

ÚČINKY LÉČBY TŘÍSLOŽKOVÝM VENOFARMAKEM NA PŘÍZNAKY CHRONICKÉ VENÓZNÍ INSUFICIENCE

MUDr. Aleš Horáček

Institut klinické a experimentální medicíny, Ambulance periferní cirkulace, Praha

Chronická venózní insuficience (CVI) je závažným socioekonomickým problémem. Ve vyspělých zemích postihuje asi 30–50 % populace. Významnou součástí léčby chronické venózní insuficience je kromě chirurgické a kompresivní léčby také podávání venofarmak, která zlepšují kvalitu života nemocných a příznivě ovlivňují mikrocirkulaci. Důležité místo mezi venofarmaky zaujímá tříslložkový preparát obsahující troxerutin, heptaminol a extrakt z ginko biloba. V článku je podán přehled některých dostupných prací o tomto preparátu, které sledovaly jeho objektivní účinky na mikrocirkulaci a zejména jeho vliv na klinické projevy CVI a na zlepšování kvality života nemocných.

Lék lze považovat za účinný ve zlepšování kvality života pacientů trpících chronickou venózní insuficiencí.

Klíčová slova: chronická venózní insuficience, subjektivní obtíže, kvalita života, tříslložkové venofarmakum.

THE EFFECT OF THE THERAPY WITH THREE COMPONENT VENOTONIC DRUG ON SYMPTOMS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Chronic venous insufficiency is a serious socioeconomic problem. The incidence in developed countries is estimated about 30–50 %. The important role in the treatment of chronic venous insufficiency besides surgical and compression therapy, play the venotonic drugs, which improve the quality of life of patients and have favourable effects on microcirculation. The three component drug containing troxerutin, heptaminol and extract from ginko biloba has a significant position between venotonic drugs. The article gives an overview of studies that focus on the drug effects on microcirculation and especially on the symptoms of chronic venous insufficiency and on improving the quality of life of patients.

The drug can be considered efficient in improvement of quality of life in patients with chronic venous insufficiency.

Key words: chronic venous insufficiency, symptoms, quality of life, three component venotonic drug.

Úvod

Základní patofyziologickou příčinou chronické venózní insuficience je žilní hypertenze. Ta obvykle vzniká jako důsledek refluxu nebo obstrukce v žilním řečišti. Například u primárních varixů je příčinou žilní hypertenze reflux a naopak po prodělané hluboké žilní trombóze a následném rozvoji posttrombotického syndromu je příčinou žilní hypertenze obstrukce nebo kombinace obstrukce a refluxu při současné destrukci chlopenního aparátu v hlubokých žilách dolních končetin. Žilní hypertenze ve svých důsledcích vede ke změnám v mikrocirkulaci. Jedná se o zvýšenou kapilární permeabilitu, ovlivnění reologických vlastností krve v kapilárách, ovlivnění metabolismu tkání a látkové výměny na úrovni kapilár. Důsledkem těchto abnormalit v mikrocirkulaci je například tvorba edémů, jeden z časných příznaků chronické venózní insuficience, dále kožní změny a také symptomy, které nemocní pociťují jako subjektivně nepříjemné obtíže – pocity tíhy v dolních končetinách (DKK), křeče v DKK, zejména noční, neklid a bolesti v DKK, nejčastěji klidové, a již zmiňované otoky (4). Tyto příznaky bývají častým důvodem návštěvy nemocných u lékaře a ve svém celkovém součtu nejsou zanedbatelné. Snižují jednak kvalitu života pacientů a dále vedou k větší nemocnosti a ekonomickým ztrátám. Ve vyspělých zemích postihuje chronická venózní insuficience asi 30–50 % obyvatel (9). Převážně jsou postiženy ženy.

Symptomy je třeba řádně a včas léčit, neboť pozdější komplikace chronické venózní insuficience mohou být závažné.

