

Venoaktívna liečba v jednotlivých klinických štádiách chronickej žilovej choroby

Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Chronická žilová choroba má veľmi významný vplyv na kvalitu života pacientov. Pre vysoký výskyt a chronický priebeh sa celosvetovo spája s vysokými výdavkami na zdravotnú starostlivosť. Porozumenie patofyziológii choroby a skorý diagnostický proces je kľúčom na výber vhodnej liečby v jednotlivých štádiách chronickej žilovej choroby. Existujú dôkazy, že pacienti profitujú z farmakologickej liečby, ako aj usmernení, ako zmenou životného štýlu zlepšiť kvalitu ich života. Venoaktívne lieky sa používajú vo všetkých štádiách choroby na zmiernenie subjektívnych symptómov a edému dolných končatín. Centrálnu úlohu v liečbe kŕčových žíl a chronickej venózneho insuficiencie zohrávajú venoaktívne lieky spolu s kompresívnou liečbou. V tomto článku sa rozoberá význam farmakologickej liečby v jednotlivých klinických triedach CEAP klasifikácie.

Kľúčové slová: chronická žilová choroba, konzervatívna liečba, venoaktívne lieky

Venoactive treatment in individual clinical classes of chronic venous disease

Chronic venous disease has a considerable impact on patient's quality of life. Due to very high occurrence and chronic course is associated with high cost for health care worldwide. Understanding the pathophysiology and early diagnostic process is the key to selecting appropriate treatment in individual clinical classes of chronic venous disease. Evidence shows that patients benefit from pharmacologic treatment and lifestyle advice to improve quality of life. Venoactive drugs are used to relieve subjective symptoms and lower limbs edema in patients in any stage of the disease. In the management of varicose veins and chronic venous insufficiency venoactive drugs together with compression treatment have the central role. In this article the importance of pharmacologic treatment in individual CEAP clinical classes is discussed.

Key words: chronic venous disease, conservative treatment, venoactive drugs

Vask. med., 2020;12(1):8-16

Úvod

Chronická žilová choroba (CVD – chronic venous disease) vo svojich počiatočných štádiách nie je priamo život ohrožujúce ochorenie. Ale ide o progresujúcu chorobu, ktorá spôsobuje zníženie kvality života a môže vyvolať závažné komplikácie: opuchy dolných končatín, trofické zmeny kože vyúsťujúce do invalidizujúcich vredov predkolenia, povrchovú tromboflebitídu či hĺbkovú žilovú trombózu, ktorá môže letálnou pľúcnou embóliou aj ukončiť život pacienta. Čím skôr sa začne liečba, tým menej pacientov je ohrozených uvedenými závažnými komplikáciami či progresiou ochorenia. Detailnejšie spoznanie úlohy zápalu pri vzniku a rozvoji CVD nám otvára dvere k lepšiemu porozumeniu etiopatogenézy choroby, ale zároveň je kľúčom účinnejšej liečby a prevencie tejto rozšírenej a chronicky prebiehajúcej choroby (1).

Vďaka novým patofyziologickým poznatkom došlo v posledných rokoch k zvýšeniu predpisovania venofarmák. Venofarmaká (venoaktívne lieky) účinkujú na niekoľkých úrovniach – majú

účinky jednak na makrocirkuláciu (napr. zvyšujú venózne tonus, znižujú distenzibilitu venózneho steny), a jednak na mikrocirkuláciu (znižujú hromadenie a následnú aktiváciu leukocytov, znižujú expresiu adhezívnych molekúl na neutrofiloch a monocytoch, znižujú tvorbu niektorých prozápalových mediátorov, znižujú kapilárnu hyperpermeabilitu, znižujú fragilitu kapilár, znižujú viskozitu krvi a zlepšujú transkutánne meraný parciálny tlak kyslíka (2, 3). Ovplyvňujú zápalové procesy v žilových chlopiach, ako aj v stene žíl. Dokázal sa aj priaznivý efekt tejto skupiny liečiv na lymfatickú drenáž. Venoaktívne lieky sa používajú vo všetkých klinických štádiách chronickej žilovej choroby. Klinické triedy podľa CEAP klasifikácie sa uvádzajú v tabuľke 1 (4, 5).

Venoaktívne lieky – venofarmaká

Skupina liečiv používaných na liečbu CVD sa nazýva väčšinou venofarmaká, podľa Rameleta (6) by bol však výstižnejší názov venoaktívne látky. Ďalšie

Tabuľka 1. Klinická klasifikácia CVD podľa CEAP klasifikácie (upravené podľa 4, 5)

Trieda	Znaky
C0	inšpekciou ani palpáciou nezistené znaky žilového ochorenia
C1	teleangiektázie (priemer <1 mm) alebo retikulárne žily (priemer 1 – 3 mm)
C2	kŕčové žily (priemer > 3 mm)
C3	edém
C4	trofické kožné zmeny
C4a	hyperpigmentácie a/alebo ekzém
C4b	lipodermatoskleróza a/alebo biela atrofia
C5	kožné zmeny ako v predchádzajúcej triede + zhojený vred predkolenia
C6	vred predkolenia (ulcus cruris)

Vysvetlivky: a – asymptomatický, s – symptomatický (pocit „ťažkých nôh“, únavnosť dolných končatín, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, kŕče v lýtkach, bolesti nôh apod).

synonymá týchto liečiv sú venoochranné prostriedky, venoprotektíva, venotropné látky, venotoniká. Posledné medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD z roku 2018 (3) navrhujú používať výraz venoaktívne lieky (VADs – venoactive drugs). VADs predstavujú veľmi heterogénnu

Tabuľka 2. Klasifikácia venoaktívnych farmák podľa účinnej látky (upravené podľa 3, 6)

Látky prírodného pôvodu
flavonoidy (gama-benzopyróny) – diosmín, hesperidín, oxerutín, rutosidy, proantokyanozidy
saponíny – escín, ruscogeníny
alfa-benzopyróny – kumarín
iné rastlinné výťažky – ginkgo biloba, centella asiatica (gotu kola), deriváty ergotu
Syntetické látky
kalcium dobesilát, benzarón, naftazon, tribenzozid

skupinu liečiv, pričom väčšina z nich je rastlinného pôvodu a len niektoré sú syntetické. Mnohé venoaktívne lieky sú kombinované z rôznych liečiv, napr. mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia (MPFF) je mikronizovaná mixtúra diosmínu (90 %) a flavonoidov (10 %), iné lieky sú zas kombináciou flavonoidov a saponínov (napr. liek Cyclo-3-fort).

