

Farmakologická liečba primárneho chronického venózneho ochorenia

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.¹, doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.²

¹ II. interná klinika Lekárskej fakulty UK v Bratislave

² Ústav farmakológie Lekárskej fakulty UK v Bratislave

Primárne chronické venózne ochorenie (CHVO) sa lieči konzervatívne (zmena životného štýlu, kompresívna liečba, farmakologická liečba venofarmakami), ako aj radikálne (sklerotizačná a chirurgická liečba). V súčasných liečebných postupoch je farmakologická liečba venofarmakami (venoaktívnymi látkami) indikovaná na liečbu edému a subjektívnych symptómov CHVO vo všetkých štádiách ochorenia. 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 obvazy).

Kľúčové slová: chronické žilové ochorenie, farmakologická liečba, venofarmaká.

Pharmacological treatment of primary chronic venous disease

In primary chronic venous disease (CVD) conservative treatment (life-style modification, compression treatment, pharmacological treatment with venoactive drugs) as well as radical treatment (sclerotherapy, surgical treatment) is used. In recent guidelines the use of pharmacological treatment with venoactive agents is indicated to treat oedema and the subjective symptoms of CVD in any stage of the disease. In the more advanced stages of CVD, venoactive drugs are used in conjunction with sclerotherapy, surgery and compression therapy, or as an individual treatment when surgery is not indicated or is unfeasible or when patients are unable to use compression therapy (elastic stockings or compression bandages).

Key words: chronic venous disease, pharmacological treatment, venoactive drugs.

Vask. med., 2011, 3 (4): 153–156

Úvod

Účinná liečba akéhokoľvek ochorenia je možná len vtedy, ak poznáme etiologické a patofyziologické mechanizmy príslušného ochorenia. Avšak príčina primárnych varixov a primárnej chronickej venózneho insuficiencie (CHVI) stále nie je do detailov objasnená, a preto aj liečba nie je úplne kauzálna. Úplné vyliečenie varixov možno len ťažko očakávať, vzhľadom na skutočnosť, že „normálne“ žily sa môžu postupom času tak tiež dilatovať, pričom v skutočnosti nenastáva recidíva ochorenia, len jeho rozšírenie na ďalšie časti žilového riečiska. **Liečba chronického žilového ochorenia** musí byť preto **komplexná a celoživotná**. Okrem správnej životosprávy a fyzikálnej liečby sa používajú nasledovné spôsoby terapie – farmakologická, kompresívna, sklerotizačná a chirurgická. Cieľom všetkých štyroch uvedených spôsobov je ovplyvniť zvýšený venózný tlak, teda odstrániť, resp. znížiť venóznú hypertenziu v povrchovom žilovom systéme.

Od patofyziológie k liečbe

Zvýšený tlak v žilovom riečisku – **venózna hypertenzia** – sa považuje za **základnú príčinu** vzniku, ako aj rozvoja či zhoršovania chronickej venózneho insuficiencie (1). U pacientov s CHVI nedochádza k poklesu žilového tlaku ani počas sva-

lovej činnosti. Pretrvávajúca žilová hypertenzia má za následok opúchanie zasiahnutej končatiny, ako aj trofické zmeny kože a podkožia. Venózna hypertenzia spôsobujúca zvýšenie kapilárneho filtračného tlaku naruší rovnováhu medzi hydrostatickým a koloidne osmotickým tlakom a dôsledkom je vznik edému. Venózna hypertenzia spôsobí tiež dilatáciu kapilár a venúl s následnou dysfunkciou ich endotelu. Zmenená funkcia endotelu má za následok zvýšenie jeho priepustnosti. V dôsledku venózneho hypertenzie a tiež dysfunkcie endotelu dochádza ku zvýšenej expresii adhezívnych molekúl na endotelových bunkách i na leukocytoch, pohyb leukocytov sa spomalí, vzniká tzv. kotúľanie, neskôr aktivácia a adhézia leukocytov na povrch endotelu a konečne rozprestieranie a diapedéza. Meranie plazmatických hladín rozpustných častí endotelových adhezívnych molekúl (VCAM, ICAM, E-selektín) ukázalo ich zvýšenie u pacientov s chronickými žilovými chorobami. Akumulácia a aktivácia leukocytov v interstíciu má za následok uvoľnenie proteolytických lyzozómových enzýmov, ako aj reaktívnych intermediátov kyslíka (superoxid, peroxid vodíka, hydroxylový radikál, singletový kyslík), čím dochádza k udržiavaniu chronického zápalu. Okrem toho adherované a migrujúce leukocyty spôsobujú parciálnu obštrukciu kapilárneho lúmenu a znižujú prietok krvi (2). Vzniká