Základem diagnostiky chronické venózní insuficience je anamnéza a klinické vyšetření s posouzením kožních změn a event. přítomnosti varixů. Dále se v procesu diagnostiky využívají různé přístrojové vyšetřovací metody. Mezi nejčastěji používané vyšetřovací metody patří duplexní sonografie a pletysmografie. Pro vybrané diagnostické případy se využívá flebografické vyšetření rentgenové nebo izotopové a také v poslední době stále více se rozvíjející flebografie pomocí magnetické rezonance a CT. Zlatým standardem je v současnosti duplexní sonografie, která je neinvazivní a je možno ji mnohokrát opakovat. Sonografií lze zobrazit cévní struktury, rychlost toku krve a její směr. Je využívána v diagnostice a sledování léčby trombózy hlubokého a povrchního žilního systému, zjišťování stupně obstrukce a refluxu v žilním systému, dále před chirurgickou léčbou varixů a v řadě dalších situací. Pletysmografie je rovněž neinvazivní vyšetřovací metodou, jejímž principem je registrace změny objemu tkáně zahrnuté pod snímači. Existuje několik druhů pletysmografů – např. fotopletysmograf, vzduchový (air) pletysmograf nebo strain-gauge pletysmograf (využívající tenkou hadičku naplněnou rtuť). Pletysmografie se využívá zejména v posuzování funkčních parametrů žilního řečiště, jako je napří-

klad zjišťování funkce svalově-žilní pumpy, měření velikosti žilní kapacity, velikosti žilní drenáže apod. Pletysmografie je důležitou vyšetřovací metodou v diagnostice CVI.

Nejběžnější klasifikací CVI je klasifikace dle Widmera z roku 1981, která dle klinických příznaků rozděluje CVI do tří stádií.

- I. stádium** – mírný otok v oblasti kotníku, corona phlebectatica periplantar, mírná dilatace žil
- II. stádium** – hyperpigmentace kůže v oblasti bérce, indurace podkoží, atrofické změny kůže perimaleolárně
- III. stádium** – zhojený či aktivní bérceový vřed s pokročilými kožními změnami zahrnující předchozí stadia.

Etiologickopatologické hledisko zohledňuje tzv. klasifikace CEAP, která rozděluje CVI do 6 základních tříd dle klinického obrazu (C), dále do tří tříd dle etiologie (E), lokalizace žilního postižení (A) a patofyziologie (P).

Základem léčby chronické venózní insuficience jsou režimová opatření, kompresivní léčba, chirurgická event. sklerotizační léčba a farmakologická léčba. Zlatým standardem léčby CVI stále zůstává chirurgická léčba, pokud je na základě UZ vyšetření indikována. Farmakologická léčba je naopak využívána u největšího počtu nemocných všech stádií chronické venózní insuficience a má důležitou úlohu v úlevě nepříjemných symptomů.

Současný farmaceutický trh nabízí řadu preparátů, u nichž bývá výrobci deklarována vysoká klinická účinnost, schopnost ovlivnění žilního tonu, snižování kapilární permeability apod.

Jedním z často používaných preparátů, který je dostupný i u nás, je tříslložkové venofarmakum obsahující extrakt z ginko biloba 14 mg, troxerutin 300 mg a heptaminol 300 mg.

V řadě klinických multicentrických studií byla prokázána dobrá účinnost tříslložkového venofarmaka na zlepšování příznaků chronické venózní insuficience (1, 6, 7). V experimentu byla u nemocných s CVI (st. I.–II. dle Widmera) měřením kapilární filtrace objektivizována schopnost léku snižovat kapilární permeabilitu a měřením žilní kapacity jeho účinnost při zvyšování žilního tonusu (2).

Výsledkem měření bylo statisticky významné zmenšení kapacity žilního řečiště po p.o. podání hodnoceného venofarmaka ($0,781 \pm 0,276$) ve srovnání s měřením před podáním venofarmaka ($0,975 \pm 0,282$ ml/100 ml tkáně). Rovněž statisticky významně se zmenšila kapilární filtrace po aplikaci venofarmaka ($0,041 \pm 0,015$ ml/100/min), ve srovnání s měřením před aplikací ($0,052 \pm 0,019$ ml/100/min). V placebové skupině nebyla zaznamenána statisticky významná změna ve velikosti žilní kapacity a kapilární filtrace před a po aplikaci placeba.

Uvedené výsledky dokumentují objektivními metodami ověřený příznivý efekt venofarmaka na cévní stěnu a endotel v oblasti mikrocirkulace. Ovlivnění těchto negativních změn zodpovědných za rozvoj chronické venózní insuficience může přispět k jejímu zpomalení a ke zlepšení kvality života těchto nemocných.

