

Účinek Detralexu v léčbě otoků žilní etiologie

Výsledky studie EDET (Efficacy of Detralex in Edema Treatment)

MUDr. Zuzana Navrátilová, Ph.D.

Ambulance dermatologické angiologie, Brno

Seznam zúčastněných center: P. Andrš (Prostějov), D. Diamantová (Olomouc), V. Felixová (Kralupy nad Vltavou), V. Flášarová (Brno), N. Hubáčková (Stříbro), E. Jašková (Opava), M. Ješinová (Teplice), V. Kazinota (Břeclav), K. Komárková (Praha), H. Komrsová (Praha), D. Koťátková (Pardubice), P. Krátký (Jablonec nad Nisou), M. Kreml (Kyjov), M. Kruková (Praha), M. Lánová (Ústí nad Orlicí), M. Michálková (Ostrava), Z. Navrátilová (Brno), R. Neumannová (Chomutov), M. Pacejka (Zlín), D. Pelikánová (Prostějov), P. Procházka (Kladno), R. Sheetyová (Olomouc), D. Šmejkalová (Č. Budějovice), Z. Špale (Sedlčany), S. Švestková (Brno), J. Tomanová (Plzeň), M. Vogelová (Praha).

CÍL: V České republice proběhla v letech 2007/2008 šestiměsíční, otevřená, klinická, multicentrická studie, která hodnotila komplexní účinnost terapie Detralexem (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce, Servier) v redukci otoku včetně zmírnění subjektivních potíží pacientů s chronickým žilním onemocněním (CVD, z anglického „Chronic Venous Disease“). U vybraných nemocných s otokem na podkladě venolymfodynamické insuficience byl podáván Detralex v dávce 2 tbl. denně po dobu 6 měsíců.

METODIKA: Ve studii EDET bylo hodnoceno celkem 215 pacientů trpících CVD, s klinickými projevy a symptomy třídy C3 klasifikace CEAP. Primárními cíly sledování byly změny obvodu kotníku, nejširší části lýtka a objemu bérce. Sekundárními cíly bylo hodnocení změn klinického obrazu CVD dle CEAP klasifikace a kvality života pacientů.

VÝSLEDKY: Detralex významně snižuje otok dolních končetin. Otok kotníku se zmenšil již od druhého měsíce léčby a redukce se dále prohlubovala na výsledné zmenšení o 1,1 cm po šestiměsíční léčbě. Stejně tak došlo i k redukci obvodu nejširší části lýtka o 1,1 cm a ke snížení objemu bérce o 121 cm³. Závažnost všech sledovaných symptomů CVD – bolest, otok, napětí, pocit těžkých a neklidných nohou – významně poklesla již po 7 dnech léčby. Pacienti udávali výrazné zlepšení kvality života již od druhého měsíce léčby. Léčba byla velmi dobře snášena a lékaři i pacienti ji převážně hodnotili jako velmi dobrou a dobrou.

ZÁVĚR: Detralex výrazně redukuje otok a přináší pacientům úlevu od nepříjemných symptomů CVD.

Klíčová slova: venolymfatická insuficience, farmakoterapie, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce.

Efficacy of Detralex in venous edema treatment. EDET (Efficacy of Detralex in Edema Treatment) study results

AIM: In 2007 and 2008, a six-month, open-label, multicentre clinical study evaluating the efficacy of the treatment with Detralex (micronized purified flavonoid fraction, Servier) in reducing edema including alleviation of subjective complaints in patients with chronic venous disease (CVD) was performed in the Czech Republic. Included patients with edema secondary to venous lymphodynamic insufficiency were treated with Detralex, 2 tablets daily for a six months period.

METHODS: A total number of 215 patients with CVD suffering from clinical manifestations and signs of degree C3 according to CEAP classification was evaluated in the EDET study. The primary criterion was assessment of ankle and calf circumference and lower leg volume changes. The secondary endpoints included the evaluation of the clinical manifestation of venous disorder (CEAP classification) and patients' quality of life.