tkanivová hypoxia a malnutrícia, ktorá vyvoláva klinický korelát trofických kožných zmien. Súčasne vzniká kapilárna trombóza, ktorá taktiež prispieva ku vzniku trofických zmien kože.

Patofyziológia primárnych varixov a primárnej CHVI je komplexná. Uplatňujú sa pri nej **viaceré mechanizmy – zvýšený venózný tlak, poškodenie žilových chlopní, znížený venózný tonus, zvýšená kapilárna permeabilita, intersticiálny edém, zvýšená viskozita krvi, abnormálna reológia leukocytov, aktivácia leukocytov, kapilárna mikrotrombóza, ale aj dysfunkcia endotelovej bunky.** Pri venózneho hypertenzii a nedostatočnom žilovom odtoku z končatiny, dochádza k spomaleniu krvného prúdenia v kapilárach, následnej adhézii leukocytov na endotel, k poškodeniu endotelovej bunky, k deštrukcii žilovej steny a ďalšiemu zhoršeniu žilového odtoku. Zmeny makrocirkulácie (venózna hypertenzia, dilatované žily) negatívne ovplyvňujú mikrocirkuláciu a naopak. Zvýšený tlak v žilovom riečisku – venózna hypertenzia – nepriaznivo ovplyvňuje tak makrocirkuláciu, ako aj mikrocirkuláciu.

Najfascinujúcejším novým poznatkom posledných dvoch – troch desaťročí je skutočnosť, že **CHVO** možno považovať za **chronické zápalové ochorenie**. V posledných rokoch sa nahromadili nezvratné dôkazy, že **zápal zohráva**

dôležitú úlohu pri vzniku jednotlivých typov kŕčových žíl, pričom však najvýznamnejšiu úlohu má **pri zhoršovaní klinického priebehu** ochorenia, **pri vzniku opuchu, trofických kožných zmien, vŕedu predkolenia, ale aj pri vzniku bolesti**. Práve účasťou chronicky pôsobiacich zápalových mechanizmov sa pravdepodobne dá vysvetliť aj fakt, že vo vyvinutých, industrializovaných krajinách je výskyt CHVO niekoľkokrát vyšší ako u primitívnych národov Afriky či Oceánie. Detailnejšie spoznanie úlohy zápalu pri vzniku a rozvoji CHVO nám otvára dvere k lepšiemu porozumeniu etiopatogenézy ochorenia, ale zároveň je kľúčom účinnejšej liečby a prevencie tohto rozšíreného ochorenia (3).

Venofarmaká vo všeobecnosti

Vo svetle uvedených nových patofyziologických poznatkov došlo v poslednom desaťročí k výraznému vzostupu v predpisovaní venofarmák. Medikamentová terapia priaznivým spôsobom totiž ovplyvňuje práve spomínaný chronický zápalový proces. Ukázalo sa, že **venofarmaká** (venoaktívne látky, venotoniká, venoprotektíva) účinkujú na niekoľkých úrovniach (4, 5). **Priaznivo ovplyvňujú makrocirkuláciu** (napr. zvyšujú venózy tonus, znižujú distenzibilitu venózy 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). Dokázal sa tiež **priaznivý efekt** venoaktívnych liečiv na **lymfatický systém**.

Venofarmaká sú buď látky **prírodného pôvodu** (flavonoidy, saponíny, pyknogenoly, deriváty ergotu apod.) alebo ide o **syntetické látky** (tabuľka 1).

