

Výhody podávání venofarmak při chirurgickém nebo nitrožilním ošetření křečových žil

MUDr. Robert Vlachovský, Ph.D.

II. chirurgická klinika, Centrum cévních onemocnění, FN u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Křečové žíly dolních končetin lze chirurgicky léčit tradiční operací nebo pomocí miniinvasivních nitrožilních technik. Zkoumali jsme, zda venofarmaka používaná v léčbě chronického žilního onemocnění (CVD) poskytují výhody pacientům absolvujícím tyto výkony a zotavujícím se z nich. Provedli jsme review dostupné literatury, abychom identifikovali klinické studie zkoumající užití venofarmak před, v průběhu nebo po chirurgickém a endovenózním výkonu nebo po sklerotizaci. Identifikovali jsme pět klinických studií zkoumajících tyto účinky. Všechny studie uváděly použití mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF); v jedné studii byl také použit sulodexid. Tři studie publikovaly významně menší pooperační bolest u pacientů s léčbou MPFF, dvě studie udávaly významné snížení pooperačního krvácení při léčbě MPFF. Tři studie pak ukazovaly na větší ústup symptomů CVD při léčbě MPFF. Léčba venofarmaky pomáhá snížit pooperační bolest, krvácení a příznaky specifické pro CVD. Jsou zapotřebí nové randomizované studie, které jednoznačně prokáží zmiňované výhody a přínosy.

Klíčová slova: křečové žíly, chronické žilní onemocnění, operace žil, nitrožilní intervence, skleroterapie, venofarmaka.

Venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins

Lower limb varicose veins can be treated with endovenous ablation procedures or with minimally invasive open techniques. We investigated whether venoactive drugs used to treat chronic venous disease (CVD), provide benefits to patients undergoing or recovering from a varicose vein procedure. We conducted a systematic review of the literature to identify clinical trials investigating venoactive drugs therapy before, during, or after a surgical, endovenous, or sclerotherapy procedure for varicose veins. We identified five clinical trials investigating the effects of venoactive drugs on recovery after interventions. All studies reported the use of micronized purified flavonoid fraction (MPFF), in one study, sulodexide was also used. Three studies reported significantly less post-procedural pain with MPFF treatment, two studies reported significant reductions in post-procedural bleeding with MPFF treatment. Three studies reported greater symptomatic improvement with MPFF treatment. Venoactive drugs therapy may help reduce post-procedural pain, hemorrhage, and CVD specific symptoms. New randomized studies are needed to clearly demonstrate the benefits and advantages mentioned above.

Key words: varicose veins, chronic venous disease, varicose veins surgery, endovenous procedures, sclerotherapy, venoactive drugs.

Křečové žíly dolních končetin jsou viditelnou a poměrně běžnou manifestací chronického žilního onemocnění (CVD) a jsou známkou abnormální žilní cirkulace. Symptomy CVD se nejčastěji projevují jako žilní bolesti různé intenzity, pocity těžkých a unavených nohou, brnění, pálení nebo noční křeče, ale i pocity napětí, tíhy a svědění. Symptomy představují jeden z hlavních důvodů vyhledání lékařské péče, kterou pacienti vyžadují jak kvůli ústupu nebo zmírnění příznaků, tak také z estetického

hlediska (1). Varixy různé závažnosti (od metliček až po kmenové varikozity) má téměř 40 % nemocných s CVD (1, 2), ale kromě varikozit jsou příznačné i otoky a kožní změny jako je ekzematizace, hyperpigmentace, bílá atrofie nebo lipodermatoskleróza. Nejpokročilejší stadium onemocnění představují žilní bércové vředy (1). Onemocnění se vyvíjí v důsledku chronické žilní hypertenze, která je spojena s inkompetencí žilních chlopní, refluxem a hromaděním žilní krve v dolních končetinách. V pozadí jsou pře-

devším genetické vlivy, ale za rizikové faktory se považuje také věk, ženské pohlaví, obezita, těhotenství a vlivy prostředí, například dlouhodobé stání nebo sezení a nevhodná dieta (1–6). Chronická žilní hypertenze a distenze žilní stěny vyvolávají patologický zánětlivý cyklus, který zahrnuje endoteliální aktivaci, adherenci a aktivaci leukocytů a uvolnění prozánětlivých cytokinů a mediátorů (2, 6). Výsledný chronický zánět vede k poškození a remodelaci žilní stěny, k dysfunkci žilních chlopní, ke snížení žilního