RESULTS: Detralex significantly reduces lower limb edema. Ankle edema was decreased already after two months of treatment and continued to decrease with a final reduction by 1.1 cm after six months of treatment. Similarly, calf circumference was decreased by 1.1 cm and lower leg volume was decreased by 121 cm³ after six months of treatment. The severity of all observed symptoms – pain, swelling, tension, and sensation of leg heaviness and restlessness – improved significantly already after seven days of treatment. The patients reported markedly improved quality of life already after two months of treatment. The treatment was very well tolerated and both the physicians and patients mostly rated it as very good and/or good.

CONCLUSION: Detralex significantly reduces edema and relieves patients of uncomfortable CVD symptoms.

Key words: venolymphatic insufficiency, pharmacotherapy, micronized purified flavonoid fraction.

Interní Med. 2009; 11(2): 87–90

Úvod

Chronické žilní onemocnění (CVD) zahrnuje všechny klinické abnormality (příznaky a symptomy), které se manifestují v důsledku postupně se zhoršujícího onemocnění žilního systému dolních končetin (1). Subjektivní příznaky jsou nespecifické a nejčastěji jde o pocity tíhy, bolesti, napětí, únavu, křeče, otok dolních končetin. Objektivní symptomy žilní insuficience

jsou edémy, rozdíly v obvodu končetin, klinické známky zvýšeného žilního tlaku na dolních končetinách – typické kožní změny zahrnující pigmentaci pokožky, dermatitidu, hyperkeratózu, indurace a ulcerace (2).

Edém, rozvíjející se na podkladě CVD, patří mezi nejčastější klinické projevy tohoto onemocnění. V počáteční fázi venolymfodynamické insuficience (flebedému) je otok podmíněn zvý-

šenou permeabilitou kapilár a kompenzatorní hyperfunkcí mízního systému. Tento jednostranný nebo oboustranný asymetrický otok se manifestuje perimaleolárně a distálně na bércích, je měkký, po elevaci končetin dochází k úplnému ústupu potíží. Otok na podkladě venolymfodynamické insuficience je typický pro stadium C3 dle CEAP klasifikace. Při progredující CVD a rozvoji chronické žilní insuficience (CVI) postupně

dochází díky kaskádě patofyziologických změn na mikrocirkulaci a v podkoží k sekundárnímu poškození mízního systému a rozvoji venolymfostatické insuficience (flebolymfedému). Tento typ otoku provází většinou stadiem C4–C6 dle CEAP klasifikace. Otok postihuje i hřbet nohy a prsty, je tuhý, po delší elevaci dochází ke zlepšení otoku, zcela však nevymizí (3).

Základem terapie flebedému je aplikace venofarmak a kompresivní terapie (jednoduchou bandáží nebo kompresivní elastickou punčochou (KEP) II. kompresivní třídy. V léčbě flebolymfedému je již nutná důsledná komplexní dekongestivní terapie (lymfodrenáž, komprese vícevrstevnou bandáží nebo KEP III. kompresivní třídy, protitoková gymnastika) a venofarmaka.

Naší snahou je vždy zahájit léčbu CVD v jejích počátečních stadiích a snížit tak riziko progresu onemocnění a rozvoje ulcus cruris. Charakteristická chronicita žilních onemocnění vyžaduje dlouhodobou zdravotní péči a zvýšené ekonomické a sociální nároky. Léčba symptomů a počátečních stadií žilních onemocnění je vždy levnější než pozdější terapie nejzávažnější kožní komplikace CVD – bércevého vředu (4).

Jedním z přípravků k léčbě CVD je diosmin, resp. jeho mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF) s obsahem 90 % mikronizovaného diosminu a 10 % hesperidinu (Detralex, Servier), který zřetelně vyniká množstvím publikovaných dat a tomu odpovídající privilegovanou pozicí v guidelines (2, 5).