Sú indikované najmä pri varixoch, chronickej venózy insuficiencii, lymfatických opuchoch, varikoflebitide a hemoroidoch. V súčasných liečebných postupoch pre liečbu CHVO použitie venoaktívnych látok (venofarmák) je indikované na liečbu edému a subjektívnych symptómov ochorenia vo všetkých štádiách CHVO (6, 7). 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 obvazy). Venoaktívna liečba sa používa najčastejšie u pacientov v klinickom štádiu C1-C3 podľa CEAP klasifikácie, ale priaznivé účinky boli pozorované aj v pokroči-

lejších klinických štádiách, napr. v prípade vŕedu predkolenia (8).

Významnou vlastnosťou venofarmák je ich **bezpečnosť**. Skupina venoaktívnych liekov má len minimum vedľajších nežiaducich účinkov – zriedka sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne ťažkosti alebo bolesti hlavy. Nutná je opatrnosť počas gravidity, pri ktorej je vždy nevyhnutné individuálne posúdiť mieru rizika liečby.

Flavonoidy

Flavonoidy alebo gama-benzopyróny, objavené Szent-Györgyim, patria k najdlhšie a najčastejšie používaným liekom na žilové ochorenia. Okrem liečby symptómov spojených s CHVO sa uplatňujú aj v oftalmológii (diabetická retinopatia), proktológii (hemoroidálne ochorenie) a v gynecológii (premenštruačný syndróm, metrorágia).

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia (MPFF)

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia obsahuje 90% **diosmínu** (diosmetin-7-rhamnoglukozid) a 10% **iných flavonoidov** (**hesperidín, diosmetín, linarin, isorhoifolín**), ktoré sa označujú ako hesperidín (hesperitin-7-rhamnoglukozid – 9). Na Slovensku je registrovaný pod názvom Detralex, čo je 450 mg mikronizovaného diosmínu a 50 mg hesperidínu v jednej tabletke. V niektorých iných krajinách sa používa pod názvom Daflon, ale aj Ardiem, Arvenum 500, Capiven, Flebotropin a Venitol. MPFF je venofarmakum s komplexným mechanizmom účinku ako na makrocirkuláciu, tak aj mikrocirkuláciu a lymfatický systém. V oblasti makrocirkulácie zvyšuje žilový tonus, znižuje žilovú kapacitu a žilovú rozťažnosť, meranú pletyzmograficky. Zvyšuje tiež lymfatickú drenáž a zlepšuje mikrocirkuláciu. Znížením exprese niektorých endotelových adhezívnych molekúl inhibuje adhéziu a následnú aktiváciu a migráciu leukocytov, čím znižuje uvoľňovanie zápalových mediátorov a chráni mikrocirkuláciu pred zápalovým poškodením (10). V experimentoch na zvieratách sa dokázalo, že MPFF znižuje uvoľňovanie reaktívnych intermediátov kyslíka, prozápalových prostaglandínov a tromboxánu (11).

Medzi kľúčové vlastnosti tohto venofarmaka patrí nielen komplexný mechanizmus účinku, ale tiež jeho mikronizovaná forma, ktorá umožňuje rýchlejší nástup účinku. Flavonoidy, presnejšie flavonoly, medzi ktoré patrí aj diosmín, charakterizuje nízka rozpustnosť vo vode a tým aj malá absorpcia z gastrointestinálneho traktu. Podmienkou absorpcie je rozpustenie lieku v tráviacich šťavách, pričom rýchlosť rozpúšťania závisí od veľkosti jeho častíc. Veľmi účinný spôsob ako zlepšiť črevnú ab-

Tabuľka 1. Klasifikácia venofarmák podľa účinnej látky.

Látky prírodného pôvodu flavonoidy (gama-benzopyróny) – diosmín, hesperidín, rutin, rutosidy, pyknogenoly saponíny – escín, ruskogeníny iné rastlinné výťažky – ginkgo, antokyanozidy, deriváty ergotu
Semisyntetické látky tribenosid, troxerutín
Syntetické látky kalcium dobesilát, heptaminol, naftazon, dietylamín

sorpciu, je zmenšiť veľkosť jeho častíc. Mikronizácia lieku významne zmenšuje veľkosť častíc, a tak zvyšuje rozpúšťanie a vstrebávanie. Nedávno uskutočnené granulometrické analýzy pomocou laserovej difrakcie ukázali, že mikronizácia použitá pri Detralexe znižuje priemer častíc účinnej látky diosmínu z 36,5 mikrometra na 1,79 mikrometra. Detralex je jediné venofarmakum, ktoré je mikronizované a dosahuje preto významne vyššiu absorpciu v porovnaní s tými venofarmakami, ktoré nie sú mikronizované (12).

