

Venofarmaká v klinickej praxi

MUDr. Helena Rusnáková

Angiologická ambulancia, Poliklinika ProCare Košice

Venofarmaká predstavujú skupinu flebotropných látok, indikovaných najmä na liečbu symptomatického štádia chronického venózneho ochorenia. V článku sú vysvetlené základné mechanizmy účinku, hlavné indikácie, rozdelenie do základných skupín a prehľad jednotlivých venofarmák s ich dávkovaním.

Kľúčové slová: venofarmaká, mechanizmus účinku, indikácia liečby, klasifikácia.

Venotonic agents in clinical practice

Venotonic agents constitute a group of flebotropic substances, particularly indicated for the treatment of symptomatic stages of chronic venous disease. The article explains the basic mechanisms of action, main indications, the basic division into groups and review of venotonic agents with their dosage.

Key words: venotonic agents, mechanism of action, indication of treatment, classification.

Dermatol. prax, 2012, 6(3): 129–131

Úvod

Ako venofarmaká sa označuje skupina flebotropných látok, ktoré sa používajú prevažne na liečbu venózných ochorení, spojených s prejavmi chronickej venózneho insuficiencie. V literatúre sú známe aj pod termínmi venotoniká, venoprotektíva, vazoprotektíva, venotropné látky či venoaktívne substancie. Do klinickej praxi sa dostali v 60. rokoch minulého storočia a odvtedy došlo k ich rýchlemu rozšíreniu s veľkým nárastom spotreby, čo prestavovalo i zvyšujúce náklady na liečbu zo strany zdravotných poisťovní. Na ich klinický význam existujú aj zo strany lekárov protichodné názory, čo je predmetom častých diskusií.

Klinické štúdie

Nedostatkom štúdií vo flebológii je to, že efekt jednotlivých venofarmák bol skúmaný na menších počtoch chorých, často chýbal kontrolný súbor a sledovaný parameter bol ťažko merateľný (napr. pocit ťažoby, tepla, pálenie či parestézie končatín). Hlavným problémom je teda stanovenie objektívneho parametra účinnosti.

Množstvom publikovaných údajov vyniká **diosmín** s komplexným mechanizmom účinku a najmä jeho mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia (MPFF) v kombinácii s hesperidínom. **Hesperidín** sa extrahuje z plodov citrusov patriacich do čeľade Rutaceae, ktoré sú podobné malým pomarančom a pestujú sa v Španielsku, Severnej Amerike a v Číne. Zbierajú sa nezrelé plody, ktoré sa pred extrakciou flavonoidov sušia na slnku. Mikronizácia je technologický proces, pri ktorom sa prúdom zvuku nadzvukovou rýchlosťou redukuje veľkosť častíc diosmínu z 36,5 µm na 1,7 µm a tým sa zlepšuje absorpcia i klinický účinok. MPFF má dve základné indikácie:

liečba symptomatického venózneho ochorenia a liečba aktívneho hemoroidálneho ochorenia. Možno ho používať vo všetkých štádiách, dokonca aj pri liečbe najväčšieho stupňa venózneho insuficiencie, vredu predkolenia (1). Bolo dokázané skrátenie doby do zhojenia u vredov menších ako 10 cm v priemere už po dvoch mesiacoch liečby oproti skupine s kompresívnou a lokálnou liečbou.

V minulosti bol široko skúmaným liekom **troxerutín**. Parametre venózneho insuficiencie sa hodnotili pomocou pletyzmografie, reografie, kapilaroskopie a termografie. Bolo dokumentované štatisticky i klinicky významné zlepšenie (okrem výsledkov kapilaroskopie) venózneho drenáže končatín v prospech troxerutínu (2). Účinok extraktu z *Ruscus aculeatus* je závislý od teploty. Vyššia teplota jeho účinok zvyšuje, čo je výhodné, pretože subjektívnej ťažkosti sú výraznejšie v letnom období. Venózne kontrakcie spôsobené extraktom sa zvyšujú teplom a znižujú chladom (3).

V liečbe je nutné zvoliť také venofarmaká, ktoré majú údaje založené na medicíne dôkazov (EBM) a boli odskúšané v medzinárodných kontrolovaných štúdiách na veľkých počtoch pacientov. Na trhu je veľké množstvo látok rôzneho zloženia jednak registrovaných, ako aj voľnopredajných vo forme výživových doplnkov. Konsenzus o venoaktívnych látkach bol vypracovaný skupinou popredných medzinárodných odborníkov zaoberajúcich sa cievnyimi chorobami, ktorí sa v roku 2005 zišli v talianskom meste Siena. Analýze bolo podrobených celkom 83 publikácií, obsahujúcich rôzne štúdie, prehľady a metaanalýzy, ktoré sa venovali účinkom venofarmák pri chronickom venóznom ochorení. Tento tzv. **Siensky konsenzus** ujasňuje postavenie farmakoterapie

chronických žilových ochorení na ovplyvnenie subjektívnych ťažkostí. Na základe analýzy kontrolovaných klinických štúdií, hodnotených podľa pravidiel EBM, bola potvrdená účinnosť troch substancií: diosmín-hesperidínu vo forme mikronizovanej purifikovanej flavonoidnej frakcie, kalcium dobesilátu a hydroxy-ethyl-rutosidu, ktoré boli zaradené do najvyššej A kategórie podľa EBM (4). Prípravky obsahujúce uvedené látky sú zastúpené aj na našom trhu a z odborného hľadiska by sa im mala dávať prednosť.

