

Nová klasifikace venoaktivních léků

MUDr. Veronika Slonková, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Chronické žilní onemocnění (CVD – chronic venous disease) představuje celosvětově závažný zdravotní problém, protože jeho prevalence je vysoká – až 84 % populace včetně pacientů s klinickým stadiem C0 (studie Vein Consult Program z roku 2012). Základní součástí konzervativní léčby jsou venoaktivní léky (VAD – venoactive drugs). V roce 2014 byla publikována nová doporučení pro léčbu CVD. Došlo ke změně klasifikace VAD s ohledem na jejich bezpečnost a účinnost. Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF) je podle nových doporučení jediným venoaktivním lékem se stupněm doporučení 1B (doporučení silné, kvalita důkazů střední – nejvyšší stupeň doporučení). Rutosidy, extrakt z listů červené vinné révy, calcium dobesilát, extrakt ze semen koňského kaštanu a extrakt z listnatce mají stupeň doporučení 2B, nemikronizované diosminy a Gingko biloba pak 2C. MPFF je indikována pro všechna stadia CVD a jako jediný venoaktivní lék je doporučována u léčby žilních bérkových vředů.

Klíčová slova: chronické žilní onemocnění, venoaktivní léky, klasifikace, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce.

New classification of venoactive drugs

Chronic venous disease (CVD) represents a major health problem, as its prevalence is high – up to 84% of population including patients with clinical stage C0 (Vein Consult Programme, 2012). Venoactive drugs (VAD) are a basic conservative treatment of CVD. New guidelines for the treatment of CVD were published in 2014. There are changes in classification of VAD based on their safety and efficacy. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) is now the only VAD with grade 1B (a strong recommendation based on moderate evidence). Rutosides, red wine leaves extracts, calcium dobesilate, horse chestnut seed extract and Ruscus extract are all given grade 2B (weak recommendations based on moderate evidence). Nonmicronized diosmins and Gingko biloba are given grade 2C (weak recommendations based on low quality evidence). MPFF is indicated in all stages of CVD and it is the only VAD recommended in the treatment of venous leg ulcers.

Key words: chronic venous disease, venoactive drugs, classification, micronized purified flavonoid fraction.

Úvod

Venoaktivní léky (VAD – venoactive drugs) jsou základní součástí konzervativní léčby chronického žilního onemocnění (CVD – chronic venous disease). Prevalence CVD je vysoká – až 84 % populace včetně pacientů s klinickým stadiem C0 (studie Vein Consult Program z roku 2012) (1). Proto CVD představuje celosvětově závažný zdravotní problém. V roce 2014 byla publikována nová doporučení pro léčbu CVD (2). Došlo ke změně klasifikace VAD s ohledem na jejich bezpečnost a účinnost. V tomto článku bude podrobněji popsána tato nová klasifikace VAD.

Dělení venoaktivních léků

Venoaktivní léky jsou heterogenní skupinou léků jak rostlinného, tak syntetického původu. Podle složení se dělí na **5 skupin**: flavonoidy (gamma-benzopyrony), alfa-benzopyrony, saponiny, jiné rostlinné extrakty a syntetické produkty (2, 3) (Tab. 1).

Flavonoidy (neboli gamma-benzopyrony) tvoří nejrozsáhlejší skupinu venoaktivních léků. Patří sem mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce – MPFF (Detralex), dále diosmin, rutin a jeho deriváty (oxerutin, troxerutin) (Ascorutin, Venoruton, Cilkanol) a hesperidin (Cyclo 3 Fort). Dále se do této skupiny řadí pyknogenol – ob-

sažený v extraktu semínek borovice přímořské (*Pinus maritima*), anthocyanosidy – obsažené v extraktu borůvky, proanthocyanidoly – v extraktu ze zrnků bílého vína a z listů červeného vína (*Vitis vinifera*) (Antistax). Flavonoidy mají i antioxidační účinky.

Alfa-benzopyrony jsou využívány především v antikoagulační terapii. Do této skupiny se řadí zejména **kumarin** a **dikumarol**.

Další skupinu venoaktivních léků tvoří **saponiny**. Sem řadíme aescin – směs triterpenních saponinů z extraktů semene kaštanu koňského (*Aesculus hippocastanus*) (semena obsahují kromě aescinu i flavonoidy) (Aescin,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Veronika Slonková, Ph.D.,
veronika.slonkova@fnusa.cz, I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2016; 10(4): 178–180
Článek přijat redakcí: 2. 8. 2016
Článek přijat k publikaci: 8. 8. 2016

