

VIATROMB FORTE SPRAY GEL – NOVINKA V TERAPII KOMPLIKACÍ CHRONICKÉ ŽILNÍ INSUFICIENCE

MUDr. Zuzana Vykutilová, MUDr. Sandra Vykutilová

Dermatovenerologická ambulance, Brno

Autorky ve svém článku shrnují podstatu problematiky chronické venózní insuficience, její komplikace a zásady komplexní terapie. Zaměřují se především na lokální použití heparinů v nové galenické formě liposomálního spraygelu, který usnadňuje transepidermální průnik. Tyto poznatky jsou ověřeny studiemi a potvrzeny jak ultrasonograficky, tak měřením změn endoteliální aktivity (EA) po acetylcholinové iontoforeze měřené pomocí kalibrované fotopletychografie. Dále shrnují diagnózy, které jsou indikovány k této lokální terapii s vhodným terapeutickým schématem. Opakovaně zdůrazňují komplexní přístup a průběžné hodnocení efektu léčby s její eventuální úpravou dle aktuálního stavu.

Med. Pro Praxi 2006; 3: 146–147

Chronická žilní insuficience (CVI) patří k velmi častým onemocněním a je řazena k civilizačním nemocem. Incidence stoupá a může postihovat až 40 % populace. Jelikož toto onemocnění má tendenci progredovat v závislosti na čase a projevat se následně dalšími komplikacemi, stává se problémem nejen kosmetickým, ale i medicínským a ekonomickým. Bohužel ČR patří mezi země s vysokou prevalencí tohoto onemocnění a tato diagnóza společně s arteriální hypertenzí je nejčastější příčinou pracovní neschopnosti. Terapie je komplikovaná a je často nutný multioborový přístup (dermatolog, cévní chirurg, plastický chirurg, internista). Ke standardním terapeutickým postupům patří:

- enzymové přípravky
- nesteroidní antiflogistika
- analgetika.

Vzhledem k všeobecně známému schématu terapie CVI venotoniky a kompresivní terapií chceme na tomto místě zdůraznit často opomíjený, ale vysoce účinný poměrně nový preparát Viatromb Forte Spray Gel, jehož předchůdce jako Heparoid ung, ale i Heparin AL gel 30000 nebo Lioton 100000 gel všichni známe z každodenní praxe. Biologická dostupnost heparinu v různých galenicích stoupá od masti přes gel ke spraygelu. Ve studii Astmanna a následně Strejčka (1, 2, 10) byla prokázána vyšší biologická dostupnost heparinu v liposomální formě měřením kožní mikrovaskulární perfuze laser-dopplerovskou metodou. V jeho studii byla tato forma heparinu aplikována v dávce 2400 IU a došlo ke zvýšení signálu o 169–230 % u spraygel formy oproti gelu (41–62 %). Dále byla zaznamenána změna endoteliální aktivity (EA) po acetylcholinové iontoforeze měřené pomocí kalibrované fotopletychografie. Při aplikaci heparinu v masti (250 IU/g) došlo ke zvýšení EA o 52 %, u spraygelu (400 IU) o 78 %, u spraygelu s liposomálním nosičem (2 400 IU) o 215 %.

Viatromb Forte Spray Gel je heparin gel ve spreji k lokálnímu použití. Jeho liposomální forma je známá již od 60. let. Jsou to partikule tvořené dvojitou fosfolipidovou membránou uzavírající vodný objem s průměrem 25 nm. V jejich centru je uzavřena hydrofilní substance. První liposomální spraygely jsou známy již od 90. let (1), kdy látky s velkou molekulovou hmotností uzavřené v liposomech mohou díky této formě pronikat přes stratum corneum při lokální aplikaci. Stratum corneum disjunctum je první bariéra pro pronikající nabitě molekuly, proto makromolekula heparinu jen velmi omezeně penetruje. Uzavření heparinu do liposomu usnadní tuto penetraci. Markerem jeho biologické dostupnosti je vzestup mi-