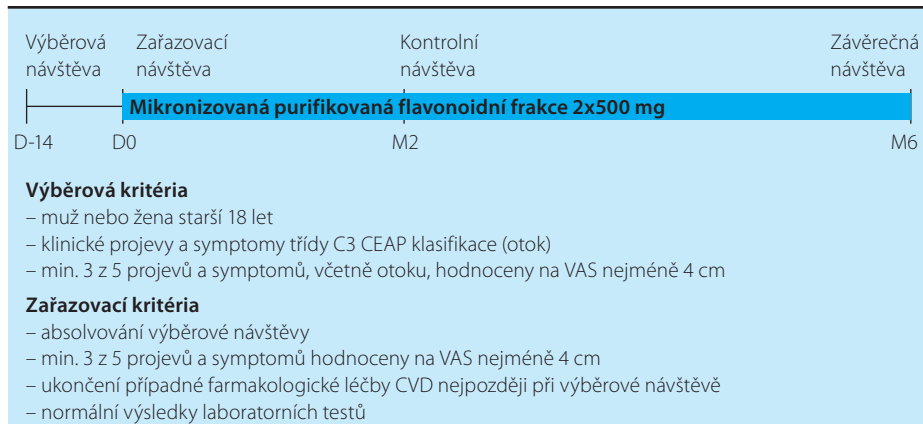
Cílem práce bylo zhodnotit komplexní účinnost terapie Detralexem v redukci otoku včetně zmírnění subjektivních potíží pacientů s CVD.

Metodika a protokol studie

Studie EDET (Efficacy of Detralex in Edema Treatment – Účinnost Detralexu v léčbě otoků) je otevřená, multicentrická, klinická studie, která probíhala v České republice za účasti 27 center. Studie byla schválena Státním ústavem pro kontrolu léčiv a etickými komisemi a provedena v souladu se zákony a nařízeními České republiky.

Vstupní kritérii studie EDET byl věk pacientů nad 18 let, klinické projevy a symptomy třídy 3 (otok) klasifikace CEAP, kdy minimálně 3 z 5 projevů a symptomů CVD (oteklé nohy, pocit těžkých nohou, pocit napětí v nohou, pocit neklidných nohou, bolest z důvodu žilního onemocnění) dosáhly na vizuální analogové stupnici (VAS) hodnoty alespoň 4 cm. VAS (10 cm vizuální analogová stupnice) 0 = žádný symptom; 10 = maximální intenzita. Do studie nesměli být zařazeny těhotné či kojící ženy, pacienti léčení v průběhu předchozích 3 měsíců

Obrázek 1. Schéma studie EDET

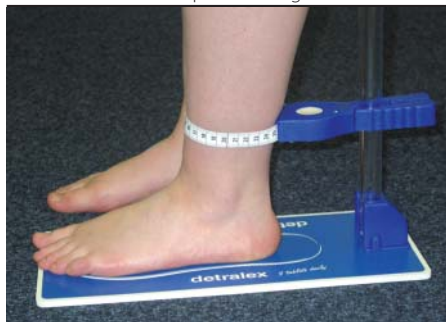


pro žilní onemocnění chirurgicky, strippingem, CHIVA metodou nebo skleroterapií, ani pacienti, jejichž klinický stav vyžadoval v době návštěvy okamžitý chirurgický zákrok chronického žilního onemocnění nebo skleroterapii. Během studie nebyla povolena aplikace žádných jiných venofarmak. Pacienti mohli a nemuseli nosit kompresivní punčochy, preskripce punčoch ani jejich typ nesměl být během sledování změněn.

Pacienti splňující vstupní kritéria absolvovali na návštěvě D-14 klinické vyšetření, byla jim odebrána anamnéza, posouzeny rizikové faktory žilního onemocnění a následně byli klasifikováni dle CEAP. Dále byla provedena základní vyšetření zahrnující měření tlaku krve, tepové frekvence, výšky, hmotnosti a set laboratorních vyšetření krve (krevní obraz, funkce jater a ledvin). Tito pacienti byli pozváni na „zařazovací“ návštěvu D0 o 2 týdny později (obrázek 1).