Venoaktívne farmaká sú buď látky prírodného pôvodu (flavonoidy, saponíny, pyknogenoly, deriváty ergotu a pod.), alebo ide o syntetické látky (tabuľka 2). Medzi venofarmaká prírodného pôvodu patria látky chemicky definované a ich zmesi. Sú indikované na liečbu subjektívnych symptómov a opuchu vo všetkých štádiách CVD, ale aj pri lymfatických opuchoch, varikoflebitíde a hemoroidoch.

VADs účinkujú predovšetkým na subjektívne príznaky venózných ochorení, ako sú pocit ťažkých nôh, únava, kŕče, bolesti. Opuch dolných končatín rovnako dobre reaguje na liečbu venofarmakami. Ovplyvnenie subjektívnych ťažkostí a ich antiedematózne pôsobenie sa dokázalo v mnohých klinických štúdiách. Aj keď je potrebné podotknúť, že síce štúdií v prospech venofarmák je pomerne veľa, ale mnohé z nich (napr. staršie štúdie pre aescín alebo troxerutín) sledovali len malý počet pacientov alebo nemali kontrolnú skupinu. Najväčším nedostatkom klinických štúdií sledujúcich účinok VADs je však fakt, že objektívne zmerať subjektívne ťažkosti typické pre CVD (pocit ťažkých nôh, pocit tepla či pálenie, bolesť) nie je presne, v reálnej praxi, možné. V poslednom období sa na trhu v krajinách EÚ objavilo množstvo výživových doplnkov deklarujúcich priaznivé účinky na žilový systém dolných končatín. Výživové doplnky spĺňajú potravinovú bezpečnosť, ale v porovnaní

s registrovanými venoaktívnymi liekmi nemajú dostatok údajov, ktoré by svedčili pre ich terapeutickú účinnosť, preto ich medicínske autority celosvetovo v liečbe CVD neodporúčajú.

Významnou vlastnosťou venofarmák je ich bezpečnosť (7). Skupina venoaktívnych liekov má len minimum vedľajších nežiaducich účinkov – zriedka sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne ťažkosti alebo bolesti hlavy. Výnimkou je kalcium dobesilát, pri ktorom hrozí riziko agranulocytózy (8). Venofarmaká s obsahom kumarínu a benzarónu boli stiahnuté z trhu pre možnú závažnú (i fatálnu) hepatotoxicitu (9). Nutná je opatrnosť počas gravidity, kde je vždy nevyhnutné individuálne posúdiť mieru rizika liečby.

Venofarmaká sú popri kompresívnej, sklerotizačnej a chirurgickej liečbe dôležitou súčasťou manažmentu pacientov s chronickými žilovými ochoreniami (10, 11). Významne zabraňujú progresii ochorenia a zmierňujú subjektívne ťažkosti pacientov, na druhej strane však pri ich užívaní nemožno očakávať vymiznutie varixov. 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) či niektorých kožných chorobách.

Flavonoidy

Flavonoidy alebo gama-benzopyróny patria k najdlhšie a najčastejšie používaným liekom na žilové ochorenia. Okrem liečby symptómov spojených s CVD sa uplatňujú aj v oftalmológii (diabetická retinopatia), proktológii (hemoroidálne ochorenie) a v gynekológii (premenštručný syndróm, metroragie). Používajú sa vo forme extraktov z rastlín (*Citrus aurantium*, *Sophora japonica*, *Fagopyrum esculentum*, *Vitis vinifera*, *Pinus pinaster*, *Pinus maritima*, *Vaccinium myrtillus* a pod.) vo forme semisyntetických, príp. syntetických preparátov (3, 5). Rozoznávame dva základné typy flavonoidov: flavóny a ich deriváty (napr. diosmín, rutín) a flavány (hesperitín a jeho deriváty, pycnogenol – výťažok z kôry borovice prímoorskej apod.).

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia (MPFF) obsahuje 90 % diosmínu (diosmetin-7-ramnoglukozid) a 10 % iných flavonoidov (hesperidín, diosmetín, linarín, isorhoifolín), sú vyjadrené ako hesperidín (12). Na Slovensku je registrovaný pod názvom Detralex, čo je 450 mg mikronizovaného diosmínu a 50 mg ďalších štyroch flavonoidov vyjadrených ako hesperidín v jednej tabletky. V niektorých iných krajinách sa používa pod názvom Daflon, ale aj Aridium, Arvenum 500, Capiven, Flebotropin a Venitol.

Medzi kľúčové vlastnosti tohto venofarmaka patrí jednak komplexný mechanizmus účinku, ale aj 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 absorpciu, je zmenšiť veľkosť jeho častíc. Mikronizácia lieku významne znižuje veľkosť častíc, a tak zvyšuje rozpúšťanie a vstrebávanie (13). 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 venofarmakum, ktoré je mikronizované, a preto dosahuje významne vyššiu absorpciu v porovnaní s tými venofarmakami, ktoré nie sú mikronizované (14).

Siensky konsenzus odborníkov roku 2005 na základe údajov 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, kalcium dobesilát a O-(beta-hydroxy-ethyl) rutosid (HR) – oxerutín, a to pre ich priaznivý účinok na symptómy ochorenia, edém a kožné zmeny (15). Medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2014 uvádzajú mikronizovanú purifikova-

Tabuľka 3. Odporúčanie na použitie venoaktívnych látok podľa Odporúčaní medzinárodných organizácií roku 2014 (European Venous Forum, International Union of Angiology, Union Internationale de Phlebologie, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust UK)

Indikácia	Venoaktívne liečivo	Stupeň dôkazu
Ústup symptómov CHVO v klinických triedach C0s – C6s (podľa CEAP) a edémov (C3)	Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia (MPFF)	1B
	Nemikronizovaný diosmín alebo syntetický diosmín	2C
	Rutosidy (O-betahydroxyetyl)	2B
	Extrakt z listov červeného viniča (<i>Vitis vinifera</i>)	2B
	Calcium dobesilate	2B
	Extrakt zo semien pagaštanu konského	2B
	Extrakt z ruscus	2B
	Gingko biloba	2C
	Iné venoaktívne látky	2C
Hojenie vredu predkolenia (CEAP trieda C6) spolu s kompresívnou a lokálnou liečbou	Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia	1B

Poznámka: sila dôkazu: stupeň 1 – silný, stupeň 2 – slabý, úroveň kvality dôkazu: A – vysoký, B – stredný, C – nízky

nú flavonoidnú frakciu (MPFF) ako venofarmakum s najvyšším stupňom dôkazu (tabuľka 3) (16).

