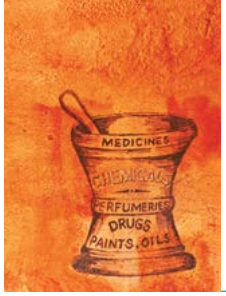

Chronická žilová / venózna insuficiencia - profil ochorenia a základy farmakologickej terapie s dôrazným prihliadnutím na potenciál prírodných látok

PharmDr. Peter Ceniga, Lekáreň Jazero, s. r. o., Košice
Mgr. Michaela Korenčiaková, Lekáreň DAMI, Nitra

Venózne ochorenia dolných končatín patria v súčasnosti medzi najčastejšie sa vyskytujúce chronické stavy vo vyspelých krajinách. Ovplyvňujú nielen samotných pacientov, ale aj celú spoločnosť, pretože významne zvyšujú všetky zdravotné náklady na ich liečbu. Príčina ich vzniku je multifaktoriálna a predstavuje kombináciu vnútorných (genetická predispozícia) a vonkajších vplyvov [1-2]. Medikamentózna farmakologická liečba týchto ochorení je predovšetkým podporná a mala by byť vždy používaná spolu s kompresiou. Nezastupiteľné miesto v aktuálnej terapii majú najmä látky prírodného pôvodu benzo-γ-pyróny (flavonoidy) [3-4].

Chronická žilová / venózna insuficiencia - stručný profil a charakteristika ochorenia

Chronická žilová / venózna insuficiencia (ChŽI / ChVI) (kód diagnózy: I87.2) sa podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10) zaraďuje medzi choroby obehovej sústavy[5]). Vo viacerých štúdiách sa stretávame i s termínom „chronické venózne ochorenia" (ChVO), avšak je dôležité zadefinovať, že pojmy ChŽI a CHVO neoznačujú to isté. Pod termínom **ChVO** rozumieme **všetky chronické ochorenia žilového systému dolných končatín** (DK) (klinické štádiá C1 až C6 podľa CEAP klasifikácie), kým termín **ChŽI** sa používa iba pre **závažné formy ChVO, pri ktorých dochádza k venóznej hypertenzii v žilovom systéme DK a jej komplikáciám** (edém, kožné zmeny, vredy predkolenia; teda štádiá C3 až C6). CEAP klasifikácia (tzv. havajská; prijatá Americkým venóznym fórom na Havajských ostrovoch v roku 1994) sa v klinickej praxi používa od roku 1995, pričom revidovaná bola v roku 2004[6]. CEAP klasifikácia zohľadňuje štyri dôležité stránky ochorení: klinickú (z ang. C = clinic), etiologickú (z ang. E = ethiology), anatomickú (z ang. A = anatomic) a patofyziologickú (z ang. P = pathophysiology). Z toho dôvodu je možné jednotlivé stupne ChVO spoľahlivo a detailne popísať[6-7].

Tabuľka 1. *Klinické štádiá (z ang. C = clinic) podľa CEAP klasifikácie[6]*

Trieda	Prejavy
C_0	bez prejavov žilového ochorenia, normálny nález
C_1	teleangiektázie (menej ako 1 mm), retikulárne vény (viac ako 1 a menej ako 3 mm)
C_2	varikózne vény (viac ako 3 mm)
C_3	edém
C_4	kožné zmeny C_{4a} pigmentácia alebo ekzém C_{4b} lipodermatoskleróza alebo atrophie blanche (biela atrofia)
C_5	zhojený vred predkolenia
C_6	aktívny vred predkolenia

Vhodné je tiež zadefinovať, že pre ChVO dolných končatín v **praxi platí**[6-7]:

- **z hľadiska etiológie** sa rozdeľujú na: *kongenitálne (vrodené) (Ec), primárne - neznáma príčina (Ep), sekundárne - známa príčina (Es) a s neidentifikovanou príčinou (En)*
- **z hľadiska anatomickej klasifikácie** sa pri nich určuje dotknutá anatomická oblasť: povrchové žily *(As = superficial veins), hĺbkové žily (Ad = deep veins), spojovacie žily (Ap = perforator veins) a oblasť bez známej venóznej lokalizácie (An = no venous location identified)*
- **z pohľadu patofyziológie** sa pri nich určuje aj stav, ktorý k samotnému ochoreniu viedol: *venózny reflux (Pr), obštrukcia venózneho toku (Po), reflux a obštrukcia (Pr, o) alebo bez identifikovateľnej venóznej patofyziológie (Pn = no venous pathophysiology identifiable)*