Do studie EDET byli definitivně zařazeni pacienti splňující výběrová kritéria s normálními výsledky laboratorních testů a ukončenou případnou farmakologickou léčbou CVD nejpozději při výběrové návštěvě. Při této návštěvě bylo všem pacientům zahájeno podávání Detralexu v obvyklé dávce 2 tablety denně. Pacienti byli opětovně klinicky vyšetřeni a bylo posouzeno skóre venózní klinické závažnosti CEAP klasifikace. Pomocí přístroje Leg-o-meter® byl všem pacientům změřen otok na více postižené končetině, resp. změřen obvod kotníku

Obrázek 2. Měření pomocí Leg-O-Meter®



a obvod nejširšího místa na lýtku, a to u každého pacienta vždy ve stejné výšce jako při prvním měření (obrázek 2). Dále bylo provedeno detailní měření obvodů bérce ve výškovém intervalu 3 cm, získané míry byly použity k výpočtu objemu bérce metodou součtu objemu válců (6). Pacienti během návštěvy D0 vyplnili dotazník kvality života CIVIQ®. CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) je mezinárodně validovaný dotazník s 20 otázkami kladenými pacientům (7). Při zařazovací návštěvě pacienti také obdrželi deník pro záznam skóre VAS u příznaků CVD (oteklé nohy, pocit těžkých nohou, pocit napětí v nohou, pocit neklidných nohou, bolest z důvodu žilního onemocnění), který vyplňovali sedm dnů následujících po návštěvě D0 a sedm dnů předcházejících návštěvě M6.

V průběhu studie EDET byly naplánovány 2 kontrolní návštěvy, a to po dvou a po šesti měsících léčby. Během těchto návštěv byli pacienti opětovně vyšetřeni, změřeni a skórováni jako při zařazovací návštěvě. Navíc byla hodnocena compliance s léčbou, snášenlivost léčby a spokojenost pacientů i lékařů s terapií.

Cíle studie

Primárními cíli sledování byly změny obvodu kotníku, nejširší části lýtky a změna objemu bérce. **Sekundárními sledovanými ukazateli** byly změna klinického obrazu projevů žilního onemocnění podle klinického hodnocení a změny třídy CEAP klasifikace, změna klinického obrazu projevů žilního onemocnění podle deníku pacienta a změna kvality života pacientů.

Výsledky

V období mezi 1. 6. 2007 a 13. 9. 2007 bylo do studie EDET vybráno a zařazeno celkem 215 pacientů. Soubor pacientů tvořily převážně ženy (92,1 %, n=198). Věkový průměr pacientů byl 48 let (SD 12,4; 20–81 let), průměrné BMI dosáhlo hodnoty 27,0 (SD 4,9; 18,5–46,9). Soubor pacientů

Tabulka 1. Vstupní charakteristika populace studie EDET

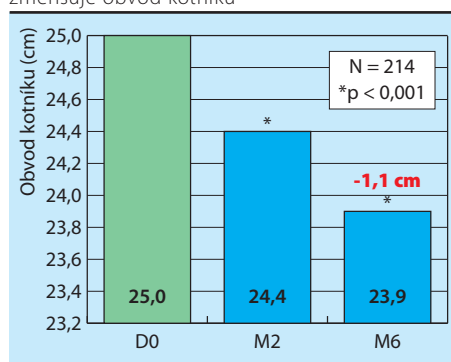
Počet pacientů	215	
Věk	ø 48 let	20–81 let
Muži/ženy	17 / 198	7,9 % / 92,1 %
Anamnéza žilního onemocnění v rodině	183	85,1 %
Doba trvání žilního onemocnění	ø 13,3 roku	0,1–50 let
Předchozí nefarmakologická léčba	58	27,0 %
Předchozí farmakologická léčba	80	37,2 %

ve ohledu typu práce vyváženě zahrnoval pacienty se sedavým zaměstnáním (26,5%), pracující vstoje (25,1%) a kombinaci obou (48,4%). Další údaje o vstupních datech jsou uvedeny v tabulce 1. Studii dokončilo v souladu s protokolem nebo s malou odchylkou od protokolu 214 pacientů.

