

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA CHRONICKÉ ŽILNÍ INSUFICIENCE

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn

Chronická žilní insuficience, charakteristická přítomností žilní hypertenze, se vyskytuje ve velké škále klinických stavů, od nekomplikovaných varixů po bérčové vředy. Součástí léčby žilní nedostatečnosti jsou venotonika. Jde o léky převážně rostlinného původu, často vícekomponentní. Většina z venotonic přítomných na trhu má svoji registraci podloženou nepříliš velkými studiemi, s průkazem efektu na subjektivní symptomy, méně často jde o pozitivní ovlivnění měřitelného parametru. Výjimkou z tohoto faktu je diosmin-hesperidin, jehož efekt byl ověřován v randomizovaných studiích, s homogenními daty, na dostatečně velkých souborech.

Úvod

Chronická žilní onemocnění jsou nejednotnou skupinou postižení, která se manifestují velkou škálou příznaků a forem. Jejich významnost je dána množstvím postižených v populaci a socioekonomickými důsledky léčby těžších stadií choroby. Na jedné straně se zdá, že tyto choroby jsou často podceňovány, neboť nezhoršují celkovou prognózu nemocných a neohrožují ani postiženou končetinu. Na straně druhé i při tomto postoji jsou výdaje na jejich léčbu velké, jen z prostředků veřejného zdravotního pojištění vynakládáme ročně na tuto skupinu více než 350 milionů Kč. Žilní onemocnění zhoršují jistě kvalitu života, zejména v pozdějších fázích choroby nemocné výrazně obtěžují.

Přístup k CHŽI záleží na stadiu choroby a potížích nemocného. Volíme mezi postupem *konzervativním* (režimová opatření a farmakoterapie) nebo *radikálním* (eliminace varixů a refluxu). Smyslem léčby je prevence vzniku a fixace žilní hypertenze. Kauzální léčbou je odstranění refluxu na úrovni žilních chlopní či obstrukce v oblasti žilního systému. Řešení refluxu je možno docílit v dlouhodobé perspektivě pouze chirurgicky, případně novějšími endovaskulárními postupy (skleroterapií, radiofrekvenční a laserovou ablací). Druhou možností redukce žilní hypertenze je kompresivní léčba - při konzervativním postupu jde o základní léčebný prostředek. V pokročilejších stadiích choroby se změnami v mikrocirkulaci – zejména se zánětlivou složkou, s otoky a s poruchami trofiky kůže se uplatňuje též farmakoterapie.

Vztáhneme-li léčebné postupy ke klinické klasifikaci, pak základními opatřeními při zjištění přítomnosti varixů (C2) je redukce hmotnosti u obézních, vyloučení nadměrného zvyšování nitrobřišního tlaku (léčba zácpy, vyvarování se nevhodných sportů), doporučení časté elevace končetin, neomezování v chůzi. Kromě úpravy životosprávy nastupuje kompresivní terapie – elastická bandáž.

Od fáze intermitentního nebo již stálého edému (C3), rozhodně však od stadia vyvinutých kožních změn (C4), by měl být nemocný evidován u specialisty – angiologa. Ten se rozhoduje, zda pokračovat konzervativně (režimová opatření, kompresivní léčba, venotonika, péče o kůži,) nebo zda je již optimálním léčebným způsobem intervence. /1,2/

Venotonika v léčbě žilní insuficience

V léčbě se předpokládá ovlivnění jak mechanických, tak humorálních faktorů, které vedou k rozvoji chronické žilní nedostatečnosti. Základními patologickými ději vzniku žilní hypertenze jsou žilní distenze, abnormální funkce chlopní, dilatace kapilár a venul, akumulace

leukocytů, změna povrchového tření, hypoxie žilní stěny v oblasti medie a adventicie (přispívající ke zvýšené permeabilitě) a následná stimulace endotelu s uvolňováním zánětlivých a růstových faktorů. /3, 4/

Mechanismus účinku venotonik je komplexní a zdaleka není objasněn. Udává se, že společnou vlastností je zlepšení žilního návratu a lymfatické drenáže. Nutno bohužel připustit, že se často jedná pouze o předpoklad, u řady látek chybí průkaz efektu.

