

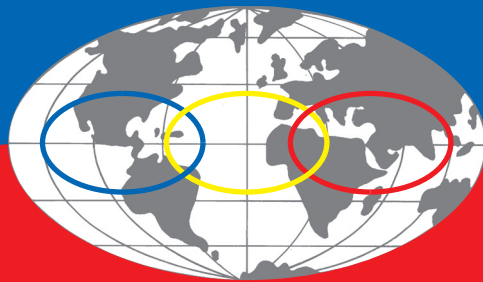
International Angiology

The Journal of Vascular Biology, Medicine, Surgery and Phlebology

OFFICIAL JOURNAL OF



**UNION
INTERNATIONALE
DE PHLEBOLOGIE**



INTERNATIONAL UNION OF ANGIOLOGY



**CENTRAL
EUROPEAN
VASCULAR FORUM**

LÉČBA CHRONICKÉHO ŽILNÍHO ONEMOCNĚNÍ DOLNÍCH KONČETIN

DOPORUČENÉ POSTUPY ZALOŽENÉ NA VĚDECKÝCH DŮKAZECH 1. ČÁST

Kapitola 8 – Venoaktivní léky

Dokument byl vypracován pod záštitou: European Venous Forum International
Union of Angiology Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK)
Union Internationale de Phlébologie

LÉČBA CHRONICKÉHO ŽILNÍHO ONEMOCNĚNÍ DOLNÍCH KONČETIN

DOPORUČENÉ POSTUPY ZALOŽENÉ NA VĚDECKÝCH DŮKAZECH 1. ČÁST

Dokument byl vypracován pod záštitou:
European Venous Forum
International Union of Angiology
Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK)
Union Internationale de Phlébologie



EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2018

EDITORIAL COMMITTEE

Andrew NICOLAIDES (Chairman), Stavros KAKKOS (Co-Chairman),
Niels BAEKGAARD, Anthony COMEROTA, Marianne DE MAESENEER, Bo EKLOF,
Athanasios GIANNOUKAS, Marzia LUGLI, Oscar MALETI, Ken A. MYERS,
Olle NELZÉN, Hugo PARTSCH, Michel PERRIN

FACULTY

A. F. Allaert (France)
N. Baekgaard (Denmark)
E. Bouskela (Brazil)
J. Caprini (USA)
S. Chastanet (France)
J. C. Christenson (Switzerland)
A. Comerota (USA)
M. De Maeseneer (Belgium)
B. Eklof (Sweden)
A. Giannoukas (Greece)
M. Gohel (UK)
M. Griffin (UK)
J. J. Guex (France)
C. Hamel-Desnos (France)
M. Husmann (Switzerland)
S. Kakkos (Greece)
A. Lopez (UK)
M. Lugli (Italy)
T. Lundh (Sweden)
O. Maletti (Italy)
A. Mansilha (Portugal)
K. Myers (Australia)
P. Neglen (Cyprus)
O. Nelzen (Sweden)
A. Nicolaides (Cyprus)
H. Partsch (Austria)
M. Perrin (France)
J. C. Ragg (Germany)
A. Van Rij (New Zealand)

Secretariat

A. Taft (UK), K. Charalambous (Cyprus), N. Georgiou (Cyprus)

© 2018 CDER Trust

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted
in any form or by any means without the prior written permission of the CDER Trust.

VYMEZENÍ ODPOVĚDNOSTI

Protože se medicína neustále vyvíjí, může si novější výzkum vyžádat přehodnocení doporučení uvedených v tomto dokumentu. V době jeho publikování bylo vyvinuto maximální úsilí, aby byly poskytované informace co nejaktuálnější a nejpřesnější. Záleží na ošetřujícím lékaři, aby rozhodl o nejlepším způsobu léčby pacienta. Autory, členy komisí, redaktory ani nakladatele/vydavatele nelze vinit z žádných soudních sporů, k nimž by mohlo dojít na základě citování tohoto prohlášení.

ZÁSADY KLASIFIKACE DŮKAZŮ

Při léčbě pacientů s chronickým žilním onemocněním postupují lékaři již tradičně podle subjektivních kritérií, což často vede k volbě ne zcela optimálních postupů. Pro tento dokument byl zvolen systematický přístup, kdy jsou doporučení založena na postupně přibývajících důkazech z literatury.

Úroveň důkazů se pohybuje v rozmezí od úrovně A do úrovně C a síla doporučení je buď 1, nebo 2.^{1,2}

Úroveň A – důkazy pocházejí ze dvou či více vědecky podložených randomizovaných kontrolovaných studií (randomized controlled trial, RCT) nebo ze systematických přehledů a meta-analýz, jejichž výsledky jsou jednoznačné a lze je přímo aplikovat na cílovou populaci. U důkazů úrovně A lze předpokládat, že budoucí výzkum nejspíše nezmění naši důvěru v odhad účinku.

Úroveň B – důkazy byly získány z jedné dobře provedené RCT nebo z více než jedné RCT s méně jednoznačnými výsledky, omezenou statistickou silou nebo s jinými metodologickými problémy, které lze přímo aplikovat na cílovou populaci z jiné skupiny pacientů. U důkazů úrovně B lze předpokládat, že budoucí výzkum pravděpodobně výrazně ovlivní naši důvěru v odhad účinku a odhad může i změnit.

Úroveň C – důkazy pocházejí z nedostatečně navržených studií, observačních studií nebo malých případových studií. U důkazů úrovně C lze předpokládat, že budoucí výzkum velmi pravděpodobně výrazně ovlivní naši důvěru v odhad účinku, a dokonce nejspíše odhad změnit.

Silné doporučení (1) se vydává, pokud přínosy převáží rizika. Slabé doporučení (2) se vydává v případech vyvážených přínosů a rizik nebo v případech nejistoty o velikosti přínosu a rizika.

PROHLÁŠENÍ

Za doporučené postupy z roku 2014 byli zodpovědní tito odborníci: N. Baekgaard (Denmark), G. Bates (UK), H. Bjarnason (USA), A. Bradbury (UK), R. Broholm (Denmark), M. Cairols (Spain), P. Carpentier (France), S. Chastanet (France), J. Christenson (Switzerland), A. Comerota (USA), M. DeMaeseneer (Belgium), B. Eklof (Sweden), T. Gasparis (USA), N. Georgiou (Cyprus), G. Geroulakos (UK), A. Giannoukas (Greece), A. Jawien (Poland), S. Kakkos (Greece), E. Kalodiki (UK), T. Kölbel (Germany), N. Labropoulos (USA), L. Lonn (Denmark), M. Lugli (Italy), O. Maleti (Italy), D. Milic (Serbia), G. Mosti (Italy), K. Myers (Australia), P. Neglen (Cyprus), O. Nelzen (Sweden), S. Pappas (Cyprus), A. Nicolaides (Cyprus), H. Partsch (Austria), M. Perrin (France), A. A. Ramelet (Switzerland), Z. Rybak (Poland), E. Shaidakov (Russia), C. Wittens (Netherlands).

Literatura

1. Guyatt GH, Cook DJ, Sackett DL, Eckman M, Pauker S. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 1998;114(5 Suppl):441S-4S.
2. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, *et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.

Venofarmaka

Úvod

Termínem venofarmaka (venoactive drugs, VAD) se označuje heterogenní skupina látek, z nichž některé jsou syntetické, většina je však rostlinného původu. Pět hlavních kategorií VAD již bylo popsáno v publikacích z poslední doby;^{1,2} jejich zdroje a dávkování jsou shrnuty v tabulce I. Některá VAD se běžně používají jako směsi; jedná se např. o extrakty z listnatce (*Ruscus*), které jsou dnes dostupné na trhu, tedy směsi listnatce ostnitého (*Ruscus aculeatus*), hesperidinu metylchalconu (HMC) a kyseliny askorbové (ascorbic acid, AA). **Mikronizovaná**

purifikovaná flavonoidní frakce (micronized purified flavonoid fraction, MPFF) je mikronizovaná směs diosminu (90%) a flavonoidů (10%), tedy hesperidinu, diosmetinu, linarinu a isorhoifolinu; extrakty rostliny *Ginkgo biloba* se smíchávají s heptaminolem a troxerutinem. Pro příznivý účinek na hojení žilních bércových vředů se v textu pojednává také o dvou dalších látkách bez venoaktivního účinku, tj. pentoxifylinu a sulodexidu.

Řada potravinových doplňků, propagovaných jako látky s léčivými účinky, vyvolala v posledních letech značný chaos. Na rozdíl od registrovaných VAD se neprokázalo, že by potravinové

TABULKA I.—Hlavní kategorie venofarmak (upraveno podle autorů Ramelet a kol.).¹

Kategorie	Látka	Původ/zdroj	Dávkování (mg/den)	Dávky/den
flavonoidy (gamma-benzopyrony)	MPFF	<i>Rutaceae; Citrus aurantium, ssp. amara</i>	1 000	1–2
	diosmin	jerlín japonský (<i>Sophora japonica</i>)	300–600	1–2
	rutin a rutosidy, O-beta-hydroxyetyl-rutosidy (troxerutin, HR)	<i>Sophora japonica</i> <i>Eucalyptus</i> sp. <i>Fagopyrum esculentum</i>	1 000	1–2
	quercetin glukuronid, kaempferol glukosid	extrakt z listů vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>)	100–300	1–3
	proantokyanidiny	hroznová jádérka (<i>Vitis vinifera</i>) francouzská přímořská borovice (<i>Pinus pinaster</i> , dříve <i>P. maritima</i>)	100–300 300–360	1–3 3
alfa-benzopyrony	antokyany	extrakt z listů vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>) brusnice borůvka (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	100–300 116	1–3 2
	kumarin	komonice lékařská (<i>Melilotus officinalis</i>) svízel vonný (<i>Asperula odorata</i>)	90 v kombinaci s troxerutinem (540)	3
saponiny	extrakt ze semen jírovce maďalu; escin	jírovec maďal (<i>Aesculus hippocastanum</i>)	zpočátku 120, následně 60	3
extrakty z jiných rostlin	extrakt z rostlin rodu <i>Ruscus</i>	listnatec ostnitý (<i>Ruscus aculeatus</i>)	2–3 tablety	2–3
	extrakty z jinanu dvoulaločného (<i>Ginkgo biloba</i>)	jinan dvoulaločný (<i>Ginkgo biloba</i>)	2 sáčky (extrakty z <i>Ginkgo</i> , heptaminol a troxerutin)	2
syntetické substance	kalcium dobesilát	syntetická substance	1 000–1 500	2–3
	benzaron	syntetická substance	400–600	2–3
	naftazon	syntetická substance	30	1

HR, hydroxyetylrutosidy; MPFF (micronized purified flavonoid fraction), mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce.

doplňky byly účinné, a proto jim odborné společnosti v oblasti zdravotnictví neudělily oprávnění k uvedení na trh. V tomto dokumentu se proto nebudeme zabývat produkty, které jsou výhradně potravinovými doplňky. Na druhé straně některá zde popisovaná VAD se v některých zemích považují za léčivé látky, v jiných zemích za potravinové doplňky. Například extrakt z listů vinné révy (*Vitis vinifera*) je v 7 členských státech Evropské unie (EU) registrován jako léčivá látka a v 8 dalších zemích EU se považuje za potravinový doplněk.

Tato kapitola shrnuje různé farmakologické účinky VAD a sleduje vývoj doporučení pro jejich využití v léčbě. V celém dokumentu se klade důraz na současný pokrok v oblastech experimentu i klinické praxe, který změnil naše znalosti o účincích VAD a jejich využití v léčbě. Komplexnější přehled starší literatury lze nalézt v předchozích doporučených postupech.³

Mechanismus účinku

Ne všechny účinky VAD jsou úplně prozkoumány, je však zřejmé, že tyto látky mohou působit na úrovni makrocirkulace i mikrocirkulace, a ovlivňovat tak změny na žilních stěnách a žilních chlopních, které vedou k rozvoji žilní hypertenze (venous hypertension, VH) a mění působení VH na malé cévy vedoucí k rozvoji žilní mikroangiopatie.^{4,6} V minulosti se VH považovala za primární důsledek nedomykavosti žilních chlopní v souvislosti s nadměrnou dilatací žil v důsledku oslabení žilní stěny a/nebo nízkého žilního tonu. Výzkum v oblasti VAD se proto dříve soustředil hlavně na jejich účinky na žilní tonus. Až později se zájem odborníků obrátil k působení VAD na chronické zánětlivé procesy, které mohou ovlivňovat velké i malé žíly a žilní chlopně.

Působení na žilní tonus

Je prokázáno, že většina VAD zahrnujících MPFF,⁷⁻⁹ rutin a rutosidy,¹⁰ escin,¹¹ extrakt z *Ruscusu*¹² a kalcium dobesilát¹³ zvyšuje žilní tonus. Většina z nich působí ovlivněním noradrenergických signálních drah, snížením metabolismu noradrenalinu, jako je tomu v případě MPFF a hydroxytylutosidů (HR),^{7,8,14-16} nebo agonismem žilních α_1 -adrenergických receptorů v případě extraktů

z *Ruscusu*.^{17,18} Naproti tomu extrakt ze semen jírovce maďalu (horse chestnut seed extract, HCSE) vyvolává v preparátech potkaní duté žíly kalcium-dependentní kontrakce, ale inhibuje účinky α -adrenergního agonisty fenylefrinu.¹⁹

Účinky na zánětlivé procesy v žilních chlopních a žilní stěně

Dnes je již prokázáno, že většina VAD má protizánětlivé účinky. Některá z nich působí na několika úrovních drah podílejících se na rozvoji zánětu a jejich schopnost inhibovat mechanismy zánětu může být společným jmenovatelem pro jejich různé příznivé účinky na chronické onemocnění žil (chronic venous disorder, CVD).

Je známo, že flavonoidy jako skupina mají mohutné antioxidační účinky, které byly kromě CVD zkoumány i u několika jiných typů onemocnění, včetně nádorových a kardiovaskulárních nemocí či artritidy.²⁰⁻²⁴ Mezi tyto vlastnosti může patřit prevence tvorby oxidantů, vychytávání volných radikálů, aby nemohly napadat buněčné cíle, zamezení šíření oxidačních reakcí a posilování přirozené antioxidační kapacity buněk.²⁴ Konkrétně bylo v různých analytických systémech prokázáno, že MPFF a rutosidy mohou účinně vychytávat volné radikály.²⁵⁻²⁸ Podobné účinky prokázala i VAD z dalších skupin, jako jsou escin,^{11,29} proantokyanidiny z hroznových jadérek,^{30,31} kůra francouzské přímořské borovice (*Pinus pinaster*)³²⁻³⁵ a kalcium dobesilát.³⁶⁻³⁸

Kromě snižování oxidačního stresu působí několik VAD rovněž na různé body zánětlivých kaskád. Jako příklad lze uvést, že proantokyanidiny z hroznových jadérek snížily expresi adhezních molekul aktivovanými kultivovanými buňkami žilního endotelu³⁹ a že podávání MPFF pacientům s CVD snížilo expresi adhezivních molekul na neutrofilech a monocytech.^{40,41} Podobně i rutosid snížil expresi genu zodpovědného za rozvoj zánětu aktivovanou lidskými makrofágy⁴² a extrakt z kůry francouzské přímořské borovice snížil expresi ICAM-1 i adhezi kultivovaných T lymfocytů k lidským keratinocytům.⁴³

Snad nejpodrobnější a nejkomplexnější analýzu významu zánětlivých procesů a schopnosti jejich inhibice pomocí VAD přinesla řada experimentů, které provedli autoři Bergan *a kol.*⁴⁴ s modely VH u hlodavců. V experimentech se žilní okluzí bylo

pozorováno zvýšení markerů zánětu, jako jsou adheze a migrace leukocytů během jedné hodiny od začátku zvyšování žilního tlaku. V pokusech s umístěním arteriovenózní pístěle byl refluxní průtok žilními chlopněmi vystavenými zvýšenému tlaku zaznamenán po 7 dnech, a po 21 a 42 dnech byl výrazně zvýšený. Současně docházelo k rozvoji morfologických změn a úplné vymizení chlopních struktur bylo patrné po 42 dnech. Léčba perorálními MPFF zmírnila známky zánětu a v závislosti na dávce výrazně omezila reflux.