Výsledky štúdií vyjadrujúcich prevalenciu ChVO sa v súčasnosti rôznia. Hlavným dôvodom je predovšetkým charakter rôznych regiónov (rozvinuté

vs. rozvojové krajiny), v ktorých sa štúdie vykonávajú. V rozvinutých krajinách postihujú rôzne štádiá ChVO cca 2/3 obyvateľstva, čo je naozaj varujúcim zistením.[7-9]. Pre európsky región (vrátane Slovenskej republiky) sú kľúčové najmä výsledky epidemiologickej štúdie *„Vein Consult Program"*, do ktorej sa zapojilo doteraz viac ako 70 000 ľudí (pričom prvé výsledky boli vyhodnotené už v roku 2012). Štúdia hovorí, že 15 % pacientov s ChVO skončilo ako práceneschopných. U 11,7 % z nich trvala práceneschopnosť dokonca viac ako 1 mesiac. Svoje zamestnanie muselo kvôli ChVO zmeniť 3,7 % pacientov[9].

Z hľadiska životného štýlu **existuje viacero faktorov asociovaných s ChVO, ktoré sa považujú za rizikové:** rodinná anamnéza, vek, pohlavie (ženy), tehotenstvo, hormonálna terapia gynekologických indikácií, obezita (BMI > 30 kg/m^2), štýl obliekania (veľmi obtiahnuté oblečenie, úzke topánky, topánky s vysokým podpätkom), zamestnanie, ktoré si vyžaduje dlhé hodiny sedenia alebo státia; fajčenie a nesprávne stravovacie návyky, ktoré mnohokrát vedú k opakovanej obstipácii[7-8, 10].

Hlavnou príčinou vzniku ChVO je venózna hypertenzia (VH). Vznik VH môže byť vyvolaný viacerými faktormi, za rozhodujúci sa považuje znížená funkcia žilových chlopní alebo ich nedovieravosť. Žilové chlopne majú štruktúrne dva cípy, zabezpečujú jednosmerný tok krvi. Pri ich poruche preto nastáva venózny reflux. Ten je hlavnou príčinou vzniku a rozvoja VH, ktorá je následne podkladom vzniku všetkých klinických prejavov. ChVO sú progredujúce, preto je dôležité u každého pacienta čo najskôr stanoviť diagnózu a začať s vhodnou liečbou (hlavne v prípade, ak je priebeh ochorenia asymptomatický)[7-8, 11]. Nevyhnutnou podmienkou je, aby pacient pravidelne absolvoval preventívne prehliadky u lekára prvého kontaktu, svojho praktického lekára, a aby mu bola správne stanovená diagnóza. Pokročilé klinické štádiá ChŽI (C3-C6 podľa CEAP klasifikácie) spadajú už výhradne do kompentencií angiológa, dermatológa a chirurga[7-8].

Pacienti (muži aj ženy) s diagnózou ChVO popisujú v praxi **subjektívne prejavy ochorení** ako pocity ťažkých alebo unavených nôh. (Niekedy popisujú i tzv. nepokojné nohy, ktoré ich nútia prechádzať sa alebo hýbať nohami). Pokročilejšie štádiá sprevádzajú pocity strednej až silnej bolesti a pulzovania v nohách a svrbenie pokožky dolných končatín. Podvečer sa viaceré prejavy u mnohých pacientov spravidla zhoršujú, čo sa prejavuje trpnutím. V noci sú časté svalové kŕče a sklbanie nôh[8, 10]. U žien sa prejavy ChVO stupňujú aj počas prebiehajúcej menštruácie, hormonálnej liečby alebo v tehotenstve[10].