Mechanizmus účinku

Na základe experimentálnych prác ide o preparáty s komplexným mechanizmom účinku. Venofarmaká majú vplyv na **mikrocirkuláciu** (znižujú adhéziu a aktiváciu leukocytov, uvoľňovanie zápalových mediátorov, znižujú kapilárnu hyperpermeabilitu, kapilárnu fragilitu, krvnú viskozitu, zlepšujú transkutánnu parciálny tlak kyslíka), v oblasti **makrocirkulácie** zvyšujú žilový tonus, znižujú kapilárnu priepustnosť, chránia endotelálne bunky pred stázou krvi a sú i prevenciou vzniku zápalovej reakcie. Bol dokázaný aj priaznivý vplyv venofarmák na **lymfatický systém**, kde majú priamy stimulačný účinok na kontrakciu lymfatických ciev, znižujú priemer lymfatických kapilár a znižujú intralymfatický tlak. Uvedené základné mechanizmy účinku úzko súvisia s patogenézou chronickej venózneho insuficiencie. Vo vzťahu k lymfedému zvyšujú proteolýzu v makrofágoch, redukujú koncentráciu a celkové množstvo v tkanivách depozovaných proteínov a zvyšujú ich clearance z tkanív (5). Na prvý pohľad je zjavný rozdiel medzi mechanizmom účinku farmakoterapie a ostatnými liečebnými prístupmi. Venofarmaká nevedú k významným zmenám žilovej

hemodynamiky, ani neovplyvňujú anatomické zmeny, ale pôsobia až o stupeň nižšie, predovšetkým na úrovni zmien v oblasti mikrocirkulácie

Indikácie venofarmák

Hlavnou indikáciou podávania venofarmák vo **flebológii** sú subjektívne prejavy chronického venózneho ochorenia, ako sú pocity ťažkých nôh, únava, kŕče, bolesti a opuchy venózneho pôvodu. Ide predovšetkým o nasledujúce stavy: symptomatické varixy, reziduálne symptómy po operácii varixov, rekurentné varixy, chronická venózna insuficiencia a poruchy funkcie mikrocirkulácie. Týka sa najmä pacientov v klinickom štádiu C1 – C3 podľa CEAP klasifikácie, ale priaznivé účinky boli pozorované aj v prípade hojenia vredov predkolenia (6). Nie je dokázané, že podávanie venofarmák má vplyv na prevenciu vzniku varixov alebo na ich vymiznutie (7). Nenahrádzajú chirurgickú liečbu alebo skleroterapiu. Podávanie venoaktívnych látok asymptomatickým pacientom nie je podložené výsledkami klinických štúdií. U symptomatických pacientov bez klinických prejavov chronickej venózneho ochorenia nie je opodstatnené ich trvalé predpisovanie, takisto ako je nevhodná vzájomná kombinácia. Naopak, venofarmák môžu potencovať účinok kompresívnej liečby, takže táto kombinácia je veľmi vhodná. Venofarmák sú alternatívou kompresívnych pomôcok, napr. počas letných dní, kedy je nosenie kompresívnych pančúch zle tolerované alebo ak je kompresia nepoužiteľná, napr. pri súčasne prítomnom periférnom arteriálnom ochorení (8). Rozhodne nie sú alternatívou antikoagulačnej liečby pri žilovej trombóze alebo protizápalovej liečby pri tromboflebitídach (9). Účinok liečby je potrebné po mesiaci prehodnotiť. Ak efekt nie je dostatočný, liečba sa má ukončiť. K intermitentnej aplikácii sa pristupuje v záťažových situáciách alebo podľa klimatických podmienok. Väčšina symptomatických pacientov profituje z kontinuálneho podávania (10). Venofarmák patria medzi bezpečné lieky s nízkou toxicitou, mierne gastrointestinálne ťažkosti a cefalea sú zriedkavé. Podávanie v gravidite a v období laktácie sa neodporúča (11). Musí sa vždy posúdiť benefit/riziko, bezpečnejšie sú rastlinné preparáty.

