

TRATAMENTUL COMPRESIV ASOCIAT  
CU FLEBOTROPICELE TOPICE – O NOUĂ PERSPECTIVĂ  
TERAPEUTICĂ ÎN BOALA VENOASĂ CRONICĂ

COMPRESSIVE THERAPY COMBINED WITH TOPICAL  
FLEBOTROPICS – A NEW THERAPEUTIC APPROACH  
IN CHRONIC VENOUS DISEASE

DACIANA BRĂNIȘTEANU\*, MARIETA NICHIFOR\*\*, M. COSTULEANU\*\*\*,  
MIHAELA MOSCALU\*\*\*\*, LILIANA FOIA\*\*\*\*\*, D. C. BRĂNIȘTEANU\*\*\*\*\*, ANDREEA MOLODOI\*,  
CORINA URSULESCU\*\*\*\*\* D. C. RADU\*\*\*\*\*

Iași

**Rezumat**

Studiul prezintă, în premieră, rezultatele unui grant câștigat prin competiție în 2006 și realizat prin eforturile cumulate a trei centre de cercetare științifică din Iași: Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Universitatea Tehnică „Gh. Asachi” și Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”.

S-a propus un tratament inovativ pentru boala venoasă cronică (BVC) care combină în mod sinergic terapia compresivă cu eliberarea controlată a substanțelor flebotropice topice, utilizând metode de nanotehnologie.

**Material și metodă**

Inițial s-a recurs la conceperea și la studierea a doi biopolimeri și apoi a două biomateriale, care înglobează fizic sau care leagă chimic principii terapeutice active pentru BVC, pentru a le elibera apoi în mod controlat și nealterate, la nivelul endoteliului vascular venos cutanat. Au urmat

**Summary**

The study presents, for the first time, the results of a grant won by competition in 2006 and achieved by combined efforts of three centers of scientific research from Iasi: the University of Medicine and Pharmacy „Gr T. Popa”, the Technical University „Gh. Asachi” and the Institute of Macromolecular Chemistry „Petru Poni”.

An innovative treatment which synergistically combines compressive therapy with a controlled release of topical flebotropic substances, using nanotechnology methods was suggested for chronic venous disease (CVD).

**Material and method**

The research was based, initially, on conceiving and study of two biopolymers, and then of two biomaterials, which integrates physically or links chemically active therapeutic principles for CVD, in order to deliver them in a controlled and unaltered manner to cutaneous venous

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 197-209

\* Disciplina de Dermatologie, Facultatea de Medicină Generală, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași.

\*\* Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași.

\*\*\* Disciplina de Patofiziologie, Facultatea de Medicină Dentară, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași.

\*\*\*\* Disciplina de Informatică, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași.

\*\*\*\*\* Disciplina de Biochimie, Facultatea de Medicină Dentară, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași.

\*\*\*\*\* Disciplina de Oftalmologie, Facultatea de Medicină Generală, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași.

\*\*\*\*\* Disciplina de Radiologie, Facultatea de Medicină Generală, U. M. F. „Gr. T. Popa” Iași.

\*\*\*\*\* Universitatea Tehnică „Gh. Asachi”, Iași.

ulterior studii „in vitro” și „in vivo” pe animale de experiență, în scopul de a selecta din cele două biomateriale, pe cel mai bun.

Din cei 42 de pacienți afiliați studiului, nu au rămas decât 29 pentru vizita finală. Aceștia au fost repartizați în trei categorii: sublotul I.1 - 5 pacienți care au efectuat tratamentul cu ciorapul 2, îmbibat cu troxerutin legat chimic, sublotul I.2 - 10 pacienți care au efectuat tratamentul cu ciorapul 2, fără a fi îmbibat (dar cu parametrii tehnici reajustați) și lotul II - 14 pacienți care au efectuat tratamentul cu ciorapul 1 de contenție elastică.

#### **Rezultate și concluzii**

S-a demonstrat că biomaterialul I este capabil să capteze și să elibereze apoi, în mod controlat, troxerutinel legat chimic de biopolimerul I.

Terapia propusă de noi cu ciorapul 2 de contenție elastică, îmbibat cu troxerutin legat chimic este superioară celorlalte terapii și este practic lipsită de efecte adverse, declarate în mod subiectiv de bolnav, detectabile clinic sau obiectivizate la examenul anatomo-patologic al biopsiilor pielii tratate, a animalelor de experiență.

**Cuvinte cheie:** biopolimer, biomaterial, contenție elastică, troxerutin, boală venoasă cronică.

vascular endothelium. Afterwards, the research concentrated on „in vitro” and „in vivo” studies on animals in order to select the best solution from the two biomaterials.

Of the 42 subjects of the study, only 29 remain for the final visit. They were divided into three categories: subgroup I.1 - 5 patients who took the treatment with the sock 2, coated with chemically linked troxerutin, subgroup I.2 - 10 patients who followed the treatment with the sock 2 without being soaked (but with technical parameters readjusted) and group II - 14 patients who followed treatment with the sock 1, with an elastic contention.

#### **Results and conclusions**

It was demonstrated that the biomaterial I was able to capture the troxerutin chemically linked to biopolymer I and then deliver it in a controlled manner.

The therapy suggested by us - the use of a sock 2, with elastic contention, soaked in chemically linked troxerutin, is superior to all alternative treatments and it is basically without any adverse effects - either subjectively declared by the patient or objectively observed through anatomo-pathological exam of skin biopsies effectuated on the researched animals.

**Keywords:** biopolymer, biomaterial, elastic contention, troxerutin, chronic venous disease.

## **Introducere**

Lucrarea de față prezintă rezultatele unui grant CEEEX câștigat prin competiție în 2006, intitulat „Textile cu eliberare controlată a medicamentelor în tratamentul unor afecțiuni dermatologice” și realizat prin eforturile cumulate a trei centre de cercetare științifică din Iași: Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Universitatea Tehnică „Gh. Asachi” și Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”.

A fost conceput și studiat un tratament inovativ pentru boala venoasă cronică (BVC). Această nouă opțiune terapeutică combină sinergic terapia compresivă cu eliberarea controlată a substanțelor flebotropice topice, utilizând metode de nanotehnologie.

Scopurile vizate ale acestei noi asocieri au fost multiple: potențarea efectului terapeutic, obținerea unui control mai bun al bolii, creșterea complianței pacienților la acest tip de tratament și scăderea cheltuielilor foarte mari pentru sănătate, legate de prevenirea și combaterea unei boli cronice, evolutive și cu o frecvență mare în populație.

