

# Chronické žilní onemocnění – napínávací detektivka pro lékaře, pacienty i farmaceuty

Júlia Černohorská

Dermal Centre Mělník

Chronické žilní onemocnění (CVD) se řadí mezi civilizační nemoci. Na patofyziologii se podílí zejména žilní zánět, který způsobuje poškození a nedomykavost chlopní, čím dochází k morfologickým a funkčním změnám v žilách a rozvoji žilního refluxu, který vede k prohlubování žilní hypertenze. CVD je souborem různých klinických projevů, se kterými se pacienti obrací jak na lékaře, tak na lékárníky. Vzhledem k jeho progresivnímu charakteru má smysl začít s adekvátní léčbou co nejdříve. K léčebným postupům patří kompresivní punčochy nebo správně naložená elastická obinadla, změna životního stylu, užívání venofarmak a aplikace prostředků k lokálnímu ošetření kůže. Důležitou roli sehrávají i chirurgické metody. Pouze spojením vlivu lékařů a farmaceutů na pacienty s CVD, jejich edukací a motivací k dodržování doporučených léčebných postupů, dokážeme snížit vysoké procento neléčených pacientů s CVD, oddálit progresi žilního onemocnění a snížit prevalenci vyšších stadií tohoto onemocnění.

**Klíčová slova:** chronické žilní onemocnění, venoaktivní léky, kompresivní terapie.

## Chronic venous disease – detective story for doctors, patients and pharmacists

Chronic venous disease (CVD) is among civilization diseases. The pathophysiology is mainly venous inflammation, which causes damage and valve regurgitation, giving rise to morphological and functional changes in the veins and venous reflux development, which leads to increasing venous hypertension. CVD is a set of different clinical manifestations, the patient turns both to physicians and to pharmacists. Due to the progressive character of it is reasonable to start with adequate treatment as soon as possible. The treatments include compression stockings or elastic bandages, lifestyle changes, use of drugs and application of local treatment. Surgical methods play important role. By combining efforts of physicians and pharmacists to patients with CVD, educating and motivating them to adhere to recommended treatments, we can reduce the high percentage of untreated patients with CVD, delay the progression of venous disease and reduce the prevalence of higher stages of this disease.

**Key words:** chronic venous disease, venoactive drugs, compression therapy.

CVD je zkratka pro chronické žilní onemocnění, která pochází z anglického Chronic Venous Disease. Tímto termínem jsou definovány morfologické a funkční změny žilního systému dlouhodobého trvání, které se projevují subjektivními příznaky a/nebo objektivními projevy poukazujícími na potřebu vyšetření a léčby.

Jedná se o onemocnění, které nastupuje zpravidla v dospělosti a je víceméně progresivní. CVD je stav, kdy z různých důvodů dochází ke zhoršení nebo selhání funkce chlopní hlubokých nebo povrchových žil (1). O žilní nedostatečnosti CVI (insuficienci) hovoříme tehdy, když poško-

zené žíly dolních končetin nejsou schopny plnit svoji funkci a dochází k jejich morfologickému i funkčnímu poškození.

V roce 2010 proběhla ve 23 zemích světa mezinárodní observační prospektivní studie (Vein Consult Program), které se zúčastnilo 6 232 praktických lékařů a bylo vyšetřeno 91 545 pacientů (2). Celosvětový výskyt CVD byl nalezen až u 83,6 % vyšetřovaných pacientů, z toho 63,9 % pacientů v rozmezí stadia C1 až C6 (podle CEAP klasifikace), a 19,7 % pacientů ve stadiu C0s. Tito pacienti byli častěji muži, a to bez ohledu na věk a geografické zóny. Stadia C1-C3 byla zjištěna

s častějším výskytem u žen, a to bez ohledu na zemi, ve které studie probíhala, výskyt těžších stadií C4-C6 se nelišil mezi muži a ženami. Rozdělení CVD do stadií podle mezinárodně uznávané CEAP klasifikace je uvedeno v tabulce.