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Robert Vlachovský, Ph.D.
robert.vlachovsky@fnusa.cz, II. chirurgická klinika, Centrum cévních onemocnění,
FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(2): 123–127
Článek přijat redakcí: 12. 1. 2021
Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2021

Obr. 1. Strippovaná vena saphena magna (VSM) ve svém celém průběhu, příklad klasického operačního řešení



Obr. 2. Periprocedurální fotografie z endovenózního ošetření křečových žil pomocí laseru (EVLA)



tonu a narušení žilní cirkulace, což vede k další progresi onemocnění.

Křečové žíly jsou běžné ve většině kultur a geografických regionů. Ačkoli jejich prevalence se liší, je obecně vyšší u žen než u mužů, a nejvyšší zastoupení má onemocnění v západních zemích. V nedávné studii s více než 77 000 pacienty v Evropě, Latinské Americe a Asii byla prevalence křečových žil (třída CEAP C2 nebo vyšší) 45,3 % u žen a 34,5 % u mužů (5). Tak vysoká prevalence již vyvolává nejen zájem, ale i obavy zdravotnických systémů a poskytovatelů péče v jednotlivých zemích. Spolu s nárůstem počtu starších a obézních dospělých v populaci se v příštích desetiletích očekává další nárůst počtu pacientů, kteří vyžadují léčbu křečových žil (7). Závažnost tohoto onemocnění je dána nejen množstvím postižených, ale i socioekonomickými důsledky léčby těžších stadií. Nejedná se v žádném případě jen o estetický problém, protože CVD výrazně zhoršuje kvalitu života, a zejména v pokročilých stadiích choroby nemocné jejich potíže výrazně obtěžují.

Konzervativní léčba křečových žil pomocí kompresních punčoch a ověřených venofarmak (VAD) může poskytnout úlevu od přízná-

ků a zlepšit kvalitu života (9). Pro pacienty, kteří vyžadují invazivní léčbu, je k dispozici řada chirurgických nebo endovenózních výkonů, jak je ilustrováno v tabulce 1 (8, 9).

Tradiční chirurgické operace

Klasický chirurgický postup v léčbě křečových žil spočívá ve vysoké ligaci (přerušení junkcí a podvaz větvi) a odstranění (strippingu) postižených safén (obrázek 1). I když je tento postup účinný, může být pooperačně relativně bolestivý, a je spojen s relativně dlouhou dobou rekonvalescence.

Nitrožilní tepelná a netepelná ošetření

Tepelná ablace spočívá v ireverzibilní destrukci žilní stěny intraluminálním zahříváním a zahrnuje několik technik, jako je například endovenózní laserová ablace (EVLA) (obrázek 2), radiofrekvenční ablace (RFA) nebo ablace pomocí páry (9). U všech těchto technik se dodává teplo do žilní stěny pomocí kátrétru pod kontrolou ultrazvuku a liší se pouze způsobem, jakým se teplo uvnitř žíly vytváří. Mezi netepelná nitrožilní ošetření patří mechanicko-chemická ablace nebo ošetření po-

mocí žilního lepidla. U těchto metod se jedná o mechanické nebo chemické poškození žilní stěny (případně kombinaci těchto efektů) nebo o aplikaci cyanoakrylátu do lumen žíly.

Vzhledem k méně invazivní povaze zákroku mají pacienti léčení nitrožilními technikami méně bolesti po zákroku, vracejí se rychleji do práce a mají většinou méně pooperačních komplikací (např. poškození nervů) než ti, kteří jsou léčeni klasickým chirurgickým způsobem (9, 10).

