

Farmakoterapia chronickej venóznejsuficiencie – súčasný stav

doc. RNDr. Ingrid Tumová, CSc.

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Chronická venózna insuficiencia (CHVI) patrí medzi civilizačné ochorenia s vysokou prevalenciou. Je to progresívne ochorenie žilového systému dolných končatín. Príčina vzniku je multifaktoriálna a predstavuje kombináciu vnútorných (genetická predispozícia) a vonkajších vplyvov. Medzi relevantné rizikové faktory patrí vek, rodinná anamnéza, ženské pohlavie, multiparita (dva a viac pôrodov) a obezita. Príčinou je reflux, obštrukcia v povrchových žilách, v hlbokom žilovom systéme a v perforátoroch. Následkom toho je neschopnosť žíl dolných končatín odčerpať krv späť k srdcu. Vzniká žilová hypertenzia s odozvou v makrocirkulácii, mikrocirkulácii a v lymfatických cievach. Liečba CHVI sa delí na konzervatívnu (zmena životného štýlu, kompresívna a medikamentózna liečba) a radikálnu (sklerotizačná a chirurgická liečba).

Kľúčové slová: chronická žilová insuficiencia, farmakologická liečba, venofarmaká.

Pharmacotherapy of chronic venous insufficiency – current condition

Chronic venous insufficiency (CVI) belongs to widespread civilization disease. It is a progressive disease of the venous system of lower limbs. The origin of CVI appears to be multifactorial and embodies combination of intrinsic factor (genetic predisposition) and extrinsic factors. The following are considered to be relevant risk factor age, positive family history, female gender, multiparity (two or more childbirths) and obesity. The principal cause of CVI is reflux, obstruction in superficial veins, in perforators and in deep venous system. It renders an inability of vein of lower extremities to pump blood back to the heart. Thus venous hypertension originates with its impact on macrocirculation, microcirculation and on lymphatic veins. Treatment of CVI could be divided as conservative (life-style modification, compression treatment and drugs) and radical treatment (sclerotherapy, surgical treatment).

Key words: chronic venous insufficiency, pharmacotherapy, venoactive drugs.

Prakt. lekár., 2013; 3(2): 46–48

Úvod

Chronická venózna insuficiencia je civilizačné ochorenie, ktoré postihuje žilový systém dolných končatín. Klinické prejavy ochorenia, či už subjektívne (bolesť, ťažoba, napätie v dolných končatinách, kŕče v nohách, lýtkach, pocity pálenia...) alebo objektívne (teleangiektázie, retikulárne varixy, opuch, hyperpigmentácie kože, lipodermatoskleróza, vyhojený alebo aktívny bercový vred...) spôsobuje zvýšený venózný tlak (venózna hypertenzia) v povrchovom žilovom systéme a chronická žilová stáza

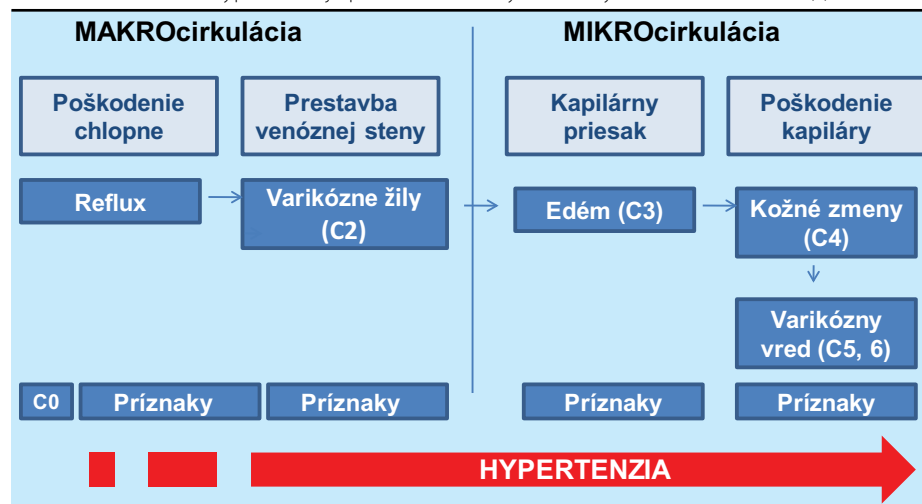
v dolných končatinách. V dôsledku žilovej hypertenzie s odozvou v makrocirkulácii, mikrocirkulácii a v lymfatických cievach dochádza k distenzii žíl, poruche funkcie žilových chlopní, dilatácii kapilár a venúl, hypoxii steny žíl, zvýšenej permeability kapilár, stimulácii endotelu a uvoľňovaniu zápalových mediátorov (obrázok 1). Na vzniku CHVI a na nežiaducich zmenách a štrukturálnej prestavbe venózných chlopní a stien sa participuje zápalová kaskáda cestou interakcie leukocytov s endotelom ako odpoveď na abnormálny venózný tok, predovšetkým na úrovni

