PharmaNEWS

Špeciál na tému: Chronické venózne ochorenia

GENERICKÝ DUEL
vyhrá váš pacient

MUDr. Kmeťková:
Nový pohľad na CVI

COVID - 19:
Vaskulotropný vírus?

FeelEco

NATURAL CARE

Prírodná starostlivosť najvyššej kvality pre telo a domácnosť

KÚPITE V E-SHOPU
WWW.FEELECO.SK

Feel Eco sme vyvinuli v súlade s prírodou pre naše deti a zdravý domov. Preto môžeme s dôverou tieto produkty ponúknuť i vám, našim zákazníkom.

DERMATOLOGICKY TESTOVÁNO

BEZ NEBEZPEČNÝCH KONZERVANTŮ MIT Free

EU Ecolabel www.ecolabel.eu

Vegan

PHARMA NEWS

Nový odborný špeciál pre lekárov a farmaceutov
5-6 /2021, ročník I:

ŠPECIÁL NA TÉMU:
Chronická venózna insuficiencia

Určené pre angiológov, cievnych chirurgov, dermatológov, internistov, praktických lekárov a farmaceutov.

PERIODIKUM:
4x ročne

ŠÉFREDAKTOR:
RNDr. Martin Štula

REDAKČNÁ RADA: prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., I. Interná klinika VFN UK; doc. RNDr. Jiří Portych, CSc., predseda liekopisnej komisie MZ; Zdeněk Rosenbaum, spisovateľ

SPOLUPRACOVNÍCI REDAKCIE:
Filip Rosenbaum, PharmDr. Andrea Kleinová, Mgr. Lucie Zímová, RNDr. Lenka Grycová Ph.D., Ing. Vít Syrový, PharmDr. Tereza Holbová, MUDr. Jitka Zvejšková

REDAKCIA:
RNDr. Martin Štula – jednateľ, Pharma News s.r.o., Jakobiho 326, 109 00 Praha 10, e-mail: pharmanews@pharmanews.cz

ADRESA PRE ČITATEĽSKÉ LISTY:
Pharma News s.r.o., Jakobiho 326, 109 00 Praha 10

VYDAVATEĽ:
Pharma News s.r.o., Jakobiho 326,

109 00 Praha 10 • IČO: 278 75 121 • Miesto vydania: Praha •

Vychádza: 15. 6. 2021

GRAFICKÁ ÚPRAVA A REPRODUKCIA:
Art D – Grafický ateliér Černý s.r.o., U Stavoservisu 659/3, 108 00 Praha 10

TLAČ:
CZECH PRINT CENTER a.s.

MK ČR E 10677, ISSN 2336-7717 (Print), ISSN 2695-0359 (Online)
Spis. zn. – odd. C vložka 123365, vedená MS v Prahe 23. 3. 2007

Objednávky na pravidelné zasielanie a predplatné v SR:
pharmanews@pharmanews.cz: Predplatné na rok 2021 je 8 €.

Nie je možné platiť bankovým prevodom bez našej proforma faktúry. Po odovzdaní vyplnenej objednávky vám zašleme doklad na úhradu – šek alebo proforma faktúru podľa vašej požiadavky.

Redakcia nemôže overovať všetky fakty uvedené v príspevkoch a inzerátoch. Za pravdivosť, vecnú správnosť a pôvod príspevku zodpovedá pisateľ. V záujme slobody slova zverejňuje redakcia aj tie príspevky a inzeráty, s ktorých obsahom sa nestotožňuje. Z ďalších príspevkov vyberá najpodstatnejšie myšlienky a vyhradzuje si právo ich rozsah krátiť.

Nevyžiadané rukopisy, fotografie a kresby redakcia nevracia. Bez vedomia a súhlasu redakcie nie je možné publikované materiály ďalej rozširovať.

Vážené lekárky, vážení lekári a vážení lekárnici,

držíte v rukách prvé číslo časopisu Pharma News pre odbornú lekársku a lekárnickú verejnosť. Česká republika je naším miestom „narodenia“, kde pôsobíme na farmaceutickom žurnalistickom a vzdelávacom trhu už viacej ako 20 rokov.

Žijeme v mimoriadnej dobe odznievajúcej pandémie. Väčšina našich aktivít sa v poslednom roku premiestnila do on-line prostredia. A pretože on-line svet nepozná hranice, dobrá povesť nášho vydavateľstva zaujala i našich kolegov na Slovensku. Ich nápad rozšíriť naše aktivity aj na Slovensko nám jednoducho prišiel skvelý. Tak sme tu a vy máte možnosť si zalistovať v našom časopise. Veríme, že vás články na aktuálnu tému zaujmú. Námet na 1. slovenské číslo nám vnukli taktiež slovenskí kolegovia. Prečo je celé prvé číslo na tému chronického venózneho ochorenia, jeho liečby a farmakoekonomiky? Dlhé roky sa v tejto oblasti nič nedialo, pritom sa týka skoro všetkých lekárov, lekárnikov a predovšetkým obrovského množstva pacientov. Jeden liek bol hegemónom, štandardom a dominantným farmakoterapeutickým riešením. Prichádza však zmena, ktorú máme možnosť sledovať v priamom prenose.

„Choré žily“ sú aj na Slovensku nielen zdravotný, ale tiež ekonomický problém. Príchod dostupnejších a lacnejších liekových alternatív pri zachovaní účinnosti môže isto pacientom pomôcť. Oslovili sme preto odborníkov z radov Slovenskej angiologickej spoločnosti a Spoločnosti všeobecného praktického lekárstva (SLS), ale aj chirurgov a internistov, aby sa podelili o svoje skúsenosti a myšlienky. Nájdete tu aj názory odborníkov, ktorí sa venujú farmakoekonomike.

> „Pri spracovávaní časopisu sa ukázalo, že liečba žíl pacientom na Slovensku poriadne púšťa žilou.“

Zistili sme, že žily sú závažná a univerzálna téma z pohľadu medicíny, ako aj peňazí. Každý z vás sa s touto problematikou tak či onak stretol. Liečba chronických žilových ochorení je pre pacientov aj spoločnosť veľmi významná a sme si istí, že už nebude pacientom „poriadne púšťať žilou“. Prajeme vám príjemné čítanie a veríme, že vás časopis v duchu svojho názvu obohatí o novinky, ktoré využijete vo svojej praxi.

Váš šéfredaktor časopisu Pharma News
RNDr. Martin Štula

obsah

Hlavná téma
Chronická žilová choroba – súčasný prístup angiológa

Farmakoterapia
Nový pohľad na farmakoterapiu CVD 7

Prieskum
KANTAR: Slovensku chýba cenovo dostupná liečba chronického ochorenia žíl 15

Liekový profil
DEVENAL: Nový liek na CVI na Slovensku 18

Hemoroidy
Liečba akútnej hemoroidálnej epizódy 23

Liekový profil
DEVENAL: Nová účinná a dostupná voľba v liečbe akútnej hemoroidálnej ataky 26

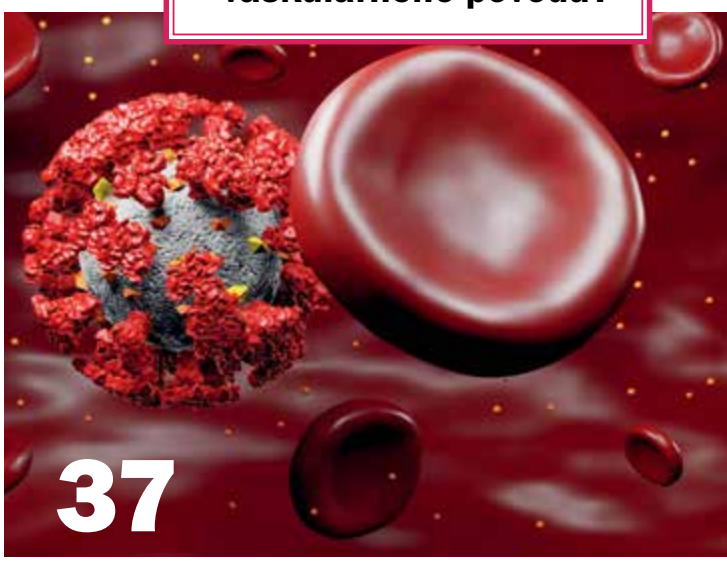
Farmakoekonomika
CVD je najčastejšia príčina pracovnej neschopnosti 27

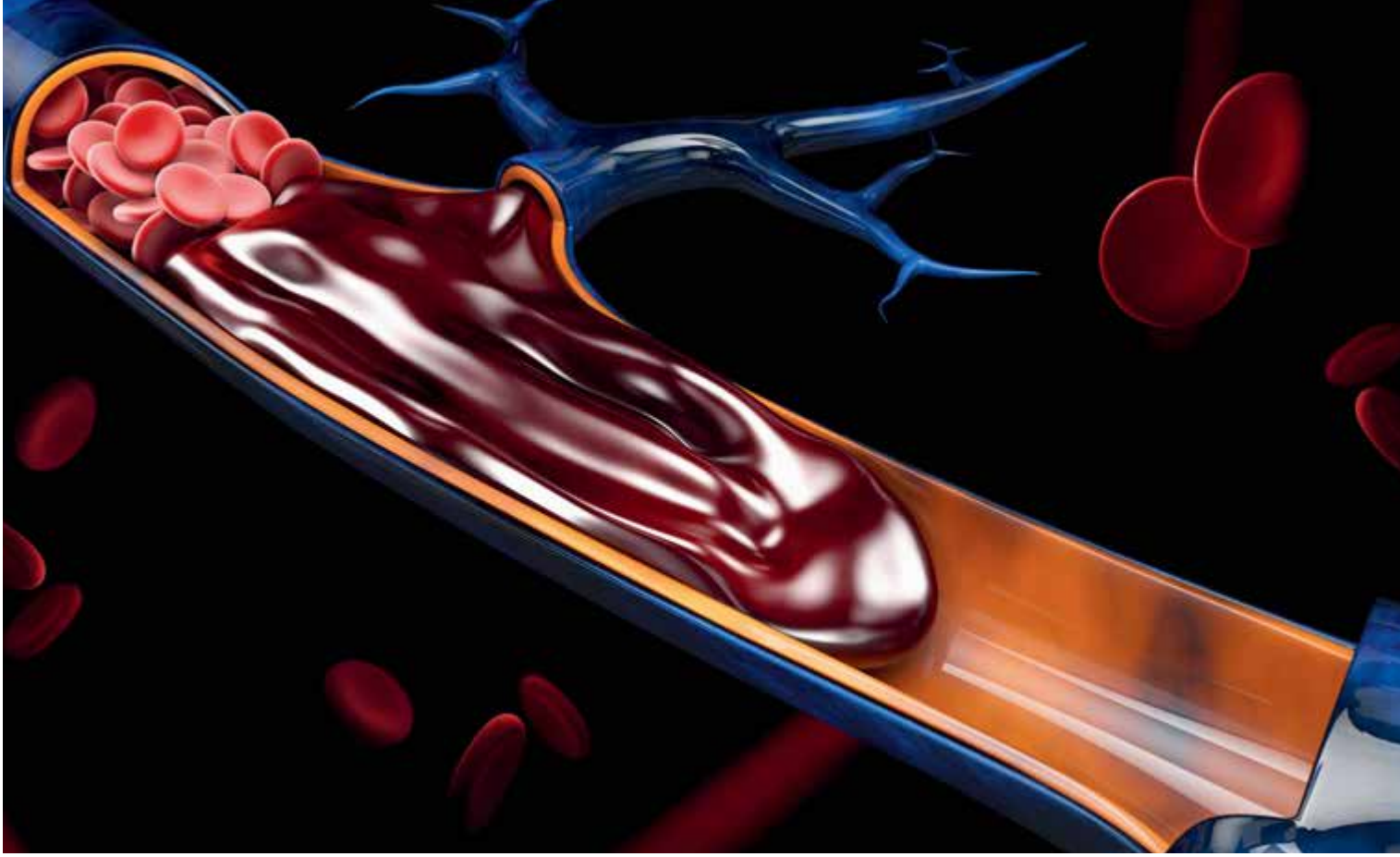
Estetická medicína
Krása na prvom mieste: „Varixy povrchových žíl ženy trápia dvojnásobne.“ 30

Interná medicína
Terapia CVI u polymorbidných pacientov 33

Aktuálne
COVID-19: Vaskulotropný vírus? Je podstata ochorenia vaskulárneho pôvodu?

