

Farmakologická terapie symptomů chronického žilního onemocnění dolních končetin

Jana Hirmerová

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Hlavním patogenetickým mechanismem chronického žilního onemocnění je zvýšení žilního tlaku a porucha krevního návratu žilami. Objektivní známky zahrnují varixy, otok a kožní změny, v nejpokročilejším stadiu bércový vřed. Subjektivní projevy představují nejrůznější stesky na dyskomfort v oblasti dolních končetin, přičemž potíže se typicky zhoršují po delším stání či sezení, v horku, navečer. Léčba je komplexní a patří do ní režimová opatření a fyzioterapie, kompresní terapie, chirurgické a endovaskulární postupy a farmakoterapie. Používána jsou farmaka z heterogenní skupiny tzv. venoaktivních léků. Ty jsou převážně rostlinného původu (flavonoidy, saponiny a jiné), případně polosyntetické či syntetické (kalcium dobesilát). Jejich působením dochází ke zvýšení žilního tonu, snížení permeability kapilár, zlepšení lymfatické drenáže, přisuzuje se jim i hemoreologický efekt a protizánětlivé účinky. Doporučení k jejich použití se opírají o výsledky z metaanalýz, souhrnných přehledů a konsensy odborníků. Nejvíce přesvědčivých dat je k dispozici o účinnosti a bezpečnosti mikronizované purifikované flavonoidní frakce. Ve stadiu bércových vředů byl prokázán též příznivý efekt sulodexidu a pentoxifylinu. Venoaktivní léky jsou doporučovány k ovlivnění symptomů ve všech stádiích chronického žilního onemocnění.

Klíčová slova: chronické žilní onemocnění, venoaktivní léky, doporučení.

Pharmacotherapy of the symptoms of chronic venous disease

The main pathogenetic mechanisms of chronic venous disease are increased venous pressure and impaired venous outflow. Objective signs of the disorder include varices, oedema, skin changes and, in the most advanced stage, leg ulcer. Subjective symptoms are represented by various complaints about discomfort in the legs, typically worsening after long standing or sitting, in hot weather or in the evening. The treatment should be complex and consists of regime measures and physiotherapy, compression therapy, surgical and endovascular methods, and pharmacotherapy. In this indication, medicinal products from a heterogeneous group of venoactive drugs are being used. They are mainly of plant origin (flavonoids, saponins and other), some of them also semi-synthetic or synthetic (calcium dobesilate). Venoactive drugs act by increasing venous tone, improving capillary permeability, enhancing lymphatic drainage, they exert haemorheologic and antiinflammatory effects as well. The guidelines for their use are based on the results of meta-analyses, systematic reviews and consensus statements. Most convincing data are available for the efficacy and safety of micronized purified flavonoid fraction. In the stage of venous ulcer, sulodexid and pentoxifyllin has proven benefit as well. Venoactive drugs are recommended for the management of symptomatic chronic venous disease in all stages.

Key words: chronic venous disease, venoactive drugs, guidelines.

Úvod

Chronické žilní onemocnění (v angličtině „chronic venous disease“ – CVD) lze definovat jako chronické selhání funkce žilního systému na dolních končetinách, projevující se stázou v žilách a trvalým zvýšením žilního tlaku (žilní hypertenzí). Patří sem zejména primární varixy,

potrombotický syndrom, dále komprese žil a některé vzácnější stavy – ageneze žilních chlopní, žilní malformace, arteriovenózní píštěle, žilní tumory. Některé ze skupiny chronických žilních onemocnění může vyústit do chronické žilní insuficience (CHŽI, v angličtině „chronic venous insufficiency“ – CVI).