mikrocirkulácie (arterioly, kapiláry a venuly). Dokázalo sa, že tak leukocyty, ako aj endotelové bunky sú aktivované a následne dochádza k celej kaskáde dejov, ako je uvoľnenie lyzozómových proteolytických enzýmov, reaktívnych foriem kyslíka z neutrofilov, poškodenie kolagénnych vlákien cievnej steny, uvoľnenie rastového faktora pre hladké svalstvo ciev z endotelových buniek s následnou zmenou funkčných vlastností cievnej steny, pričom konečným klinickým

Tabuľka 1. CEAP klasifikácia žilových ochorení

CLINICAL klinické	C0 – normálny nález C1 – teleangiektázie C2 – varixy C3 – edém C4 – hyperpigmentácie alebo edém C5 – zhojený vred C6 – aktívny vred +S = symptomatický pacient +A = asymptomatický
ETHIOLOGY etiologické	c – kongenitálny p – primárny (neznáma etiológia) s – sekundárny
ANATOMICAL anatomické	s – superficiálny systém d – hlboký (deep) systém p – perforátový systém
PATHOLOGY patofyziologické	r – reflux o – obštrukcia r + o – kombinácia refluxu s obštrukciou

Obrázok 1. Venózna hypertenzia je podkladom všetkých klinických manifestácií CHVI (4)



dôsledkom týchto zmien je vznik vredu predkolenia. Molekulárne mechanizmy zúčastňujúce sa na adhezii leukocytov a aktivácii CHVI sú asociované s expresiou niekoľkých typov adhezívnych molekúl na povrch leukocytu (I-selektín, VLA-4, CD11b/CD18) a na povrchu endotelových buniek (E-selektín, ICAM-1, VCAM-1). U pacientov s CHVI sú tieto adhezívne molekuly nadmerne exprimované (1, 2, 3).

CHVI je progresívne ochorenie, ktoré sa nedá vyliečiť hneď. Avšak včasnými a správnymi preventívnymi a liečebnými zásahmi je možné ochorenie zastaviť, prípadne spomaliť progresiu jeho symptómov na dlhý čas, možno aj zvyšok života pacienta. Dôležitá je spolupráca lekára prvého kontaktu v rozpoznaní včasných štádií a ich liečbe, angiológa v sledovaní progresie, dermatológa v liečbe kožných prejavov – lipodermatosklerózy, ekzému a ulkusov a niekedy aj chirurga schopného riešiť komplikácie ochorenia.

Na základe prítomných klinických, patofyziologických a anatomických príznakov je možné vyjadriť stupeň postihnutia a odporučiť liečbu. V súčasnosti sa odporúča klasifikačný systém CEAP (Clinic, Etiology, Anatomy, Pathophysiology), etablovaný Americkým venóznym fórom na Havaji v roku 1994, ktorý zahŕňa všetky štádiá ochorenia s jeho morfológickými zmenami a prejavmi (tabuľka 1). Aby sa mohla určiť liečba, je rozhodujúce kategorizovanie ochorenia do jednej zo siedmich klinických manifestácií.

