

## TRATAMENTUL COMPLEX AL INSUFICIENȚEI VENOASE CRONICE - IMPORTANȚA HEPARINEI TOPICE LIPOZOMALE

OANA ANDREIA COMAN\*, V. BENEĂ\*\*, SIMONA ROXANA GEORGESCU\*

București

### Rezumat

Prin incidența crescută și polimorfismul manifestărilor clinice, de la cele mai simple la complicații severe, insuficiența venoasă cronică (IVC) este o afecțiune care merită o atenție deosebită din partea medicului terapeut.

Articolul de față prezintă date generale privind tratamentul complex al IVC, urmate de o descriere amănunțită a superiorității formelor galenice ce conțin heparina înglobată în lipozomi (Via-tromb forte spray gel).

**Cuvinte cheie:** insuficiența venoasă cronică, lipozomi, heparină.

### Summary

Due to its high incidence and its clinical polymorphism, from the simple local symptoms to severe complications, chronic venous insufficiency (CVI) is a disease that deserves a special attention from the clinical practitioner.

This article presents general data concerning the complex treatment of CVI and focuses on the detailed description of the superiority of topical galenic formula which contains heparin included in liposomes (Via-Tromb forte spray gel).

**Key words:** chronic venous insufficiency, liposomes, heparine.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 15-17

**Insuficiența venoasă cronică (IVC)** este o afecțiune din ce în ce mai des întâlnită în prezent, fiind întâlnită la aproximativ 50% din populația globului, respectiv la 32% dintre români. Are manifestări clinice variate, de la cele mai ușoare până la complicații ce afectează serios calitatea vieții persoanelor afectate.

Simptomele cele mai simple, care pot orienta spre existența unei tulburări de circulație venoasă la nivelul membrelor inferioare, sunt *senzațiile de gambe dureroase, grele, umflate sau „neliniștite”*. Aceste simptome sunt influențate negativ de ortostatism și de schimbările climatice. Ele alterează semnificativ calitatea vieții unui număr

mare de femei, deoarece acestea sunt mai des afectate. Totuși, din punct de vedere hemodinamic, nu se întâlnesc anomalii ale sistemului venos superficial și profund al membrelor inferioare, iar patogenia acestui sindrom rămâne necunoscută.

O manifestare mai serioasă a IVC o reprezintă *tromboza venoasă superficială (TVS)* cunoscută și sub denumirea de *tromboflebită*, care uneori se poate complica cu *tromboză venoasă profundă (TVP)*. Factorii de risc pentru apariția acestei complicații, care la rândul său poate avea consecințe nefaste (tromboembolii în teritoriul pulmonar), sunt: sedentarismul, ortostatismul

\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, Spitalul Clinic de Dermatovenerologie „Prof. Dr. S. Longhin” București.

\*\* Centrul Dermatovenerologic, Spitalul Clinic de Dermatovenerologie „Prof. Dr. S. Longhin” București.

static, imobilizarea prelungită, sarcina și perioada postpartum, utilizarea contraceptivelor orale, obezitatea și nu în ultimul rând factorii ereditari cu transmitere autozomal dominantă, incriminați în 50-80% din cazurile de varice primare (esențiale).

**Tratamentul IVC** este complex și depinde de gravitatea manifestărilor clinice. Rezultate foarte bune se obțin prin *repaus la pat în clinostatism*, minim 3-4 zile, deoarece favorizează circulația de întoarcere venoasă. Deși poate fi considerată cea mai ușoară metodă terapeutică este și cea mai eficientă, cu toate că de multe ori este neglijată sau subestimată. Alături de poziția clinostatică, declivă, se recomandă *tratamentul local compresiv*, cu conținție elastică, realizat prin purtarea de ciorapi sau feșe elastice, care scad staza venoasă.

*Tratamentul igienic* este la fel de important deoarece se adresează de multe ori factorilor favorizanți și agravanți ai IVC. Se recomandă luarea unor măsuri privind profesiunea (evitarea ortostatismului static prelungit, a căratului greutăților și adoptarea, în pauzele de lucru, a pozițiilor clinostatice sau cel puțin cu gambele la orizontală).

Trebuie evitată expunerea la soare precum și îmbrăcămintea călduroasă și strâmtă.