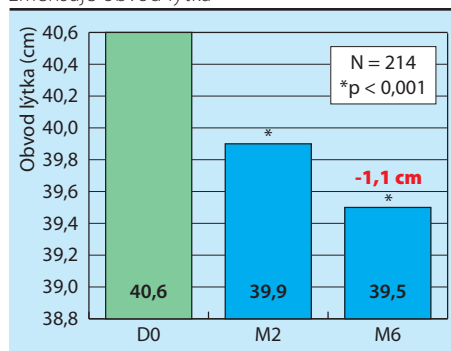
Primární cíle

Výsledky sledování studie EDET prokázaly, že podávání Detralexu po dobu šesti měsíců

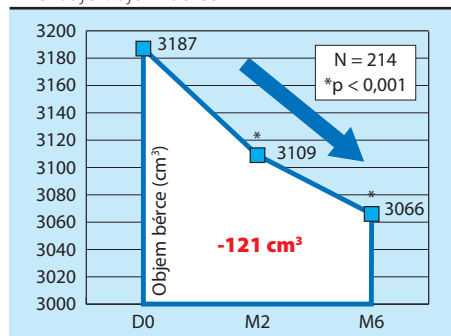
Graf 1. Detralex redukuje otok – zmenšuje obvod kotníku



Graf 2. Detralex redukuje otok – zmenšuje obvod lýtky



Graf 3. Detralex redukuje otok – zmenšuje objem bérce

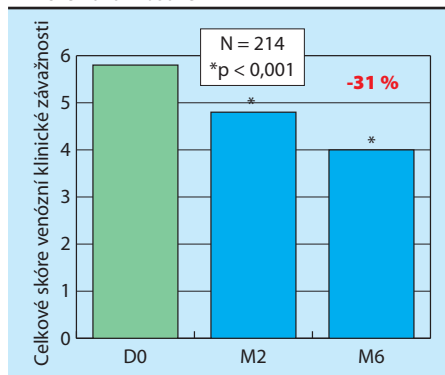


vedlo k výraznému ústupu otoků dolních končetin u pacientů třídy C3 CEAP klasifikace. Léčba Detralexem objektivně a statisticky významně redukovala obvod kotníku průměrně o 1,1 cm (p<0,001; n=214). Obdobně Detralex zmenšil obvod lýtky o 1,1 cm (p<0,001; n=214). Změna objemu bérce dosáhla hodnot -121 cm³ (p<0,001; n=214). Statisticky významné zmenšení obvodu kotníku (-0,6 cm; p<0,001; n=214), obvodu lýtky (-0,7 cm; p<0,001; n=214) i objemu bérce (-78 cm³; p<0,001; n=214) bylo zaznamenáno již po 2 měsících léčby (graf 1, 2, 3).

Sekundární cíle

Detralex upravuje klinický stav pacientů hodnocený podle klasifikace CEAP. Po šesti měsících