Uvedené experimenty prokázaly, že u řady škodlivých účinků VH hrají zásadní úlohu zánětlivé procesy a že některá VAD, jako jsou MPFF a extrakty z *Ruscusu*, dokážou zabránit rozvoji a progresi CVD a různým projevům tohoto onemocnění.

Účinky na permeabilitu kapilár (otoky)

Regulace permeability na úrovni mikrovaskulatury je složitá a stala se předmětem intenzivního výzkumu. Je ovšem zřejmé, že příčinou rozvoje hyperpermeability a následného vzniku otoků není pouze zvýšený tlak v mikrovaskulatuře. Výzkum z poslední doby konkrétně poukázal na význam zánětlivých mechanismů v rozvoji hyperpermeability, na němž se podílejí interakce neutrofilů a endotelu, včetně aktivace, adherence, adheze, migrace a uvolňování reaktivních forem kyslíku.⁴⁵⁻⁴⁹ Vzhledem k jejich antioxidačním a protizánětlivým účinkům nijak nepřekvapí, že u řady významných VAD, jako jsou MPFF,⁵⁰⁻⁵² rutosidy,⁵³⁻⁵⁵ escin,^{11,56} extrakt z *Ruscusu*,⁵⁷⁻⁵⁹ extrakt z hroznových jadérek³¹ a kalcium dobesilát,^{60,61} bylo prokázáno, že permeabilitu kapilár snižují.

Je známo, že vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) hraje klíčovou úlohu jako regulátor permeability kapilár.^{62,63} Hladiny VEGF v plazmě jsou u pacientů s CVD zvýšené, zvláště u těch s kožními změnami.⁶⁴⁻⁶⁶ Léčba pacientů s kožními změnami podáváním MPFF významně snižuje hladiny VEGF v plazmě, což bylo navrženo jako ukazatel úspěšnosti léčby MPFF.⁶⁵

Kožní změny v souvislosti s abnormální funkcí kapilár

V případě chronického zánětu vedoucího k přetrvávající žilní hypertenzi se zvažuje také jeho úloha při vzniku kožních změn v souvis-

losti s CVD.^{67,68} Exprese endotelových adhezních molekul může vést k perivaskulární infiltraci leukocytů s následnou fibroblasty zprostředkovanou remodelací a k poškození kožní tkáně, včetně proliferace kožních kapilár a rozvoje fibrózy.^{65,69-71} Předpokládá se, že přetrvávající oxidační stres, převážně v důsledku uvolňování reaktivních forem kyslíku z neutrofilů a makrofágů, spolu s výslednou senescencí fibroblastů se významným způsobem podílí na vzniku aktivních žilních bércoých vředů a jejich chronickém přetrvávání.^{68,72-75}

Dalším podnětem, který oživil zájem o mechanismy vzniku kožních změn, bylo zvýšené povědomí o významu žilních chlopní v malých žilách a žilkách. Dnes je známo, že malé povrchové žíly dolních končetin člověka obsahují velké množství typicky dvoulistých žilních chlopní, z nichž většina je v cévách o průměru do 100 μm a přítomna již v žilkách o průměru pouhých 18 μm .^{76,77} Nedávno publikovaná studie prokázala, že chlopně malých povrchových žil u člověka se mohou stát nedomykavými bez ohledu na reflux v safénách a jejich hlavních přítocích. Významné je zjištění, že degenerativní změny vyvolávající nedomykavost těchto mikrožilních chlopní mohou umožnit reflux do mikrožilních sítí v kůži, což může představovat velmi významný faktor v rozvoji závažných kožních změn při CVD.⁷⁸

Jak bylo prokázáno ve výše popsaných modelech VH u hlodavců,⁴⁴ schopnost VAD omezit zánět a snížit oxidační stres by mohla chránit chlopně malých žilek, bránit refluxu a rovněž pomáhat v prevenci nežádoucí remodelace kožní tkáně, jež by v konečném důsledku mohla vést ke vzniku aktivních vředů u CVD.

Úloha nociceptorů v rozvoji žilních symptomů

Autoři většiny studií z poslední doby zjistili, že prevalence a závažnost symptomů CVD se zvyšují se závažností CVD nebo klinické třídy klasifikace CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological classification).⁷⁹⁻⁸³ Jiné studie však našly pouze slabou korelaci^{84,85} i to, že skóre symptomů byla ve skutečnosti vyšší u jedinců s méně závažným CVD.⁸⁶ Možným zkreslujícím faktorem je výskyt periferní neuropatie u některých pacientů se závažným CVD, která může

TABULKA II.—Mechanismy účinku hlavních venofarmak založené na důkazech.

Kategorie	Látka	Účinek na:					
		Žilní tonus	Žilní stěna a chlopně	Zvýšená permeabilita endotelu kapilár	Lymfatická drenáž	Hemoreologické poruchy	Vychytávače volných radikálů
flavonoidy	MPFF	+	+	+	+	+	+
(gama-benzo-pyrony)	memikronizované nebo syntetické diosminy* rutin a rutosidy, O-beta-hydroxyetyl-rutosidy (troxerutin, HR) antokyany (<i>Vitis vinifera</i>) proantokyanidiny (<i>Vitis vinifera</i>)	+		+	+	+	+
alfa-benzo-pyrony	kumarin			+	+		
saponiny	extrakt ze semen jívovce maďalu; escin extrakt z rostlin rodu <i>Ruscus</i>	+		+			+
extrakty z jiných rostlin	extrakty z jinanu dvoulaločného (<i>Ginkgo biloba</i>)*	+	+	+	+	+	
syntetické substance	kalcium dobesilát benzaron* naftazon*	+		+	+	+	+

*Údaje nejsou k dispozici. HR, hydroxyetyl-rutosidy; MPFF (micronized purified flavonoid fraction), mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce.

tlumit vnímání bolesti i další symptomy.⁸⁷⁻⁸⁹ Zdá se, že typické symptomy CVD v dolních končetinách se běžně vyskytují dokonce i u jedinců s nejméně závažnými formami CVD (klinické třídy 0_s a 1 klasifikace CEAP).⁹⁰⁻⁹² V náhodně vybraném vzorku obyvatel skotského Edinburghu ve věku 18 až 64 let bez viditelných nebo hmatatelných známek CVD jich 32,8 % vykazovalo symptomy bolesti dolních končetin a 28,9 % křeče v nohou.⁹¹ Nedávno publikovaná zpráva o projektu Vein Consult Program analyzovala údaje z velké skupiny více než 90 000 po sobě jdoucích ambulantních pacientů z 20 zemí, kteří se dostavili ke svému praktickému lékaři (bez ohledu na důvod) a byl u nich proveden screening na přítomnost CVD. Z uvedeného počtu jich 19,7 % vykazovalo typické symptomy CVD na dolních končetinách bez dalších příznaků a byli zařazeni do třídy C_{0s} klasifikace CEAP; dalších 21,7 % bylo zařazeno do třídy C₁.⁹³

Přesné mechanismy, jimiž CVD, zvláště v nejčasnějších stádiích, vyvolává bolest a další typické žilní symptomy, dosud nebyly popsány. Na základě studií z poslední doby se však můžeme domnívat, že významnou úlohu v tomto ohledu hraje záněť⁹⁴⁻⁹⁶ (viz kapitola 2). Sympatická vlákna typu C, která lze nalézt v intimě a médiu žil a která obalují kožní žilky, působí jako nociceptory, jež mohou reagovat na mediátory zánětu. Zdá se, že zánětlivé procesy se účastní

všech stadií i tříd závažnosti CVD, a to dokonce ještě dříve, než dojde ke zjevnému poškození tkání, a mohly by být zodpovědné za řadu popisovaných symptomů. Protizánětlivé vlastnosti VAD jsou tedy schopny zmírnit symptomy u pacientů ve všech stádiích onemocnění, včetně jedinců ve třídě C_{0s} klasifikace CEAP.

Lymfatická drenáž

Je známo, že funkce lymfatického systému je ohrožena zvláště u pacientů v pokročilejších stádiích CVD.⁹⁷⁻⁹⁹ Bylo prokázáno, že u pacientů s varixy došlo po snížení žilního refluxu ablaci safény ke zlepšení funkce.¹⁰⁰ Nedávno publikovaná studie naznačila, že abnormální hromadění molekul lipidů, zvýšený tkáňový tlak a chronický zánět varixů mohou dohromady vést k dysfunkci lymfatického systému a ke snížení počtu lymfatických cév.¹⁰¹ Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že několik VAD, včetně alfa-benzopyronů (kumarin), buď samostatně, nebo v kombinaci s rutinem,^{102,103} MPFF,¹⁰⁴ extraktem z *Ruscusu*²⁰² a kalcium dobesilátem,¹⁰⁵ zlepšuje lymfatickou drenáž.

Hemoreologické poruchy

Při CVD často dochází ke změnám hemoreologických poměrů, včetně zvýšené viskozity krve a shlukování erytrocytů. U MPFF,¹⁰⁶ tro-

xerutinu,¹⁰⁷ extraktu z *Ruscusu*²⁰³ a kalcium dobesilátu¹⁰⁸ bylo prokázáno, že snižují viskozitu krve a/nebo shlukování erytrocytů. Farmakologické účinky VAD jsou shrnuty v tabulce II.

Účinky VAD na symptomy CVD a otoky

Účinnost a bezpečnost VAD při zmírňování symptomů a otoků v souvislosti s CVD byly hodnoceny ve velkém počtu obecně malých klinických studií. Celkové závěry ohledně jejich účinnosti tak ve velké míře vycházejí z výsledků meta-analýz, přehledů a konsenzuálních dokumentů spíše než z údajů z jednotlivých velkých klinických studií. V následujících odstavcích sledujeme vývoj doporučení pro použití VAD v různých zásadních publikacích.

Cochranovy přehledy

Systematické přehledy a meta-analýzy představují nejformálnější a neobjektivnější způsob slučování výsledků většího počtu malých klinických studií. Cochranovy meta-analýzy ovlivňují doporučení pro používání různých VAD. Cochranův přehled a meta-analýza z roku 2005 přinesly výsledky celkem 59 randomizovaných klinických studií s několika různými typy VAD.¹⁰⁹ Z uvedeného počtu bylo 44 studií považováno za vhodně navržené a kvalitní; do této skupiny se řadilo 23 studií s rutosidy, 10 s MPFF a 6 s kalcium dobesilátem. Mezi sledované parametry patřily objektivní známky jako otoky a trofické poruchy spolu s řadou subjektivních

symptomů, jako jsou bolest, pocit těžkých nohou, křeče, pocit neklidných nohou a pocit otékání. Při hodnocení všech VAD dohromady byl významný přínos léčby prokázán u všech sledovaných parametrů s výjimkou svědění a vzniku žilních bérceových vředů.¹¹⁰⁻¹¹⁶ Podíl pacientů s úplným vymizením bolesti byl ve skupině s VAD významně vyšší než ve skupině s placebem (63 % vs. 37 %; $p < 0,00001$); totéž platilo o pocitu těžkých nohou (60 % vs. 33 %; $p < 0,00001$), pocitu otékání (63 % vs. 38 %; $p < 0,0001$), v případě křečí (68 % vs. 45 %; $p = 0,003$) i neklidných nohou (46 % vs. 33 %; $p < 0,006$). U většiny sledovaných parametrů existovala mezi studii značná heterogenita, což nijak nepřekvapuje vzhledem k tomu, že byly sloučeny údaje ze studií s různými látkami, různým uspořádáním a různými kritérii pro zařazování pacientů. Výsledky jsou shrnuty v tabulce III.^{111,116} Celková incidence nežádoucích účinků se nelišila od hodnot ve skupině s placebem, i když bylo zdůrazněno, že se většinou jednalo o studie relativně krátkého trvání.

Prováděly se i analýzy podskupin u jednotlivých VAD, v nichž kalcium dobesilát, MPFF a rutosidy vykazovaly v řadě studií významný léčebný přínos u otoků a v mnoha nebo jednotlivých studiích byly účinné u řady symptomů (tabulka IV).¹¹¹ Extrakt z francouzské přímořské borovice účinně potlačoval symptomy, tedy bolest, pocit těžkých nohou a otékání, a to v jediné „přijatelné“ studii: standardizovaný průměrný rozdíl (standardized mean difference, SMD) činil -1,39 u bolesti; -1,50 u pocitu těžkých nohou a -1,65 u pocitu otékání. Nežádoucí účinky

TABULKA III.—Celkové výsledky sdružených analýz pro všechna venofarmaka, u všech sledovaných parametrů jako podíl pacientů se zlepšením (upraveno podle autorů Schoonees a kol.¹¹¹ a Guyatt a kol.¹¹⁶).

Sledovaný parametr	Počet pacientů v Cochranově přehledu ¹¹¹	Počet v léčebné skupině	Počet ve skupině s placebem	Pacienti bez symptomů (%) v léčebné skupině	Pacienti bez symptomů (%) ve skupině s placebem	Test léčebného účinku (hodnota p)	Heterogenita studií
Otoky	1 245	626	619	59,4	42,5	5,81 (< 0,00001)	Ne
Trofické poruchy	705	355	350	33,8	23,7	3,76 (< 0,0001)	Ne
Bolest	2 247	1 294	953	63,4	37,0	4,70 (< 0,00001)	Ano
Křeče v nohou	1 793	1 072	721	67,6	45,5	3,02 (0,003)	Ano
Neklidné nohy	652	329	323	46,2	33,4	2,77 (0,006)	Ne
Svědění	405	206	199	64,6	41,2	0,83 (NS)	Ano
Pocit těžkých nohou	2 166	1 257	909	59,8	33,1	5,38 (< 0,00001)	Ano
Pocit otékání	1 072	544	528	62,9	38,4	3,86 (< 0,0001)	Ano
Parestezie	1 456	896	560	71,0	50,7	2,82 (0,005)	Ano

NS (not significant), nevýznamný.

byly analyzovány pro kalcium dobesilát, MPFF a rutosidy; jejich incidence se ve všech případech nelišila od hodnot ve skupině s placebem.

Následně byly publikovány samostatné Cochranovy přehledy pro HCSE¹¹⁰ a pro extrakt z francouzské přímořské borovice.¹¹¹ V případě HCSE prokázala meta-analýza 6 studií jeho významnou účinnost u tlumení otoků a 7 kontrolovaných studií prokázalo zmírnění bolesti dolních končetin ve srovnání s placebem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a nevyskytovaly se často. Přehled účinnosti extraktu z kůry francouzské přímořské borovice zahrnoval pouze dvě studie v souvislosti s CVD; závěr zněl, že v současnosti není k dispozici dostatek důkazů pro používání tohoto extraktu.