Nejčastěji uváděné účinky venotonik jsou: *zvýšení žilního tonu, zvýšení kapilární rezistence a snížení kapilární permeability, působení na fibrinové perikapilární manžety, zvýšení fibrinolýzy, snížení hladiny plazminogenu, potlačení aktivace leukocytů a zvýšení lymfatické drenáže.* /5, 6/

Venotonika jsou přírodní látky, semipřírodní nebo jde o chemické substance. Některé kombinují v jedné tabletě více složek. Venofarmaka přírodního původu obsahují obvykle chemicky definované látky, méně často pak jejich směsi, u nichž je standardizován obsah nejúčinnější komponenty. K nejdůležitějším *venofarmakům přírodního původu* patří (bio)flavonoidy a glykosidy, existuje pak řada dalších výtažků z rostlin (Ginkgo biloba, výtažky z listů hroznů, borůvek, grapefruitů,...).

Reprezentanty *syntetických substancí* jsou tribenosid, heptaminol a kalcium dobesilát.

1. Představitelů *přírodních venofarmak* je řada. Jedním z nejdéle užívaných je *escin*, směs látek izolovaných ze semen pakaštanu koňského, tvořených především částečně esterifikovanými triterpenickými glykosidy. Má protizánětlivé a protiedémové účinky (snižuje propustnost kapilár). Někdy se tato kombinace označuje jako venoprotektivní efekt. Escin obsahují například přípravky Aescin-Teva, Reparil, Yellon. Rovněž *rutosid* (rutin) je flavonoid s protiedémovým a protizánětlivým účinkem. Rutosid obsahují přípravky Anavenol (spolu s dihydroergokristinem) a Ascorutin. K novějším flavonoidům patří *diosmin* s dobře doloženým protizánětlivým a antiedematózním účinkem. Podobný účinek má *hesperidin*. Kombinovaným přípravkem obsahujícím diosmin s hesperidinem je Detralex. V přípravku Cyclo 3 Fort je hesperidin doplněn extraktem z *Ruscus aculeatus* a kyselinou askorbovou. V přípravku Antistax je extrakt z *Vitis viniferae*, kvercetin. Mezi bioflavonoidy patří i extrakt z listů *Vitis viniferae* Antistax.
2. Obdobný účinek, tj. protizánětlivě-antiedematózní mají i *semisyntetická venofarmaka* ze skupiny flavonoidů. Tato skupina obsahuje chemicky modifikované látky přírodního původu. Příkladem je *tribenosid* snižující zejména propustnost kapilár, který je obsažen v přípravku Glyvenol. *Troxerutin* je semisyntetický derivát bioflavonoidu rutinu s protiedémovým účinkem, k jeho efektu patří i zvýšení deformability erytrocytů. Je obsažen v přípravcích Cilkanol, Troxevasin, Venoruton. Kombinovaným přípravkem je Ginkor Fort, který kromě troxerutinu obsahuje heptaminol a extrakt ze stromu Ginkgo biloba, které protizánětlivý a antiedematózní účinek potencují.
3. *Syntetická venofarmaka* se používají k terapii chronické žilní nedostatečnosti, hemoroidů a diabetické retinopatie. Podle řady autorů je jejich účinek u diabetické retinopatie a v profylaxi mikroangiopatie sporný. *Calcii dobesilas*, sůl kyseliny dihydroxybenzensulfonové s protizánětlivým účinkem a s příznivým efektem na propustnost kapilár, je obsažen např. v přípravcích Danium, Dobica, Doxium. Synteticky je vyráběn i *heptaminol*, který je součástí přípravku Ginkor Fort

Venoaktivní léky lze zjednodušeně také dělit na léky působící více na makrocirkulaci (zejména mechanismem zvýšení žilního tonu – například blokadou inaktivace noradrenalinu, agonizmem alfa1-adrenergických receptorů) nebo na mikrocirkulaci (zábrana rozvoje zánětlivého děje vlivem na interakce leukocyty – endotelie). V mikrocirkulaci je rozhodující vliv na patologický únik buněk a dalších molekul do intersticia, zvýšení lymfatické drenáže a protizánětlivý efekt (inhibicí adheze leukocytů, snížením tvorby mediátorů zánětu, zvýšením tvorby oxidu dusnatého v endoteliích a dalšími mech.). Hemoreologický vliv ovlivňuje zvýšenou krevní viskozitu z hypovolémie, zvýšené agregability erytrocytů a nárůstu hladin fibrinogenu vlivem zánětu. /7, 8/

Pentoxifylin a prostaglandiny (celkově či lokálně aplikované) nepodaly dostatek důkazů o přínosu v léčbě žilní insuficience – vředů žilního původu. Stejně otazná a neprůkazná je lokální aplikace heparinů a heparinoidů, případně rutosidů v gelu.

