

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

61. metodický list racionálnej farmakoterapie

Racionálna diagnostika a liečba chronickej žilovej choroby

ÚVOD

Chronická žilová choroba (angl. Chronic venous disease – CVD) patrí medzi najčastejšie chronické choroby v civilizovaných krajinách, kde ňu trpí 40 – 60% žien a 15 – 30% mužov. Najzávažnejšia forma choroby – vred predkolenia – sa vyskytuje u 1% populácie. Na Slovensku sa varixy dolných končatín našli u 60,5 % žien, pričom kmeňové varixy boli u 14,4 %, retikulárne varixy u 15,4 % a metličky u 30,7 % žien. CVD zasahuje nielen samotného pacienta, ale aj celú spoločnosť, nakoľko významne zvyšuje zdravotné náklady spoločnosti. Ide tak o priame peňažné náklady (diagnostika, liečba), ako aj nepriame ekonomické straty pre spoločnosť (vynechané dni v práci pre práceneschopnosť). Chronická žilová choroba spôsobuje pacientom výrazné obmedzenia v spôsobe života, najmä v dôsledku výrazného zníženia kvality života pacientov vo vyšších klinických triedach. V epidemiologickej štúdii Vein Consult Program (VCP), 15% pacientov s CVD bolo v dôsledku ochorenia práceneschopných, pričom u 11,7% práceneschopných bola doba trvania práceneschopnosti viac ako 1 mesiac. Štúdia sledovala takmer 70 000 pacientov na troch kontinentoch (Amerika, Ázia, Európa, vrátane SR).

Potreba vydania Metodického listu vyplýva predovšetkým z nasledovných skutočností:

1. CVD predstavuje nielen závažný medicínsky, ale aj ekonomický problém,
2. účinok liečby nie je optimálny aj kvôli nedostatočnej či nesprávnej klinickej a prístrojovej diagnostike ochorenia a kvôli neprimeraným terapeutickým postupom,
3. v apríli 2014 boli publikované nové medzinárodné odporúčania pre manažment CVD.

1 DIAGNOSTICKÉ PRINCÍPY

1.1 Definícia

Chronická žilová choroba zahŕňa všetky ochorenia či anomálie žilového systému dolných končatín (DK)

s chronickým priebehom. **Chronická vénová insuficencia (CHVI)** je termín, ktorý sa používa len pre závažné formy choroby, pri ktorých vzniká vénová hypertenzia v žilovom systéme, prejavujúca sa opuchom končatiny, trofickými kožnými zmenami a/alebo vredmi predkolenia.

1.2 Klasifikácia

Dnes je celosvetovo používaná CEAP (klinická, etiológická, anatomická a patofyziologická) klasifikácia chronických žilových ochorení z roku 1995, ktorá bola v r. 2004 modifikovaná. Uvádza sa v **tab. 1**. Presná klasifikácia ochorenia je nevyhnutná pre racionálnu liečbu pacienta.

Tab. 1 CEAP klasifikácia

C – klinická klasifikácia (triedy C0 – C6), formy <i>a</i> (asymptomatická) a <i>s</i> (symptomatická)
E – etiológická klasifikácia – kongenitálna (<i>c</i>), primárna (<i>p</i>), sekundárna (<i>s</i>), neidentifikovaná (<i>n</i>)
A – anatomická klasifikácia – v závislosti od zasiahnutého anatomického úseku – povrchová (<i>s</i> – superficial), hĺbková (<i>d</i> – deep) alebo spojovacia (<i>p</i> – perforator), nelokalizovaná (<i>n</i>)
P – patofyziologická klasifikácia – reflux (<i>r</i>) alebo obštrukcia (<i>o</i>), ich kombinácia alebo neidentifikovaná (<i>n</i>)

Objektívne klinické znaky tvoria základ klinickej klasifikácie CEAP (**tab. 2**). V prípade prítomnosti subjektívnych ťažkostí sa klasifikácia dopĺňa o písmeno „*s*“. Pri asymptomatickom priebehu sa dopĺňa k príslušnej triede písmeno „*a*“.

Etiologicky rozoznávame kongenitálne, primárne a sekundárne príčiny (**tab. 3**). Sedemdesiat až deväťdesiat percent pacientov má primárne CVD, medzi sekundárnymi príčinami je najčastejšia hĺbková vénová trombóza a poranenie (najčastejšie bodné alebo strelné).

Tab. 2 Klinická klasifikácia podľa CEAP

Trieda	Znaky
C0	inšpekciou ani palpáciou nezistené znaky žilového ochorenia
C1	teleangiektázie alebo retikulárne žily
C2	krčové žily
C3	edém
C4a	trofické zmeny kože – hyperpigmentácie a/alebo ekzém
C4b	trofické zmeny kože – lipodermatoskleróza a/alebo biela atrofia
C5	kožné zmeny ako v predchádzajúcej triede + zhojený ulcerus
C6	ulcus cruris
a – asymptomatický,	
s – symptomatický (pocit „ťažkých nôh“, únavnosť dolných končatín, pocit napätia a opúchania, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, krčie v lýtkach, bolesti nôh apod.).	

Tab. 3 Etiologická klasifikácia podľa CEAP

Označenie	Príčina
Ec	kongenitálna
Ep	primárna (s neznámou príčinou)
Es	sekundárna (so známou príčinou)
	– posttrombotická
	– poúrazová
En	– iná)
	neidentifikovaná

Podľa anatomickej lokalizácie sa CVD rozdeľuje na povrchovú, hlbkovú a spojovaciu (tab. 4). Môže byť zasiahnutý jeden, dva alebo aj všetky tri žilové systémy.

Tab. 4 Anatomická klasifikácia podľa CEAP

Označenie	Anatomická oblasť
As	Povrchové žily
Ad	Hlbkové žily
Ap	Spojovacie žily (perforujúce žily)
An	Neidentifikovaná anatomická lokalizácia

Patofyziologicky možno CVD rozdeliť na štyri skupiny (tab. 5):

1. refluxné, 2. obštrukčné, 3. kombinované (reflux + obštrukcia) 4. neidentifikované.

Primárne CVD je dôsledkom patologického refluxu, pri potrombotickom CVD zohráva svoju úlohu reflux i obštrukcia.

Tab. 5 Patofyziologická klasifikácia podľa CEAP

Označenie	Stav
Pr	reflux
Po	obštrukcia
Pr,o	reflux aj obštrukcia
Pn	neidentifikovaná

1.3 Diagnostika

Podobne ako pri iných ochoreniach je základom diagnostiky anamnéza a fyzikálne vyšetrenie pacienta postojacky aj poležiaci (tab. 6).