Etiopatogeneze

Hlavním patogenetickým mechanismem je zvýšení žilního tlaku a porucha krevního návratu žilami, což může být způsobeno valvulární inkompetencí (se zpětným tokem – refluxem), žilní obstrukcí či kombinací obojího. Žilní obstrukce souvisí nejčastěji s prodělanou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.,
hirmerova@fnplzen.cz
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Převzato a upraveno z: Interní Med. 2018; 20(5): 227–232
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2018
Článek přijat k publikaci: 10. 8. 2018

hlubokou žilní trombózou (HŽT), resp. s neúplnou rekanalizací žilního lumen. Vývoj CVD po prodělané HŽT nazýváme potrombotickým syndromem (PTS). Valvulární inkompetence je také významným mechanismem vývoje PTS – chlopně jsou poškozeny fibrinolytickým procesem aktivovaným při akutní trombóze. V případě tzv. primárního CVD či primárních varixů jsou obviňovány strukturální změny žilní stěny s následnou dilatací a sekundární inkompetencí chlopní. Není zcela jasné, co je spouštěčem těchto strukturálních změn, udává se, že by to mohly být zánětlivé děje v žilní stěně a na žilních chlopních, s aktivací endotelií a leukocytů a následnou remodelací žilní stěny.

Obstrukce a reflux mohou být dále potencionovány dysfunkcí svalové pumpy, zejména svalů lýtkových. Tyto mechanismy pak vedou ke globální či regionální žilní hypertenzi – při stání, ale i při chůzi. Hemodynamické poruchy v makrocirkulaci se přenáší do mikrocirkulace a vedou k rozvoji tzv. žilní mikroangiopatie, vzestupu kapilárního žilního tlaku a zvýšení kapilární permeability. Dochází k hromadění tekutin a makromolekul v intersticiu, k extravazaci erytrocytů do intersticia (1–4).

Degradační produkty erytrocytů a bílkoviny jsou pak významnými chemoatraktanty a vedou k perivaskulárním zánětlivým dějům, k oslabení funkce kožní bariéry proti patogenům a alergenům. Následné kožní a podkožní změny zahrnují hyperpigmentace (depozita hemosiderinu), ekzematózní dermatitidu, fibrotizaci se vznikem lipodermatosklerózy, v pokročilém stadiu dochází k poruše hojení ran a narůstá riziko vývoje bércevého vředu. Vleklá CVD přispívá i k dysfunkci lymfatického systému (5).

Zánětlivé procesy jsou označovány za patofyziologický mechanismus žilní bolesti při CVD. Předpokládá se, že zánětlivé mediátory, lokálně uvolněné z leukocytů, mohou aktivovat nociceptory v žilní stěně a v pojivové perivenózní tkáni (1, 2).

Projevy

Klinické manifestace zahrnují širokou škálu projevů, jejich závažnost je závislá na výši žilního tlaku. Podle tíže projevů určujeme stadia CVD – viz Tab. 1.

Mezi objektivní známky patří dilatace žil, otok a kožní změny.

- Nejméně pokročilými žilními změnami jsou metličkové a retikulární varixy. Seskupení

teleangiektázií v oblasti vnitřního kotníku nazýváme „corona phlebectatica paraplantaris“. Varixy na velkých povrchových žilách, v oblasti hlavních kmenů bývají někdy výrazně rozšířené, elongované, vinuté, uzlovité.

- Žilní otok mívá pozvolný začátek, zpočátku je lokalizován jen perimaleolárně, bývá měkký a zpočátku prchavý. Při delším trvání CVD však, vzhledem k sekundární lymfatické insuficienci, má otok charakter flebolymfedému – bývá tužší, nemizí po elevaci končetiny.
- Typickými kožními změnami jsou hyperpigmentace, někdy dochází k vývoji tzv. bílé atrofie či lipodermatosklerózy, může vzniknout i žilní ekzém.

- Trofické změny s vývojem bércevého vředu představují nejpokročilejší stadium CVD (6).

Subjektivní projevy bývají rozmanité. Zahrnují nejrůznější stesky na dyskomfort v oblasti dolních končetin – svědění, pálení, píchání, pocit tíhy, napětí, únavy či slabosti, „neklid“ v dolních končetinách, bolestivost v průběhu varixů či bolestivé pocity v dolních končetinách, noční křeče. Typický je vznik či nárůst potíží po dlouhém stání či sezení a úleva při elevaci končetiny, při užívání kompresní punčochy

či po chůzi (s výjimkou velmi pokročilého PTS, kdy má pacient v postižené končetině bolesti i při chůzi a hovoříme o žilní klaudikaci). Časté je zhoršení subjektivních příznaků a otoku ve večerních hodinách, horkem, u žen před menstruací, při hormonální terapii, v graviditě (4).