Horúca téma
O peniaze ide až na prvom mieste





Chronická žilová choroba
– súčasný prístup angiológa

MUDr. Katarína Kmeťková,
Vedúci lekár, Kardiológia III, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (SÚSCCH), Banská Bystrica

Chronické venózne ochorenie *(angl. Chronic venous disease, skratka CVD)* **patrí medzi civilizačné ochorenia s vysokou prevalenciou. Je to progresívne ochorenie žilového systému dolných končatín. Výskyt u žien je častejší, v pomere k mužom 2 : 1. Na vzniku kŕčových žíl sa spolupodieľa genetická predispozícia a faktory vonkajšieho prostredia. Ide o neschopnosť odčerpať krv späť k srdcu. Vzniká žilová hypertenzia s odozvou v makrocirkulácii, mikrocirkulácii a v lymfatických cievach. Liečba sa delí na konzervatívnu (zmena životného štýlu, kompresívna a medikamentózna liečba) a radikálnu (sklerotizačná a chirurgická liečba). Základným cieľom liečby je odstránenie symptómov žilovej hypertenzie. Bolo preukázané, že novšie venofarmaká zvyšujú efekt kompresívnej liečby a v skorých fázach môžu byť jej alternatívou.**

Chronické žilové ochorenie (CVD)

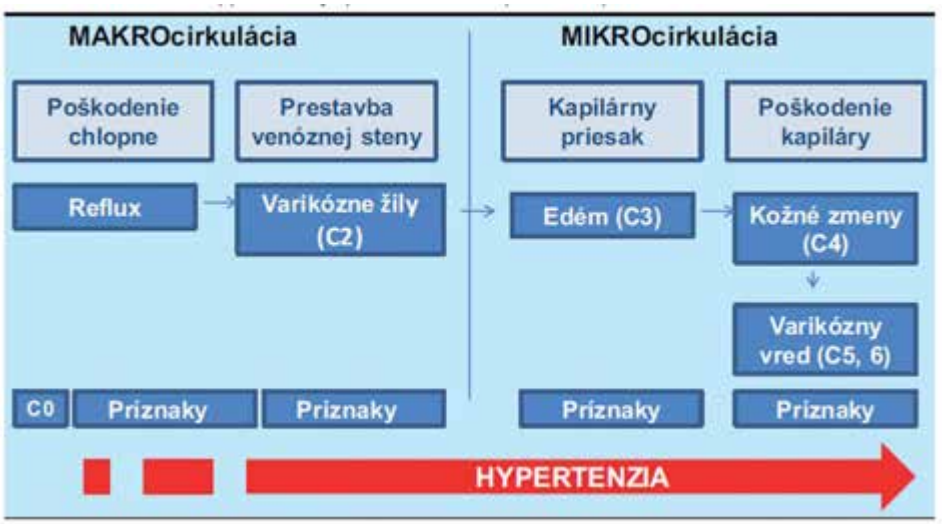
Chronické žilové ochorenie (CVD) predstavuje patologický stav, pri ktorom sú porušené mechanizmy návratu žilovej krvi z dolných končatín k srdcu. Výsledkom je **žilová hypertenzia** predovšetkým dolných končatín, ktorá sa postupom času prenáša aj do menších ciev a kapilár *(obr. 1)*.

Ide o ochorenie známe už z doby antickej. Pri ňom sa objavujú **patofyziologické javy v oblasti mikrocirkulácie** a podkoží. S tým potom súvisí klinická manifestácia jednotlivých prejavov. Najprv sa objavujú nepríjemné príznaky, ako sú pocit ťažoby nôh, kŕče v nohách, pocity napätia alebo únava nôh. Tie sa zhoršujú predovšetkým v priebehu dňa a v teplom počasí, počas noci sa problémy zmierňujú. Pri progresii ochorenia sa ich symptomatológia rozširuje a stáva sa závažnejšou. Stretávame sa s pergamenovou kožou dolných končatín, kožnými hyperpigmentáciami a vo finálnom štádiu potom s vredmi predkolenia žilového pôvodu, ktoré patria k najzávažnejším prejavom ochorenia.

Príčiny CVD

Príčinou žilového ochorenia môže byť vrodená vada, **primárny** reflux, ale môže vzniknúť **sekundárne** ako následok obštrukcie (zápal alebo trombus) v povrchových žilách, v hlbokom žilovom systéme alebo v perforátoroch *(tab. 1)*. Nové medzinárodné guidelines z roku 2018 (3) pracujú so širším termínom **chronické žilové ochorenie** (v angličtine chronic venous disease, skratka **CVD**). Predstavuje tu všetky formy žilového

Obrázok 1: Venózna hypertenzia je podkladom všetkých klinických manifestácií CVD (5).



postihnutia dolných končatín. Pozor! **Do CVD sa tu zaraďujú aj niektoré vzácnejšie stavy** - agenézia žilových chlopní, žilová malformácia, arteriovenózne fistuly, žilové tumory. V praxi sa viacej užíva termín **chronická žilová insuficiencia** (v angličtine chronic venous insuficiency, skratka **CVI**). Podľa novej klasifikácie sa týmto termínom označujú iba pokročilejšie štádiá CVD zahŕňajúce najmä **opuchy, kožné zmeny a vredy predkolenia**. Pre účely tohto článku používame širšie označenie chronické žilové ochorenie (CVD) a máme na mysli všetky štádiá podľa Havajskej klasifikácie *(tab. 2)*.

Rizikové faktory CVD

Podľa výsledkov epidemiologickej štúdie Czech Vein Program (nadväzujúci na celosvetovo prebiehajúci Project Vein Consult) postihujú **príznaky CVD až 63 % populácie staršej ako 40 rokov** (1). Subjektívne symptómy pritom vykazuje 8 z 10 pacientov, 6 z 10 pacientov vykazuje objektívne známky ochorenia. Častejšie pritom bývajú postihnuté ženy (2 : 1). Ako pri každom ochorení, existujú aj u CVD rizikové faktory, ktoré jeho výskyt predisponujú. Medzi ne patrí **vek, dedičnosť** (až v 90 %), **ženské pohlavie, obezita, tehotenstvo, dlhé státie, vyššia telesná výška, profesie vykonávané postojačky, opakované gravidity, sedavý spôsob života, nosenie sťahujúceho šatstva, nevhodná obuv**, napr. vysoké podpätky, prípadne **diétne návyky** a s tým spojené poruchy vyprázdňovania (2). Väčšina hlavných faktorov, okrem obezity a zápchy, je neovplyvniteľných. Jej mortalita je síce nulová, viac menej pre svoj častý výskyt predstavuje pomerne značný socioekonomický problém. Liečenie CVD ukrajuje v západných krajinách až 2 % z celkového rozpočtu na zdravotné výdavky.

Patofyziológia CVD

Patofyziologický mechanizmus CVD je možné popísať nasledovne:
Krv stagnuje a neskôr sa rozvíja **reflux krvi z hlbokého žilového systému** (ŽS) do povrchových žíl. Najčastejšou príčinou býva dysfunkčnosť spojok a chlopní, ktoré odvádzajú krv z hlbokého ŽS k srdcu. Stagnácia krvi v povrchových žilách sa prejavuje najprv v podobe **metličiek – teleangiektázií** *(obr. 2)*. Zriedka býva príčinou regurgitácia a hromadenie krvi alebo zápal žíl, nazývaný tromboflebitída, ktorý vyústi do vytvárania trombu na stenách žíl – flebotrombóza. Tá sa stáva rizikovou ako zdroj vmetku, embolu, ktorý sa odtrhne od krvnej zrazeniny a môže zapríčiniť upchatie pľúcnice. V dôsledku stagnácie krvi sa v ďalšom štádiu objavujú **varixy** nazývané tiež ľudovo kŕčové žily *(„krčáky“) (obr. 3)*. Ďalšími prejavmi sú **zmeny kože**. Buď v podobe ekzémov až kožných hyperpigmentácií (depozita hemosiderinu), objavujú sa okrsky bielej atrofie a rôzne stupne lipodermatosklerózy (4).

Tabuľka 1: Primárne a sekundárne príčiny CVD.

Príčiny žilového ochorenia:
- **Primárna nedostatočnosť chlopní** povrchového žilového systému
- **Posttrombotické postihnutie chlopní** hlbokého žilového systému
- **Insuficiencie distálnych perforátorov**
- **Vonkajšia kompresia žíl**
- **Nedostatočná funkcia svalovej pumpy**

Delenie žilovej nedostatočnosti:
- **Kongenitálna** – vrodená vada
- **Primárne** – na základe refluxu
- **Sekundárne** – na základe obštrukcie: zápal alebo odtrhnutý trombus

Klasifikácia chronickej žilovej choroby

V súčasnosti sa odporúča **klasifikačný systém CEAP** (Clinic, Etiopatology, Anatomy, Pathofysiology) etablovaný Americkým venóznym fórom na Havaji roku 1994. **Havajská klasifikácia žilových ochorení** zahŕňa všetky štádia ochorenia a hodnotí:
C - **Klinický obraz** ochorenia
E - **Etiológiu** ochorenia

Obrázok 2: Teleangiektázie alebo „metličky“.

Obrázok 3: Varixy alebo kŕčové žily.

Tabuľka 2: CEAP – Havajská klasifikácia žilových ochorení (CVD).

CEAP klasifikácia
C - **Klinická klasifikácia**
C0: Bez viditeľných a hmatateľných známok žilového ochorenia **C1: Teleangiektázie a retikulárne varixy** **C2: Uzlovité varixy** **C3: Opuchnutie** **C4: Kožné zmeny pri žilových ochoreniach** C4a: Ekzém, pigmentácia C4b: Lipodermatoskleróza, biela atrofia **C5: Kožné zmeny, zahojený vred predkolenia** **C6: Kožné zmeny, aktívny vred predkolenia**
E - **Etiologická klasifikácia**
Ec: Kongenitálne **Ep: Primárne** **Es: Sekundárne** **En: Bez identifikovanej príčiny**
A - **Anatomická klasifikácia**
As: Povrchové žily (superficiálny systém) **Ap: Perforátory** Ad: **Hlboké žily** (deep) **An: Bez identifikácie žilovej lokalizácie**
P - **Patofyziologická klasifikácia**
Pr: Reflux **Po: Obštrukcia** **Pr + o: Kombinácia refluxu a obštrukcie** **Pn: Nie je špecifikovaná patofyziológia**

A - **Anatomické zmeny** postihnutia žilového systému.
P - **Patofyziologické príznaky** ochorenia.
Podľa stupňa postihnutia a závažnosti prejavu sa delí chronická žilová choroba podľa terminológie **CEAP klinicky na 7 štádií s označením C0 – C6** *(pozri tab. 2)*. Aktualizovaná klasifikačná tabuľka rozdeľuje ochorenie podľa týchto kritérií na **chronickú žilovú chorobu** (všetky prejavy) a **chronickú žilovú insuficienciu** (štadiá C3-C6).

Diagnostika CVD a vyšetrenie

Už pri objavení sa prvých príznakov, ktoré poukazujú na problémy so žilami, sa odporúča návšteva lekára. Žilové ochorenie sa vyhodnocuje omnoho horšie ako postihnutie tepien. **Načas stanovená diagnóza a začatá liečba pomôže zastaviť progresiu ochorenia a predchádzať komplikáciám.** Pri vyšetrení v rámci CVD uskutočňuje lekár niekoľko vyšetrení.
Vyšetruje **stav kože na nohách**, vyšetruje **stav hlbokých žíl v trieslach, na zadnej strane kolien a na dolných končatinách**. Pacient pritom buď sedí, alebo vzpriamene stojí. Na vylúčenie obehovej poruchy tepien hmatá tiež arteriálny pulz (vylučuje periférnu obliteráciu tepien).