Skleroterapie

Křečové žíly a teleangiektázie lze léčit také pomocí tekutinové nebo pěnové sklerotizace, při které se do žíly aplikuje sklerotizující látka (tetradecylsulfát sodný nebo polidocanol) vyvolávající spasmus a následně trvalé uzavření žíly (11). U pěnové sklerotizace je účinná látka smíchána se vzduchem. Pěna lépe vyplňuje žílu, vytlačuje krev a zlepšuje kontakt mezi detergentem a žilním lumen. Po léčbě pacienti obvykle nosí krátkotahná elastická obinadla nebo kompresní punčochy po dobu 2–3 týdnů. Zotavení je rychlé, většina pacientů se vrací do práce a obvyklých činností do 1 až 2 dnů po zákroku a trombotické komplikace jsou vzácné. Mezi přechodné lokální nežádoucí účinky patří hyperpigmentace (10–30 % případů), teleangiektatický matting (15–20 % případů) a nečasté poškození nervů, které většinou ustoupí do 6 měsíců (12).

Venofarmaka

Venofarmaka představují rozmanitou skupinu látek, z nichž většina je rostlinného původu, a mohou mít celou řadu různých účinků na žilní systém (8, 13–16). Tato léčiva, jako je například mikronizovaná purifikovaná flavonoidní

Tab. 1. Stručný přehled současných metod k ošetření křečových žil

Nitrožilní ošetření miniinvazivní ambulantní ošetření bez hospitalizace a celkové anestezie hrazeno pacienty	Tradiční operace výkon za hospitalizace v celkové anestezii obecně delší rekonvalescence hrazeno z veřejného zdravotního pojištění
Termální ■ laser (EVLA) ■ radiofrekvence (RFA) ■ pára	■ crossectomie a stripping ■ flebektomie
Netermální ■ mechanicko-chemická ablace ■ žilní lepidlo ■ skleroterapie	

frakce (MPFF), ruscus, hydroxyethyl rutosidy a kalcium dobesilát mají protizánětlivé účinky a zlepšují žilní tonus. Mohou významně snížit žilní bolest, pocity těžkých nohou, otoky, křeče a další nepříjemné symptomy pacientů s CVD, a tak zlepšit kvalitu života pacientů (7, 8).

S ohledem na tyto známé účinky venofarmak u pacientů s CVD nás zajímalo, zda také periprocudurální podávání těchto léčiv prospívá pacientům podstupujícím invazivní léčbu křečových žil. K identifikaci klinických studií u pacientů, kteří byli léčeni venofarmaky před, během nebo po chirurgickém, endovenózním nebo sklerotizačním zákroku na křečových žilách jsme provedli systematické review současné dostupné literatury.

Hodnocení studií

Systematicky jsme prohledali databázi lékařské literatury PubMed pomocí následujících hledaných výrazů: venoactive drug, phlebotonic, flavonoid, hesperidin, diosmin, ruscus, Daflon, Detralex, MPFF, micronized purified flavonoid fraction, varicose veins, chronic venous disease, CVD, chronic venous insufficiency (CVI), surgery, phlebectomy, ligation, stripping, compression, sclerotherapy, a endovenous procedure. Z výsledků vyhledávání byly odstraněny duplikáty. Vyhledaná abstrak-

ta byla dále hodnocena s cílem identifikovat relevantní klinické studie, zkoumající účinky venofarmak na bolest, symptomy, krvácení, délku zotavení, kvalitu života a další ukazatele dobrého prospívání pacientů po zákroku.

Bylo získáno celkem 234 jedinečných záznamů z PubMed. Vyloučeny byly studie, které nezahrnovaly léčbu venofarmaky v kombinaci s endovenózní nebo chirurgickou léčbou křečových žil, a rovněž studie kosmetického ošetření časného stadia žilní choroby. Nakonec bylo vybráno a zpracováno pět klinických studií zkoumajících účinky venofarmak na rekonvalescenci nebo symptomy po chirurgickém zákroku, endovenózní ablaci nebo sklerotizaci křečových žil u pacientů s CEAP C2 nebo vyšším (tabulka 2). Tři tyto studie byly provedeny v Rusku, jedna v Itálii a jedna v naší zemi (17–21).