Léčba CVD

Pacienti jsou mnohdy úzkostní, mají obavy z poruchy krevního oběhu a rizika amputace končetiny (5). Je třeba vysvětlit jim rozdíl mezi tepenným a žilním postižením, samozřejmě ale není vhodné jejich potíže bagatelizovat. Edukace

Tab. 1. Stadia chronického žilního onemocnění – klinická klasifikace dle CEAP (6)

Stadium	Klinické projevy
C0	Žádné viditelné či palpovatelné projevy žilního onemocnění
C1	Teleangiektazie, retikulární varixy
C2	Uzlovité varixy
C3	Otok
C4	Kožní změny na dolních končetinách
a	■ hyperpigmentace, žilní ekzém
b	■ lipodermatoskleróza, bílá atrofie
C5	Zhojený bércevý vřed
C6	Aktivní (otevřený) bércevý vřed
S	Symptomatické
A	Asymptomatické

CEAP – Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology

Tab. 2. Rozdělení venoaktivních substancí (2, 4, 5)

Skupina	Substance	Příklady rostlin s obsahem látky
Alfa-benzopyrony	kumarin	Melilotus officinalis (komonice lékařská) Asperula odorata (svízel vonný)
Flavonoidy (gama-benzopyrony)	diosmin/hesperidin (MPPF) diosmin rutin a jeho deriváty (oxerutin = hydroxyethyl-rutosid, troxerutin) kvercetin anthokyan proanthokyanidin	Rutaceae aurantiae (citrusové plody) Sophora japonica (jerlín japonský) Citrusové plody Sophora japonica (jerlín japonský) Vaccinium myrtillus (brusnice borůvka) Eucalyptus (blahovičník) Fagopyrum esculentum (pohanka obecná) Vitis viniferae folii extractum (extrakt z listů vinné révy) Vaccinium myrtillus (brusnice borůvka) Vitis viniferae folii extractum (extrakt z listů vinné révy) Vitis vinifera (extrakt z hroznových semen) Pyknogenol (extrakt z Pinus maritima – borovice přímořské)
Saponiny	extrakt ze semen jírovce maďalu; escin extrakt z rostlin rodu Ruscus	Aesculus hippocastanus (jírovec maďal, kaštan koňský) Ruscus aculeatus (listnatec pichlavý)
Extrakt z jiných rostlin	extrakt z jinanu dvoulaločného	Ginkgo biloba (jinan dvoulaločný)
Syntetické látky	kalcium dobesilát heptaminol benzaron naftazon tribenosid	

MPPF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

Tab. 3. Venoaktivní léky, indikované v léčbě chronického žilního onemocnění (8)

Název	Účinná látka	Obsah v tabletě / tobolce	Doporučené dávkování	Poznámka
Aescin – Teva Reparil-dragées	escin	20 mg	3x 1–2 tbl.	volně prodejný
Cilkanol	troxerutin	300 mg	3x 2–4 tob.	volně prodejný
Cyclo 3 fort	kyselina askorbová/ hesperidin-methylchalon/ listnatcový extrakt	100 mg/150 mg/150 mg	2–3x 1 tob.	na lékařský předpis
Detralex	MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce): diosmin/hesperidin	500 mg (450 mg/50 mg)	2 tbl. denně v jedné či dvou dávkách	na lékařský předpis
Dobica	kalcium dobesilát	250 mg	2–3x 2 tob.	volně prodejný
Ginkor Fort	heptaminol-hydrochlorid/ troxerutin/jinanový extrakt	300 mg/300 mg/14 mg	2x 1 tob.	na lékařský předpis
Glyvenol	tribenosid	400 mg	2x 1 tob.	volně prodejný
Venoruton Venoruton Forte	oxerutin	300 mg 500 mg	2–3x 1 tob. 2x 1 tob.	volně prodejný

Tab. 4. Prokázané účinky venoaktivních léků (5, 7)

