

Mechanismy účinku frekventně používaných léčiv a jejich terapeutická hodnota – venotonika

Mgr. Marcela Zemková, doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Základním předpokladem v komplexním řešení problematiky chronické žilní insuficience (CVI) je včasná diagnostika a terapie hluboké žilní trombózy, a tím zabránění významnějšímu poškození hlubokého žilního systému jako příčiny CVI. Péče o rozvinutou chronickou žilní insuficienci je mnohaoborovou záležitostí, na které se podílejí vedle ošetřujícího praktického lékaře také angiolog, dermatolog, hematolog, chirurg a další specialisté. Terapie projevů chronické žilní insuficience je obtížná, dlouhodobá a vyžaduje značnou ochotu pacienta ke spolupráci. Vedle chirurgické léčby, skleroterapie a kompresivní léčby připadá v úvahu i použití medikamentózní léčby. Všechny používané léčebné postupy jsou paliativní. Klíčová slova: chronická žilní insuficience, venofarmaka, žilní bérkový vřed.

Léčba hluboké žilní trombózy doznala v posledních letech značného zlepšení. Přesto se však přibližně u 60 % pacientů s hlubokou žilní trombózou v anamnéze rozvíjí chronická žilní insuficience (CVI). Chronická žilní insuficience je stav, kdy je postižen hluboký žilní systém dolních končetin po prodělané hluboké žilní trombóze (11). Patří k nejčastějším angiologickým onemocněním. Pacienti s tímto onemocněním jsou častými návštěvníky ordinací praktických lékařů i specialistů. Jeho léčení je mnohdy, dle stupně rozvoje, svízelné (9, 16).

Obecně platí, že většina hlubokých žil dolních končetin se po trombotické příhodě alespoň částečně rekanalizuje, ovšem proximální hluboké žíly mají tendenci zůstat uzavřené. Rekanalizované hluboké žíly mají poškozenou cévní stěnu a chlopenní aparát, což vede k regurgitaci krve v žilním systému končetiny. Rozvíjí se venózní hypertenze v distálních částech řečiště, která dále podporuje zvýšenou propustnost cévní stěny a rozvoj otoků s následným sekundárním poškozením okolních tkání, zejména kůže. Vytvářejí se sekundární varixy, které dále podporují poškození končetiny. Přibližně u každého pátého pacienta s tímto stavem mohou progredovat až do tvorby bérkových vředů. Na změnách se podílejí druhotná poškození mikrocirkulace a lymfatické drenáže. Celý proces je závislý na

rozsahu poškození hlubokého žilního systému končetiny. Chronická žilní insuficience se projevuje objektivními příznaky – otokem, pigmentacemi, ekzémem, trofickými změnami kůže, podkožními záněty, ulceracemi a subjektivními příznaky, jako jsou pocity tíže, pálení, svědění, únava, bolesti v dolních končetinách, mravenčení a noční křeče (12, 18, 7, 10, 6, 13, 14).

Základním předpokladem v komplexním řešení problematiky chronické žilní insuficience je včasná diagnostika a terapie hluboké žilní trombózy, a tím zabránění významnějšímu poškození hlubokého žilního systému jako příčiny CVI.

Péče o rozvinutou chronickou žilní insuficienci je mnohaoborovou záležitostí, na které se podílejí vedle ošetřujícího praktického lékaře také angiolog, dermatolog, hematolog, chirurg a další specialisté. Terapie projevů chronické žilní insuficience je obtížná, dlouhodobá a vyžaduje značnou ochotu pacienta ke spo-

lupráci. Všechny používané léčebné postupy jsou paliativní (4, 15, 2). Základní terapií chronické žilní insuficience je kompresivní terapie končetiny, dále režimová opatření a farmakoterapie (5, 1). Kompresivní léčba pomocí obinadel je doporučována jako nezbytný prostředek ke zhojení ulcerací. Je známo, že čím kvalitněji je prováděna a čím vyššího tlaku je použito, tím lepší jsou její výsledky. Zevní mechanickou kompresi je účelné kombinovat s dalšími postupy majícími příznivý vliv na pevnost a pružnost žilní stěny a její permeabilitu, na činnost lymfatického systému a rozvoj edémů, reologické vlastnosti krve v postižených oblastech žilního řečiště, na zvýšení počtu vyhojených vředů a urychlení jejich hojení. Z pohledu pacienta je neméně důležité zmírnění všech průvodních příznaků nemoci (8).

Vedle chirurgické léčby, skleroterapie a kompresivní léčby připadá v úvahu i použití medikamentózní léčby. Farmakoterapie projevů chronické žilní insuficience se objevila přibližně před 40 lety zavedením přípravků, které dostaly různá označení – venotonika, venofarmaka, venoaktivní nebo venotropní léky.