## **Material și metodă**

Într-o primă etapă colectivul Institutului de Chimie Macromoleculară angrenat în proiect a conceput 2 biopolimeri și ulterior 2 biomateriale

## **Introduction**

This paper presents results of a grant CEEEX won by competition in 2006 entitled “Textiles controlled release of drugs in the treatment of dermatological disorders” and achieved through the cumulative efforts of three research centers in Iasi University of Medicine and Pharmacy“ Gr T., Technical University Gh Asachi „Institute of Macromolecular Chemistry“ Petru Poni „.

It was designed and studied an innovative treatment for chronic venous disease (CVD). This new therapeutic option combines synergistic compression therapy flebotropice topical issue controlled substances, using nanotechnology methods.

Targeted goals of this new association were multiple: the therapeutic effect potentiation, obtaining a better control of disease, increasing patient adherence to this type of treatment and decrease high health costs related to chronic disease prevention and control, evolutionary and a high frequency in the population.

## **Materials and methods**

In a first step the Macromolecular Chemistry Institute team engaged in project designed two

(împreună cu Universitatea Tehnică) care să înglobeze fizic sau să lege chimic principii terapeutice active pentru BVC: rutinul, troxerutinul și heparina.

Au urmat studii „*in vitro*” (Institutului de Chimie Macromoleculară) și apoi „*in vivo*”, realizate pe animale de experiență (Universitatea de Medicină și Farmacie) pentru a compara activitatea celor 2 biomateriale utilizate.

În ceea ce privește studiul pe animale s-a testat „*in vivo*” capacitatea biomaterialelor de eliberare controlată a medicamentelor, precum și gradul de penetrabilitate al substanțelor farmacologic active prin tegument, până la nivelul sistemului venos.

Pentru determinarea vitezei de eliberare a medicamentului s-au analizat următoarele aspecte:

1. eliberarea „*in vitro*”, care să simuleze condițiile existente la suprafața pielii, în zona de acțiune a medicamentului. Activitatea a fost realizată de Institutul de Chimie Macromoleculară, cu asistență din partea Universității de Medicină și Farmacie, în ceea ce privește condițiile de mediu pentru studiul „*in vitro*”;
2. eliberarea, la contactul cu pielea animalelor de testare, a medicamentului din biomateriale și prezenta lui în tegument și în rețeaua venoasă.

Experimentele s-au derulat „*in vivo*” și au fost reprezentate de urmărirea eliberării principiului farmacologic activ (rutinul, troxerutinul, heparina) marcat fluorescent (cu fluoresceină și R-ficoeritrină), legat chimic sau înglobat fizic, din materialul textil impregnat cu biopolimerul I și biopolimerul II.

Cele 2 tipuri de biopolimeri propuse în proiect au fost obținuți prin metode de sinteză.

Sinteza biopolimerilor de tip I a presupus funcționalizarea ciclodextrinelor și a chitosanului sau a amestecului lor, cu grupe polimerizabile de tip acrilic, vinilic sau alilic.

Sinteza biopolimerilor de tip II s-a realizat în mai multe etape:

- a) Obținerea de microparticule (microcapsule sau microsferă) din chitosan sau o combinație de chitosan și ciclodextrine. Procesul de obținere a microparticulelor a luat în calcul 2 variante: obținerea microparticulei de chitosan urmată de includerea medicamentului (de preferință heparina, un heparinoid sau orice alt compus

biopolimeri și după două biomateriale (along with Technical University) encompassing physical or chemical law BVC active therapeutic principles: routine, troxerutine and heparin. Were studied *in vitro* (Institute of Macromolecular Chemistry) and then *in vivo* carried out on animals experience (University of Medicine and Pharmacy) to compare the two biomaterials used.

With regard to animal studies to test *in vivo* biomaterials capacity controlled drug release and the degree of penetration of the pharmacologically active substances through the skin to the venous system.

To determine the rate of release of the drug were analyzed following aspects:

1. release *in vitro*, to simulate conditions at the skin surface area of drug action. Activity was conducted by the Institute of Macromolecular Chemistry, with assistance from the University of Medicine and Pharmacy, in terms of environmental conditions to study *in vitro*;
2. release, on the contact with animal skin testing of biomaterials and drug's presence in skin and vein network.

Experiments were performed *in vivo* and issue tracking were the pharmacologically active principle (routine, troxerutine, heparin) marked fluorescent (with fluorescein and R-ficoeritrină), chemically bonded or physically incorporated, of textile material impregnated with biopolymer I and biopolymer II.

The two types of biopolymers proposed project have been produced by synthetic methods.

Biopolymers synthesis of type I assumed cyclodextrins and chitosan functionalization or their mixture, with groups polymerized acrylic type, vinyl or allyl.

Biopolymers synthesis of type II to achieved in multiple steps:

- a) Collection of microparticles (microcapsules or microspheres) of chitosan or a combination of chitosan and cyclodextrins. The process of obtaining the microparticles considered two options: getting microparticulei chitosan followed by inclusion of medicine (preferably heparin, a heparinoid or any other similar compound sulfate groups) by coacervare /

similar cu grupe sulfat) prin coacervare/emulsionare sau obținerea microparticulelor prin procesarea simultană a medicamentului și chitosanului, realizată fie sub formă de gel, fie sub formă de nanoparticule, prin dubla emulsionare în apă/ulei. Cea mai eficientă metodă de obținere a microparticulelor de chitosan/heparină este prepararea de microcapsule cu înveliș de chitosan și miez de heparină, procedeu prin care s-au preparat biopolimerii de tip II din cadrul proiectului nostru.

b) Funcționalizarea microparticulelor la suprafață cu monomer de tip acrilic, prin procedee similare celor descrise pentru biopolimerii de tip I, dar în solvenți care nu dizolvă sau umflă polimerii, cu scopul de a asigura funcționalizarea exclusiv la suprafața microparticulei pentru a nu interacționa cu medicamentul inclus în microparticulă și a bloca eliberarea acestuia.

S-au utilizat drept animale de experiment 90 șobolani adulți masculi din rasa Wistar, cu greutatea cuprinsă între 250 și 300g, crescuți în condiții obișnuite de laborator (ciclu zi/noapte de 12/12 ore), hrăniți cu hrană standardizată, peletată și care au primit apă *ad libitum*.

Acestora li s-a aplicat materialul textil după epilare, în zona dorsală. La intervale prestabilite de timp (3 ore și respectiv 6 ore) s-au recoltat biopsii din pielea tratată, fixate cu paraformaldehidă, tăiate la criostat și apoi supuse examinării prin microscopie de epifluorescență și microscopie laser confocală. S-au utilizat liniile de 488 nm și 514 nm ale laserului argon și 543 nm ale laserului heliu-neon pentru excitarea fluoresceinei și R-ficoeritrinei și filtre de detecție de 530-560 nm și respectiv, peste 570 nm. S-a urmărit prezența moleculelor marcate fluorescent în diverse straturi ale pielii, în dinamică (la intervale prestabilite de timp).