Aké vyšetrenia majú praktický význam v diagnostike CVD

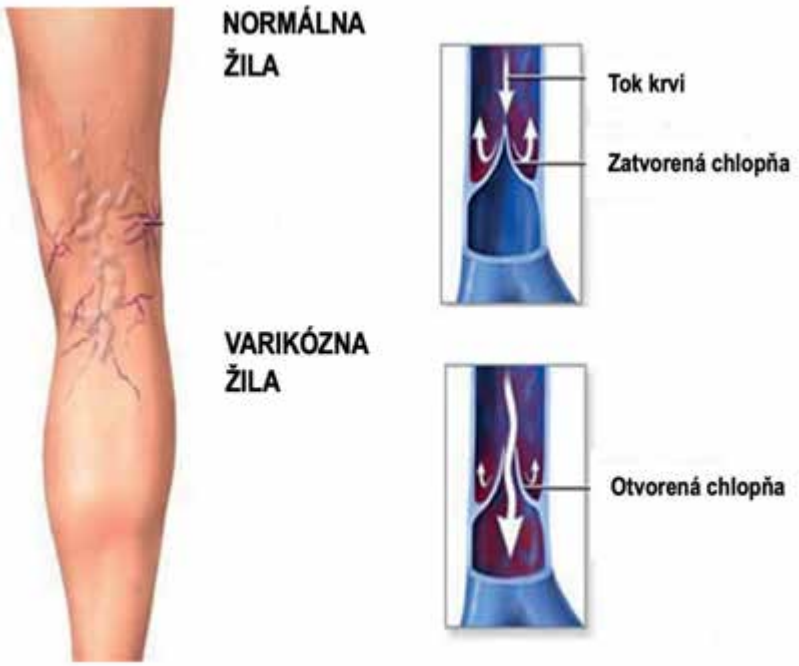
Robia sa rôzne funkčné testy, medzi nimi je najčastejší:

- **Trendelenburgov test:** Posúdenie funkčnosti chlopní povrchových žíl a spojok so systémom hlbokým.
- **Perthesov test:** Slúži k posúdeniu funkcie hlbokého žilového systému a spojok. Ide o vyšetrenie väčšinou hmatom v kombinácii s rôznymi manévrami, ktoré ukazujú, ako rýchlo sa vracia krv v dolnej končatine späť.

Na správne zmapovanie funkcie povrchových a hlbokých žíl slúži neinvazívne vyšetrenie.

- **Vrecková ultrasonografia** (USG) nám podá informáciu o refluxe v spojení vena saphena parva a vena saphena magna (povrchové žily DK). Vyšetrenie je

Obrázok 4: Zavretá a otvorená chlopňa v ŽS.



Prečo zlyháva pri CVD svalová pumpa?

Pri prirodzenom pohybe sa svaly v pravidelných intervaloch sťahujú, stláčajú žily, a tým vytláčajú krv hore. Tlak v žilách je u stojaceho človeka v kľude medzi hodnotami 80-90 mm Hg a po kontrakcii lýtka klesá u zdravého človeka o viac ako polovicu, tj. na hodnoty 20-30 mm Hg. **Ak je prítomný žilový reflux, je pokles tlaku po kontrakcii lýtkových svalov iba nepatrný** a nastáva rýchly návrat žilového tlaku k iniciálnej hodnote ako u stojaceho človeka.

Poznámka: Odvádzaniu odkysličenej krvi k srdcu napomáha aj žilová pumpa. V stenách žíl je svalovina cirkulárne usporiadaná a napomáha tak žilovému návratu.

možné uskutočniť **vľahu** alebo postojačky pomocou Valsalvovho manévra alebo manuálnej (ručnej) kompresie. **Postojačky** manuálna kompresia lýtka pod vyústením malej safeny, trvajúcej asi 2–3 s, vyvolá fyziologický, rýchly, dopredný tok krvi, ktorý sa v prípade nedostatočnosti vena saphena parva po uvoľnení tlaku obracia a tento spätný tok trvá aspoň 1 s. Ide o jednoduché ambulantné vyšetrenie.

- **Farebná duplexná sonografia** kombinuje dvojrozmerný ultrazvukový obraz a farebné mapovanie žilového prietoku.
- **Kontinuálny doppler (CW)** je prietokomer s tužkovou sondou, ktorý pomerne kvalitne znázorňuje buď graficky, alebo akusticky žilový signál kolísajúci s dychom.
- **Pletysmografia** patrí medzi neinvazívne staršie vyšetrenie, ktoré je vytláčané USG. Meria síce reflux, ale v celej končatine. **Nedokáže lokalizovať umiestnenie reflexu na konkrétnej žile.** Pletysmografia tiež informuje o stupni obštrukcie a funkcii lýtkovej svalovej pumpy dolných končatín.

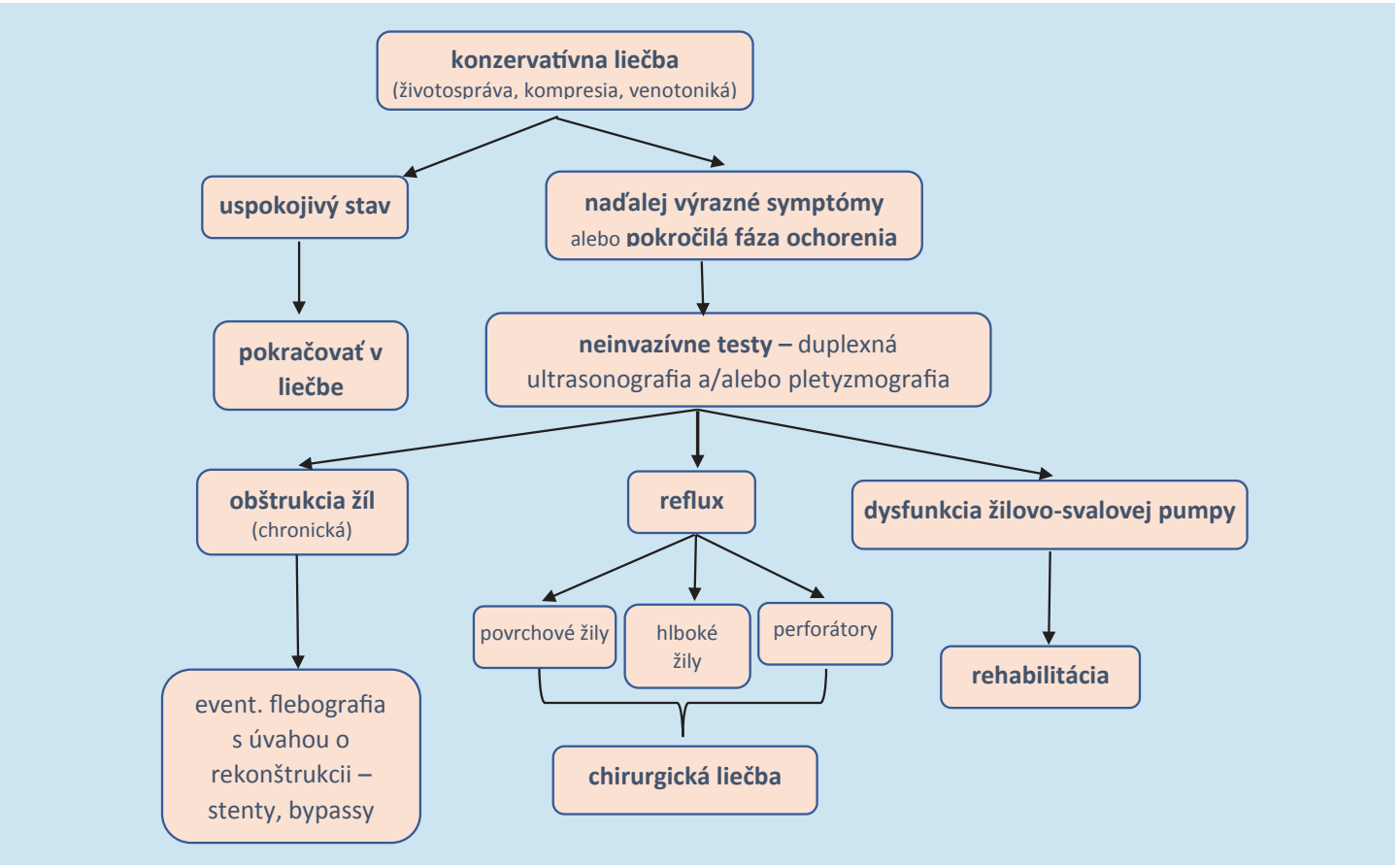
Liečebný management CVD

Súčasné guidelines zhŕňajú odporúčania pre liečbu CVD z roku 2018 (Management of chronic venous disorders of the lower limbs), na ktorých sa okrem Medzinárodnej angiologickej spoločnosti zhodli ďalšie 3 významné medzinárodné únie. (*Pozn. red.: viac v kapitole Farmakoterapia CVD na str. 7).* Z praktického pohľadu ide o algoritmus znázornený na *obrázku 2*.

Literatúra:

(1) Vojtíšková J. Czech Vein Program – výsledky epidemiologického programu. Praktická flebologie, 2012; 21: 8–13.
(2) Beebe-Dimmer JL, Pfeifer J, Engel JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Annals of Epidemiology. 2005; 15: 175–184.
(3) Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesenner M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018; 37(3): 181–254.
(4) Raju S, Neglén P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. N Engl J Med. 2009; 360(22): 2319–2327.
(5) Eberhardt RT, Raffeto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005; 111: 2398 – 2409.

Obrázok 5: *Liečebný management chronického žilového ochorenia.*
Zdroj: Navrátilová Z. Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin. Dermatologie v praxi 2015; 9(4): 157–161.



Nový pohľad na farmakoterapiu CVD

MUDr. Katarína Kmeťková,
Vedúci lekár, Kardiológia III, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (SÚSCCH), Banská Bystrica

Klasifikácia chronickej žilovej nedostatočnosti (CVD)

Chronické venózne ochorenie *(slov. CHVO alebo angl. CVD)* je široký pojem, ktorý zahŕňa všetky ochorenia, či anomálie žilového systému s chronickým priebehom.

Kŕčové žily sa vyskytujú asi u 65 % populácie. Sú to vakovito rozšírené, kľukaté povrchové žily. Postihujú najmä dolné končatiny. Najčastejšie sa vyskytujú metličky, menej časté sú rozsiahle kmeňové varixy. Kŕčové žily môžu vzniknúť sekundárne, v dôsledku prekonaných trombóz v žilovom systéme.

Klinický obraz chronického žilového ochorenia (CVD):

- **Metličky** - drobné pavúčikové cievy modro-fialovej farby.
- **Retikulárne varixy** – do priemeru 4 mm.
- **Kmeňové varixy** - v povodí veľkých povrchových žíl: v. saphena magna alebo v. saphena parva.

Nasledujú znaky tzv. chronickej žilovej nedostatočnosti: (CVI)

- **Opuch predkolenia** sa pridáva v pokročilejších štádiách.
- **Hyperpigmentácie, fibrotizácia, ekzém** sa pridávajú neskôr.
- **Vred predkolenia** je najzávažnejšia forma postihnutia.

Havajská klasifikácia CHVO dolných končatín CEAP sa používa od roku 1995:
C - klinická,
E - etiologická,
A - anatomická a
P - patofyziologická.

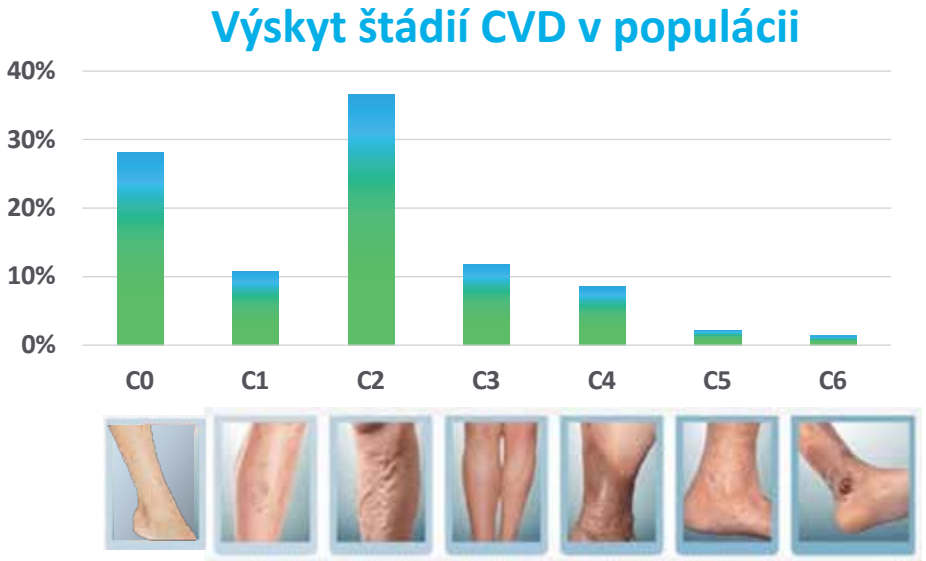
Najčastejšie sa využíva **klinická časť klasifikácie od C0 štádia**, kedy pacient nemá žiadne objektívne symptómy, až po C6 štádium s florídnym vénovým ulkusom *(obr.1)*.