Tab. 6 Diagnostika

1. Klinické vyšetrenie
– anamnéza – fyzikálne vyšetrenie postojacky a poležiaci
2. Neinvasívne vyšetrovacie metódy
– ultrazvukové (CW Doppler, duplexná ultrasonografia) – pletyzmografické – MR flebografia
3. Invasívne vyšetrovacie metódy
– kontrastná RTG flebografia (ascendentná, descendentná) – CT flebografia – intravenózne ultrazvuk – IVUS – izotopová flebografia – flebodynamometrické meranie žilového tlaku
4. Metódy na posúdenie porúch v oblasti mikrocirkulácie
– statická kapilaroskopia – dynamická videomikroskopia – fluorescenčná videomikroskopia – termografia – transkutánne kontinuálne monitorovanie krvných plynov – meranie prietoku pomocou laser Dopplerovej metódy

1.4 Algoritmus použitia jednotlivých vyšetrovacích metód

Na základe medzinárodných odporúčaní z roku 2014 sa rozdeľujú vyšetrovacie metódy do troch kategórií či stupňov, ktoré sa uvádzajú v tab. 7.

Tab. 7 Vyšetrovací postup u pacientov s

1. stupeň – klinické vyšetrenie (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie) a eventuálne vyšetrenie pomocou vreckového Dopplerovho ultrazvukového prístroja, prípadne duplexná ultrasonografia
2. stupeň – neinvasívne vyšetrovacie metódy, najmä podrobná duplexná ultrasonografia (DUS) žilového systému DK, prípadne pletyzmografické vyšetrovacie metódy
3. stupeň – invazívne vyšetrovacie postupy (flebografia, priame meranie žilových tlakov, CT, MR, IVUS)

Vyšetrovací postup na úrovni 1. stupňa je dostačujúci pre pacientov v klinickom štádiu C0, C1 a v prípade konzervatívnej liečby aj v štádiu C2. Diagnostický postup na úrovni 2. stupňa je potrebný u pacientov v klinických triedach C2, ak sa plánuje intervenčná liečba a v štádiách C3 – C6 podľa CEAP klasifikácie. Vyšetrenia uvedené v treťom stupni sa dnes používajú len vo výnimočných prípadoch, napr. pri zvažovaní operácie na hlbkovom žilovom systéme a jeho chlopňovom aparáte. Vyšetrovací postup na úrovni 1. stupňa vykonávajú praktickí lekári, ako aj lekári iných špecializácií (najmä internisti, chirurgovia, dermatológovia). Vyšetrovacie postupy 2. a 3. stupňa indikujú a vykonávajú špecialisti – t. j. angiológovia a angiokirurgovia. Niektoré diagnostické postupy sa vykonávajú len v špecializovaných centrách (pracoviská lekárskech fakúlt, vaskulárne centrá, angiologické laboratória). Vyšetrovací postup v klinických triedach CEAP klasifikácie podľa typu liečby a špecializácie lekárov sa uvádza v tab. 8.

Tab. 8 Vyšetrovací postup v jednotlivých klinických triedach CEAP klasifikácie

Trieda	Vyšetrovací postup	Špecialista
C0, C1	- klinické vyšetrenie - event. ultrazvukové vyšetrenie (CW Doppler)	VL, INT, CHI, DER, ANG, CCH
C2 – konzervatív. liečba	- klinické vyšetrenie - event. ultrazvukové vyšetrenie (CW Doppler)	VL, INT, CHI, DER, ANG, CCH
C2 – radikálna liečba	- klinické vyšetrenie - podrobná duplexná ultrasonografia (DUS) žilového systému DK - prípadne pletyzmografické vyšetrovacie metódy	ANG, CCH
C3	- klinické vyšetrenie - podrobná duplexná ultrasonografia (DUS) žilového systému DK, - lymfoscintigrafia v prípade flebolymfedému	ANG, CCH
C4 – C6	- klinické vyšetrenie - podrobná duplexná ultrasonografia (DUS) žilového systému DK - pletyzmografické vyšetrovacie metódy - metódy na posúdenie mikrocirkulácie - IVUS a/alebo ďalšie invazívne vyšetrovacie postupy, ak sa zvažuje intervencia na hlbkovom žilovom systéme	ANG, CCH

VL – praktický lekár, INT – internista, CHI – chirurg, DER – dermatológ, ANG – angiológ, CCH – cievny chirurg

1.5 Klinické vyšetrenie

Subjektívne príznaky (dyskomfort DK, pocit „ťažkých nôh“, únavnosť DK, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, kŕče v lýtkach, pocit, že „noha praskne“, bolesti, opuchy) ovplyvňuje čas (denná doba), poloha, teplota a hormonálny stav (tab. 9)

Tab. 9 Na subjektívne príznaky má vplyv:

1. čas – ťažkosti sú intenzívnejšie na konci dňa, čím závažnejšie CVD, tým skôr sa objavuje bolesť už počas dňa
2. poloha – príznaky sú intenzívnejšie pri dlhom stoji alebo sede, naopak ustupujú v ľahu a pri chôdzi
3. teplota – symptómy sú intenzívnejšie v lete alebo po teplom kúpeli
4. hormonálny stav – ťažkosti sú intenzívnejšie pred menštruáciou, počas tehotenstva alebo počas hormonálnej liečby.

Anamnézou pátrame po rizikových faktoroch vzniku a rozvoja choroby (tab. 10). Obezita a vyšší vek sú rizikové predovšetkým pre CHVI, gravidita zase pre varixy.

Tab.10 Rizikové faktory CVD

Neovplyvniteľné: vek, ženské pohlavie, gravidita, genetické faktory (varixy, vedy predkolenia, vénová tromboembólia či trombofília v rodinnej anamnéze)
Ovplyvniteľné: obezita, práca v stoji, nosenie sťahujúceho šatstva (korzety), sedavý spôsob života, nedostatok vlákniny v potrave, spojený s obštipáciou, ploché nohy, nevyhovujúca obuv a chôdza po mestskej dlažbe, fajčenie, podávanie hormonálnej liečby (kontraceptíva, hormonálna liečba v menopauze)

Inšpekciou sa zisťuje prítomnosť varixov (tab. 11). Len zriedka sa nachádzajú horeuvedené klinické typy va-

rixov samostatne, vo väčšine prípadov ide o kombináciu jednotlivých typov. S postupom ochorenia v objektívnom obraze pozorujeme **edém a rôzne farebné a trofické zmeny kože a podkožia**, (hyperpigmentácia, dermatoskleróza, dermoepidermitída, biela atrofia, strata elasticity kože, indurácia podkožia, ulcus cruris). Pre posúdenie dynamiky edému je dôležité porovnávacie meranie obvodov končatín, a to minimálny obvod v oblasti nad členkom, maximálny obvod v oblasti lýtky a obvod stehna, obvykle 5 cm nad horným okrajom patelly.