Charakteristiky jednotlivých studií se značně lišily. Autoři využívali k léčbě křečových žil klasickou chirurgii, endovenózní termální ablací, pěnovou sklerotizaci nebo kombinaci metod. Všechny studie používaly MPFF, i když v jedné studii byl použit také sulodexid. Ve čtyřech studiích byla použita metoda náhodné randomizace k rozdělení pacientů do léčebných skupin; ve dvou studiích o podání venofarmaka rozhodoval operující chirurg. V jedné studii bylo venofarmakum předepsáno všem pacientům

a kontrolní skupina byla vytvořena spontánně těmi pacienty, kteří se rozhodli lék neužívat (18).

Žádná z hodnocených studií nebyla dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná randomizovaná klinická studie. Sledovanými cílovými parametry byly pooperační bolest hodnocená pomocí vizuální analogové stupnice (VAS), kvalita života, subkutánní krvácení, symptomy CVD, klinická závažnost onemocnění podle skóre VCSS (Venous Clinical Severity Score) a markery zánětu a endoteliální dysfunkce.

Pooperační bolest

Čtyři studie hodnotily pooperační bolest po žilních výkonech a tři z nich zjistily, že bolest byla při léčbě venofarmaky méně intenzivní než bez této léčby. Stoiko a kol. konstatovali, že dva dny po EVLA byla bolest stanovená pomocí VAS významně nižší u pacientů léčených MPFF ($n = 30$) než u neléčených pacientů ($n = 30$), ačkoli signifikantně významný rozdíl nebyl v žádném období po zákroku (20). Saveljev a kol. prokázali, že sedmý a třicátý pooperační den po strippingu VSM nebo flebektomií byla bolest významně nižší při léčbě MPFF (VAS 2,9) než bez léčby (VAS 3,5) (19). Veverková a kol. uvádí podobná zjištění, přičemž osmý pooperační den je více pacientů bez bolesti ve skupině léčené MPFF ($n = 92$; 28,7%) než v kontrolní skupině ($n = 89$; 19,3%)

Tab. 2. Přehled 5 klinických studií

Studie	Mazzacco 2018 Itálie	Bogachev 2013 Rusko	Stoiko 2012 Rusko	Saveljev 2008 Rusko	Veverková 2006 Česko
Design	otevřená case-control studie, VAD všem předepsáno	randomizovaná otevřená studie	randomizovaná otevřená studie	otevřená studie	multicentrická, randomizovaná otevřená studie
Výkony	RFA, stripping, flebektomie	EVLA, RFA nebo pěnová sklerotizace	EVLA	stripping VSM	stripping VSM
Pacienti	132 pacientů (102 žen, 30 mužů), 67 % CEAP C2	230 pacientů, CEAP C2	60 pacientů (46 žen, 14 mužů)	245 pacientů, CEAP C2	181 pacientů
Skupiny	RFA 43, stripping 43, flebektomie 46	126 pacientů MPFF, 104 pacientů komprese	nereportováno	200 pacientů s VAD, 45 pacientů bez VAD, všichni komprese	92 pacientů s VAD, 89 pacientů bez VAD
Venofarmakum	MPFF 1 000 mg/den nebo sulodexid 500 mg/den, 90 dnů	MPFF 1000 mg/den 2 týdny před operací a 30 dnů po operaci	MPFF 3000 mg den 1 až den 4, 2000 mg den 5 až den 7	MPFF 1 000 mg/den 2 týdny před operací a 30 dnů po operaci	MPFF 1 000 mg/den 2 týdny před operací a 2 týdny po operaci
Endpoint	VAS, délka rekonvalescence, QoL	VCSS, QoL	VCSS, QoL, VAS	VAS, podkožní hematomy, CVD symptomy, QoL	VAS, spotřeba analgetik, hematomy, CVD symptomy, QoL
Limitace	bez randomizace, kontrolní skupina – ti, co spontánně nebrali VAD, bez kontroly placebem	bez zaslepení, bez kontroly placebem	bez zaslepení, bez kontroly placebem, nereportovány počty pacientů ve skupinách	bez randomizace, bez zaslepení, bez kontroly placebem	bez zaslepení, bez kontroly placebem
Závěry	žádný významný efekt VAD na bolest, délku rekonvalescence nebo QoL po operaci	zlepšení VCSS den 14 statisticky význ. s MPFF, trend k lepší QoL den 28 s MPFF, ale stat. nevýzn.	VAS stat. významně nižší u MPFF v den 2, jinak žádné rozdíly	stat. významně méně bolesti, hematomů a pocitů těžkosti den 7, bez rozdílu v QoL po 4 týdnech	méně bolesti, méně analgetik a méně hematomů s MPFF do dne 7, symptomy CVD zlepšeny stat. význ. s MPFF, trend k lepší QoL den 14 s MPFF, ale stat. nevýzn.