Ak má pacient súčasne i **subjektívne prejavy**, priraďuje sa ku C klasifikácii písmenko **„s“** (symptomatický) a ak je pacient **bez subjektívnym ťažkostí**, priraďujeme písmenko **„a“** (asymptomatický).

Prejavy chronickej žilovej nedostatočnosti (CVD)

Kŕčové žily sa prejavujú **bolesťou dolných končatín**. Niekedy už počas dňa pri státí, najčastejšie však navečer a v noci. Bolesť býva tupá, pálčivá. Pacienti pociťujú napätie v lýtkach, únavu, ťažobu, pocit horúčavy, svrbenia kože, kŕče najmä v noci. Typická je **pokojová bolesť pri statickej**

Obr. 1: Výskyt štádií CVD v populácii podľa Havajskej klasifikácie.



Trieda	Znaky
C0	Inšpekciou ani palpáciou nezisťujeme znaky CHVO
C1	Teleangiektázie alebo retikulárne vény
C2	Varixy
C3	Edém
C4A	Trofické zmeny kože (hyperpigmentácia, ekzém)
C4B	Trofické zmeny kože (lipodermatoskleróza)
C5	Kožne zmeny ako v C4 a zhojený žilový vred predkolenia
C6	Floridný žilový vred predkolenia

námahe (dlhé státie, sedenie). Chôdza prináša úľavu. Ťažkosti sa zvýrazňujú pri hormonálnych zmenách (napr. pri menštruácii) a v teple (letné obdobie). **Opuch býva najčastejšie v oblasti členkov**, v pokročilejších štádiách celých lýtok, k večeru sa zvýrazňuje. Opuch obvykle počas noci, do rána ustúpi alebo v pokročilých štádiách sa zvykne len zmierniť.
Častou komplikáciou býva zápal povrchových žíl – **povrchová tromboflebitída,** ktorý sa prejavuje začervenaním pozdĺž kŕčovej žily, bolestivosťou najmä pri dotyku a chôdzi, zatvrdnutím okolia zapálenej žily. Ďalšou komplikáciou býva **krvácanie z kŕčových žíl** pri poranení kože.

Liečba chronickej žilovej nedostatočnosti (CVD)

Cieľom liečby CVD je **zmiernenie subjektívnych príznakov a zabránenie progresie ochorenia**. V liečbe využívame nasledovné modality, ktoré si vyžadujú trpezlivú a opakovanú edukáciu pacienta:

KONZERVATÍVNA LIEČBA

1. Pohybový režim: Pravidelná pohybová gymnastika je pre pacientov základom terapie. Sú to najmä pohyby v členkovom kĺbe, pri ktorých sa zapája do činnosti žilovo–svalová pumpa lýtok (vhodná je chôdza, beh, plávanie, bicyklovanie). Nevhodné je dlhodobé státie, sedenie, posilňovanie dolných končatín cvičením s nadmernou záťažou, cvičenie s intenzívnym zapájaním Valsalvovho manévra. Počas dňa je vhodné vykladať dolné končatiny ľahko flektované v kolennom kĺbe nad úroveň panvy. Je nutné vyhýbať sa dlhodobému teplu (opaľovanie, sauna). Naopak ideálne je ochladzovanie končatín – napríklad sprchovaním chladnejšou vodou. Problematickou sa pohybová liečba stáva u pacientov so sťaženou mobilitou či imobilných pacientov.

2. Farmakologická liečba: Venofarmaká majú viaceré priaznivé účinky. Môžu sa užívať dlhodobo. **Odstraňujú príznaky žilového ochorenia** – bolesť, opuchy, ovplyvňujú prítomný zápal, ale neodstraňujú samotné kŕčové žily. Pociťované subjektívne zlepšenie pacientovi zvyšuje kvalitu života a zlepšuje compliance v pohybovom režime.

3. Kompresívna liečba: Dôležité je nosenie kompresných pančúch (podkolienky, stehnové pančuchy alebo pančuchové nohavice), ktoré sú vyrábané v 4 kompresívnych triedach. **I. kompresívna trieda s najnižším účinným tlakom je voľnopredajná** – pančuchy sa dajú voľne kúpiť v predajniach zdravotníckych potrieb, II.-IV. kompresívna trieda je na lekársky predpis, je hradená v rôznej miere zdravotnou poisťovňou. Kompresívne pančuchy sa navliekajú ráno ešte na posteli po prebudení a nosia sa počas dňa. Problematické je nosenie kompresie v letných mesiacoch.

RADIKÁLNA LIEČBA

4. Odstránenie kŕčových žíl (skleroterapia, laseroterapia, rádiofrekvenčná ablácia či chirurgická liečba) - o najvhodnejšom spôsobe rozhodne lekár na základe vyšetrenia pacienta, základom ktorého je ultrazvukové vyšetrenie žilového systému.
Pozn. redakcie: Algoritmus liečebného managementu zhŕňa MUDr. Kmeťková v predchádzajúcej kapitole (pozri obr. 2: Liečebný management chronického žilového ochorenia na str. 6).

Farmakoterapia CVD

Farmakoterapia chronického žilového ochorenia sa opiera o skupinu liekov, ktoré nazývame venoaktívne látky. V literatúre sa môžeme stretnúť s rôznymi názvami: venotoniká, venoprotektíva, venofarmaká, venotropné látky.
Do praxe sa u nás venotoniká začali zavádzať v 50. rokoch 20. storočia. Najprv sa objavili zahraničné prípravky: **Sandoven** *(dihydroergocristine mesylate, esculozid, rutín)*, **Venoruton O** *(beta-hydroxyetyl-rutozid)*, **Glyvenol** *(tribenozid)*, po ktorých nasledovali prípravky domácej proveniencie: **Anavenol** *(rutozid, dihydroergocristin, esculín)*, a **Cilkanol** *(troxerutín)*.
Z dnešného pohľadu dôkazy o ich účinnosti neboli presvedčivé. Pri hodnotení účinku sa používali parametre, ktoré zahŕňali iba subjektívne príznaky, nie objektívne hodnotiteľné. Spotreba týchto liečiv bola pritom vždy vysoká. V minulosti bývalo postavenie venoaktívnych látok ako takých spochybňované, avšak existuje celý rad štúdií, ktoré dokazujú ich nenahraditeľné postavenie v rámci algoritmu terapie CVD *(obr. 2)*.
Hlavným cieľom venoaktívnych látok je **eliminovať symptómy CVD**, ako sú žilová bolesť, tiaže a kŕče v nohách. Efekt liečby venofarmakami sa ďalej hodnotí podľa **vplyvu na redukciu žilového opuchu a hojenie žilového vredu predkolenia**. Okrem hodnotenia týchto parametrov, existujú aj štúdie, ktoré preukazujú **efekt venofarmák na úrovni mikrocirkulácie**.

Tabuľka 1.: Prehľad účinných látok z kategórie venofarmák a liekov s ich obsahom dostupných v SR

Kategória	Liečivo	Pôvod	Terapeutická dávka v mg/deň	Denná dávka pre CVI	Liek registrovaný a dostupný v SR
Flavonoidy	**Hesperidín**	Citrus aurantium, ssp amara			-
	Diozmín	**Syntetický alebo polosyntetický** z Citrus sp. -Sophora japonica *(jerlín japonský)*	1000	1 - 2	**Flebaven**
	Mikronizované flavonoidy	Citrus aurantium, ssp amara *(kombinácia diozmín/hesperidín prírodného pôvodu)*	1000	1 - 2	**Detralex, Devenal**
	Hesperidín metylchalkon	**Polosyntetický**	450 v kombinácii s extraktom z Ruscus a kyselinou askorbovou	2 - 3	**Cyclo 3 Fort**
	Rutín a rutozidy	Sophora japonica, Eucalyptus sp., Fagopyrum esculentum *(pohánka obyčajná)*	1000	1 - 2	**Ascorutin**
	Troxerutín *(tiež známy jako oxerutin alebo hydroxyetylrutosid - HR)*	**Polosyntetický** *(z rutínu)*	900 - 1000	2 - 3	**Cilkanol, Venoruton 300, Venoruton FORTE**
	Quercetín glukuronid, kempherol glukozid	Vitis vinifera *(listy viniča)*	100 - 300	1 - 3	-
	Antokyany	Vitis vinifera *(listy viniča)*	100 - 300	1 - 3	-
	Proantokyanidíny	Vitis vinifera *(jadierka viniča)*	100 - 300	1 - 3	-
		Pinus pinaster *(kôra francúzskej borovice)*	300 - 360	3	-
Saponíny	**Escín, extrakt zo semien gaštanu**	Aesculus hippocastanum *(gaštan konský)*	Iniciálne 120, nasledne 60	3	**Aescin Teva**
	Extrakt z Ruscus	Ruscus aculeatus *(listantec bodlinatý)*	450 v kombinácii s hesperidín metylchalkonom a kyselinou askorbovou	2 - 3	**Cyclo 3 Fort**
Iné rastlinné extrakty	**Extrakt z Ginkgo biloba**	Ginkgo biloba *(ginko dvojlaločné)*	28 mg v kombinácii s troxerutínom a heptaminolom	2	
Glukosidy	**Tribenozid**	**Polosyntetický** (z glukofuranosidu)	800	2	**Glyvenol 400**
Syntetické produkty	**Kalcium dobesilát**	**Syntetický**	1000 - 1500	2 - 3	**Doxium 500**
	Heptaminol	**Syntetický**	600	2	

Zdroj: Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. PART I. International Angiology. June 2018. ŠÚKL, aktuálna databáza liekov, marec 2021.

Venofarmaká zahŕňajú látky rastlinného pôvodu, polosyntetické a syntetické. Z pohľadu zloženia ich môžeme rozdeliť do štyroch kategórií – *pozri tabuľka 1.*
Do liečby CVD sú ešte zahrnuté *suledoxid* a *pentoxifylín*. Nie sú klasifikované ako venoaktívne látky, avšak sú preukázané ich benefity na **hojenie vredov predkolenia venóznej etiológie**.

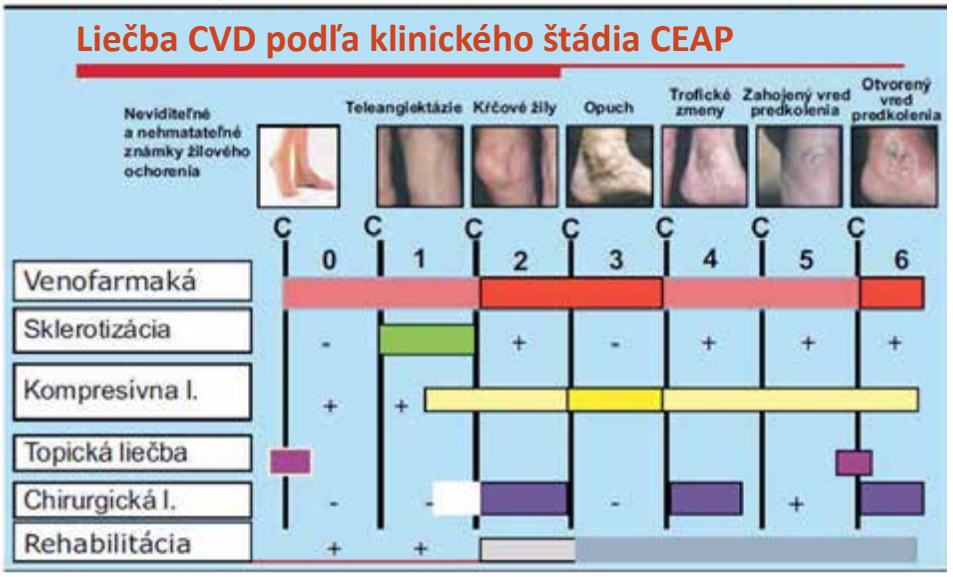
Komu nasadiť venofarmaká?