Dve hlavné indikačné terapeutické oblasti MPFF tvorí chronická žilová insuficiencia a hemoroidy (13, 14). Detralex patrí medzi lieky s dokázaným EBM (evidence based medicine) účinkom, s najvyšším stupňom vedeckého dôkazu (stupň I. – randomizovaná kontrolovaná štúdia – 5). V rokoch 1997 – 1998 sa uskutočnila veľká medzinárodná prospektívna multicentrická kontrolovaná štúdia RELIEF (*Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids in chronic venous insufficiency*). Zúčastnilo sa na nej viac ako 10 000 pacientov trpiacich na CHVO v 22 krajinách sveta. V Českej a Slovenskej republike sa na štúdiu zúčastnilo celkovo 814 pacientov. Štúdia RELIEF potvrdila účinnosť MPFF v liečbe CHVO aj na Slovensku (15).

V ostatnom čase sa ukázalo, že MPFF možno s úspechom použiť aj v liečbe najzávažnejšieho stupňa CHVO, v liečbe vŕedu predkolenia (16). V Českej a Slovenskej republike sa taktiež uskutočnila randomizovaná, multicentrická a kontrolovaná štúdia s cieľom zistiť účinok Detralexu u pacientov s vŕedom predkolenia. Množstvo úplne vyhojených ulcerácií bolo štatisticky významne vyššie v skupine pacientov dostávajúcich Detralex (65 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli len na kompresívnej a lokálnej terapii (41 %). Ukázalo sa, že Detralex zároveň aj skracuje dobu potrebnú pre zhojenie vŕedu (137 dní v Detralexovej skupine v porovnaní so 166 dňami v skupine s kompresívnou a lokálnou liečbou). Uvedená štúdia teda jednoznačne dokázala, že pridanie Detralexu v dávke 2 tbl denne k štandardnej lokálnej a kompresívnej

liečbe vredov predkolenia významne zvyšuje počet vyliečených vredov, ako aj urýchľuje priebeh hojenia (17).

Semisyntetické bioflavonoidy

Semisyntetické bioflavonoidy, ako **oxerutín** (Venoruton) a **troxerutín** (Cilkanol), patria medzi často používané lieky, ktorých účinok sa hodnotil v množstve farmakologických i klinických štúdií (18). O-(beta-hydroxy-etyl) **rutosid** (Venoruton, Venoruton forte) je štandardná zmes rôznych flavonoidov, ktorá vzniká hydroxyetyláciou prírodnej látky rutínu. Má protiedémový účinok (znižuje kapilárnu hyperpermeabilitu), ako aj mierny antiagregačný účinok a tiež zlepšuje deformabilitu erytrocytov.

Saponíny

Escín

Escín je výťažok zo semien pagaštanu konšického (*Aesculus hippocastganum*). Ide o zmes látok, ktorú tvoria predovšetkým esterifikované triterpenické saponíny. Escín má široké použitie v liečbe edémov rozličnej etiológie (najmä traumatických), okrem protiedémových účinkov má aj antiflogistické a venoprotektívne účinky (19).

Ruskogeníny

Extrakt z koreňov listnatca trnitého či bodlinatého (*Ruscus aculeatus*) používaný na liečbu žilových ochorení obsahuje saponíny (ruskogenín, neoruskogenín), ktoré účinkujú ako alfa-adrenergne agonisty. Aktivuje postsynaptické alfa-1 aj alfa-2 receptory, pričom okrem tohto priameho účinku zvyšuje aj uvoľňovanie noradrenalinu do synaptickej štrbiny. Noradrenalin je pritom základným mediátorom zodpovedným za reguláciu venózneho tonusu, noradrenalin svojím pôsobením zvyšuje venózy tonus žilovej steny (20). Extrakt z *Ruscus aculeatus* môže indukovať uvoľňovanie vazoaktívnych substancií z endotelových buniek artérií i vén. V artériovom systéme účinkuje extrakt vazodilatačne, pretože zvyšuje produkciu relaxačného faktora, odvodeného od endotelu (EDRF). Naproti tomu v endotele žíl sa vytvára len nepatrné množstvo EDRF a teda prevažuje konstriktory účinok sprostredkovaný alfa receptormi. Táto skutočnosť zároveň vysvetľuje, prečo extrakt z *Ruscus aculeatus* nemá vplyv na vznik artériovej hypertenzie.