Ulterior, experimentele noastre au urmărit în premieră prezența rutinului liber sau înglobat fizic în biomaterialul I, a troxerutinului liber sau legat chimic de biomaterialul I, a heparinei libere marcate fluorescent, dar și a heparinei marcate fluorescent cu ajutorul biomaterialului II la nivelul straturilor pielii și în peretele vascular din pielea șobolanilor.

emulsifying or obtain microparticles with simultaneous processing of drug and chitosan conducted either in the form of gel, or as nanoparticles by double emulsion water / oil. The most effective way to obtain microparticles of chitosan / heparin is preparing microcapsules coated with chitosan and heparin core, process by which biopolymers were prepared type II in our project.

b) microparticles surface functionalization with acrylic-type monomer, similar methods to those described for type I biopolymers, but which do not dissolve in solvents or polymers swell in order to ensure only the surface functionalization micro-particles to interact with the product not included in micro-particular and block his release.

Were used as experimental animals 90 adult male Wistar rats with weights ranging between 250 and 300g, reared under normal laboratory conditions (cycle day / night 12/12 h), fed with standard food, pellets and received water *ad libitum*.

They were applied after epilation fabric in the back. At predetermined intervals of time (3:00 and 6:00 respectively) were harvested from skin biopsies treated, fixed with paraformaldehyde, cut in cryostat and then undergo examination by epifluorescence microscopy and confocal laser microscopy. They used lines of 488 nm and 514 nm argon laser of 543 nm helium-neon laser to excite fluorescein and R-ficoeritrine and 530-560 nm detection filters, respectively, over 570 nm. Presence of fluorescent labeled molecules was monitored in different layers of the skin, the dynamic (at predetermined intervals of time).

Subsequently, our experiments aimed premiere free or embedded routine physical presence in biomaterial I, free or chemically linked Troxerutine biomaterial I marked fluorescent free heparin, but heparin and marked with fluorescent biomaterial II to the skin layers and vascular wall of rat skin.

Free routine administration or physically incorporated biomaterial I has not cause a significant increase over the basal fluorescence, both at 3 and 6 hours.



Administrarea rutinului liber sau înglobat fizic în biomaterialul I nu determină creșteri semnificative de fluorescență față de cea bazală, atât la 3, cât și la 6 ore.

Includerea troxerutinului liber în unguent determină o creștere a intensității de fluorescență doar la nivelul zonei vasculare, semnificativă statistic atât la 3 ore cât și la 6 ore. Acest fapt demonstrează trecerea troxerutinului din unguent în straturile pielii și acumularea sa în special în zona vasculară.

Administrarea troxerutinului legat chimic de biomaterialul I generează o intensitate de fluorescență mai mică decât cea indusă de troxerutinul liber, în unguent.

Administrarea heparinei marcată fluorescent, în unguent determină o creștere a intensității de fluorescență în toate straturile, dar în special la nivelul zonei vasculare, semnificativă statistic atât la 3 ore cât și la 6 ore. Acest fapt demonstrează trecerea heparinei marcate fluorescent în cantitate relativ mare din unguent în straturile pielii și acumularea sa în special în zona vasculară.

Administrarea heparinei marcată fluorescent cu ajutorul biomaterialului II determină o ușoară creștere, semnificativă însă, a intensității de fluorescență, în special în cazul tipurilor 2 și 3 de probe, la nivelul stratului vascular (în total existând trei coduri de probă pentru biomaterialul II cu heparină marcată fluorescent - C1, C2 și C3 și trei zone de probă - epiderm, derm și zona vasculară).

În etapa următoare eforturile s-au focusat asupra urmării fluorescenței de acumulare a troxerutinului înglobat fizic și legat chimic la nivelul straturilor pielii șobolanilor, administrat cu ajutorul biomaterialului I.

Pentru experimente s-au utilizat alți 225 de șobolani adulți masculi din rasa Wistar, crescuți și hrăniți în aceleași condiții ca lotul precedent.

Fluorescența de acumulare consecutivă troxerutinului înglobat fizic a fost crescătoare și maximă la 24 ore și apoi a descrescut asimptotic către 0 în următoarele 2-3 zile.

Fluorescența de acumulare consecutivă troxerutinului legat chimic a fost crescătoare și maximă la aproximativ 36 ore, apoi a descrescut, menținându-se însă la nivele de detecție semnificative până la 7-10 zile după administrare.

Including free troxerutine ointment increases the intensity of fluorescence only in the vascular area, statistically significant at both 3:00 and at 6:00. This passage demonstrates the transition troxerutine of ointment in the skin and accumulation especially in vascular.

Administration troxerutine chemically linked biomaterial I generate a fluorescence intensity lower than that induced by free Troxerutine the ointment.

Fluorescent labeled heparin administration in ointment increases the intensity of fluorescence in all layers, but particularly in the vascular area, statistically significant at both 3:00 and at 6:00. This demonstrates the transition marked fluorescent heparin in a relatively large amount of ointment into the skin and accumulation especially in vascular.

Heparin administration marked with fluorescent biomaterial II causes a slight increase, but significant, fluorescence intensity, especially for two and three types of samples, the vascular layer (total sample there are three codes for biomaterial II heparin marked Fluorescent - C1, C2 and C3 three test areas - epidermis, dermis and vascular area).

The next step efforts were focused on monitoring the fluorescence accumulation Troxerutine physically embedded and chemically bonded to the skin layers rats administered with biomaterial I.

For other experiments were used 225 adult male Wistar rats, bred and fed under the same conditions as the previous batch.

Fluorescence accumulation was physically incorporated Troxerutine consecutive increasing and maximum at 24 hours and then decreased asymptotically to 0 in the following 2-3 days.

Troxerutine consecutive fluorescence accumulation was chemically bonded and increasing the maximum about 36 hours, then decreased, but maintaining significant levels of detection to 7-10 days after administration.

Pathology studies have shown that there are significant changes in the structure of the skin after using biomaterials studied, or 14 days of continuous application.

Studiile de anatomie patologică au arătat că nu există modificări semnificative în structura straturilor pielii după utilizarea biomaterialelor studiate, nici la 14 zile de aplicare continuă.

Studiile „*in vivo*” pe animale au demonstrat că biomaterialul I este capabil să capteze și ulterior să elibereze într-o manieră controlată (în timp și în zonele afectate de BVC) troxerutinel legat chimic de biopolimerul I.

