

Farmakoterapie chronického žilního onemocnění

MUDr. Lukáš Hnátek, Ph.D.

Angicor, s. r. o., Zlín

Chronické žilní onemocnění (CVO) je choroba s vysokou incidencí, která se vyskytuje především v Evropě a Severní Americe. Hlavním cílem venoaktivních látek (VAL) je eliminovat symptomy CVO (žilní bolest, tíže v nohou apod.). Avšak jsou i VAL, které mohou být též použity k léčbě žilního otoku a žilního bércevého vředu. Existuje mnoho studií, které dokazují jejich efekt v experimentu a též jejich efekt na úrovni mikrocirkulace. Jako nejúčinnější substance se jeví mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF) diosmin hesperidinu. Je prokázáno, že tato látka může být použita jako vhodná doplňující léčba zákroků na žilním systému. Pouze MPFF diosmin hesperidinu obdržel nejlepší doporučení – 1B v posledních směrnicích pro léčbu venoaktivními látkami.

Klíčová slova: chronické žilní onemocnění, venoaktivní látka, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce diosmin hesperidinu.

Pharmacotherapy of chronic venous disorder

Chronic venous disorder (CVD) is a common illness with high incidence existing especially in Europe and North America. The main goal of Venoactive Drugs (VAD) is to eliminate the symptoms of CVD (venous pain, fatigue, etc.). But there are some VAD that could be used also for treatment of venous oedema and venous ulcer. There are many papers that prove their effectiveness in the experiment and in the microcirculation. The most effective substance is micronized purified flavonoid fraction (MPFF) of diosmin hesperidin. It is proved that this substance could be used as an effective supplementary treatment of symptoms after venous intervention. Only MPFF diosmin hesperidin received the best recommendation – 1B in the last guidelines for VAD therapy.

Key words: chronic venous disorder, venoactive drugs, micronized purified flavonoid fraction of diosmin hesperidin.

Interní Med. 2014; 16(3): 93–97

Úvod a epidemiologie

Chronická onemocnění žilního systému řadíme v současné době mezi civilizační onemocnění. Dle epidemiologických studií jsou v rámci celosvětové populace národy, které se s daným problémem setkávají minimálně. V Evropě je tato choroba popisována již v dobách antiky. O rozšíření tohoto onemocnění nás informují mnohé epidemiologické studie. V posledních desetiletích byla provedena celá řada těchto studií, jejichž výsledky se různily dle parametrů hodnotících stav CVD (chronic venous disorder) a dle lokality, kde byly prováděny. Prevalence varikozit je prezentována od 1–73 % ženské populace a od 2–56 % mužské populace. Dle Framinghamské studie z roku 1988 je udávána incidence varikozit za rok 2,6 % u žen a 1,9 % u mužů. Prevalence kožních změn dle jednotlivých studií se pohybuje v intervalu 3–13 %, a prevalence bércevého vředu, aktivního i uzavřeného, v rozmezí 1–2,7 % vyšetřované populace. Za rizikové faktory byly považovány vyšší věk, pozitivní rodinná anamnéza, ženské pohlaví, opakovaná těhotenství, profese vykonávaná ve stoje a obezita, především u žen (1). Co se týče České republiky, nejnovější údaje o prevalenci CVD poskytl Czech Vein Program, projekt mapující epidemiologickou situaci na úrovni primární péče a navazující na celosvětově probíhající Project Vein Consult Program. Průzkum potvrdil vysokou prevalenci chronického žilního

onemocnění u české populace: 8 z 10 pacientů vykazuje subjektivní symptomy a 6 z 10 pacientů dokonce objektivní známky onemocnění. Diagnóza CVD byla potvrzena u 70 % pacientů praktických lékařů ve věku nad 40 let. Přesto celých 25 % těchto pacientů zůstává neléčených, protože diagnóza CVD – i přesto, že si pacienti stěžují na obtíže – není stanovena (2).

Dělení CVD dle etiologie

V zásadě je nutno CVD chápat jako proces, který nelze kompletně odstranit. Z principů etiologie tohoto chorobného procesu pak vychází dělení a následná terapie CVD. Základní dělení CVD je na kongenitální, primární a sekundární.

