstępy między iniekcjami. We wszystkich przypadkach stosowanym preparatem był Diprophos®.

U wszystkich chorych wykonano badanie USG duplex-doppler celem oceny zmian w układzie żylnym kończyn dolnych. Przy każdorazowej wizycie wykonywano pomiaru pola powierzchni ran oraz obwodów goleni w określonych miejscach.

Jako punkt początkowy obserwacji przyjęto moment zgłoszenia się pacjenta do gabinetu. Zastosowanie pojęcia „szybkości” gojenia rany w miejsce „czasu gojenia rany” pozwoliło na zbudowanie modeli statystycznych i porównywanie efektów terapii niezależnie od pierwotnej wielkości owrzodzenia.

Analizę badanych zmiennych w aspekcie pojedynczych i złożonych efektów zmiennych objaśniających przeprowadzono przy wykorzystaniu tzw. hierarchicznego modelowania liniowego. Oceniano zmianę powierzchni owrzodzeń i obrzęków podudzi w czasie leczenia steroidowego i niesteroidowego dla wszystkich przypadków zachorowań, oraz w rozbiciu na płeć i stronę. Postęp gojenia ran oznaczono w jednostce $\text{cm}^2/\text{tydzień}$, obliczano procentowy ubytek obwodów podudzi w trakcie leczenia. Porównań międzygrupowych uzyskanych wartości tempa zagojeń ran dokonano przy pomocy testu t-Studenta dla wszystkich wielkości ran, a także osobno dla ran przy pierwszej wizycie lekarskiej o powierzchni: do 1 cm^2 , od 1 do 10 cm^2 i powyżej 10 cm^2 .

Przeanalizowano wpływ takich parametrów jak wiek chorego przy pierwszych objawach choroby żylnnej, wiek przy pojawieniu się owrzodzenia, czas trwania choroby żylnnej do chwili powstania rany goleni oceniając ich wpływ na szansę wcześniejszego zagojenia. W analizie tej posłużono się zaadoptowanym modelem regresji Coxa.

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono trzykrotnie szybsze tempo gojenia się owrzodzeń w grupie chorych leczonych betametazonem. U mężczyzn proces ten przebiega znacznie szybciej niż u kobiet. Wolniej goiły się owrzodzenia zlokalizowane na prawych goleniach. Podany ogólnie steroid spowodował szybszą redukcję obrzęku objętych procesem chorobowym kończyn.

W pracy wykazano, że szansa szybszego zagojenia się owrzodzenia maleje wraz z czasem trwania choroby żylnnej oraz wiekiem chorego w chwili pojawienia się tego powikłania.

Potwierdzono występowanie dwóch etapów gojenia się ran żylnych. Udowodniono, że początkowo szybko zmniejsza się ich powierzchnia (faza dynamiczna) natomiast po kilku tygodniach tempo gojenia wyraźnie zwalnia (faza statyczna). Zastosowanie betametazonu wpływa na przyśpieszenie gojenia w obu tych okresach.

Chorzy leczeni serydem podanym domięśniowo zgłaszali szybkie ustępowanie dolegliwości-
świądu, pieczenia skóry, bólów rany.

Uzyskane wyniki pozwoliły na postawienie następujących wniosków:

- 1.Ogólne, pulsacyjne zastosowanie soli betametazonu u chorych z żylnymi owrzodzeniami goleni istotnie przyspiesza gojenie się ran.
- 2.W trakcie leczenia występuje redukcja obrzęku podudzi z owrzodzeniami. Zmniejszenie obrzęku następuje znamienne szybciej w przypadku leczenia steroidowego.
- 3.Wiek chorego w momencie pojawienia się owrzodzenia oraz czas, jaki upłynął od początku choroby żylny do powstania rany zmniejszają szansę wcześniejszego zagojenia się owrzodzenia.
- 4.W gojeniu owrzodzeń żylnych goleni można wyróżnić dwie fazy: pierwszą – dynamiczną, w trakcie której powierzchnia rany szybko się zmniejsza, oraz drugą - statyczną o wolniejszym tempie jej zmniejszania. Leczenie steroidami wpływa statystycznie istotnie na przyspieszenie gojenia w obu tych okresach.

11. SUMMARY

Venous ulcerations are defects of the cutis and subcutis that have necrotized as a result of chronic venous insufficiency caused by venous hypertension following valve regurgitation, venous occlusion or both conditions occurring simultaneously. The term 'ulceration' was introduced by Galen, who referred with this term to wounds that would not heal within 28 days. Ulcerations constitute the most severe symptoms of chronic venous insufficiency and they become more prevalent with age. Abnormalities in macrocirculation lead to microcirculation disorders and activation of inflammatory mechanisms, which in turn result in tissue damage. This condition, though not particularly common, presents a serious challenge for physicians due to its chronic and recurring course and is a cause of frustration for specialists from various fields of expertise as well as patients, because treatment usually takes a long time.