Tento celosvětový průzkum svědčí o tom, že CVD je globální problém a postihuje značnou část populace po celém světě. Tyto údaje podtrhují důležitost screeningu CVD i mezi našimi pacienty a edukaci lékařů i farmaceutů v diagnostice a léčbě tohoto onemocnění.

V roce 2012 proběhl v České republice epidemiologický průzkum onemocnění žil na dolních

**Tab. 1.** Klinická stadia CVD podle CEAP klasifikace (C = klinická klasifikace, E = etiologická klasifikace, A = anatomická klasifikace, P = patofyziologická klasifikace)

Klinické stadium CVD	Klinické projevy
C0	žádné viditelné nebo hmatatelné známky žilního onemocnění
C0s (v případě subjektivních obtíží, jinak je determinanta „a“ v případě asymptomatického průběhu)	žádné viditelné nebo hmatatelné známky žilního onemocnění, ale subjektivní pocity těžkých nohou, pocity neklidných nohou, otoky, noční křeče
C1	teleangiektázie nebo/a retikulární varixy
C2	uzlovité varixy
C3	otoky dolních končetin
C4	kožní změny u žilního onemocnění (hyperpigmentace, lipodermatoskleróza, žilní ekzém)
C5	kožní změny, vyhojené ulcerace
C6	kožní změny, aktivní ulcerace

končetinách, který se prakticky ztotožnil s výsledky celosvětového sledování (3). Průzkum proběhl v 80 centrech a vyšetřeno bylo 1 562 pacientů. Ze statistického zpracování vyplynulo, že 8 z 10 pacientů má alespoň jeden příznak CVD. Ale i další výsledky byly zajímavé. Téměř polovina zkoumaných osob měla 3 a více příznaků. Bylo zjištěno, že počet příznaků roste s věkem a také s počtem rizikových faktorů a že ženy mají více příznaků než muži. Alarmující bylo množství neléčených pacientů s projevy CVD. Až 25 % pacientů se zjištěným CVD nebylo vůbec léčeno. Tento průzkum potvrdil progredující charakter CVD.

## CVD jako detektivka

Chronické žilní onemocnění má pestrou klinickou manifestaci. Od různých nezávažných subjektivních obtíží, přes většinou esteticky nepřijatelné mikrovarixy a výraznější kožní komplikace až k život ohrožující flebotrombóze s rizikem plicní embolie.

A proč toto onemocnění nazýváme detektivkou? Většina pacientů na úplném začátku, někdy už kolem 20. roku života, může pociťovat v odpoledních a večerních hodinách těžké nohy, otoky kolem kotníků, v noci křeče, kvůli kterým se probudí. Tyto obtíže bývají závislé na povolání pacientů, jejich genetické výbavě, způsobu života, velmi podstatná je jejich tělesná hmotnost a životospráva. Pocity těžkých nohou i otoky většinou odezní po elevaci dolních končetin nebo po nočním spánku, kdy jsou dolní končetiny v horizontální poloze a není na ně vyvíjen hydrostatický tlak podmíněný gravitací. Pokud takový pacient přijde na vyšetření v odpoledních hodinách, vyšetřující lékař pravděpodobně mnoho nezjistí. Je-li žíla podezřelá jako insuficientní, je povinností vyšetřujícího sonografisty manévry retrográdní tok ozřejmit. Pokud při správně provedených vyšetřovacích

manévrech neozřejmí reflux, nebude se jednat o CVI. Pokud nejsou manévry provedeny, není pacient řádně vyšetřen.