Acesta a fost criteriul conform căruia biomaterialul I impregnat cu troxerutin legat chimic a fost selectat pentru a se confecționa ciorapul 1 de conținție elastică, ce a fost ulterior studiat pe pacienți.

Criteriile de includere și de excludere în/din studiu ale pacienților cu BVC au fost complexe și foarte riguroase (detalii la autori).

În perioada ianuarie 2007 – noiembrie 2007 au fost diagnosticați și tratați un număr de 165 pacienți cu BVC. În urma aplicării stricte a criteriilor stabilite au fost înrolați în studiu 42 de pacienți cu vârsta de peste 18 ani și cu BVC stadiile C1 – C5 (în clasificarea CEAP). Dintre aceștia au rămas până la vizita finală doar 29 de pacienți, fapt ce se întâmplă adesea în studiile clinice pe pacienți. 13 pacienți fie s-au retras, fie au fost excluși din studiu din motive obiective (plecarea din localitate, schimbarea domiciliului) sau datorită nerespectării de către aceștia a protocolului de studiu. Excluderea a urmărit obținerea unor rezultate cât mai credibile și mai riguroase din punct de vedere științific.

Toți pacienții incluși au fost examinați clinic și paraclinic, completându-se o fișă amplă de studiu ce a inclus următoarele examene: dermatologic, oftalmologic și de medicină internă. Dintre metodele paraclinice de evaluare a sistemului venos al membrelor inferioare s-a optat, datorită acurateței și noninvasivității pentru ecografia doppler și duplex.

La finalul vizitei de includere în studiu pacienților li s-au dat ciorapii de conținție elastică (adaptați ca mărime și grad de conținție – ciorapul 1 de conținție elastică) realizați de către colectivul Universității Tehnice pentru a se evalua beneficiul terapeutic al acestora, toleranța lor și pentru a ne fi sesizate eventualele inconveniente. Toți acești parametri au fost raportați ulterior pentru reajustarea caracteristicilor tehnologice ale ciorapilor și în

Studies *in vivo* on animals have shown that biomaterial I is able to capture and subsequently release a controlled manner (in time and in areas affected by BVC) chemically linked biopolymer troxerutine I.

This was the criterion that I biomaterial impregnated with chemically bonded troxerutine was selected to manufacture one of contention elastic stocking, which was subsequently studied patients.

Criteria for inclusion and exclusion in / from the study of patients with CVD were complex and rigorous (details from authors).

Between January - November 2007 were diagnosed and treated a total of 165 patients with CVD. After applying strict criteria were enrolled in the study 42 patients aged over 18 years and with CVD stages C1 - C5 (the classification APEC). Of them remained until the final visit only 29 patients, which often happens in clinical trials on patients. 13 patients either withdrew or were excluded from the study due to objective reasons (leaving the location, change of address) or by their failure to comply with the study protocol. Excluding results as to obtain a more reliable and scientifically rigorous.

All patients were examined clinically and paraclinical, supplementing is a comprehensive summary of study of the following exams: dermatology, ophthalmology and internal medicine. Of laboratory methods for assessment of lower limb venous system was chosen because of their accuracy and non-invasive for Doppler and duplex ultrasound.

After the visit for inclusion in the study patients were given elastic stockings retainers (adjust the size and degree of contention - a stocking of elastic retainers) made by the Technical University team to assess their therapeutic benefit, their tolerance be referred to us any inconvenience. All these parameters were subsequently reported to readjust the technological characteristics of the socks and thus making of contention elastic stocking II. In addition, the technical analysis were subjected daily to patients wearing stockings, the idea of assessing the degree of wear over time,

consecință, confecționarea ciorapului 2 de conținție elastică.

În plus, au fost supuși analizelor tehnice ciorapii purtați zilnic de către pacienți, în ideea aprecierii gradului de uzură al acestora în timp, secundară purtării și spălării zilnice, ca și a structurii în sine a ciorapilor.

S-a urmărit timp de 6 luni evoluția bolii la pacienți și s-a constatat că purtarea ciorapului de conținție elastică a împiedicat evoluția bolii și a condus la ameliorarea netă a simptomatologiei subiective. S-au ajustat parametrii tehnici de confecționare a ciorapului 1 de conținție elastică de către Universitatea Tehnică „Gh. Asachi”, care au condus la confecționarea ciorapului 2 de conținție elastică.

Cei 29 de pacienți rămași în studiu până la vizita finală au fost împărțiți în 3 grupuri. Sublotul I.1, constituit din 5 pacienți care au efectuat tratament cu ciorapul 2 impregnat cu troxerutin legat chimic a reprezentat lotul de studiu propriu-zis cu noua terapie pentru BVC; sublotul I.2, care a efectuat tratament cu ciorapul 2 neimpregnat și lotul II, format din 14 pacienți care au continuat până la sfârșitul studiului tratamentul cu ciorapul 1 au constituit lotul martor. În aceste condiții putem afirma că designul studiului a fost acela al unui studiu prospectiv, controlat și orb (pacienții nu au știut din care grup fac parte).

La sfârșitul studiului s-a realizat o analiză comparativă complexă între cele 3 grupuri de pacienți. Aceasta a avut drept obiectiv stabilirea rezultatelor obținute pe bolnavi cu terapia propusă de noi, comparativ cu simpla conținție elastică.

Modificările recomandate de Universitatea de Medicină și Farmacie privind reajustarea parametrilor ciorapului 1 de conținție elastică au fost consecința supravegherii evoluției BVC la pacienții din studiu, atât din punct de vedere al eficienței cât și al aspectului estetic și al comodității în purtarea lor zilnică. Ciorapul 1 a fost purtat de cei 14 pacienți din lotul II, de la vizita inițială și până la vizita finală și de cei 15 bolnavi din lotul I (subloturile I.1 și I.2) până în momentul introducerii celui de-al doilea tip de ciorap. Acest nou mijloc de conținție elastică a fost personalizat conform dimensiunilor fiecărui pacient în parte, dar s-au modificat și textura,

secondary daily wear and washing, as the structure itself stockings.

Followed for 6 months to disease progression in patients and found that wearing elastic stockings retainers prevent disease progression and resulted in net improvement of subjective symptoms. Parameters were adjusted techniques of producing the content elastic stocking I by Technical University „Gh. Asachi”, which led to the making of contention elastic stocking II.