Poučení z klinických studií

Slabinou studií ve flebologii je, že efekt jednotlivých venotonik na různé ukazatele účinku byl v rozhodující většině studií zkoumán pouze na menších počtech nemocných, často chyběl kontrolní soubor či sledovaný parametr účinku byl špatně měřitelný (pocit tíhy v končetinách, pocit horka či pálení nebo míra parestesii apod., proto se pro metodologické nedostatky pak do metanalýz dostává zlomek z celkově provedených studií. Hlavním problémem studií je tedy stanovení objektivního ukazatele účinnosti. Řádně vedené, tj. randomizované, dvojité slepé studie na dostatečně velkých souborech, které by mohly zodpovědět klíčové otázky týkající se přínosu určitého typu léku na žilní nedostatečnost, nacházíme ve flebologii spíše vzácně.

Množstvím publikovaných dat zřetelně vyniká diosmin, resp. jeho mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF) s obsahem 90% mikronizovaného diosminu (částice menší než 2 µm vedou ke zlepšení absorpce) a 10% flavonoidů ve formě hesperidinu (Detralex). MPFF má dvě základní indikace. Jednak jde o léčbu symptomatické chronické žilní insuficience, jednak o léčbu aktivního hemoroidálního onemocnění /9, 10/.

Účinnost perorální MPFF s hesperidinem byla hodnocena u nemocných s chronickou žilní insuficíencí v komparativních i nekomparativních studiích. Důraz byl kladen zejména na doložení vlivu na žilní tonus, lymfatickou drenáž a kapilární hyperpermeabilitu. U pacientů s chronickou žilní insuficíencí proběhly dvě dvojité slepé studie se 40 a 160 pacienty (dvakrát denně 500 mg MPFF po dobu 2 měsíců ve srovnání s placebem). Ve větší studii léčba významně redukovala obvod kotníku a lýtka proti výchozímu stavu; zlepšení se týkalo i příznaků subjektivních (zejména pocitu tíhy v končetinách) /11/.

Účinky na hojení vředů žilní etiologie bylo zkoumáno dvojité slepé studii, kdy léčba MPFF v kombinaci s hesperidinem (2x500 mg denně) v kombinaci se standardní terapií vředů (lokální a kompresivní) byla porovnávána s léčbou obvyklou a placebem u 91 nemocných. Obvyklá dávka MPFF vedla u 32% ke zhojení vředu, oproti 13% na placebo, pokud byl vřed o velikosti do 10 cm průměru. Ke zhojení vředů nad 10 cm průměru nedošlo v aktivně léčené ani placebové skupině. V 6 měsíční otevřené studii (standardní léčba + MPFF oproti standardní léčbě samotné) byly výsledky obdobné (zhojení u 46,5% léčených diosminem oproti 27,5% na konvenční léčbě). /12, 13/ Parametr zhojení vředu je přitom dobře objektivně posuzovatelným cílovým ukazatelem: ve všech studiích bylo doloženo, že při podávání Detralexu se zmenšuje plocha defektu více než u kontrol – obdobný výsledek byl i ve studii publikované Roztočilem. /14/

V minulosti byl příkladem poměrně široce zkoumaného léku oxerutin (Venoruton). Zde máme k dispozici randomizovanou, dvojité zaslepenou studii kontrolovanou placebem. Během čtyřtýdenního podávání byly stanovovány parametry žilní insuficience pomocí

pletyzmozografie, rheografie, kapilaroskopie a termografie. Příznaky nemoci byly kvantifikovány pomocí čtyřstupňové škály. Po vyhodnocení byl pozorován ústup tíže a napětí v dolních končetinách, otoků, parestézií a křečí v nohou. Dále bylo dokumentováno statisticky i klinicky významné zlepšení u všech měření (kromě kapilaroskopie) ve prospěch oxerutinu - všechny ukazatele dokumentovaly zlepšení venózní drenáže končetin. /15/