Toto výše popsané stadium se označuje dle CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění jako nulté stadium C0s – pacient nemá žádné viditelné známky žilního onemocnění, ale udává subjektivní obtíže – bolest, pocity těžkých nohou, pocit oteklých nohou, pocity napětí v nohou, křeče (proto malý index „s“ u C0 označující přítomnost symptomů) (3). Pro lékaře i pro pacienta se jeho stesky stávají detektivkou, která často končí buď bagatelizováním pocitů pacienta, v horším případě pocitem lékaře, že pacient simuluje. Tento problém se pokusil ozřejmit doktor Tsoukanov v zajímavé studii, který ve stadiu C0s zjistil u některých pacientek přítomný večerní reflux. Tento pojmenoval jako „tranzitorní – přechodný reflux“ (4).

Tato i další studie se věnovaly významu užívání venofarmak již v tomto stadiu CVD (5, 6). Vyplynulo z nich, že léčba MPFF chrání strukturu chlopní před dalším poškozením, zmírňuje reflux, zmenšuje průměr VSM (vena saphena magna) a eliminuje přechodnou nedomykavost chlopní. Prokázání přítomnosti tranzitorního refluxu v prvních stádiích žilního onemocnění by mohlo být nalezením viníka obtíží, které popisovali pacienti a které byly lékaři těžko uchopitelné.

A jakou roli v tomto stadiu sehrávají farmaceuti? Pacienti se mohou dostavit do lékárny s požadavkem na odstranění nočních křečí. Po krátkém rozhovoru s pacientem a při podezření na tranzitorní reflux by měl být pacient poučen o možnosti výskytu žilního onemocnění a měl by být odeslán do odborné ambulance k podrobnějšímu vyšetření.

Další „hra na detektivy“ nastává, pokud pacient navštíví lékárnu s požadavkem o zakoupení kompresivních obinadel kvůli otoku. Tady je na

místě pátrat po příčině vzniku otoku a v případě nejistoty pacienta odeslat na podrobnější vyšetření. V případě, že se pacient léčí s žilním onemocněním a otok je žilního původu (stadium C3), nezbytnou součástí jeho léčby je adekvátní kompresivní terapie. K té se používají výhradně obinadla s krátkým tahem (např. Ideal, Idealflex, Lenkideal, Pütter, Raucodur® Kohäsiv), nebo v udržovací fázi kompresivní punčochy II. kompresní třídy. O tom, že lékaři i farmaceuti musí být nejen dobří detektivové, ale i psychologové, svědčí stesky pacientů, kterým musí každý den čelit. V případě kompresivních punčoch jsou to nejčastěji nevhodná velikost, barva, neschopnost punčochy navléct. Jako řešení můžeme pacientům doporučit pomůcky na navlékání kompresivních punčoch (např. Eureka, nebo ANNA). Díky těmto pomůckám není navlékání kompresivních punčoch noční můrou pacientů s žilním onemocněním, zejména ve vyšším věku, ale stává se příjemnou každodenní rutinní událostí. Pacient by měl být také informován o typech kompresivních punčoch, způsobu navlékání a zejména by měl mít správnou velikost. Také je důležité zdůraznit nutnost jejich každodenního nošení.

V případě posledního stadia C6 – zejména menšího bércového vředu – pacienti často navštěvují lékárny s požadavkem na prostředky, kterými ránu zahojí. V dnešní době máme k dispozici řadu vynikajících prostředků vlhké terapie, které významně zkracují dobu léčení. Pokud se v nich zorientujeme, dokážeme díky těmto materiálům „ušít léčbu“ přímo na míru každého pacienta. Tyto moderní terapeutické materiály splňují požadavky na tzv. vlhké hojení ran. Procesy hojení, granulace a epitelizace probíhají správně ve vlhkém prostředí. Prostředky vlhké terapie tedy udržují přiměřenou vlhkost v ráně, stabilní teplotu, pH a výměnu plynů, dají se přizpůsobit velikosti a tvaru rány, ovlivňují bakteriální zátěž v ráně a jsou bariérou proti infekci. Tyto materiály jsou vysoce efektivní. Jeden materiál je schopen zajistit několik podmínek příznivých pro hojení rány zároveň. Ideálně je netoxický, nesenzibilizující, ekonomicky dostupný a má komplexní účinek (23). K tomu, abychom ránu správně hojili, potřebujeme znát její etiologii. Od toho se odvíjí strategie léčby nehojících se ran. A to je důvod, proč by pacient s ránou, která se nehojí více než 4 týdny, měl být odeslán do odborné ambulance pro nehojící se rány.