The remaining 29 patients in the study until the final visit were divided into three groups. I.1 subgroup, consisting of five patients treated with stocking made two impregnated with chemically bonded Troxerutine represented the study group itself with a new therapy for CVD; subgroup I.2, who made two impregnated stocking therapy and group II, consisting of 14 patients who continued until the end of study treatment were stocking I a control group. In these circumstances we can say that the study design was that of a prospective, controlled and blinded (patients did not know which group belong).

At the end of the study was done a comprehensive comparative analysis between the three groups of patients. It aimed to establish results on the proposed new therapy patients compared with simple elastic retainers.

Changes recommended by the University of Medicine and Pharmacy on stocking a readjustment of contention elastic parameters were monitoring developments consequence CVD patients in the study, both in terms of efficiency and aesthetic appearance and comfort in their daily behavior. The stocking I was worn by 14 patients in group II, from initial visit until the final visit and the 15 patients in group I (sublotS I.1 and I.2) until the introduction of the second type the sock. This new means of elastic retainers was customized according to individual patient size, but have changed and texture, degree of content and aesthetic qualities. Stocking II was applied for three months the 15 patients in group I, from intermediate to final visit.

We note that elastic stockings retainers 1 and 2 were replaced upon request (when broke or did not correspond in size) or after 3 months of

gradul de contenție și calitățile estetice. Ciorapul 2 a fost aplicat timp de 3 luni celor 15 pacienți din lotul I, de la vizita intermediară până la cea finală.

Menționăm faptul că ciorapii de contenție elastică 1 și 2 au fost înlocuiți la cerere (atunci când s-au rupt sau nu au corespuns ca mărime) sau după 3 luni de purtare continuă, pentru a evita deteriorarea capacității lor de a exercita contenția elastică.

S-a recomandat pacienților să aplice tratamentul compresiv propus de noi zilnic, pentru un număr variind între 4 și 10 ore, iar în perioadele de ortostatism prelungit chiar și până la 14 ore. Deoarece o perioadă importantă a studiului s-a desfășurat în lunile de vară, cu temperaturi exterioare foarte mari, purtarea acestor ciorapi nu a respectat întotdeauna acest deziderat. S-a considerat însă că rezultatele sunt cu atât mai valoroase cu cât respectă o realitate ce se va repeta anual viitorilor pacienți și am luat în calcul și condițiile concrete, nu doar teoretice, de efectuare a acestui tratament, plecând de la premiza că BVC este o boală sistemică, cronică și progresivă ce necesită un tratament pe viață.

În funcție de sexul pacientului, de opțiunea personală dar și de gradul de severitate a BVC și de sediul afectării venoase (gambe, coapse) bolnavilor li s-au recomandat șosete până deasupra genunchiului, ciorapi până în partea superioară a coapsei sau dresuri.

Toți cei 5 pacienți care au fost selectați în subplotul I.1 au primit dresuri din biomaterialul I, impregnat cu troxerutin legat chimic doar la nivelul cracului corespunzător membrului celui mai afectat.

Aplicarea ciorapilor s-a făcut înainte ca pacientul să coboare din pat sau imediat după dușul de dimineață. Preparatele topice sau cremele emoliente aplicate în exces sub ciorap au fost evitate pentru a nu altera textura ciorapului. Existența de leziuni pigmentare la nivelul membrelor inferioare a impus supravegherea acestora prin dermatoscopie, pentru a putea depista la timp eventualele modificări traumatice (portul ciorapului de contenție) sau alte modificări secundare substanței active. Nici un pacient din studiu nu a prezentat modificări ale leziunilor pigmentare decelabile clinic sau dermatoscopic.

continuous wear, to avoid damaging their ability to exert elastic retainers.

It was recommended that patients apply compressive proposed new daily treatment for a number ranging between 4 and 10 hours, and even extended periods of standing up to 14 hours. As an important period of the study was conducted during the summer, with high external temperatures, wearing these socks did not always respect this wish. It was felt that the results are even more valuable as they comply with a reality that future patients will be repeated annually and we took into account specific conditions, not just theoretical, for such treatment, based on the assumption that CVD is a disease systemic, chronic and progressive requiring treatment for life.

Depending on the sex of the patient, but of personal choice and the severity of established CVD and venous damage (legs, thighs) patients were recommended over the knee socks, stockings to the upper thigh or tights.

All five patients were selected subgroup I.1 of biomaterial I received tights impregnated with chemically bonded Troxerutine only the appropriate member of the most affected leg.

Hosiery application was before the patient get out of bed in the morning or immediately after showering. Emollient creams and topical preparations applied in excess or under stocking were avoided in order not to alter the texture of socks. The existence of pigmented lesions of the lower limbs by dermatoscopy imposed their supervision in order to timely detect any traumatic changes (socks port contention) or other secondary changes of the active substance. No patient from the study did not show changes in pigmented lesions clinical detectable or dermatoscopic.

Although it seems paradoxical, stockings were worn during warm periods because patients reported that subjective symptoms (especially pain) and edema that enabled the smooth conduct of daily activities.

Content elastic stockings are effective only as long as they are worn regularly. Stocking was originally created customized according to morphological characteristics of each patient and



Deși pare paradoxal, ciorapii au fost purtați și în timpul perioadelor calde deoarece pacienții au declarat că dispariția simptomelor subiective (în special durerea) ca și a edemului le-a permis desfășurarea în condiții optime a activităților zilnice.

Ciorapii de conținție elastică sunt eficienți doar atâta timp cât sunt purtați în mod regulat. Ciorapul creat inițial a fost ulterior personalizat, în funcție de caracteristicile morfologice ale fiecărui pacient și de severitatea BVC, apreciată prin clasificarea CEAP.

Îngrijirea și spălarea ciorapilor confecționați de noi s-a efectuat conform unui protocol comunicat chiar de către producător (Universitatea Tehnică).

## Rezultate

Analiza statistică epidemiologică a lotului studiat ca și a rezultatelor terapeutice obținute a fost realizată într-un mod complex. S-au evidențiat aspecte interesante în ceea ce privește intervenția factorilor de risc și a afecțiunilor agravante sau favorizante ale BVC, ca și eficiența terapeutică și controlul BVC pe cele două loturi luate în studiu.

S-a remarcat de asemenea între vizita inițială și cea finală o ameliorare semnificativă statistic și chiar o dispariție a unor semne și simptome ale bolii, ceea ce confirmă eficiența terapiei propuse tuturor celor 29 pacienți rămași în studiu (Fig. 1 – Fig. 10).

Mai mult chiar, o analiză comparativă a aceluiași parametri între cele 3 grupuri de pacienți subliniază superioritatea terapiei cu ciorapul 2 impregnat cu troxerutin legat chimic comparativ cu cea a ciorapului neimpregnat și a ambelor tratamente față de terapia compresivă cu ciorapul 1.