The inflammatory process resulting from venous hypertension plays a crucial role in the pathology of venous ulcerations of the lower limbs. Steroids prove strongly anti-inflammatory and analgesic in such circumstances and they reduce swelling and allergic reaction. That is why in treating venous ulceration I decided to resort to general application of steroids and to try to find answers to the following questions:

1. Does general application of steroids have any impact on the length of the healing period in the case of venous ulceration of the lower limbs?
2. What is the impact of steroid treatment on swelling of the ulcerated limb?
3. What is the impact of the patient's age at which the aberrant venous disease and ulceration reveal themselves, and the length of the venous disease since the appearance of ulceration on the rate of healing of venous wounds?
4. Is it possible to distinguish any stages in the healing of ulcerations of the lower limb and if so then to what extent do they respond to steroid treatment?

For the purposes of this study I have analyzed 138 patients treated on an outpatient basis in my surgery for lower limb ulcerations. The observation period began in March, 1997 and ended in March, 2008. The studied group consisted of 41 male and 97 female patients. I decided to treat every case of ulceration as a separate episode and thus chose not to single out a group of patients who suffered from recurring ulcerations. The total of 210 episodes were studied. In 140 cases patients were administered betamethasone. The control group consisted of 70 patients who would not be treated with steroids. All patients undergoing observation were treated with compressotherapy, which was one of the conditions for their inclusion in the study. Patients suffering from ulcerations

resulting from non-venous diseases, such as arteriosclerosis, diabetes, connective tissue diseases, or mixed etiology, were excluded from the study.

The primary goal of the study was to ascertain the impact of general, pulsating application of betamethasone salt on the rate of healing of venous ulcerations. Patients qualifying for betamethasone treatment were those with large skin areas affected with ulceration and/or severe inflammatory reaction. The solution was administered intramuscularly, first with 2-3 doses every week and then once every two weeks, extending the intervals between injections until. In all cases, patients were administered Diprophos®.

All patients underwent duplex - doppler USG examination in order to ascertain any changes initiated in the venous system of the lower limbs. Upon every visit to the surgery, measurements were taken of the patients' ulcer-affected areas and the circumference, in predetermined places, of their lower limbs.

The departure point for each study was the time of the patient's initial visit to the surgery. Substituting the term "length of the healing process" with "rate of the healing process" allowed for building statistical models and comparing effects of the therapy regardless of the initial extent of ulcerations.

The analysis of the variables with respect to singular and multiple effects of explanatory variables was performed in accordance with the so-called hierarchical linear modeling (HLM). The purpose of the analysis was to ascertain the changes in both ulcer-affected areas and swelling of the lower limbs during steroid and non-steroid treatment for all treated cases as well as individual sexes and sides. Progress of wound-healing was expressed in cm^2/week and determined on the basis of percentage decrease in circumference of the lower limb in patients undergoing treatment. Intergroup comparisons of the gathered rates of wound-healing were made for all sizes of wounds by means of Student's t-test as well as individually during the initial visit to the surgery for each wound in the following ranges: up to 1 cm^2 , from 1 to 10 cm^2 , and above 10 cm^2 .

The following characteristics were analyzed in respect to their possible impact on prospects for earlier wound-healing: patients' age at the first manifestation of venous disease symptoms and then at the first manifestation of ulcerations as well as duration of venous disease since the first appearance of lower limb wounds. Cox regression model was adopted for the purposes of said analysis.

Its results revealed that the rate of wound-healing in patients treated with betamethasone was three times as fast. The healing process was much faster in men than in women. Ulcerations located on the left lower limbs took more time to heal. General application of steroids resulted in faster reduction of swelling in the disease-affected lower limbs.

It has been demonstrated in this work that prospects for faster wound-healing diminish with the length of venous disorders and patients' age at the time of manifestation of said condition. Division into two stages in the healing process of venous wounds has been corroborated. It has been demonstrated that initially the area of disease-affected tissue decreases rapidly (the dynamic phase). With the lapse of a few weeks, however, the rate of wound-healing decreases substantially (the static phase). Administration of betamethasone accelerates wound-healing at both stages.

Patients treated with said steroid administered intramuscularly reported rapid subsiding of the following: itching, burning skin sensation, and pain in the wounds.

Results obtained from the study allow for the following conclusions:

1. General, pulsating application of betamethasone salt in patients with venous ulcerations in the lower limbs substantially accelerates wound-healing.
2. Reduction of swelling in the ulcer-affected lower limbs can be observed during treatment. Decrease in swelling takes place noticeably faster in patients treated with steroids.
3. The patients' age at the time of manifestation of ulcerations as well as the time elapsed since the appearance of venous disease diminish the prospects for faster wound-healing.
4. Two stages can be distinguished in the process of healing of lower limb ulcerations. First the dynamic stage, during which the ulcer-affected areas decrease rapidly, and then the static stage, characterized by a slower rate of healing. Steroid treatment is statistically significant for faster wound-healing in both stages.