Hlavnú skupinu pacientov, u ktorých je indikácia na podávanie venofarmák, predstavujú **chorí so subjektívnymi príznakmi a objektívnymi známkami chronického žilového ochorenia** na podklade primárnych varixov alebo posttrombotického syndrómu. Ide napríklad o chorých, ktorí nie sú indikovaní na chirurgickú liečbu varixov, alebo mali varixy už operované, avšak došlo k rekurencii príznakov, alebo majú reziduálne príznaky (7).
Dĺžka užívania venofarmaka je prísne individuálna, je potrebné ju ušiť na mieru. Závažné formy CVI si často vyžadujú dlhšie podávanie. Rovnako to môže byť prínosné v prípade, že **iné formy liečby, napr. kompresia, sú kontraindikované**. Napríklad pri kardiálnom zlyhávaní či závažnej stenotizácii tepien dolných končatín. Dlhodobejšie podávanie venofarmák je často nutné u pacientov, ktorí sú z rôznych dôvodov **imobilní**, a tým zapojenie svalovej pumpy lýtka či planty je problematické.

Liečbu je možné prerušiť po odoznení príznakov a opäť ju začať v prípade návratu ťažkostí, alebo striedať farmakoterapiu s kompresnou liečbou. V našich zemepisných šírkach je farmakoterapia prospešná bez pochýb **v letných mesiacoch, kedy nosenie zdravotných pančúch v rámci kompresívnej terapie je často problematické** aj vzhľadom k slabej vybavenosti klimatizačnými zariadeniami. Avšak **súčasné použitie kompresie a venofarmaka môže zvýšiť terapeutický účinok**. Je to vhodné najmä u pokročilej formy chronickej žilovej insuficiencie, ak kompresia nie je kontraindikovaná *(obr. 2)*.

Aký je mechanizmus účinku venofarmák?

Všetky mechanizmy venofarmák nie sú plne pochopené, ale je jasné, že pôsobia na úrovni makrocirkulácie rovnako ako mikrocirkulácie. Na úrovni makrocirkulácie ide najmä o **ovplyvnenie žilového tonusu, zmien žilovej steny a žilových chlopní**, ktoré sú pri CVD zodpovedné za rozvoj



Obr.2: Možnosti použitia venofarmák (25)

žilovej hypertenzie. Na úrovni mikrocirkulácie ide najmä o **zníženie kapilárnej priepustnosti**. Prehľad mechanizmov účinku zahŕňa *tabuľka 2*.

- **Zvýšenie žilového tonusu** vykazuje väčšina venofarmák
- **Protizápalový účinok** na zápalové procesy **v žilovej stene a chlopniach**. Účinok bol preukázaný iba u *mikronizovaných flavonoidov* (MF) a *extraktu z Ruscus*. V experimentoch znižujú príznaky zápalu, znateľne znižujú reflux a to je dôvod, prečo majú potenciál byť podávané dlhodobo ako prevencia rozvoja CVD.
- **Zníženie kapilárnej priepustnosti** je účinok, ktorý má opäť väčšina venofarmák. Posledný výskum preukázal spojenie zvýšenej mikrovaskulárnej priepustnosti so zápalovými mechanizmami, ktoré zahŕňajú interakcie neutrofilov s endotelom kapilár, vrátane aktivácie, adherencie, migrácie a uvoľnenia reaktívnych voľných radikálov. Nie je prekvapivé, že tie isté venofarmaká vykazujú tiež **antioxidačné účinky**. V regulácii kapilárnej priepustnosti hrá kľúčovú úlohu endoteliálny rastový faktor (VEGF), ktorého hladina je u pacientov s CVD zvýšená, najmä keď majú kožné zmeny. Liečba MF napríklad tiež signifikantne znížila plazmatickú hladinu tohto markeru u týchto pacientov.
- **Zlepšenie lymfatickej drenáže na zvieracích modeloch:** Posledné štúdie ukazujú, že abnormálna akumulácia lipidov zvyšuje tlak a chronický zápal v kŕčových žilách, čo je spojené s lymfatickou dysfunkciou a zníženým počtom lymfatických kapilár.
- **Zníženie viskozity krvi a/alebo agregácie erytrocytov** (zlepšujú hemoreologické parametre). *MF, troxerutín, extrakt z Ruscus a kalcium dobesilát.*

Zo všetkých **venofarmák zaujíma v súčasnosti výnimočné postavenie vo farmakoterapii CVD mikronizovaná frakcia kombinujúca diozmín a hesperidín.** Ide o *mikronizovanú purifikovanú flavonoidnú frakciu (MPFF)* obsiahnutú v registrovanom lieku **Detralex**. *Kombináciu mikronizovaných flavonoidov* s obsahom 90% mikronizovaného diozmínu a 10% flavonoidov zastúpeného predovšetkým hesperidínom obsahuje tiež novo registrovaný liek **Devenal**. Obe účinné látky sa líšia spôsobom označenia v SPC, no výsledkom je rovnako definovaná zmes, ktorá vykazuje rovnaké farmakologické účinky.

Prehľad účinkov venofarmák

VPLYV NA ŽILOVÝ TONUS

Z venofarmák preukázali pozitívny vplyv na žilový tonus *mikronizované flavonoidy diozmín/hesperidín, rutín* a *rutozid* (21), *escín* (22), *Ruscus extrak*t (23) a *kalcium dobesilát* (24).

PROTIZÁPALOVÝ A ANTIOXIDAČNÝ ÚČINOK

Väčšina venofarmák vykazuje **protizápalový účinok**. Inhibícia zápalových mechanizmov sama o sebe vedie k pozitívnemu ovplyvneniu chronickej žilovej choroby (CVD). Vedľa protizápalového efektu sa uplatňuje aj **antioxidačný účinok**. *Mikronizované flavonoidy diozmín/hesperidín a rutozid* preukázali účinok ako scavenger kyslíkových radikálov (9-12), rovnako tak *escín, proantokyanidíny* (13) alebo *kalcium dobesilát*. *Diozmín/hesperidín* znížil expresiu adhezívnych molekúl u neutrofilov a monocytov u pacientov s CVI (14, 15). Ukazuje sa, že vplyv na zápalové procesy je predovšetkým u *diozmín/hesperidín* a *rutozid* má potenciál pôsobiť preventívne a zastavovať progresiu žilového postihnutia. Treba povedať, že aj keď majú venofarmaká protizápalový vplyv, nie sú odporúčané ako samostatná liečba u trombózy hlbokých alebo povrchových žíl, a ani v prevencii tromboembolickej choroby. Nepreukázalo sa ani, že by podávanie venofarmák malo preventívny účinok na vývoj varixov.

VPLYV NA REDUKCIU ŽILOVEJ BOLESTI A OPUCHU ČLENKU

V roku 2012 bola publikovaná **metanalýza porovnávajúca účinok mikronizovaných flavonoidov diozmín/hesperidín, hydroxyetyl rutozidu, Ruscus extraktu a samotného diozmínu**. Porovnávala ich efekt na redukciu žilovej bolesti a opuchu členku. Metaanalýza zahŕňala celkovo 1010 pacientov a vychádzala zo štúdií publikovaných v rokoch 1975-2009. Redukcia symptómov CVI bola u všetkých sledovaných venofarmák signifikantne lepšia oproti placebu. Pri vzájomnom porovnaní **vplyvu na perimaleolárny opuch bol preukázaný signifikantne väčší efekt mikronizovanej frakcie diozmínu a hesperidínu voči ostatným venofarmakám** (19).

> *„Zo všetkých venofarmák zaujíma výnimočné postavenie vo farmakoterapii CVD kombinácia mikronizovaných flavonoidov diozmín a hesperidín.“*

Nové medzinárodné guidelines pre liečbu CVD (2018)

Okrem kombinácie *mikronizovaných flavonoidov diozmín/hesperidín* majú svoj význam v liečbe CVD i ďalšie venofarmaká. Z klinických účinkov je ďalej najlepšie zdokumentovaný *kalcium dobesilát, oxerutín a extrakt Ruscus aculeatus v kombinácii s hesperidínom a kyselinou askorbovou*

Tabuľka 2: Mechanizmus účinku hlavných venofarmák podľa „evidence-based" prístupu. Guidelines z roku 2014.

		Účinok na:					
Kategória venofarmaká	**Liečivo**	**Žilový tonus**	**Žilovú stenu a chlopne**	**Kapilárnu permeabilitu**	**Lymfatickú drenáž**	**Hemoreologické parametre**	**Voľné radikály**
Flavonoidy	**Mikronizované flavonoidy** *(kombinácia diozmín, hesperidín)*	+	+	+	+	+	+
	Syntetický alebo nemikronizovaný diozmín	Žiadne dostupné dáta					
	Rutín a rutozidy *(troxerutin, hydroxyetylrutozid)*	+		+	+	+	+
	Antokyany *(Vitis vinifera - vínna réva)*						+
	Proantokyanidíny			+			+
Saponíny	**Escín, extrakt zo semien pagaštanu**	+		+			+
	Ruscus extrakt *(Ruscus aculeatus - listnatec trnitý)*	+	+	+	+	+	
Ostatné rastlinné extrakty	**Ginkgo biloba extrakt**	Žiadne dostupné dáta					
Syntetické látky	**Kalcium dobesilát**	+		+	+	+	+

Tabuľka 3: Súhrn odporúčaní pre použitie venofarmák podľa systému GRADE. Guidelines z roku 2014.

Indikácia	**Liečivo**	**Odporúčanie pre užitie**		**Kvalita dôkazov**		**GRADE kód**
Úľava od príznakov CVI u pacientov s C0s - C6s	**Mikronizované flavonoidy** *(kombinácia diozmín, hesperidín)*	**silné**	**1**	**stredná**	**B**	**1B**
	Syntetický alebo nemikronizovaný diozmín	slabé	2	nízka	C	2C
	Rutín a rutozidy *(troxerutin, hydroxyetylrutosid)*	slabé	2	**stredná**	**B**	**2B**
	Extrakty z viniča *(Vitis vinifera)*	slabé	2	**stredná**	**B**	**2B**
	Escín, extrakt zo semien pagaštanu *(Aesculus hippocastanum)*	slabé	2	**stredná**	**B**	**2B**
	Extrakty z listnatca trnitého *(Ruscus aculeatus)*	slabé	2	**stredná**	**B**	**2B**
	Extrakty z ginka dvojlaločného *(Ruscus aculeatus)*	slabé	2	nízka	C	2C
	Kalcium dobesilát	slabé	2	**stredná**	**B**	**2B**
	Iné venofarmaká	slabé	2	nízka	C	2C
Hojenie žilových ulcerácií (C6) súčasne s kompresnou a lokálnou liečbou	**Mikronizované flavonoidy** *(kombinácia diozmín, hesperidín)*	**silné**	**1**	**stredná**	**B**	**1B**

a ďalej escín, resp. extrakt zo semien Aesculus hippocastanum. Možno povedať, že vo všeobecnosti boli ostatné venofarmaká overované skôr v menších klinických štúdiách, nie vždy metodologicky dokonalých. Úlohu môže hrať aj veľká rozmanitosť prejavov CVD a značný stupeň subjektivity pri hodnotení intenzity ťažkostí aj prípadného efektu liečby. Výsledné odporúčania sa preto u ostatných venofarmák opierajú skôr o metaanalýzy alebo konsenzus odborníkov. Pre správnu klinickú prax sú kľúčové tzv. guidelines, odporúčané liečebné postupy. **Podľa nových medzinárodných guidelines pre liečbu CVD z roku 2018 je hodnotenie venofarmák rozdelené do dvoch častí:**

1. **Časť: Zhŕňa mechanizmus účinku** *(tab. 2)* **a účinnosť venofarmák** *(tab. 3)* **na jednotlivé štádiá CVD**. Autori potvrdzujú **odporúčania uvedené v postupoch z roku 2014**.