Účinok extraktu z *Ruscus aculeatus* je závislý od teploty, vyššia teplota jeho účinok zvyšuje, čo je výhodné najmä preto, že subjektívne ťažkosti pacientov s CHVO sú výraznejšie v letnom období. Pri lokálnej aplikácii extraktu na izolované cievy

experimentálnych zvierat pri teplote 25 stupňov Celzia dochádzalo ku dilatácii arteriol aj venúl, pri teplote 36,5 stupňa Celzia arterioly sa dilatovali alebo zostávali nezmenené (v závislosti od použitej koncentrácie extraktu) a venuly sa kontrahovali a pri teplote 40 stupňov Celzia dochádzalo ku konstrikcii venúl, kým arterioly zostávali nezmenené (21). Venózne kontrakcie spôsobené extraktom sa zvyšujú teplom a znižujú chladom.

Kombinované prípravky s obsahom saponínov aj flavonoidov

Venofarmakum Cyclo-3-Fort sa skladá z troch aktívnych súčastí: z extraktu z *Ruscus aculeatus*, z hesperidín metylchalkónu a z kyseliny askorbovej. Ide teda o kombinovaný prípravok obsahujúci saponín (ruskogenín), ako aj flavonoid (hesperidín). Tonický účinok extraktu z listnatca bodlinatého na žilový tonus je doplnený trofickým účinkom hesperidínu, ktorý spolu s kyselinou askorbovou zlepšujú reologické vlastnosti prúdenia krvi v mikrocirkulácii, zvyšujú kapilárnu rezistenciu a znižujú permeabilitu kapilár. Nedávno sa ukázalo, že extrakt z *Ruscus aculeatus* je schopný inhibovať aktiváciu endotelových buniek spôsobenú hypoxiou, ako aj následnú zvýšenú adhéziu leukocytov. Podobný inhibičný účinok na hypoxiou vyvolaný pokles obsahu ATP a následnú aktiváciu endotelových buniek má aj druhá aktívna súčasť lieku – hesperidín metylchalkón. Navyše sa zdá, že má aj protektívny účinok na mitochondriálnu respiračnú aktivitu (22). Extrakt z *Ruscus aculeatus* má tonizujúci účinok na stenu lymfatických ciev (zväčšuje kontrakcie *ductus thoracicus* aj ostatných lymfatických ciev). Priaznivý účinok na lymfatický opuch má aj hesperidín metylchalkón, ktorý zvyšuje proteolytickú aktivitu makrofágov a tak znižuje intersticiálny onkotický tlak.

Venofarmakum Cyclo-3-Fort je účinný v liečbe chronických žilových ochorení, čo

potvrdili mnohé randomizované klinické štúdie (23). Pri primárnych kŕčových žilách zmierňuje subjektívne ťažkosti pacientov (24), používa sa v liečbe hemoroidov, ale osvedčil sa aj pri premenštruačnom a menopauzálnom syndróme, ako aj pri znížení intenzity krvácania pri metrorágiách, podmienených intrauterinným telieskom alebo orálnymi kontraceptívami.

Venofarmakum Ginkor fort obsahuje extrakt z *Ginkgo bilobae* (obsahujúci terpény), semisyntetický bioflavonoid troxerutín a heptaminol hydrochlorid. Používa sa v liečbe primárnej chronickej žilovej insuficiencie (25), trombotického syndrómu aj hemoroidov. Má priaznivý efekt tak na zmiernenie subjektívnych ťažkostí pacientov, ako aj na zmenšenie edémov končatín.