Skupina	Substance	Žilní tonus	Žilní stěna a chlopně	Kapilární permeabilita	Lymfatická drenáž	Hemo- reologický účinek	Vychy- távání volných radikálů
Flavonoidy (gama-benzo- pyrony)	MPPF	+	+	+	+	+	+
	Diosmin*	**					
	Rutin a rutosidy	+		+	+	+	+
	Anthokyany (Vitis vinifera)						+
	Proantho- kyanidiny (Vitis vinifera)			+			+
Alfa-benzopy- rony	Kumarin			+	+		
Saponiny	Extrakt ze semen jírovce maďalu; escin	+		+			+
	Listnatcový extrakt	+	+	+	+	+	
Extrakty z jiných rostlin	Jinanový extrakt	**					
Syntetické látky	Kalcium dobesilát	+		+	+	+	+

MPPF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

*nemikronizované nebo syntetické diosminy

**údaje nejsou k dispozici

o režimových a léčebných opatřeních je nezbytnou součástí péče o nemocné s CVD.

Terapeutické úsilí směřuje ke zlepšení hemodynamiky, odstranění refluxu a/nebo obstrukce, zmírnění žilní hypertenze, inhibici zánětlivých dějů. Záměrem je jednak úleva od symptomů, jednak zpomalení progresu choroby a prevence komplikací. Léčba zahrnuje režimová opatření a fyzioterapii, kompresní terapii, chirurgické a endovaskulární postupy a farmakoterapii.

Venoaktivní léky

Jedná se o heterogenní skupinu léků převážně rostlinného původu, případně polosyntetických či syntetických – viz Tab. 2 (2, 4, 5).

Jen některé z uvedených jsou v praxi používány ve farmakoterapii symptomů CVD a jen některé mají prokázanou účinnost. Navíc na trhu existuje i řada dalších produktů, majících jen status doplňků stravy. Ty musí sice splňovat požadavek zdravotní nezávadnosti, na rozdíl od přípravků se statusem léku však neprošly náročným ověřováním účinnosti v podobě klinických studií.

Venoaktivní léky mohou být jednosložkové či vícenosložkové – viz Tab. 3 (2, 4, 8).

Mechanismus účinku zahrnuje (v závislosti na typu přípravků):

- zvýšení žilního tonu – ovlivněním noradrenergního systému

- zvýšení kapilární rezistence, snížení kapilární permeability
- zlepšení lymfatické drenáže
- hemoreologický efekt
- protizánětlivý účinek – působení na různých stupních kaskády zánětlivých dějů, „vychytávání“ volných radikálů (2, 7)

Jednotlivé objektivně prokázané mechanismy účinku venoaktivních léků uvádí Tab. 4.

Jiné léky používané v léčbě CVD

Sulodexid – vysoce purifikovaný glykosaminoglykan s pleiotrofním efektem. Uvádí se hemoreologický a endotelprotektivní efekt, modulační vliv na hemostázu ve smyslu an-

Tab. 5. Souhrn doporučení pro užití jednotlivých venoaktivních léků v léčbě chronického žilního onemocnění a pro systémovou farmakoterapii bérčového vředu (7, 22)

Indikace	Venoaktivní lék	Síla doporučení	Kvalita důkazů	Kód
Úleva od příznaků chronického žilního onemocnění (stadia C0–C6 dle CEAP)	MPFF	silné	střední	1B
	nemikronizovaný či syntetický diosmin	slabé	nízká	2C
	rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakt z listů červené vinné révy	slabé	střední	2B
	kalcium dobesilát	slabé	střední	2B
	extrakt ze semen jírovce maďalu	slabé	střední střední	2B
	listnatcový extrakt	slabé	střední	2B
	jinanový extrakt	slabé	střední	2C
	ostatní venoaktivní léky	slabé	nízká	2C
Hojení bérčového vředu (použití společně s kompresivní a lokální léčbou)	MPFF	silné	střední	1B
	pentoxifylin	silné	střední	1B