- Kongenitální etiologie je poměrně jasná a definovaná konkrétními vrozenými malformacemi cévního systému. Vedle toho primární a sekundární etiologie je diametrálně rozdílná především v procesu, který k insuficienci vede. V klinických projevech se rozdíly velmi stírají. Bauer ve své studii z roku 1948 s využitím venografie prokázal, že většina pokročilých stadií CVD je důsledkem primární insuficience.
- Primární žilní insuficience (PVI) je degenerativním procesem žilní stěny a žilních chlopní. Obvykle začíná jako mírný reflux v povrchových žilách dolních končetin (3). V počáteční fázi si žilní stěna i chlopně ponechávají své základní prvky. Primární žilní insuficience

je častěji pozorována tam, kde je jediným patofyziologickým elementem reflux. Tato forma je v populaci velmi široce rozšířena a její prevalence je významně vyšší ve srovnání s posttrombotickými změnami. Proces primární žilní insuficience a s ním spojené strukturální změny se nejprve projevují v rámci povrchového žilního systému, postupně pak na perforátorech. Ve vyšších stadiích se žilní insuficience projevuje i v rámci hlubokého žilního systému. Pouze 10 % populace má při PVI postižený hluboký žilní systém při klinickém stadiu C1-2 (4), zatímco až 70 % populace má insuficienci hlubokého žilního systému při klinickém stadiu C6 (5). Srovnáme-li prevalenci primární a sekundární CVI, převažuje jednoznačně PVI, a to více jak v 80 %. Klíčovým krokem léčby tohoto typu CVD je eliminace refluxu. Ten můžeme zrušit jak pomocí klasických chirurgických postupů, tak pomocí moderních endovaskulárních zákroků.

- Sekundární žilní insuficience je kontrastem primární. Jedná se o získanou zánětlivou chorobu, která začíná jako čistě obstrukční proces. Ten se pak vyvíjí v kombinaci refluxu a obstrukce v rámci hlubokého žilního systému. Trombus vede k destrukci endoteliální výstelky a destrukci chlopní v žíle. V průběhu 6–12 měsíců obstrukční proces podlehe postupně rekanalizaci, velmi často se v lu-

men cévy vytvářejí sekundární lakunární lumina a dochází ke kolateralizaci oběhu. Tímto procesem dochází ke vzniku kombinace parciální obstrukce a refluxu. Přičemž celý proces nese riziko recidivy kompletní obstrukce. V případě perzistující obstrukce VF, nebo spíše VFC nebo až VIE, může povodí velké sapheny působit jako kolaterála. Za této situace je pak nutno VSM (vena saphena magna) ponechat a její eliminace je tedy kontraindikována. Celý proces je významně náchylnější k rychlé progresi klinického nálezu. Pokud je před obstrukcí hlubokého žilního systému již přítomna insuficience povodí sapheny, je celý proces akcelerován a může mít velmi závažné následky. Primárním terapeutickým úkonem musí být snaha o co nejlepší rekanalizaci hlubokého žilního systému. V situaci obstrukce hlubokého žilního systému je plně indikována medikamentózní antikoagulační terapie, kompresní terapie. Antikoagulační terapie se řídí ACCP guidelines. Z chirurgických zákroků jsou indikovány revaskularizační postupy, valvuloplastiky.

Venofarmakologická léčba CVD

Veškerá stadia mají však společný základ terapie. Do něj zahrnujeme jednak kompresní terapii a terapii venoaktivními látkami. Postavení venoaktivních látek bývalo dříve zpochybňováno, avšak existuje celá řada studií, které dokazují jejich nenahraditelné postavení v rámci algoritmu terapie CVD.

Venoaktivní farmaka (VAF) tvoří heterogenní skupinu léčiv, která jsou přírodního nebo syntetického původu. Svým působením ovlivňují otoky a symptomy spojené s CVD ve všech stadiích onemocnění.

Jejich hlavním významem je antiedematózní efekt, zvýšení žilního tonu a inhibice různých spouštěcích faktorů vyšších stadií CVD. Posledně jmenovaný účinek představuje inhibici adheze leukocytů na žilní stěnu a stěnu chlopní, inhibici uvolnění mediátorů zánětu a syntézu prostaglandinů a zlepšení fibrinolýzy a reologických vlastností krve.