Tab.11 Klinické typy varixov

1. Teleangiektázie – „zhluk“ permanentne rozšírených intradermálnych venúl s priemerom menším ako 1 mm, ktoré sú viditeľné pri dobrom osvetlení z diaľky 2 metrov. Synonymá – metličky, pavúčikovité vény. Patria do klinickej triedy C1.
2. Retikulárne žily – dilatované, väčšinou vinuté tortuózne intradermálne vény s priemerom 1–3 mm. Patria do klinickej triedy C1.
3. Kŕčové žily – vakovito rozšírené, kľukaté povrchové žily s priemerom väčším ako 3 mm (vo vzpriamenej polohe). Patria do klinickej triedy C2.

Kŕčové žily sa môžu komplikovať:

1. **zápalom** (varicophlebitis alebo thrombophlebitis varicosa), **vznikom trombu** (superficiálna venózna trombóza), ktorá sa môže cez perforátory alebo safenofemorálne spojenia šíriť do hlbkového žilového systému a event. zapríčiniť pľúcnu embolizáciu,
2. **ruptúrou** varixu a následným žilovým krvácaním.

1.6 Ultrazvukové vyšetrovacie metódy

Vyšetrenie pomocou vreckového CW Dopplerovho ultrazvukového prístroja sa používa v rutinej praxi predovšetkým pri zisťovaní refluxu v safenofemorálnej a safenopopliteálnej jункcii. **Vyšetrenie sa robí u pacienta v stoji**, pričom ultrazvuková sonda sa prikladá pod uhlom 45 stupňov proti smeru krvného prúdu – opačne ako pri vyšetovaní artérií. Po získaní optimálneho signálu vyzveme pacienta, aby zakašlal a urobil Valsalvov manéver. Ak sa zistí spätný tok – reflux trvajúci dlhšie ako pol sekundy, nález sa hodnotí ako chlopňová insuficiencia. Pomocou turniketových testov sa dá odlíšiť insuficiencia v povrchovom a hlbkovom žilovom systéme.

Duplexná ultrasonografia (DUS) sa dnes považuje za zlatý štandard pri detekcii refluxu vo všetkých žilových segmentoch DK, pričom vena saphena magna a femorálne žily sa vyšetrujú v stoji, vena saphena parva, vena poplitea a žily predkolenia sa vyšetrujú v sede.

2 LIEČEBNÉ POSTUPY

Liečba musí byť komplexná a celoživotná. Okrem správnej životosprávy a fyzikálnej liečby sa používajú nasledovné spôsoby terapie – kompresívna, medikamentová, sklerotizačná a chirurgická.

2.1 Životospráva a životný štýl

Základnou liečebnou metódou je ovplyvnenie rizikových faktorov vzniku a rozvoja choroby, predovšetkým

obezity, sedavého spôsobu života, nedostatku pohybovej aktivity, statickej záťaže DK, nosenia sťahujúceho šatstva (korzety, podkolenky), nevhodnej obuvi a liečba plochej nohy.

Vhodné sú športy, pri ktorých sa kombinujú rytmické pohyby v členkovom kĺbe so svalovou prácou lýtkových svalov, predovšetkým turistika, beh, beh na lyžiach, bicyklovanie, tanec a plávanie. Niektoré športy majú naopak negatívny vplyv na vývoj krčových žíl, medzi ne patrí napr. tenis, zjazdové lyžovanie, futbal, vzpieranie a box. Pri predispozícii na CVD a pri prítomnosti niektorej z foriem CVD je možné vykonávať tieto športy len v prípade nosenia kompresívnych pančúch. Ak sa vykonávajú bez kompresívnych pančúch, dochádza k zhoršovaniu ochorenia.

2.2 Fyzikálna liečba a liečebná rehabilitácia

Cieľom je zlepšiť funkciu svalovej pumpy lýtkových svalov a redukovať nadmernú hmotnosť. Medzi cviky posilňujúce svalovú pumpu lýtkových svalov patria:

1. cviky v horizontálnej polohe na chrbte pri mierne elevovaných dolných končatinách (plantárna a dorzálna flexia, pohyby prstami, krúženie v členkovom kĺbe, otáčanie nožného valčeka na konci postele a cviky proti odporu – napr. tlak chodidlom proti stene);
2. cviky postojacky vo vertikálnej polohe (našľapovanie na špičky nôh, na päty, vystupovanie na schody).

V prípade závažnejších štádií (C3 – C6), keď je zhoršený aj lymfatický odtok, je dôležitá manuálna alebo prístrojová lymfodrenáž. Pri vyšších triedach sa používa aj vákuová kompresívna terapia. Aplikácia tepla (napr. horúce bahno, horúca voda) je u pacientov s CVD kontraindikovaná.

2.3 Kompresívna liečba

Je základnou a neoddeliteľnou súčasťou všetkých typov prevencie a liečby CVD. Možno použiť bandáže alebo medicínske kompresívne pančuchy. Bandáže rozdeľujeme podľa materiálu a elasticity na dlhoťažné, krátkoťažné a tuhé. Na zvýraznenie lokálnej kompresie v oblasti ulkusu alebo varixu po skleroterapii sa odporúča používanie vankúšikov z rôzneho materiálu, ktoré sú zakomponované do bandáže. Pri väčšine bandáží sa požaduje ich aplikácia školeným personálom. Kompresívne pančuchy sú komerčne vyrábané zdravotné pomôcky, ktoré podľa dĺžky klasifikujeme ako podkolenky, stehnové, stehnové s upínaním v páse a pančuchové nohavice (panty), návleky na horné končatiny. V prípade atypických rozmerov pacienta je možnosť ich individuálnej výroby na mieru. Aby sa dosiahol želaný efekt kompresie, je potrebné vybrať správny typ a rozmery (na základe presného zmerania obvodov končatiny). Optimálne je naloženie obväzu alebo pančuchy ráno hneď po rannej toalete. Požaduje sa najvyššia kompresívna účinnosť v oblasti členku a proximálnym smerom sa má znižovať.