Mezinárodní konsenzuální prohlášení z roku 2005

Publikované důkazy ohledně účinnosti, bezpečnosti a úlohy VAD hodnotil panel 14 odborníků z různých zemí, kde se tyto léčivé látky používají

v klinické praxi. Členové panelu se sešli v rámci 13. konference Evropské společnosti klinické hematologie (červen 2005 v italské Sieně) a výsledkem jejich setkání bylo mezinárodní konsenzuální prohlášení.² Na základě klinických zkušeností daných odborníků byly posouzeny a interpretovány výsledky 83 randomizovaných kontrolovaných studií a meta-analýz týkajících se účinnosti VAD při ovlivňování symptomů v souvislosti s CVD. Léčivé látky byly poté zařazeny do tří úrovní doporučení podle následujících úrovní důkazů:

— stupeň A – randomizované klinické studie s velkými vzorky; meta-analýzy kombinující homogenní výsledky;

— stupeň B – randomizované klinické studie s malými vzorky; pouze jediná randomizovaná studie;

— stupeň C – jiné nedostatečně navržené kontrolované studie nebo nerandomizované kontrolované studie.

Všechny publikované závěry odrážely názory všech (nebo alespoň převážné většiny) členů panelu.

TABULKA IV.—Výsledky Cochranova přehledu z roku 2005¹¹¹ s významnými ($p < 0,05$) výsledky pro hlavní typy venofarmak.

Látka	Sledovaný parametr	Dichotomická/spojitá proměnná	Jediná studie/několik studií	RR/SMD
kalcium dobesilát	otok	spojitá	několik	SMD = -0,64
	bolest	dichotomická	několik	RR = 0,38
	křeče v nohou	dichotomická	několik	RR = 0,65
	neklidné nohy	dichotomická	několik	RR = 0,73
MPFF	pocit otékání	dichotomická	několik	RR = 0,17
	otok	spojitá	několik	SMD = -0,58
	trofické poruchy	dichotomická	několik	RR = 0,88
	křeče v nohou	dichotomická	několik	RR = 0,83
	křeče v nohou	spojitá	jediná	SMD = -0,46
	pocit těžkých nohou	spojitá	jediná	SMD = -0,69
	pocit otékání	dichotomická	několik	RR = 0,70
	pocit otékání	spojitá	jediná	SMD = -0,92
rutosidy	globální symptomy	spojitá	jediná	SMD = -0,81
	otok	dichotomická	několik	RR = 0,73
	bolest	dichotomická	několik	RR = 0,63
	bolest	spojitá	několik	SMD = -0,71
	křeče v nohou	dichotomická	několik	SMD = -0,83
	svědění	spojitá	jediná	SMD = -0,58
	pocit těžkých nohou	dichotomická	několik	RR = 0,60
	pocit těžkých nohou	spojitá	několik	SMD = -1,11
	pocit otékání	dichotomická	několik	RR = 0,67
	parestézie	dichotomická	několik	RR = 0,55
	globální symptomy	dichotomická	několik	RR = 0,49
extrakt z francouzské přímořské borovice	globální symptomy	spojitá	několik	SMD = -1,02
	bolest	dichotomická	jediná	RR = 0,65
	bolest	spojitá	jediná	SMD = -1,39
	pocit těžkých nohou	spojitá	jediná	SMD = -1,50
	pocit otékání	spojitá	jediná	SMD = -1,65

MPFF (micronized purified flavonoid fraction), mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce; RR (relative risk), relativní riziko (pro dichotomické proměnné); SMD (standardized mean difference), standardizovaný průměrný rozdíl.

Na základě uvedeného dělení byly kalcium dobesilát, MPFF a hydroxyetylrutosidy (označované i jako oxerutiny) zařazeny do stupně A, HCSE a extrakt z listnatce (*Ruscus*) do stupně B a ostatní VAD do stupně C (tabulka V).^{2,3} Autoři zdůraznili, že u všech léčivých látek uvedených v tabulce IV byla prokázána účinnost nejméně v jedné randomizované studii; přitom u těchto látek ve stupních A a B byla účinnost v publikované literatuře doložena lépe, a doporučení pro jejich užívání tak mohlo být silnější. Odborníci posoudili rovněž indikace pro podávání VAD a dospěli k závěru, že VAD jsou indikována pro zmírnění symptomů u všech tříd CVD (C_{0s} až C_{6s} klasifikace CEAP).

Doporučené postupy pro léčbu CVD dolních končetin z roku 2008

Doporučené postupy z roku 2008³ hodnotily také účinnost a bezpečnost VAD. Co se týče účinnosti u otoků a symptomů v souvislosti s CVD, autoři v podstatě zopakovali a sloučili závěry různých Cochranových přehledů a výše uvede-

ného mezinárodního konsenzuálního prohlášení z roku 2005 (tabulka V).

Autoři doporučených postupů rovněž hodnotili VAD z hlediska jejich uplatnění v léčbě CVD třídy C₆. Z výsledků několika studií lze usuzovat, že MPFF je účinná v léčbě žilních bérkových vředů. Meta-analýza 5 studií, v nichž byla MPFF podávána perorálně jako adjuvantní léčba ke kompresi a lokální péči o rány, dospěla k závěru, že MPFF urychluje hojení žilních bérkových vředů, zvláště těch větších (relativní riziko [relative risk, RR] = 40; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 6 až 87 u vředů o velikosti 5–10 cm²) a vředů, které se vytvořily již před delší dobou (RR = 44; 95% CI 6 až 97 u vředů vytvořených před 6 až 12 měsíci).¹¹² I když pentoxifylin není obecně klasifikován jako VAD, byl v Cochranově přehledu z roku 2012, do něhož bylo zařazeno 11 studií různé kvality, také označen za účinný doplněk kompresní terapie žilních bérkových vředů (RR = 2,2; 95% CI 1,5 až 3,4); může být účinný dokonce i bez použití komprese (RR = 1,6; 95% CI 1,1 až 2,1).¹¹³

Doporučené postupy uzavřely, že VAD jsou obecně bezpečná, až na kumarin a benzaron vzhledem k jejich hepatotoxicitě. U všech ostatních hlavních typů VAD byly jako nejčastější nežádoucí účinky uváděny gastrointestinální poruchy, kožní vyrážky a poruchy funkce vegetativního nervového systému, včetně bolesti hlavy, závratí a nespavosti.

Uvedené postupy rovněž přinesly následující doporučení pro indikování VAD:

— VAD lze indikovat jako léčbu první linie u symptomů v souvislosti s CVD a otoků u pacientů v jakémkoli stadiu onemocnění.

— V pokročilejších stádiích onemocnění lze VAD používat současně s chirurgickými výkony, endovenózní léčbou, včetně skleroterapie, termickou ablací a/nebo kompresní terapií; mohou zvyrazňovat účinky komprese.

— Není vhodné kombinovat několik VAD najednou.

Přehled z roku 2011

Autoři Perrin a Ramelet¹¹⁴ vypracovali předběžný soubor doporučení pro používání VAD na základě systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and

TABULKA V.—Souhrn z mezinárodního konsenzuálního prohlášení z roku 2005² a doporučených postupů z roku 2008.³

Látka	Mezinárodní konsenzuální prohlášení z roku 2005 ²		Doporučené postupy z roku 2008 ³	
	Doporučení	Indikace	Doporučení	Doporučení
kalcium dobesilát	stupeň A	křeče v nohou, neklidné nohy, pocit otékání, otoky	stupeň A	stupeň A
mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce	stupeň A	bolest, křeče v nohou, pocit těžkých nohou, pocit otékání, trofické změny, žilní bérkový vřed	stupeň A	stupeň A
hydroxyetylrutosidy	stupeň A	svědění, otoky	stupeň A	stupeň A
extrakt ze semen jřovce maďalu; escin	stupeň B	bolest, otoky	stupeň B	stupeň B
extrakty z rostlin rodu <i>Ruscus</i>	stupeň B	bolest, otoky	stupeň B	stupeň B
syntetický diosmin	stupeň C	–	stupeň C	stupeň C
troxerutin	stupeň C	–	stupeň C	stupeň C
extrakt z jinanu dvoulaločného (<i>Ginkgo biloba</i>)	stupeň C	–	stupeň C	stupeň C
proantokyanidiny	stupeň C	bolest	stupeň C	stupeň C
troxerutin-kumarin	stupeň C	–	stupeň C	stupeň C
extrakt z pupečníku asijského (<i>Centella asiatica</i>)	stupeň C	–	–	–
naftazon	stupeň C	–	stupeň C	stupeň C

Evaluation).^{115,116} Systém GRADE se liší od jiných podobných nástrojů popsaných v těchto doporučených postupech v tom, že doporučení jsou odstupňována podle vhodnosti pro léčbu a úrovně důkazů, z nichž příslušná doporučení vycházejí. Doporučení se uvádějí buď jako silná (stupeň 1), nebo slabá (stupeň 2); úroveň důkazů jako vysoká (stupeň A), střední (stupeň B) nebo nízká (stupeň C). Důležitá je skutečnost, že v případě systému GRADE se uznává, že velké observační studie mohou poskytovat důkazy střední, nebo dokonce vysoké úrovně, zvláště pokud je odhadovaná velikost léčebného účinku velmi vysoká.¹¹⁵

Co se týče účinnosti při zmírňování symptomů žilního onemocnění a otoků dolních končetin v souvislosti s CVD, autoři konstatovali, že existují zásadní důkazy o přínosu léčby z relativně malých studií. Tento přínos podporují výsledky meta-analýz s MPFF a rutosidy i velké observační studie RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids) v případě MPFF.¹¹⁷ Na základě důkazů střední úrovně se tak MPFF a rutosidům dostalo silného doporučení (celkem stupeň 1B pro obě látky). Množství důkazů pro HCSE a extrakt z *Ruscusu* se považovalo za menší, a tak se jim vzhledem k nízké úrovni důkazů dostalo pouze slabého doporučení (stupeň 2C). Ani jedna z výše uvedených látek nevyvolávala jednoznačné obavy z hlediska bezpečnosti jejich použití, autoři nicméně upozornili na vzácné případy agranulocytózy při podávání kalcium dobesilátu. Tato látka proto dostala pouze slabé doporučení, i když úroveň důkazů ve prospěch jeho účinnosti byla střední; celkově byl tedy kalcium dobesilátu přiřazen stupeň 2B. Autoři rovněž potvrdili doporučení pro použití MPFF jako adjuvantní léčby u aktivních žilních bércových vředů; výsledkem je silné doporučení založené na důkazech střední úrovně (stupeň 1B). Nakonec se dospělo k závěru, že není k dispozici dostatek důkazů pro přesné určení třídy klasifikace CEAP, u které by byla léčba pomocí VAD nejpřínosnější, lze však logicky předpokládat, že přínos by mohli pocítit pacienti ve všech stádiích onemocnění.

Aktualizace doporučených postupů z roku 2014 – doporučení ohledně účinnosti a bezpečnosti VAD

V aktualizaci doporučených postupů z roku 2014 se jejich autoři vyslovili pro používání

systému GRADE. Doporučení vycházela z předběžného návrhu autorů Perrin a Ramelet,¹¹⁴ přičemž došlo k úpravám na základě dalších, novějších důkazů; částečně byly rovněž přehodnoceny starší údaje, aby bylo možné lépe rozlišovat mezi jednotlivými léčivými látkami.

Mezi důkazy, které se v poslední době staly dostupnými, byly výsledky meta-analýzy účinku čtyř VAD (MPFF, hydroxyetylrutosidy, extrakt z *Ruscusu* a diosmin) na žilní otoky, hodnoceného jako zmenšení obvodu kotníku.¹¹⁸ U všech čtyř látek bylo ve srovnání s placebem dosaženo většího zmenšení obvodu kotníku. Toto zmenšení bylo významné v případě MPFF ($-0,80 \pm 0,53$ cm), hydroxyetylrutosidů ($-0,58 \pm 0,31$ cm), extraktu z *Ruscusu* ($-0,58 \pm 0,47$ cm) ($p < 0,0001$ ve všech případech), ne však u samotného diosminu ($-0,20 \pm 0,5$ cm). Při srovnání hodnocených látek byla MPFF významně účinnější než hydroxyetylrutosidy a extrakt z *Ruscusu*, přičemž obě poslední jmenované látky se mezi sebou nelišily.

V jiné otevřené studii s kombinací extraktu z *Ruscusu*, hesperidinu metylchalconu a kyseliny askorbové u 65 žen ve třídách C_{2s} a C_{3s} klasifikace CEAP korelovalo významné zlepšení pletysmograficky měřeného času žilního plnění se zmírněním subjektivních symptomů.¹¹⁹

Případný příznivý účinek kalcium dobesilátu na otoky a symptomy žilního onemocnění byl hodnocen ve 4 randomizovaných klinických studiích s rozporupnými výsledky. Ve 3 studiích s 256,¹²⁰ 253¹²¹ a 49¹²² pacienty došlo při podávání kalcium dobesilátu k významně většímu zmenšení objemu nebo obvodu dolní části lýtky než při užívání placeba ($-64,7$ cm³ po 8 týdnech; $p < 0,0002$;¹²⁰ $-12,2$ ml/l po 4 týdnech; $p = 0,011$,¹²¹ a $-1,6$ cm po 7 týdnech léčby; $p < 0,05$),¹²² přičemž ve dvou z těchto studií^{120,122} bylo dosaženo i významného zmírnění symptomů žilního onemocnění. Ve čtvrté studii s 509 pacienty ve třídách C₁ až C₆ klasifikace CEAP nebyly na konci 3měsíční léčby nalezeny významné rozdíly mezi skupinou užívající kalcium dobesilát a skupinou s placebem z hlediska kvality života (quality of life, QoL) (skóre 37,8 ve skupině s VAD vs. 38,2 ve skupině s placebem), otoků (zmenšení obvodu kotníku o $-3,3$ cm v obou skupinách) ani závažnosti symptomů v souvislosti s CVD (průměrné snížení na vizuální analogové škále [visual analogue scale, VAS] = 9 až 13,2 mm).¹²³

Dvě placebem kontrolované studie s extraktem z listů vinné révy, do nichž bylo zařazeno 248¹²⁴ a 71¹²⁵ pacientů ve třídách C₃–C_{4a} klasifikace CEAP, prokázaly významné zmenšení objemu dolních končetin (-19,9 ± 8,9 ml; 95% CI -37,5 až 2,3; *p* = 0,027), zmírnění bolesti dolních končetin (-6,6 ± 3,3 mm na škále VAS; 95% CI -13,1 až 0,1; *p* = 0,047) po 12 týdnech léčby¹²⁴ i zmenšení obvodu kotníku (-0,39 ± 0,09 cm v léčebné skupině vs. 0,29 ± 0,09 cm ve skupině s placebem; *p* < 0,0001) po 6 týdnech.¹²⁵

Větší pozornost si v přehledu autorů Perrin a kol.¹¹⁴ zaslouží dvě skutečnosti. Zprvce observační studie RELIEF byla velkou prospektivní studií, v níž 5 052 pacientů ve třídách C₀ až C₄ klasifikace CEAP ve 23 zemích užívalo MPFF po dobu 6 měsíců.¹¹⁷ Všichni pacienti byli při vstupu do studie vyšetřeni na přítomnost žilního refluxu. Mezi sledované parametry patřily podíl pacientů s různými symptomy žilního onemocnění, intenzita bolesti dolních končetin hodnocená pomocí VAS, závažnost otoků hodnocená měřením obvodu dolních končetin a změny v klinické třídě CEAP i v QoL. Výsledky byly uváděny samostatně pro pacienty s/bez refluxu při vstupním vyšetření. V průběhu studie došlo k významnému zlepšení ve všech sledovaných parametrech, přičemž některé účinky léčby byly velmi výrazné. Například podíl pacientů s křečemi v nohou klesl u pacientů s refluxem ze 71,2 % na 23,2 % a u pacientů bez refluxu ze 72,3 % na 15,1 % (*p* < 0,001 v obou případech). Intenzita bolesti dolních končetin podle škály VAS poklesla z 3,89 cm na 1,43 cm u pacien-

tů s refluxem a z 3,59 cm na 1,12 cm u pacientů bez refluxu. Navíc se snížil podíl pacientů ve třídách C₃ a C₄ klasifikace CEAP, podíl pacientů v méně závažných třídách C₀–C₂ významně narostl. Bylo zaznamenáno i podstatné zlepšení QoL. Nejvýraznější zlepšení v QoL bylo pozorováno po 2 měsících (průměrný posun o 8,5 ve skóre GIS [Global Index Score] s rozmezím od 0 [nízká QoL] do 100 [vysoká QoL]), s dalším zlepšením po 4 měsících (dodatečný průměrný posun o 5,0 ve skóre GIS) a po 6 měsících (dodatečný průměrný posun o 4,0 ve skóre GIS). Studie RELIEF přinesla i dlouhodobější důkazy o bezpečnosti MPFF ve velkém vzorku pacientů. Celkově lze konstatovat, že velký vzorek ve studii spolu s konzistentností a velikostí pozorovaných účinků léčby představují důkaz o středně vysoké úrovni účinnosti a bezpečnosti MPFF i přes otevřené uspořádání studie.