Terapeutická účinnosť venofarmák bola posudzovaná **podľa ich účinku na úľavu od jednotlivých príznakov CVD u pacientov v triedach podľa CEAP (C0s – C6s) za použitia tzv. systému GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Systém GRADE klasifikuje:

Silu odporúčaní pri hodnotení jednotlivých symptómov CVD ako:

- **Silné odporúčanie (stupeň 1)** – výhody prevažujú nad rizikom užívania liečiva alebo
- **Slabé odporúčanie (stupeň 2)** – výhody sú porovnateľné s rizikom užívania liečiva.

Kvalitu dôkazov ako:

- **Vysokú (stupeň A)** – boli publikované **2 veľké randomizované štúdie alebo 1 metaanalýza** s homogénnymi vstupmi. **Randomizované štúdie** predstavujú zlatý štandard klinického výskumu. Na začiatku je vybraná podľa vhodných kritérií celá skupina osôb, ktorí sú potom náhodným mechanizmom priradení do skupín buď podľa skúmaného postupu alebo do skupiny kontrolnej. **Metaanalýzy** združujú výsledky viacerých štúdií s rovnakou alebo veľmi podobnou metodikou. Tým je zaistená vyššia presnosť a štatistická spoľahlivosť výsledku.
- **Strednú (stupeň B)** – bola publikovaná **1 menšia randomizovaná štúdia s malým počtom chorých**
- **Nízku (stupeň C)** – bola publikovaná iná kontrolovaná štúdia alebo

Tabuľka 4: Nové guidelines z roku 2018 ***hodnotia účinok vybraných hlavných venofarmák na príznaky CVD****, a to* ***silou odporúčaní podľa systému GRADE*** *(silné – stupeň 1 a slabé – stupeň 2)*

Symptómy/prejavy	Mikronizované flavonoidy *(kombinácia diozmín/ hesperidín)*	Ruscus + hesperidín + AA	Oxerutíny *(hydroxyetylrutosid)*	Escín *(extrakt zo semien Aesculus hippocastanum)*	Kalcium dobesilát
Bolesť	silné	silné	silné	silné	slabé (riziko agranulócytózy)
Pocit ťažoby	silné	silné	silné	-	
Pocit opúchania	silné	silné	-	-	
Funkčný dyskomfort	silné	-	-	-	
Kŕče	silné	slabé	silné	-	
Opuchy	silné	silné	slabé	silné	
Parestézie	silné	silné	-	-	
Pálenie	silné	-	-	-	
Začervenanie	silné	-	-	-	
Kožné zmeny	silné	-	-	-	
Kvalita života	silné	-	-	-	
Únava nôh	-	silné	-	-	
Pruritus	-	slabé	-	silné	

**MPFF predstavuje kombináciu mikronizovaných flavonoidov diozmín (90%) a hesperidín (10% ostatných flavonoidov vyjadrených ako hesperidín).*

Tabuľka 5: Nové guidelines z roku 2018 ***hodnotia tiež kvalitu dôkazov u vybraných hlavných venofarmák na príznaky CVD podľa systému GRADE*** *(vysokú – A, strednú – B, nízku - C).*

Symptómy/prejavy	Mikronizované flavonoidy *(kombinácia diozmín/ hesperidín)*	Ruscus + hesperidín + AA	Oxerutíny *(hydroxyetylrutosid)*	Escín *(extrakt zo semien Aesculus hippocastanum)*	Kalcium dobesilát
Bolesť	A	A	B	A	B
Pocit ťažoby	A	A	B		A
Pocit opúchania	A	A			
Funkčný dyskomfort	A				B
Kŕče	B	B/C	B		
Objem členku	B	A	NS	A	
Objem nohy	NS	A	NS	A	A
Parestézie	B/C	A			B
Pálenie	B/C	NS			
Začervenanie	B				
Únava nôh	NS	B			
Pruritus		B/C	A		
Pocit napätia v DK	NS				
Pocit nepokojných nôh	NS				
Kožné zmeny	A				
Kvalita života	A				NS

NS: Not significant – štúdia bola síce robená, ale výsledky neboli podľa parametrov GRADE významné.

nerandomizované štúdie porovnávacie, observačné štúdie alebo séria kazuistík.

2. **Časť:** V roku 2018 bol v guidelinoch uplatnený nový prístup, kedy autori hodnotia **účinok hlavných venofarmák na jednotlivé symptómy alebo prejavy žilovej choroby a na kvalitu života.** Opäť bol použitý systém **GRADE – sila odporúčaní** (silné, slabé, žiadne) - *tab. 4* a **kvalita dôkazov** *(A, B, C - tab. 5)*. Hodnotených bolo 5 hlavných venofarmák: *mikronizované flavonoidy diozmín/ hesperidín, kombinácia Ruscus + hesperidín +askorbová kyselina, hydroxyetylrutozid (oxerutín), extrakt zo semien pagaštanu a kalcium dobesilát.*

Venofarmaká v kombinácii s intervenčnou terapiou

Je nutné priznať, že okrem *mikronizovanej frakcie diozmín/hesperidín* sa ostatné

venofarmaká neuplatňujú ako veľmi prospešné v adjuvantnej liečbe, ktorá **významne redukuje diskomfort po intervenčnej terapii CVD, či už ide o skleroterapiu, stripping alebo ďalšie endovaskulárne výkony.**

Aj keď majú venofarmaká protizápalový vplyv, nie sú odporúčané ako samostatná liečba pri trombóze hlbokých alebo povrchových žíl. V praxi sa z času na čas stretávame s prípadom, že pri podozrení na vyvíjajúcu sa flebotrombózu, či tromboflebitídu pacient užije venofarmakum. Nedá sa očakávať, že venofarmaká takýto proces zastavia a ani sa tak nestáva.

Ako sa stavajú k účinku venofarmák vedecké spoločnosti

Nové guidelines zohľadňujú narastajúci význam venofarmák v liečbe CVD. V súčasnosti sú podporované **celkom 4 medzinárodnými odbornými spoločnosťami** (19):

- **Európske žilové fórum** (European Venous Forum); www.europeanvenousforum.org
- **Medzinárodná angiologická únia** (International Union of Angiology); www.angiology.org
- **Nadácia pre edukáciu a výskum kardiovaskulárnych chorôb** (Cardiovascular Disease Educational and Research Trust); https://www.cqc.org.uk/
- **Medzinárodná flebologická únia** (Union Internationale de Phlébologie); www.uip-phlebology.org.

Aké lieky sú v súčasnosti registrované a dostupné na Slovensku?

V súčasnosti do ATC C05 – venoprotektíva patrí celá paleta liekov, ktorých aktuálny prehľad je v *tabuľke 1*. Niektoré venofarmaká registrované v 60. – 80. rokoch minulého storočia nemajú silné dôkazy účinku, keď na registráciu neboli potrebné také kritéria ako dnes. Podľa najnovších odporúčaní má **najlepšie hodnotenie kombinácia mikronizovaných flavonoidov diozmín/hesperidín**, kde je silné odporúčanie **stupňa 1** (celkom 11 zo 13 hodnotených príznakov) pri hodnotení jej účinkov na jednotlivé symptómy CVI a kde kvalita dôkazov na najčastejšie symptómy CVI dokazuje **hodnotenie „A“** (6 zo 16 kritérií), **najmä účinok na bolesť, ťah, pocit opuchu, funkčného dyskomfortu, kožných zmien a celkovej kvality života**. Na Slovensku je dostupná táto kombinácia ako liek **Detralex** a nový liek **Devenal**.

Kombinácia Ruscus aculeatus, hesperidín a kyselina askorbová dosahuje sily odporúčaní stupňa 1 (celkom 6 z 13 hodnotených príznakov) a tiež hodnotenie „A“, najmä na **parestézie a opuchy**. **Dostupný je ako liek Cyclo 3 Fort**.

Lokálna farmakoterapia CVD

V redukcii symptómov CVD sa uplatňuje aj lokálna terapia. Aplikačnou formou sú krémy, masti, gély alebo aj spreje. Lokálna terapia má svoj prínos v podobe **objektívne dosiahnutej redukcii opuchu a subjektívnych úľav pacienta**. Štrukturálne zmeny na cievnom systéme tieto lokálne prostriedky však neriešia, rovnako ako nie je možné považovať ich použitie za prínosné v dlhodobej prevencii CVD. V prípade dlhšie trvajúcich či často sa objavujúcich ťažkostí by mal byť pacient vždy vyšetrený angiológom.

Lokálne prípravky ďalej **nachádzajú uplatnenie pri pokročilom štádiu CVD (C4-6), najmä s rozvojom kožných zmien vrátane vredu predkolenia**. Táto liečba spadá pod dohľad odborného lekára, predovšetkým dermatológa. Je však potrebné zvážiť aj alergizujúci potenciál topických liečiv. Potenciálne kožné alergické reakcie je nutné vziať na vedomie pri použití lokálnych prostriedkov s obsahom bylín - arniky, repíka, feniklu alebo pagaštanu konského.

Tabuľka 6: Prehľad perorálnych venofarmák registrovaných a dostupných v SR k marcu 2021 z pohľadu posledných guidelines z roku 2018 (Systém GRADE).

Symptómy/prejavy	Mikronizované flavonoidy *(kombinácia diozmín/hesperidín)*	Ruscus + hesperidín + AA	Oxerutíny *(hydroxyetylrutosid)*	Escín *(extrakt zo semien Aesculus hippocastanum)*	Kalcium dobesilát
Bolesť	**1A**	**1A**	1B	**1A**	2B
Pocit ťažoby	**1A**	**1A**	1B		**2A**
Pocit opúchania	**1A**	**1A**			
Funkčný dyskomfort	**1A**				2B
Kŕče	1B	2B/C	1B		
Objem členku	1B	**1A**	NS	**1A**	
Objem nohy	NS	**1A**	NS	**1A**	**2A**
Parestézie	1B/C	**1A**			2B
Pálenie	1B/C	NS			
Začervenanie	1B				
Únava nôh	NS	1B			
Pruritus		2B/C	**A**		
Kožné zmeny	**1A**				
Kvalita života	**1A**				NS
Lieky registrované a dostupné v SR, marec 2021	**Detralex, Devenal**	**Cyclo 3 FORT**	**Venoruton 300, Venoruton FORTE**	**Aescin TEVA**	**Doxium 500**
Dávkovanie	**2 x 1**	**2 - 3 x 1**	**3 x 1 (FORTE 2 x 1)**	**3 x 1**	**1 -3 x 1**

Zdroj: Hodnotenie venoaktívnych látok z guidelines 2018. Databáza ŠÚKL, marec 2021.

Tabuľka 7: Prehľad odporúčaní pre dostatočnú edukáciu pacientov.

1.	**Redukovať čo najviac statickú záťaž** - vyhýbať sa dlhému sedeniu a státiu.
2.	Nesedieť s prekríženými nohami, pri sedení, ak je to len trochu možné, **nohy vykladať vyššie**, ľahko flektované v kolennom kĺbe nad úroveň panvy, pri dlhom sedení si zaraďovať **pravidelné prestávky spojené s chôdzou** (pozor pri dlhých cestách lietadlom).
3.	Po príchode domov z práce, ktorá je spojená so statickou záťažou, vykladať dolné končatiny do zvýšenej polohy, prípadne si **dopriať kúpeľ nôh so striedaním studenej a teplej vody** (3 minúty v teplej a 1 minútu v studenej vode), zopakovať 5-krát za sebou.
4.	**Na zmiernenie subjektívnych príznakov možno užiť venofarmaká.** Môžu sa užívať dlhodobo. Odstraňujú príznaky žilového ochorenia – bolesť, opuchy, ovplyvňujú prítomný zápal, ale neodstraňujú samotné kŕčové žily.
5.	**V letných mesiacoch** a počas pobytu v prostredí s vysokými teplotami je potrebné si **nohy pravidelne ochladzovať**, najlepšie vlažnou sprchou.
6.	**Denne cvičiť cievnu gymnastiku**, podľa možností pohybového aparátu pacienta: Krúženie nohami vo vzduchu ako pri bicyklovaní, prenášanie svojej váhy striedavo zo špičky na pätu, krúženie v členkovom kĺbe, pohyby prstami, vystupovanie po schodoch a podobne, preferovať pohybové aktivity spojené s pohybom v členkovom kĺbe, pri ktorých sa zapája do činnosti žilovo-svalová pumpa lýtok (vhodná je svižná chôdza, beh, plávanie, bicyklovanie) podľa aktuálnej kondície pacienta.
7.	**Závažné formy ochorenia** je potrebné **konzultovať s lekárom špecialistom** – angiológom.
8.	**Nevhodné je posilňovanie dolných končatín cvičením s nadmernou záťažou**, cvičenie s intenzívnym zapájaním Valsalvovho manévra (neprimerané silové cvičenia a vzpieranie neúmerne zvyšujúce vnútrobrušný tlak).
9.	**Udržiavať si optimálnu váhu s dostatkom vlákniny a dostatkom tekutín** predchádzať zápche (Valsalvov manéver).
10.	**Nenosiť tesné a škrtiace oblečenie**, ktoré bráni riadnej cirkulácii krvi, **nosiť obuv s podpätkami do 3-4 cm, nutná je vhodná pedikúra** (ak si to stav vyžaduje, tak profesionálna).
11.	**Predchádzať aj drobným úrazom kože na nohách, natierať kožu nôh denne mastným krémom** – ak je to potrebné, poradiť sa s kožným lekárom.
12.	**Nosiť pravidelne kompresívne pančuchy** - naložiť ich ráno, na večer sňať, najmä počas vynútenej dlhodobej statickej záťaže.