S oxerutinem proběhla i randomizovaná, zaslepená studie porovnávající 2 dávkovací režimy - 1 g oproti 2 g ve srovnání s placebem. Okluzní pletyzmozografie sloužila k posouzení kapilární permeability: ve skupině s vyšší denní dávkou oxerutinu byl pozorován významnější pokles permeability oproti dávce nižší, přičemž ve skupině placebo nebyl efekt zaznamenán. Stejně tak byly přítomny u aktivní léčby poklesy skóre obtíží a u placebo nebyl rozdíl zaznamenán. Byl tedy prokázán příznivý efekt oxerutinu závisející na podané dávce. /16/

Závěry meta-analýz klinických studií s venotoniky

Pokud se chceme zabývat přínosem venotonic v léčbě chronické žilní insuficience věrohodně, je nutno se opírat nejen o závěry jednotlivých studií, ale také o jejich kvalifikované meta-analýzy.

Nejrozsáhlejší meta-analýzou soustředující se na jeden přípravek je analýza efektu mikronizované frakce flavonoidů s hesperidinem (Detralex) na hojení bérceových vředů. Ta analyzovala 5 prospektivních, randomizovaných a kontrolovaných studií u 723 nemocných léčených lege artis konvenční léčbou. Bylo zjištěno, že pravděpodobnost zhojení vředů je o 32% větší při přidání MPFF - oproti kontrolní léčbě, přičemž rozdíl je patrný již po 2 měsících a je spojen s kratší dobou do zhojení. Největší přínos byl pozorován u menších vředů, o ploše 5-10 cm² /17/.

Zajímavá je také recentní analýza účinku extraktu z pakaštanu koňského, která byla provedena analýzou Cochranovy databáze. Zařazeny byly pouze randomizované klinické studie kontrolované placebem nebo jinou referenční léčbou. V sedmi studiích bylo hlavním parametrem účinku vyhodnocení míry bolesti. V šesti studiích byl zaznamenán signifikantní pokles bolesti v končetině oproti placebu. Objem končetiny byl měřen v sedmi placebem kontrolovaných studiích na 502 pacientech. I zde byl zjištěn pokles objemu (o 32 ml) u extraktu pakaštanu oproti placebu. Autoři uzavírají, že výtažek ze semen pakaštanu koňského je účinný a bezpečný (registrováno minimum nežádoucích účinků) lék pro pacienty s projevy chronické žilní insuficience /18/.

Jeden z nejobsáhlejších rozborů byl publikován v roce 1999 Boadou a spol. /19/ a zahrnul pouze randomizované, dvojité-slepé, studie kontrolované placebem, s paralelními nebo překříženými větvemi, u kterých doba léčby trvala minimálně 4 týdny. Pozoruhodné je již to, že z původně 377 nalezených studií s venotoniky jen 37 splnilo výše uvedená kritéria zařazení, ale i z těchto muselo být ještě 16 vyřazeno pro vážné formální nedostatky, jakými bylo neuvedení kritérií zařazení pacientů, problematický design studie, neuvedení podávaných dávek léků, či neposkytnutí základních dat u výsledků.

Pro konečnou analýzu zbylo 21 studií. V těchto studiích figurovaly následující léky: rutosid, oxerutin, flunarizin, dihydroergotamin, diosmin s hesperidinem, kalcium dobesilát, sulfomukopolysacharid, hidrosmin. Nejčastějšími sledovanými parametry byly klinické symptomy: pocit tíhy končetin, bolest, otok, křeče, parestesie a svědění kůže končetin. Z objektivních parametrů se nejčastěji objevovaly: perimetrie končetin, objem končetin, žilní kapacita, žilní tlak, distenzibilita a kapilární permeabilita. Nejčastějšími metodami objektivního sledování účinků bylo měření obvodu končetin a strain gauge pletyzmozografie, v některých případech byl transkutánně zjišťován parciální tlak kyslíku.

Výsledky meta-analýzy jsou shrnuty v tabulce 3 a plyne z ní, že venotonická léčba může pozitivně ovlivnit pocit tíhy v končetinách, zmenšit obvod končetiny – tedy zmenšit rozsah otoku, snížit žilní kapacitu a zvýšit žilní drenáž končetiny. Vliv na redukci bolesti a svalové křeče je přítomen, i když v některých studiích je méně přesvědčivý. Tab. 3.