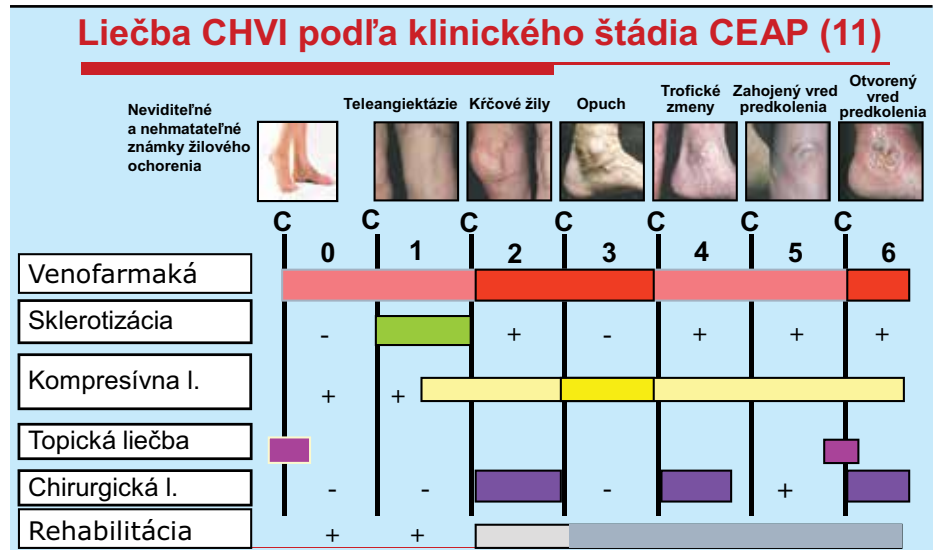
Liečba chronickej žilovej insuficiencie

Liečba prejavov CHVI je problematická, dlhodobá, pomerne málo efektívna a vyžaduje ochotu pacienta na spoluprácu. Účinná liečba akéhokoľvek ochorenia je možná len vtedy, ak poznáme etiologické a patofyziologické mechanizmy príslušného ochorenia. Pretože príčina primárnych varixov a primárnej CHVI stále nie je detailne objasnená, ani liečba nie je kauzálna. Liečba CHVI závisí od štádia ochorenia a od ťažkostí chorého.

Cieľom liečby je eliminovať alebo aspoň znížiť žilovú hypertenziu. Liečba sa delí na konzervatívnu (režimové opatrenia, kompresná terapia, farmakoterapia) a chirurgickú. Táto práca dokumentuje možnosti konzervatívnej liečby.

Základom **nefarmakologickej liečby** je zmenšenie celkovej dennej expozície zvýšeného žilového tlaku, čo je možné dosiahnuť prevenciou dlhodobého státia, sedenia. Vhodná je elevácia končatín nad úroveň srdca v priebehu

Obrázok 2. Možnosti použitia venofarmák



Tabuľka 2. Kompresívne triedy (KT)

Kompresívna trieda	Kompresívny tlak, mm Hg	Miera kompresie	Indikácia
I.	15 – 21	mierna	začínajúce varixy, opuchy, tehotenstvo
II.	23 – 32	stredne silná	CHVO, varixy, opuchy
III.	34 – 46	silná	CHVI, protrombotický syndróm, lymfédém končatín, st. p. ulcus cruris
IV.	viac ako 49	extra silná	lymfédém končatín

Tabuľka 3. Klasifikácia venofarmák podľa pôvodu

Látky prírodného pôvodu	Semisyntetické látky	Syntetické látky
Flavonoidy (gama-benzopyróny) – diosmín, hesperidín, rutin, rutosidy, pyknogenoly	tribenosid, troxerutín	kalcium dobesilát heptaminol naftazon dietylamín
Saponíny – escín, ruscogeníny		
Iné rastlinné výťažky – ginkgo, antikyanozidy, deriváty ergotu		

Tabuľka 4. Prehľad perorálnych venotoník registrovaných v SR (ATC skupina C05)

Účinná látka	Názov lieku	Dávkovanie
Escín	Aescin	3-krát 2 tbl.
	Reparil	3-krát 1 – 2 tbl.
Rutin a rutosidy	Venoruton	3-krát 1cps.
	Venoruton forte	2-krát 1 cps.
	Cilkanol	3-krát 1 cps.
	Ascorutin	3-krát 1 – 2 tbl.
Extrakt z listov červeného viniča AS 195	Antistax	1-krát 1 tbl. ráno
Rutosid + dihydroergokristín + esculín	Anavenol	3-krát 2 tbl.
Diosmín + hesperidín	Detralex	2 tbl. ráno
Hesperidín + ruscus + kys. askorbová	Cyclo 3 Fort	2-krát 1 cps.
Troxerutín + heptaminol + ginkgo bil. extr.	Ginkor Fort	2-krát 1 cps.
Kalcium dobesilát	Danium, Dobica, Doxium	3-krát 1 tbl.
Tribenosid	Glyvenol	2-krát 1 cps.

Čierne písmo – OTC, červené – lieky na recept

dňa, opatrenia v životospráve, redukcia telesnej hmotnosti a udržiavanie primeranej pohybovej aktivity, vhodná voľba zamestnania a redukcia hmotnosti (5). Okrem úpravy životosprávy sa pridáva kompresívna liečba – elastická bandáž.

Kompresívna liečba je základný liečebný prostriedok konzervatívnej terapie, ktorá umožňuje zníženie žilového refluxu, zrýchlenie žilového toku a má viesť k zmenšeniu edému.

Odporúča sa pri liečbe CHVI vo všetkých štádiách ochorenia, zatiaľ čo chirurgická alebo farmakologická sa indikuje na základe rozsahu, miery ťažkostí ochorenia. Mechanizmus účinku kompresívneho obvazu je jednoduchý.