(21). Stejná autorka také uvádí, že během prvních sedmi dnů po operaci byla spotřeba analgetik a intenzita bolesti ve skupině léčené MPFF nižší. Mazzacaro a kol. hodnotili dopad léčby sulodexidem nebo MPFF na pooperační bolest po RFA, flebektomii nebo chirurgickém strippingu. Na rozdíl od předchozích studií se během měsíce po zákroku nenašli žádné signifikantní rozdíly ve VAS. Nicméně sedm dnů po zákroku byla průměrná intenzita bolesti v obou skupinách již velmi nízká ($0,9 \pm 0,8$ vs. $1,2 \pm 1,2$) (18).

Krvácení (hematomy)

Dvě studie hodnotily pooperační krvácení skórováním nebo měřením rozsahu hematomu nebo ekchymóz po strippingu (19, 21). MFPP byla jediným použitým venofarmakem. Sedm (3,4 vs. 4,6), čtrnáct (2,0 vs. 3,4) a třicet (0,4 vs. 1,6) dnů po zákroku bylo skóre v obou studiích signifikantně nižší ve skupině léčené MPFF než v kontrolní skupině (19). Rozsah pooperačního krvácení sedmý pooperační den byl také významně menší při léčbě MPFF než bez něj, ale čtrnáctý pooperační den nebyly zjištěny žádné významné rozdíly (21).

Závažnost CVD a příznaky

Čtyři studie porovnávaly závažnost a příznaky CVD před a po léčbě křečových žil pomocí endovenózní léčby, tak i po klasické chirurgii. Pokud jde o endovenózní léčbu, dvě studie hodnotily závažnost CVD podle VCSS před a po intervenci, ale získaly protichůdné výsledky (17, 20). Zatímco Stoiko a kol. uvádí, že neléčení pacienti i pacienti léčení MPFF po dobu sedmi dnů po výkonu neměli žádné významné rozdíly ve VCSS skóre mezi druhým a šedesátým dnem po výkonu (20), Bogachev a kol. uvádí jiná zjištění (17). V této studii došli pacienti MPFF po dobu čtrnácti dnů před endovenózním výkonem (pomocí EVLA, RFA, UGFS) a po dobu šedesáti dnů po zákroku. Skóre VCSS zaznamenané dva týdny po zákroku bylo významně nižší než výchozí hodnoty ve skupině léčené MPFF, ale ne ve skupině bez léčby. Pokud jde o klasické chirurgické odstranění, léčba MPFF počínající čtrnáct dnů před operací do čtrnáctého nebo třicátého dne po operaci vedla v jiných studiích k signifikantnímu zlepšení příznaků CVD (otok, pocit tíže, svědění, únava a křeče) sedm a čtrnáct dnů od operace (21), a také

u pocitů tíhy nohou a únavě končetin sedm a třicet dnů od operace (19).