Recentnější vyhodnocení účinku venotonik jako celé třídy publikovala skupina angiologů a farmakologů v čele s Rameletem v roce 2005 /20/. Většina autorů pocházela ze zemí, kde venotonika mají letitou tradici a jsou široce předepisována (Francie, Itálie, Švýcarsko). Analyzovali celkem 83 publikací, obsahujících různé studie – randomizované a kontrolované studie, ale i přehledy klinické účinnosti jednotlivých léků, a meta-analýzy studií s různými venotoniky. Jedinými jednotlivými kritérii účinku venotonik v těchto studiích byl pouze *ústup bolesti a tíhy v končetinách*, event. *snížení otoku končetin*. Není překvapením, že nebyla nalezena žádná tak velká studie, která by dosáhla klasifikace v kategorii klasické evidence A, tj. randomizované, kontrolované studie a meta-analýzy s homogenními výsledky. Řada studií odpovídala méně náročným kritériím, tedy měla parametry skupiny B (randomizované klinické studie s menším počtem pacientů). Na základě vyhodnocení účinku byly léky rozděleny do 3 skupin, viz tab. 4. Vyplývá z ní, že nejvíce přesvědčivých dat bylo publikováno o mikronizované flavonoidní frakci obsahující diosmin a hesperidin (Detralex), dále pak pro oxerutin (Venoruton). Pro mikronizovaný diosmin s hesperidinem a pro oxerutin byl dokumentován konzistentní efekt na ústup bolesti či tíhy v končetině spolu s ústupem otoku.

Obdobnou metaanalýzu venotonik jako skupiny publikoval Martinez v roce 2005 /21/. Do výběru byly zařazeny pouze randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studie, které obsahovaly řadu léků užívaných v léčbě CVI (některé nejsou však v ČR registrovány). Většina studií se zabývala rutosidy (23 studií), hidrosminem a diosminem, kalcium dobesilátem, ojedinělé studie zkoumaly aminafton, výtažky z *Centella asiatica*, disodium flavonát nebo výtažek z jaderků grepů. Z původně nalezených 110 studií bylo pro dostatek validních dat k vyhodnocení zařazeno jen 44 studií, v nichž bylo 2 417 nemocných na aktivní léčbě a 1996 na placebo (v jedné z hodnocených studií byla randomizace 3:1), většina účastníků byly ženy (79%). Výsledky mnoha parametrů (edém, hojení vředu, míra kožních lézí, subjektivní symptomy) byly heterogenní, pouze u klasických venotonik (rutosidy, diosmin či kalcium dobesilát) byl doložen příznivý vliv na zmírnění otoku, riziko se snížilo o 28% (RR 0,72, interval spolehlivosti 0,65-0,81). U testovaných doplňků potravy efekt prokázán nebyl. Závěrem analýzy bylo konstatováno, ve shodě s jinými rozbory, že u venotonik je doložen pozitivní efekt na zmírnění otoku.

ZÁVĚR

Farmakoterapie venotoniky má být cílena na odstranění symptomů žilní hypertenze. Venotonika zvyšují efekt kompresivní terapie a v některých vymezených případech (zejména u obtíží raných fází a u nemocných bez významného refluxu) mohou být alternativou. Na základě kvalitních klinických studií lze říci, že přípravek Detralex předložil jako jediný důkazy o zrychlení hojení vředů žilního původu a na řadě studií doložil i další vlivy na zmírnění důsledků žilní hypertenze. U ostatních venotonik jsou důkazy slabší - nejčastěji objektivně doloženým efektem je zmenšení obvodu nebo objemu končetiny. Vzhledem k polymorfnímu charakteru obtíží si musíme být vědomi, že i u statisticky pozitivně vycházejících studií je přítomen v ovlivnění symptomů nemoci tzv. placebo efekt. Solidní průkaz účinku podala dvě venotonika – nejvíce jich nacházíme v současnosti u mikronizované purifikované flavonoidní frakce (Detralex), v minulosti i u

hydroxyetylrutosidu (Venoruton). Nicméně pro řadu dalších máme v omezené míře rovněž doklady o jejich léčebném přínosu: k těmto patří escin (např. Aescin), kalcium dobesilát (např. Danium), deriváty z Ginkgo biloba (zejm. Ginkor Fort), deriváty s ruskogeniny (např. Cyklo 3 Fort) – tab. 5. Dominuje vliv na redukci otoku a zmírnění symptomů pojících se k žilní nedostatečnosti.