Základy farmakologickej terapie chronických venóznych ochorení

Venofarmaká (venoaktívne látky, venotoniká, venoprotektíva) **účinkujú na niekoľkých úrovniach**. Priaznivo **ovplyvňujú makrocirkuláciu** (napr. zvyšujú venózny tonus, znižujú distenzibilitu venóznej steny), ale aj **mikrocirkuláciu** (znižujú hromadenie a následnú aktiváciu leukocytov, znižujú tvorbu niektorých prozápalových mediátorov, znižujú kapilárnu hyperpermeabilitu, znižujú fragilitu kapilár, znižujú viskozitu krvi a zlepšujú transkutánne meraný parciálny tlak kyslíka). Pôsobia aj na lymfatický systém[12-13].

Rozdeľujeme ich na látky prírodného pôvodu, semisyntetické alebo syntetické substancie. Medzi **prírodné látky** patria **benzo-α-pyróny, benzo-γ-pyróny (flavonoidy)**, **terpény**, saponíny, výťažky z rastlín (Ginka dvojlaločnatého, Pupočníka ázijského), extrakty z listov hrozna, čučoriedok, jadier grapefruitov, semien Borovice prímorskej a pod... Medzi **semisyntetické venofarmaká** patria už chemicky modifikované látky prírodného charakteru, ktorých predstaviteľmi sú tribenosid a troxerutín. Zástupcom **syntetických venofarmák** je kalcium dobesilát: vápenatá soľ kyseliny dihydroxybenzénsulfónovej[4, 14-15].

Liečivá (látky) skupiny venofarmák sú indikované najmä pri varixoch, chronických venóznych ochoreniach aj chronickej žilovej insuficiencii, lymfatických opuchoch, varikoflebitíde a hemoroidoch. **V súčasných liečebných postupoch pre liečbu ChVO sú indikované na liečbu edému a subjektívnych symptómov** (pocitu ťažkých nôh, únavy, opuchov, kŕčov, bolesti) **vo všetkých klinických štádiách podľa CEAP klasifikácie**. V pokročilejších stupňoch ChVO sa venofarmaká používajú súčasne so sklerotizačnou, chirurgickou a kompresívnou liečbou alebo ako samostatná liečba, keď chirurgická liečba nie je indikovaná alebo nie je možná, alebo keď pacienti nemôžu používať kompresívnu liečbu (elastické pančuchy, kompresívne obväzy)[12-13].

Flavonoidy (benzo-γ-pyróny)

Flavonoidy patria k najrozšírenejším rastlinným sekundárnym metabolitom. Z chemického hľadiska ide o polyfenolové zlúčeniny so zabudovaným chromónovým (=benzo-γ-pyrónovým) skeletom. Biosyntéza flavonoidov vychádza z rovnakých prekurzorov ako majú stilbény. Zámena v polohe reagujúcich uhlíkov v molekule medziproduktu vedie najprv ku vzniku *chalkónu (naríngenínchalkón)*, ktorý je stereošpecifickým enzýmom cyklizovaný na ľavotočivý (2S)-*flavanón (naringenín)* so základným chrománovým skeletom. Podľa enzymatického vybavenia rastliny môžu z flavanónu vzniknúť ďalšie tri rôzne základné flavonoidné štruktúry: *a) flavón, b) dihydroflavonol*, z ktorého vzniká *c) flavonol.* Týchto 5 základných štruktúr aglykónov sa v ďalších stupňoch biosyntézy modifikuje hydroxyláciou, pričom voľné hydroxylové skupiny sú následne metoxylované alebo glykozylované. Najčastejšími sacharidovými zložkami bývajú D-glukóza, D-galaktóza, L-ramnóza a L-arabinóza[16].