## Kdo může CVD trpět?

Chronickým žilním onemocněním trpí 50–85 % populace. Udává se, že první příčku obsazují ženy, a to až v 50 % výskytu CVD, u mužů je to zpravidla o 20 % méně (7). Jedná se sice o onemocnění s nízkou mortalitou, ale poměrně vysokou morbiditou, vedoucí v 10–15 % k pracovní neschopnosti. Vzhledem k jeho pozvolnému průběhu, není-li toto onemocnění léčeno, může končit až vznikem bérčového vředu. Pacienti v tomto stadiu již neřeší pouze bolest, ale i nepříjemný zápach, nutnost ošetřování těžce se hojící rány, výraznou sekreci, a to může vést k jejich sociální izolaci a vyhýbání se společnosti (8).

## Genetika a CVD

Genetická predispozice, těhotenství, ženské hormony, obezita a další vnější i vnitřní faktory mohou vést k rozvoji žilní hypertenze a následně k rozvoji CVD. Děti, jejichž oba rodiče měli křečové žíly, budou tímto onemocněním trpět s 89 % pravděpodobností (9). Pokud je navíc příčinou křečových žil zděděná dispozice, objevují se varixy dříve, už mezi 20. až 30. rokem života. Dokonce bylo zjištěno, že z pohledu vzniku CVD je nejrizikovější krevní skupina A (9).

## Patofyziologie a CVD

Chronická žilní choroba se rozvíjí jako důsledek stázy krve v žilním řečišti, která je příčinou rozvoje žilní hypertenze (10). Příčinou stázy krve může být primární insuficience chlopní povrchového a hlubokého žilního systému, insuficience distálních perforátorů, posttrombotické změny chlopní hlubokého žilního systému, ale také nedostatečná funkce svalové pumpy nebo zevní komprese žil (obstrukce tumorem, retroperitoneální fibróza, těhotenství) (10). V důsledku žilní hypertenze dochází ke spuštění kaskády patofyziologických změn v oblasti mikrocirkulace, kterým odpovídají specifické příznaky chronické žilní choroby. Na patofyziologii CVD se tedy podílí žilní hypertenze, která vyvolává v žilních stěnách poškození s následnou zánětlivou aktivací leukocytů. To vede k poškození chlopní, čímž se stávají insuficientní. Vzniká reflux a žilní hypertenze se prohlubuje. V průběhu tohoto procesu dochází po adherenci leukocytů k remodelaci žilní stěny, jejímu oslabení a snížení schopnosti reagovat na zvýšenou zátěž (1, 5). Žilní stěna při dlouhodobě přetrvávajícím refluxu a hypertenzi

není schopna plnit své mechanické vlastnosti a dochází ke vzniku začarovaného kruhu (5).

## Bolest u CVD

Pro žilní onemocnění je typická bolest v lýtkách, nártách nebo jiných částech dolních končetin a tuto bolest udává 40–60 % nemocných (1, 11). Pacienti popisují zejména pocity pálení a také pocity tlaku. Tato bolest nejčastěji následuje po zátěži, tedy dlouhém stání či sezení se svěšenými končetinami. Úlevovým manévrem je elevace končetin. Této bolesti se pacient snaží předcházet i zapojením svalové pumpy a popocházením. Zaměnění za bolest u arteriálních chorob (ty vynikají v noci, v klidu nebo jako klaudikace při chůzi a na elevaci reagují zhoršením) by mělo potenciálně katastrofické následky.

