

Mezinárodní konsenzus z roku 2005 byl doplněn v roce 2008, kdy se doporučení pro klinické použití venofarmak nezměnila. Venofarmaka s kvalitou důkazů na stupních A a B zůstala nadále léky první linie v léčbě všech klinických stadií CHŽO, ale v pokročilejších fázích onemocnění měla být farmakoterapie podpořena kompresí, sklerotizací, klasickou nebo endovenózní chirurgií. Současná kombinace několika venofarmak byla vyhodnocena jako nevhodná a pro léčbu nepřínosná. Mezi nejčastější nežádoucí účinky byly zařazeny dyspepsie, kožní vyrážka, bolesti hlavy, závratě a nespavost.

Důležitou součástí doplnění z roku 2008 bylo hodnocení venofarmak s ohledem na nejtěžší klinické stadium CHŽO, na léčbu floridního žilního bércového vředu (C_6).

Metaanalýza 5 RCT studií se 723 pacienty, ve kterých byla perorální MPFF doplňkovou léčbou ke kompresi a lokálnímu ošetřování vředu, prokázala ve srovnání s placebem urychlené hojení, zejména rozsáhlejších bércových defektů (RRR = 40 %; CI = 6–87 % u vředů velikosti 5–10 cm²) a dlouhotrvajících vředů (RRR = 44 %; CI = 6–97 % u vředů trvajících 6–12 měsíců). Šance vyhojit vřed byla ve skupině s MPFF o 32 % větší ve srovnání s placebem (RRR = 32 %; CI = 3–70 %), přitom rozdíl v hojení byl patrný od 2. měsíce. Primárním výstupem bylo kompletní vyhojení vředu během 6 měsíců (4).

Přestože pentoxyfilin není řazen mezi venofarmaka, přehled 12 studií z Cochranovy databáze v roce 2012 dokumentoval jeho účinnost v léčbě bércového vředu, jak v kombinaci s kompresí (RR = 2,2; 95 % CI = 1,5–3,4), tak bez komprese (RR = 1,6; 95 % CI = 1,1–2,1) (5).

Dalším nevenofarmakem, které bylo úspěšně vyzkoušené v léčbě žilních bércových vředů, byl glykosaminoglykan sulodexid (80 % heparin, 20 % dermatan sulfát). K symptomatické léčbě CHŽO není indikován, protože chybí RCT. Metaanalýza 3 RCT z Cochranovy databáze, která zahrnuje 438 pacientů s žilním bércovým vředem léčených sulodexidem a kompresí, nebo pouze kompresí, prokázala pozitivní vliv sulodexidu (RR = 1,66; 95 % CI = 1,30–2,12). Kompletně vyhojených vředů bylo se sulodexidem o 49,4 % více. Soubor pacientů byl sice homogenní, ale kompletně zaslepená byla pouze jedna studie. Výskyt nežádoucích účinků se nelišil od kontrolní skupiny (4,4 % vs. 3,1 %) (6).

S obdobným závěrem skončila také metaanalýza 4 RCT (482 pacientů) srovnávajících sulodexid a kompresi s placebem nebo se samotnou kompresí při hojení bércových vředů (RR = 1,70; 95 % CI = 1,33–2,17). Počet osob, které je nutné léčit (NNT), aby se zcela zhojil jeden bércový vřed, dosáhl slušnou průměrnou hodnotu 5,1 (95 % CI = 3,6–9,0) (7). Sulodexid tedy spolu s pentoxyfilinem získaly pro urychlení hojení žilních bércových vředů vysokou kvalitu důkazů (podle systému GRADE stupeň A, viz níže).

Do hry vstupuje systém GRADE

V roce 2011 byl navržen předběžný soubor doporučení pro použití venofarmak na základě systému GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – transparentní rámec pro vývoj a prezentaci souhrnů důkazů, který poskytuje systematický přístup k vytváření doporučení pro klinickou praxi). Původní tři stupně kvality důkazů a současně úrovně doporučení (A, B, C) v léčbě symptomů a známek CHŽO z roku 2005 od sebe oddělil a vytvořil tři stupně doporučení pro léčbu (1 – silný,

2 – slabý, 3 – žádný) a tři stupně kvality důkazů pro tato doporučení (A – vysoký, B – střední, C – nízký) (8).