Ďalšie zastúpenie venofarmák je v **lymfológii** (komplexná liečba lymfedému), v **proktológii** (hemoroidálne ochorenie, pri akútnom ataku ochorenia sú indikované vyššie dávky), v **traumatológii** (liečba edémov rôznej etiológie, najmä traumatických, kde majú okrem venoprotektívnych a protiedémových aj antiflogistické účinky), v **oftalmológii** (diabetická retinopatia) a v **gynekológii** (predmenštruačný syndróm

Tabuľka 1. Indikácie venofarmák

Flebológia	symptomatické štádia chronického venózneho ochorenia
Lymfológia	všetky formy lymfedému
Proktológia	hemoroidálne ochorenia
Traumatológia	edémy rôznej etiológie
Oftalmológia	diabetická retinopatia
Gynekológia	predmenštruačný syndróm, metrorágia

a metrorágia) (12). V lymfológii sú venofarmák považované za adjuvantnú terapiu pri komplexnej fyzikálnej liečbe. Vhodná je aplikácia flavonoidov pred jej začatím, pretože vedú k zmäknutiu edémov a tým vytvoreniu podmienok pre lepší efekt fyzikálnej liečby. Podávanie flavonoidov znižuje aj výskyt akútnych zápalových ochorení podkožia, napr. erysipelu (5). Prehľad indikácií venofarmák je uvedený v tabuľke 1.

Rozdelenie venofarmák

Venofarmák sa rozdeľujú na látky prírodného pôvodu, semisyntetické alebo syntetické substancie. Niektoré obsahujú v jednej tabletku aj viac zložiek.

Medzi **prírodné látky** patria bioflavonoidy, saponíny a výťažky z rastlín (ginkgo biloba, extrakty z listov hrozna, čučoriedok, jadier grapefruitov, semená sosny prímorskej a pod.) Všetky rastlinné extrakty obsahujú v rôznom množstve flavonoidy, ktoré sú čiastočne zodpovedné za ich farmakologické účinky. Bioflavonoidy alebo gama-benzopyróny sú v súčasnosti najčastejšie používané liečivá. K novším flavonoidom patrí diosmín, ktorý je známy v kombinácii s hesperidínom (Detralex) alebo hesperidín je kombinovaný s extraktom z *Ruscus aculeatus* a kyselinou askorbovou (Cyclo 3 Fort). Zo saponínov

Tabuľka 3. Prehľad a dávkovanie venofarmák

Účinná látka	Obchodný názov	Odporúčané dávky
rutín a rutosid	Venoruton	300 mg 2 – 4-krát denne
	Venoruton forte	500 mg 1 – 2-krát denne
	Cilkanol	300 mg 2 – 3-krát denne
escín	Aescin	
	Reparil	20 – 40 mg 3-krát denne
	Yellon	
rutosid + dihydroergokristín + eskulín	Anavenol	1– 2 tbl 3-krát denne
diosmín + hesperidín	Detralex	500 mg 2-krát denne
diosmín + hesperidín + escín	Mobivenal micro	1-krát denne
hesperidín + <i>Ruscus aculeatus</i> + ac. ascorbicum	Cyclo 3 fort	1 tob 2 – 3-krát denne
troxuretín + heptaminol + ginkgo biloba	Ginkor fort	1 tob 2-krát denne
extrakt z <i>Vitius viniferae</i>	Antistax	2 – 4 tob 1-krát denne
extrakt z čučoriedok, Gotu kola, pagaštanu konského, <i>Ruscus aculeatus</i> + hesperidín + vitamín C	Varixinal	1 tbl denne
kalcium dobesilát	Danium	250 mg 1 – 3-krát denne
	Dobica	250 mg 1 – 3-krát denne
	Doxium	500 mg 1 – 2-krát denne
tribenosid	Glyvenol	400 mg 2-krát denne

Tabuľka 2. Klasifikácia venofarmák

I. Látky prírodného pôvodu	
Flavonoidy	rutín (rutosid)
	troxuretín
	hesperidín
	diosmín
	kvercetin
Saponíny	escín
	ruskogenín
Iné rastlinné výťažky	ginkgo biloba, čučoriedka, jadrá grapefruitu a i.
II. Semisyntetické látky	
	tribenosid
	troxuretín
III. Syntetické látky	
	dobesilát kalcium
	heptaminol

sa najdlhšie užíva escín, izolovaný z pagaštanu konského s protizápalovým, venoprotektívnym a protiedémovým účinkom so širokým použitím v liečbe edémov rozličnej etiológie. Rovnaký efekt má rutosid.

Semisyntetické venofarmák obsahujú chemicky modifikované látky prírodného charakteru. Tribenosid (Glyvenol) znižuje priepustnosť kapilár, troxuretín zvyšuje deformabilitu erytrocytov a má aj protiedémový efekt (Cilkanol, Venoruton), kombinácia s heptaminolom a extrakt z ginkgo biloba (Ginkor Fort) potencujú protizápalový a antiedematózný účinok.