Rozdelenie kompresívnych pančúch podľa kompresívneho tlaku (norma RAL GZ 387), ako aj indikácie pre použitie pančúch jednotlivých kompresívnych tried, sú uvedené v **tab. 12**. Slovenské zdravotné poisťovne uhrádzajú kompresívne pančuchy triedy II – IV, predpisovať sa môžu maximálne dvakrát do roka. Je nevyhnutné používať výlučne zdravotné kompresívne pančuchy, spĺňajúce normu RAL (certifikácia je uvedená na obale). V prípade floridných vredov predkolenia sa neodporúča použitie kompresívnych pančúch, vhodnejšie sú krátkoťažné kompresívne obvazy.

Tab. 12 Rozdelenie kompresívnych pančúch

Kompresívna trieda	Kompresívny tlak (mm Hg)	Indikácia
I. (mierna)	10 – 20	prevencia trombózy, statické edémy, gravidita, metličky, retikulárne žily CEAP triedy – C0, C1
II. (stredná)	21 – 30	varixy a CHVI (CEAP – C2, C3, C4), po operácii a sklerotizácii varixov
III. (silná)	31 – 40	CHVI (CEAP – C4, C5), lymfedém
IV. (veľmi silná)	nad 41	lymfedém

2.4 Kontraindikácie kompresívnej liečby

Medzi absolútne kontraindikácie patrí periférna artérová choroba vo funkčnom štádiu III a IV Fontaineovej klasifikácie (stupeň II a III, kategórie 3 až 6 podľa Rutherfordovej klasifikácie PAO) so systolickým tlakom v oblasti členka nižším ako 80 mm Hg, resp. členkovo-brachiálnym indexom nižším ako 0,7. U týchto pacientov možno použiť kompresívne pančuchy I. kompresívnej triedy. Neprijemnou komplikáciou použitia kompresívnej liečby pri súčasnej ischémii DK je nekróza DK. Pred predpísaním kompresívnych pančúch preto pacienta dôkladne klinicky vyšetríme a v odôvodnených prípadoch (slabšie hmatateľné periférne pulzácie, vek nad 60 rokov) zmeriame segmentálny tlak v oblasti členka CW Dopplerom. Obozretní musíme byť najmä u diabetikov, ktorí môžu mať falošne vysoké namerané členkové tlaky kvôli nestlačiteľnosti tepien pri mediokalcinóze. Absolútnou kontraindikáciou je tiež lymfangitída a infekčná celulitída. Medzi relatívne kontraindikácie zaradíme rôzne kožné choroby, choroby pohybového aparátu (reumatoidná artritída rúk, koxartróza, gonartróza a pod.), znemožňujúce pacientovi samostatnú aplikáciu kompresívnych pančúch. Týmto pacientom je potrebné zabezpečiť asistenciu inej osoby. Medzi relatívne kontraindikácie patrí aj nedostatočne liečené srdcové zlyhávanie, nakoľko zvýšenie venózneho návratu (vďaka kompresii končatiny) môže vyvolať akútnu kardiálnu dekompenzáciu.

2.5 Medikamentová liečba – venofarmaká

Skupina liečiv, používaných na liečbu CVD sa nazýva venofarmaká.

Venofarmaká sú buď látky prírodného pôvodu alebo ide o syntetické látky (**tab. 13**). Medzi venofarmaká prírodného pôvodu patria látky chemicky definované a ich zmesi. Sú indikované najmä pri varixoch, chronickej venózne insuficiencii, lymfatických opuchoch, varikoflebitide a hemoroidoch.

Tab. 13 Klasifikácia venofarmák podľa účinnej látky

Látky prírodného pôvodu:
flavonoidy (gama-benzopyróny) – diosmín, hesperidín, rutín, rutozidy, pyknogenoly
saponíny – escín, ruscogeníny
iné rastlinné výťažky – ginkgo, antokyanozidy, deriváty ergotu
Semisyntetické látky: tribenosid, troxerutín
Syntetické látky: kalcium dobesilát, heptaminol, naftazon, dietylamin

Venofarmaká účinkujú predovšetkým na subjektívne príznaky venózných chorôb, ako je pocit ťažkých nôh, únava, kŕče, bolesti. Opuch dolných končatín rovnako dobre reaguje na liečbu venofarmakami.

Prehľad perorálnych venofarmák registrovaných na Slovensku je v **tab. 14**.

Tab. 14 Prehľad perorálnych venofarmák registrovaných v SR (ATC skupina C05)

Účinná látka	Názov	Dávkovanie
Escin	Aescin	3 x 2 tbl.
	Reparil	3 x 1 - 2 tbl.
Rutín a rutozid	Venoruton	3 x 1 cps.
	Venoruton forte	2 x 1 cps.
	Cilkanol	3 x 1 cps.
	Ascorutin	3 x 1 - 2 tbl.
Extrakt z listov červeného víniča	Antistax	1 x 1 tbl. ráno
Diosmín + hesperidín (MPFF)	Detralex	2 tbl. ráno
Hesperidín + ruscus + kys. askorbová	Cyclo 3 Fort	2 x 1 cps.
Kalcium dobesilát	Danium	3 x 1 tbl
	Dobica	3 x 1 tbl
	Doxium	3 x 1 tbl.
Tribenosid	Glyvenol	2 x 1 cps.

Medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2014 uvádzajú mikronizovanú purifikovanú flavonoidnú frakciu (MPFF) ako liek s najvyšším stupňom dôkazu (1B). MPFF obsahuje 450 mg mikronizovaného diosmínu a 50 mg flavonoidov vyjadrených ako hesperidín v jednej tablete (**tab. 15**). Jej účinok sa potvrdil vo viacerých klinických štúdiách.

Tab. 15 Odporúčanie medzinárodných organizácií roku 2014 pre použitie venoaktívnych látok

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

Poznámka:

stupne dôkazu (angl. grade): stupeň 1 – silný, stupeň 2 – slabý, úroveň dôkazu (angl. level): A – vysoká, B – stredná, C – nízka

Venofarmaká sú popri kompresívnej, sklerotizačnej a chirurgickej liečbe dôležitou súčasťou manažmentu pacientov s chronickými žilovými ochoreniami. V niekto-

rych prípadoch môžu nahradiť kompresívnu terapiu (napr. pri súčasne prítomnom periférnom artériovom obliterujúcom ochorení) alebo pri zlej tolerabilite kompresívnych pančúch (horúce letné mesiace). Odporúčajú sa vo všetkých štádiách chronických žilových ochorení. Ich výhodou je aj skutočnosť, že majú len veľmi málo nežiaducich účinkov.