Tab. 1. Dělení venoaktivních léků

Skupina	Účinná látka	Název léku
Flavonoidy (gama-benzopyrony)	mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF) diosmin rutin a jeho deriváty (oxerutin, troxerutin) hesperidin pyknogenol anthocyanosidy proanthocyanidoly	Detralex Ascorutin, Venoruton, Cilkanol Cyclo 3 fort Antistax
Alfa-benzopyrony	kumarin dikumarol	
Saponiny	aescin extrakty z listnatce trnitého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	Aescin, Reparil, Yellon Cyclo 3 Fort
Jiné rostlinné extrakty	jinan dvojlaločný (<i>Ginkgo biloba</i>) pupečník asijský (<i>Centella asiatica</i>)	
Syntetické látky	calcium dobesilát tribenosid benzaron naftazon	Danium, Doxium Glyvenol

Tab. 2. Systém GRADE

Doporučení pro použití		
Třída 1		Třída 2
doporučení silné		doporučení slabé
Kvalita důkazů		
Třída A	Třída B	Třída C
kvalita důkazů vysoká	kvalita důkazů střední	kvalita důkazů nízká

Reparil, Yellon) a extrakty z listnatce trnitého (*Ruscus aculeatus*) (kromě ruscogeninu obsahují rovněž flavonoidy) (Cyclo 3 Fort).

Do skupiny jiných rostlinných extraktů patří extrakt z jinanu dvojlaločného (*Ginkgo biloba*) a extrakt z pupečníku asijského (*Centella asiatica*). Všechny rostlinné extrakty obsahují kromě jiného i flavonoidy.

Poslední skupinou jsou **syntetické látky**. Řadíme sem **calcium dobesilát** (Danium, Doxium), dále **tribenosid** (Glyvenol), **benzaron** a **naftazon**.

Mechanismus účinku VAD

VAD ovlivňují jak makrocirkulaci, tak mikrocirkulaci, přičemž jejich mechanismus účinku je komplexní (2, 3). Většina VAD **zvyšuje žilní tonus** (MPFF, rutin, aescin, *Ruscus*, calcium dobesilát). Velmi důležité jsou **účinky protizánětlivé** – flavonoidy patří mezi silné antioxidanty, inhibují volné radikály a snižují oxidační stres. MPFF snižuje expresi adhezivních molekul na neutrofilech a monocytech, čímž tlumí zánětlivou reakci a snižuje žilní reflux (4). MPFF proto brání další progresi CVD.

Většina VAD také **snižuje kapilární permeabilitu** (MPFF, rutosidy, aescin, *Ruscus*, calcium dobesilát). Klíčovou roli v regulaci kapilární permeability hraje VEGF (vascular endothelial growth factor). Bylo prokázáno, že u pacientů

s CVD je zvýšena hladina VEGF, zejména u klinického stadia C4 (kožní změny). MPFF signifikantně snižuje plazmatické hladiny VEGF u pacientů s kožními změnami při CVD (2).

Nově bylo zjištěno, že MPFF jako jediný VAD působí protektivně na žilní stěnu, žilní chlopně a na vznik žilního refluxu. MPFF inhibuje tranzitorní reflux, což má velký význam v prevenci progresu CVD (2).

VAD rovněž zlepšují symptomy spojené s CVD, zejména **vedou k úlevě od bolesti**. V žilní stěně se nacházejí sympatická C vlákna, která působí jako nociceptory a odpovídají na zánětlivé mediátory. Jak již bylo zmíněno výše, chronický zánět je přítomen ve všech stadiích CVD. VAD tedy svými protizánětlivými účinky snižují žilní bolest (5).

Některé VAD také **zvyšují lymfatickou drenáž** (MPFF, rutin, calcium dobesilát). U vyšších stadií CVD dochází k poruše lymfatické drenáže, pravděpodobně vlivem chronického zánětu dochází k dysfunkci a snížení počtu mízních cév.

Některé VAD mají také **účinky hemoreologické** (MPFF, troxerutin, calcium dobesilát) – jsou schopny snížit viskozitu krve a agregaci erytrocytů.

Nová klasifikace VAD

V roce 2014 byla publikována nová doporučení pro léčbu CVD – „Management of chronic

venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence“ (2).

Tato doporučení shrnují nové poznatky o patofyziologii, epidemiologii, socioekonomických aspektech a klasifikaci CVD, dále se věnují doporučeným vyšetřením a léčbě jednotlivých stadií CVD včetně léčby a prevence žilních bér-cových vředů. Část doporučení je věnována VAD, u kterých došlo k důležité změně v klasifikaci. Dříve (tj. od r. 2005) byly VAD klasifikovány na základě pravidel medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine – EBM) do 3 tříd podle účinnosti, označených A, B a C. Účinnost léků zařazených do třídy A byla v literatuře podložena nejvyšší úrovní důkazů (randomizované klinické studie, meta-analýzy, základní výzkum), ve třídě B byly léky, jejichž účinnost se posuzovala na základě menších randomizovaných klinických studií a třídu C tvořily léky s účinností ověřenou pouze nerandomizovanými a jinými studiemi.