V súčasnej dobe je známych viac ako 4000 zlúčenín flavonoidov, no priame farmaceuticko-medicínske využitie má iba zlomok z nich. Najčastejšími zdrojmi flavonoidov sú **citrusové plody**, bobuľovité plody, cibuľa, petržlen, strukoviny, zelený čaj a červené víno. **Medzi farmaceuticky najvýznamnejšie flavonoidy patria: rutín, hesperidín, neohesperidín, diosmín, kvercitrín, naringín, tangeretín, didymín, narirutín, flavanomareín, hyperozid, nobiletín a i...[16-19] Terapeutické využitie flavonoidov sa zakladá na ich schopnosti normalizovať permeabilitu kapilár, odstraňovať ich lámavosť, pôsobiť antihemoragicky a antiedematózne**. Sú inhibítormi hyaluronidázy, bránia rozširovaniu mikrobiálnych toxínov tkanivami, a sú preto podpornými prostriedkami pri liečbe infekčných ochorení. Taktiež **majú schopnosť zhášať voľné radikály, čím sa radia medzi prírodné rastlinné antioxidanty**. Niektoré pôsobia diureticky, rozširujú cievy a znižujú krvný tlak. S iónmi Ca^{2+} tvoria komplexné soli, čím bránia zrážaniu krvi. Zadržiavajú v organizme vápnik, potencujú účinok vitamínu C a majú aj choleretické, cholagogické i spazmolytické vlastnosti[17-18]. Okrem toho sa **vyznačujú schopnosťou inhibovať syntézu prostaglandínov (predovšetkým PGE_2, $PGF_{2\alpha}$), prostredníctvom inhibície cyklooxygenáz. Znížením syntézy prostaglandínov znižujú účinok aj ďalších mediátorov bolesti (kinínov, serotonínu), čím vykazujú aj analgetické a antiflogistické účinky[19].**

Terpény

Terpény predstavujú najrozmanitejšiu skupinu prírodných látok, pričom v súčasnosti je známych viac ako 30 000 izolovaných zlúčenín. Biosyntéza terpenoidov prebieha v rastlinách v plastidoch, v mitochondriách a v endoplazmatickom retikule – cytozole, pričom základnými biosyntetickými cestami ich vzniku je mevalonátová cesta a metylerytritolová cesta. Konečným výsledkom oboch biosyntetických ciest je 5-uhlíková základná stavebná jednotka „izoprenoid" - izopentenyldifosfát (IPP), ktorý môže izomerizovať na dimetylalyldifosfát (DMAPP). Podľa počtu základných stavebných jednotiek sa terpény rozdeľujú na: *a) hemiterpény, b) monoterpény, c) seskviterpény, d) diterpény, e) sesterpény, f) triterpény, g) tetraterpény a h) polyterpény*. V rastlinách sa terpény vyskytujú ako zložky silíc, živíc, balzamov či mliečnych štiav (latexov). Podieľajú sa na fotosyntéze, transporte elektrónov, stabilizácii membrán, slúžia ako rastlinné hormóny, alebo ako červené, žlté či oranžové farbivá[16].

Monoterpény sú desaťuhlíkové zlúčeniny, ktoré vznikajú spojením dvoch C-5 jednotiek (IPP a DMAPP), najprv ako geranyldifosfát (GPP), ktorý môže izomerizovať na linalyldifosfát (LPP). Obidva izoméry sú následnými reakciami modifikované na rôzne acyklické, monocyklické a bicyklické monoterpény. Tieto sa najčastejšie vyskytujú spolu so seskviterpénmi, prípadne inými zlúčeninami ako zložky silíc. Popisuje sa asi v 50 čeľadí rastlín, obsahujúcich silice a ich bohatým zdrojom s obsahom monoterpénov sú najmä čeľade *Asteraceae, Lamiaceae, Pinaceae, Rutaceae*. V rastlinách sa najčastejšie nachádzajú v špecializovaných útvaroch, akými sú silicové bunky, žľaznaté trichómy a sekrečné kanáliky. Silice majú vo farmaceutickom priemysle široké využitie. Majú antiflogistické účinky **(geranial, neral, α-bisabolol, chamazulény, β-farnezén a i.)**, analgetické, lokálne anestetické a chladivé účinky **(limonén, mentol, gáfor)**, antioxidačné účinky, antimikrobiálne a antifungálne účinky (γ-**terpinén**), používajú sa ako rubefacienciá - vyvolávajú na koži pocit tepla a sčervenanie (pinény, cineol, karvakrol a i.), a uplatňujú sa v praxi aj ako expektoranciá, v aromaterapii pri inhaláciách, ako stomachiká, diuretiká, antiseptiká, dezinficienciá a i...[16, 17]