V poslednom období sa na trhu v krajinách EÚ objavilo množstvo výživových doplnkov, deklarujúcich priaznivé účinky na žilový systém DK. Výživové doplnky nepatria medzi lieky, nepodliehajú opakovaným kontrolám zloženia, preto nie je možné zaručiť ich stálu požadovanú kvalitu. Výživové doplnky spĺňajú potravinovú bezpečnosť, ale v porovnaní s registrovanými venofarmakami nemajú dostatok údajov, ktoré by svedčili pre ich terapeutickú účinnosť, preto ich medicínske authority v liečbe CVD neodporúčajú.

2.6 Sklerotizačná liečba

Pri sklerotizácii sa podáva do postihnutej žily sklerotizačná látka, ktorá pôsobí toxicky na endotel aj subendotelové časti žilovej steny, čo následne vyvolá aseptickú zápalovú reakciu, ktorá spôsobí fibrotizáciu ciev a následné zaniknutie priesvitu žily. Sklerotizačnú metódu delíme na penovú a kvapalinovú. Dve najčastejšie používané sklerotizačné látky sú polidocanol a sodná soľ tetradecylsulfátu. Kvapalinová sklerotizácia je staršia, ale stále používaný typ sklerotizácie, používa sa pri metličkách, retikulárnych žilách a malých varixoch. Pri penovej metóde sa zo sklerotizujúcej látky vytvára drobnobublinková pena, ktorá sa injikuje do sklerotizovanej žily. Používa sa pri rozsiahlych kŕčových žilách, najmä u pacientov s kožnými zmenami, ktoré by mohli komplikovať hojenie v prípade, že by sa tieto úseky žily riešili chirurgickým výkonom alebo pri kontraindikáciách operácie. Pena je dobre viditeľná ultrazvukovým vyšetrením, a tak si lekár môže kontrolovať priebeh aplikácie peny. Takáto ultrazvukom navádzaná penová skleroterapia (USGFS) je dnes metódou voľby. Ihneď po zákroku sa musí končatina komprimovať bandážou alebo kompresívnou pančuchou. Vďaka tomu sú steny ciev priťlačené k sebe, znižuje sa riziko vzniku posklerotizačných pigmentácií, znižuje sa rozsah bolestivej flebitickej zápalovej reakcie a znemožní sa tak rekanalizácia trombotizovanej žily.

2.7 Chirurgická liečba

2.7.1 Liečba povrchovej žilovej nedostatočnosti

Moderná chirurgická operácia varixov sa vykonáva v lokálnej anestézii, po predoperačnom sonografickom mappingu, spočíva v ligatúre safenofemorálnej junkcie (SFJ) a limitovanom invagináčnom strippingu vena saphena magna (VSM) a následnej mikroflebektómii. V prípade insuficientnej vena saphena parva (VSP) je potrebná ligatúra safeopopliteálnej junkcie (SPJ) a jej proximálny stripping. Rádiofrekvenčná ablácia (RFA) sa uskutočňuje v lokálnej tumescentnej anestézii za sonografického navádzania, podobne ako laserová ablácia (EVLA). K dispozícii sú aj ďalšie novo zavedené metodiky, ktoré však nemajú dostatočnú evidenciu a preto ich zatiaľ nemožno všeobecne odporúčať.

Operačné indikácie závisia od klinického stavu pacienta a informácií, získaných jeho detailným sonografickým vyšetrením. Odporúčané postupy sa uvádzajú v tab. 16. Pacienti so superficiálnym refluxom sa operujú v prípade klinickej triedy C2 – C6 podľa CEAP klasifikácie. Výber operačnej metódy závisí od osobnej preferencie a stupňa technického zvládnutia danej metodiky, preplácania zdravotnými poisťovňami a preferencií pacienta.

Tab. 16 Odporúčané chirurgické postupy pri liečbe varixov

	stupeň odporúčania
termická ablácia (RFA, EVLA)	1A
otvorená chirurgia	1B
ultrazvukom navádzaná penová skleroterapia (USGFS)	1B
v prípade varixov za absencie insuficiencie VSM sa odporúča flebektómia alebo USGFS	1C
varixy po uskutočnení termálnej ablácie sa odstraňujú USGFS	
(prvostupňová voľba)	1B

2.7.2 Liečba inkompetentných perforátorov

Hemodynamická a klinická významnosť inkompetentných perforátorov (ICP) v kombinácii s insuficienciou povrchového systému je podrobená pokračujúcej diskusii. Je všeobecne akceptované, že preferovaný má byť minimálne invazívny postup (SEPS), ktorý má nižšiu morbiditu, bráni problémom s proťahovaným hojením rán a infekciou. V štádiách C2, C3 a C4a väčšina flebochirurgov lieči len povrchovú inkompetenciu. V štádiách C4b, C5 a C6 sa väčšina prikláňa k operácii varixov a abláciu perforátorov vykonáva len u pacientov, ktorých stav sa zhoršuje alebo pri recidíve ulcus cruris.

2.7.3 Liečba refluxu v hlbkovom žilovom systéme

Pre chirurgickú korekciu hlbkového refluxu sú indikovaní pacienti s pokročilým obrazom bolesti, opuchu, kožných zmien a/alebo ulcus cruris (C4-6), ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života napriek adekvátnej konzervatívnej liečbe. Korekcia refluxu v HVS majú predchádzať korekcia povrchovej nedostatočnosti a obštrukcie odtoku vo vena iliaca. V predoperačnej diagnostike je popri DUS potrebná ascendentná a descendentná flebografia. Najčastejšou procedúrou vykonávanou pre primárny hlbkový venózný reflux je interná valvuloplastika. Pri potrombotickom refluxe prichádza do úvahy transpozícia alebo transplantácia. Z analýzy súborov chirurgických rekonštrukcií, ktoré sú k dispozícii vyplýva odporúčanie 1C pri primárnej a 2C pri sekundárnej etiológii.