Druhá skutečnost se týká již výše zmíněné spojitosti mezi případy agranulocytózy a léčbou kalcium dobesilátem. Původně vyvolaly obavy tři zprávy z 90. let 20. století předávané pouze ústně,¹²⁶⁻¹²⁸ z nichž dvě uváděly pozitivní souvislost s kalcium dobesilátem. Následné analýzy přinesly odlišné odhady prevalence a rizika spojeného s podáváním kalcium dobesilátu.¹²⁹⁻¹³¹ Agranulocytóza je nicméně závažné onemocnění s letalitou přibližně 10 %. Španělská populační studie případů a kontrol zjistila, že kalcium dobesilát je jedním z omezeného počtu látek s největším relativním zvýšením rizika, u níž se předpokládá účast téměř na 70 % případů.¹³² Vzhledem k tomu, že jsou dostupná jiná účinná VAD bez

TABULKA VI.—Souhrn z doporučených postupů z roku 2014 pro použití venofarmak podle systému GRADE.

Indikace	Venofarmakum	Doporučení pro použití	Úroveň důkazů	Kód
Zmírnění symptomů spojených s CVD u pacientů ve třídách C _{0s} až C _{6s} klasifikace CEAP a pacientů s otoky dolních končetin (třída C ₃ klasifikace CEAP)	MPFF	silné	střední	1B
	nemikronizované diosminy a syntetické diosminy	slabé	nízká	2C
	O-beta-hydroxyetyl-rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakty z listů vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>)	slabé	střední	2B
	kalcium dobesilát	slabé	střední	2B
	extrakt ze semen jírovce maďalu	slabé	střední	2B
	extrakty z rostlin rodu <i>Ruscus</i>	slabé	střední	2B
	<i>Ginkgo biloba</i>	slabé	nízká	2C
Hojení primárních žilních bércových vředů (třída C ₆ klasifikace CEAP), jako adjuvans ke kompresní a lokální léčbě	ostatní VAD	slabé	nízká	2C
	MPFF	silné	střední	1B

CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological classification); CVD (chronic venous disorder), chronické žilní onemocnění; GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); MPFF (micronized purified flavonoid fraction), mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce; VAD (venoactive drug), venofarmakum.

známých větších obav ohledně bezpečnosti, tak jako tak nízké riziko rozvoje agranulocytózy dále zhoršuje poměr mezi přínosem a rizikem při užívání kalcium dobesilátu.

Již bylo zmíněno, že VAD obsahující kumarin a benzon jako jediné účinné látky byla stažena z trhu kvůli možnosti vyvolat závažnou (dokonce fatální) hepatotoxicitu.^{133,134}

Vzhledem ke dvěma zmíněným skutečnostem navrhli odborníci doporučení pro systém GRADE, která jsou shrnuta v tabulce VI. Je třeba poznamenat, že doporučení pro podávání MPFF bylo silné, protože přínosy jednoznačně převážily rizika i důkazy střední úrovně (stupeň 1B), z čehož plyne potřeba dalších důkazů,¹³⁵ a to i přes nové údaje z nedávno provedené studie.¹¹⁸ Zadruhé doporučení pro kalcium dobesilát bylo slabé kvůli nejistotě ohledně odhadů rizika a důkazů střední úrovně (stupeň 2B). V tomto případě se projevil význam důkazů podporujících obavy týkající se bezpečnosti používání dané látky. Hydroxyetylrutosidy, extrakt z jírovce maďalu, extrakt z *Ruscusu* i extrakt z listů vinné révy dostaly slabé doporučení na základě tehdy dostupných důkazů střední úrovně (stupeň 2B); slabé doporučení dostala i další VAD na základě důkazů nízké úrovně (stupeň 2C).

Výše uvedená doporučení z roku 2014 se týkala zmírnění symptomů spojených s CVD u pacientů ve třídách C_{0s} až C_{6s} klasifikace CEAP a u pacientů s otoky v souvislosti s CVD. MPFF si uchovala své silné doporučení na základě důkazů střední úrovně (stupeň 1B) pro použití jako adjuvans k léčbě žilních bérkových vředů.¹¹⁴

Přístup k účinkům jednotlivých látek na jednotlivé symptomy a známky, publikovaný v roce 2018

Úvod

Jak bylo uvedeno výše, několik meta-analýz (tabulka III) i nejnovější Cochranův přehled z roku 2016, který vypracovali autoři Martinez-Zapata *a kol.*,¹³⁷ se soustředily na jednotlivé symptomy při podávání kombinací VAD. Nevýhodou tohoto přístupu formou slučování údajů různých studií s několika VAD odlišného účinku je, že byl prokázán účinek průměrný či slabý (tabulka III)

nebo že pro velkou heterogenitu studií z hlediska jejich uspořádání nemohli autoři výsledky slučovat (Cochrane review 2016).¹³⁷ Dalším přístupem bylo sledovat celkový účinek jednotlivých léků na symptomy. Nevýhodou tohoto přístupu je, že informace o účincích konkrétní látky na jednotlivé symptomy mohly uniknout pozornosti, protože je dobře známo, že jednotlivé látky jsou u některých symptomů účinnější než u jiných.

Naproti tomu Cochranův přehled z roku 2005¹⁰⁹ a další meta-analýzy z poslední doby, které publikovali autoři Allaert,¹¹⁸ Boyle *a kol.*¹³⁸ a Kakkos *a kol.*,¹³⁹ prokázaly, že zkoumat účinek jednotlivých látek na jednotlivé symptomy lze a že může umožnit smysluplné měření velikosti účinku stejně jako stanovit počet pacientů, které je nutné léčit (number needed to treat, NNT), aby bylo dosaženo přínosu u jednoho pacienta. Vzhledem k výše uvedenému se panel odborníků v roce 2018 rozhodl přehodnotit starší i nové meta-analýzy, aby bylo možné stanovit úroveň dostupných důkazů o velikosti účinku každého VAD na každý symptom.

Z těchto aktivit vyplynulo, že shodující se údaje potvrdily významnou úlohu VAD v léčbě CVD, i když se podávala samostatně v časných stádiích onemocnění, nebo v kombinaci s intervenčními výkony v pokročilejších stádiích. Důkazy pro toto tvrzení jsou uvedeny níže.

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF)

Nedávno provedený systematický přehled a meta-analýza randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií účinku MPFF na zmírnění jednotlivých symptomů žilního onemocnění identifikovaly 10 publikací popisujících 7 vhodných studií s 1 692 pacienty.¹⁴⁰ Ve většině těchto studií obecně existovalo minimální riziko zkreslení. Klinická třída klasifikace CEAP byla v rozmezí od 0 do 6, přičemž v některých studiích bylo možné zařazovat pacienty s posttrombotickým syndromem.

Intenzita bolesti se při užívání MPFF ve srovnání s placebem zmírnila, pokud se hodnotila jako spojitá proměnná, a to ve třech významných studiích zahrnujících 839 pacientů. Hodnota SMD činila -0,25 (95% CI -0,38 až -0,11).¹⁴¹⁻¹⁴³ Intenzita bolesti se rovněž zmírnila, pokud se hodnotila jako kategoriální proměnná, a to ve třech studiích zahrnujících 271 pacientů, přičemž dvě

z nich byly významné.^{141,142,144} Hodnota RR činila 0,53 (95% CI 0,38 až 0,73), NNT 4,2 (95% CI 2,8 až 7,9). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Pocit těžkých nohou se při užívání MPFF ve srovnání s placebem zmírnil, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve dvou významných studiích zahrnujících 254 pacientů (SMD -0,80; 95% CI -1,05 až -0,54).^{141,142} Pocit těžkých nohou se rovněž zmírnil, pokud se hodnotil jako kategoriální proměnná, a to ve třech studiích s 283 pacienty; dvě z těchto studií byly významné. Hodnota RR činila 0,35 (95% CI 0,24 až 0,51), NNT 2,9 (95% CI 2,2 až 4,2).^{141,142,145} Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Pocit otékání se při užívání MPFF ve srovnání s placebem zmírnil, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve dvou významných studiích zahrnujících 254 pacientů^{141,142} (SMD -0,99; 95% CI -1,25 až -0,73). Tento pocit se rovněž zmírnil, pokud se hodnotil jako kategoriální proměnná, a to ve třech studiích s 267 pacienty,^{141,142,144} z nichž dvě byly významné. Hodnota RR činila 0,39 (95% CI 0,27 až 0,56), NNT 3,1 (95% CI 2,3 až 4,8). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Závažnost křečí v nohou se při užívání MPFF ve srovnání s placebem zmírnila, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná, a to v jedné studii¹⁴¹ zahrnující 150 pacientů. Hodnota SMD činila -0,46 (95% CI -0,78 až -0,14). Významný účinek byl rovněž zaznamenán při zmírnění závažnosti křečí v nohou při užívání MPFF ve srovnání s placebem, pokud se tento parametr hodnotil jako kategoriální proměnná, a to ve dvou studiích^{142,144} se 119 pacienty; jedna z těchto studií byla významná. Hodnota RR činila 0,51 (95% CI 0,29 až 0,92), NNT 4,8 (95% CI 2,7 až 22,9). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

U parestzie nedošlo při užívání MPFF ve srovnání s placebem ke zmírnění, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná na konci léčby, a to v jedné studii¹⁴¹ zahrnující 150 pacientů. Hodnota SMD byla -0,11 (95% CI -0,44 až 0,21). Významný účinek však byl pozorován při užívání MPFF ve srovnání s placebem, pokud se parestzie hodnotila jako kategoriální proměnná v jiné studii¹⁴² s 61 pacienty. Hodnota RR činila 0,45 (95% CI 0,22 až 0,94), NNT 3,5 (95% CI 1,9 až 20). Úroveň důkazů byla střední až nízká (stupeň B/C).

Pocit pálení se při užívání MPFF ve srovnání s placebem zmírnil, pokud byl hodnocen jako spoji-

tá proměnná, a to v jedné studii¹⁴¹ zahrnující 150 pacientů. Hodnota SMD byla -0,46 (95% CI -0,78 až -0,14). Významný účinek nebyl pozorován, pokud se pocit pálení hodnotil jako kategoriální proměnná, a to ve dvou dalších studiích^{142,145} s 96 pacienty. Hodnota RR činila 0,67 (95% CI 0,38 až 1,17). Úroveň důkazů byla střední až nízká (stupeň B/C).

V případě funkčního diskomfortu došlo při užívání MPFF ve srovnání s placebem k významnému zmírnění, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve dvou významných studiích^{141,142} zahrnujících 254 pacientů. Hodnota SMD byla -0,87 (95% CI -1,13 až -0,61). K výraznému zmírnění došlo i ve dvou významných studiích^{142,145} se 134 pacienty. Hodnota RR činila 0,41 (95% CI 0,25 až 0,67), NNT 3,0 (95% CI 2,1 až 5,8). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Pocit napětí v nohou se při užívání MPFF ve srovnání s placebem v malé studii¹⁴⁴ zahrnující 56 pacientů významně nezmírnil (RR 0,61; 95% CI 0,20 až 1,86).

U pocitu unavených nohou došlo při užívání MPFF ve srovnání s placebem k nevýznamnému snížení, pokud byl hodnocen jako kategoriální proměnná, a to v malé studii¹⁴⁵ zahrnující 31 pacientů (RR 0,27; 95% CI 0,07 až 1,09).

Pocit neklidných nohou se při užívání MPFF ve srovnání s placebem nevýznamně zmírnil, pokud byl hodnocen jako kategoriální proměnná, a to v malé studii zahrnující 56 pacientů¹⁴⁴ (RR 0,36; 95% CI 0,11 až 1,19).

Globální symptomy se při užívání MPFF ve srovnání s placebem významně nezmírnily, pokud byly hodnoceny jako spojitá proměnná, a to v jedné studii zahrnující 36 pacientů.¹⁴⁵ Hodnota SMD byla -0,48 (95% CI -1,14 až 0,19). Globální symptomy se nezmírnily, ani pokud se hodnotily jako kategoriální proměnná, a to ve 3 studiích se 189 pacienty.^{135,144,145} Hodnota RR byla 0,36 (95% CI 0,09 až 1,53).

V případě zarudnutí kůže na nohou došlo při užívání MPFF ve srovnání s placebem ke zmírnění, pokud byl tento parametr hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve dvou studiích (jedna byla významná) zahrnujících 254 pacientů.^{141,142} Hodnota SMD byla -0,32 (95% CI -0,56 až -0,07). Zmírnění zarudnutí bylo pozorováno i v jedné studii¹⁴² s 66 pacienty, pokud se tento parametr hodnotil jako kategoriální proměnná. Hodnota RR činila 0,50 (95% CI 0,27 až 0,94), NNT 3,6

(95% CI 2,0 až 20,6). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

U kožních změn došlo při užívání MPFF ve srovnání s placebem ke zlepšení, pokud byly hodnoceny jako kategoriální proměnná, a to ve dvou významných studiích^{141,142} zahrnujících 61 pacientů. Hodnota RR činila 0,18 (95% CI 0,07 až 0,46), NNT 1,6 (95% CI 1,2 až 2,2). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Obvod kotníku se při užívání MPFF ve srovnání s placebem zmenšil, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve třech studiích zahrnujících 282 pacientů; přičemž jedna z nich byla významná.^{142,146} Hodnota SMD činila -0,59 (95% CI -1,15 až -0,02). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Objem dolních končetin nebo chodidel se ve dvou studiích^{135,147} zahrnujících 166 pacientů nezmenšil. Hodnota SMD byla 0,03 (95% CI -0,28 až 0,33).