Posledné medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2018 (3) potvrdili silný stupeň dôkazu (stupeň 1 – silný) pre MPFF u pacientov s CVD, a to v liečbe subjektívnych pocitov (bolestí, pocitu ťažkých nôh, pocitu opúchania, funkčného diskomfortu, kŕčov), objektívnych znakov (začervenania kože, trofických kožných zmien, opuchu dolných končatín), ako aj kvality života. Tieto medzinárodné odporúčania z roku 2018 zároveň uvádzajú MPFF ako jediné venofarmakum s nasledovnými 6 účinkami (3):

- protizápalový účinok,
- účinok zlepšujúci venózy tonus,
- zvýšenie lymfatickej drenáže,
- zlepšenie mikrocirkulácie krvi,
- zníženie kapilárnej hyperpermeability,
- antioxidačný účinok.

Liečba MPFF signifikantne zlepšuje kvalitu života pacientov trpiacich na CVD (17). Dávkovanie 1-krát denne 1 000 mg (dve tbl po 500 mg alebo 1-krát 1 000 mg orálna suspenzia) je rovnako účinné a bezpečné ako dávkovanie 2-krát denne 500 mg tbl (18, 19).

Semisyntetické bioflavonoidy

Semisyntetické bioflavonoidy ako oxerutin (Venoruton) a troxerutin (Cilkanol) patria medzi často používané lieky, ktorých účinok sa hodnotil v množstve farmakologických i klinických štú-

dií (6). O-(beta-hydroxy-ethyl) 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 zlepšuje aj deformabilitu erytrocytov. Medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2018 (3) potvrdili účinok oxerutínu u pacientov s CVD na zmiernenie bolestí, ťažoby a kŕčov (stupeň dôkazu 1 – silný), ako aj zmenšenie edému (stupeň dôkazu 2 – slabý).

Saponíny

Escín

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

Ruscogeníny

Extrakt z koreňov listnatca trnitého či bodlinatého (*Ruscus aculeatus*) používaný na liečbu žilových ochorení obsahuje saponíny (ruscogenín, neoruscogenín), ktoré účinkujú ako alfa-adrenergéni agonisty. Aktivuje postsynaptické alfa-1 aj alfa-2 receptory, pričom okrem tohto priameho účinku zvyšuje aj uvoľňovanie noradrenalínu do synaptickej štrbi-

ny. Noradrenalin je pritom základným mediátorom zodpovedným za reguláciu venózneho tonusu, noradrenalin svojim 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 žil sa vytvára len nepatrné množstvo EDRF, a teda prevažuje konstriktčný účinok sprostredkovaný alfa receptormi. Táto skutočnosť zároveň vysvetľuje, prečo extrakt z *Ruscus aculeatus* nemá vplyv na vznik arteriovej 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 CVD sú výraznejšie v letnom období. Pri lokálnej aplikácii extraktu na izolované cievy experimentálnych zvierat pri teplote 25 stupňov Celzia dochádzalo k 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 (22). Extrakt z *Ruscus aculeatus* samotný alebo jeho kombinácia s hesperidín metylchalkónom a kyselinou askorbovou sa s úspechom používa v niektorých európskych krajinách pri liečbe CVD už vyše 50 rokov (23). Priaznivo ovplyvňuje mikrocirkuláciu, upravuje nepriaznivé zmeny spôsobené vysokým žilovým tlakom na cievnú stenu aj chlopne a zlepšuje lymfatickú cirkuláciu.

Kombinované prípravky s obsahom saponínov aj flavonoidov

Kombinovaný prípravok (RHC - *Ruscus aculeatus* + hesperidín metylchalkón + kyselina askorbová)

Posledné medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2018 (3) potvrdili účinok kombi-

novaného prípravku (*Ruscus aculeatus* + hesperidín metylchalkón + kyselina askorbová) u pacientov s CVD na zmiernenie bolesti, pocitu opúchania, únavy dolných končatín, parestézií a opuchu dolných končatín (stupeň dôkazu 1 – silný), ako aj zmiernenie krčv a pruritu (stupeň dôkazu 2 – slabý).

Venofarmakum Cyclo-3-Fort sa skladá z troch aktívnych súčastí, a to z extraktu z *Ruscus aculeatus*, hesperidín metylchalkónu a kyseliny askorbovej. Teda ide o kombinovaný prípravok obsahujúci saponín (ruscogenín), ako aj flavonoid (hesperidín). Tonický účinok extraktu z listnatca bodlinatého na žilový tonus je doplnený trofickým účinkom hesperidínu, ktorý spolu s kyselinou askorbovou zlepšuje reologické vlastnosti prúdenia krvi v mikrocirkulácii, zvyšuje kapilárnu rezistenciu a znižuje 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 (24). 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 (25). Používa sa v liečbe krčvových žíl a hemoroidov, ale osvedčil sa aj pri premenštruačnom a menopauzálnom syndróme, ako aj pri znížení intenzity krvácania pri metrorágiách podmienených intrauterinným teleskom alebo orálnymi kontraceptívami.

Farmaká používané v liečbe klinického štádia C – C0s – C1s

Typické subjektívne príznaky CVD v neprítomnosti objektívnych

znakov choroby (klinické štádium C0s) sú pomerne časté. V Bonnskej štúdiu polovica z 1 800 vyšetrených udávala subjektívny diskomfort (pocit „ťažkých nôh“, únavnosť dolných končatín, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, krčve v lýtkach, zvýšená potivosť, pocit, že „noha praskne“, bolesti nôh) (26). Vo veľkej epidemiologickej štúdiu VCP (Vein Consult Program) zahrnujúcej 91 545 pacientov bolo až 19,7 % z vyšetrených osôb v štádiu C0s (27). Subjektívne ťažkosti pacientov v triede C0s je potrebné odlišiť od množstva ďalších neurologických, vertebrogénnych či svalových chorôb. Dôkladnou a podrobnou anamnézou typickou pre CVD (ťažkosti sú intenzívnejšie popoludní a k večeru, príznaky sú intenzívnejšie pri dlhom stojí alebo sede, naopak, ustupujú v ľahu a pri chôdzi, symptómy sú intenzívnejšie v teplom prostredí, v lete alebo po teplom kúpeľi a napokon ťažkosti sú intenzívnejšie pred menštruáciou, počas tehotenstva alebo počas hormonálnej liečby) sa dá urobiť pomerne spoľahlivá diferenciálna diagnostika.

