Chronická žilní nedostatečnost a venofarmaka

MUDr. Ivo Hofírek
I. interní klinika, FN u sv. Anny, Brno

Článek popisuje chronickou žilní nedostatečnost, její výskyt, příčiny a možné způsoby léčení včetně podávání venofarmak. Ta jsou posuzována porovnáváním informací z literatury, vlastních klinických prací a praxe. Podíl venofarmak na terapii chronické žilní nedostatečnosti je pomocný a spočívá v ovlivňování otoků, v individuálních případech v ovlivnění nepříjemných vjemů a sekundárně také ve zlepšení pocitu kvality života.

Klíčová slova: žilní insuficience, venofarmaka.

Chronic venous insufficiency and venotonics

The paper deals with chronic venous insufficiency, its incidence, causes, and treatment options including the administration of venotonics. They are evaluated by comparing information from the literature, actual clinical papers, and the practice. Venotonics play a supplemental role in the treatment of chronic venous insufficiency which consists in managing edema, reducing unpleasant sensations in individual cases, and, secondarily, improving the perceived quality of life.

Key words: venous insufficiency, venotonics.

Interní Med. 2009; 11(6): 288–290

Choroby žil dolních končetin jsou nejčastější cévní chorobou, a to chronická žilní nedostatečnost (CVI; s převažující příčinou posttrombotickým syndromem), hluboká žilní trombóza a venózní varixy. V České republice jsou žilní onemocnění příčinou téměř poloviny kardiovaskulárních onemocnění.

Pojmem chronická žilní nedostatečnost (CVI) se rozumí stavy s dlouhodobým krevním městnáním a zvýšeným krevním tlakem v žilách dolních končetin (refluxem nebo omezením průtoku a venózní hypertenzí). Jen menší část vzniká na podkladě degenerativního onemocnění žil – varixů. Až kolem 80 % případů CVI se rozvine následkem prodělané hluboké žilní trombózy, proto se někdy pro chronickou žilní nedostatečnost používá názvu posttrombotický syndrom (PTS). V tomto případě je za zhoršení odtoku žilní krve odpovědný stav po prodělané hluboké žilní trombóze (DVT) (1).

V průmyslových zemích je až 0,5–1 % dospělé populace postiženo významným stupněm žilní nedostatečnosti (CVI), v nemalém počtu doprovázené komplikacemi a dlouhodobým hojením a opakováním postižení. To má za následek sociální a ekonomické problémy, včetně zhoršení pracovního uplatnění pacientů. Celkové náklady na terapii CVI se odhadují na asi 1–2 % veškerých zdravotních výdajů. Významnou část pak tvoří výdaje na venofarmaka. V České republice činily dle údajů SÚKL náklady na skupinu venofarmak v roce 2007 asi 1,1 miliardy Kč, přesto je CVI většinou na okraji medicínského zájmu (2, 3). Svoji roli jistě sehrává i skutečnost, že se nejedná o přímo život ohrožující a „mediálně významné" onemocnění.

Normální tlak v žilním systému dolních končetin se při chůzi pohybuje kolem nuly. Arteriální proud plní pomalu žíly a žilní tlak v jednotlivých úsecích žilního řečiště vstoje odpovídá výšce vodního sloupce v úseku mezi nejbližšími funkčními chlopněmi. Při delším stání jsou žíly zcela naplněné a žilní chlopně jsou otevřeny a volně se vznášejí v žilním krevním proudu, tak dochází ke zvětšení sloupce krve v žilách a zvýšení hydrostatického žilního tlaku. Při CVI z důvodů nedostatečné funkce chlopní, nebo dokonce uzavření části hlubokého žilního řečiště dochází k zvýšení žilního tlaku nejen v klidu, ale zůstává nebo se ještě zvyšuje i při zátěži končetiny (1, 4, 5).

Převážná většina chronické žilní nedostatečnosti je následkem jiného venózního onemocnění hluboké žilní trombózy (DVT). Flebotrombóza (DVT) je onemocnění s tvorbou trombů v hlubokých žilách, nejčastěji žilách dolních končetin (ve více než 90–93 %). Společně s plicní embolizací tvoří tromboembolickou nemoc.