Obopína končatinu po celom jej obvode takým tlakom, aby sa chorobne rozšírené žily vyprázdnilo a zmenšilo svoj objem. Vďaka tomu sa preťažené žilové chlopne môžu opäť uzatvárať,

čím sa zvýši rýchlosť prúdenia krvi v žilách a upravi sa spätný návrat krvi smerom k srdcu. Obnovením spätného toku krvi sa z poškodených tkanív postupne odvádajú aj odpadové látky a prebytočná tekutina. Následkom toho sa znižujú opuchy a zlepšuje sa hojenie vredov predkolenia a zároveň sa znižuje riziko trombózy. Kompresia lýtok upravuje funkciu svalovo-chlopňovej pumpy (6). Dnes sa preferujú kompresívne pančuchy pred ovínadlami, sú praktickejšie. Elastická kompresia je dostupná v širokej škále kompresných tlakov v oblasti členka (15 až 60 mm Hg). Kompresívne pančuchy by mali mať tlak odpovedajúci klinickému stavu (tabuľka 2). Mnohé štúdie však dokazujú, že je neochota kompresívne pančuchy pravidelne používať (7, 8). Dôvodom môže byť sťahovanie končatiny, teplo najmä v letných mesiacoch, nepríjemné pocity pod pančuchou atď.

Farmakologická liečba CHVI

Venoprotektíva (venotoniká, venofarmaká, venoaktívne látky) sú dôležitou súčasťou manažmentu pacientov s chronickými žilovými ochoreniami. Ich užívanie má svoje opodstatnenie, ak sú realizované aj predchádzajúce odporúčania (úprava životosprávy, kompresívna liečba). Hlavným mechanizmom účinku je zlepšenie žilového tonusu, zníženie distenzability steny žíl (vplyv na makrocirkuláciu) a komplexný vplyv na mikrocirkuláciu (úprava patologicky

zvýšenej permeability kapilár, zníženie hladiny plazminogénu, zvýšenie fibrinolýzy, potlačenie aktivácie leukocytov, zvýšenie lymfatickej drenáže). Sú to prírodné (flavonoidy, saponíny, pyknogenoly, deriváty ergotu), polosyntetické (tribenosid, troxerutín) alebo syntetické (kalcium dobesilát, heptaminol) látky (tabuľka 3). Sú indikované najmä pri varixoch, CHVI, lymfatických opuchoch a hemoroidoch.

Záver

V súčasnosti do ATC C05 – venoprotektíva patrí celá paleta liekov (tabuľka 4) v rôznych liekových formách. Mnohé venofarmaká nemajú jednoznačné dôkazy účinku, najmä lieky registrované v 60. – 80. rokoch minulého storočia, keď na registráciu neboli potrebné také kritériá, ako sú dnes. Na základe kontrolovaných štúdií hodnotených podľa pravidiel EBM bola potvrdená účinnosť najmä diosmín-hesperidínu vo forme mikronizovanej purifikovanej flavonoidnej frakcie, ale dostatočne potvrdené štúdie má aj kalcium dobesilát a oxerutín (9, 10). Základným cieľom liečby CHVI je odstránenie symptómov žilovej hypertenzie. Venofarmaká zvyšujú efekt kompresívnej liečby a v skorých fázach môžu byť alternatívou (11) (obrázok 2). Ich podávanie má svoje opodstatnenie, nenahradzujú však chirurgickú, endovenóznú ani sklerotizačnú liečbu varixov.

Literatúra

1. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, et al. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 342–349.
2. Štvrtinová V. Prevencia a liečba chronickej venózneho insuficiencie. *Via practica* 2009; 382–387.
3. Štvrtinová V, Wawruch M. Farmakologická liečba primárneho chronického venózneho ochorenia. *Vask. med.*, 2011; 3(4): 153–156.
4. Eberhard RT, Raffeto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; 111: 2398–2409.
5. Musil D. Žilná insuficencia – od etiologie ke kazuistikám. *Med. Pro Praxi* 2006; 1: 6–11.
6. Karetová D, Muchová I. Kompresívni liečba žilných chorob. *Remedia* 2008; 155–159.
7. Franks PJ, Oldroyd MI, Dickson D, et al. Risk factors for leg ulcer recurrence: a randomized trial of two types of compression stocking. *Age Ageing* 1995; 490–494.
8. Herman J. Kompresívni terapie v prevencii a liečbe žilných onemocnení dolných končatín. *Interní Med* 2009; 11: 126–128.
9. Ramelet AA, et al. Venoprotective 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.
10. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol* 2008; 27: 1–59.
11. Gloviczki P, Yao JST. Handbook of Venous Disorders. Guidelines of the American Venous Forum. 2nd ed. London, UK: Arnold 2001: 309–321.

doc. RNDr. Ingrid Tumová, CSc.

Katedra farmakológie a toxikológie
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10, 932 32 Bratislava
tumova@fpharm.uniba.sk