Je experimentálně i klinicky prokázáno, že klíčovou roli v rozvoji objektivních i subjektivních obtíží hraje zánětlivá reakce, která je přítomna již od samotného začátku CVD (11). Tuto bolest lze ovlivnit pomocí venoaktivních látek – léků zejména rostlinného původu, které mají řadu účinků na žilní i lymfatický systém. Z této skupiny má nejvyšší míru doporučení podle počtu randomizovaných a kontrolovaných studií MPFF® (12, 13).

## Léčebné metody CVD

Základem léčby CVD jsou konzervativní nebo chirurgické metody.

Konzervativní terapie zahrnuje venofarmaka, kompresivní elastické pomůcky nebo krátkotahná obinadla a režimová opatření a provází všechna stadia CVD. Některá doporučení týkající se změny životního stylu mohou být u pacientů nepopulární a těžko realizovatelná. Zejména pokud se jedná o významnou redukci nadváhy a zařazení vhodných a pravidelných sportovních aktivit. V případě CVD k nim patří např. chůze, cyklistika, plavání. Důležitá je také dostatečná edukace pacientů a jejich rodinných příslušníků o podstatě žilního onemocnění a jeho terapii. Účinnost léčby CVD je totiž zcela závislá na dostatečné compliance pacientů ke všem doporučeným postupům, které eliminují nebo snižují rizikové faktory vzniku chronického žilního onemocnění.

Kromě klasických operačních metod máme dnes k dispozici velmi elegantní chirurgické metody. Patří k nim např. použití laseru, radiofrekvence nebo chemicko-mechanická ablace a no-

vinka – žilní lepidlo, nebo použití páry. Pacient odchází po těchto zákrocích domů a druhý den je schopen se zařadit do běžného pracovního procesu. Podmínkou dobré účinnosti těchto metod je precizní nošení kompresivních punčoch po dobu minimálně čtyř týdnů, užívání venoaktivních léků a dodržování režimových opatření. Užívání MPFF® před a po semi/in vazivním zákroku má prokazatelný aditivní efekt k vlastnímu operačnímu výkonu – zmírňuje pooperační bolest a s tím spojené užívání analgetik, zmenšuje plochu pooperačního hematomu, zmírňuje možné kožní komplikace po zákroku, zlepšuje kvalitu života pacienta a urychluje jeho návrat k běžným denním aktivitám (14–18). Pacienti by měli být po operačním výkonu edukováni o režimových opatřeních a možnostech komprese (např. v letním období podpurné kompresní punčochy nebo alespoň podkolenky I. kompresní třídy) a nutnosti pokračování v léčbě venoaktivními léky. Podle některých autorů by neměl být srovnáván účinek venoaktivních léků a běžně dostupných doplňků stravy (19, 20).

Podle posledního průzkumu, který proběhl v r. 2013–2014 v České republice na téměř 8 000 pacientech, bylo zjištěno, že farmakologická léčba je pacienty nejlépe tolerovanou (21). Pacienti udávali výrazné zmírnění příznaků CVD a také zlepšení kvality jejich života při nasazení komplexní a kombinované léčby. Nejvyšší adherenci měli pacienti k farmakoterapii, a to přibližně v 90 %, na druhém místě byla ochota udělat změny ve svém životě a dodržovat doporučená režimová opatření. Pacienti měli tendenci k nenosení kompresivních punčoch, a to z mnoha různých důvodů, pouze 30 % pacientů předepsané kompresivní punčochy nosilo (21). Obdobné údaje zjistili i kolegové z jiných zemí. Např. v Itálii jejich studie ukázala, že terapie kompresivními punčochami zlepšila kvalitu života pacientů s CVI (chronická žilní insuficience), ale jejich aplikace byla výrazně nižší než byla dle epidemiologických studií výskytu CVI potřeba (22).