Kvalita života

Změny kvality života zaznamenané před a po operaci hodnotilo všech pět studií, ale kvalita důkazů byla špatná. Pokud jde o pacienty léčené klasickou operací, Veverková a kol. publikovala větší zlepšení související s bolestí ve skupině léčené MPFF (64,6 % vs. 43,6 %) mezi pooperačními dny nula a čtrnáct, a více z těchto pacientů hodnotilo lepší kvalitu života související s CVD pomocí skóre CIVIQ-20 (21 % vs. 3 %) čtrnáct dní po operaci. Nebylo však uvedeno, zda některý z těchto rozdílů byl statisticky významný (21). Podobně Bogachev a kol. získali výsledky po endovenózní léčbě, a ve skupině pacientů léčených MPFF dvacet osm dnů po operaci uváděli o něco větší, ale nesignifikantní zlepšení kvality života (17). Dvě další studie uváděly podobné nálezy s pooperačním zlepšením kvality života po operaci, ale bez významných rozdílů mezi skupinami různě léčených pacientů (19, 20). Mazzacaro a kol. nezaznamenal žádné statistické rozdíly ve kvalitě života po endovenózním nebo chirurgickém zákroku, ať už s nebo bez souběžné léčby venofarmaky (18).

Diskuze

Navzdory prokázaným klinickým přínosům venofarmak pro pacienty s CVD (8, 22) se jen velmi málo studií zabývalo tím, zda může léčba venofarmaky přinést specifické výhody i pro pacienty podstupující invazivní léčbu křečových žil. Pro naše účely bylo použitelných pouze pět klinických studií týkajících se této problematiky. Všechny studie uváděly použití MPFF jako nejčastěji užívaného venofarmaka, v jedné studii byl použit také sulodexid. Slabou stránkou všech těchto studií jsou a byly limity v jejich designu a tedy velmi vysoký potenciál ke zkreslení výsledků (23). Ačkoli některé ze studií zahrnovaly randomizaci pacientů, všechny byly otevřené, žádná nebyla žádným způsobem zaslepena a žádná nezahrnovala kontrolu placebem. Navzdory tomuto byla léčba venofarmaky, konkrétně MPFF, trvale spojena s menší bolestí v pooperačním období. Ve dvou studiích byla bolest sedmý a třicátý den po flebektomii (19) a druhý den po EVLA (20) významně menší u skupiny pacientů léčených MPFF. Ve třetí studii byla léčba MPFF spojena s jasnou tendencí

k menší bolestivosti a nižší spotřebě analgetik během prvního týdne po operaci (21).

Ve dvou ze čtyř studií hodnotících pooperační bolest byla léčba MPFF zahájena čtrnáct dní před výkonem (19, 21). Jelikož předchozí klinické studie zkoumající účinky MPFF na symptomy související s CVD a kvalitu života prokázaly, že přínosy MPFF byly pozorovány po dvou týdnech léčby a pokračovaly v nástupu účinků po dobu nejméně dvou měsíců (24, 25), lze konstatovat, že toto dvoutýdenní období předoperační léčby přispělo k účinnosti léčby bolesti. Nicméně jsou i protichůdné výsledky, které naopak nepotvrzují žádné významné rozdíly v bolesti mezi prvním a třicátým dnem po provedení jakéhokoli typu zákroku (18).

Kromě zjevně příznivého dopadu na pooperační bolest pomohla léčba venofarmaky (konkrétně MPFF) také snížit krvácení spojené s chirurgickými zákroky na žilách, skóre krvácení (19) a rozsah hematomů (21) byl ve skupině pacientů léčené MPFF významně nižší. V obou těchto studiích začala léčba MPFF čtrnáct dnů před operací.