Syntetické venofarmák sa používajú aj pri liečbe hemoroidov a diabetickej retinopatie. Podľa niektorých autorov ich účinok pri diabetickej retinopatii je sporný. Patrí k nim kalcium dobesilát s protizápalovým účinkom a priaznivým efektom na priepustnosť kapilár (Danium, Dobica, Doxium).

Klasifikáciu venofarmák uvádza tabuľka 2 a prehľad dostupných venofarmák s odporúčaným dávkovaním tabuľka 3 (10).

Záver

Venofarmaká sú dôležitou súčasťou komplexnej liečby pacientov so symptomatickým chronickým venóznym ochorením. Ich efekt bol hodnotený v mnohých klinických štúdiách. Na ich základe bola dokázaná účinnosť diosmín-hesperidínu, kalcium dobesilátu a rutosidu. V Slovenskej republike Ministerstvo zdravotníctva schválilo vyhlášku č. 434/2011, podľa ktorej 92 liekov presunulo zo zoznamu kategorizovaných liekov do zoznamu liečiv určených na doplnkovú a podpornú liečbu, kde patria aj venofarmaká. Napriek vysokej prevalencii chronického venózneho ochorenia v populácii a dôkazom zo štúdií, založenej na medicíne dôkazov, aktuálne zo zdravotného poistenia nie je hradené žiadne účinné venofarmakum. Budúcnosť ukáže, ako sa to odrazí na zdravotnom stave našej populácie a možno aj na zvýšených nákladoch v prípade komplikácií.

Literatúra

1. Glinski W et al. The beneficial augmentative effect of micro-nised purified flavonoid fraction (MTFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14: 151–157.
2. Petruzzelis V et al. Oxerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency – a double blind, randomized, controlled study. *Angiology* 2002; 53(3): 257–63.
3. Marcelon G, Vanhoutte P. Venotonic effect of Ruscus under variable temperature condition in vitro. *Phlebology* 1988; 3: 51–54.
4. Ramelet AA et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33: 309–319.
5. Wald M. Farmakoterapia lymfedému. In: Lymfedém – komplexná fyzioterapie, lymfodrenáže a doplňujúci liečebná péče. Národné centrum ošetrovateľstvá a neléčárskych zdravotníckych odborů v Brně 2007: 115–119.
6. Coleridge-Smith P et al. The management of chronic venous disorders of the leg. An evidence-based report of an international task force. *Phlebology* 1999; Suppl1: 198–208.
7. Puchmayer V, Roztočil K. Praktická angiologie. Triton 2003: 183 s.

8. Štvrtinová V. Principy liečby CHVO. In: Choroby ciev. (V. Štvrtinová – ed). Bratislava 2008: 674 s.
9. Roztočil K. Venotoniká – komu a ktorá? *Trendy soudobé angiologie*. Galén 2007: 51–53.
10. Karetová D. Farmakologická liečba chronické žilní nemoci. *Pokroky v angiologii*. Praha Maxdorf 2009: 96–103.
11. Karetová D. Varixy dolných končatín. In: *Angiologie pro prax*. Praha Maxdorf 2007: 266 s.
12. Štvrtinová V. Chronické venózne ochorenie – klasifikácia, diagnostika a liečba. Postupy odporučené Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS a Slovenskou spoločnosťou cievnej chirurgie SLS. *Praktická flebologie* 2007; 4: 86–95.

MUDr. Helena Rusnáková
Angiologická ambulancia
Poliklinika ProCare Košice
ul. J. Pavla II č. 5, 040 23 Košice
rusnakovah@gmail.com



Starostlivosť,
ktorú môžete cítiť.

Starostlivosť,
ktorej môžete dôverovať.

HiPP Babysanft – vyrobené s rovnakou starostlivosťou, ako všetky ostatné produkty spoločnosti HiPP.

Pokožka miminka je až päťkrát tenčí, než u dospelého človeka a i citlivejšia. Produkty určené na mytie pokožky a vlasů obsahujú vysoce kvalitný BIO mandľový olej, ktorý je vzhľadom ke svému složení považovaný za jeden z najkvalitnejších pleťových olejů. Je bohatý na nenasycené masťné kyseliny, ktoré jsou pokožkou veľmi dobre snášené, pečujú o ni a chránia ji. BIO mandľový olej je získávaný ze zrelých mandlí z kontrolovaného ekologického zemeľdělství a je zvlášť dobre snášen citlivou a suchou pokožkou. Kosmetika neobsahuje parfémy ani žiadna prídavná farbiva alebo PEG-emulgátory. Snášenlivosť s pokožkou je dermatologicky testovaná.



www.hipp.sk

HiPP
Pre to najcennejšie v živote.