Monitorizarea clinică și paraclinică complexă a ambelor loturi de pacienți, I (Ia și Ib) și II (dermatologică, cardiologică, oftalmologică și echografică) a demonstrat că atât ciorapul de conținție elastică 1, realizat de către Universitatea Tehnică „Gh. Asachi”, cât și cel cu parametri tehnici reajustați în funcție de feed-back-ul raportat de către bolnavi prin intermediul nostru (ciorapul de conținție elastică 2) sunt eficienți în tratamentul și controlul evoluției BVC.

Mai mult chiar, realizarea acestui ciorap 2 din biomaterialul I (aceeași conținție elastică dar

the severity of CVD, assessed by CEAP classification.

Care and washing socks manufactured by us to communicate even conducted under a protocol by the manufacturer (Technical University).

## Results

Statistical analysis of epidemiological study group as well as therapeutic results obtained was carried out in a complex way. They reveal interesting aspects regarding intervention and disease risk factors aggravating or favoring of CVD, and therapeutic effectiveness and control of CVD in both groups studied.

It was also noted between initial and final visit to a statistically significant improvement and even disappearance of signs and symptoms of the disease, confirming the effectiveness of proposed therapies for all the 29 patients remaining in study (Fig. 1 - Fig. 10).

Moreover, a comparative analysis of the same parameters between the three groups of patients emphasizes the superiority of therapy with two stocking impregnated with chemically bonded Troxerutine compared with the stocking of both impregnated and compression therapy treatments from a stocking.

Complex clinical and laboratory monitoring of both groups of patients, I (Ia and Ib) and II (anxiety, cardiology, ophthalmology and ultrasound) showed that both an elastic stockings contention, made by Technical University „Gh Asachi „and at the technical parameters according to readjust your feedback reported by patients through our (two elastic stockings retainers) are effective in the treatment and control of CVD development.

Moreover, such a sock 2 of biomaterial I (same elastic retainers but impregnated with chemically bonded Troxerutine) is emerging as a new therapy more efficient, because efficiency is very good in terms of issuing long-term controlled substance assets, is virtually devoid of clinically detectable adverse effects, the patient reported subjective or objective anatomic-pathological examination of skin biopsies performed on the test animals treated.

impregnat cu troxerutin legat chimic) se profilează ca o nouă terapie mult mai performantă, deoarece are o eficiență foarte bună, în condițiile unei eliberări controlate și pe termen lung a substanței active, fiind practic lipsit de efecte adverse detectabile clinic, declarate subiectiv de bolnav sau obiectivate de examenul anatomo-patologic realizat pe biopsii din pielea tratată a animalelor de experiență.

### Concluzii

Aceste afirmații demonstrate statistic permit emiterea concluziei că terapia propusă de noi este eficientă, superioară conținției elastice simple și cu o toleranță foarte bună.

Vechea schemă terapeutică topică pentru BVC constă în aplicarea, prin masaj ascendent a unei creme/gel/unguent cu substanțe active de 2-3 ori/zi, urmată de purtarea unui ciorap de conținție elastică. Această schemă este gravată de impedimentul major de a fi o mare consumatoare de timp (aplicarea de 3 ori/zi, fiind dificilă și adesea imposibilă) dar și de mari cantități de preparate topice flebotropice.

Introducerea noii terapii propuse și testate de noi va avea cu siguranță succes, deoarece simpla purtare a unui ciorap estetic de conținție elastică va permite eliberarea concomitentă, controlată și țintită (în zona afectată) a substanței active flebotropice.

Intrat în redacție: 31.03.2010

### Conclusions

These statements allow the issue statistically proven conclusion that the proposed new therapy is effective, simple and flexible upper contention with good tolerance.

Old scheme for CVD is topical therapeutic application of an upward massage creams / gel / ointment active 2-3 times / day, followed by wearing an elastic stocking contention. This scheme is engraved the major impediment to be a time consuming (application 3 times per day, is difficult and often impossible) but also large quantities of topical flebotropics.

Introducing the new proposed and tested new therapies will certainly have success, because just wearing a sock elastic retainers aesthetic Co will allow controlled and targeted (in the affected area) of the active substance flebotropic.