Tetraterpény (karotenoidy) sú izoprenoidy vznikajúce kondenzáciou dvoch molekúl geranylgeranyldifosfátu na C-40 zlúčeninu fytoén, ktorý je východiskovým prekurzorom ostatných tetraterpénov. Karotenoidy a ich kyslíkové deriváty označované ako xantofyly patria medzi lipofilné rastlinné farbivá žltej až červenej farby. Podmieňujú sfarbenie plodov a kvetov rastlín. V súčasnosti je známych okolo 600 zlúčenín tohto typu. Z farmaceutického hľadiska majú význam najmä **α-karotén, β-karotén, luteín, β-kryptoxantín, violaxantín, zeaxantín, astaxantín, lykopén a i.. Vykazujú predovšetkým antioxidačné účinky[16].**

Korzický citrónovník citronátový

Korzický citrónovník citronátový **(Citrus medica var. dulcis Risso & Poit., syn. Citrus medica „Corsican")** z čeľade ***Rutaceae*** patrí medzi najznámejšie odrody citrónovníka citronátového. Z botanického hľadiska ide o vždy zelený strom, rastúci do výšky 3-5 metrov, ktorého plody sú uložené na tŕnitých vetvách a dozrievajú 2 až 3 krát ročne. Po obsahovej stránke tvorí väčšinový podiel plodov citrónovníka citronátového voda, až 86,2 %. Jeho plody sú nutrične hodnotné a pre rôznorodý obsah sekundárnych metabolitov zdraviu mimoriadne prospešné. **Medzi hlavné obsahové látky plodov patria alkaloidy, flavonoidy (13 zlúčenín), steroidy, fenoly, slizy a sacharidy. Ich kôra obsahuje predovšetkým monoterpény (silice - viac ako 30 rôznych zlúčenín). Za žlté sfarbenie plodov zodpovedajú tetraterpény (karotenoidy)[20].**

V súčasnosti sú plody korzického citrónovníka citronátového predmetom intenzívneho vedeckého záujmu. Obsahové látky majú totiž potenciál ovplyvňovať oxidačný stres, zápal, bolesť, opuch, pevnosť kapilár a ich permeabilitu, čím sa javia byť nádejnou surovinou pre vývoj nových výživových doplnkov a kozmetických výrobkov určených na dennú podpornú starostlivosť o nohy predovšetkým pri rôznych venóznych ochoreniach dolných končatín, sprevádzaných spravidla mnohými subjektívnymi symptómami - pocitom ťažkých nôh, únavou, opuchmi, kŕčmi či bolesťou[20].

Jedným z týchto nových kozmetických výrobkov dostupných už aj na slovenskom trhu je **Cedralex 1x150 ml – inovatívny revitalizujúci krém na unavené a opuchnuté nohy s extraktom z korzického citrónovníka citronátového** a 3D molekulárnym komplexom, ktorý špičkoví odborníci z Francúzska vytvorili tak, aby **okamžite osviežil, odľahčil nohy a navrátil ženám pocit krásnych ľahkých nôh.** Táto dermatologicky overená formulácia kombinuje unikátne tonické a revitalizujúce vlastnosti extraktu z korzického citrónovníka citronátového s rýchlym chladiacim účinkom mentolu na dosiahnutie pocitu okamžitého osvieženia, ktorý potrebujú nohy každej ženy. Má upokojujúcu, krémovú textúru, veľmi rýchlo sa absorbuje, nezanecháva škrvny a má jemne vyváženú vôňu.

Krém Cedralex nenahrádza liečbu, je však vítaným doplnkom starostlivosti o nohy. Cedralex je určený pre všetky ženy s pocitmi unavených a opuchnutých nôh, či jednoducho pre všetky ženy, ktoré si zaslúžia relax po celom dni na nohách. **V lekárňach je na výdaj bez lekárskeho predpisu dostupný od decembra 2018[21].**