## CVD a role farmaceutů

Vzhledem k tomu, že žilní onemocnění doprovází řada kožních příznaků, jako např. hyperpigmentace, suchá kůže, lipodermatoskleróza a atrophie blanche, ale také svědění, pocity unavených nohou, křeče a otoky (23), pacienti často hledají první pomoc v lékárně. Jako nejdůležitější vidím v tomto případě roli

farmaceutů v poučení o možné souvislosti s žilním onemocněním, vysvětlení nutnosti vyšetření v ambulanci praktického lékaře, kožního nebo cévního lékaře. Další klíčovou informací pro pacienta s lékaři diagnostikovaným CVD je používání správné každodenní a celodenní zevní komprese. V léčebné fázi se používají kompresní bandáže pomocí krátkotahných obinadel, v pozdější udržovací fázi mohou lékaři předepsat kompresivní punčochy (9). Aby byla léčba otoků účinná, musí být komplexní, a tak ke kompresní léčbě patří i léčba otoku účinnými léky, dodržování režimových opatření a případně přístrojová lymfodrenáž. Vzhledem k tomu, že příčinou otoku nemusí být pouze CVD, nesmírně důležité je zjištění etiologie otoků v odborné ambulanci. Hemosiderinové pigmentace, stasis dermatitis a další kožní projevy patří do ambulance kožního lékaře. Experimentální používání různých masťů může vést ke zhoršení lokálního nálezu, rozvoji kontaktní dermatitidy nebo mikrobiálního ekzému až bérčového vředu. Až ve chvíli, kdy má pacient diagnostikováno žilní onemocnění, je úlohou lékárníků pomoci pacientovi zorientovat se v dostupných

lokálních i celkových přípravcích, zdůraznit rozdíly mezi doplňky stravy a kvalitními venoaktivními léky, zorientovat pacienta v kompresivních obinadlech a punčochách. V dnešní době je sortiment kompresních punčoch velký a lékárník mnohdy supluje i prodejce zdravotních pomůcek. Lékárník by tedy měl být i průvodcem ve volbě materiálů a dalších součástí použitých tkanin, např. podat informace o vyšším podílu bavlny nebo obsahu nanočástic stříbra atd.

Pouze společnými silami dokážeme snížit vysoké procento neléčených pacientů s CVD a pouze společným postupem dokážeme oddálit progresi žilního onemocnění a snížit prevalenci vyšších stadií tohoto onemocnění.

## Závěr

CVD má progresivní charakter, a proto má smysl podchytit tyto pacienty a začít intervencí co nejdříve. Je třeba pátrat po subjektivních příznacích i po objektivních známkách a využít všechny kontakty s pacienty k edukaci a zahájení včasné léčby. Je dobré si uvědomit, že reverzibilní reflux přechází v průběhu neléčeného CVD v ireverzibilní vlivem zhoršujících

se zánětlivých změn. Kombinovaná léčba venoaktivními léky, kompresivními punčochami a režimovými opatřeními se pro nás lékaře, farmaceuty i pro pacienty stává spolehlivým partnerem již od prvního stadia a řeší zásadní příčinu žilního onemocnění.

Léčba žilního onemocnění musí být tudíž zahájena co nejdříve a měla by být celoživotní. Cílená systémová léčba venofarmakem, který jsou pacienti z dostupných metod ochotni nejlépe akceptovat, může prokazatelně zpomalit progresi CVD. Velký význam má správná edukace pacientů o nutnosti nošení kompresivních punčoch a vysvětlování jejich významu v léčbě žilního onemocnění a také motivování pacientů k dodržování režimových opatření.

Jako nejpodstatnější se mi jeví rozpoznání žilního onemocnění a nepodceňování subjektivních obtíží pacientů. Má-li pacient pozitivní rodinnou anamnézu, je nutné jej podrobně vyšetřit, poučit a upozornit na rizikové faktory a vývoj tohoto onemocnění. Velmi důležitou roli v tomto procesu a v komunikaci se hrají jak lékaři, tak farmaceuti, kteří jsou mnohdy prvními odborníky, které pacient vyhledá.