V roce 2005 se uskutečnilo mezinárodní sympozium za účelem tvorby konsenzu, který měl za cíl definovat jednoznačné stanovisko efektu a indikací jednotlivých venoaktivních látek (6). Vzhledem k tomu, že v průběhu let prošla i terapie CVD významným vývojem, bylo nutné přeprocovat doporučené postupy venofarmakologické léčby CVD.

Dle původního konsenzu z roku 2005 jsou VAF klasifikována do 4 hlavních kategorií:

- benzopyrony,
- saponiny,
- rostlinné extrakty,
- syntetická léčiva.

Alfa-benzopyrony především zahrnují kumarin. Toto léčivo je široce používáno k léčbě lymfedému. Využití je limitováno jeho hepatotoxicitou při vyšších dávkách. Je používán ve spojení s troxerutinem. Do skupiny patří také dikumaroly, které jsou antikoagulační agens. Ty jsou široce používány, třebaže jsou též hepatotoxické.

Gama-benzopyrony, též nazývány flavonoidy. Zástupci této široké skupiny antioxidantů jsou diosmin a jeho deriváty (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce – MPFF), rutosidy (HR – oxerutin, troxerutin) a hesperidin. Používají se k léčbě otoků a symptomů CVD.

Saponiny zahrnující extrakty semene koňského kaštanu (horse chestnut seed extracts – HCSE) a extrakty listnatce trnitého (Ruscus Aculaetus).

K léčbě CVD se používají i další rostlinné extrakty. Všechny obsahují flavonoidy, společně s oligomery procyanidolu (anthocyany) v extraktech borůvky, proanthocyanidoly v zrnkách bílého vína (*Vitis vinifera*), semínka sosny přímořské (*Maritime pine*) picnogenol. Využívány jsou též extrakty z jinanu dvojlaločnatého (*Ginkgo biloba*), pupečníku asijského (*Centella Asiatica*) nebo vilínu (*Hamamelis*). Veškeré rostlinné ex-

trakty obsahují variabilní množství flavonoidů. A právě ty jsou alespoň částečně zodpovědné za jejich farmakologický efekt.

Syntetická léčiva – zástupcem je calcium dobesilas, naftazon, benzonon a hlavně dříve používaný tribenosid. Zda mají být poslední dvě jmenované substance používány, je diskutabilní pro jejich nežádoucí účinky (benzonon může indukovat hepatitidu a tribenosid je spojen s vyšším rizikem výskytu vyrážky).

Původní konsenzus z roku 2005 třídí jednotlivé venoaktivní látky též podle prokázaných klinických účinků dle vědeckého významu studií, které jejich efekt prokazují. Mezi substance s nejlépe prokázaným efektem řadíme MPFF diosminu a hesperidinu, calcium dobesilas a HR-oxerutin. U zbylých venoaktivních látek je jejich efekt prokázán jen na pracích, které nemají dostatečný potenciál uplatňující své závěry v souladu s principy medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine studies). Studie, ze kterých konsenzus vycházel, ukazuje tabulka 1 (5).

Vliv venofarmaka na redukci symptomů CVD

V průběhu let byla publikována celá řada prací, které hodnotily jednotlivé venoaktivní látky a jejich pozitivní vliv na eliminaci subjektivních symptomů i objektivních projevů CVD. Z těch novějších stojí za zmínku práce od Rabe a kol., která hodnotí závěry konsensus meetingu

Tabulka 1. Výchozí studie mezinárodního konsenzu z roku 2005

účinná látka	studie (RCT)	meta-analýza
Calcium dobesilas	Casley-Smith 1988 Widmer 1990 Labs 2004	Espinoza 2001 Caiponi 2004
Diosmin-hesperidin, MPFF	Gilly 1994 Guilhou 1997 Chassignolle 1999 Danielsson 2002	
HR-Oxerutiny	Kranendonk 1993 Diebschlag 1994 Cloarec 1996 Unkauf 1996 Grossmann 1997	Poynard 1994
Escin: HCSE	Diehm 1996	Pittler 2002 Siebert 2002
Ruscus extrakt	Vanscheidt 2002 Parrado 1999	Boyle 2003
Diosmin (synthetic) Troxerutin	Carpentier 1994 Vin 1994 Rehn 1993	
Extrakt z Ginkgo biloba	Zuccarelli 1986 Natali 1989	
Proanthocyanidiny	Kiesewetter 2000 Petrassi 2000	
Troxerutin-Kumarin Extrakt z Centella Asiatica Naftazon	Vanscheidt 2002 Allegra 1998 Vayssairat 1997	