Závěrem lze konstatovat, že nejběžněji užívaná venotonika prokázala antiedematózní účinek a příznivě ovlivňují symptomy nemoci. Jsou, vedle základní léčby - jakou je komprese, skleroterapie a chirurgické metody eliminace, součástí léčby symptomatické chronické žilní insuficience. Hlavní jejich indikací jsou edémy a symptomy, které jsou v jasném vztahu k chronické žilní nedostatečnosti – tíha v končetinách, pálení nebo bolest, případně potíže v možné vazbě na ni – parestesie, noční křeče nebo neklidné nohy. Nemá smysl je indikovat u asymptomatických varixů, protože nezpomalují progresi nemoci. Chybou tedy je venotonika ve vymezených případech nepodat, ale současně v odstupu týdnů nevyhodnotit efekt léčby (a podle efektu zvažovat přínos jejich další preskripcce), případně nekonzultovat odborníka o možnosti radikální léčby. Ani jejich dobrý bezpečnostní profil a minimum nežádoucích účinků by nemělo být důvodem k užití, pokud není evidentní příznivý efekt podání. Doba podávání je individuální, k intermitentní aplikaci přistupujeme v zátěžových situacích nebo dle klimatických podmínek, naopak většina symptomatických pacientů profituje z kontinuálního podávání.

Základní literatura:

1. Laing W. Chronic Venous Diseases of the Leg. London, UK: Office of Health Economics; 1992: 1-44
2. Burnand KG. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency. In Glociczki P, Yao JS, eds. Handbook of venous disorders, 2nd ed. New York, NY: Arnold; 2001: 49-57
3. Boisseau MR. Mechanism of onset of chronic venous insufficiency. Phlebology 2003; 41: 161-167
4. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. J Vasc Surg 1995; 21: 635-645
5. Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. Int Angiol 2002; 21: 33-39
6. Reich S, Altmayer P, Stucker M. Systemische medikamentöse Therapie von chronischen Venenerkrankungen. Hautarzt 2006; 57: 9-18
7. Ščudlová M. Chronická venózní insuficience – nové aspekty patofyziologie, klasifikace a léčby. Klin farmakol farmac 1999; 13: 36-39
8. Roztočil K. Venotonika – komu a která? Angiologie 2007, 51-53
9. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. Drugs 2003; 63 (1): 71-100
10. Broulíková A, Slíva J: Diosminum, hesperidinum. Remedia 2005, 15: 227-234
11. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a double-blind, placebo-controlled study. Phlebology 1994; 9 (2): 67-70
12. Guilhou JJ, Fevrier F, Debure C, et al. Benefit of a 2-month treatment with micronized, purified flavonoidic fraction on venous ulcer healing: a randomized,

- double-blind, controlled versus placebo trial. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997; 17 Suppl.1: 21-26
13. Glinski W, Chodynicka B, Roszkiewicz J, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MTFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14 (4): 151-157
 14. Roztocil K, Štvrtinova V, Strejček J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 22: 1-8
 15. Petruzzelis V, Troccoli T, Candiani C. Oxerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency – a double blind, randomized, controlled study. *Angiology* 2002, 53 (3): 257-63
 16. Cesarone MR, Incandela L, DeSanctis MT: Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton, 0.beta-hydroxyethyl-rutosides: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7 Suppl 1: S21-4
 17. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet A-A. Venous Leg Ulcer. A Meta-analysis of Adjunctive Therapy with Micronized Purified Flavonoid Fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198-208
 18. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007
 19. Boada JN, Nazco GJ. Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency. A Meta-Analysis. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 413-432
 20. Ramelet AA, Boisseau, Allegra C. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcircul* 2005; 33: 303-319
 21. Martinez MJ., Bonfill X, Moreno RM. , et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, 20; (3): CD003229

Tab. 1 Klasifikace hlavních venotropních látek

Flavonoidy

- rutin (rutosid)
- troxerutin
- hesperidin
- diosmin
- quercetin

Saponiny

- escin (výtažek z koňského kaštanu)
- ruskogenin (extrakt z *Ruscus aculeatus*)

Syntetické látky

- tribenosid
- kalcium dobessilát
- heptaminol

Jiné výtažky z rostlin – Ginkgo biloba, borůvky, jádra grapefruitu,...