## LITERATURA

1. Pirk M. Současné možnosti léčby chronické žilní nemoci pohledem žilního chirurga aneb Co by si mohl praktický lékař přečíst, než odešle pacienta k chirurgovi, Servier, 2015.
2. Rabe E, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *International Angiology* 2012; 31(2): 105–115.
3. Vojtíšková J. Czech Vein Program – výsledky epidemiologického programu. *Praktická flebologie* 2012; 21: 8–13.
4. Tsoukanov YT, Tsoukanov AY, 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. *Phlebolympology*. 2015; 22(1): 18–24.
5. Takase S, et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 28: 484–493.
6. Pascarella L, Lulic D, Penn AH, et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 35(1): 102–110.
7. Carpentier PH, et al. Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg*. 2004; 40: 650–659.
8. Slonková S, Vašků V. Kvalita života, sociálně-ekonomické aspekty bérčových vředů a nové možnosti celkové terapie. *Dermatologie pro praxi*. 2014; 8(3): 89–92.
9. Boisseau MR. Chronic venous disease and the genetic influence. *Phlebolympology*. 2013; 21(2): 100–109.
10. Navrátilová Z. Role venofarmak v terapii chronické žilní choroby. *Medical Tribune*. 2014; 11.
11. Pospíšilová A, Hakl M. Bolest dolních končetin – žilní příčiny. *Acta medica*. 2015; 8: 3–6.
12. Nicolaides AN, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2014; 33(2): 87–208.
13. Perrin M. Efficacy of vasoactive drugs in primary chronic venous disease survey of evidence, synthesis, and recommendations. In: Bergan JJ, Bunke N (eds) et al. *The Vein Book*. 2nd ed. Oxford University Press. 2014: 514–527. ISBN 978-0-19-539963-9.
14. Pokrovsky AV, Saveljev VS, 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). *Phlebolympology*. 2008; 15(2): 45–51.
15. Veverková L, Jedlická V, Wechsler J, et al. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebolympology*. 2006; 13(4): 181–220.
16. Pitsch F. Benefit of Daflon 500mg in combination with sclerotherapy of teleangiectasias of the lower limbs: results from the SYNERGY and SATISFY surveys. *Phlebolympology*. 2011; 19(4): 182–187.
17. Bogachev VY, Golovanova OV, Kuznetsov AN, et al. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from DECISION study. *Phlebolympology*. 2013; 20(4): 181–187.
18. Crebassa V, Karihuol J. Micronized Purified Flavonoid Fraction Treatment Improves Cutaneous Outcomes and Patient's Satisfaction with Sclerotherapy for Superficial Varicosities. *Int Angiol*. 2013; 32(5 Suppl 1): 105.
19. Hnátek L. Terapeutický potenciál mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF) diosminu a hesperidinu v rámci léčby chronického žilního onemocnění. *Vnitřní lékařství*. 2015; 61(9): 807–814.
20. Végh V. Doplňky stravy vs. léčivé přípravky – praktické a právní aspekty. *Praktická flebologie*. 2012; 21: 3–7.
21. Suchopár J, Prokeš M. Léčebné metody užívané u nemocných s chronickým žilním onemocněním a adherence pacientů k těmto metodám v běžné klinické praxi v ČR, *Practicus*, 2015; 14(7): 12–17.
22. Andreozzi GM, et al. Effects of elastic stocking on quality of life of patients with chronic venous insufficiency An Italian pilot study on Triveneto Region. *International Angiology*. 2005; 24(4): 325–329.
23. Navrátilová Z. Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin. *Dermatologie pro praxi*. 2015; 9(4): 157–161.
24. Stryja J, et al. Repetitorium hojení ran 2, Geum. 2011: 261–263. ISBN 978-80-86256-79-5.