V práci Janssense a spol. (3) je ve dvojité slepém, placebem kontrolovaném experimentu prokázán příznivý vliv tříslložkového venofarmaka na snížení počtu cirkulujících endotelových buněk u pacientů s primární chronickou venózní insuficiencí. U nemocných s chronickou venózní insuficiencí dochází v důsledku krevní stázy k ischemizaci endotelových buněk, jejich dysfunkci, uvolnění řady zánětlivých mediátorů a změnám v cévní stěně. Indikátorem poškození endotelu jsou právě poškozené, odloupané endotelové buňky nebo jejich fragmenty. V citované práci byl nejprve porovnán počet cirkulujících endotelií u nemocných s chronickou venózní insuficiencí a srovnán se zdravou populací. U pacientů s CVI bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení počtu cirkulujících endotelií ve srovnání s kontrolní zdravou populací. Poté byl testován vliv tříslložkového venofarmaka ve dvojité slepém, randomizovaném experimentu u 48 pacientek s CVI. Pacientky byly randomizovány do větve užívající 4 týdny 2×625 mg tříslložkového venofarmaka a nebo placebo. Hlavní parametr byl počet cirkulujících endotelií hodnocený v periferní krvi. Ve skupině s hodnoceným tříslložkovým venofarmakem byl po 4týdenní léčbě pozorován pokles cirkulujících endotelií o 14,5% ve srovnání s placebem, kde byl pokles statisticky významně

nižší (8,4%). Tyto výsledky potvrzují důležitou roli endotelu v rozvoji CVI a naznačují potenciální dobrý vliv venofarmak na cévní stěnu.

Vlastní pozorování

Významný příspěvek tříslložkového venofarmaka na zlepšení subjektivních obtíží nemocných s chronickou venózní insuficiencí byl ověřen i v multicentrické studii prováděné v České republice s ambulantním podáváním preparátu tak, jak je to v praxi nejběžnější.

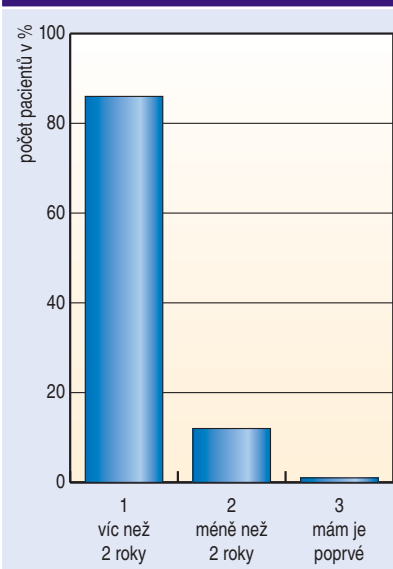
Základním cílem hodnocení bylo zjistit, zda tříměsíční ambulantní léčba tříslložkovým venofarmakem zlepšuje subjektivní příznaky u nemocných trpících chronickou venózní insuficiencí. Hodnocení se tedy zabývalo především otázkou ovlivnění kvality života u nemocných s CVI.

Jednalo se o multicentrickou studii provedenou u ambulantních pacientů, kteří trpěli symptomy chronické venózní insuficience – otoky dolních končetin, bolestmi v dolních končetinách

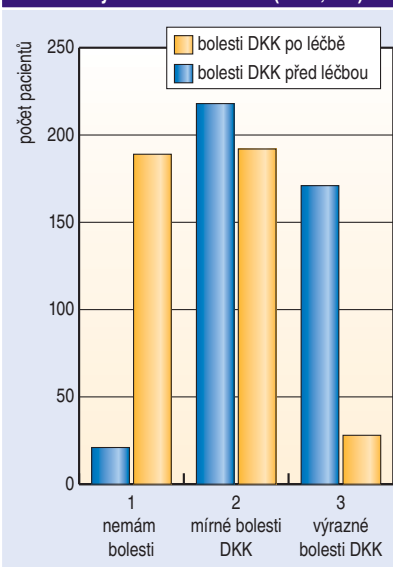
a křečemi v dolních končetinách. Pacientům bylo na základě těchto symptomů podáváno tříslložkové venofarmakum Ginkor Fort cps. v dávce 2×1 cps. a jejich symptomy a kvalita života byla hodnocena za 3 měsíce od zahájení terapie. Hodnocení kvality života bylo prováděno vyplněním dotazníku před a po 3 měsíční léčbě. Byly hodnoceny kategorie – bolesti dolních končetin, noční křeče a otoky dolních končetin. Dále byly hodnoceny případné nežádoucí účinky léčby. Data byla následně zpracována a statisticky vyhodnocena.

Celkem bylo v 5 centrech u ambulantních specialistů – angiologů zařazeno 412 nemocných (96 mužů, 306 žen.). Průměrný věk pacientů byl $56,29 \pm 14,11$ let. Dobu trvání obtíží více než 2 roky uvedlo nejvíce pacientů 86%, méně než 2 roky 12% pacientů a první objevení se žilních obtíží uvedlo pouze 1% pacientů (viz graf 1).