Vysoký výskyt pacientov v klinickom štádiu C0s sa zdá na prvý pohľad prekvapivý, ale je dlhodobá známa klinická skúsenosť, že objektívne prítomné znaky CVD nekorelujú so subjektívnymi symptómami a často pacienti s veľkými krčvovými žilami nemajú žiadne ťažkosti a, naopak, pacienti bez viditeľných varixov sa sťažujú na intenzívne bolesti či diskomfort v oblasti dolných končatín. Tento paradox sa dá vysvetliť poruchami na úrovni mikrocirkulácie. Pre patologickú priepustnosť endotelu kapilár dochádza k prieniku erytrocytov, bielkovín a ďalších krvných súčastí do perikapilárneho tkaniva. Stav sa zhoršuje transudáciou fibrínu, ktorý vytvára manžety okolo kapilár, čím sa zhoršuje výmena krvných plynov. Niektoré prozápalové mediátory, ktoré sa lokálne uvoľňujú predovšetkým v dôsledku hypoxie, môžu aktivovať nociceptory lokalizované v žilovej stene (medzi endotelovými bunkami a hladkými svalmi medie), ako aj v perivenóznom spojivovom tkanive (28). Zdá sa, že hypoxia je skutočne najdôležitejším spúšťačom bolesti žilového pôvodu a je možné, že mnohé bolestivé vnemy u pacientov s CVD sú spôsobené intermitentne prítomnou či

zhoršujúcou sa hypoxiou, napr. na konci namáhavého dňa, po niekoľkohodinovom stojí či sede alebo v určitých fázach menštruačného cyklu.

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia

MPFF je venofarmakum s komplexným mechanizmom účinku tak na makrocirkuláciu, ako aj mikrocirkuláciu a lymfatický systém. V oblasti makrocirkulácie zvyšuje žilový tonus, znižuje žilovú kapacitu a žilovú rozťažnosť, meranú pletyzmograficky. Zvyšuje aj 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 (29). V experimentoch na zvieratách sa dokázalo, že MPFF znižuje uvoľňovanie reaktívnych intermediátov kyslíka, prozápalových prostaglandínov a tromboxánu (30).

Účinok MPFF sa potvrdil aj u pacientov v klinickom štádiu C0s – C1s vo viacerých klinických štúdiách, napr. v prospektívnej štúdiu RELIEF na skupine 5 052 pacientov v klinickom štádiu C0–C4 (31). Nedávno publikovaná štúdia na 256 pacientoch v štádiu C0s – C1 dokázala signifikantné zlepšenie symptómov choroby a zlepšenie kvality života (19). Ruskí autori na malom súbore žien v klinickom štádiu C0s zistili pomocou duplexnej sonografie, že po dvoch mesiacoch liečby s 1 000 mg MPFF došlo k vymiznutiu refluxu vo vena saphena magna, ktorý bol pôvodne (pred liečbou) prítomný večer (32). Je dokázané, že MPFF zlepšuje kvalitu života u pacientov vo všetkých štádiách CVD (33).

Zmena životného štýlu

Dôležitou súčasťou liečby od prvých štádií choroby je ovplyvnenie rizikových faktorov vzniku a rozvoja CVD, predovšetkým obezity, sedavého spôsobu života, nedostatku pohybovej aktivity a nosenia sťahujúceho šatstva (korzety). Najmä v prípade genetickej predispozície je dôležité poučiť pacienta, aby sa vyhýbal dlhodobému stoju či sedeniu, aby oddychoval s dolnými končatinami

v horizontálnej polohe, kedy dochádza k zlepšeniu venózneho návratu. Vhodné je sprchovať dolné končatiny studenou vodou a počas dňa vykladať končatiny do zvýšenej polohy. Škodlivo môže pôsobiť aj nadmerné slnenie a vysoká teplota, napr. pobyt v saune, v pare. Vhodné sú športy, pri ktorých sa kombinujú rytmické pohyby v členkovom kĺbe so svalovou prácou lýtkových svalov, predovšetkým turistika, beh, beh na lyžiach, bicyklovanie, tanec a plávanie. Pri plávaní dochádza k poklesu zvýšeného žilového tlaku troma mechanizmami – horizontálnou polohou, rytmickými pohybmi svalovej pumpy lýtkových svalov a tlakom okolitej vody. Niektoré športy majú, naopak, negatívny vplyv na vývoj krčových žíl, medzi ne patrí napr. tenis, zjazdové lyžovanie, futbal alebo vzpieranie či box. Pri genetickej predispozícii na CVD a pri prítomnosti niektorej z foriem CVD je možné vykonávať tieto športy len v prípade nosenia kompresívnych pančúch. Ak sa vykonávajú bez kompresívnych pančúch, dochádza k zhoršovaniu ochorenia. Kompresívna liečba je základnou a neoddeliteľnou súčasťou všetkých typov prevencie a liečby CVD. Bola známa už v antických časoch. Možno použiť bandáže alebo medicínske kompresívne pančuchy. Bandáže rozdeľujeme podľa materiálu a elasticity na dlhoťažné, krátkoťažné a tuhé (34). Pri kompresívnych pančuchách je potrebné vybrať správny typ a rozmery (vždy v súčinnosti predpisujúceho lekára a bandážistu vo výdajni, ktorý exaktne odmeria končatiny a vyberie primerané kompresívne pančuchy), aby sa dosiahol želaný efekt kompresie (35).

Ďalšie venoaktívne lieky

Aj ďalšie venofarmaká (ako hydroxyetylrutosidy či ruscogeníny) priaznivo ovplyvňujú subjektívne ťažkosti pacientov, avšak nie sú známe štúdie, ktoré by osobitne hodnotili ich vplyv na pacientov v klinickom štádiu C0s či C1s.