V současné době je u nás registrováno 14 druhů těchto léků, z nichž 6 se může vydávat bez lékařského předpisu. Většina přípravků obsahuje látky přírodního původu nebo jejich deriváty, extrakty různých rostlin a plodů, v menší míře jde o syntetické látky. Tabulka 1 přináší přehled účinných látek obsažených ve venoaktivních přípravcích. V následující tabulce 2 jsou uvedena venotonika, která jsou v současné době k dispozici v ČR.

Od samotného počátku uvedení venofarmak do klinické praxe bylo možné zaznamenat protichůdné názory na jejich význam. U některých přípravků budila pochybnosti nepřesná definice složení rostlinných extraktů. Také mechanismus účinku venofarmak nebyl

Tabulka 1. Účinné látky venoaktivních přípravků (podle Colledge Smith (3))

Přírodní substance	
Benzopyróny	Kumariny: kumarin, eskuletin, umbeliferon, dikumaroly
Flavonoidy	Flavony a flavonoly: diosmin, kemferol, diosmetin, quercetin, rutin a deriváty, troxerutin, rutosidy
	Flavany a flavanony: hesperetin, hesperidin, katechin
Saponiny	escin, extrakt koňských kaštanů, kryptoescin, extrakt z Ruscus
Jiné extrakty rostlin	borůvky (antocyanosidy), hroznová zrnka, ginkgo biloba, deriváty ergoty (DH ergotamin, DH ergokristin, DH ergokryptin)
Syntetické látky	
adenosin fosfát, benzonon, calcium dobesilat, heptaminol, naftazon, tribenosid	



Tabulka 2. Venoaktivní léčivé přípravky registrované v ČR a jejich složení		
Účinná složka	Obchodní název přípravku	Výrobce, dodavatel
Rutosid	Ascorutin	Zentiva
Troxerutin	Cilkanol	Zentiva
	Venoruton	Novartis
Escin	Aescin	Polfa
	Reparil	Madaus
	Yellon	Zentiva
Calcium dobesilat	Danium	Zentiva
	Dobica	Oranienburg Pharmawerk
	Doxium	OM labs
Tribenosid	Glyvenol	Novartis
Rutosid + DH ergokristin + esculin	Anavenol	Zentiva
Diosmin (mikronizovaný) + hesperidin	Detralex	Servier
Hesperidin + extrakt Ruscus	Cyclo 3 Fort	Pierre Fabre
Troxerutin + heptaminol + extrakt Ginkgo	Ginkor Fort	Beaufour Ipsen

vždy jasný. Jestliže většina léčebných přístupů, které lze v léčbě CVI indikovat – chirurgická léčba, skleroterapie, endovaskulární procedury i kompresivní léčba – jsou zaměřeny na snížení vysokého žilního tlaku, u medikamentózní léčby tomu tak není a její působení se odehrává na jiné etáži – v místě změn vyvolaných žilní hypertenzí. Případné negativní zkušenosti s použitím venofarmak také mohou velmi často pocházet z jejich nesprávné

indikace. Subjektivní potíže pacientů s chronickou žilní insuficiencí jsou totiž nespecifické a mohou být snadno zaměněny s projevy necévních poruch. Je také skutečností, že řada přípravků prošla klinickým testováním v době svého uvedení na trh před 40 lety a tehdejší klinické studie již neodpovídají současným požadavkům na jejich provádění. U části přípravků dokonce kontrolované klinické studie nejsou k dispozici vůbec.

Tabulka 3. Množství předepsaných venofarmak v roce 2002 (dle IMS Health, December 2002, MAT 1 analýza)		
	Celkový počet prodaných balení (tis.)	Podíl v počtu prodaných balení (%)
GLYVENOL	1 893	24,8
CILKANOL	1 745	22,6
ASCORUTIN	1 481	19,4
ANAVENOL	966	12,6
AESCIN	426	5,6
DETRALEX	299	3,9
YELLON	264	3,5
VENORUTON	227	3,0
DANIUM	166	2,2
DOBICA	77	1,0
GINKOR	73	1,0
CYCLO 3	24	0,3
REPARIL	4	0,1
Celkem systémová venotonika	7 648	100,0

Uvedené výhrady se však rozhodně netýkají všech přípravků této skupiny. V roce 1999 byl publikován konsenzus (17) vypracovaný mezinárodní skupinou odborníků, který vycházel z rozboru všech prací publikovaných za léta

1983–1997 zabývajících se hodnocením účinku venofarmak. Při hodnocení antiedematózního působení (otok je nejčastějším příznakem CVI) konsenzus uvádí, že pouze u čtyř léčivých látek je objektivně doložen důkaz klinické účinnosti: u mikronizovaného diosminu, rutosidů, calcium dobesilatu a kumarin rutinu. Při preskripci by proto měla být dávana přednost přípravkům obsahujícím některou ze zmíněných účinných složek. Z tabulky 3 si lze utvořit náhled, jak vypadalala v tomto směru situace v ČR v roce 2002.