2.7.4 Liečba obštrukcie žilového výtoku

Obštrukcia je hlavou príčinou príznakov približne v 1/3 potrombotických končatín. V 55% prípadov symptomatickej CVD sa vyskytuje v kombinácii s refluxom. Pri tejto kombinácii vznikajú oveľa vyššie hodnoty venózne hypertenzie a najťažšie príznaky v porovnaní s čistou obštrukciou alebo refluxom. Iliofemorálna venózna obštrukcia (vena femoralis communis alebo iliokaválna obštrukcia) spôsobuje podstatne ťažšie formy CHVI ako blokáda vo femoropopliteálnej oblasti (bolesť, ulkus, edém, venózne klaudikácie, znížená kvalita života). Ku kompletnej rekanalizácii tu dochádza len v 20–30%. V súčasnosti sa veľmi zdôrazňuje úloha chronickej obštrukcie v patofyziológii CHVI. Jej korekcia venoplastikou a implantáciou stentu sa považuje za dostatočnú liečbu vo väčšine prípadov aj pri súčasnom refluxe. V diagnostike sa vyžaduje ascendentná flebografia, prípadne MR venografia alebo CT venografia. Otvorená chirurgická rekonštrukcia (femoro-femorálny cross-over bypas, in-line bypas, safeno-popliteálny bypas) sa zvažuje u pacientov s neúspešnou alebo zlyhanou endovenóznou liečbou za predpokladu chirurgickej operability. Femoro-ilio-kaválny stenting významne rozšíril portfólio výkonov a minimálnou morbiditou a nulovou mortalitou sa presadil ako metóda voľby.

2.8 Prevencia a liečba potrombotického syndrómu

Potrombotický syndróm (PTS) vzniká asi v 30–50 % pacientov s hlbkovou venóznou trombózou (HVT), liečených konvenčnou antikoagulačnou liečbou. PTS je výsledkom venózne hypertenzie v dôsledku refluxu alebo jeho kombinácie s obštrukciou. Predisponujúcimi faktormi sú iliofemorálna HVT, najmä pri perzistencii obštrukcie výtoku, vysoký BMI, vyšší vek, ženské pohlavie, recidívy HVT a zlyhanie lýtkovej aj pedálnej pumpy. Donedávna sa myslelo, že PTS je neskorým následkom HVT, posledné údaje svedčia o tom, že sa PTS objavuje veľmi skoro (už po 1 mesiaci od začiatku HVT). Kompresívna liečba je základom **prevencie PTS** pri HVT. Redukuje venóznou hypertenziu, edém a minimalizuje poškodenie mikrocirkulácie. Kompresívne pančuchy do úrovne kolena (AD) postačujú aj pri proximálnych HVT. Ich nosenie je potrebné minimálne po dobu dvoch rokov od vzniku trombózy. Ukazuje sa, že heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) v kombinácii so skorou mobilizáciou a elastickou kompresiou bránia vzniku PTS.

Včasná odstránenie trombu buď pomocou trombolýzy alebo chirurgickej venózne trombektómie zabezpečuje zvýšenú priechodnosť hlbkových žíl, zachovanie chlopní a redukciiu incidencie PTS v porovnaní s konvenčnou antikoagulačnou liečbou. Tieto skutočnosti vyplývajú z dvoch novších randomizovaných kontrolovaných štúdií.

Základom liečby PTS je kompresívna terapia, aktuálne však nie je známy optimálny stupeň kompresie. Chirurgické a endovaskulárne metódy liečby odstraňujú obštrukcie alebo reflux v jednotlivých špecifických anatomických oblastiach (superficiálna, hlbková, perforátora). Mnohí pacienti s povrchovou insuficienciou majú súčasne insuficienciu v hlbkovom systéme. Sú k dispozícii dôkazy o tom, že korekcia superficiálneho refluxu často zlepši alebo skoriguje hlbkový reflux. V prípade ťažkého nekontrolovateľného edému pri obštrukcii v panvovej oblasti prichádza do úvahy intervencia. V súčasnosti sú odborníci jednotní v tom, že metódou voľby je endovaskulárna liečba (venoplastika a implantácia stentu), ktorá často postačuje aj v prípade kombinácie obštrukcie s refluxom. Preto v týchto prípadoch je potrebné vždy najprv skorigovať obštrukciu.

Pri ťažkých trofických kožných zmenách (C4-6) je základom kompresívna a medikamentózna liečba, pri obštrukcii endovaskulárna terapia. Ak je verifikovaná insuficiencia perforátorov, odporúča sa ich chirurgická liečba (SEPS). Ultrazvukom navádzanú penovú skleroterapiu (USGFS) možno tiež použiť v tejto indikácii. Rekonštrukčná chirurgia na hlbkovom venovom systéme ostáva kontroverzná. Do úvahy prichádza transplantácia segmentu vena axillaris alebo venózna transpozícia.

2.9 Liečba ulcus cruris

Základom liečby je kompresia, ovplyvňujúca venóznou hypertenziu a tkanivový edém. Používa sa krátko ťažná kompresívna bandáž. Chirurgická liečba insuficiencie povrchového systému spolu s kompresiou významne redukuje recidívu ulcus cruris. Táto liečba vedie k zahojeniu vredu aj pri kombinácii so segmentálnym refluxom v HVS. Je dostatok dôkazov, že nie je potrebné čakať s operáciou na zahojenie vredu.

V prevencii recidívy ulcus cruris predstavuje základ kompresívna liečba. Účinnejšia je vysoko stupňová kompresia. Dôležitými faktormi rekurencie ulkusov sú: nedostatočná compliance v nosení kompresie, obezita a nedostatočná funkcia svalovej pumpy (ploché nohy, ochorenia nohy a talokrurálneho kľbu). Funkcia svalovej pumpy sa

dá zlepšiť redukciou hmotnosti a cvičením. Veľký význam má chirurgická ablácia insuficientného povrchového systému, SEPS, rekonštrukcia chlopní v hlbkovom žilovom systéme, endovaskulárna liečba obštrukcie v iliackej oblasti a v neposlednom rade prevencia recidív HVT.

Medzinárodné odporúčania pre liečbu CVD dolných končatín z roku 2014 odporúčajú v liečbe vredu predkolenia dve liečivá – MPFF a sulodexid. Obe liečivá zvyšujú percento zhojených vredov a urýchľujú hojenie vredu predkolenia. Potvrdili to štyri randomizované kontrolované klinické štúdie v prípade sulodexidu a päť randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií v prípade MPFF.

3 SOCIÁLNO EKONOMICKÉ ASPEKTY A FARMAKOEKONOMIKA

Vzhľadom k vysokému výskytu CVD v populácii má ochorenie veľký sociálno-ekonomický vplyv na spoločnosť, a to v dôsledku vysokých nákladov ako na vyšetrenie tak aj na liečbu. Chorobnosť sa odráža v zhoršení kvality života a v strate pracovných dní. Problémom je aj skutočnosť, že ochorenie je progresívne, so sklonom k recidíve.