Léčba MPFF byla také spojena s nižší intenzitou symptomů specifických pro CVD (např. pocity tíhy nohou, únava nohou, svědění, křeče atd.). Tři ze čtyř studií, které sledovaly symptomy CVD před a po žilní intervenci, uváděly statisticky významné zlepšení buď v globálním skóre VCSS (17), nebo v intenzitě jednotlivých symptomů (19, 21). Ve všech těchto studiích byla léčba MPFF zahájena čtrnáct dnů před žilním zákrokem. V jedné studii, ve které nebylo zjištěno žádné významné pooperační zlepšení symptomů CVD spojených s léčbou MPFF, začala léčba v den operace a pokračovala pouze sedm dnů poté. Tyto výsledky jsou v souladu se známými daty ohledně nástupu účinků MPFF, které jsou pozorovány nejméně po jednom až dvou týdnech léčby. Ukazuje se, že je nepravděpodobné, že by léčba trvající méně než jeden týden přinesla významné zlepšení symptomů CVD.

V metaanalýze Kakkose a kol. bylo prokázáno, že léčba MPFF významně zlepšuje kvalitu života související s CVD (14). Toto zjištění podporuje doporučení stupně A pro léčbu MPFF v mezinárodních guidelines pro konzervativní léčbu CVD (9). Cílem nitrožilních a chirurgických výkonů na křečových žilách je poskytnout úlevu od příznaků a zlepšit kvalitu života pacienta. Z pěti studií, zkoumajících změny kvality života,

všechny kromě studie Mazzaccara a kol. uvádějí, že se kvalita života pacientů po klasickém nebo endovenózním výkonu na žilách zlepšila. Důkazy o tom, že MPFF poskytuje další výhody a přínosy, jsou nicméně slabé, protože v žádné ze studií nebylo potvrzeno statisticky významné pooperační zlepšení kvality života. To lze částečně vysvětlit skutečností, že vzhledem k tomu, že operace na žilách resultují v podstatné zlepšení kvality života samy o sobě, může být obtížné určit, zda lze tento přínos ještě významně zvýšit jakoukoli farmakologickou léčbou. Dotazníky CIVIQ-14 a CIVIQ-20 navíc nemusí být pro hodnocení změn v kvalitě života po výkonech na žilách zvláště vhodné, protože byly speciálně navrženy pro hodnocení kvality života související s CVD, nikoliv pro hodnocení pooperačního průběhu (19, 26, 27).

V souladu s rozsáhlé zdokumentovanými farmakologickými vlastnostmi MPFF (zejména v zánětlivé kaskádě) bylo prokázáno, že mezi jejich základní vlastnosti u pacientů s CVD patří potlačení zánětlivé odpovědi, zlepšení žilního tonu, snížení adheze leukocytů na žilní stěnu, snížení mikrokapilární permeability a pokles koncentrace markerů aktivity endotelu (6). Také u pacientů po skleroterapii může

podávání MPFF mít pozitivní efekt, protože léčba MPFF vedla k poklesu koncentrace dvou prozánětlivých cytokinů (C-reaktivní protein a interleukin 1) a histaminu produkovaného v reakci na sklerotizaci (15). Toto zjištění může pomoci vysvětlit, jak může léčba MPFF zlepšit pooperační bolest, snížit krvácení a zmírnit příznaky CVD u pacientů po žilním zákroku, i když je to třeba potvrdit dalšími studiemi u pacientů podstupujících invazivní léčbu křečových žil.

Závěry

Současné důkazy týkající se použití venofarmak jako doplňkové léčby při chirurgické nebo endovenózní léčbě křečových žil jsou slabé a většina studií používala pouze jediné venofarmakum. Na základě výsledků výše uvedených pěti klinických studií můžeme konstatovat, že léčba MPFF pomáhá snížit pooperační bolest, krvácení a příznaky specifické pro CVD. Tyto výhody se zdají být větší, pokud léčba začíná dva týdny před zákrokem. Absence jednoho široce uznávaného nástroje pro hodnocení výsledku léčby CVD představuje významnou překážku v interpretaci výsledků klinických studií.

Přestože se podávání venofarmak jako doplňku k invazivní léčbě křečových žil

zdá vhodné, jsou zapotřebí nové, kvalitně připravené, dobře designované a placebem kontrolované randomizované studie, které jednoznačně prokážou tyto výhody a přínosy.