z roku 2011. Závěrem meetingu bylo stanovisko, že flavonoidy je nutno doporučit k terapii CVD, avšak je třeba doplnit ještě další klinické studie, které by lépe popsaly mechanismus jejich účinku (7). V téže roce publikoval Rabe taktéž studii, kde prokazuje vliv calcium dobesilas na redukcí otoku ve srovnání s kompresní terapií. V závěru uvádí efekt této látky, který je nezávislý na typu doplňující kompresní léčby (8). K podobnému závěru – tedy že efekt venofarmakologické léčby na redukcí otoku je nezávislý na použití komprese – došla i Navrátilová v 6měsíční studii s MPFF diosminu a hesperidinu (9). Velmi zajímavou studií je práce z roku 2010, kde autor srovnává efekt calcium dobesilas a oxerutinu. V případě parametru bolesti v nohou byl lepší efekt v případě oxerutinu, v parametrech „mrtvění“ nohou, pocitu těžkých nohou a otoku byl lepší efekt u calcium dobesilas. Rozdíly však nebyly významné. Nejlepší efekt prokazují v případě kombinované terapie (10). V roce 2012 byla publikována metaanalýza srovnávající efekt MPFF diosminu a hesperidinu, hydroxyethylrutosidu, ruscus extraktu a samotného diosminu. Hodnotila jejich efekt na redukcí žilní bolesti a otoku kotníku. Metaanalýza vycházela z publikací z let 1975–2009 a zahrnovala informace od 1010 pacientů. Všechny sledované substance vykazovaly signifikantní efekt ($P < 0,0001$) ve smyslu redukce symptomů CVD oproti placebu. Při vzájemném srovnání vlivu na perimaleolární otok byl prokázán signifikantně větší efekt MPFF diosminu a hesperidinu vůči zbylým venofarmakům ($P < 0,0001$) (11). Další vysvětlení klinického efektu venofarmak – tentokrát na redukcí bolesti – vychází z práce neurofyzikologa Danzinger. Byl prokázán specifický analgetický efekt MPFF diosminu a hesperidinu na žíly: toto venofarmakum tlumí uvolňování zánětlivých mediátorů, které aktivují C-vlákna nociceptorů, což se klinicky projevuje rychlou úlevou od bolesti (12). Koneckončů, i na posledním světovém kongresu Mezinárodní flebologické unie UIP v roce 2013 opakovaně zaznělo, že úleva od žilní bolesti je základní a smysluplný cíl léčby CVD.

Efekt venofarmaka prokázán v experimentu

Při hodnocení a srovnávání jednotlivých venoaktivních látek je nutno zmínit práce, které se zabývají nejen symptomy, ačkoliv tyto přímo korelují s patogenezi dané choroby. Jedná se především o studii Takase z roku 2004, který prokazuje u krys přímý efekt MPFF diosminu a hesperidinu na reflux v místě žilní chlopně ve smyslu jeho redukce. Jedná se o redukcí re-

fluxního průtoku na chlopni krysy měřený po 3 týdnech terapie danou substancí. Oproti placebu byl prokázán statisticky významný rozdíl ($P < 0,05$) (13).