CEAP – Clinical-Etiology-Anatomy-Patophysiology

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

Tab. 6. Aktualizace hodnocení účinků venoaktivních léků na jednotlivé symptomy CVD dle nových doporučení z roku 2018 (5). Uvedena úroveň důkazů a standardizovaný průměrný rozdíl (SMD)

Symptom/nález	MPFF	listnatcový extrakt + hesperidin + kyselina askorbová	oxerutin	extrakt ze semen jírovce maďalu	kalcium dobesilát
Bolest – úroveň důkazů SMD	A -0,25	A -0,80	B -1,07	A	B
Pocit tíhy	A -0,80	A -1,23	B -1,00		A
Pocit otékání	A -0,99	A -2,27			
Funkční dyskomfort	A -0,87				B
Únava nohou	NS	B -1,16			
Křeče	B -0,46	B / C	B -1,7		
Parestézie	B/C -0,11	A -0,86			B
Pálení	B/C -0,46	NS			
Pruritus		B / C	A		
Pocit napětí v dolních končetinách	NS				
Pocit neklidných nohou	NS				
Zarudnutí	B -0,32				
Kožní změny	A				
Obvod kotníku	B -0,59	A -0,74	NS	A	
Objem nohy	NS	A -0,61	NS	A -0,34	A -11,4
QoL	A -0,21				

CVD – chronické žilní onemocnění

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

QoL – kvalita života

NS – nesignifikantní

Hodnocení účinků vychází z randomizovaných placebem kontrolovaných studií a metaanalýz (jsou-li dostupné)

Úroveň důkazů hodnocena jako vysoká (A), střední (B) či nízká (C)

Je-li možno z dostupných dat stanovit, je uveden tzv. SMD – standardizovaný průměrný rozdíl (standardized mean difference) – číselné vyjádření míry účinku příslušného léku na určitý symptom, respektive pokles intenzity symptomu vlivem venoaktivního léku ve srovnání s placebem, přičemž intenzita symptomu je vyjádřena pomocí vizuální analogové škály jako kontinuální proměnná od 0 do 10.

Tab. 7. Aktualizace doporučení pro léčbu chronického žilního onemocnění dolních končetin z roku 2018: síla doporučení na základě velikosti účinku na jednotlivé symptomy nebo známky při zohlednění známých nežádoucích účinků léku (5)

Symptom/nález	MPFF	listnatcový extrakt + hesperidin + kyselina askorbová	oxerutiny	extrakt ze semen jívce maďalu	kalcium dobesilát
Bolest	silné	silné	silné	silné	slabé (riziko agranulocytózy)
Pocit tíhy	silné	silné	silné	–	
Pocit otékání	silné	silné	–	–	
Funkční dyskomfort	silné	–	–	–	
Křeče	silné	slabé	silné	–	
Zarudnutí	silné	–	–	–	
Kožní změny	silné	–	–	–	
Edém	silné	silné	slabé	silné	
Kvalita života	silné	–	–	–	
Parestézie	slabé	silné	–	–	
Pálení	slabé	–	–	–	
Únava končetiny	–	silné	–	–	
Svědění	–	slabé	–	silné	

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

titrombotického a profibrinolytického působení (9).

Pentoxifylin, xanthinový derivát má rovněž účinky hemoreologické – zvyšuje porušenou deformabilitu erytrocytů, snižuje jejich agregaci, snižuje agregaci trombocytů, hladinu fibrinogenu, adhezivitu leukocytů k endotelu, aktivaci leukocytů, snižuje krevní viskozitu (10).

Účinnost a bezpečnost venoaktivních léků, účinnost dalších léků na symptomy CVD

Farmakoterapie CVD nemá tak silnou oporu v důkazech z velkých klinických randomizovaných studií jako léčba některých jiných cévních onemocnění. Venoaktivní léky byly prověřovány spíše v menších klinických studiích, ne vždy metodologicky dokonalých. Roli může hrát i velká rozmanitost projevů CVD a značná míra subjektivity při hodnocení intenzity potíží i případného efektu léčby. Proto se výsledná doporučení opírají spíše o metaanalýzy, souhrnné přehledy a konsensy odborníků.