Graf 4. Detralex zlepšuje celkové skóre venózní klinické závažnosti CEAP

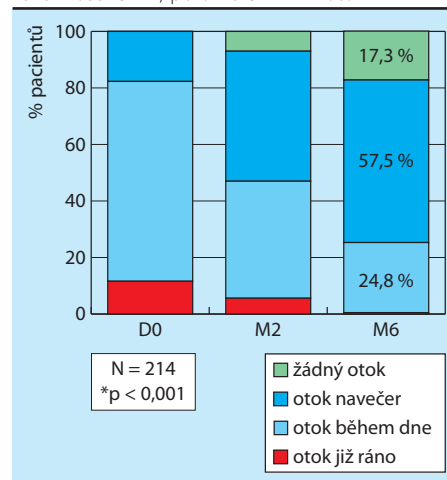


léčby ve studii EDET došlo k signifikantnímu zlepšení stavu pacientů podle klasifikace CEAP, a to na průměrnou hodnotu 2,7 (p<0,001; n=214). Ke statisticky významnému zlepšení došlo, obdobně jako u primárních cílů, již po 2 měsících léčby. Změna celkového skóre venózní klinické závažnosti CEAP hodnoceného na VAS o 31 % (p<0,001; n=214) (graf 4) již jen potvrzuje dříve uvedená data. Výborný účinek Detralexu dokumentují velmi působivě i data z položky „žilní otok“, kdy je jasně patrný posun pacientů ze stavů se závažnými obtížemi do stavů s minimem obtíží nebo s méně závažnými obtížemi (graf 5).

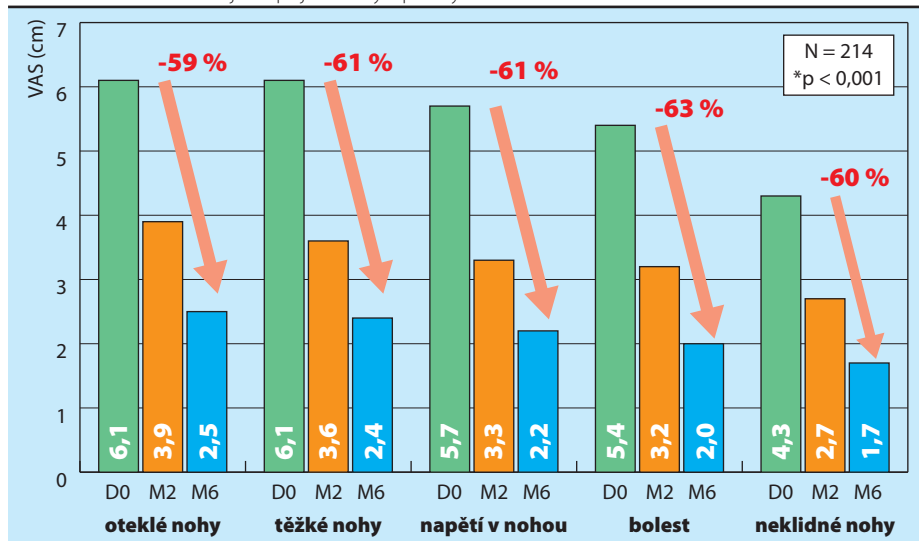
Hodnocení žilního onemocnění při návštěvách u lékaře ukázalo výrazný pokles obtíží během trvání studie ve všech sledovaných položkách ve srovnání M6 vs D0. Všechny změny jsou na statisticky významné hladině jak po šestiměsíčním (p<0,001), tak již po dvouměsíčním sledování (p<0,001) (graf 6).

Z deníků, ve kterých pacienti zaznamenávali skóre VAS u příznaků CVD sedm dnů následu-

Graf 5. Detralex zlepšuje skóre venózní klinické závažnosti CEAP, položka 3 – žilní otok