Received: 31.03.2010

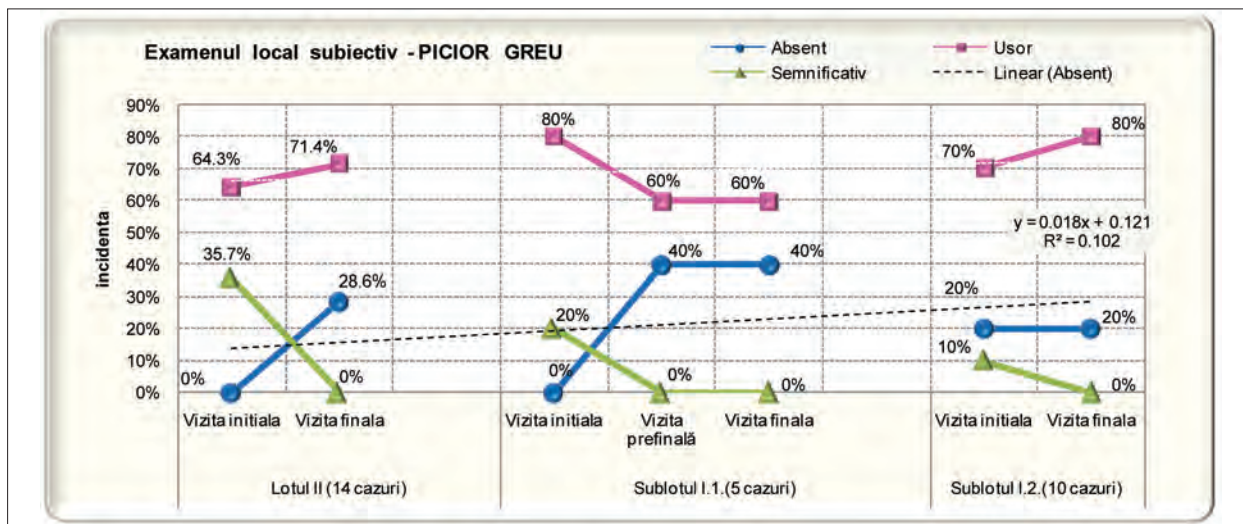


Fig. 1. Senzația de picior greu  
Fig. 1. Heavy foot sensation

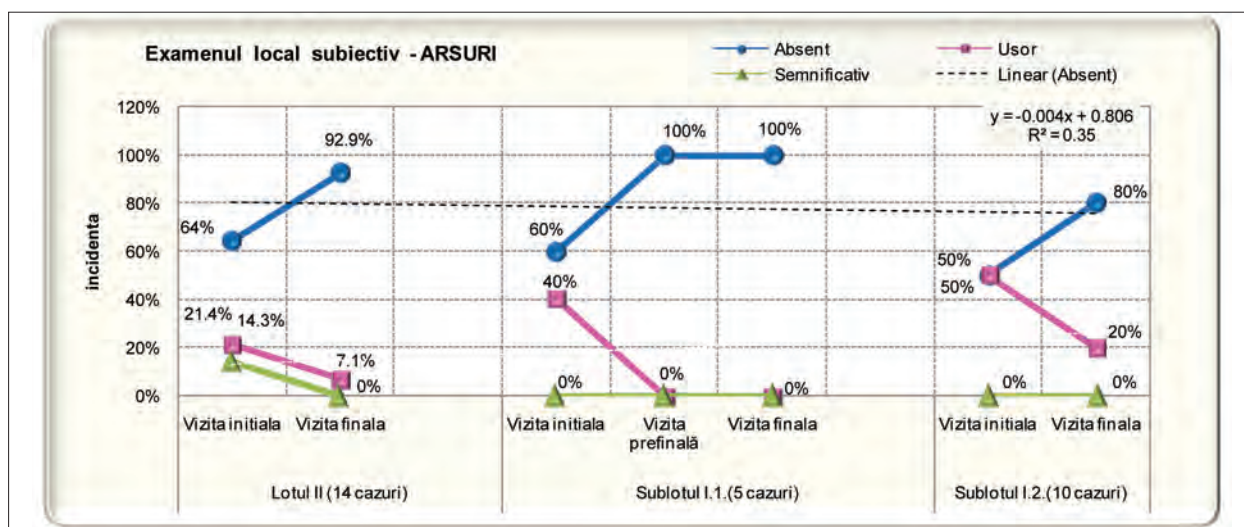


Fig. 2. Senzația de arsură  
 Fig. 2. Burning sensation

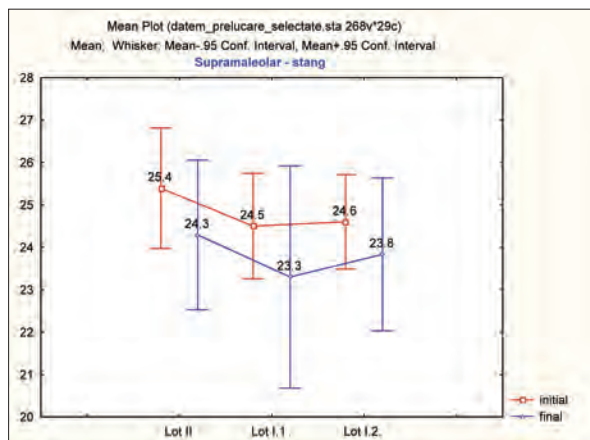


Fig. 3. Circumferința gambei: supramaleolar stâng  
 Fig. 3. Calf circumference: supramaleolar left

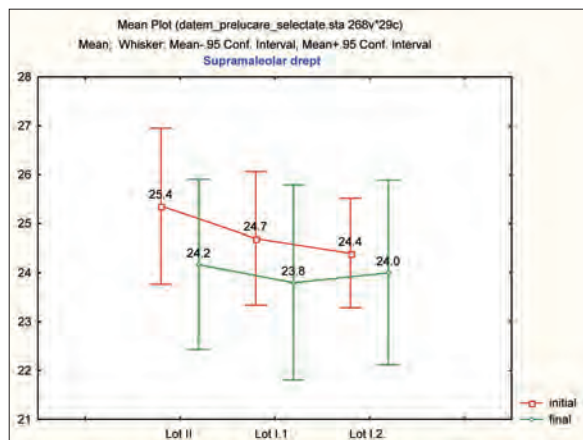


Fig. 4. Circumferința gambei: supramaleolar drept  
 Fig. 4. Calf circumference: supramaleolar right

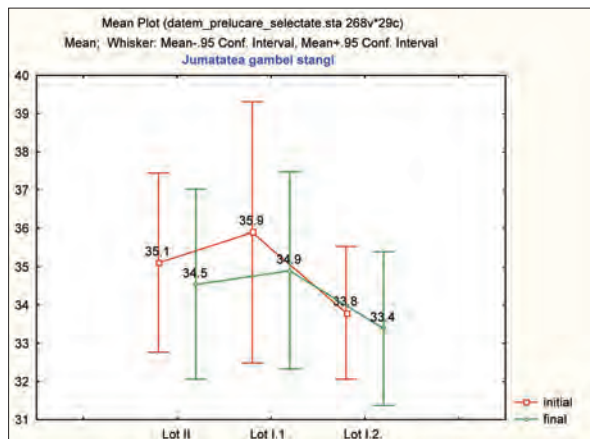


Fig. 5. Circumferința gambei: jumătatea gambei stângi  
 Fig. 5. Calf circumference: mid left leg

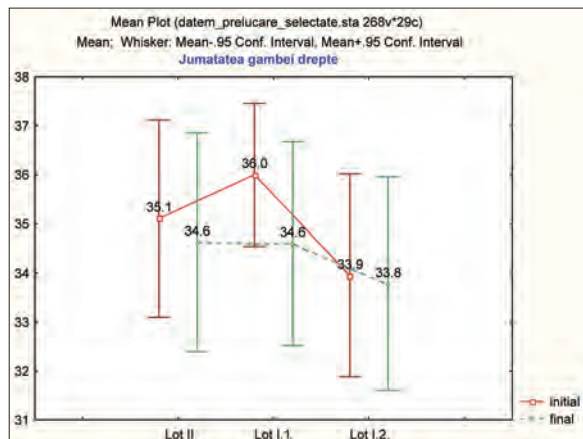


Fig. 6. Circumferința gambei: jumătatea gambei drepte  
 Fig. 6. calf circumference: mid-calf right



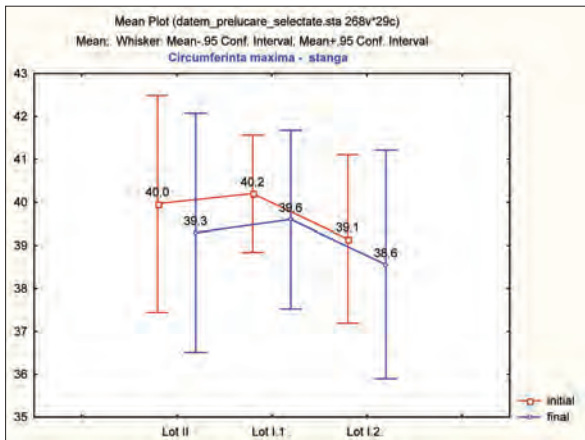


Fig. 7. Circumferința maximă: gamba stângă  
Fig. 7. Maximum circumference: left leg