V r. 2011 byl zaveden do praxe **systém GRADE** („Grading of recommendations assessment, development and evaluation“) (Tab. 2). Tento systém se liší od předchozích doporučení tím, že je zvlášť hodnoceno doporučení pro použití a zvlášť kvalita důkazů, na základě kterých je toto doporučení vydáno. **Doporučení pro použití** se označuje jako **silné (třída 1) nebo slabé (třída 2)**. **Kvalita důkazů** se uvádí **vysoká (třída A), střední (třída B) nebo nízká (třída C)**. Doporučení pro použití vychází z účinnosti jednotlivých VAD na redukci otoku a na úlevu od symptomů CVD.

V r. 2014 byl systém GRADE aktualizován a upraven na základě nových poznatků (2) (Tab. 3). Jednalo se zejména o meta-analýzu vlivu čtyř VAD na redukci žilního otoku, která byla hodnocena zmenšením obvodu perimaleolární (6). V této meta-analýze byly zahrnuty následující VAD: MPFF, hydroxyethyl-rutosidy, extrakt z listnatce trnitého (*Ruscus aculeatus*) a diosmin. Všechny tyto léky byly v redukci otoku účinnější než placebo a kromě diosminu byla redukce otoku statisticky signifikantní. Nejlepší efekt byl však dosažen při léčbě MPFF, proto rutosidy mají nyní doporučení pro použití slabé (třída 2).

Dále byla přehodnocena bezpečnost jednotlivých VAD. Vzhledem k tomu, že calcium dobesilát může způsobovat závažnou agranulocytózu, má tento lék v nové klasifikaci třídu 2 (doporučení pro použití slabé).

MPFF tak zůstala jediným venoaktivním lékem se stupněm doporučení 1B (doporučení pro

Tab. 3. Nová klasifikace venoaktivních léků

1B	MPFF
2B	rutosidy
	extrakt z listů červené vinné révy
	calcium dobesilát
	extrakt ze semen koňského kaštanu
2C	extrakt z listnatce
	Ginkgo biloba
	nemikronizované diosminy

použití silné, kvalita důkazů střední). Je indikována pro všechna stadia CVD a jako jediný VAD je doporučována u léčby žilních bérkových vředů.

Rutosidy, extrakt z listů červené vinné révy, calcium dobesilát, extrakt ze semen koňského kaštanu a extrakt z listnatce mají stupeň doporučení 2B (doporučení pro použití slabé, kvalita důkazů střední), nemikronizované diosminy

a Ginkgo biloba pak stupeň doporučení 2C (doporučení pro použití slabé, kvalita důkazů nízká).

Výše uvedená doporučení platí pro léčbu symptomů spojených s CVD u pacientů s CEAP C0s – C6s a dále pro léčbu žilních otoků. MPFF jako jediný VAD je navíc doporučována jako adjuvantní terapie žilních bérkových vředů. Bylo prokázáno, že MPFF v kombinaci s kompresivní terapií urychluje hojení žilních bérkových vředů o 32 %, a zkracuje tak dobu hojení o 5 týdnů. Toto zjištění se týká ulcerací větších než 5 cm² a trvajících déle než 6 měsíců (3, 7, 8, 9).

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF)

MPFF tvoří diosmin (450 mg) a hesperidinová frakce (50 mg), což jsou synergicky působící flavo-

noidy: hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin. Mechanismus účinku MPFF je komplexní, ovlivňuje jak makrocirkulaci, tak mikrocirkulaci. MPFF redukuje expresi adhezivních molekul leukocyty a buňkami endotelu jak na úrovni makro-, tak mikrocirkulace, a tím omezuje vznik zánětu jako odpovědi na reakci leukocyt-endotel (3, 4, 6–9).

Závěr

Venoaktivní léky tvoří spolu s kompresí základ konzervativní léčby chronického žilního onemocnění, na rozdíl od komprese je popisována obecně mnohem lepší adherence k léčbě. Podle nové klasifikace MPFF zůstává jediným venoaktivním lékem se stupněm doporučení 1B. Je indikována pro všechna stadia CVD a jako jediný VAD doporučována u léčby žilních bérkových vředů.

LITERATURA

1. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31(2): 105–115.
2. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2014; 33: 87–208.
3. Ramelet AA, Boissean MR, Allegra C. Venous-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, pro-

- spective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33: 309–319.
4. Pascarella L, Lulic D, Penn AH, et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 35: 102–110.
5. Danziger N. Pathophysiology of pain in venous diseases, *Phlebolympology*. 2008; 15(3) 107–114.
6. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs on malleolar venous edema, *Int Angiol*; 2012; 31(4): 310–315.

7. Coleridge-Smith P, et al. Venous leg ulcer: A meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198–208.
8. Ramelet AA. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52: 449–456.
9. Roztočil K, Štvrtinová V, Strejček J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with CVI. *Int Angiol* 2003; 22: 1–8.