V roce 2008 byla publikována studie, která srovnává diosmin-hesperidin (neudává, o jakou se jednalo přesně formu) a calcium dobesilas. Jejich efekt je srovnáván imunohistochemickým stanovením protilátek anti-bcl-2, anti-bax a anti-p53 v žilní stěně primárních varikozit. Práce sleduje apoptózu v žilní stěně primární varikozity a hodnotí její ovlivnění pomocí venoaktivních látek. Studie srovnává čtyři skupiny. V první skupině byli probandi s varikozitami, kteří nikdy neužívali žádné VAF. Druhou skupinu tvořili probandi léčení diosminem a hesperidinem, třetí pak calcium dobesilas a čtvrtá skupina byla kontrolní (probandi netrpěli žádnou formou CVD). Vyhodnocením výsledků byl prokázán významný rozdíl mezi kontrolní skupinou a všemi ostatními skupinami. Byly pozorovány signifikantní změny exprese proteinu anti-bcl-2 mezi skupinou 4 a 1 ($P = 0,0002$). Na hranici statistické významnosti ve sledovaném parametru byl pak nalezen rozdíl mezi skupinou 1 a 3 ($P = 0,023$). Jiné statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny (14).

Další zajímavou experimentální prací je studie prokazující efekt calcium dobesilas na redukcí zánětlivé reakce v místě žilní stěny varikozity v in vitro pokusu. Práce prokazuje signifikantní redukcí zánětlivé reakce na mikromolekulární úrovni. Autoři v závěru uvádějí, že calcium dobesilas takto vykazuje obdobný efekt jako obdobné substance venoaktivních látek (15). V oblasti mikrocirkulace má významné postavení práce, která prokazuje vliv MPFF diosminu a hesperidinu na mikrocirkulaci ve smyslu redukce adheze leukocytů v místech žilní hypertenze (Nicolaidis, 2003). V této studii prokazuje významný efekt především v souvislosti s redukcí otoku končetiny (16).

Vliv venofarmaka na hojení bércové ulcerace žilní etiologie

Je jen omezené množství studií, které by prokazovaly vliv venoaktivní látky na hojení bércové ulcerace žilní etiologie. V této souvislosti je však nutno odcitovat metaanalýzu od Colerdige-Smith z roku 2005. Ve své práci dokumentuje zlepšení hojení defektu o 32 % v intervalu 6 měsíců v situacích, kdy konvenční terapie (komprese a lokální ošetřování) bylo doplněno o terapii MPFF diosminu a hesperidinu oproti samotné konvenční léčbě. Nejlepší efekt byl prokázán u defektů o rozměru 5–10 cm².

V těchto případech pozoroval efekt léčby již po 2 měsících (17). Obdobné výsledky pozorovali i čeští autoři v práci publikované již v roce 2003, kdy prokázali zkrácení doby hojení bércové ulcerace žilní etiologie o jeden měsíc (18).

Venofarmaka v kombinaci s intervenční terapií CVD

Samostatnou a velmi zajímavou kapitolou je efekt venoaktivních látek jako doplňující léčba některého z intervenčních postupů léčby CVD.

V případě klasické chirurgické operace křečových žil byla publikována práce Porkovskí a kol. z roku 2008, ve které autoři prezentují efekt MPFF diosminu a hesperidinu na redukcí bolesti v pooperačním období po strippingu VSM. Ve studii je prokázán statisticky významný rozdíl v sedmém a třicátém dni od provedené operace ($P < 0,05$). Zajímavý byl důkaz na zmenšení plochy pooperačního hematomu a urychlení jeho resorpce u pacientů v aktivní větvi (tzn. užívající MPFF; $P < 0,05$) (19). Obdobná studie je od autorů Veverková a kol., kteří potvrdili snížení pooperační bolesti signifikantní redukcí spotřeby analgetik po strippingu VSM u pacientů užívající MPFF v pooperačním období (20).

Obdobné studie můžeme nalézt i ve vztahu k moderním endovaskulárním zákrokům, včetně skleroterapie. Pitsch v roce 2011 publikovala významnou redukcí diskomfortu po skleroterapii u pacientů užívajících po zákroku MPFF ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili pouze zákrok. 47 % uvádí redukcí pocitu těžkých nohou, 52 % redukcí bolestivosti, 59 % redukcí křečí, 57 % redukcí parestézií a 56 % redukcí pruritu (21). Bogachev publikoval randomizovanou studii srovnávající efekt venoaktivní látky na klinický stav (dle Venous Clinical Severity Score) pacienta odrážející se v kvalitě jeho života a návratu k běžným denním činnostem po endovaskulárním zákroku. Jsou srovnávány dvě skupiny, kdy v první jsou probandi, kteří podstoupili endovaskulární zákrok (endovaskulární laserovou terapii, radiofrekvenční termoablaci a pěnovou skleroterapii) a začali užívat MPFF 15 dní před zákrokem. Druhou skupinu tvořili probandi, kteří podstoupili pouze endovaskulární zákrok. Před zákrokem nebyl žádný statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami. Po zákroku byli pacienti ve skupině s MPFF diosminu a hesperidinu více spokojeni, udávali méně subjektivních potíží oproti kontrolní skupině ($P < 0,00001$) (22).