krocirkulace měřený laser doplerem. Mikrocirkulace je dána jednak krevním tokem, jednak cévním volument kapilární sítě lokalizované ve str. papillare a povrchové vrstvě subpapilární a záleží na anatomické lokalizaci. Ze studie Artmanna (1) vyplývá, že liposomální spray gel signifikantně zvyšuje mikrocirkulaci. Biologická dostupnost je také ovlivněna spraygel formou. Ta umožní evaporaci nosného média ihned po aplikaci, a tím umožní maximální kontakt účinné látky v maximální koncentraci s epidermis. Změny mikrocirkulace nastávají již po 3 dnech, tj. po 9 aplikacích. Dle studie Katzenschlagera (9) je terapie liposomální heparin spraygel méně invazivní než aplikace LMWH se srovnatelnou účinností. Účinnost a bezpečnost liposomální formy heparin spray gel byla též uveřejněna ve studii Gorskiho (6), kde byla v randomizované, multicentrické, kontrolované studii srovnána účinnost liposomálního heparinu spraygelu a LMWH. Kritérii účinnosti byla bolest, měřená vizuální analogovou škálou, dále velikost a regrese erytému, měřená planimetricky, a duplexní sonografie hodnotící regresi trombu. Výsledkem této studie byla porovnatelná účinnost obou preparátů ve sledovaných parametrech. Alergická reakce vznikla u LMWH. Heparin liposomální spraygel je účinnou a bezpečnou léčbou v porovnání s LMWH, nezpůsobující více nežádoucích reakcí než LMWH s.c. U LMWH často nacházíme generalizovaný pruritus, lokální kožní reakce a hematomy po s.c. aplikaci, které jsou aplikací ve formě spraygel eliminovány.

Prostup heparinu v liposomální formě je však limitován a není detekovatelný v systémové ani v placentární cirkulaci, ale ani v mateřském mléce.

Účinek heparinu je dán inhibicí a prodloužením tvorby koagula. Intravaskulárně stimuluje endoteliální regeneraci a brání adhezi na poškozený endotel. Na endoteliích je při flebitidě prezentováno velké množství adhezivních molekul pro cirkulující elementy. Navíc heparin pozměňuje strukturu antitrom-

I. změna životního stylu:

redukce hmotnosti, dostatečný příjem tekutin, pravidelná rychlá chůze, sport (vhodné – plavání, cyklistika, turistika, nevhodné – tenis, squash, košíková, kdy prudké nárazy mohou vést k mikrodestrukci žilních chlopní), elevace DKK během odpočinku.

II. fyzikální terapie:

- kompresivní léčba
- rehabilitační gymnastika – speciální cvičení
- pressoterapie – manuální, přístrojová.

III. lokální:

- hepariny, heparinoidy v různých galenických formách
- skleroterapie
- chirurgická léčba
- terapie ulcerací.

IV. celková terapie:

- venotonika, která zlepšují žilní tonus, permeabilitu a pružnost kapilár a pozitivně též ovlivňují i lymfatický systém

binu III a potencuje jeho inaktivační účinek. Jeho enzymatické účinky jsou dány aktivací histaminázy a lipolýzy. Přímé fibrinolytické účinky heparin nemá.

Ve zkratce je účinek liposomálního heparinu dán neutralizací a inhibicí geneze trombu, prevencí PTE a prevencí progresu trombu do hlubokého žilního systému. Liposomální forma je lépe prostupná kůži než jiné formy. Postupné uvolnění z liposomu zajistí prolongovaný účinek.

Z četných studií vyplývá rozsáhlá indikační skupina onemocnění pro lokálně aplikovaný heparin.

Kdy tedy je Viatromb Forte Spray Gel ideálním lékem volby?

Jeho nejčastější indikací je **varikoflebitida**, tvořící asi 90 %. Trombus se tvoří v terénu již patologicky změněné stěny žil (varixy, insuficience chlopní, insuficience perforátorů).

Druhou nejčastější indikací je **tromboflebitis vulgaris superficialis**, tvořící asi 10 %. Trombus vzniká v terénu makroskopicky intaktní vény (idiopatické, katétry, flexily, paraneopl. projev). K dalším indikacím Viatrombu Forte Spray Gelu patří **varikozní komplex, periflebitidy u skleroterapie, posttraumatické hematomy, hematomy u chirurgických jizev, hematomy a edémy u distorzí a tendovaginitid, povrchní flebitidy bez zn. zánětu** (phlébite en ficelle, phlébite en fil de fer), **tromboflebitis saltans (migras)**.

Tromboflebitida je často považována za benigní, seřaditelné onemocnění. Klinická diagnóza bývá správná jen v 50 % případů, pokud má pacient klasické symptomy (4). Následná CVI, která je podceňovaným problémem, často vzniká jako pozdní následek SVT. Ve studii Gorskiho (5) přetrvává ještě po 21 dnech trombus u 67,5 % pacientů při kompletní regresí klinických symptomů bolesti, erytému, otoku. Vyvstává tedy otázka, jak dlouho je nutná profylaktická antikoagulační terapie v podobě topické léčby hepariny. Dle Gorskiho (5) je sporná často uváděná 10–14denní lokální antikoagulační terapie. Dle Balcara (3) na UZ přetrvává trombus po 3 měsících u 5,2–5,6 % pacientů, po 6 měsících u 1,3–2,8 % pacientů bez jakýchkoliv symptomů.