Stadia C0–C4

Systematický přehled z Cochrany databáze z roku 2005, hodnotící výsledky 44 studií venoaktivních léků u CVD stadia C0–C4 dospěl k závěru, že důkazy jejich efektu u CVD nejsou u všech dostatečně přesvědčivé. Prokázal, že MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce – diosmin/hesperidin) je nejúčinnější ve zmírnění otoku, křečí a pocitu neklidných nohou; kalcium dobesilát má efekt proti křečím a poci-

tu neklidných nohou; rutosidy vedou k redukci žilního otoku (11). Aktualizovaný přehled z roku 2016 pak zahrnul 53 studií a v závěru autoři konstatovali, že venoaktivní léky prokazují jistý benefit v ovlivnění projevů CVD (otok, trofické změny, křeče, parestézie, pocit neklidných nohou), kvalitě důkazů hodnotili jako střední a zdůraznili, že užití venoaktivních látek je také spojeno s rizikem nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních (12).

Jiný přehled Cochrany databáze, zaměřený na účinek výtažku z koňského kaštanu, dospěl ke kladnému hodnocení co do jeho efektu na redukci otoku, bolesti a svědění, přičemž výskyt nežádoucích účinků byl velmi malý (13).

Velká observační prospektivní studie RELIEF byla provedena ve 23 evropských zemích a zahrnula 5052 pacientů s CVD ve stadiu C0–C4. Hodnotila účinek MPFF ve dvou skupinách nemocných – s prokázaným žilním refluxem a bez refluxu. Užívání MPFF po dobu 6 měsíců v obou skupinách vedlo k významné redukci objektivně měřeného otoku i intenzity subjektivních příznaků (bolest, tíha v dolních končetinách, pocit prosáknutí, křeče). Bylo prokázáno i zlepšení kvality života v souvislosti s léčbou MPFF. Ačkoli se jednalo o studii otevřenou, díky velkému počtu pacientů jsou její výsledky považovány za přesvědčivý průkaz nejen účinnosti, ale i bezpečnosti MPFF (14).

Účinnost kalcium dobesilátu byla hodnocena ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii u 256 pacientů s CVD. Byl prokázán efekt v ústupu otoku i zlepšení symptomů CVD (15).

Tab. 8. Aktualizace hodnocení účinků venoaktivních léků na hojení bércevého vředu dle nových doporučení z roku 2018 (5)

Lék	Úroveň důkazů
pentoxifylin	A
MPFF	A
sulodexid	A
hydroxyethylrutosidy	B

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

Rovněž extrakt z listů červené vinné révy byl účinný oproti placebo ve dvojité slepé studii u 248 pacientů s CVD v klinickém stadiu C3–C4a – vedl ke zmenšení objemu končetiny i zlepšení subjektivních příznaků (16).

Porovnat efekt několika venoaktivních léků (MPFF, oxerutin, listnatcový extrakt, samotný diosmin) na ústup žilního otoku se pokusili autoři poměrně nedávné metaanalýzy. Signifikantní ústup edému byl prokázán po MPFF, oxerutinu a listnatcového extraktu, nikoli však po samotném diosminu. Při porovnání jednotlivých léků byl MPFF významně účinnější než oxerutin i než listnatcový extrakt (17).

Stadium C5–C6

Metaanalýza 5 randomizovaných klinických studií, zahrnující celkem 723 pacientů s bércevé vředy, prokázala příznivý vliv MPFF – zvýšení pravděpodobnosti zhojení vředu o 32 % při kombinaci MPFF s konvenční léčbou oproti konvenční léčbě samotné (18).

Souhrnný přehled Cochrany databáze hodnotil efekt MPFF a oxerutinu v 9 studiích

u pacientů s bérčovými vředy. Studie prokázaly příznivý efekt těchto flavonoidů na hojení bérčových vředů, avšak autoři přehledu poukazovali na metodologické nedostatky studií (19).

Dalším lékem s prokázanou účinností v léčbě bérčových vředů je pentoxifylin. Jeho příznivý efekt se projevuje v kombinaci s kompresní léčbou i bez ní (10, 20).