Systém GRADE připouští důkazy střední a vysoké kvality nejenom z RTC, ale také z observačních studií. Důkazy účinnosti v léčbě žilních symptomů a otoků vycházely z relativně malého počtu prací, podpořených u MPFF a rutosidu metaanalýzou a u MPFF velkou observační, nezaslepenou, prospektivní studií RELIEF na velkém vzorku 5 052 pacientů s CHŽO st. C_0 – C_4 ve 23 zemích (9). Tato velká skupina byla rozdělena na pacienty s ultrazvukově prokázaným a neprokázaným žilním refluxem. U všech pacientů byly hodnoceny žilní symptomy (bolest DK na vizuální analogové škále), otok měřením obvodu končetiny, změny klinické CEAP klasifikace a kvalita života (QoL). V obou skupinách (s UZ prokázaným a neprokázaným žilním refluxem) došlo již po 2 měsících a dále po 4 a 6 měsících k významnému nebo velmi významnému zlepšení ve všech hodnocených parametrech. Signifikantně poklesl počet pacientů ve třídách C_3 a C_4 a narostl počet pacientů ve třídách C_0 – C_2 (těžko si ovšem lze představit, že pacientům v klinickém stadiu C_4 po několikaměsíční léčbě venofarmaky zcela zmizely kožní trofické defekty). Léčba byla i při dlouhodobém podávání bezpečná.

Všechna tato pozorování se stala základem prvního doporučení pro použití venofarmak u CHŽO podle systému GRADE z roku 2011:

- MPFF a rutosidy – 1 B pro žilní symptomy a otoky (silné doporučení založené na střední kvalitě důkazů).
- MPFF – 1 B jako adjuvantní léčba aktivního bércového vředu.
- Kalcium dobesilát – 2 B (vzácně může být léčba příčinou agranulocytózy, proto slabé doporučení se střední kvalitou důkazů). Agranulocytóza ve vztahu k léčbě syntetickým venofarmakem kalcium dobesilátem byla referována v kazuistikách z 90. let (10). U přírodních venofarmak nebyly popsány žádné závažné komplikace.
- *Ruscus aculeatus*, escin z plodů kaštanu koňského – 2C (slabé doporučení založené na nízké kvalitě důkazů).

Přehodnocením dostupných údajů žádné z venofarmak nesplnilo v systému GRADE podmínky pro vysoký stupeň důkazů A. Nebylo jasné, ve kterém klinickém stadiu CHŽO pacienti nejvíc profitují z léčby venofarmaky. Předpokládalo se však, že zřejmě ve všech sedmi stadiích.

Pro větší zohlednění bezpečnosti a účinnosti venofarmak byl soubor doporučení aktualizován v roce 2014. Systém GRADE byl ponechán v platnosti, stará doporučení modifikována na základě nových dat a původní data byla přehodnocena s cílem lépe odlišit jednotlivá venofarmaka.

Nové informace přinesla metaanalýza sledující vliv MPFF, rutosidu a ruscogeninu (extrakt z *Ruscus aculeatus*) na žilní otok hodnocený podle obvodu kolem kotníků (11). Všechna venofarmaka měla větší účinek než placebo. Signifikantní rozdíl byl ve všech sledovaných případech prokázán u MPFF, rutosidu a extraktu z *Ruscus aculeatus* ($p < 0,0001$). MPFF byla významně lepší ve srovnání s rutosidem a *Ruscus aculeatus*, mezi rutosidem a *Ruscus aculeatus* nebyl zjištěn rozdíl. Další malá, nezaslepená studie u 65 žen s CHŽO ve třídě C2S a C3S léčených Cyclo-3-Fort (*Ruscus aculeatus*, hesperidin, kyselina askorbová) prokázala objektivní zlepšení pletyzmografického nálezu