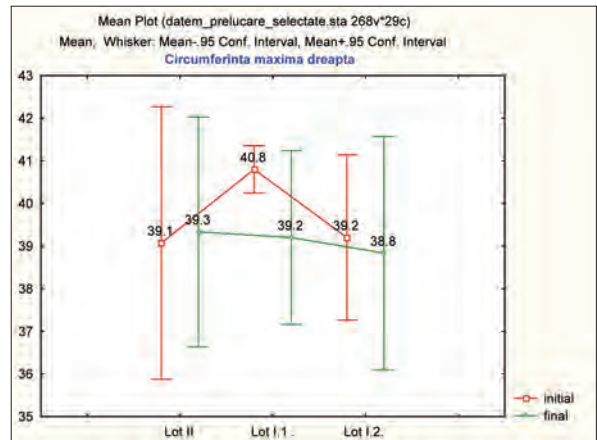


Fig. 8. Circumferința maximă: gamba dreaptă  
Fig. 8. Maximum circumference: right leg

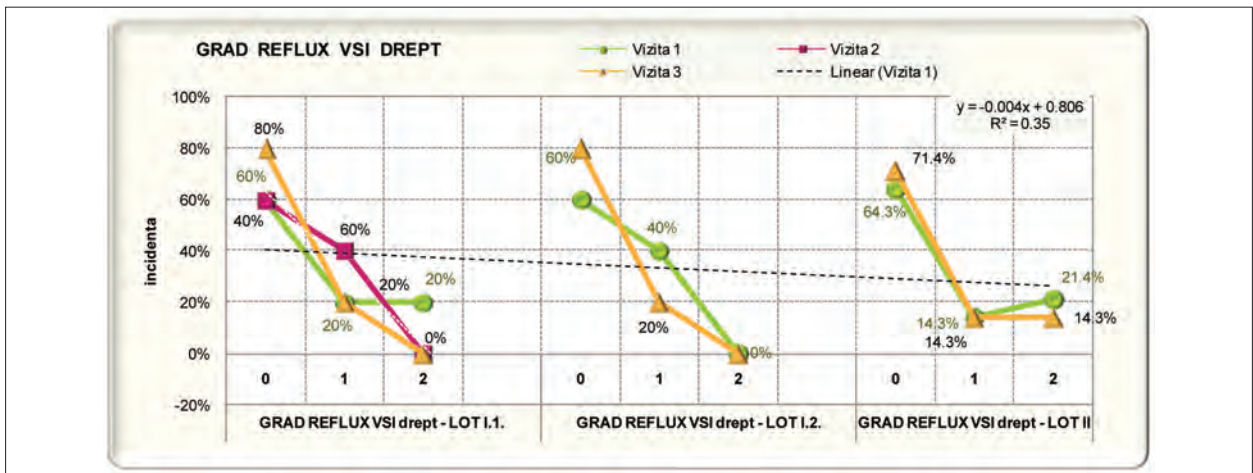


Fig. 9. Evoluția pe loturi a gradului de reflux VSI dreaptă  
Fig. 9. Evolution on the degree of reflux batch right VSI

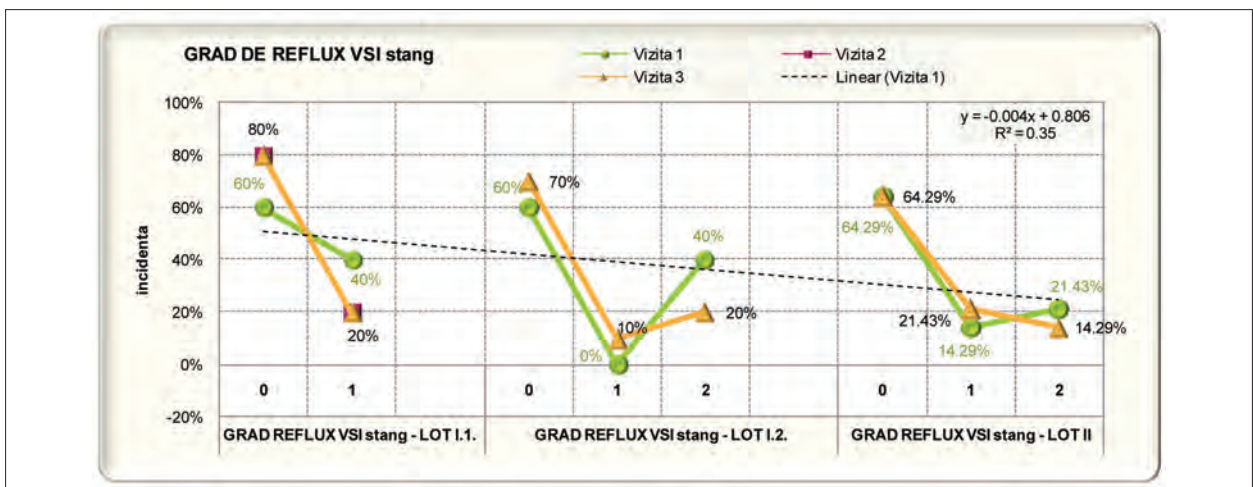


Fig. 10. Evoluția pe loturi a gradului de reflux VSI stângă  
Fig. 10. Evolution on the degree of reflux lots left VSI



## **Bibliografie/Bibliography**

1. Allegra C. – Venous ulcer prevention: socioeconomic issues. *Phlebolympology*. 2006; 2 (vol. 14): 48.
2. Andreozzi G.M. – Prevalence of patients with chronic venous disease – related symptoms but without visible signs. *Phlebolympology*. 2006; 1 (vol 13): 28.
3. Carlsson K, Patwardhan A, Poullain JC, Gerentes I. – Transport and localization of troxerutin in the venous wall. 1996;21, *Suppl C*: 270-274.
4. Garde C. – Effects of venoactive agents on the symptoms of venous chronic disease. *Phlebolympology*. 2005, 49: 384.
5. Neumann HA, Carlsson K, Brom GH. – Uptake and localisation of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in the venous wall, measured by laser scanning microscopy. 1992; 43 (4):4 23-426.
6. Patwardhan A, Carlsson K, Poullain JC, Taccoen A, Gerentes I. – The affinity of troxerutin for the venous wall measured by laser scanning microscopy. 1995 Aug; 36 (4): 381-385.