Přesná incidence DVT není známa. Odhady se pohybují v různých číslech a závisí na diagnostických možnostech DVT. Dřívější šetření uváděla roční výskyt kolem 80–90 až 200 případů na 100 tisíc osob (5). Dle dat z National Center for Emergency Medicine Informatics (USA; 2001) se DVT vyskytuje v 350–400 případech na 100 tisíc osob a rok.

Hluboká žilní trombóza s sebou přináší komplikace. Akutní komplikací DVT je plicní embolizace (PE), chronickou komplikací recidivující flebotrombózy, posttrombotický syndrom (PS) a chronická plicní hypertenze. Příčina všech plicních embolizací je ve více než 90 % v hluboké žilní trombóze DVT dolních končetin. Obecně se vyskytuje u 10–40 % proximálních DVT (z podkolenních, stehenních a pánevních žil). Posttrombotický syndrom (klinické třídy C3 a vyšší dle klasifikace CEAP) se rozvíjí asi v 12–45 % případů hluboké žilní trombózy. Riziko jeho rozvoje je podstatně vyšší u neléčených případů. V asi 80 % je příčinou reflux z DVT poškozených chlopní a ve 20 % trvalá neprůchodnost kmenových žil. Hluboká žilní trombóza a plicní embolizace se podílí až na 99 % případů chronické plicní hypertenze (4, 5, 7).

Menší část chronické žilní nedostatečnosti má příčinu v primárních žilních varixech. Ty jsou charakterizovány místně se měnícím a zvětšeným průměrem žíly na podkladě degenerace žilní stěny. Postižené jsou většinou žíly povrchového systému, ale porucha se nevyhýbá ani hlubokým oblastem. Při roztažení žíly dochází k nedoléhání (nedostatečnosti) žilních chlopní, které slouží jako ventily bránící proudění krve zpět do končetin, krev se přes insuficientní chlopně řine zpět do distálních úseků žil. Příčiny vzniku varixů nejsou známy. Výskyt se v populaci odhaduje na 5–35 %, zvyšuje se s věkem. K rozvoji varixů přispívají vrozené dispozice (při výskytu varikozit u obou rodičů je přibližně 40–70% předpoklad jejich vzniku i u dětí). Dále obezita, statické zatěžování dolních končetin (déletrvající sezení, stání), zvyšování nitrobřišního tlaku

(např. těhotenství, obezita), p. o. antikoncepce. Ženy jsou postiženy častěji než muži (cca 2–3: 1), častěji jde o ženy obézní, s nižší fyzickou aktivitou a hypertenzí. U mužů byly varikozity spojené se sedavým způsobem života a kouřením. Fyzická aktivita a kontrola hmotnosti jsou pravděpodobně jedněmi z možností, jak omezovat vznik varixů a CVI (8).

Varixy mají tendenci k samostatnému zhoršování, které je ale u postižených osob různé. U primárních nekomplikovaných varixů nejsou otoky končetin pravidlem. Objevují se s postupujícím rozsahem onemocnění (1, 5, 9).

Asi polovina pacientů s neléčenými varikozitami někdy onemocní povrchovou tromboflebitidou. Varikoflebitida se projevuje zatuhnutím, bolestivostí a zarudnutím kůže v průběhu postižených varixů, otokem okolní měkké tkáně. Může být relativně malá, ale i velmi rozsáhlá postihující žíly a varixy v délce několik desítek centimetrů nebo rozsáhlé shluky varixů tvořící mohutné podkožní útvary a rozsáhlé edémy. Pozornost si zasluhují i malé příhody, protože při povrchových tromboflebitidách se současná hluboká žilní trombóza může vyskytovat až u 45 % případů (5, 9).

CVI se může projevovat pocity tíhy a únavy končetin, paresteziemi, svěděním, pocity pálení, bolestmi a křečemi v končetinách, pocitem těžkých unavených dolních končetin, pocitem neklidných končetin, intermitentními nebo trvalými otoky, změnami barvy a pigmentacemi, trofickými změnami kůže, drobnými kožními infarkty (atrophia blanche), celulitidou, podkožními záněty, ulceracemi (1, 4, 5).