Shrnutí pro každodenní praxi

- CVD je celoživotní chronické onemocnění, v jehož patofyziologickém středu stojí zánět žilní stěny a žilní hypertenze,
- operace představuje pouze jednu z modalit léčby, chorobu jako takovou však nevyléčí, a je potřeba pacienty motivovat k celoživotnímu nebo dlouhodobému využívání všech možností konzervativní léčby CVD,
- ověřená venofarmaka jsou nedílnou součástí konzervativní léčby CVD,
- pokud pacient před operací bere venofarmaka, je vhodné s podáváním pokračovat i periprocedurálně (tedy během výkonů nevysazovat),
- i když na zásadní a robustní důkazy s ohledem na podávání při výkonech ještě čekáme, podle zatím známých vlastností venofarmak (zejména MPFF) mají tyto pozitivní vliv na pooperační bolest, krvácivé komplikace a symptomy CVD.

LITERATURA

1. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488–498.
2. Roztočil K. Co nového je ve farmakoterapii žilních onemocnění. *Interní Med.* 2014; 16(1): 5–10.
3. Fowkes FG, Lee AJ, Evans CJ, et al. Lifestyle risk factors for lower limb venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 846–852.
4. Karetová D. Farmakologická léčba chronické žilní nemoci. In: Ambrozy E, Chochola M, Karetová D. *Angiologie 2009, pokroky v angiologii*. Maxdorf 2009: 155.
5. 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.
6. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(6): 1669.
7. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 2018; 37: 181–254.
8. Lurie F. Advanced Stages of Chronic Venous Disease: Evolution of Surgical Techniques and Advantages of Associated Medical Treatment. *Adv Ther.* 2020 Feb; 37(Suppl1): 6–12.
9. Vuylsteke ME, Klitfod L, Mansilha A. Endovenous ablation. *Int Angiol* 2019; 38: 22–38.
10. Paravastu SC, Horne M, Dodd PD. Endovenous ablation therapy (laser or radiofrequency) or foam sclerotherapy versus conventional surgical repair for short saphenous varicose veins. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD010878.
11. Coleridge Smith P. Foam and liquid sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009; 24(Suppl 1): 62–72.

12. Yiannakopoulou E. Safety concerns for sclerotherapy of telangiectases, reticular and varicose veins. *Pharmacology* 2016; 98: 62–69.
13. 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.
14. Kakkos SK, Nicolaidis 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: 143–154.
15. Bogachev VY, Boldin BV, Lobanov VN. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol* 2018; 37: 71–78.
16. Bogachev VY, Boldin BV, Turkin PY. Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program VEIN ACT PROLONGED-C1. *Adv Ther* 2018; 35: 1001–1008.
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 the DECISION study. *Phlebology* 2013; 20(4): 181–187.
18. Mazzaccaro D, Muzzarelli L, Modafferi A, et al. Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study. *Int Angiol* 2018; 37: 79–84.
19. Saveljev VS, Pokrovsky AV, 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). *Phlebology* 2008; 15(2): 45–51.
20. Stoiko YM, Mazaishvili KV, Khlevtova TV, et al. [Effect of pharmacotherapy on course of postoperative period after endovenous thermal ablation]. *Angiol Sosud Khir* 2015; 21: 77–81.
21. Veverková L, Kalač J, Jedlička V, et al. Analýza operačních výkonů na vena saphena magna v České republice a efekt Detralexu při jejím strippingu. *Rozhl Chir* 2005; 84: 410–412, 414–416.
22. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003229.
23. Nicolaidis AN. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther.* 2020 Feb; 37(Suppl 1): 1–5.
24. Carpentier P, van Bellen B, Karetova D, et al. Clinical efficacy and safety of a new 1000-mg suspension versus twice-daily 500-mg tablets of MPFF in patients with symptomatic chronic venous disorders: a randomized controlled trial. *Int Angiol* 2017; 36: 402–409.
25. 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: 399–405.
26. Launois R. Health-related quality-of-life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3: 219–227.
27. Mansilha A, Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systematic review. *Int Angiol.* 2019; 38(4): 291–298.