QoL se při užívání MPFF ve srovnání s placebem zlepšila, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná, a to ve dvou významných studiích zahrnujících 601 pacientů.^{143,147} Hodnota SMD činila -0,21 (95% CI -0,37 až -0,04). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Ruscus + HMC + AA

Ruscus je hlavní složkou přípravku Cyclo 3 Fort[®], který obsahuje tři účinné látky: extrakt z rostliny listnatec ostnitý, hesperidin metylchalcon (HMC) a kyselinu askorbovou (AA).

Pro nedávno provedený systematický přehled a meta-analýzu randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií účinnosti kombinace *Ruscus* + HMC + AA při zlepšování jednotlivých symptomů žilního onemocnění bylo vyhledáno 10 vhodných studií se 719 pacienty.¹³⁹ Téměř u žádné z těchto studií nebylo obecně zjištěno riziko zkreslení. Klinická třída klasifikace CEAP se pohybovala v rozmezí 2–5; u některých studií umožňujících zařazení pacientů s posttrombotickým syndromem se však většinou jednalo o rozmezí 3–4.

Intenzita bolesti se při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem zmírnila, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná, a to ve dvou významných studiích.^{148,149} Hodnota SMD byla -0,80 (95% CI -1,21 až -0,39). Intenzita bolesti se rovněž zmírnila, pokud se hodnotila jako kategoriální proměnná, a to ve dvou stu-

diích^{149,150} se 111 pacienty. Hodnota RR činila 0,35 (95% CI 0,16 až 0,78), NNT 5,0 (95% CI 2,9 až 18,1). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Pocit těžkých nohou se při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem zmírnil, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve třech významných studiích zahrnujících 136 pacientů.^{148,149,151} Hodnota SMD byla -1,23 (95% CI -1,60 až -0,86). Pocit těžkých nohou se rovněž zmírnil, pokud se hodnotil jako kategoriální proměnná, a to ve čtyřech významných studiích se 198 pacienty.^{149,150,152,153} Hodnota RR činila 0,26 (95% CI 0,16 až 0,42), NNT 2,4 (95% CI 1,9 až 3,3). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

V případech pocitu unavených nohou došlo při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem ke snížení, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná, a to v jedné studii¹⁴⁸ zahrnující 60 pacientů. Hodnota SMD činila -1,16 (95% CI -1,71 až -0,61). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Pocit otékání se při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem zmírnil, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve třech významných studiích zahrnujících 150 pacientů.^{148,149,154} Hodnota SMD byla -2,27 (95% CI -3,83 až -0,70). Otékání se rovněž zmírnilo, pokud bylo hodnoceno jako kategoriální proměnná, a to v pěti studiích s 217 pacienty,^{149,150,152–154} přičemž dvě z nich byly významné. Hodnota RR činila 0,53 (95% CI 0,40 až 0,71), NNT 4,0 (95% CI 2,6 až 8,0). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Závažnost křečí v nohou se při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem snížila, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná ($0,0 \pm 0,0$ vs. $0,19 \pm 0,40$; $p < 0,02$), a to v jedné studii¹⁴⁸ zahrnující 60 pacientů. U křečí v nohou byl pozorován nevýznamný trend ve snižování závažnosti při užívání listnatce ve srovnání s placebem, pokud se tento parametr hodnotil jako kategoriální proměnná, a to ve dvou studiích^{150,153} s 87 pacienty. Hodnota RR činila 0,63 (95% CI 0,38 až 1,05). Úroveň důkazů byla střední až nízká (stupeň B/C).

V případech parestezie došlo při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem ke zmírnění, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná, a to v jedné studii¹⁴⁹ zahrnující 40 pacientů. Hodnota SMD byla -0,86 (95% CI -1,59 až -0,21). Ke zmírnění rovněž došlo,

pokud se parestezie hodnotila jako kategoriální proměnná, a to ve dvou významných studiích se 79 pacienty.^{149,153} Hodnota RR činila 0,27 (95% CI 0,14 až 0,51), NNT 1,8 (95% CI 1,4 až 2,8). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Intenzita svědění se při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem zmírnila, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to v jedné studii¹⁴⁸ zahrnující 60 pacientů (0,0 ± 0,0 vs. 0,19 ± 0,40; $p < 0,01$). Žádný významný rozdíl nebyl zjištěn, pokud se tento parametr hodnotil jako kategoriální proměnná v jiné malé studii s 20 pacienty.¹⁵⁰ Hodnota RR činila 0,43 (95% CI 0,03 až 5,78). Úroveň důkazů byla střední až nízká (stupeň B/C).

Pocity pálení se při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem významně nezmírnily, i když byl nalezen trend ve prospěch listnatce.¹⁴⁸ Hodnota SMD byla -0,42 (95% CI -0,93 až 0,09).

V případě globálních symptomů došlo při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem ke zmírnění, pokud byly hodnoceny jako spojitá proměnná, a to ve dvou významných studiích zahrnujících 97 pacientů.^{151,154} Hodnota SMD byla -3,12 (95% CI -4,53 až -1,71). Ke zmírnění symptomů rovněž došlo, pokud se hodnotily jako kategoriální proměnná, a to ve čtyřech studiích s 347 pacienty,^{148-150,155} z nichž tři byly významné. Hodnota RR činila 0,54 (95% CI 0,41 až 0,70), NNT 4,3 (95% CI 3,0 až 7,4). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Obvod kotníku se při užívání kombinace *Ruscus* + HMC + AA ve srovnání s placebem zmenšil, pokud byl hodnocen jako spojitá proměnná, a to ve čtyřech studiích zahrnujících 228 pacientů,^{148-150,154} z nichž tři byly významné. Hodnota SMD činila -0,74 (95% CI -1,01 až -0,47). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Objem dolní končetiny se rovněž zmenšil ve dvou významných studiích se 181 pacienty.^{156, 157} Hodnota SMD činila -0,61 (95% CI -0,91 až -0,31). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Hydroxyetylrutosidy (HR) (rovněž označovány jako oxerutiny)

Nedávno provedený systematický přehled účinnosti a tolerability hydroxyetylrutositů (HR) při zmírňování známek a symptomů chronické

žilní insuficience (chronic venous insufficiency, CVI)¹⁵⁸ zahrnoval 15 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s 1 643 pacienty.

Intenzita bolesti se při užívání HR ve srovnání s placebem snížila, pokud byla hodnocena jako spojitá proměnná, a to ve sdružené analýze ve dvou významných podobných studiích zahrnujících 132 pacientů.^{159,160} Hodnota SMD byla -1,07 (95% CI -1,44 až -0,70). Sloučené výsledky dvou dalších studií, v nichž se bolest buď zmírňovala, nebo nezmírňovala,^{161,162} však neprokázaly významné rozdíly mezi oběma skupinami. Poměr rizik (odds ratio, OR) činil 0,90 (95% CI 0,50 až 1,62). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Pocit těžkých nohou při užívání HR ve srovnání s placebem zmírnil ve studii, která měřila tento parametr formou skórování.¹⁶⁰ Hodnota SMD byla -1,00 (95% CI -1,27 až -0,73). Sdružená analýza výsledků tří podobných studií s 254 pacienty,^{160,161,163} z nichž dvě nebyly významné, prokázala příznivý účinek na pocit těžkých nohou ve skupině s HR. Hodnota OR činila 0,50 (95% CI 0,28 až 0,91). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Sdružená analýza výsledků dvou studií hodnotících křeče v nohou skórováním tohoto symptomu^{159,160} prokázala přínos ve prospěch HR (SMD -1,7; 95% CI -1,45 až -0,69; $p < 0,0001$). Ve třech dalších studiích hodnotících zmírnění vs. nezmírnění křečí v nohou¹⁶¹⁻¹⁶³ však rozdíl nebyl statisticky významný. Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Statistická významnost rozdílů mezi skupinami z hlediska dalších symptomů, tedy pocitu otékání, pocitu neklidných nohou, svědění nebo parestezie, nebyla uvedena kvůli vysoké heterogenitě studií neumožňující slučování jejich výsledků.

Přítomnost otoků hodnotily tři studie s 311 pacienty. Výsledky byly významné ve prospěch HR ve dvou z nich,^{160,163} ne však ve třetí studii.¹⁶⁴ Sloučený účinek na obvod kotníku ve dvou podobných studiích^{160,165} neprokázal přínos užívání HR (SMD -3,63; 95% CI -9,40 až 2,15).

Popsané nežádoucí účinky nebyly závažné a mezi skupinou s HR a skupinou s placebem nebyly nalezeny významné rozdíly.

Autoři přehledu dospěli k závěru, že vzhledem k omezenému množství současných důkazů kvůli nedostatečnému zaznamenávání údajů je bude třeba v dalších studiích hlásit podle dokumentu

CONSORT (Consolidated standards of reporting trials) z roku 2010.¹⁶⁶ Omezením tohoto přehledu bylo, že Widmerovu klasifikaci CVD používaly pouze 3 studie, zatímco ostatní již diagnostickou klasifikaci neuvedly.

Extrakt ze semen jírovce maďalu (HCSE)

Jednotlivé symptomy jako bolest dolních končetin a svědění a známky jako otok, objem a obvod dolních končetin byly hodnoceny v 10 placebem kontrolovaných studiích zařazených do Cochranova systematického přehledu, který v roce 2012 vypracovali autoři Pittler *a kol.*¹¹⁰

Intenzita bolesti dolních končetin byla hodnocena v 7 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích. V šesti studiích bylo u pacientů užívajících HCSE ve srovnání s placebem popsáno statisticky významné zmírnění bolesti nohou podle různých hodnotících škál¹⁶⁷⁻¹⁷² a v jedné statisticky významné zmírnění bolesti nohou oproti vstupním hodnotám.¹⁷³ V jedné studii¹⁶⁷ byly uvedeny dostatečné údaje pro výpočet hodnoty váženého průměrného rozdílu (weighted mean difference, WMD) ve výši 42,4 mm (95% CI 34,9 až 49,9), což znamená NNT 5,1 (95% CI 3,4 až 9,8). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Intenzita svědění byla hodnocena v 8 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích.¹⁷⁰⁻¹⁷⁷ Ve čtyřech studiích zahrnujících 407 pacientů bylo ve skupině užívající HCSE ve srovnání s placebem zaznamenáno statisticky významné zmírnění svědění (NNT 6,1; 95% CI 3,3 až 36,3). Ve dvou studiích byl popsán statisticky významný rozdíl oproti vstupní hodnotě. Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Závažnost otoků byla hodnocena v 6 placebem kontrolovaných studiích.^{167-171,173} Ve čtyřech studiích zahrnujících 461 pacientů bylo ve skupině užívající HCSE ve srovnání s placebem popsáno statisticky významné snížení závažnosti otoků; v jedné bylo zaznamenáno zlepšení oproti vstupním hodnotám.¹⁷³ V jedné studii¹⁶⁷ byl získán dostatek údajů pro výpočet WMD ve výši 40,1 mm (95% CI 31,6 až 48,6) ve prospěch HCSE, což znamená NNT 4,0 (95% CI 2,9 až 6,8). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Objem dolních končetin měřený podle výtoku vody byl hodnocen v 7 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích.^{169,172-177} Meta-ana-

lyza šesti studií zahrnujících 502 pacientů zjistila WMD 32,1 ml (95% CI 13,49 až 50,72) ve prospěch HCSE ve srovnání s placebem a hodnotu sloučného SMD -0,34 (95% CI -0,15 až -0,52). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Mezi nežádoucí účinky, které byly mírné a nevyskytovaly se často, patřily gastrointestinální poruchy, závratě, nevolnost, bolest hlavy a svědění; v tomto směru nebyl mezi HCSE a placebem nalezen významný rozdíl.

Kalcium dobesilát

Systematický přehled účinnosti kalcium dobesilátu podle doporučených postupů Cochrane Collaboration, který se zabýval jednotlivými symptomy, publikoval Ciapponi v roce 2004.¹⁷⁸ Do přehledu byly zařazeny výsledky 7 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií se 778 pacienty. Velikost účinku se vyjadřovala jako RR pro dichotomické proměnné a SMD pro všechny spojité proměnné při použití statistického modelu náhodných účinků a NNT k dosažení významného přínosu.

Intenzita bolesti se při užívání kalcium dobesilátu ve srovnání s placebem zmírnila, pokud byla hodnocena jako kategoriální proměnná, a to ve sdružené analýze výsledků pěti studií zahrnujících 477 pacientů; tři z nich prokázaly statistickou významnost ve prospěch kalcium dobesilátu.¹⁷⁹⁻¹⁸³ Hodnota RR pro podskupinu s mírnou bolestí činila 1,32 (95% CI 0,89 až 1,98), u podskupiny se závažnou bolestí 15,76 (95% CI 3,80 až 57,4), NNT 1,4. Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Pocit těžkých nohou se při užívání kalcium dobesilátu ve srovnání s placebem zmírnil, pokud byl tento parametr hodnocen jako kategoriální proměnná, a to ve sdružené analýze výsledků čtyř studií zahrnujících 428 pacientů,^{179,181,182} přičemž v každé z nich byla prokázána statistická významnost ve prospěch kalcium dobesilátu. Hodnota RR pro podskupinu s mírným pocitem těžkých nohou činila 1,34 (95% CI 0,84 až 2,14) a pro podskupinu se závažným pocitem těžkých nohou 14 (95% CI 2,10 až 93,5), NNT 1. Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

V případě pocitu diskomfortu došlo při užívání kalcium dobesilátu ve srovnání s placebem ke zmenšení, pokud byl tento parametr hodnocen

jako kategoriální proměnná, a to v jedné studii¹⁸⁰ zahrnující 225 pacientů. Hodnota RR činila 2,30 (95% CI 1,51 až 3,52), NNT 4 (95% CI 3 až 7). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

U parestezie nebylo při užívání kalcium dobesilátu ve srovnání s placebem zaznamenáno zmírnění, pokud byla hodnocena jako kategoriální proměnná, a to ve třech studiích^{179,180,182}

TABULKA VII.—Aktualizace z roku 2018. Úroveň důkazů, která zasluhuje stupeň A nebo B pro účinek hlavních VAD na jednotlivé symptomy, známky a QoL podle velikosti účinku: je uveden i počet pacientů, které je nutné léčit (number needed to treat, NNT), aby došlo k přínosu pro jednoho pacienta, nebo standardizovaný průměrný rozdíl (standardized mean difference, SMD). Přehled platí pouze pro randomizované, placebem kontrolované studie a meta-analýzy.