Edémy jsou typické pro pokročilejší žilní nedostatečnost, po zatlačení prstem se u nich obvykle objevují dolíčky. Otoky dolních končetin z žilní nedostatečnosti nejsou nebezpečné, ale časté a jsou příčinami bolestí, pocitů tlaku a napětí, parestezií a nočních křečí. Objevují se zprvu kolem kotníků, později mohou pokračovat proximálně na distální až celé bérce i na stehna. Mohou se objevit jen na jedné končetině, kde se rozvinula CVI, nebo zpočátku jen lokalizovaně v místech povodí insuficientní povrchové žíly. Neobjevují se na nohou, nártech a prstech. „Dolíčkové" edémy mohou být způsobené mnoha dalšími chorobami, například srdečním selháváním, renální nedostatečností, hepatální nedostatečností, infekcemi, traumaty. Porucha s hyperprodukcí lymfatické tekutiny při významné žilní nedostatečností se nazývá venolymfatický syndrom s kombinovanými edémy (flebolymfedémy) (10). Často se edémy projevují jen jako „silnější končetiny" a jsou v klinickém popisu přehlíženy.

Tabulka 1. Venofarmaka (v abecedním pořadí firemního názvu)

Aescin drg.	aescin 20 mg
Anavenol drg.	kombinovaný preparát dihydrocristin, esculin, rutosid
Antistax tob.	výtažek z Vitis viniferae
Cilkanol tob.	troxerutin 300 mg
Cyclo 3 fort tob.	kombinovaný preparát ruscus aculeatus extr., hesperidin á 150 mg, kyselina askorbová
Danium tbl.	Ca dobesilat 250 mg
Detralex drg.	kombinovaný preparát diosmin 450 mg, hesperidin 50 mg
Dobica tob.	Ca dobesilat monohydrát, Ca dobesilat á 250 mg
Doxium 500 tob.	Ca dobesilat 500 mg
Ginkor Fort tob.	kombinovaný preparát ginko biloba extr. 14 mg, troxerutin 300 mg, hepataminol 300 mg
Glyvenol tob.	tribenosid 400 mg
Reparil-dragees drg	aescin 20 mg
Venoruton 300 tob.	oxerutin 300 mg
Venoruton Forte tbl.	oxerutin 500 mg

V diferenciální diagnostice projevů CVI, tedy i otoků, je třeba myslet na hlubokou žilní trombózu, lymfedémy, hypotyreózu, zevní útlak žilního systému (například Backerova cysta, neoplázie v malé pánvi, lymfomy a další), ischemickou chorobu dolních končetin, revmatické choroby neurologická postižení, městnavou srdeční slabost, chronickou renální nedostatečnost, užívání léků (například blokátory kalciového kanálu, nesteroidní atirevmatika), ortopedické poruchy, erysipel a další (9, 10, 11).

V těhotenství mohou být otoky dolních končetin známkami pre-eklampsie, jsou však spojené se zvýšením krevního tlaku nebo proteinurií.

Terapie chronické žilní nedostatečnosti spočívá v celé řadě postupů. Vzhledem k příčinám CVI je nejpraktičtější a nejvýznamnější prevence, mimo jiné například v časné diagnostice a časné a účinné terapii hluboké žilní trombózy a tromboflebitid. U již rozvinuté CVI jsou používány různé chirurgické a intervenční endovaskulární postupy, invazivní dermatologické metody, sklerotizace, kompresní terapie a farmakoterapie (místní a celková). Žádný z postupů neléčí chronickou žilní nedostatečnost ve své podstatě, snižují jen rozsah stávajícího onemocnění. Metody je nutné uvážlivě volit podle konkrétního klinického stavu a dosavadního vývoje onemocnění a je třeba je účelně vzájemně kombinovat.

Tradiční chirurgickou technikou je odstranění varikózních žil včetně podvazu větví a spojek.

Podvazy a oddělení insuficientních žil je účinná metoda na terapii poškozených perforátorů, ale recidivy jsou častější, zejména při výkonech v oblasti velké safény.

Endovenózní laser terapie (EVLT) je technika řešení CVI, která využívá vazivové změny po „ozáření" vnitřní vrstvy stěny žil laserem. Podobnou metodou je radiofrekvenční ablace (RFA), která pracuje podobným principem, jen se žilou vede vlákno působící na vnitřní část žilní stěny elektrickým proudem velmi vysokých frekvencí. Endovenózní metody jsou šetrnější k měkkým tkáním okolí žil. Doposud však nejsou u těchto technik dostatečně dlouhodobé výsledky a metody mají svá technická úskalí.