Edukácia pacienta vo všetkých fázach CVD

Vo všetkých štádiách CHVO edukujeme pacienta. V *tabuľke 7* je prehľad najdoležitejších odporúčaní.

Odkazy:
(1) Gloviczki P, Yao JST. Handbook of Venous Disorders, Guidelines of the American Venous Forum, 2nd ed. London, UK: Arnold 2001: 309 – 321.
(2) Hnátek L. Farmakoterapie chronického žilního onemocnění. Interní Med. 2014; 16(3): 93-97.
(3) Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. 2011 Jun; 26 (4): 162–168, Phlebology.
(4) Navrátilová, Z. Efficacy of a 6 - month treatment with Detralex in Patients with venous edema. Phlebolymphology. 2010; 17(3): 137–143.
(5) Perrin M, Nicolaides A. The Updates International Guidelines on The Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs and the Place of Venoactive Drugs. Int. Angiol. 2013; 32(suppl. 1): 106–107.
(6) Roztočil. K. Farmakoterapie chronické žilní insuficience. 3/2008.
(7) Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005; 111:2398–409.
(8) www.farmakoterapie.cz. Farmakoterapie chronické žilní insuficience. 03/2008.
(9) 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.
(10) 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.
(11) Jean T, Bodinier MC. Mediators involved in inflammation: Effects of Daflon 500 mg on their release. Angiology 1994;45(6 Pt 2):554-9.
(12) Blasig IE, Loewe H, Ebert B. Effect of troxerutin and methionine on spin trapping of free oxyradicals. Biomed Biochim Acta 1988;47: S252-5.
(13) 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.
(14) Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronised flavonoid therapy in patients with chronic venous disease - a prospective study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1999;17: 313-8.
(15) 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.
(16) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med 1999;159: 445–53.
(17) Levy E, Levy P. Management of venous leg ulcer by French physicians, diversity and related costs: a prospective medicoeconomic observational study. J Mal Vasc 2001; 26:39–44.
(18) Roztočil K, Přerovský I, Oliva I, et al. Vliv venofarmak na žilní kapacitu a kapilární filtraci v dolních končetinách u pacientů s chronickou žilní insuficiencí. Čas Lék Čes 1977; 116:429–31.
(19) Allaert, FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. 2012 Aug.; 31(4): 310 –315.
(20) Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesenner M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018; 37(3): 181–254.
(21) Frick RW. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon. Angiology 2000; 51:197-205.
(22) Guillaume M, Padioleau F. Veinotonic effect, vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. Arzneimittelforschung 1994; 44:2535.
(23) 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.
(24) Androulakis G, Panoysis PA. Plethysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins.
(25) Tumová, I. Farmakoterapia chronickej venóznej insuficiencie – súčasný stav, Prakt. lekárn., 2013; 3(2): 46 - 48.

KANTAR: Slovensku chýba cenovo dostupná liečba chronického ochorenia žíl

88 % lekárov na Slovensku by uvítalo cenovo dostupné generikum na chronickú žilovú nedostatočnosť (CVI). Napriek tomu, že týmto onemocnením trpí až 65 % populácie[1] a existuje kvalitná liečba, iba 4 pacienti z 10 pravidelne užívajú lieky s obsahom mikronizovaných flavonoidov, ktoré sú podľa odporúčaní odborníkov 1. voľbou v liečbe tohto onemocnenia. 86 % praktických lekárov si myslí, že dôvodom je príliš vysoká cena kvalitnej liečby, ktorú pacientom nehradí zdravotná poisťovňa. Vyplýva to z výskumu agentúry KANTAR SK realizovaného v septembri 2020 medzi praktickými lekármi naprieč celou Slovenskou republikou.

Vďaka rozvoju diagnostických, farmakoterapeutických i chirurgických metód existujú v 21. storočí široké a prepracované možnosti ako chronickú venóznu insuficienciu *(pozn. red.: novšie označenie chronické venózne ochorenie – CVD)* liečiť a spomaliť jej rozvoj. Napriek pokrokom vo všetkých týchto oblastiach sa zdá, že percento preliečenosti žilových ochorení je stále nízke a výskyt komplikácií s nimi spojených relatívne vysoký.

65 % Slovákov trápia príznaky typické pre CVD

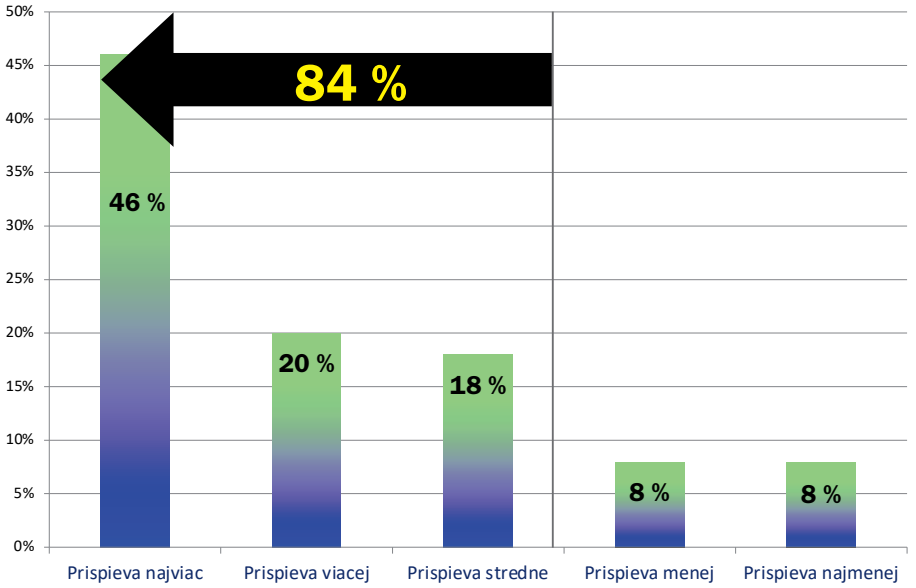
Výskyt chronického ochorenia žíl vo všetkých európskych krajinách je vysoký. Na Slovensku sa napríklad týka až 65 % populácie[1]. Najčastejšie si Slováci sťažujú na pocity ťažkých nôh, bolesti v nohách, opuchy, kŕče, svrbenie, pichanie či pálenie v nohách. Podľa dostupných údajov, ktoré majú angiológovia k dispozícii, je na Slovensku **podliečenosť chronickej žilovej nedostatočnosti stále 50 až 75 %**, tzn. zo 100 ľudí, ktorí majú diagnózu, je iba 30 – 50 ľudí dostatočne liečených. To je dôvod, prečo sme toto špeciálne číslo venovali práve tejto problematike.

Kvalitná farmakoterapia nie je hradená poisťovňou

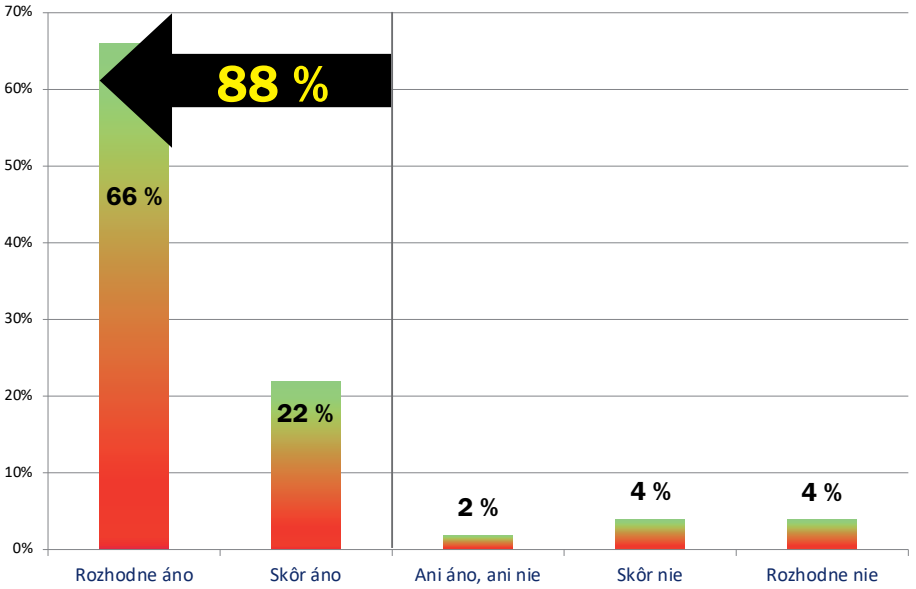
K liečbe tohto ochorenia majú praktickí lekári dnes k dispozícii účinnú

RNDr. Martin Štula EFP.
Konateľ spoločnosti Pharma News, ktorá sa od roku 2007 zaoberá redakčnou a vydavateľskou činnosťou. V Českej republike vydáva už od roku 2000 časopis Pharma News, ktorý prináša novinky zo sveta farmácie. Šéfredaktor tohto špeciálneho slovenského vydania je tiež držiteľom prestížneho európskeho certifikátu EFP v oblasti finančného poradenstva a plánovaní.

Vysoká cena liekov prispieva podľa 84% praktických lekárov k nízkej preliečenosti chronickej žilnej nedostatočnosti (CVI)



Cenovo dostupné generikum na liečbu CVI by uvítalo 88% praktických lekárov



farmakoterapiu, ktorú aj využívajú. 92 % pacientov je preto liečených tzv. mikronizovanými flavonoidmi (diosmín/hesperidín). Podľa posledných odporúčaní (guidelinov) Medzinárodnej únie angiológov sú mikronizované flavonoidy 1. voľbou v liečbe tohto ochorenia, ktorú však nehradí zdravotná poisťovňa. Pacienti si musia liečbu hradiť sami. **Trojmesačná liečba vyjde na 35 EUR, ročná na 140 EUR, čo je najmenšia cena v prípade, že lekár predpisuje najefektívnejšie** balenie (180 tabliet pri dávkovaní 2 tablety denne).

88% lekárov by uvítalo kvalitné cenovo dostupné generikum

Prieskum spoločnosti KANTAR potvrdil, že k nízkej preliečenosti žilovej insuficiencie podľa praktických lekárov **najviac prispieva „vysoká cena lieku“**.

„84 % praktických lekárov uviedlo, že vysoká cena liekov je príčina stále nízkej preliečenosti CVI.“

84 % praktických lekárov uviedlo, že je to relevantný dôvod, pretože takmer polovica si myslí, že prispieva najviac (46 %), viacej (20 %) či prispieva stredne. V otvorenej otázke na ďalšie dôvody nízkej preliečenosti sa velký počet lekárov opäť odvolával na cenu lieku, následne na nespoluprácu pacientov, či nízke povedomie o chorobe. **Cenovo dostupné kvalitné generikum by uvítalo 88 % praktických lekárov.** Výskumu sa zúčastnilo celkom 143 praktických lekárov z celej Slovenskej republiky.

Literatúra:

1. MUDr. P. Lipták, Projekt Dni zdravých žíl 2010 v ambulanciách všeobecných lekárov, Vaskulárna medicína 2/ (4).
2. https://kantar.sk/tlacove-spravy/podla-prieskumu-na-slovensku-chyba-cenovo-dostupna-liecba-chronickeho-ochorenia-zil.