Literatúra

1. *Štvrtinová V., Prevencia a liečba chronickej venóznej insuficiencie, Via. pract., 2009, 6(10): 382-387.*
2. *Tumová I., Farmakoterapia chronickej venóznej insuficiencie - súčasný stav, Prakt. lekárn., 2013, 3(2): 46-48.*
3. *Musil D., Moderní léčba chronického žilního onemocnění, Dermatol. praxi., 2013, 7(1): 21-25.*
4. *Hnátek L., Farmakoterapie chronického žilního onemocnění, Interní Med. 2014, 16(3): 93-97.*
5. *NCZI. 2019.Medzinárodná klasifikácia chorôb s účinnosťou 01.01.2019. [online] [cit. 2019-06-02]. URL: < http://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/Medzinarodna-klasifikacia-chorob-MKCH-10.aspx >.*
6. *Eklöf, B., Rutherford, R., Bergan, J.,et al. 2005. Revised CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. In VASA.: Zeitschrift für Gefässkrankheiten. Journal for vascular diseases 34(3): 157-161.*
7. *Eberhardt, R., Raffetto, J. 2014. Chronic Venous Insufficiency. In Circulation. 130: 333-346.*
8. *Wittens, C., Davies, A. H., Baekgaard, N. et al. 2015. Editor's Choice e Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). In Eur J Vasc Endovasc Surg 49: 678-737.*
9. *Štvrtinová, V., Chronické venózne ochorenie a chronická venózna insuficiencia. Vask. med. 2017, 9(1): 6.*
10. *Štvrtinová, V., Klinická patofyziológia, diagnostika a farmakologická liečba chronického venózneho ochorenia. Vask. med. 2017, 9(1): 7-12.*
11. *Štvrtinová, V., Štvrtina S., Wawruch M., Vysoký tlak v žilovom riečisku dolných končatín. Vask. med. 2010, 2(4): 169-173.*
12. *Štvrtinová, V., Wawruch M., Farmakologická liečba primárneho chronického venózneho ochorenia. Vask. med. 2011, 3(4): 153-156.*
13. *Rác M., Nie je escín ako escín - sila a účinnosť. Edukafarm: Medikom - Medinews, 4 /2015, str. 60-62*
14. *Rusnáková H., Venofarmaká v klinickej praxi, Dermatol. prax. 2012, 6(3): 129-131.*
15. *Vohradníková O., Choroby žilového systému a diferenciálne diagnosticky dôležité chronické kožné defekty - časť 1. Edukafarm - Medinews, 1 / 2007, str. 40-42.*
16. *Nagy M., Grančai D., Mučaji P., Farmakognózia - Biogenéza prírodných látok (učeb. pre farm. fakulty), Vyd. Osveta, Martin 2011, 1. vydanie, s. 238, ISBN 978-80-8063-368-4.*
17. *Tomko J. a kol., Farmakognózia (učeb. pre farm. fakulty), Vyd. Osveta, Martin 1999, 2. vydanie, s. 423, ISBN 80-8063-014-3.*
18. *Cengiz A., Kuru S., Demirel A. H., Barlas A. M. et al. 2012. Effects of diosmine-hesperidine on experimental colonic anastomosis. In Bratisl. Lek. Listy, 113(12): 692-697.*
19. *Broulíková A., Slíva J., Lékové profily: Diosminum, Hesperidinum, Remedia, 2005, 15(3): 227-234.*
20. *Kurin E., Citrus medica var. dulcis Risso & Poit., syn. Citrus medica 'Corsican', In Press.*
21. *https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/cedralex-530551.html.*

NOVINKA

Pre pocit krásnych ľahkých nôh*

Cedralex®

s extraktom z korzického citróna

Odľahčí [1]

Extrakt z korzického citróna má revitalizujúci a tonizujúci účinok.

Osvieži [2]

Mentol má chladivý a upokojujúci účinok.

Hydratuje a rýchlo sa absorbuje [3]

3D molekulárny komplex má hydratačný a sťahujúci účinok.

SERVIER

*Výsledky dermatologického testovania nezávislým laboratóriom na potvrdenie schopnosti prenikať do pokožky a na vyhodnotenie účinnosti po jednorazovom a opakovanom použití u 53 žien:
1. Cedralex u 100% užívateľov (poskytol úľavu) odľahčil unavené opuchnuté nohy,
2. 92% užívateľov uvádza po aplikácii Cedralexu intenzívne až veľmi intenzívne osvieženie unavených opuchnutých nôh,
3. U 98% užívateľov Cedralex preukázal hydratačný účinok.

CEX-1-2019-ADV