3.1 Náklady

Priame náklady sú spojené s lekárskou, ošetrovateľskou a inou starostlivosťou spolu s nákladmi na vyšetrenie a liečenie, v nemocnici alebo ambulantnej starostlivosti. Nepriame náklady sa vzťahujú k strate pracovných dní. Náklady z hľadiska jednotlivca môžu byť tiež kvantifikované pomocou hodnotenia kvality života. Samotné náklady na pracovné sily sú dôležité: 22 % času zdravotných sestier sa vynakladá na liečbu vredov predkolenia. Odhady celkových ročných nákladov na ochorenia sa líšia od 600 do 900 mil. € (720 mil. USD) v západoeurópskych krajinách a predstavujú 1 – 2 % z celkového rozpočtu na zdravotnú starostlivosť. Podľa prospektívnej štúdie z Francúzska sa členia náklady na liečbu vredov predkolenia nasledovne: 48 % na starostlivosť, 33 % na lieky, 16 % na hospitalizáciu a 3 % v dôsledku pracovných strát. V USA bol odhad nákladov dlhodobých komplikácií hlbkovej žilovej trombózy (HVT) po totálnej náhrade bedrového kĺbu v hodnote od 700 do 3180 € (839 – 3817 USD) na pacienta v prvom roku a 284 – 1400 eur (341 – 1677 USD) v nasledujúcich rokoch v závislosti od závažnosti.

Venofarmaká sú alternatíva k elastickým kompresívnym pančuchám pri subjektívnych ťažkostiach, bolestiach a opuchoch nôh u osôb, ktoré v práci prevažnú časť pracovnej doby stoja alebo sedia. Tieto náklady tvoria 63,2 mil.€ (76 mil. USD) v Španielsku, 25 mil. € (30 mil. USD) v Belgicku a 457 mil. € (548 mil. USD) vo Francúzsku. Dva podobné prieskumy v Nemecku a vo Francúzsku ukázali, že takmer 50% populácie vo veku nad 15 rokov má problémy so žilami, z ktorých 90,3% užívalo venofarmaká.

V Slovenskej republike predstavovali priame náklady na lieky zo skupiny venofarmák v rokoch 2010 – 2013 približne 15 – 20 mil. €, pri použití cca 3 mil. balení. V uvedenej hodnote nie sú, žiaľ, vyčíslené náklady na kompresívne pančuchy, ktoré nie sú v SR predmetom sledovania.

Nepriame náklady na žilové ochorenie, pokiaľ ide o pracovné dni, ktoré tvoria „najdôležitejší nákladový faktor“ spôsobili stratu 2 mil. pracovných dní za rok

v Nemecku, 6 400 000 dní vo Francúzsku. Ďalšie štúdie vo Francúzsku zistili, že asi 7 % práceschopného obyvateľstva preruší prácu v dôsledku žilových ochorení (CEAP: C1-C6) s celkovým „odhadom“ 4 miliónov pracovných dní stratených v roku, pri odhadovaných nákladoch 320 mil.€ (384 mil. USD).Tieto náklady sú vyššie ako sumy vynaložené na liečbu kardiovaskulárnych ochorení.

3.2 Kvalita života

Kvalita života (QOL) bola Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) charakterizovaná ako „stav úplnej fyzickej, duševnej a sociálnej pohody“. QOL odráža vnímanie pacienta. Pre žilové ochorenia boli vyvinuté kvantitatívne nástroje v podobe dotazníkov všeobecného a špecifického charakteru a niektoré z nich boli validované. Jednoznačne preukázali, že QOL je nepriaznivo ovplyvnená ochoreniami žíl. Existuje významná súvislosť medzi QOL a závažnosťou ochorenia ciev v kontexte CEAP klasifikácie. Ochorenia žíl na základe vyššie uvedených skutočností predstavujú veľmi nákladné a ekonomicky závažné ochorenie. Očakáva sa, že prevencia stavu a nákladovo efektívny manažment by mohli viesť k zníženiu nákladov.

3.3 Nákladová efektívnosť prevencie a liečby

Rast nákladov na ochorenia ciev je evidentný. Používané metódy zamerané na prevenciu alebo liečbu musia v zásade preukázať, že sú účinné, ale musia tiež brať do úvahy náklady v súvislosti s preukázanou účinnosťou. Nákladná je najmä liečba kŕčových žíl s kožnými zmenami alebo bez nich a liečba vredov predkolenia.

Hodnotenie efektívnosti liečby (cost effectiveness) CVD berie do úvahy progresívny charakter ochorenia. V prípade vredov predkolenia je posúdenie recidívy rovnako dôležité ako náklady na liečenie. V súčasnej dobe je nedostatok štúdií založených na dôkazoch o nákladovo-efektívnom spôsobe hodnotenia ochorenia kŕčových žíl. Hospitalizácia je nákladná; napr. liečba vredu predkolenia je podstatne nákladnejšia v nemocnici ako v domácich podmienkach. Dokázalo sa, že liečba vredov predkolenia v špecializovaných centrách s nastaveným protokolom liečby je vysoko nákladovo efektívna a poskytuje rýchlejšiu dobu hojenia, ako nepoužívanie nastaveného protokolu. Použitie MPFF v liečbe vredu predkolenia má aj ekonomické opodstatnenie, ako ukázala poľská štúdia, keď náklady na liečbu jedného vredu predkolenia boli u pacientov liečených okrem kompresívnej a lokálnej liečby aj MPFF 1026 €, kým v kontrolnej skupine pacientov liečených len kompresiou a lokálnou liečbou, boli náklady 1872 €.

Najvhodnejšou metódou liečby vredov predkolenia z pohľadu nákladovej efektivity je použitie jednoduchých obvazov a viacvrstvová bandáž, poskytujúca dostatočný tlak. Nedávna štúdia dospela k záveru, že pre dlhodobý manažment terapie vredu predkolenia má zásadný význam vzdelávanie pacienta a dobrá kompresia. Ďalšie štúdie ukázali, že vyššia trieda kompresie bola nákladovo efektívnejšia ako mierna kompresia pri prevencii žilového vredu, a to najmä v dôsledku úspor nákladov v kombinácii s edukáciou pacienta.