Symptom/ známka	MPFF	Ruscus + HMC + AA	Oxerutiny	HCSE	Kalcium dobesilát
Bolest (NNT)	A (4,2)	A (5)	B	A (5,1)	B (1)
SMD	-0,25	-0,80	-1,07		
Pocit těžkých nohou (NNT)	A (2,9)	A (2,4)	B (17)		A (1)
SMD	-0,80	-1,23	-1,00		
Pocit otékání (NNT)	A (3,1)	A (4)			
SMD	-0,99	-2,27			
Funkční diskomfort/ diskomfort (NNT)	A (3,0)				B (4)
SMD	-0,87				
Únava nohou (NNT)	NS	B			
SMD		-1,16			
Křeče v nohou (NNT)	B (4,8)	B/C	B		
SMD	-0,46		-1,7		
Parestezie (NNT)	B/C (3,5)	A (1,8)			B (2)
SMD	-0,11	-0,86			
Pocit pálení (NNT)	B/C	NS			
SMD	-0,46				
Pruritus/svědění (NNT)		B/C	A (6,1)		
Pocit napětí v nohou (NNT)	NS				
Pocit neklidných nohou (NNT)	NS				
Zarudnutí kůže na nohou (NNT)	B (3,6)				
SMD	-0,32				
Kožní změny (NNT)	A (1,6)				
Obvod kotníku (NNT)	B	A	NS	A (4)	
SMD	-0,59	-0,74			
Objem chodidla nebo dolní končetiny	NS	A	NS	A	A
SMD		-0,61		-0,34	-11,4
QoL	A				NS
SMD	-0,21				

AA (ascorbic acid), kyselina askorbová; HCSE (horse chestnut seed extract), extrakt ze semen jírovce maďalu; HMC, hesperidin metylchalcon; MPFF (micronized purified flavonoid fraction), mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce; NS (not significant), nevýznamný; QoL (quality of life), kvalita života.

zahrnujících 304 pacientů. Hodnota RR byla 1,39 (95% CI 0,87 až 2,22). V podskupině se závažnou parestezií však byla naměřena hodnota RR 3,33 (95% CI 1,14 až 9,75), NNT 2 (95% CI 1 až 6). Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Otoky dolních končetin byly hodnoceny ve dvou studiích zahrnujících 80 pacientů,^{179,182} přičemž obě prokázaly významnost ve prospěch kalcium dobesilátu. V podskupině s mírným otokem byla hodnota RR 2,00 (95% CI 1,26 až 3,19) a v podskupině se závažným otokem 27,00 (95% CI 1,75 až 4,16), NNT 1,2. Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Objem dolních končetin byl hodnocen jako spojitá proměnná ve třech studiích^{180,182,184} zahrnujících 486 pacientů. Všechny prokázaly větší zmenšení objemu při užívání kalcium dobesilátu. V podskupině s mírným otokem byla hodnota SMD -0,26 (95% CI -0,60 až -0,07), v podskupině se závažným otokem -11,39 (95% CI 14,56 až -8,22). Zdá se, že čím závažnější je forma otoku, tím účinnější je hodnocená látka. Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Incidence nežádoucích účinků při užívání kalcium dobesilátu se pohybovala v rozmezí od 0 % do 39 %, bez významných rozdílů ve srovnání s placebem.

V letech 2004 až 2016 bylo provedeno 5 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií.^{120-123,185} Výsledky tří studií (pozitivní) byly ve prospěch kalcium dobesilátu, u dvou byly výsledky opačné (negativní).

První pozitivní studie, kterou provedli autoři Labs *a kol.* v roce 2004¹²¹ a do níž bylo zařazeno 253 pacientů ve třídě C₃-C₄ klasifikace CEAP, zkoumala účinek 4týdenní léčby kalcium dobesilátem na objem dolních končetin, vypočítaný jako obvod lýtky a kotníku pomocí modelu komolého kužele. Po 4 týdnech byl naměřen rozdíl s mediánem 12,2 ml/l tkáň (95% CI -21,6 až -2,8) ve prospěch kalcium dobesilátu.

Druhá pozitivní studie, kterou provedli autoři Flota-Cervera *a kol.* v roce 2008¹²² a do níž bylo zařazeno 49 pacientů s lymfovenózním otokem (CVI stupně I až V Widmerovy klasifikace), sledovala účinky 49denní léčby na průtok lymfy a bolest. Na konci období léčby byly u pacientů užívajících kalcium dobesilát zjištěny normální výsledky lymfoscintigrafického vyšetření a statisticky významné zmenšení obvodu dolní končetiny, lýtky

i kotníku. K úplnému vymizení bolesti došlo u 68 % pacientů ve skupině s kalcium dobesilátem na rozdíl od 0 % pacientů ve skupině s placebem.

Třetí pozitivní studie, kterou provedli autoři Rabe *a kol.* v roce 2011¹²⁰ a do níž bylo zařazeno 256 pacientů, hodnotila účinek 2měsíční léčby na objem dolních končetin (měřený metodou volumetrie s použitím optoelektronických snímačů) a na symptomy u pacientů ve třídě C₃–C₅ klasifikace CEAP. Na konci léčby bylo zaznamenáno zmenšení objemu dolních končetin v průměru o 2,04 ± 3,4 % ve skupině s kalcium dobesilátem, zatímco ve skupině s placebem došlo ke zvětšení objemu o 0,1 ± 4,8 % ($p < 0,001$). U intenzity bolesti měřené pomocí škály VAS došlo k většímu snížení ve skupině s kalcium dobesilátem než ve skupině s placebem (průměr ± směrodatná odchylka [standard deviation, SD] 10,2 ± 26,3 mm vs. 0,92 ± 23,0 mm; $p = 0,007$). Pocit diskomfortu v oblasti dolních končetin byl rovněž menší ve skupině s kalcium dobesilátem než ve skupině s placebem (průměr ± SD 19,1 ± 25,4 mm vs. 10,2 ± 25,9 mm; $p = 0,05$). V QoL měřené pomocí skóre CIVIQ (Chronic venous insufficiency questionnaire) na konci léčby však nebyl mezi oběma skupinami zjištěn statisticky významný rozdíl.

První ze dvou negativních studií, kterou provedl Martinez-Zapata v roce 2008¹²³ a do níž bylo zařazeno 509 pacientů (třídy 1–6 klasifikace CEAP), hodnotila účinek 3měsíční léčby na QoL (pomocí skóre CIVIQ), otoky a symptomy. Na konci léčby nebyl u uvedených parametrů zaznamenán mezi oběma skupinami žádný rozdíl. Druhá negativní studie, kterou provedl Rabe v roce 2016¹⁸⁵ a do níž bylo zařazeno 351 pacientů (třídy 3–4 klasifikace CEAP), hodnotila účinek 3měsíční léčby na objem dolních končetin a QoL (pomocí skóre CIVIQ). Na konci léčby nebyl u uvedených parametrů zaznamenán mezi oběma skupinami žádný rozdíl.

Za pozornost stojí skutečnost, že ve studii autora Martinez-Zapata byla QoL po 12 měsících ve skupině s kalcium dobesilátem vyšší. Ve studii, kterou v roce 2016 provedli autoři Rabe *a kol.*, byl na konci období sledování objem dolních končetin ve skupině s aktivní léčbou menší. Autoři konstatovali, že hodnocení možných dlouhodobých účinků si vyžádá další studie.

Několik dalších autorů ve svých pozorováních uvedlo, že účinek kalcium dobesilátu

je větší u pacientů v nejpokročilejším stadiu onemocnění.

Přístup publikovaný v roce 2018, podle něhož se stanovovala velikost účinku jednotlivých VAD na symptomy, přinesl důkazy, jež nám umožnily výsledky shrnout a vypracovat novou tabulku (tabulka VII). Na základě zjištění z roku 2018 (velikost účinku na jednotlivé symptomy nebo známky vs. vedlejší účinky) je síla doporučení pro hlavní VAD následující.

V případě MPFF je hodnota doporučení 1 (silné) pro léčbu bolesti, pocitu těžkých nohou, pocitu otékání, funkčního diskomfortu, křečí v nohou, zarudnutí na nohou, kožních změn, otoků a QoL; hodnota doporučení 2 (slabé) se týká parestezie a pocitů pálení.

U kombinace *Ruscus* + HMC + AA je hodnota doporučení 1 (silné) pro léčbu bolesti, pocitu těžkých nohou, pocitu otékání, únavy nohou, parestezie a otoků; hodnota doporučení 2 (slabé) se týká křečí v nohou a svědění.

V případě oxerutinů je hodnota doporučení 1 (silné) pro léčbu bolesti, pocitu těžkých nohou a křečí v nohou; hodnota doporučení 2 (slabé) se týká otoků.

V případě HCSE je hodnota doporučení 1 (silné) pro léčbu bolesti, svědění a otoků.

U kalcium dobesilátu je hodnota doporučení 2 (slabé) vzhledem k možnosti vyvolání agranulocytózy.¹²⁸

Účinky léčiv na hojení žilních bérčových vředů: přehled z roku 2018

Několik studií zkoumalo účinky různých látek použitých jako adjuvans ke kompresní terapii.

Pentoxifylin

Pentoxifylin je derivát xantinu s pleomorfním účinkem. Zvyšuje intracelulární hodnoty cAMP, inhibuje syntézu TNF- α a leukotrienů a omezuje rozvoj zánětu i vrozenou imunitu. Potlačováním deformovatelnosti erytrocytů snižuje viskozitu krve, a zvyšuje tak krevní průtok mikrocirkulací. Kromě toho inhibuje shlukování trombocytů a aktivaci neutrofilů.¹⁸⁶

Pro Cochranův přehled z roku 2012¹¹³ bylo vyhledáno 11 studií s 864 pacienty, které srovnávaly

pentoxifylin s placebem či žádnou léčbou. Pentoxifylin byl účinnější než placebo z hlediska úplného zhojení nebo významného zmenšení rozsahu vředů (RR 1,70; 95% CI 1,30 až 2,24). Pentoxifylin v kombinaci s kompresní terapií byl účinnější než placebo s kompresí (RR 1,56; 95% CI 1,14 až 2,13), což znamená NNT 4,3 (95% CI 3,3 až 6,4). Bez provádění kompresní terapie (3 studie) byl pentoxifylin účinnější než placebo či žádná léčba (RR 2,25; 95% CI 1,49 až 3,39). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Nežádoucí účinky byly popsány u 19,5% pacientů užívajících pentoxifylin a u 11,3% pacientů užívajících placebo (RR 1,56; 95% CI 1,10 až 2,22). Většina vedlejších účinků (72%) byla gastrointestinálních.

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF)

Jak již bylo zmíněno výše, MPFF má také pleiotropní účinek. Zvyšuje žilní tonus a lymfatickou drenáž, zvyšuje hodnoty vychytávání volných radikálů, omezuje rozvoj zánětu, brání aktivaci a adhezi leukocytů k endotelu a snižuje permeabilitu endotelu kapilár.

Meta-analýza 5 randomizovaných kontrolovaných studií se 723 pacienty s žilními bérčovými vředy¹¹² prokázala, že po 6 měsících užívání MPFF v kombinaci s kompresní terapií se vředy zhojily rychleji než při provádění samotné komprese. Kompresní terapie spolu s podáváním MPFF byla srovnávána s kompresí v kombinaci s placebem ve dvou těchto studiích ($n = 309$), nebo se samotnou kompresí ve třech studiích ($n = 414$). Po 6 měsících byla u pacientů s kombinovanou léčbou pravděpodobnost zhojení vředu o 32% vyšší než u pacientů léčených samotnou kompresí (RR 32%; 95% CI 3% až 70%), což znamená NNT 7,3 (95% CI 4,6 až 17,1). Tento rozdíl se projevil již po 2 měsících (RR 44%; 95% CI 7% až 94%) a byl spojen s kratší dobou do zhojení (16 týdnů vs. 21 týdnů; $p = 0,0034$). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Sulodexid

Sulodexid je glykosaminoglykan složený z rychle pohyblivé heparinové frakce (80%) s mírnou afinitou k antitrombinu a dermatansulfátové frakce (20%) s afinitou k heparinovému

kofaktoru II. Jedná se o další látku s pleomorfními vlastnostmi. Má profibrinolytický účinek, antiproliferační účinek na buňky hladkého svalu, antilipidemický, antiagregační a protizánětlivý účinek, chrání i endotelový glykokalyx. Několik observačních studií prokázalo jeho příznivý účinek na známky a symptomy CVD.¹⁸⁷ Vzhledem k neexistenci randomizovaných, placebem kontrolovaných studií u CVD je úroveň důkazů nízká (stupeň C). To však neplatí pro hojení vředů. Pro Cochranův systematický přehled databází z roku 2016¹⁸⁸ byly vyhledány 3 randomizované kontrolované studie se 438 pacienty s žilními bérčovými vředy; uvedené studie byly publikovány v plném znění. Ve studiích se srovnávala kombinace sulodexidu + kompresní terapie se samotnou kompresí. Každá ze studií byla významná a meta-analýza jejich výsledků prokázala vyšší podíl úplně zhojených vředů při kombinované léčbě (49,4%) ve srovnání se samotnou kompresí (RR 1,66; 95% CI 1,30 až 2,12), což znamená NNT 5,6 (95% CI 3,7 až 11,5). I když neexistovala heterogenita výsledků, bylo zaznamenáno vysoké zkreslení, hlavně proto, že v jedné studii pracoval personál s anonymizovanými údaji. Incidence nežádoucích účinků při užívání sulodexidu byla nízká (4,4%), bez statisticky významného rozdílu oproti kontrolní skupině (3,1%).

Novější meta-analýza, v níž byly sloučeny výsledky 4 významných randomizovaných kontrolovaných studií s 482 pacienty,¹⁹⁰ prokázala hodnotu RR 1,70 (95% CI 1,33 až 2,17) pro model náhodných účinků, což znamená NNT 5,1 (95% CI 3,6 až 9,0). Úroveň důkazů byla vysoká (stupeň A).

Hydroxyetylrutosidy (HR)

Do nedávno publikovaného systematického přehledu účinnosti a tolerability hydroxyetylrutosidů (HR) z hlediska zmírnění známek a symptomů CVI¹⁵⁸ byly zařazeny 4 studie, které uváděly počty zhojených žilních bérčových vředů. Ve třech studiích byl srovnáván účinek kombinace HR + kompresní terapie oproti samotné kompresi na hojení bérčových vředů. Uvedené studie nenalezly v počtech zhojených vředů žádný významný rozdíl mezi srovnávanými skupinami. Ve čtvrté studii, jež srovnávala troxerutin (složka HR) a kompresní terapii oproti placebu

a kompresi u 149 pacientů, byl zaznamenán významný léčebný přínos ve skupině s troxerutinem.¹⁹⁰ Úroveň důkazů byla střední (stupeň B).

Pozice VAD v léčbě CVD

Tato aktualizace doporučených postupů má doplnit závěry doporučených postupů z roku 2014¹⁹¹ v tom smyslu, že VAD lze používat pro zmírnění symptomů a otoků v souvislosti s CVD u pacientů bez ohledu na stadium onemocnění. Znalost konkrétních účinků jednotlivých látek na různé symptomy rozšiřuje možnosti léčby a posiluje důvěru v jejich použití. Velký důraz se klade na předložení nově dostupných důkazů, a to nejen z hlediska statistické významnosti, ale i z hlediska velikosti klinického účinku.

Při přejímání výše uvedených obecných závěrů a současných doporučení je třeba upozornit na dvě skutečnosti.