Se pot adopta și anumite *măsuri de favorizare a întoarcerii venoase*, cum ar fi:

- evitarea șosetelor strâmte, cu elastice sau jartiere;
- purtarea încălțămintei cu toc mijlociu;
- odihnă cu gambele ridicate cu aproximativ 5-15 cm față de planul toracelui;
- gimnastică medicală specifică dimineața și seara;
- mers pe jos, cel puțin 2-3 km pe zi, după aplicarea conținției elastice la nivelul membrelor inferioare;
- practicarea anumitor sporturi (înot, ciclism, jogging, dans) și nu a tenis-ului, echitației sau gimnasticii aerobice;
- vacanță în zone de munte sau deal, nu la mare;
- masaj terapeutic;
- corectare ortopedică a piciorului plat.

Pe lângă acestea, un *tratament balnear* adecvat poate ameliora simptomele IVC.

În cazul unor situații acute, cu risc de complicații importante, *tratamentul medicamentos local* sau *general* este esențial. Acesta este menit să

completeze măsurile de igiena vieții și a profesiei menționate anterior. În IVC necomplicată se pot administra pe cale generală *flebotonice* (Detralex, Cyclo 3 Fort, Endotelon, Rutozid, Tarosin). În tromboflebitele simple se pot adăuga *antiinflamatoare nesteroidiene*, iar în cazuri complicate cu tromboză venoasă profundă cu risc embolic, este indicat un *tratament sistemic anticoagulant* și, eventual, *antiagregant*. Ca anticoagulante se pot da heparinele clasice (sodice) administrate intravenos, heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH) administrate subcutanat sau anticoagulantele orale (acenocumarol, warfarină), iar ca antiagregante se utilizează cel mai frecvent acidul acetilsalicilic. Deși heparinele au greutate moleculară mică sunt cele mai convenabile ca terapie adjuvantă în tromboza venoasă superficială (TVS) cu risc crescut (6,7,9,11), totuși nu sunt dovezi clare privind eficacitatea lor reală în terapia TVS. Rațiunea utilizării heparinelor este acțiunea lor inhibitoare asupra cascadei de coagulare a sângelui. Prin complexarea cu antitrombina III, heparina catalizează inactivarea trombinei și a factorilor IXa, Xa, XIa și XIIa.

Heparina are în plus și un efect de tip fibrinolitic precum și antiinflamator, cu creșterea perfuziei sanguine la nivel tisular și prevenirea edemelor. Acestea explică efectul analgezic ca și favorizarea procesului de vindecare după traumatisme minore sau tromboflebite superficiale.

Prin împiedicarea formării trombinei și a celorlalți factori ai coagulării, heparina poate preveni extensia trombusului din sistemul venos superficial în cel profund. În ultimii ani (8) tot mai multe studii afirmă că prevenția tromboflebitei profunde s-ar putea face, cu rezultate comparabile, prin utilizarea locală a unui gel concentrat cu heparină față de un tratament injectabil pe cale subcutanată cu heparină. S-a dovedit (5) că heparina încapsulată în lipozomi are o penetrație transcutanată mai bună față de heparina înglobată în excipienți uzuali și un efect anticoagulant de durată mai lungă datorită eliberării gradate a heparinei din lipozomi (10). Lipozomii au fost descriși în 1964 de Bangham (3); sunt vezicule apoase mărginite la exterior de una sau mai multe membrane duble de tip fosfolipidic, cu dimensiuni între 25 nm și câțiva μm. Substanțele active hidrofile se pot dizolva în

volumul apos, iar substanțele lipofile pot intra în interacțiune cu acizii grași din membrană.

Artman în 1993 (1) a fost cel care a realizat un gel lipozomal sub formă de spray care să înglobeze heparină, pornindu-se de la ideea că substanțele cu greutate moleculară mare, cum ar fi heparina (3000-30000 daltoni), înglobate în lipozomi, penetrează mai ușor și mai profund bariera stratului cornos după aplicare locală. S-a constatat că în momentul aplicării pe piele sub formă de spray a unei dispersii concentrate în lipozomi, temperatura cutanată face ca mediul hidroalcoolic în care sunt dispersați lipozomii să se evapore. Ca urmare, lipozomii rămân, figurativ vorbind, singuri și formează un gel compus exclusiv din lipozomi care au înglobată substanța activă. Aceasta va avea un contact maxim cu pielea, datorită lipsei unui alt excipient, obținându-se astfel un efect foarte rapid.