Efektivita MPFF diosminu a hesperidinu se ukázala i v souvislosti s mikroskleroterapií. Přínos tohoto venofarmaka na průběh hojení

Tabulka 2. Doporučení pro venofarmaka

Indikace	venoaktivní látky (VADs)	doporučení	kvalita důkazů	stupeň doporučení
Zmírnění symptomů CVD (C0s – C6s) a otoku (C3)	MPFF	Silné	Střední	1B
	Prosté diosminy	Slabé	Nízká	2C
	Rutosidy	Slabé	Střední	2B
	Calcium dobesilate	Slabé	Střední	2B
	HCSE	Slabé	Střední	2B
	Ruscus extract	Slabé	Střední	2B
	Ginko biloba	Slabé	Nízká	2C
	Ostatní VADs	Slabé	Nízká	2C
Doplňková léčba primárně žilních bérkových vředů (C6)	MPFF	Silné	Střední	1B

a snížení rizika kožních změn po skleroterapii pro teleangiektázie prezentoval na posledním UIP kongresu v Bostonu 2013 Crebassa (23).

Nová mezinárodní guidelines pro venofarmakologickou léčbu CVD

Všechny publikované práce se snaží sumarizovat jednotlivé konsenzusy. Z těch jsou pak publikována jednotlivá guidelines. V roce 2011 publikoval Perrin a Ramelet shrnující zhodnocení postavení venoaktivních látek v rámci léčby CVD. Svě závěry fomulovali tak, že venoaktivní látky je možno doporučit jako vhodný terapeutický prostředek k léčbě CVD (24). Tato shrnující práce se pak stala jedním z podkladů v rámci tvorby nových guidelines pro léčbu CVD venoaktivními látkami. Její nová podoba byla poprvé prezentována v rámci IUP konference v září 2013 v Bostonu. Abstrakt těchto aktualizovaných mezinárodních doporučení pro léčbu CVD dolních končetin byl publikován v International Angiology (25). Jednotlivá doporučení pro venofarmaka shrnuje tabulka 2 (26). Nová guidelines zohledňují narůstající význam venofarmak v léčbě CVD. Doporučení pro užívání venofarmak jsou založena na systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Ten klasifikuje doporučení buď jako silné (stupeň 1) nebo jako slabé (stupeň 2) a kvalitu důkazů jako vysokou (stupeň A), střední (stupeň B) nebo nízkou (stupeň C). Na základě dostupných důkazů prokázala MPFF diosminu a hesperidinu mezi všemi aktuálně dostupnými venofarmaky největší klinický přínos u pacientů s CVD a získala nejsilnější doporučení pro podávání.

Tyto standardy jsou uznávány na celém světě a podporují je čtyři odborné společnosti: Evropské žilní fórum (*European Venous Forum*), Mezinárodní angiologická unie (*International Union of Angiology*), Nadace pro

edukaci a výzkum kardiovaskulárních chorob (*Cardiovascular Disease Educational and Research Trust*) a Mezinárodní flebologická unie (*Union Internationale de Phlébologie*). Plná publikace se očekává v první polovině roku 2014.

Dané shrnutí jednoznačně ukazuje, že největší potenciál efektu v rámci konzervativní terapie CVD má originální MPFF diosmin hesperidinu. Jeho dobrý efekt vyzvedávají též doporučení v rámci American Venous Forum (27).