Farmaká používané v liečbe klinického štádia C – C2s

Venoaktívna liečba v klinickom štádiu C2 má význam najmä u tých pacientov, ktorí majú subjektívne ťažkosti. Posledné medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2018

(3) hodnotili vplyv VADs na jednotlivé subjektívne symptómy pacientov takto:

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia

Potvrdil sa silný stupeň dôkazu (stupeň 1 – silný) svedčiaci pre zlepšenie až vymiznutie subjektívnych pocitov bolesti, pocitu ťažkých nôh, pocitu opúchania, funkčného diskomfortu, krčov, ale ovplyvnenie parestézií a pocitu pálenia bolo na stupni 2 (stupeň 2 – slabý),

Ruscus aculeatus + hesperidín metylchalkón + kyselina askorbová (RHC)

Zistil sa silný stupeň dôkazu na zmiernenie bolestí, pocitu opúchania, únavy dolných končatín a parestézií (stupeň dôkazu 1 – silný) a stupeň 2 (slabý) na zmiernenie krčov a pruritu (stupeň dôkazu 2 – slabý).

Oxerutíny

Zmierňujú bolesť, pocit ťažkých nôh a krče (stupeň dôkazu 1 – silný), ale hodnotenie tejto skupiny liečiv je ovplyvnené malým počtom štúdií, resp. nie celkom jasnou klasifikáciou zaradených pacientov.

Extrakty zo semien pagaštanu konského

Zistil sa ich priaznivý účinok na zmiernenie bolesti, svrbenia (pruritus) a opúchania (stupeň dôkazu 1 – silný).

Kalcium dobesilát

Jeho účinok na zmiernenie subjektívnych ťažkostí je na úrovni 2 (stupeň dôkazu 2 – slabý), navyše pri jeho užívaní hrozí indukovanie agranulocytózy.

Najviac kvalitných dôkazov (randomizované kontrolované štúdie a metaanalýzy) na subjektívne ťažkosti sa zistili pre MPFF a RHC. Pacienti s krčovými žilami v klinickom štádiu C2 podstupujú často radikálnu chirurgickú terapiu alebo sklerotizáciu či endovenóznou liečbu. Moderná chirurgická operácia varixov sa vykonáva v lokálnej anestézii po predoperačnom sonografickom mapingu. Radikálna liečba varixov sa však pre rýchlejšie hojenie a predchádzanie komplikácií kombinuje s farmakologickou liečbou. MPFF urýchľuje hojenie po

chirurgickej alebo endovenózne liečbe (36) a chráni pred vznikom nežiaducich účinkov (ekchymóz, flebitíd, hyperpigmentácií) po sklerotizácii (37).

Fyzikálna liečba a liečebná rehabilitácia

Zmena životného štýlu je dôležitá aj v klinickom štádiu C2. Významnú úlohu zohráva aj fyzikálna liečba a liečebná rehabilitácia. Cieľom je zlepšiť funkciu svalovej pumpy lýtkových svalov a redukovať nadmernú hmotnosť. Medzi cviky posilujúce svalovú pumpu lýtkových svalov patria: 1. cviky v horizontálnej polohe na chrbte pri mierne elevovaných dolných končatinách (plantárna a dorzálna flexia, pohyby prstami, krúženie v členkovom kĺbe, otáčanie nožného valčeka na konci postele a cviky proti odporu – napr. tlak chodidlom proti stene) a 2. cviky postojacky vo vertikálnej polohe (našlapovanie na špičky nôh, na päty, vystupovanie na schody) (38).

Farmaká používané v liečbe klinického štádia C – C3 – C5

U niektorých pacientov s CVD dominuje opuch a trofické kožné zmeny. Zvýšený tlak vo venóznei časti mikrocirkulácie majúci za následok zvýšenie intrakapilárneho tlaku naruší rovnováhu medzi hydrostatickým a koloidne osmotickým tlakom, filtrácia preváži nad resorpciou a dôsledkom je vznik edému (39). Opuch súvisí s porušením – zvýšením permeability kapilár, preto tie VADs, ktoré znižujú hyperpermeabilitu kapilárnej membrány, dokážu zmierniť opúchanie končatiny. Dôležitým regulátorom kapilárnej permeability je vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) (40). Pre patologickú priepustnosť endotelu kapilár dochádza k prieniku erytrocytov, bielkovín a ďalších krvných súčastí do perikapilárneho tkaniva. Zmeny makrocirkulácie (venózna hypertenzia, dilatované žily) negatívne ovplyvňujú mikrocirkuláciu a naopak. Dlhotrvajúca distenzia v oblasti žíl, ako aj mikrocirkulácie môžu meniť šmykové napätie. Pokles šmykového napätia indukuje aktiváciu tak leukocytov, ako aj endotelových buniek (41). Vrstva glykokalyxu na povrchu endotelových buniek pomocou špecializovaných receptorov reaguje na

zmeny šmykového napätia a má za následok expresiu adhezívnych molekúl, ktoré následne spôsobujú aktiváciu leukocytov (42). Chronický zápal spôsobuje následne vznik trofických zmien kože a môže vyústiť až do vzniku vredu predkolenia.

Navyše sa ukázalo, že aj v malých povrchových žilách dolných končatín sa nachádzajú dvojčipové chlopne, najviac je ich v žilkách s priemerom 100 mikrometrov, ale našli sa aj vo venukách s priemerom 18 mikrometrov (43, 44). Zápalové a degeneratívne zmeny týchto malých chlopničiek s ich následnou nedovieravosťou môžu byť príčinou závažných zmien kože a podkožia, ako sú hyperpigmentácie, biela atrofia, lipodermatoskleróza a vred predkolenia (45). VADs, ktoré dokážu priaznivo ovplyvniť chronický zápal žilových stien a ich chlopní, dokážu ochrániť pacientov pred vznikom trofických kožných zmien. Najviac dôkazov je pre MPFF a RHC.

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia

Nedávna metaanalýza viacerých randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií potvrdila vysokú účinnosť MPFF nielen na zmiernenie subjektívnych príznakov, ale aj elimináciu opuchu, ako aj zlepšenie kvality života u pacientov trpiacich na CVD (33). Originálna MPFF v štúdiách potvrdila redukciu opuchu až o mínus 392 ml z jednej končatiny (68). Ukázalo sa, že MPFF významne znižuje hladinu VEGF v plazme pacientov s trofickými kožnými zmenami (46). Takto sa dá vysvetliť jeho priaznivý vplyv na zmiernenie trofických zmien kože. Posledné medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2018 (3) potvrdili silný stupeň dôkazu (stupeň 1 – silná) pre MPFF u pacientov s CVD, a to tak v liečbe edému, ako aj v liečbe objektívnych znakov (začervenania kože, trofických kožných zmien).