Tab. 2 - Přehled venotonik užívaných v ČR (skupina CO5)

účinná látka	obchodní název	doporučené dávky
rutin a rutosidy	Venoruton	300 mg 2-4x denně
	Venoruton forte	500 mg 1-2x denně
	Cilkanol	300 mg 2-3x denně
escin	Aescin Reparil Yellon	20 – 40 mg 3x denně (tj 1-2 tbl. 3x denně)
rutosid + dihydroergokristin + esculin	Anavenol	1-2 tbl. 3x denně
diosmin + hesperidin	Detralex	500 mg 2x denně
hesperidin + ruscus aculeatus + ac. ascorbicum	Cyclo 3 Fort	1 tob. 2-3x denně
troxerutin + heptaminol + ginkgo biloba	Ginkor Fort	1 tob. 2x denně
extrakt z Vitis viniferae	Antistax	2-4 tob. 1x denně
calcium dobesilat	Danium	250 mg 1-3x denně
	Dobica	250 mg 1-3x denně
	Doxium	500 mg 1-2x denně
tribenosid	Glyvenol	400 mg 2x denně

Tab. 3 – Výsledky metaanalýzy venotonik z roku 1999

(Boada JN, Nazco GJ. Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency. A Meta-Analysis. Clin Drug Invest 1999; 18: 413-432)

3a – Vliv venotonik na subjektivní symptomy

symptom	RR (OR 95%)	význam
- bolest (6 studií)	0,68 (0,29 – 1,07)	nevýznamný trend k poklesu
- tíha v končetině (9 st.)	0,26 (0,19 – 0,36)	statisticky signifikantní benefit
- křeče (8 studií)	0,37 (0,24 – 0,56)	statisticky signifikantní benefit (ale horní limit spolehl.>1 u 7 st!)
- parestesie (4 studie)	0,38 (0,22 – 0,65)	pouze u 1 studie signifik. benefit

RR – snížení rizika, OR – interval spolehlivosti

3b – Vliv venotonik na objektivní parametry

Parametr	výsledek
- obvod kotníku (4 studie)	signifikantní pokles obvodu
- objem končetiny (5 studií)	nehodnotitelné
- žilní kapacita (5 studií)	signifikantní pokles žilní kap.
- žilní tok (4 studie)	signifikantní zvýšení toku
- čas plnění (5 studií)	nehodnotitelné
- oximetrie (4 studie)	nesignifikantní (3 studie pozit., 1 negativní)

Tab. 4 – Závěr expertů v Sieně 2005 (International Consensus Statement)

(Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C: *Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcircul* 2005; 33: 303-319)

	substance	počet RCT a metaanalýz
• randomizované studie s homogenním průkazem účinku s dost. počtem nem.	diosmin-hesperidin (Detralex)	7
	oxerutin (Venoruton)	6
• random. studie s menším počtem nemocných	escin (Aescin, Reparil)	3
	ruskogenin (Cyklo 3 Fort)	3
• nerandomizované kontrolované studie	Ginkgo biloba (Ginkor Fort)	2
	troxerutin (Cilkanol, Ginkor Fort)	2
RCT = randomizovaná kontrolovaná studie		

Tab. 5 – Souhrn působení venotonik na symptomy, edém a kožní změny, kategorizace venotonik - dle meta-analýz Boady, Rameleta a Pittlera

(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: 13-21)

kategorie – „grading“	substance	pozitivní ovlivnění
A	mikroniz. purifik. flavonoidní frakce (Detralex)	bolest, křeče, tíha, pocit napětí, trofické změny, žilní ulcerace
	hydroxyetyl-rutosidy	svědění, edém
	kalcium dobesilát	křeče, neklidné nohy, napětí, edém
B	escin, extrakt z pakaštanu koňského	bolest, edém
	Ruscus aculeatus - extrakt	bolest, edém
C	syntetické diosminy	
	troxerutin	
	Ginkgo biloba	
	naftazone	