Literatura

1. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer J, Engel JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*. 2005; 15: 175–184.
2. Vojtěšková, J. Czech Vein Program – výsledky epidemiologického programu. *Praktická flebologie*. 2012; 21: 8–13.
3. Weindorf N, Schultz-Ehrenburg U. The development of varicose veins in children and adolescents (in German). *Phlebologie*. 1990; 43: 573–577.
4. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE. Valvular reflux after deep vein thrombosis: Incidence and time of occurrence. *Journal of Vascular Surgery*. 1992; 15: 377–384.
5. Danielsson G, Arvidsson B, Eklof B, et al. Reflux from thigh to calf, the major pathology in chronic venous ulcer disease: surgery indicated in the majority of patients. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2004; 38: 209–219.
6. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P, Cappelli R, Forconi S. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2005; 33: 309–319.
7. Rabe E, Guex JJ, Morrison N, Ramelet AA, Schuller-Petrovic S, Scuderi A, Staelens I, Pannier F. Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. *Phlebology*. 2013 Sept.; 28 (6): 308–319.
8. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. 2011 Jun; 26 (4): 162–168, *Phlebology*.
9. Navrátilová, Z. Efficacy of a 6-month treatment with Detralex in Patients with venous edema. *Phlebology*. 2010; 17(3): 137–143.
10. Akbulut, B. Calcium dobesilate and oxerutin: effectiveness of combination therapy. 2010 Apr; 25 (2): 66–71, *Phlebology*.
11. Allaert, FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. 2012 Aug; 31(4): 310–315.

12. Lenkovic M, Zgombic ZS, Blazic TM, Brajac I, Perisa D. Benefit of Daflon 500 mg in the reduction of chronic venous disease-related symptoms. *Phlebology*. 2012; 19(2): 79–83.

13. Takase S, et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *European Journal of Vascular and Endovascular Surg*. 2004 Nov; 28(5): 484–493.

14. Iriz E, Vural C, Ereren E, Poyraz A, Erer D, Oktar L, Gokgoz L, Halit V, Soncul H. Effects of calcium dobesilate and diosmin-hesperidin on apoptosis of venous wall in primary varicose veins. 2008 Aug; 37(3): 233–240, *Vasa*.

15. Alda O, Valero MS, Pereboom D, Serrano P, Azcona JM, Garay RP. In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. 2011 Dec; 26(8): 332–337, *Phlebology*.

16. Nicolaides, AN. From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg. *Angiology*. 2003 Jul-Aug; 54(Suppl 1): S33–44.

17. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *European Journal of Vascular and Endovascular Surg*. 2005 Aug.; 30(2): 198–208.

18. Roztočil K, Štvrtinová V, Strejček J. Efficacy of 6-month treatment with Daflon 500mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *International Angiology*. 2003; 22(1): 1–8.

19. Pokrovsky AV, VS Saveljev, Kirienko AI, et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). 2008; 15: 45–51, *Phlebology*.

20. Veverkova L, Jedlicka V, Wechsler J, Kalac J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebology*. 2006; 13(4): 181–220.

21. Pitsch F. Benefit of Daflon 500 mg in combination with sclerotherapy of teleangiectasias of the lower limbs: results from the SYNERGY and SATISFY surveys. 2011; 19(4): 182–187, *Phlebology*.

22. Bogachev VY, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Shoekyan AO, et al. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from DECISION study. 2013; 20(4): 181–187, *Phlebology*.

23. Crebassa V, Karihuu J. Micronized Purified Flavonoid Fraction Treatment Improves Cutaneous Outcomes and Patient's Satisfaction with Sclerotherapy for Superficial Varicosities. 2013; 32(5) Suppl. 1: 105, *International Angiology*.

24. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. 2011 Jan; 41(1): 117–125, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*.

25. Perrin M, Nicolaides A. The Updates International Guidelines on The Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs and the Place of Venoactive Drugs. *Int. Angiol*. 2013; 32(suppl. 1): 106–107.

26. The Essentials from the XVIIth World Meeting of the Union Internationale de Phlébologie. Boston, USA: September 2013; 20(3): 138–144, *Phlebology*.

27. Gloviczki, P. Handbook of Venous Disorders. London : Hodder Arnold, 2009.

Článek přijat redakcí: 24. 3. 2014
Článek přijat k publikaci: 21. 4. 2014

MUDr. Lukáš Hnátek, Ph.D.

Angicor, s. r. o.,
51. Budova Svit,
J. A. Bati 5645, 760 01 Zlín
angilogie@angicor.cz