Altă calitate importantă a preparatelor topice cu heparină o reprezintă lipsa practic a unui efect sistemic de tip hemoragipar, așa cum se întâmplă în cazul heparinelor injectabile.

Studiile efectuate (2) au evidențiat o eficacitate superioară a preparatelor lipozomale cu heparină față de celelalte forme galenice topice. Parametrii urmăriți au fost efectele acestora asupra microcirculației tisulare evaluată prin imagini laser Doppler care măsoară până la o adâncime de 2 mm în profunzimea peretelui vascular (rețea papilară și subpapilară capilară). Creșterea marcată a microcirculației se poate datora unei biodisponibilități locale crescute a heparinei, prin încorporarea ei într-un sistem liposomal sub formă de gel, fără adaosul de alți excipienți.

Un astfel de produs ce conține heparină concentrată (240 000 U.I. /100 g) înglobată în lipozomi este produsul Viatromb Forte 2400 I.E./g – Spraygel. Așa cum s-a menționat anterior, acest gel are cea mai mare concentrație în heparină și are un original sistem de transport al acesteia, deoarece încorporarea în lipozomi a heparinei face posibilă penetrarea cu ușurință a stratului cornos și pătrunderea în microcirculație a întregii cantități de heparină administrată, fără ca aceasta să fie degradată enzimatic. În plus, este ușor de aplicat local, prin pulverizare, fără să necesite masaj. În afară de indicațiile discutate (tromboflebite sau flebite superficiale, prevenția tromboflebitelor profunde, simptomul varicos

complex) Viatromb Forte este bine a fi utilizată încă de la primele semne ale insuficienței venoase, cum ar fi edemele gambiere după ortostatism prelungit, durerile de la nivelul gambelor, venele reticulare, venectaziile „în pânză de păianjen”. În utilizarea după scleroterapie menține rezultatele locale obținute. Nu în ultimul rând, este bine de aplicat cât mai repede după o contuzie sau un traumatism cu edem și hematom local, în caz de luxații, tenosinovite sau bursite, ca și după puncții venoase, pentru a preveni și reduce formarea hematoamelor.

Intrat în redacție: 15.3.2007

## Bibliografie

1. Artmann C, Röding J, Ghyczy M. And Pratzel H.G.: Liposomes from soya phospholipides as percutaneous drug carriers. *Drug research* 1993; 40 (11).
2. Artmann C.W., Kroling P, Regenold J., Röding J. and Rußman D: Liposomal Spray Gel – A new galenic form for topical administration with improved effectivity using heparin as an example. *Z. Allg.Med*, 1995;71:655-660, © Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 1995.
3. Bangham AD and Home RW: Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed with electron microscopy. *J. Mol. Biol.*, 1964, 8: 660-668.
4. Belcaro G., Nicolaidis AN, Geroulakos G. et al: Essaven gel – review of experimental and clinical data. *Angiology* 52 (suppl 3): S1-S4, 2001.
5. Betz G., Nowbakht P., Imboden R. Et al: Heparin penetration into and permeation through human skin from aqueous and liposomal formulations in vitro. *Int. J. Pharmacol.* 228:147-159, 2001.
6. Blumenberg RM, Barton E., Gelfand ML et al: Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J. Vasc. Surg* 27:338-343, 1998.
7. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL et al: Progresion of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J. Vasc. Surg* 24:745:749, 1996.
8. Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR et al: Treatment of superficial vein thrombosis: Clinical evaluation of Essaven gel – a placebo-controlles, 8 week, randomized study. *Angiology* 52 (suppl 3): S 69-S72, 2001.
9. Kalodiki E, Nicolaidis A: Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. *Angiology* 53: 659-663, 2002.
10. Kim TD, Kambayashi J, Sakon M et al: Metabolism of liposome-encapsuled heparin. *Thromb. Res.* 56: 369-376, 1989.
11. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E. et all : Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 82: 1215-1217, 1999.