Ruscus aculeatus + hesperidín metylchalkón + kyselina askorbová (RHC)

RHC zmiernuje pri primárnych kľúčových žilách subjektívne ťažkosti pacientov (47). Nedávna metaanalýza randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií však dokázala, že RHC je vysoko-

Tabuľka 4. Odporúčanie na použitie venoaktívnych látok na liečbu vredu predkolenia podľa Odporúčaní medzinárodných organizácií roku 2018 (European Venous Forum, International Union of Angiology, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust UK, Union Internationale de Phlebologie)

Indikácia	Venoaktívne liečivo	Úroveň dôkazu
Hojenie vredu predkolenia (CEAP trieda C6) spolu s kompresívnou a lokálnou liečbou	pentoxifylín	A
	mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia	A
	sulodexid	A

Poznámka: Úroveň hladiny dôkazu A – dôkaz založený na dvoch alebo viacerých randomizovaných kontrolovaných štúdiách alebo systematických metaanalýzach, ktoré sú priamo aplikovateľné na cieľovú populáciu. Úroveň dôkazu A znamená, že je vysoko nepravdepodobné, že by ďalší výskum zmenil kvalitu dôkazu.

účinný nielen v liečbe subjektívnych príznakov CVD, ale aj objektívne prítomného opuchu končatín (48). Medzinárodné odporúčania z roku 2018 (3) potvrdili silný účinok kombinovaného prípravku (*Ruscus aculeatus* + hesperidín metylchalkón + kyselina askorbová) u pacientov s CVD na zmiernenie opuchu dolných končatín (stupeň dôkazu 1 – silný).

Kompresívna liečba a liečebná rehabilitácia

Kompresívna liečba predstavuje základný kameň v liečbe všetkých štádií CVD. Je veľmi dôležitá aj u pacientov v štádiu C3. Kompresívne elastické pančuchy zmiernujú pocit únavy a bolesti a zabráňujú tvorbe edému (49). Dokázal sa ich pozitívny vplyv na mikrocirkuláciu kože (50). Ovplyvňujú nielen žilový a lymfatický systém (zvyšujú venózný a lymfatický odtok z končatiny), ale nepriamo aj tepnový systém (zlepšujú tepnový prítok, a tým aj perfúziu končatiny). Rovnako dôležitý je pravidelný pohyb a cievna gymnastika, ktoré zlepšujú venózný návrat z dolných končatín.

V prípade závažnejších štádií CVD (C3 – C5), kedy je zhoršený aj lymfatický odtok, je dôležitá manuálna alebo prístrojová lymfodrenáž. Pri vyšších triedach CVD sa používa aj vákuová kompresívna terapia. Aplikácia tepla (napr. horúce bahno, horúca voda) je u pacientov s CVD kontraindikovaná.

Farmaká používané v liečbe vredu predkolenia C – C6

Medzi liečivá, ktoré urýchľujú hojenie vredu predkolenia, zaraďujú posledné odporúčania pre liečbu CVD tri preparáty – pentoxifylín, MPFF a sulodexid, (3), pričom ich úroveň dôkazu je na najvyššej hladine A (tabuľka 4). Hladina dôkazu A znamená dôkazy odvodené z dvoch alebo viacerých randomizova-

ných kontrolovaných štúdií alebo systematických metaanalýz, pričom je veľmi nepravdepodobné, že by ďalšie výskumy mohli zmeniť súčasné akceptované vedecké názory). Priaznivý efekt na liečbu vredu predkolenia sa vysvetľuje ich pleotropným pôsobením.

Pentoxifylín

Pentoxifylín je xantínový derivát s pleomorfným pôsobením, ktorý sa v klinickej praxi používa asi 50 rokov, keď sa zistilo, že zlepšuje deformabilitu erytrocytov, a tým aj tokové vlastnosti krvi. Neskôr sa objavili jeho ďalšie výhodné vlastnosti priaznivo ovplyvňujúce oblasť mikrocirkulácie – inhibícia aktivovaných leukocytov, zabránenie adhézii granulocytov na endotelové bunky, inhibícia uvoľňovania reaktívnych intermediátov kyslíka a lyzozómových enzýmov z leukocytov, normalizácia zvýšenej prokoagulačnej endotelovej aktivity, zabránenie uvoľneniu tromboxanu z trombocytov, normalizácia zvýšenej agregability trombocytov, fibrinolytické účinky, inhibícia syntézy TNF – alfa a leukotriénov (51, 52, 53).

V roku 2012 Cochrane databázový systémový prehľad identifikoval jedenást štúdií celkovo s počtom 864 pacientov, kde sa zistili priaznivé účinky na hojenie vredu predkolenia žilového pôvodu (54), pričom úroveň dôkazu je na hladine A (3). Aj naše skúsenosti s liečbou vredu predkolenia žilovej etiológie sú pozitívne, a to najmä u starších pacientov (55).

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia

V liečbe vredu predkolenia skracuje čas potrebný na zhojenie vredu, ako ukázala napríklad aj česko-slovenská klinická štúdia (137 dní potrebných priemerne na zhojenie vredu v MPFF skupine v porovnaní so 166 dňami v skupine iba

s kompresívnou a lokálnou liečbou) (56). Jeho účinok možno opäť vysvetliť pleomorfným pôsobením – zvyšuje venóznú drenáž, pôsobí ako odpratávač voľných radikálov kyslíka, zmierňuje zápalovú reakciu, ako aj permeabilitu kapilár. Metaanalýza piatich randomizovaných placebo kontrolovaných klinických štúdií, ktorá zahŕňovala celkovo 723 pacientov s vredmi predkolenia, ukázala, že MPFF urýchľuje hojenie vredu predkolenia (57). Po pol roku bola šanca na zhojenie vredu o 32 % lepšia u pacientov, ktorí popri kompresívnej liečbe užívali aj MPFF v porovnaní s tými, ktorí boli liečení len kompresívnou liečbou.