I když tabulka není přepočítána na definované denní dávky jednotlivých léků, určité srovnání umožňuje. Zřejmý je vysoký podíl (40–60 % balení) přípravků, u nichž dle mezinárodního konsenzu není jasná evidence o účinnosti (např. Anavenol, Ascorutin, Aescin, Yellon). Tato skutečnost má ale i ekonomickou stránku. Zdá se, že značná část finančních prostředků vydávaných zdravotními pojišťovnami nesměřuje na úhradu přípravků obsahujících účinné látky s prokázanou efektivitou. Také podíl finanční spoluúčasti pacientů stimuluje spíše distribuci přípravků bez jednoznačné evidence o jejich klinické účinnosti, které neodpovídají principům medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine). Důvody vysoké preference méně vhodných přípravků nejsou úplně jasné.

Česká republika bohužel patří k zemím s vysokým výskytem chronických onemocnění žil. Onemocnění žil jsou ve skupině chorob oběhového systému společně s arteriální hypertenzí nejčastější příčinou pracovní neschopnosti a jejich podíl dokonce převyšuje část

případající na nemocné s ischemickou chorobou srdeční.

Je tedy jasné, že zvýšená pozornost, která se v posledních letech věnuje epidemiologii, diagnostice a terapii chronických žilních chorob, je zcela namístě a přispívá k lepšímu pochopení CVI jako závažné choroby.

Závažnost chronické žilní insuficience a především potřebu její vhodné terapie je proto nutné posuzovat komplexně, nejenom podle příznaků, důsledků a komplikací nemoci, ale také s ohledem na kvalitu života nemocných a s tím související socioekonomické dopady choroby.

Vzhledem k progradujícímu charakteru onemocnění by mohly být velmi uží-

tečné jednak ty způsoby terapie, které postihují jak nejranější stadia nemoci se změnami především v oblasti mikrocirkulace, tak ty s prokázaným účinkem v nejzávažnějších stádiích s bérčovými vředy.

Dosažení maximální efektivity terapie je důležité jednak pro co největší a pokud možno dlouhodobé zlepšení stavu pacientů, jednak i z důvodu racionálního čerpání finančních prostředků na zdravotní péči.

Mgr. Marcela Zemková

Katedra klinické a sociální farmacie

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: zemkova@faf.cuni.cz

Literatura

1. Bernardi E, Prandoni P. The post-thrombotic syndrome. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2000; 6: 335–342.
2. Coleridge Smith PD. Update on Chronic-Venous-Insufficiency-Induced Inflammatory Processes. *Angiology*, NY, 2001; 52: 25–42.
3. Coleridge Smith PD. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration, *Handbook of Venous Disorders 2nd Edition* (Guidelines of the American Venous Forum). Arnold, 2001; 309–321.
4. Comerota AJ. Quality-of-Life Improvement Using Thrombolytic Therapy for Iliofemoral Deep Venous Thrombosis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2002; 3 (suppl. 2): 61–67.
5. Dormandy JA. Pathophysiology of Venous Leg Ulceration – An Update, *Angiology*, NY, 1997; 48: 71–75.
6. Erdman SM. Thromboembolic disorders in *Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach*, Appleton & Lange: 295–326.
7. Kahn SR. et al. Long-term Outcomes After Deep Vein Thrombosis: Postphlebotic Syndrome and Quality of Life. *J Gen Intern Med*, 2000; 15: 425–429.
8. Kasalová Z, Kasalová Zjr, Kasal P, Janda A. Hluboká žilní trombóza – klinické rozhodování a prokázaná fakta. *Lékařské listy*, 2003; 39: 10–14.
9. Klener P. et al. *Vnitřní lékařství*. Praha, Galén, 2001; 245–253.
10. Leasing AWA et al. Deep-vein thrombosis. *The Lancet*, 1999; 353: 479–485.
11. Maňousek J. Žilní onemocnění. *Lékařské listy*, 2002; 6: 6–15.
12. Mota-Capitão L., Saníel Menezes J., Gouveia-Oliveira A. Clinical Predictors of the Severity of Chronic Venous Insufficiency of the Lower Limbs: A Multivariate Analysis. *Phlebology*, 1995; 10: 155–159.
13. Penka M, Gumulec J, Penka I. Trombóza žilního systému. *Lékařské listy*, 2002; 6: 26–30.
14. Pospíšilová A, Švestková S. Chronická žilní insuficience. *Postgraduální medicína*, 2003.
15. Strejček J. Stanovení prevalence žilní insuficience v ambulanci praktického lékaře a terapeutická odpověď na vybrané venofarmakum. *Praktická flebologie*, 2003; 1–8.
16. Šárník S. Posttrombotický syndrom, prevence a terapie. *Lékařské listy*, 2002; 6: 23–24.
17. The management of chronic venous disorders of the leg: An evidence-based report of an International Task Force. *Phlebology* 1999, 14 (suppl. 1): 7–126.
18. Valencia IC, et al. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001; 44: 401–421.