Záver

Liečba varixov musí byť komplexná a celoživotná. Dôležitú úlohu zohráva aj úprava rizikových faktorov vzniku a rozvoja CHVO, predovšetkým obezity, sedavého spôsobu života, nedostatku pohybovej aktivity a nosenia sťahujúceho šatstva (korzety, podkolenky). Venofarmaká sú popri kompresívnej, sklerotizačnej a chirurgickej liečbe dôležitou súčasťou liečby pacientov s chronickými žilovými ochoreniami. V niektorých prípadoch môžu venofarmaká dokonca nahradiť kompresívnu terapiu (napr. pri súčasne prítomnom periférnom artériovom obliterujúcom ochorení) alebo pri zlej tolerabilite kompresívnych pančúch (horúce letné mesiace). Používajú sa vo všetkých štádiách chronických žilových ochorení, spojených so subjektívnymi symptómami, ako je to znázornené v tabuľke 2.

Dôležité však je zvoliť v liečbe také venofarmaká, ktoré majú údaje založené na medicíne dôkazov (EBM) a boli odskúšané v medzinárodných kontrolovaných klinických štúdiách na veľkých počtoch pacientov. Siensky konsenzus odborníkov roku 2005 na základe údajov

Tabuľka 2. Liečba chronických žilových ochorení podľa klinického štádia CEAP.

Štádium	Ovplyvnenie rizikových faktorov	Kompresívna liečba	Venofarmaká
C0s	++	+	++
C1a	++	+	?
C1s	++	+	++
C2a	++	++	?
C2s	++	++	+++
C3a,s	++	+++	+++
C4a,s	++	++	++
C5a,s	++	++	+++
C6a,s	++	+++	+++

Vysvetl.: a – asymptomatický; s – symptomatický.

z randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií o účinnosti venoaktívnych liečiv zaradil do najvyššej A kategórie EBM (najmenej dve veľké randomizované kontrolované štúdie) tri venofarmaká – mikronizovanú purifikovanú flavonoidnú frakciu – MPFF, kalciumdobesilát a O-(beta-hydroxy-ethyl) rutosid (HR) – oxerutín (26), a to pre ich priaznivý účinok na symptómy ochorenia, edém a kožné zmeny. MPFF má ako jediné venofarmakum aj EBM dôkazy (stupeň 1B) pre urýchlenie hojenia vredy predkolenia (27).

Práca bola vytvorená aj vďaka grantu VEGA 1/0135/09.