Komprese DKK významně redukuje otoky při CVI, ale neovlivňují rozsah varikozit. Je však podstatnou složkou terapie CVI (12).

Vždy je třeba řádně léčit ekzémy, které zhoršují již stávající zánětlivé změny a mikrocirkulační poměry.

Součástí terapie projevů chronické žilní nedostatečnosti, zejména ve stadiu edémů (CEAP C3) nebo vyšších, bývají i přes svůj diskutovaný účinek venofarmaka (přípravky dle firemního názvu a s uvedením základní účinné látky) (tabulka 1). Přesto, že se jedná o dosti různorodou skupinu přípravků, je jim společné působení proti následkům CVI. Ovlivňují zejména nepříjemné pocity a otoky v dolních končetinách doprovázející varixy a chronickou žilní nedostatečnost, některá mají i nespecifický protizánětlivý účinek. Účinné látky, a dokonce ani přípravky se stejnými chemickými základy nelze srovnávat. Účinnost venofarmak se může lišit a nelze je porovnávat ani skupinově. Venofarmaka nemají vliv na vlastní vývoj varixů nebo posttrombotického syndromu (13, 14).

Nelze je používat v primární terapii hluboké žilní trombózy nebo tromboflebitid.

Na účinnost venofarmak je velké množství názorů a je nutné se opírat nejen o jednotlivá sdělení, metaanalýzy a další exaktní rozbory, ale také o klinickou praxi a individuální přístup. Autor sám ve druhé polovině 90. let pozoroval duplexní sonografií skupinu 14 pacientů s mírnými otoky, „silnějšími končetinami" (CEAP C3–4), s posttrombotickými stavy a nepříjemnými pocity v dolních končetinách. Při zkoušení různých venofarmak v některých případech došlo k subjektivní úlevě, ale duplexní sonografie nenalezla významnější změny v chronickém stavu (tloušťka podkoží, charakter edémů, reflux na vena tibialis posterior). Hlavní terapií zůstala nadále komprese dolních končetin a venofarmaka jen v případech (6 pacientů) subjektivní úlevy.

Poměrně dostatečné působení na příznaky CVI je dokladováno u mikronizované čištěné flavonoidní frakce (MPFF) a oxerutinu. Názory na vzájemné porovnávání se však liší. Například byl prokázán vliv podávání MPFF na zkrácení terapie venózních ulcerací. Opakovaně byla prokazovaná lepší účinnost při CVI 2 g oxerutinu oproti 1,5 g diosmin & hesperidin (3, 15, 16).

Některá venofarmaka snižují celkové náklady na léčení venózních ulcerací (3, 15). Antibiotika mají v léčení CVI a žilních ulcerací smysl jen při cíleném a spíše lokálním podávání, preventivně nemají smysl. Jejich přidání nemění účinek venofarmak na onemocnění, ale může dojít k vzájemným interakcím.

Další práce přinášejí informace, že v těhotenství rutosidy zmírňují symptomatologii žilní nedostatečnosti, ale není jisté, zda jsou tyto léky v těhotenství bezpečné, a nelze je proto běžně doporučovat (17, 18).

Rutosidy i diosmin zmírňují uvolňování adenozintrifosfátu v žilních endoteliálních buňkách během hypoxie. Tím snižují zánětlivou odpověď, aktivaci neutrofilů, poškození žilní stěny a uvolňování růstových faktorů (19).

Pilotní výzkum naznačil, že také chirurgický výkon na varixech může přispět k „uklidnění" zvýšené cévní reaktivity při CVI (20).

Vedle klasicky známých venofarmak bylo prokázáno, že také výtažky z koňského kaštanu jsou bezpečné a účinné pro pacienty s projevy CVI (21).

K optimálnímu postupu u pacientů s CVI je potřeba individuální přístup s pochopením konkrétních patofyziologických mechanizmů. S nemocnými je třeba mimo jiné vedle pečlivé anamnézy zaměřené na vlastní onemocnění a situace, které ho mohou ovlivňovat, opakovaně probírat i snášenlivost jednotlivých preparátů a posuzovat i jejich vlastní dojem z účinnosti terapie. Takto je možné se v mnohých případech vyhnout dlouhodobému podávání preparátů, které nepřinášejí žádnou úlevu.