Použití sulodexidu v léčbě bérčových vředů ve 4 studiích s celkovým počtem 463 nemocných hodnotí nedávný souhrnný přehled Cochrany databáze. Autoři připouští, že sulodexid spolu s lokálním ošetřováním zlepšuje hojení, avšak opět zdůrazňují metodologické nedostatky studií (21).

Závažnější nežádoucí účinky některých venoaktivních léků

Po kalcium dobesilátu bylo popsáno několik případů agranulocytózy. Ačkoli se jedná o vzácný nežádoucí účinek, může být potenciálně fatální. Kumarin a benzarol byly již sta-

ženy z prodeje, neboť jsou spojeny s rizikem hepatotoxicity.

Doporučení založená na důkazech

Doporučení k diagnostice a léčbě CVD jsou formulována mezinárodními týmy odborníků na základě pečlivého posouzení dostupných důkazů a jsou pravidelně aktualizována. Kvalita dostupných důkazů je hodnocena jako vysoká – A, střední – B či nízká – C a jednotlivá doporučení pak klasifikována jako silná – 1 či slabá – 2. V Tab. 5 jsou shrnuta doporučení několika mezinárodních odborných společností z roku 2014, týkající se použití venoaktivních farmak jednak v léčbě souboru příznaků CVD, jednak v léčbě bérčového vředu (7, 22). V těchto dokumentech je jako „silné“ uvedeno doporučení pro použití MPFF ve všech stádiích CVD (resp. 1B), v případě bérčového vředu také pro pentoxifylin (rovněž 1B), pro ostatní venofarmaka je již doporučení „slabé“ – 2B či 2C (viz Tab. 5).

Nedávná aktualizace doporučení se vyznačuje novým přístupem k hodnocení venoaktivních léků. Autoři vycházejí z randomizovaných placebem kontrolovaných studií a metaanalýz a velmi podrobně posuzují jednak kvalitu dostupných důkazů účinků jednotlivých venoaktivních léků na rozličné projevy CVD, jednak i míru ovlivnění těchto projevů příslušnými léky – viz Tab. 6. Na základě získaných detailních dat a při současném zohlednění známých nežádoucích účinků jednotlivých venoaktivních léků jsou formulována doporučení pro farmakoterapii CVD – viz Tab. 7, 8 (5).

Závěr

Farmakoterapie se uplatňuje ve všech stádiích CVD, v kombinaci s ostatními léčebnými modalitami. Užití venoaktivních léků v praxi by mělo odpovídat principům medicíny založené na důkazech.

LITERATURA

1. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014; 130(4): 333–346.
2. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41(1): 117–125.
3. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014; 33(3): 212–221.
4. Roztočil K. Chronická žilní onemocnění. In: Roztočil K, Piňha J a kol. Nemoci končetinových cév. Mladá fronta, a. s. 2017: 280–306.
5. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesener M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018; 37(3): 181–254.
6. Raju S, Neglén P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med*. 2009; 360(22): 2319–2327.
7. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, Perrin M, Nelzen O, Neglen P et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2014; 33: 87–208.
8. Roztočil K. Léčba žilních onemocnění. In: Karetová D, Chochola M a kol. Vaskulární medicína. Maxdorf 2017:117–119.
9. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014; 33(3): 229–235.
10. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD001733.
11. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3): CD003229.
12. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4: CD003229.
13. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD003230.
14. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology*. 2000; 51(1): 31–37.
15. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology*. 2011; 26(4): 162–168.
16. Rabe E, Stücker M, Esperester A, Schäfer E, Ottillinger B. Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency – results of

- a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(4): 540–547.
17. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol*. 2012; 31(4): 310–315.
18. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 30(2): 198–208.
19. Scallan C, Bell-Syer SE, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5): CD006477.
20. Nelson EA, Prescott RJ, Harper DR, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. A factorial, randomized trial of pentoxifylline or placebo, four-layer or single-layer compression, and knitted viscose or hydrocolloid dressings for venous ulcers. *J Vasc Surg*. 2007; 45(1): 134–41.
21. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6): CD010694.
22. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014; 60: 3S–59S.