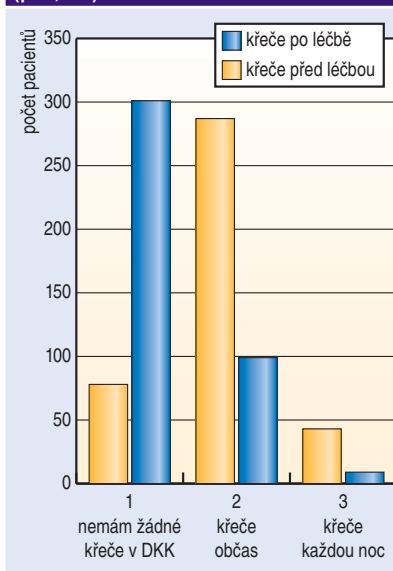
Graf 1. Doba trvání žilních obtíží



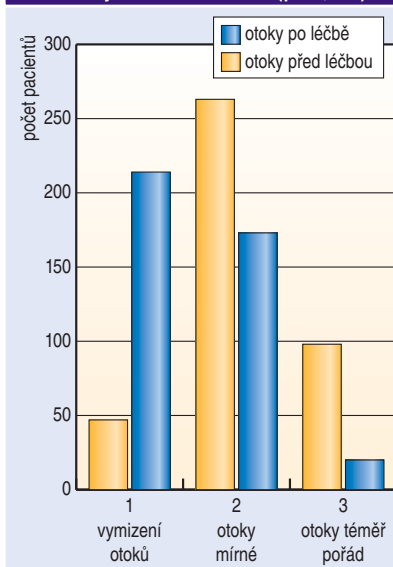
Graf 2. Bolesti DKK před a po 3měsíční terapii tříslložkovým venofarmakem ($P < 0,001$)



Graf 3. Výskyt křečí v dolních končetinách před a po léčbě tříslložkovým venofarmakem ($p < 0,001$)



Graf 4. Otoky dolních končetin před a po léčbě tříslložkovým venofarmakem ($p < 0,001$)



Prvním hodnoceným příznakem byly bolesti DKK, zejména v klidu. Po léčbě tříslžkovým venofarmakem došlo ke statisticky významnému snížení stupně bolestí DKK. ($p < 0,001$) (viz graf 2).

Dalším častým příznakem u chronické venózní insuficience jsou noční křeče v dolních končetinách. Po 3měsíční terapii tříslžkovým venofarmakem došlo k významnému zlepšení křečí v dolních končetinách ($p < 0,001$). Vymizení křečí uvádělo 74 % pacientů, občasné křeče 24,1 % pacientů a každou noc se vyskytující křeče jen 2 % pacientů (viz graf 3).

Jedním z nejčastějších příznaků chronické venózní insuficience jsou otoky dolních končetin. Po léčbě tříslžkovým venofarmakem došlo rovněž ke statisticky významnému zlepšení otoků dolních končetin. Úplné vymizení otoků uvedlo 52,1 % pacientů, mírné otoky hlavně k večeru uvedlo 43 % pacientů a téměř trvalé otoky uvádělo 4,9 % pacientů (viz graf 4).

Hodnocený preparát byl během 3měsíční terapie velmi dobře snášen. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly gastrointestinální obtíže, které se vyskytovaly ojediněle (3,4 % případů). Dále byly zaznamenány pocity vertiga v 0,4 % případů, exantém v 0,2 % případů, nespavost v 0,2 % případů.

Diskuze

Tato studie, která posuzovala vliv 3měsíční terapie tříslžkovým venofarmakem na kvalitu života u pacientů trpících příznaky chronické venózní insuficience, prokázala statisticky významné zlepšení ve všech sledovaných parametrech a potvrdila tak dobrou účinnost hodnoceného venofarmaku. Po 3 měsících léčby došlo k významnému zlepšení bolesti v dolních končetinách, ústupu křečí v dolních končetinách a zmenšení otoků, resp. subjektivně udávanému zlepšení otoků dolních končetin. Tyto výsledky jsou zcela v souladu s pracemi, které byly o tomto venofarmaku již publikovány. Natali J. (5) prokázal ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii na 81 pacientech trpících chronickou venózní insuficiencí statisticky významné zlepšení kompozitního indexu subjektivních obtíží po 20 dnech léčby intravenózní aplikací tříslžkového