Sulodexid

Sulodexid (sulfát glukoronylglukózaminoglykán) sa v poslednom čase ukazuje ako veľmi účinné liečivo, ktoré dokáže upraviť porušenú funkciu endotelových buniek. Jeho priaznivý účinok vychádza z najnovších patofyziologických poznatkov rozvoja CVD (42, 58). Glukózaminoglykány, medzi ktoré sa zaraďuje aj sulodexid, sú súčasťou glykokalyxu, teda tenkej vrstvy, ktorá pokrýva endotelové bunky a zúčastňuje sa na regulácii cievného tonusu, permeability cievej steny, procesov koagulácie a pôsobí aj ako mechanický senzor pre šmykové napätie (59). Sulodexid je síce známy už dávnejšie, ale nedávno sa objavili nové dôkazy, ktoré potvrdili jeho protizápalový účinok, tak v klinických štúdiách, ako aj v experimente na tkanivových kultúrach (60). Má profibrinolytický účinok, antiproliferačný účinok na bunky hladkých svalov, antidoštičkový, hypolipidemický a protizápalový efekt s protektívnym účinkom na glykokalix endotelu. Niekoľko observačných štúdií potvrdilo jeho priaznivý účinok na subjektívne príznaky a objektívne znaky CVD (61, 62). Úroveň dôkazu pre nižšie klinické triedy CVD je síce nízka (hladina C), ale pre klinickú triedu C6, teda vred predkolenia, je úroveň dôkazu najvyššia – teda A. V roku 2016 Cochrane databázový systémový prehľad identifikoval tri randomizované klinické štúdie s celkovým počtom 438 pacientov s diagnózou žilového vredu predkolenia, ktoré porovnávali liečbu so sulodexidom + kompresívnou liečbou so skupinou

pacientov, ktorí mali len kompresívnu liečbu (63). Signifikantne lepšie výsledky sa zistili v skupine pacientov s vredom predkolenia, ktorí okrem kompresívnej liečby dostávali aj sulodexid.

Sulodexid sa ukázal účinný nielen v liečbe primárnej CVD, ale ako predstavila štúdia SURVET, aj v sekundárnej prevencii rekurentného venózneho tromboembolizmu (64). Je dokázaný jeho pozitívny efekt na všetky choroby, pri ktorých dochádza k dysfunkcii endotelu. Klinicky sa potvrdilo, že je účinný nielen u pacientov so žilovým vredom predkolenia, ale aj u pacientov s claudicatio intermittens, ale aj pri tinitu a vaskulárnom vertigu (65). Zvlášť výhodný je u pacientov trpiacich zároveň na chronické žilové ochorenie a periférne artériové ochorenie končatín (66).

Fyzikálna a kompresívna liečba

Sú neoddeliteľnou súčasťou aj v liečbe pacientov s vredom predkolenia. Nedávna štúdia uskutočnená v Londýne sledovala 80 pacientov s vredom predkolenia žilového pôvodu s priemerným vekom 65 rokov. Skupina 20 pacientov, ktorí okrem kompresívnej liečby pravidelne cvičili počas dňa každú hodinu 10-krát dorzálnu a plantárnu flexiu v členkovom kĺbe, mala po troch mesiacoch sledovania výrazne menší vred (pred liečbou bol priemerný medián veľkosti vredu 2,39 cm a po liečbe 0,72) a signifikantne zvýšený parciálny tlak kyslíka v porovnaní so skupinami pacientov, ktorí mali kompresívnu liečbu, ale necvičili, resp. cvičili, ale nemali kompresívnu liečbu (67). Táto štúdia potvrdila, že aj pacienti s pokročilými štádiami CVD profitujú z jednoduchých cvikov zlepšujúcich venózný návrat z dolných končatín.

Záver

Choroby žilového systému dolných končatín nie sú zriedkavé, spôsobujú dlhodobú, často celoživotnú morbiditu. Preto je nevyhnutné, aby diagnostiku a liečbu riadil špecialista (angiológ, cievný chirurg), ktorý má skúsenosti s flebologickou problematikou, je adekvátne prístrojovo vybavený, má možnosť presnej diagnostiky, a tým aj adekvátnej liečby. Liečba CVD musí byť komplexná a celoživotná. Venoaktívne lieky sa po-

užívajú ako prvá línia liečby na zmiernenie subjektívnych ťažkostí a opuchov dolných končatín, u väčšiny pacientov sa používajú súčasne s kompresívnou terapiou, v závažnejších štádiách CVD sa kombinujú s chirurgickou, endovenóznou alebo sklerotizačnou liečbou.

Literatúra

- Štvrtinová V. Zápal a chronické venózne ochorenie. In: M. Ferenčík a kol. Zápal fundamentálny princíp vzniku chorôb. Bratislava: Balneotherma, 2009. 297-209 s.
- Coleridge Smith PD (ed): The management of chronic venous disorders of the leg. An evidence-based report of an international task force. *Phlebology*. 1999;(Suppl. 1):1-126.
- Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. Document developed under the auspices of the European Venous Forum, the International Union of Angiology, the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), the Union Internationale de Phlebologie. *Int Angiol*. 2018;37(3):181-254.
- Beebe HG, Bergan JJ, Bercqvist D, et al: Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *Int Angiol*. 1995;14(2):197-201.
- Partsch H. New refinements in the C1/C2 and C4 classes of the CEAP classification. *Medicographia*. 2004;26(2):182-187.
- Ramelet AA, Perrin M, Kern P, et al. *Phlebology*. 5th Edition. Elsevier Masson SAS: 2008. 566 s.
- Štvrtinová V, Wawruch M. Farmakologická liečba primárneho chronického venózneho ochorenia. *Vaskulárna medicína* 2011, 3, (4): 153-156
- García Benayas E, García Diaz B, Perez G. Calcium dobesilate-induced agranulocytosis. *Pharm World Sci*. 1997;19:251-252.
- Kaufmann P, Torok M, Hanni A, et al. Mechanisms of benzarone and benzobromarone - induced hepatic toxicity. *Hepatology*. 2005;41:925-935.
- Coleridge Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous oedema, ulcers. In: *Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum*. (P. Glociczki, - ed), 3rd Edition, London, UK: HodderArnold, 2009. 359-365 s.
- 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.
- Paysant J, Sansilvestri - Morel P, Bouskela E, et al. 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.
- Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(suppl. 3):211-215.
- 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.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, et al. Venoactive 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.
- Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Document developed under the auspices of the European Venous Forum, the International Union of Angiology, the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), the Union Internationale de Phlebologie, *Int Angiol*. 2014;33(2):208.
- Rabe E, Agus GB, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on

- symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol.* 2015;34(5):428-436.
18. Kirienko A, Radak D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial. *Int Angiol.* 2016;35(4):399-405.
19. Maggioli A, Carpentier P. Efficacy of MPFF 1000 mg oral suspension on CVD C0s-C1- related symptoms and quality of life. *Int Angiol.* 2019;38(2):83-89.
20. Vanhoutte PM. Venous wall and venous disease. In: Return circulation and norepinehrine: an update. (P.M.Vanhoute - ed), Paris, John Libbey Eurotext: 1991.1-15 s.
21. Bouskela E. Microcirculatory responses to Ruscus extract in the hamster cheek pouch. In: Return circulation and norepinehrine: an update. (P.M.Vanhoute - ed), Paris, John Libbey Eurotext: 1991. 207-218 s.
22. Marcelon G, Vanhoutte P. Venotonic effect of Ruscus under variable temperature conditions in vitro. *Phlebology.* 1988;3:51-54.
23. Allaert FA. Combination of Ruscus aculeatus extract, hesperidin methyl chalcone and ascorbic acid: a comprehensive review of their pharmacological and clinical effects and of the pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2016;35(2):111-116.
24. 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.
25. 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.
26. Rabe E, Pannier F. What we have learned from the Bonn Vein Study. *Phlebology.* 2006;13:186-191.
27. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31:105-115.
28. Danziger N. Pathophysiology of pain in venous disease. *Phlebology.* 2008;15(3):107-114.
29. Shoab SS, Porter J, Scurr JH, et al. Endothelial activation response to oral micronised flavonoid therapy in patients with chronic venous disease - a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17:313-318.
30. Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology.* 2005;56(Suppl.1):S21-S24.
31. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology.* 2002;53:245-256.
32. Tsoukanov Yu T, Tsoukanov A Yu, Nikolaychuk A. Great saphenous vein transitory reflux in patients with symptoms related to chronic venous disorders, but without visible signs (C0s), and its correction with MPFF treatment. *Phlebology.* 2015;22(1):18-24.
33. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018;37(2):143-154.
34. Neumann HAM, Partsch H, Mosti G, et al. Classification of compression stockings: report of the meeting of the International Compression Club, Copenhagen. *Int Angiol.* 2016;35:122-128.
35. Štvrtinová V, Šefrának V, Foltán V, et al. Racionálna diagnostika a liečba chronickej žilovej choroby. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 61. metodický list racionálnej farmakoterapie, 17 (7-8), september 2014.
36. Mansilha A, Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systemic review. *Int Angiol.* 2019;38(5):291-298.
37. Bogachev VY. Benefits of MPFF in combination with sclerotherapy. *Phlebology.* 2019;26(2):54-59.
38. Štvrtinová V, Ďurianová J. Chronická venózná insuficiencia a fyzikálna liečba. *Rehabilitácia.* 1988;21(1):37-48.
39. Del Guercio R, Del Guercio L, Colantuoni A, et al. Chronic venous insufficiency, edema and the permeability of the microvascular barrier. *Acta Phlebol.* 2016;17(2):52-57.
40. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res.* 2010;87:262-271.
41. Lee BB, Nicolaidis AN, Myers K, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2016;35(3):236-352.
42. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33(3):212-221.
43. Phillips MN, Jones GT, van Rij AM, et al. Micro-venous valves in the superficial veins of the human lower limb. *Clin Anat.* 2004;17:55-60.
44. Caggiati A, Phillips M, Lametschwandner A, et al. Valves in small veins and venules. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:447-452.
45. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, et al. Failure of microvenous valves in small superficial veins is the key to the skin changes of venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2011;54(6 suppl):62S-69S.
46. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction – a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18:334-338.
47. Štvrtinová V, Ambrózy E, Kriška J. Cyclo 3 fort v liečbe primárnych varixov. *Prakt flebol.* 1995;4(1):12-14.
48. Kakkos SK, Allaert FA. Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2017;36(2):93-106.
49. Rabe E, Partsch H, Hafner J, et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: an evidence based consensus statement. *Phlebology.* 2018;33:163-184.
50. Grenier E, Gehin C, McAdams E, et al. Effect of compression stockings on cutaneous microcirculation: evaluation based on measurements of the skin thermal conductivity. *Phlebology.* 2016;31:101-105.
51. Juenger H. Clinical experiences with pentoxifylline (BL 191) in the treatment of leg ulcers. *Wien Med Wschr.* 1974;124:134-138.
52. Hammerschmidt DE, Kotasek D, McCarthy T, et al. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor. *J Lab Clin Med.* 1988;112:254-263.
53. Štvrtinová V. Účinky agapurinu pri poruchách mikrocirkulácie. *Lek Obz.* 2001;50(9):277-280.
54. Jull AB, Arroll B, Parag V, et al. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001733.
55. Štvrtinová V. Pentoxifylín v liečbe chronickej žilovej insuficiencie. *Prakt flebol.* 1999;8(3):131-134.
56. 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.
57. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis with adjunctive therapy with micronised purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30:198-208.
58. Andreozzi GM. Role of sulodexide in the treatment of CVD. *Int Angiol.* 2014;33(3):255-262.
59. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014;33(3):243-254.
60. Urbanek T, Krasinski Z, Suminska-Jasinska K, et al. Sulodexide reduces the inflammatory reaction and senescence of endothelial cells in conditions involving chronic venous disease. *Int Angiol.* 2016;35(2):140-147.
61. Flota Cervera LF, Frati Munari AC, Velázquez Herrera AE, et al. Chronic venous disease treated with sulodexid: a survey among primary care physicians in Mexico. *Inr Angiol.* 2017;(6):36:558-564.
62. Cocceri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2018;8:49-65.
63. Wu B, Lu J, Yang M, et al. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* 2016;6: Art No CD010694
64. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation.* 2015;132(20):1891-1897.
65. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol.* 2014;33(3):229-235.
66. Štvrtinová V. Klinická patofyziológia, diagnostika a farmakologická liečba chronickeho venózneho. *Vaskulárna medicína.* 2017;9(1):7-12.
67. Mutlak O, Aslam M, Stanfield N. The influence of exercise on ulcer healing in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 2018;37(2):160-168.
68. Blume J, Langenbahn H, De Champvallins M. Quantification of oedema using the volumeter technique. *Phlebology.* 1992;7(suppl 2):37-40.

Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

I. interná klinika LF UK
Mickiewiczova 13, 813 69
Bratislava
vierastvrtinova@centrum.sk