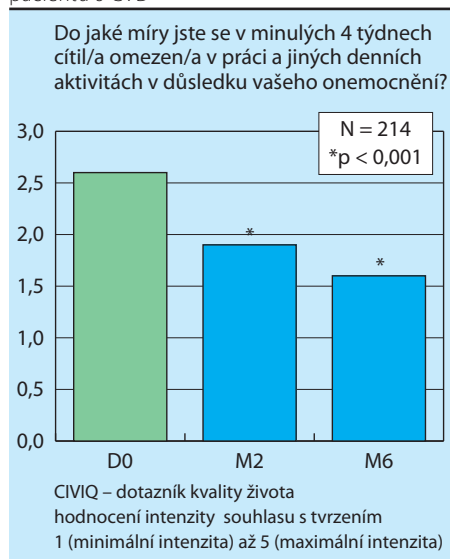


Graf 6. Detralex redukuje nepříjemné symptomy CVD

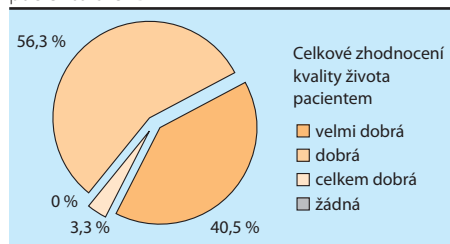


jících po návštěvě D0, vyplývá, že závažnost všech sledovaných symptomů (oteklé nohy, pocit těžkých nohou, pocit napětí v nohou, pocit neklidných nohou, bolest z důvodu žilního onemocnění) byla signifikantně zredukována již po prvním týdnu léčby. Pro validaci a odlišení vlivu návštěvy u lékaře na hodnocení symptomů pacienti obdobně zaznamenávali skóre VAS u příznaků CVD sedm dnů následujících po návštěvě D0 a sedm dnů předcházejících návštěvě M6. Z analýz vyplývá, že jak v průběhu sedmi dnů po návštěvě D0, tak v průběhu sedmi dnů před návštěvou M6 došlo ke zlepšení zaznamenaného skóre VAS. Klíčovou skutečností je fakt, že rychlost poklesu po návštěvě D0 se statisticky významně ($p < 0,001$) liší od rychlosti poklesu před návštěvou M6, což validuje příčinnou sou-

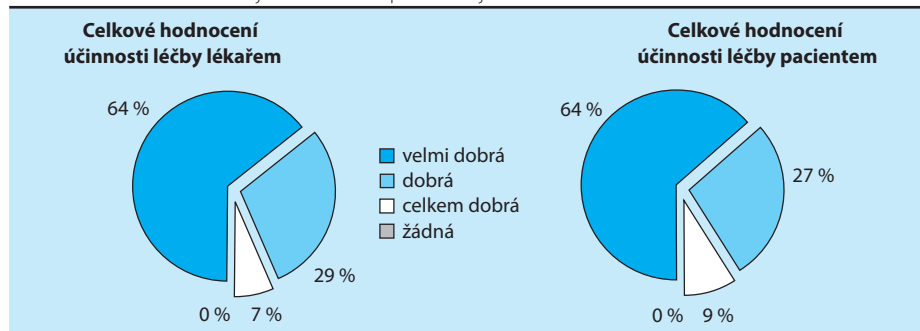
Graf 7. Detralex zlepšuje kvalitu života pacientů s CVD



Graf 8. Detralex zlepšuje kvalitu života pacientů s CVD



Graf 9. Léčba Detralexem je hodnocena převážně jako velmi dobrá a dobrá



vislosti mezi podáváním Detralexu a zlepšením stavu pacienta, resp. zaznamenaným poklesem skóre VAS, časně po zahájení léčby.

Hodnocení kvality života pomocí dotazníku CIVIQ ukázalo podstatné zlepšení kvality života pacientů. Ve všech činnostech, aktivitách a psychickém stavu pacientů, popsaných dvaceti validovanými otázkami, je již od 2. měsíce léčby jasně patrná změna k lepšímu ($p < 0,001$) (graf 7). Na konci studie hodnotilo 96,8 % pacientů svoji kvalitu života jako velmi dobrou nebo dobrou (graf 8).

Pacienti i lékaři hodnotili celkovou účinnost léčby Detralexem převážně jako velmi dobrou nebo dobrou (graf 9). Snášenlivost léčby Detralexem byla vynikající, prakticky bez zaznamenaných nežádoucích příhod a bez vlivu na sledované kardiovaskulární, metabolické a jiné parametry. Nepřekvapila tedy ani velmi vysoká compliance pacientů.