Povrchová žilní trombóza, tzv. tromboflebitida, může vyústit v hlubokou žilní trombózu – tato progres je ve většině případů podceňovaná. Největší riziko je během prvního týdne až v 11,4 % (8). Rizikovými faktory jsou jednak trombofilní stavy, gravidita, šestinedělí, nádorová onemocnění, imobilizace, lokalizace v proximálních oblastech v. saphana magna et parva (8), medikace orálních kontraceptiv (7). Rozsáhlé studie na 560 pacientech prokázaly, že průměrné riziko vzniku DVT při jakékoliv terapii SVT během 6 měsíců je 6 % bez ohledu na typ terapie.

Inkompetence perforátorů je hlavním klinickým problémem u varikozit v 37,1 %, u kmenových v 37,1 % (5). Tato inkompetence je pravděpodobně následek CVI. Při SVT může trombus progredovat do perforátorů častěji než při DVT. Gorski (5) uvádí, že i přes regresí klinických symptomů SVT je možná progres přes perforátory hlavně v prvních 2 týdnech od vzniku onemocnění bez těsné vazby na vznik DVT. Postižení perforátorů může způsobit jejich inkompetenci bez typických symptomů DVT častěji, než bychom předpokládali.

Tradiční léčba SVT zahrnovala kompresi, pohyb a nesteroidní terapii jak lokální, tak celkovou. Pokud předpokládáme vyšší riziko DVT, je racionální aplikovat antikoagulační terapii. Mohou být použity preparáty od ASA, přes nefrakcionovaný heparin a LMWH s.c. po warfarin (6).

Lokální terapie je limitována především lokalizací tromboflebitis simplex v blízkosti ústí žilních kmenů a spojek, u ascendentní progresu trombu, kde hrozí riziko flebotrombózy, s možným vyústěním v trombo-

embolickou příhodu. Zde je na místě okamžité zahájení terapie LMWH, popřípadě chirurgická intervence.

Závěr

Heparin liposomální spraygel (6) je účinnou a bezpečnou léčbou SVT v porovnání s LMWH, nezpůsobující více nežádoucích reakcí než LMWH s.c. se stejnou účinností.

Nejčastější indikací jsou tromboflebitis superficialis. Terapie musí být zahájena včas jako prevence komplikací. Mezi tyto komplikace patří: destrukce venózních chlopní (reflux, CVI), progres přes perforátory do hlubokého žilního systému a vznik flebotrombózy (PTE), nekróza cévní stěny.

Aplikace liposomálního heparinu ve formě spraygelu je jednoduchá, aplikuje se na postižené místo, poté se jemně vmasíruje 1–3x denně. Délka aplikace je vhodná minimálně 2 týdny vzhledem k rizikům dříve uvedeným.

Absolutní kontraindikace jsou známá alergie na heparin či jiné složky spraygelu, poruchy hemokoagulace, aplikace na sliznice, ulcerace, madidující či jinak alterované afekce. Relativní kontraindikace je u kojenců, batolat, gravidních a kojících žen, kdy není doporučována aplikace na větší plochy. Při současné medikaci ASA mohou vzniknout projevy podobné purpře.

MUDr. Zuzana Vykutílová
Dermatovenerologická ambulance
Křížkova 68, 660 90 Brno
e-mail: sandy.vykutilova@centrum.cz

Literatura

1. Artmann CW, Pratzel HG. Perkutane Aufnahme von Heparin un: Venenleiden und Haut. 1992; 115–123.
2. Artmann CW, Kroling P, Regenold J, Roding J, Rusman D. Liposomal Spray Gel, Z. Allg. Med. 1995; 71: 665–660.
3. Belcaro G, Nikolaidis: Superficial tromboflebitis of the legs, a randomized, controlled, follow up study, Angiology 1999; 50: 523–529.
4. E-Feied C, Handler JA. Tromboflebitis superficial. www.emedicine.com/emerg/topic582.htm (23. 12. 2003).
5. Gorski G. Progress of local symptoms of superficial vein thrombosis, VASA 2004; 219–225.
6. Gorski, Szopinski, Michalak, Marianowska, Borkowski, Šárník, Seménka: Liposomal Heparin Spray: A New Formula in Adjunctive Treatment of Superficial Venous Thrombosis, Angiology, volume 56, Mol, 2005.
7. Guex JJ. Trombotic complications of varicose veins, Dermatol Surg. 1996; 22: 378–382.
8. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. J Vasc Surg 1996; 24: 745–749.
9. Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E, Hirsch M. Liposomal Heparin Spraygel in Comparison with LMWH in patients with Superficial Venous Thrombosis, Kardiologie. 2003; 10: 375–378.
10. Strejček: Liposomální forma heparinu, Farmakoterapie 327–328