Zaprvé, jak konstatuje dokument SYM Vein,¹⁹² nelze vždy spoléhat na schopnost pacienta popsat symptomy, které jsou samozřejmě podávány subjektivně. Symptomy jsou popisovány různě a s různou intenzitou, každý pacient si je vykládá jinak. Slovní popis symptomů je navíc ovlivněn kulturními a jazykovými faktory. Od lékaře to proto vyžaduje velkou opatrnost a zkušenosti, zároveň se musí důkladně seznámit s anamnézou pacienta. Ze stejného důvodu lze silné, vědecky ověřené důkazy pro účinky VAD na symptomy získat pouze z randomizovaných, placebem kontrolovaných, zaslepených studií.

Zadruhé často neznáme přesnou etiologii a mechanismy vzniku symptomů, i když je nám známo, že spouštěcími patofyziologickými mechanismy jsou žilní hypertenze a chronický zánět. Bez ohledu na patofyziologii (reflux či překážka v žilním systému) se symptomy mohou při užívání VAD zmírňovat zvýšením žilního tonu, průtokem krve v mikrocirkulaci a snížením permeability endotelu kapilár.¹⁹³ Přes tyto znalosti existuje potenciální nebezpečí, že by praktičtí lékaři mohli nabýt dojmu, že mají předepisovat VAD pouze na základě samotných symptomů, aniž by zvážili stav pacienta z pohledu klasifikace CEAP a brali v potaz nutnost provedení příslušných vyšetření, která by mohla vést k účinné léčbě, a tedy ke zmírnění symptomů a zastavení progresu onemocnění.

Takový postup by mohl vést k nevhodnému užívání VAD a v konečném důsledku k neúspěšné léčbě a ztrátě dobré pověsti.

Při vědomí dvou uvedených skutečností chtějí autoři tohoto dokumentu zdůraznit naprosto zásadní a jedinečné postavení VAD v léčbě symptomatických pacientů v nejranějším stadiu CVD vzhledem k tomu, že kompresní terapie může být jedinou další vhodnou formou léčby těchto pacientů. Navíc mohou VAD představovat jedinou možnou alternativu léčby vzhledem ke špatné compliance s kompresní terapií v některých zemích s horkým klimatem.¹³⁶

Význam účinné léčby pacientů ve třídě C_{0s} klasifikace CEAP vyzdvihla nedávno publikovaná studie,⁹³ která zjistila, že přibližně 20 % všech pacientů, kteří se dostavili ke svému praktickému lékaři (bez ohledu na důvod), by bylo možné zařadit do třídy C_{0s}. V pokročilejších stádiích CVD lze VAD podávat spolu s intervenční léčbou varixů, např. využít skleroterapii, chirurgický výkon či endovenózní terapii. Šest článků zmiňujících i dvě randomizované kontrolované studie prokázalo přínos kombinace intervenčních výkonů a VAD.¹⁹⁴⁻¹⁹⁹ Pouze jedna studie neprokázala žádný rozdíl ve smyslu pooperační bolesti a každodenních činností.²⁰⁰ Žádné údaje o účinku VAD ve spojení s jinými chirurgickými a endovaskulárními výkony, včetně všech výkonů na hlubokých žilách, nemáme k dispozici.

Kombinaci VAD a kompresní terapie doporučilo několik přehledů^{2,201} a několik meta-analýz,^{112,113,158,188} které prokázaly účinnost této kombinace při zrychlení hojení žilních bérkových vředů (viz část „Účinky léčiv na hojení žilních bérkových vředů: přehled z roku 2018“ v tomto textu).

Literatura

1. Ramelet AA, Kern P, Perrin M. Varicose veins and telangiectasias. Paris: Elsevier, 2004.
2. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaidis A, Jaeger K, Carpentier P, *et al.* Venous-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;33:309-19.
3. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairns M, Carpentier P, *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2008;27:1-59.
4. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005;111:2398-409.

5. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;355:488-98.
6. Atta HM. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension. *Int J Vasc Med* 2012;2012:538627.
7. Ibegbuna V, Nicolaidis AN, Sowade O, Leon M, Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997;48:45-9.
8. Gargouil YM, Perdrix L, Chapelain B, Gaborieau R. Effects of Daflon 500 mg on bovine vessels contractility. *Int Angiol* 1989;8(4 Suppl):19S-22S.
9. Tsouderos Y. Venous tone: are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg. *Z Kardiol* 1991;80(Suppl 7):95-101.
10. Frick RW. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon. *Angiology* 2000;51:197-205.
11. Guillaume M, Padioulet F. Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung* 1994;44:25-35.
12. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Effects of Ruscus extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:221-4.
13. Androulakis G, Panoysis PA. Plethysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins. *Angiology* 1989;40:1-4.
14. Araujo D, Viana F, Osswald W. Diosmin therapy alters the in vitro metabolism of noradrenaline by the varicose human saphenous vein. *Pharmacol Res* 1991;24:253-6.
15. Araujo D, Gulati O, Osswald W. Effects of two venotonic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in an isolated canine vein. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985;277:192-202.
16. Juteau N, Bakri F, Pomies JP, Foulon C, Rigaudy P, Pillion G, *et al.* The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. *Int Angiol* 1995;14(3 Suppl 1):8-13.
17. Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus*. *Gen Pharmacol* 1984;15:431-4.
18. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by *Ruscus* extract on hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:165-70.
19. Raffetto JD, Khalil RA. Ca(2+)-dependent contraction by the saponoside escin in rat vena cava: implications in venotonic treatment of varicose veins. *J Vasc Surg* 2011;54:489-96.
20. Manthey JA, Grohmann K, Guthrie N. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Curr Med Chem* 2001;8:135-53.
21. Benavente-Garcia O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. *J Agric Food Chem* 2008;56:6185-205.
22. Garcia-Lafuente A, Guillamon E, Villares A, Rostagno MA, Martinez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res* 2009;58:537-52.
23. Wu CH, Wu CF, Huang HW, Jao YC, Yen GC. Naturally occurring flavonoids attenuate high glucose-induced expression of proinflammatory cytokines in human monocytic THP-1 cells. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:984-95.
24. Akhlaghi M, Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:309-17.
25. Shukla VK, Sethi AK, Garg SK, Ganguly NK, Kulkarni SK. Effect of venoruton on hypoxic stress-induced neurotoxicity in mice and oxygen free radical generation by human neutrophils. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989;299:127-33.
26. Cypriani B, Limasset B, Carrie ML, Le Doucen C, Roussie M, de Paulet AC, *et al.* Antioxidant activity of micronized diosmin on oxygen species from stimulated human neutrophils. *Biochem Pharmacol* 1993;45:1531-5.
27. Jean T, Bodinier MC. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. *Angiology* 1994;45(6 Pt 2):554-9.
28. Blasig IE, Loewe H, Ebert B. Effect of troxerutin and methionine on spin trapping of free oxy-radicals. *Bio-med Biochim Acta* 1988;47:S252-5.
29. Matsuda H, Li Y, Murakami T, Ninomiya K, Yamahara J, Yoshikawa M. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum* L., on acute inflammation in animals. *Biol Pharm Bull* 1997;20:1092-5.
30. Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Morelli R. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung* 1994;44:592-601.
31. Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, Berti F, Rossoni G, Bombardelli E, *et al.* Procyanidines from *Vitis vinifera* seeds protect rabbit heart from ischemia/reperfusion injury: antioxidant intervention and/or iron and copper sequestering ability. *Planta Med* 1996;62:495-502.
32. Packer L, Rimbach G, Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol. *Free Radic Biol Med* 1999;27:704-24.
33. Cho KJ, Yun CH, Packer L, Chung AS. Inhibition mechanisms of bioflavonoids extracted from the bark of *Pinus maritima* on the expression of proinflammatory cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2001;928:141-56.
34. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:158-68.
35. Irvani S, Zolfaghari B. Pharmaceutical and nutraceutical effects of *Pinus pinaster* bark extract. *Res Pharm Sci* 2011;6:1-11.
36. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:205-12.
37. Szabo ME, Haines D, Garay E, Chiavaroli C, Farine JC, Hannaert P, *et al.* Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Eur J Pharmacol* 2001;428:277-86.
38. Alda O, Valero MS, Pereboom D, Serrano P, Azcona JM, Garay RP. In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. *Phlebology* 2011;26:332-7.
39. Sen CK, Bagchi D. Regulation of inducible adhesion molecule expression in human endothelial cells by grape seed proanthocyanidin extract. *Mol Cell Biochem* 2001;216:1-7.
40. Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease—a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:313-8.
41. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment

- on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg* 2000;31:456-61.
42. Kauss T, Moynet D, Rambert J, Al-Kharrat A, Brajot S, Thiolat D, *et al.* Rutoside decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R19.
 43. Bito T, Roy S, Sen CK, Packer L. Pine bark extract pycnogenol downregulates IFN-gamma-induced adhesion of T cells to human keratinocytes by inhibiting inducible ICAM-1 expression. *Free Radic Biol Med* 2000;28:219-27.
 44. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schonbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008;47:183-92.
 45. Tinsley JH, Wu MH, Ma W, Taulman AC, Yuan SY. Activated neutrophils induce hyperpermeability and phosphorylation of adherens junction proteins in coronary venular endothelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:24930-4.
 46. He P, Wang J, Zeng M. Leukocyte adhesion and microvessel permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1686-94.
 47. DiStasi MR, Ley K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability. *Trends Immunol* 2009;30:547-56.
 48. Curry FR, Noll T. Spotlight on microvascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010;87:195-7.
 49. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res* 2010;87:281-90.
 50. Godfraind T. Effect of a flavonoid preparation (S 5682) on experimental capillary permeability increase in rat paw and rabbit skin. *Int Angiol* 1988;7(2 Suppl):17-9.
 51. Bouskela E, Donyo KA. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in diabetic hamsters. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995;15:293-300.
 52. Bouskela E, Donyo KA. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology* 1997;48:391-9.
 53. Blumberg S, Clough G, Michel C. Effects of hydroxyethyl rutosides upon the permeability of single capillaries in the frog mesentery. *Br J Pharmacol* 1989;96:913-9.
 54. Kendall S, Towart R, Michel CC. Effects of hydroxyethylrutosides on the permeability of microvessels in the frog mesentery. *Br J Pharmacol* 1993;110:199-206.
 55. Gabor M. The effect of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (HR) on the skin capillary resistance of rats. *Arzneimittelforschung* 1981;31:442-5.
 56. Bisler H, Pfeifer R, Kluken N, Pauschinger P. +AFs-Effects of horse-chestnut seed extract on transcapillary filtration in chronic venous insufficiency+AF0. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;111:1321-9.
 57. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Inhibitory effect of the Ruscus extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:225-30.
 58. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Possible mechanisms for the inhibitory effect of Ruscus extract on increased microvascular permeability induced by histamine in hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:281-5.
 59. Svensjo E, Bouskela E, Cyrino FZ, Bougaret S. Antipermeability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17:385-8.
 60. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998;358:213-20.
 61. Hannaert P, Brunet J, Farine JC, Garay RP. Antioxidant-Angioprotective Actions of Calcium Dobesilate in Diabetic Rats. *Int J Angiol* 1999;8:2-4.
 62. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 2):H2520-8.
 63. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010;87:262-71.
 64. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1998;28:535-40.
 65. 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;18:334-8.
 66. Howlader MH, Coleridge Smith PD. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:89-93.
 67. Coleridge Smith PD. Deleterious effects of white cells in the course of skin damage in CVI. *Int Angiol* 2002;21(2 (Suppl 1)):S26-32.
 68. Chen WY, Rogers AA. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2007;15:434-49.
 69. Peschen M, Grenz H, Grothe C, Schopf E, Vanscheidt W. Patterns of epidermal growth factor receptor, basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta3 expression in skin with chronic venous insufficiency. *Eur J Dermatol* 1998;8:334-8.
 70. Peschen M, Lahaye T, Hennig B, Weyl A, Simon JC, Vanscheidt W. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm Venereol* 1999;79:27-32.
 71. Pappas PJ, You R, Rameshwar P, Gorti R, DeFouw DO, Phillips CK, *et al.* Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999;30:1129-45.
 72. James TJ, Hughes MA, Cherry GW, Taylor RP. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2003;11:172-6.
 73. Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2005;13:452-61.
 74. Clark RA. Oxidative stress and "senescent" fibroblasts in non-healing wounds as potential therapeutic targets. *J Invest Dermatol* 2008;128:2361-4.
 75. Wall IB, Moseley R, Baird DM, Kipling D, Giles P, Laffan I, *et al.* Fibroblast dysfunction is a key factor in the non-healing of chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2008;128:2526-40.
 76. Phillips MN, Jones GT, van Rij AM, Zhang M. Microvenous valves in the superficial veins of the human lower limb. *Clin Anat* 2004;17:55-60.
 77. Caggiati A, Phillips M, Lametschwandner A, Allegra C. Valves in small veins and venules. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:447-52.
 78. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, van Rij AM. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key

- to the skin changes of venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2011;54(6 Suppl):62S-9S.
79. Kahn SR, M'lan C E, Lamping DL, Kurz X, Berard A, Abenham LA. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg* 2004;39:823-8.
 80. Langer RD, Ho E, Denenberg JO, Fronek A, Allison M, Criqui MH. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1420-4.
 81. Saarinen J, Suominen V, Heikkinen M, Saaristo R, Zeitlin R, Vainio J, *et al.* The profile of leg symptoms, clinical disability and reflux in legs with previously operated varicose disease. *Scand J Surg* 2005;94:51-5.
 82. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 2007;46:322-30.
 83. Guex JJ, Enrici E, Boussetta S, Avril L, Lis C, Taieb C. Correlations between ankle circumference, symptoms, and quality of life demonstrate the clinical relevance of minimal leg swelling reduction: results of a study in 1,036 Argentinean patients. *Dermatol Surg* 2008;34:1666-75.
 84. Bradbury A, Evans CJ, Allan P, Lee AJ, Ruckley CV, Fowkes FG. The relationship between lower limb symptoms and superficial and deep venous reflux on duplex ultrasonography: The Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg* 2000;32:921-31.
 85. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *Br Med J* 1999;318:353-6.
 86. Howlader MH, Smith PD. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers. *J Vasc Surg* 2003;38:950-4.
 87. Shami SK, Shields DA, Farrah J, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Peripheral nerve function in chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:195-200.
 88. Padberg FT Jr, Maniker AH, Carmel G, Pappas PJ, Silva MB Jr, Hobson RW 2nd. Sensory impairment: a feature of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1999;30:836-42.
 89. Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, Radespiel-Troger M, Hilz MJ, Heuss D, *et al.* Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve* 2000;23:883-7.
 90. Kroger K, Ose C, Rudofsky G, Roesener J, Hirche H. Symptoms in individuals with small cutaneous veins. *Vasc Med* 2002;7:13-7.
 91. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG. Telangiectasia in the Edinburgh Vein Study: epidemiology and association with trunk varices and symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:719-24.
 92. Andreozzi GM, Signorelli S, Di Pino L, Garozzo S, Cacciaguerra G, Leone A. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phleboopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project. *Minerva Cardioangiol* 2000;48:277-85.
 93. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consensus Program. *Int Angiol* 2012;31:105-15.
 94. Danziger N. Pathophysiology of pain in venous disease. *J Mal Vasc* 2007;32:1-7.
 95. Boisseau MR. Leukocyte involvement in the signs and symptoms of chronic venous disease. Perspectives for therapy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007;37:277-90.
 96. Vital A, Carles D, Serise JM, Boisseau MR. Evidence for unmyelinated C fibres and inflammatory cells in human varicose saphenous vein. *Int J Angiol* 2010;19:e73-7.
 97. Bull RH, Gane JN, Evans JE, Joseph AE, Mortimer PS. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:585-90.
 98. Mortimer PS. Evaluation of lymphatic function: abnormal lymph drainage in venous disease. *Int Angiol* 1995;14(3 Suppl 1):S32-5.
 99. Mortimer PS. Implications of the lymphatic system in CVI-associated edema. *Angiology* 2000;51:3-7.
 100. Suzuki M, Unno N, Yamamoto N, Nishiyama M, Sagara D, Tanaka H, *et al.* Impaired lymphatic function recovered after great saphenous vein stripping in patients with varicose vein: venodynamic and lymphodynamic results. *J Vasc Surg* 2009;50:1085-91.
 101. Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Sano M, Konno H, *et al.* Loss of lymphatic vessels and regional lipid accumulation is associated with great saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg* 2012;55:1440-8.
 102. Casley-Smith JR. Modern treatment of lymphoedema. II. The benzopyrones. *Australas J Dermatol* 1992;33:69-74.
 103. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-AFs-alpha-AF0-pyrone. *N Engl J Med* 1993;329:1158-63.
 104. Labrid C. A lymphatic function of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1995;14(3 Suppl 1):36-8.
 105. Piller NB. The lymphogogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. *Lymphology* 1988;21:124-7.
 106. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Kempf C. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997;17(Suppl 1):27-33.
 107. Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, Vergnes C, Roudaut MF, Garreau-Gomez B. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double blind study of troxerutin efficiency. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995;36:369-74.
 108. Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A, Viggiano C, Salama EA. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 1985;17:131-8.
 109. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003229.
 110. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003230.
 111. Schoonees A, Visser J, Musekiwa A, Volmink J. Pycnogenol(R) (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders(R) for the treatment of chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008294.
 112. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:198-208.
 113. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD001733.
 114. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:117-25.
 115. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, *et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.

116. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 2008;336:924-6.
117. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2002;53:245-56.
118. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol* 2012;31:310-5.
119. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M, Renaudin JM, Clavel T, Escourrou P. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort). *Int Angiol* 2011; 30:272-7.
120. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2011;26:162-8.
121. Labs KH, Degisher S, Gamba G, Jager KA, group. obotCs. Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized double blind placebo-controlled trial. *Phlebology* 2004;19:123-30.
122. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Trevino C, Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. *Angiology* 2008;59:352-6.
123. Martinez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, Urrutia G, Bonfill X. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:358-65.
124. Rabe E, Stucker M, Esperester A, Schafer E, Ottillinger B. Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency-results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:540-7.
125. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D* 2004;5:63-71.
126. Kulessa W, Becker EW, Berg PA. Recurrent agranulocytosis after taking calcium dobesilate. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:372-4.
127. Cladera Serra A, Blasco Mascaro I, Oliva Berini E, Ramos Diaz F. Agranulocytosis induced by calcium dobesilate. *. Med Clin (Barc)* 1995;105:558-9.
128. Garcia Benayas E, Garcia Diaz B, Perez G. Calcium dobesilate-induced agranulocytosis. *Pharm World Sci* 1997;19:251-2.
129. Ibanez L, Ballarin E, Vidal X, Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:763-7.
130. Zapater P, Horga JF, Garcia A. Risk of drug-induced agranulocytosis: the case of calcium dobesilate. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:767-72.
131. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentue-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf* 2004;27:649-60.
132. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;165:869-74.
133. Kaufmann P, Torok M, Hanni A, Roberts P, Gasser R, Krahenbuhl S. Mechanisms of benzarone and benzbro-marone-induced hepatic toxicity. *Hepatology* 2005;41: 925-35.
134. Loprinzi CL, Sloan J, Kugler J. Coumarin-induced hepatotoxicity. *J Clin Oncol* 1997;15:3167-8.
135. Danielsson G, Jungbeck C, Peterson K, Norgren L. A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:73-6.
136. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg* 2007;21:790-5.
137. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, *et al.* Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 6;4:CD003229.
138. 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;22:250-62.
139. 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;36:93-106.
140. Kakkos S, Nicolaidis AN. Efficacy of 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 Jan 31 [Epub ahead of print].
141. Frileux C, Gilly R. Activité thérapeutique de Daflon 500 mg dans l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs. *J Int Med* 1987;(Suppl 99):36-9.
142. Planchon B. Insuffisance veineuse et Daflon 500 mg. *Arteres et Veines* 1990;9:376-80.
143. 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;34:428-36.
144. Biland L, Blattler P, Scheibler P, Studer S, Widmer LK. Zur Therapie sogenannt venoser Beinbeschwerden. (Kontrollierte Doppelblind-Studie zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von Daflon). *Vasa* 1982;11:53-8.
145. Chassignolle J-F, Amiel M, Lanfranchi G, Barbe R. Activité thérapeutique de Daflon 500 mg dans l'insuffisance veineuse fonctionnelle. *J Int Med* 1987;(Suppl 99):32-5.
146. Tsouderos Y. Are the phlebotonic properties shown in clinical pharmacology predictive of a therapeutic benefit in chronic venous insufficiency? Our experience with Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1989;8(Suppl 4):53-9.
147. Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, Beserra J, Nering G, Aun R. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel -design trial. *Phlebology* 2014;29:454-60.
148. Parrado F, Buzzi A. A study of the efficacy and tolerability of a preparation containing Ruscus aculeatus in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Clin Drug Investig* 1999;18:255-61.
149. Questel R, Walrant P. Bilan de l'essai randomisé Veinobiase contre placebo dans l'insuffisance veineuse: observation de la microcirculation per capillarographie conjonctivale. *Gazette Medicale de France* 1983;90:508-14.
150. Elbaz C, Nebot F, Reinharez D. Insuffisance veineuse des membres inférieurs étude contrôlée de l'action du Cyclo 3. *Phlébologie* 1976;29:77-84.

151. Altenkamp H. Efficacy of antivaricotic drugs can be measured objectively. *Phlebologie in der praxis* 1987;2:9-20.
152. Le Devehat C, Lemoine A, Roux E, Cirette B, Vimeux M, Martinaggi P. Aspects clinique et hémodynamique de Cyclo 3 dans l'insuffisance veineuse. *Angéologie* 1984;3:119-22.
153. Sentou Y, Bernard-Fernier MF, Demarez JP, Laurent D, Cauquil J. Symptomatology and plethysmography: Parallellism of results obtained with a treatment by Cyclo 3 of patients carriers of a chronic venous insufficiency (study in double blind against placebo). *Gazette Medicale de France* 1985;92:73-7.
154. Braun R, Hirche H, van Laak H-H. Die therapie der venösen insuffizienz: eine doppelblind-studie mit Phlebodril®. *ZFA* 1985;61:309-19.
155. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, Lucker PW, Muller A, Theurer C, et al. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung* 2002;52:243-50.
156. Rieger H. Efficacy of a combination drug in patients with chronic venous insufficiency under orthostatic conditions. *Phlebologie* 1988;3:127-30.
157. Rudofsky G, Diehm C, Groß JD, Hartmann M, Schultze-Ehrenburg HK, Bisler H. Chronic venous insufficiency. Treatment with *Ruscus* extract and trimethylhesperidin chalcone. *MMW Munch Med Wochenschr* 1990;132:205-10.
158. Aziz ZI, Tang WL, Chong NJ, Tho LY. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:177-85.
159. Belcaro G, Rulo A, Candiani C. Evaluation of the microcirculatory effects of Venoruton in patients with chronic venous hypertension by laserdoppler flowmetry, transcutaneous PO₂ and PCO₂ measurements, leg volumetry and ambulatory venous pressure measurements. *Vasa* 1989;18:146-51.
160. Cloarec M, Clement R, Griton P. A double-blind clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of the symptoms and signs of chronic venous insufficiency. *Phlebologie* 1996;11:76-82.
161. Pedersen FM1, Hamberg O, Sørensen MD, Neland K. Effect of o-(beta-hydroxyethyl)-rutoside (Venoruton) on symptomatic venous insufficiency in the lower limbs. *Ugeskr Laeger* 1992;154:2561-3.
162. Welsh W, Moriau M, van Gysel JP. A double blind placebo-controlled trial of o-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in patients with chronic venous insufficiency. *Basel: Novartis*; 1985.
163. Petruzzellis V, Troccoli T, Candiani C, Guarisco R, Lospalluti M, Belcaro G, et al. Oxerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency--a double-blind, randomized, controlled study. *Angiology* 2002;53:257-63.
164. Stegmann WAE, Deichmann B, Hubner K. Therapeutic effect of hydroxyethylrutosides (HR) in venous ulcer treatment. A controlled multicentre trial. *Phlebologie* 1986;1:617-20.
165. Incandela L, Belcaro G, Renton S, DeSanctis MT, Cesarone MR, Bavera P, et al. HR (Paroven, Venoruton; o-(beta-hydroxyethyl)-rutosides) in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7(Suppl 1):S7-S10.
166. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63:834-40.
167. Cloarec M. Study on the effect of a new vasoprotective Venostasin administered over a period of 2 months in chronic venous insufficiency of the lower limb (data from 1992). Data on file (quoted by Pittler and Ernst Ref 110 above).
168. Friederich HC, Vogelsberg H, Neiss A. [Evaluation of internally effective venous drugs]. *Z Hautkr* 1978; 53:369-74.
169. Lohr E, Garanin G, Jesau P, Fischer H. [Anti-edemic treatment in chronic venous insufficiency with tendency to formation of oedema]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1986;128:579-81.
170. Morales Paris CA, Barros Soares RM. Efficacy and safety on use of dried horse chestnut extract in the treatment of chronic venous insufficiency of the limbs. *Revista Brasileira de Medicina* 1993;50:1563-5.
171. Neiss A, Böhm C. [Demonstration of the effectiveness of horse chestnut seed extract in the varicose syndrome complex]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1976;118:213-6.
172. Rudofsky G, Neiss A, Otto K, Seibel K. [Oedema-protective effect and clinical efficacy of horse chestnut seed extract in a double blind study]. *Phlebologie und Proktologie* 1986;15:47-54.
173. Steiner M. Investigation into the oedema reducing and oedema protective effects of horse chestnut seed extract [Untersuchungen zur ödemvermindernden und ödemprotektiven Wirkung von Roßkastaniensamenextrakt]. *Phlebologie und Proktologie* 1990;19:239-42.
174. Steiner M, Hillemanns HG. [Tests for anti-oedema action of a venous therapy]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1986;128:551-2.
175. Diehm C, Schmidt C. Venostasin retard gegen Placebo und Kompression bei Patienten mit CVI II/IIIa. Final Study Report. Munich: Klinge Pharma GmbH; 2000.
176. Diehm C, Vollbrecht D, Amendt K, Comberg HU. Medical edema protection - Clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. *VASA* 1992;21:188-92.
177. Diehm C, Trampisch HJ, Lange A, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet* 1996;347:292-4.
178. Chiapponi A, Laffaire E, Roque M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology* 2004;55:147-54.
179. Hachen HJ, Lorenz P. Double-blind clinical and plethysmographic study of calcium dobesilate in patients with peripheral microvascular disorders. *Angiology* 1982;33:480-8.
180. Widmer L, Biland L, Barras JP. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo-controlled multicentre study. *Int Angiol* 1990;9:105-10.
181. Marinello 2002: Ensayo clinico multicentrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo sobre la efecta del dobesilato de calcio en el tratamiento de la hipertension venosa en patients afectados de insuficiente venosa cronica de extremidades inferiores. ESCLIN-004/99 (Quoted by Ciapponi 2004 in ref 180 above).
182. Casley-Smith JR. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. *Angiology* 1988;39:853-7.
183. Flora LF. Estudio clinico prospectivo aleatorizado doble ciego, con control placebo, para evaluar la eficacia en la resolucion del edema de origen linfatico, del dobesilato de calcio en pacientes con enfermedad varicose. No de Proyec. Knoll-mex-02-99. No de Proyec. 003/MEX/99, 1999
184. DX-1994. Efficacy and safety of Doxium 500 in chronic venous insufficiency. A double-blind placebo-controlled

- multicentre study. The clinical study report. Study number DX-1994/2:1-114; 2000.
185. Rabe E, Ballarini S, Lehr L. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2016;31:264-74.
 186. Hammerschmidt DE1, Kotasek D, McCarthy T, Huh PW, Freyburger G, Vercellotti GM. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor. *J Lab Clin Med* 1988;112:254-63.
 187. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;8:49-65.
 188. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, issue 6. Art. No :CD010694
 189. Coccheri S, Bignamini AA. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing. *Phlebology* 2016;31:366-7.
 190. Zuccarelli F, Taccoen A, Coget JM. Treatment of venous ulcers with troxerutin: a randomized double-blind, controlled study. *Int Angiol* 1987;15:53-8.
 191. Nicolaides AN, Kakkos S, Eklof B, Perrin M, Nelzen O, Neglen P, *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Chapter 8: Venoactive Drugs. *Int Angiol* 2014;33:126-39.
 192. Perrin M, Eklof B, van Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaides A, *et al.* Venous symptoms: the SYMvein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol* 2016; 35:374-98.
 193. Lee BB, Nicolaides AN, Myers K, Meissner M, Kalodiki E, Allegra C, *et al.* Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol* 2016;35:236-352.
 194. de Souza MGC, Cyrino FZ, Mayal MR, Virgini-Magalhaes CE, Sicuro FL, de Carvalho JJ, *et al.* Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology* 2016;31:50-6.
 195. Bogachev VY, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Sheokyan AO; the DECISION investigators group. Can micronized purified flavonoid fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from DECISION study. *Phlebology* 2013;20:181-7.
 196. Bogachev VY, Boldin BV, Lobanov VN. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol* 2018;37:71-8.
 197. Pitsch F. Benefit of Daflon 500 mg in combination with sclerotherapy of telangiectasias of the lower limbs: results from the SYNERGY and SATISFY surveys. *Phlebology* 2011;19:182-7.
 198. Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, Bogachev VY, Zolotukhin IA, Sapelkin SV. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicentre controlled trial DEANCE). *Phlebology* 2008;15:45-51.
 199. Verenkova L, Kalac J, Jedlicka V, Wechsler J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebology* 2006;13:193-9.
 200. Mazzaccaro D, Muzzarelli L, Modafferi A, Righini PC, Settembrini M, Nano G. Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study. *Int Angiol* 2018;37:79-84.
 201. Raffetto JD, Eberhardt RT, Dean SM, Ligi D, Mannello F. Pharmacologic treatment to improve venous leg ulcer healing. *J Vasc Surg Ven and Lym Dis* 2016;4:371-4.
 202. Marcelon G, Pouget G, Tisné-Versailles J. Effect of Ruscus on the adenoreceptors of the canine lymphatic thoracic duct. *Phlebology* 1988;3(S1):109-12.
 203. Le Devehat F. The effect of Cyclo 3 Fort treatment on hemorheological disturbances during a provoked venous stasis in patients with chronic venous insufficiency. *Clinical hemorheology* 1994;14(S1):53-63.