Diskuze

Léčba venofarmaky má své místo v terapii příznaků chronického žilního onemocnění.

Účinnost mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF) byla hodnocena u nemocných s chronickou žilní insuficiencí v komparativních i nekomparativních studiích a důraz byl kladen zejména na doložení vlivu na žilní tonus, lymfatickou drenáž a kapilární hyperpermeabilitu (8). Léčba významně redukovala obvod kotníku a lýtka proti výchozímu stavu; zlepšení se týkalo i příznaků subjektivních, zejména pocitu tíhy v končetinách (9). Studie u pacientů s nejtěžšími stadii CVD, tedy účinky na hojení vředů žilního původu, prokázaly, že léčba obvyklou dávkou MPFF (2x500 mg denně) v kombinaci se standardní terapií vředů (lokální a kompresivní) vedla u 32 % ke zhojení vředu, oproti 13 % při obvyklé léčbě a placebo. Ve všech studiích bylo doloženo, že při podávání Detralexu se zmenšuje plocha defektu více než u kontrol (10).

K ověření efektu přípravku Detralex na redukcii otoků žilní etiologie, stadium C3 dle CEAP klasifikace, byla provedena studie EDET.

Redukce otoků byla hodnocena porovnáním změn obvodů v oblasti kotníku a nejšířší části bérce a přesněji změnou objemu bérce ve sledovaném šestiměsíčním období. Výsledky potvrdily příznivý a statisticky významný vliv Detralexu na regresi otoku již po 2 měsících aplikace přípravku.

Tento fakt má pak velmi pozitivní dopad i na sekundární sledované cíle. Díky redukcii otoku a zlepšení objektivního klinického nálezu jsme pozitivně hodnotili i změnu klinického stavu pacientů, hodnoceného dle klasifikace CEAP. Současně byl zaznamenan i velmi příznivý efekt na ústup nejčastějších subjektivních potíží, které CVD provází. Uvedená data ukazují na možnost příznivého ovlivnění počínajících projevů CVD, které mohou být reverzibilní.

Výše uvedené výsledky studie podporují již dříve publikované práce, které prokázaly příznivý efekt terapie Detralexem na projevy chronického žilního onemocnění (9, 10, 11).

Závěr

Detralex výrazně redukuje otok žilního původu, přináší úlevu od nepříjemných symptomů chronického žilního onemocnění a zvyšuje kvalitu života těchto pacientů.

Literatura

- Ramelet AA, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. Phlebology. Elsevier 2008, 3–13.
- Karetová D. Farmakoterapie chronické žilní insuficience. Guidelines České angiologické společnosti, www.angiologie.cz
- Navrátilová Z. Diferenciální diagnostika hyperosmolárních otoků dolních končetin. Med. Pro Praxi. 2006; 6: 281–283.
- Coleridge Smith PD. Economic outcomes. Phlebology. 1999; 14 (Suppl. 1): 35–42.
- Gloviczki O, Yao J. Handbook of Venous Disorders – Guidelines of the American Venous Forum. Arnold 2001, 309–321.
- Kaulesar Sukul D, den Hoed P, Johannes E, van Dolder R, Benda E. Direct and indirect methods for quantification of leg volume. J. Biomed. Eng. 1993, 1.
- Lunois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). Qual Life Res. 1996; 5: 539–554.
- Ramelet AA. Pharmacologic Aspects of Phlebotropic Drugs in CVI Associated Edema. Angiology. 2000, 51; 19–23.
- 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.
- Rožtočil K, Štvrtinová 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.
- Strejček J, Štvrtinová V, Linhartová H, Černá A. Zhodnocení kvality života pacientů s chronickou žilní insuficiencí léčených mikronizovanými flavonoidy. Praktická flebologie. 1999: 5–12.

MUDr. Zuzana Navrátilová, Ph.D.

Ambulance dermatologické angiologie
Jamborova 22, 615 00 Brno
zuz.navratilova@seznam.cz