venofarmaku v dávce 2x denně. Toto statisticky významné zlepšení přetrvávalo i po 40 dnech terapie. Rovněž v jiné otevřené multicentrické studii (6) na 1517 nemocných trpících CVI došlo k významnému poklesu kompozitního indexu subjektivních obtíží po 30 a 60 dnech terapie. Zvláště pozitivně byl hodnocen rychlý nástup účinku hodnoceného preparátu. Významné zlepšení kvality života nemocných s CVI bylo potvrzeno i v několika dalších, prakticky zaměřených klinických studiích na více než 5000 pacientech. Tyto příznivé výsledky jsou důsledkem komplexního účinku tříslžkového venofarmaku na žilní stěnu a na mikrocirkulaci. V experimentálních studiích je doložen jeho vliv na zvýšení žilního tonu, zlepšení funkce kapilár, zejména snížení kapilární filtrace (2). Dále je prokázáno protizánětlivé působení preparátu v oblasti mikrocirkulace, kde lokálně snižuje mediátory zánětlivé reakce jako je histamin, bradykinin a serotonin a brání poškození buněk endotelu (8) a poškození kolagenních vláken.

Je proto možné toto venofarmakum považovat za účinný prostředek v komplexní terapii chronické venózní insuficience. Preparát je indikován ve všech CVI a je možno ho užívat jak krátko, tak i dlouhodobě. Rovněž podle doporučení pro diagnózu a terapii onemocnění žil a lymfatických cév (9) jsou venofarmaka indikována pro léčbu subjektivních, funkčních obtíží spojených s CVI. Léčbou funkčních obtíží, které vznikají již v prvních stádiích venózní insuficience, pak dochází

ke zlepšení kvality života, zmírnění či ústupu obtíží, které pacienty přivádějí do ordinace lékaře. Vzhledem k frekvenci výskytu těchto obtíží se jedná o nezanedbatelný terapeutický a socioekonomický přínos.

Závěr

Lze konstatovat, že chronická venózní insuficience je onemocnění se vzrůstající prevalencí a incidencí a subjektivní obtíže a tím snížená kvalita života jsou častou příčinou návštěv těchto pacientů u lékaře.

Jak bylo uvedeno v úvodu, žilní hypertenze na podkladě reflexu nebo obstrukce je zodpovědná za rozvoj příznaků CVI, a to jak objektivních, tak subjektivních. Žilní hypertenze dále vyvolává negativní změny v mikrocirkulaci. Proto ovlivnění těchto negativních změn, zejména kapilární filtrace a žilní kapacity, přispívá ke zpomalení progresu chronické venózní insuficience a zlepšování subjektivních příznaků – tj. redukcí kapilární filtrace k redukcí edémů a zmenšováním žilní kapacity ke zvětšování žilního tonu. Podávání venofarmak, a to i dlouhodobé, lze považovat za racionální u nemocných s chronickou venózní insuficiencí. Základem léčby však stále zůstává operační řešení spolu s kompresivní terapií.

Tříslžkové venofarmakum Ginkor Fort cps. je účinný lék pro zlepšení kvality života těchto nemocných. Ke zlepšení žilních obtíží dochází rychle, lék je dobře snášen a je bezpečný.

Literatura

1. Henri F, Schliter K, Multicenter study in Germany of 2952 patients under Ginkor Fort treatment, Phlebologie 1994; 47, 3: 1–6.
2. Horáček A, Roztočil K, Effects of combined venoactive drug on venous capacity and microcirculation in patients with chronic venous insufficiency, Traditional Angiological Days 2002, with international participation, Book of Abstracts, 80–81.
3. Janssens D, Michiels C, et al. Increase in Circulating Endothelial Cells in Patients with Primary Chronic Venous Insufficiency: Protective Effect of Ginkor Fort in a Randomized Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial, J Cardiovasc Pharmacol, 1999; 33, 1.
4. Nicolaides AN, Investigation of Chronic Venous Insufficiency: A Consensus Statement, Circulation, 2000; 102, 102.
5. Natali J, Ginkor Fort and venous disease, Act.Méd.Int. 1989; (6), 102.
6. Multicenter study of the efficacy of Ginkor Fort in 1517 cases of venous disease, Act.Med.Int., Angiology, 1989; (6), 96.
7. Multicenter study on the efficacy of Ginkor Fort in 2 591 cases of venous diseases in gynaecological practice., Gyn.Obs., 1989; 221, 15.
8. Remacle J, Houbion A, Michiels C, Comparaison de différents phlébotoniques sur des cellules endothéliales humaines de la veine soumises à une hypoxie. Phlébologie, 1991; 44, 4: 881–889.
9. Guidelines for the diagnosis and therapy of diseases of the veins and lymphatic vessels, Ing. Angiology, 2001; 20 (Suppl. 2) 2.