Literatúra

- Štvrtinová V, Štvrtina S, Wawruch M. Vysoký tlak v žilovom riečiisku dolných končatín. Vaskulárna medicína 2010; 2(4): 169–173.
- Nicolaides AN. Pathophysiology of chronic venous insufficiency. Medicographia 2004; 26(2): 128–133.
- Štvrtinová V. Zápal a chronické venózne ochorenie. In: Ferencik M. a spol. Zápal – fundamentálny princíp vzniku chorôb. Balneothermia 2009: 297–309.
- Lyseng-Wilamson KA, Perry CM. Micronized purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and hemorrhoids. Drugs 2003; 63: 71–100.
- Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease. Rationale, results and unanswered questions. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011; 41: 117–125.
- Italian College of Phlebology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency. Int Angiol 2001; 20 (Suppl 2): 1–37.
- Coleridge Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous oedema, ulcers. In: Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum. (Gloviczki P. – ed), 3rd Edition, HodderArnold, London UK 2009: 359–365.
- Coleridge Smith PD. The management of chronic venous disorders of the leg. An evidence-based report of an international task force. Phlebology 1999; Suppl 1: 1–126.
- Paysant J, Sansivestri-Morel P, Bouskela E, Verbeuren TJ. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. Int Angiol 2008; 27: 81–85.
- Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease – a prospective study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1999; 17: 313–318.
- Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schonbein G. Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension. J Vasc Surg 2008; 47: 183–192.
- Garner RC, Garner JV, Gregory S et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. J Pharm Sci 2002; 91: 32–40.
- Coleridge Smith PD. From skin disorders to venous leg ulcers: pathophysiology and efficacy of Daflon 500 mg in ulcer healing. Angiology 2003; Suppl 1: S45–S50.
- Nicolaides AN. From symptoms to leg oedema: Efficacy of Daflon 500 mg. Angiology 2003; Suppl 1: S33–S44.
- Štvrtinová V. Detralex vo svetle RELIEF štúdie. Medicínsky Monitor 2000; 4: 14.
- Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz, J et al. The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. Phlebology 1999; 14: 151–157.
- Roztočil 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: 24–31.
- Ramelet AA, Perrin M, Kern P, Bounameaux N. Phlebology. 5th Edition. Elsevier Masson SAS 2008: 566 s.
- Karetová D. Varixy dolných končatín. In: Angiologie pro praxi (Karetová D., Staněk F. – eds). Maxdorf Jesenius, Praha 2001: 237–252.
- Vanhoutte PM. Venous wall and venous disease. In: Return circulation and norepinephrine: an update (Vanhoutte PM – ed). John Libbey Eurotext, Paris 1991: 1–15.
- Bouskela E. Microcirculatory responses to Ruscus extract in the hamster cheek pouch. In: Return circulation and norepinephrine: an update (Vanhoutte PM – ed). John Libbey Eurotext, Paris 1991: 207–218.
- Janssens D, Delaive E, Houbion A et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells. Br J Pharmacol 2000; 130: 1513–1524.
- Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. Int Angiol 2003; 22: 250–262.
- Štvrtinová V, Ambrózy E, Kriška J. Cyclo 3 fort v liečbe primárnych varixov. Prakt flebol 1995; 4(1): 12–14.
- Roztočil K. Chronická žilná insuficencia. Zborník prác zo sympózií na tému „Současná problematika venotonické léčby a terapie hemoroidů“ Praha 1999: 35–41.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc 2005; 33: 309–319.
- Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30: 198–208.

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.

II. interná klinika LF UK
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
vieraštvtinova@centrum.cz



František Perlík: ZÁKLADY FARMAKOLOGIE

Druhé, přepracované a doplněné vydání

Farmakologický výzkum a vývoj přináší nová léčiva, která působí na širší spektrum terapeutických cílů. Rozšiřují se tím léčebné možnosti, ale zároveň se znesnadňuje orientace ve velkém množství léčiv, jejich farmakologickém působení, nežádoucích účincích a interakcích. První část knihy shrnuje základy klinické farmakologie, použitelné v běžné terapeutické praxi. Text speciální části je pak zaměřen na skupinovou charakteristiku vybraných léčiv, cílenou na možnost farmakoterapeutického využití. Druhé vydání oblíbené učebnice si klade za cíl usnadnit studentům i lékařům v praxi opakování farmakologie na nezbytné úrovni a vzbudit o tuto problematiku zájem.

Galén, 2011, 182 s. – Druhé, přepracované a doplněné vydání, ISBN 978-80-7262-759-2



Ctibor Povýšil, Ivo Šteiner et al.: OBECNÁ PATOLOGIE

Učebnice shrnuje všechny obecně platné základní poznatky o patologických procesech, které jsou podkladem chorobných procesů vyskytujících se v lidském organismu. Jejich osvojení je nezbytným předpokladem pro pochopení jednotlivých klinickopatologických a nosologických jednotek, jejichž počet neustále narůstá v souvislosti s rozvojem lékařské vědy. Konkrétně jsou rozebrány a na řadě příkladů vysvětleny nejvýznamnější obecné charakteristiky buněčných patologických změn, poruch oběhu, zánětlivých, nádorových a infekčních onemocnění spolu s účinky zevních vlivů a důsledků nedostatečné výživy. Autoři poskytují čtenářům návod ke snadnějšímu pochopení dané problematiky, za současného dodržování moderních klasifikačních schémat a mezinárodně uznávané oficiální terminologie používané pro označení jednotlivých nosologických jednotek. Moderní učebnice poslouží studentům lékařských fakult pro pochopení základních principů uplatňujících se v rámci různých chorobných procesů a rovněž pro studium speciální orgánové patologie.

Galén, 2011, 290 s. – První vydání, ISBN 978-80-7262-773-8



Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz

www.galen.cz