ZÁVER

Choroby žilového systému nie sú zriedkavé, spôsobujú dlhodobú, často celoživotnú morbiditu. Preto je nevyhnutný multidisciplinárny prístup. Včasný záchyt a skorá liečba venofarmakami v ambulancii všeobecného lekára

chráni pred progresiou choroby do závažnejších štádií. Od klinického štádia C2 odosiela všeobecný lekár pacienta k špecialistovi. Angiológ v súčinnosti s cievnym chirurgom stanoví ďalší spôsob liečby. Spôsoby diagnostiky sa uvádzajú v tab. 8, modalita liečby používané v jednotlivých klinických štádiách choroby uvádza tab. 17. Najzávažnejšie formy sa musia riešiť včas vo vaskulárnych centrách.

Tab. 17 Liečba chronických žilových ochorení podľa klinického štádia CEAP

Štádium	Oplyvnenie RF	Kompresívna liečba	Venofarmaká	Sklerotizácia	Chirurgická liečba	RHB
C0s	+++	+	++	-	-	+
C1a	+++	+	-	+++	-	+
C1s	+++	++	++	+++	-	+
C2a	+++	++	+	++	++	++
C2s	+++	++	+++	++	+++	++
C3 a,s	+++	+++	+++	+	++	+++
C4 a,s	+++	++	++	++	+++	+++
C5 a,s	+++	++	++	++	+++	+++
C6 a,s	+++	++	+++	++	++	+++

RF – rizikové faktory, RHB – rehabilitácia a liečebný telocvik

Literatúra

1. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Document developed under the auspices of the European Venous Forum, the International Union of Angiology, the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), the Union Internationale de Phlebologie, Int Angiol 2014; 33 (2):97-208.
2. Lattimer, C.R.: CVD: a condition of underestimated severity. Int Angiol 2014; 33(3):222-228.
3. Štvrtinová, V., Šefránek, V., Frankovičová, M., Džupina, A.: Chronické venózne ochorenie – klasifikácia, diagnostika, liečba. Postupy odporúčané Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS a Slovenskou spoločnosťou cievnej chirurgie SLS – dostupné na www.angiologysk.sk/ odporúčania.
4. Strejček, J., Štvrtinová, V., Linhartová, H., Černá, A.: Zhodnotenie kvality života pacienta s chronickou žilnou insuficienciou liečených mikronizovanými flavonoidmi. Výsledky štúdie RELIEF v Českej a Slovenskej republike. Prakt flebol 1999; VIII: 5–12.
5. Beebe, H. G., Bergan, J. J., Bercqvist, D. et al.: Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. Int Angiol 1995;14(2):197–201.
6. Partsch, H.: New refinements in the C1/C2 and C4 classes of the CEAP classification. Medicographia 2004; 26(2):182–187.
7. Štvrtinová, V., Kolesár, J., Wimmer, G.: Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store. Int Angiol 1991;10: 2–5.
8. Gavorník, P.: Najčastejšie choroby včnového cievneho systému. Bratislava: Univerzita Komenského, 2014, 129 s. ISBN 978-223-3453-2.
9. Partsch, H., Rabe, R., Stemmer, R.: Compression therapy of the extremities. Paris: Editions Phlebologiques Francaises 2000: 398s.
10. Ramelet, A.A., Boisseau, M.R., Allegra, C., et al.: Veno – active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc 2005;33:309-319.

11. Coleridge-Smith, P., Lok, C., Ramelet, A.A.: Venous leg ulcer: a metaanalysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;30:198-208.
12. Allegra, C.: Chronic venous insufficiency the effects of health-care reforms on the costs of treatment and hospitalisation – an Italian perspective. Curr Med Res Opin 2003;19:761-769.
13. Perrin, M., Ramelet, A.A.: Pharmacological treatment of primary chronic venous disease. Rationale, results and unanswered questions. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:117-125.
14. Gliniski, W., Chodyncka, B., Roszkiewicz, J. et al.: The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. Phlebology 1999;14:151–157.
15. Roztočil, K., Štvrtinová, V., Strejček, J.: Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. Int Angiol 2003;22:24–31.
16. Andreozzi, G.M.: Role of sulodexide in the treatment of CVD. Int Angiol 2014;33:255-262.
17. Allaert, F.A.: Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on maleolar venous edema. Int Angiol 2012;31:310-315.
18. Moneta, G.L., Partsch, H.: Handbook of venous disorders: Compression therapy for venous ulceration. Third edition. London: Hodder Arnold. 2009. ISBN 978-0-340-938-805.
19. Rabe, E.: Compression Guide. Bonn: Rabe Medical Publishing. 2009. ISBN 978-3-940654-06-9.
20. Rasmussen, L., Lawaetz, M., Bjoern, et al.: Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years. J BASF Surg; Venous and Lymph Dis 2013;1(4):349-56.
21. Nelzen, O., Fransson, I.: Early results from a randomized trial of saphenous surgery with or without subfascial endoscopic perforator surgery in patients with a venous ulcer. Br J Surg 2011;98(4):495-500.
22. Delis, K.T., Bjarnason, H., Wennberg, P.W., et al.: Successful iliac vein and inferior vena cava stenting ameliorates venous claudication and improves venous outflow, calf muscle pump function and clinical status in post-thrombotic syndrome. Ann Surg 2007;245(1):130-9.
23. Lindow, C., Mumme, A., Asciutto, G., et al.: Long-term results after trans-femoral venous thrombectomy for iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J BASF Endovasc. Surg 2010;40(1):134-8.

Autori

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., II.interná klin. LF UK a UNB v Bratislave
prof. MUDr. Vladimír Šefránek, CSc., Klinika cievnej chirurgie LF SZU a NÚSCH v Bratislave
prof. RNDr. Viliam Foltán, CSc., Katedra organizácie a riadenia farmácie, FaF UK v Bratislave
MUDr. Peter Makara, MPH, Ambulancia všeobecného lekára, Snina

Oponenti

prof. MUDr. Mária Frankovičová, CSc., Klinika cievnej chirurgie LF UPJŠ a VÚSCH, Košice
prof. MUDr. Milan Kriška, CSc., Ústav farmakológie LF UK, Bratislava
doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., II. Interná klinika UNB a LF UK Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Štandardný diagnostický a terapeutický postup

Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax
Metodické listy racionálnej farmakoterapie

Redakčná rada:

Jozef Holomáň – vedúci redaktor

Jozef Glasa – odborný redaktor, Ján Bielik, Viliam Foltán, Peter Krištúfek, Jozef Hal'ko, Ján Gajdošík, Ľubomír Jurgoš, Milan Kriška, Milan Pavlovič, Eva Čikelová – výkonná redaktorka

SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370 838, 02/59370 839, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Vydáva Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o.,

IČO 31 390 421, Švabinského 4/a, 851 01 Bratislava, EV 4698/12, tel.: 02/5477 6683, www.herba.sk, občasník