Jistě i podíl finanční spoluúčasti vede k tomu, že nemalá část prostředků ze zdravotního pojištění je vynakládána na nedostatečně účinnou terapii chronické žilní nedostatečnosti (22).

Závěr

Venofarmaka mohou pozitivně ovlivnit pocit tíhy v končetinách, obvod končetiny (zmírnit otoky), snížit žilní kapacitu a zvýšit žilní drenáž končetiny. Vliv na redukci bolesti a svalové křeče je pravděpodobně přítomen, ale je méně přesvědčivý (14).

Doposud nejsou přesné informace o prospěšnosti venofarmak u chronické žilní nedostatečnosti. Informace o účinku venofarmak na edémy jsou zřejmé, ale není jasný klinický dosah. Proto jsou doporučovány další řádně provedené randomizované studie (13).

Rozbory dosavadních prací a znalosti z klinické praxe ukazují, že podstatnou roli v terapii CVI má prevence jejího rozvoje, zejména pak tromboembolické nemoci, včasná diagnostika a účinná terapie s pochopením konkrétních příčin vzniku onemocnění a individuální volba vhodných léčebných prostředků. Podíl venofarmak je v ovlivňování otoků, v individuálních případech ovlivní nepříjemné vjemy a sekundárně také vedou ke zlepšení pocitu kvality života. Součástí léčení CVI musí být účinná kompresní terapie.

Literatura

1. O´Donnell TF jr, Welch HJ. Chronic venous insufficiency and varicose veins. In Peripheral vascular diseases, 2nd ed., edited by Young JR, Olin JW, Bartholomew JR. Mosby-Year Book, St. Louis 1996.

2. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. Angiology 1997; 48: 67–69.

3. Simka M, Majewski E. The social and economic burden of venous leg ulcers: focus on the role of micronized purified flavonoid fraction adjuvant therapy. Am J Clin Dermatol. 2003; 4 (8): 573–581.

4. Puchmayer V, Roztočil K. Onemocnění žil in Praktická angiologie. Triton, Praha 2000: 115–164.

5. Tibbs DJ. Varicose veins and related disorders. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford 1992.

6. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med. 1991; 151: 933–938.

7. International Task Force. The management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report. Phlebology 1999; 14 (Suppl 1): 23–34.

8. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. Am J Prev Med. 1988; 4 (2): 96–101.

9. Leu HJ, Lie JT. Diseases of the veins and lymphatic vessels, including angiodysplazia. In Vascular pathology, edited by Stehbens WE and Lie JT. Chapman & Hall Medical, London 1995: 489–516.

10. Navrátilová Z. Diferenciální diagnostika hyperosmolárních otoků dolních končetin. Med Pro Praxi 2006; 6: 281–283.

11. Musil D. Otoky dolních končetin. Prakt. lékařství 2003: 126–128.

12. Horáková M. Kompresivní terapie ve flebologii. Novinky v medicíně 52: 51–84. Avicenum. Praha 1990.

13. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 20 (3): CD003229.

14. Boada JN. Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency Clin Drug Invest 1999; 18 (6): 413–432.

15. 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.

16. Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, Ricci A, Di Renzo A, Ruffini I, Gizzi G, Ippolito E, Fano F, Dugall M, Acerbi G, Cornelli U, Hosoi M, Cacchio M. Venoruton vs Daflon: evaluation of effects on quality of life in chronic venous insufficiency. Angiology 2006; 57 (2): 131–138.

17. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ.Interventions for leg edema and varicosities in pregnancy. What evidence? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 129 (1): 3–8. Epub 2006 May 4.

18. Bamigboye AA, Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24 (1): CD001066.

19. Frick RW. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon. Angiology 2000; 51 (3): 197–205.

20. Šárník S, Hofírek I, Panovský R. Monitoring functional disorders of microcirculation using laser doppler flowmetry in patients with chronic venous insufficiency class 2 according to CEAP classification before and after varicose veins surgery. Vnitřní lékařství 2007; 53 (12): 1286–1295.

21. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. The Cochrane Database Syst. Rev. 2007.

22. Zemková M, Vlček J. Mechanismy účinku frekventně užívaných léčiv a jejich terapeutická hodnota – venofarmaka. Praktické lékárenství 2005; 1: 13–15.

MUDr. Ivo Hofírek
I. interní klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
ivo.hofirek@fnusa.cz