Devenal

Dostupný liek na chronickú žilovú nedostatočnosť

- bolesť
- pocit ťažkých nôh
- opuch

500 mg mikronizovaných flavonoidov
450 mg diozmín | 50 mg hesperidín

180 tbl.
od
29,99 €

Zloženie poznáte, cenu privítate.

D210601

Skrátená informácia o lieku Devenal 500 mg filmom obalené tablety:
Liečivo: Každá tableta obsahuje 500 mg mikronizovaných flavonoidov, obsahujúcich 450 mg diozmínu a 50 mg ďalších flavonoidov vyjadrených ako hesperidín. **Indikácie:** Liečba chronickej venóznej insuficiencie dolných končatín s nasledujúcimi funkčnými symptómami: pocit ťažkých nôh a opuch, bolesť, nočné kŕče dolných končatín. Symptomatická liečba akútnej hemoroidálnej epizódy. **Dávkovanie a spôsob podávania: Chronická venózna insuficiencia**: 1 tableta dvakrát denne (na obed a večer). **Akútna hemoroidálna epizóda**: V priebehu prvých 4 dní liečby je denná dávka 6 tabliet, t.j. 3 tablety dvakrát denne. V priebehu nasledujúcich 3 dní je odporúčaná denná dávka 4 tablety, t.j. 2 tablety dvakrát denne. Udržiavacia liečba: 1 tableta dvakrát denne. V tejto indikácii je Devenal určený iba pre krátkodobú liečbu. Tablety sa majú užívať s jedlom. Liek je určený na liečbu dospelých pacientov starších ako 18 rokov. Pre špeciálne skupiny populácie nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Podávanie tohto lieku na symptomatickú liečbu akútnej hemoroidálnej epizódy nenahrádza inú špecifickú liečbu patologických ochorení konečníka. Ak symptómy počas krátkodobej liečby (15 dní) neustúpia, odporúča sa proktologické vyšetrenie a liečba by sa mala prehodnotiť. **Liekové a iné interakcie:** Nie sú známe. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o vplyve Devenalu na fertilitu. Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhnúť sa používaniu Devenalu počas gravidity a dojčenia. **Nežiaduce účinky:** Časté: hnačka, zlé trávenie, nevoľnosť, vracanie. Menej časté: kolitída (zápal hrubého čreva). Zriedkavé: bolesť hlavy, nepokoj, závrat (pocit točenia hlavy), vyrážka, svrbenie, urtikária (žihľavka). Neznáme: bolesť brucha, opuch (opuch tváre, pier a očných viečok), výnimočne angioedém (rýchly opuch tkanív, ako tváre, pier, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní). **Predávkovanie:** Neboli hlásené žiadne prípady. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Druh obalu a obsah balenia:** 60 alebo 180 filmom obalených tabliet. **Farmakoterapeutická skupina:** Liečivá stabilizujúce kapiláry, bioflavonoidy, diozmín, kombinácie. ATC kód: C05CA53. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**: Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s., Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4, Česká republika. **Registračné číslo:** 85/0232/19-S. **Dátum revízie textu:** 01/2021. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu výdaja:** Výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku uvedenom na stránke ŠÚKL, alebo na stránke **www.devenal.sk**. Dátum vypracovania materiálu: 1. 6. 2021.

Devenal: „Monopol“ Detralexu na Slovensku končí

MUDr. Radoslav Džupin, MBA

Angiológ, ktorý pôsobil na Poliklinike Pharmacentrum Bratislava – Kramáre. V súčasnosti pôsobí ako ambulantný špecialista v Cievnej ambulancii a angiológii v Bardejove a Stropkove.

Koncom minulého roku vstúpil na slovenský trh nový liečebný prípravok Devenal *(ŠÚKL kód 4493D – 180 tbl a 2189D – 60 tbl)*. **Jedná sa o liek, ktorý je indikovaný k liečbe chronickej žilovej insuficiencie (CVI) a hemoroidov, kde hlavnou účinnou látkou sú osvedčené a odbornou verejnosťou vysoko cenené mikronizované flavonoidy v dávke 500 mg. Patrí do ATC skupiny venofarmák s názvom „Diozmín – kombinácie“, kde bol doteraz zastúpený jediný prípravok Detralex, keďže obsahuje** *450 mg diozmínu* a 50 mg ostatných flavonoidov, z ktorých najvyššie zastúpenie má hesperidín (obr. 1)*. **Napriek všeobecnej rozšírenosti liečby touto účinnou látkou je preliečenosť CVI v našej populácii stále nízka. Liečba venofarmakami nie je hradená z verejného poistenia a pre veľa pacientov je drahá.**

DEVENAL: Zloženie odporúčané ako č. 1 v guidelinoch 2018

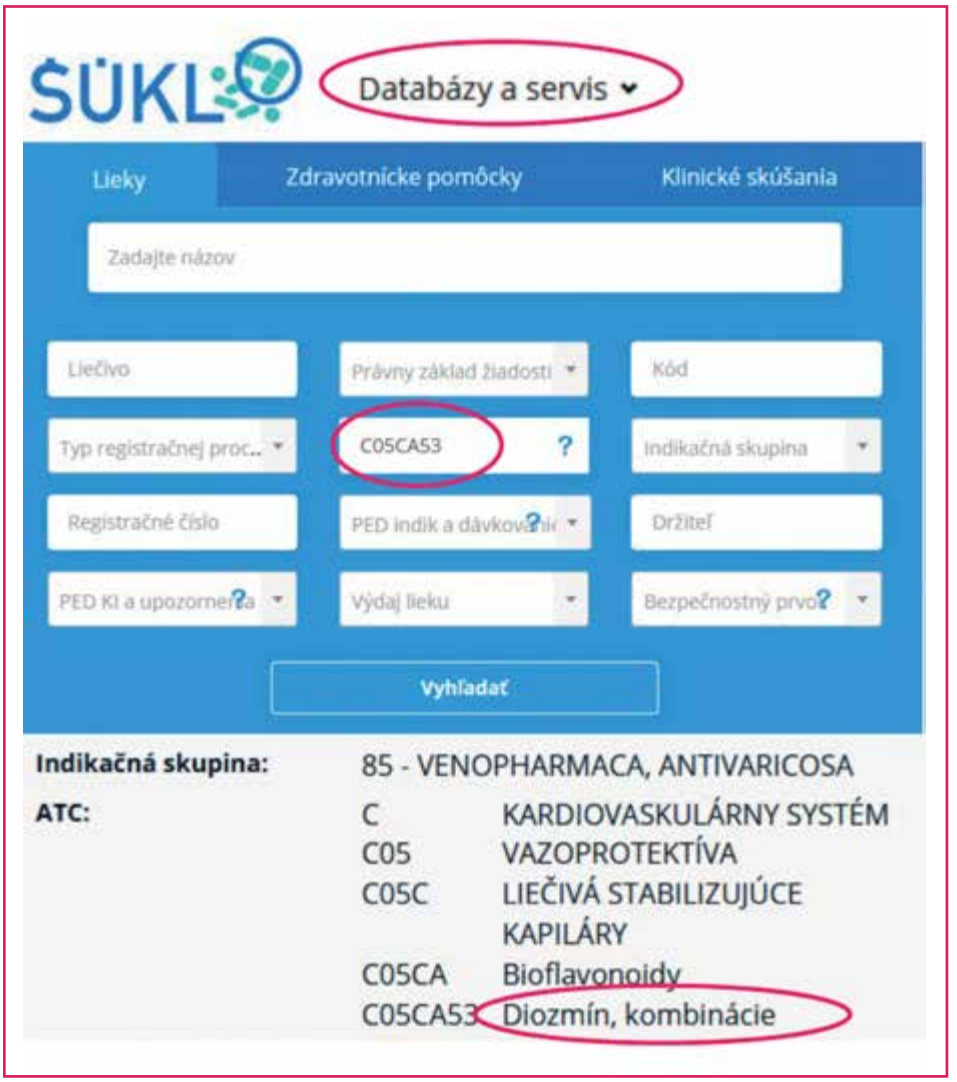
Mikronizované flavonoidy (**diozmín** 90% a 10% ostatných flavonoidov vyjadrených ako **hesperidín**) patria medzi najlepšie klinicky zmapované venofarmaká. V klinickej praxi nachádzajú uplatnenie už niekoľko dekád a sú pevne zakotvené v rámci medzinárodných guidelines (1) pre management chronického žilového ochorenia.

> *Hlavným prínosom nového lieku bude predovšetkým cenová dostupnosť pre pacientov. Výrobca uvádza cenu 3 mesačnej liečby 29,99 EUR (180 tbl), čo by mohlo prispieť k lepšej dostupnosti pre viac pacientov.*

V posledných odporúčaniach z roku 2018 majú podľa systému GRADE najsilnejšie odporúčania a dokonca najlepšie hodnotenie 1A v 6 sledovaných parametroch. *(pozri kapitola Farmakoterapia CVD)*, najmä na **bolesť, pocit ťažkých nôh, opuchy, ale tiež ako jediný ovplyvňuje kožné zmeny a zlepšuje celkovú kvalitu života**.

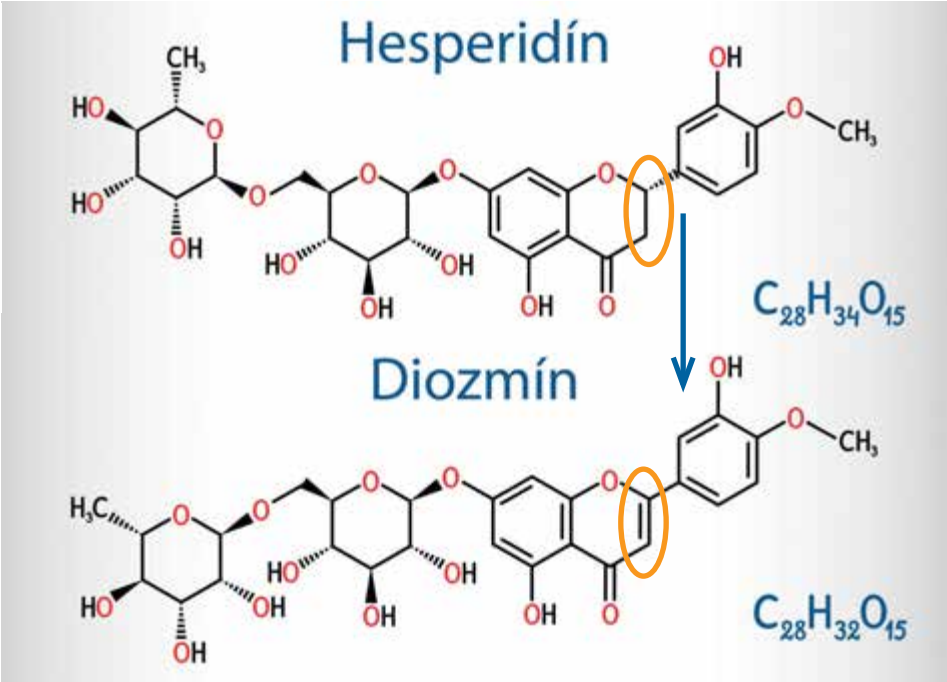
Zmes 5 hlavných flavonoidov pre komplexný účinok

Flavonoidná frakcia zahŕňa široké spektrum flavonoidov s rôznym percentuálnym



***Obr. 1:** ATC Skupina **CO3CA53** „Diozmín, kombinácie“ obsahuje na Slovensku liek Detralex a nový liek Devenal*

****Poznámka autora:** Sme zvyknutí na označenie **„diosmín“** alebo **„diosmetín“**. Ako som sa informoval, ŠÚKL u nových liekov trvá na použití novšieho modernejšieho názvoslovia **„diozmín“** a **„diozmetín“** v označení a v textoch lieku. Aj oficiálny názov ATC skupiny C05CA53 na stránkach www.sukl.sk je **„Diozmín, kombinácie“**. Preto pri písaní tohto textu rešpektujem aj ja názvoslovie v súlade s SPC.*



Obr. 2: *Flavonoidné zložky diozmín a hesperidín nového lieku Devenal sa získavajú zo šupiek zeleného pomaranča Citrus aurantium, ssp. Amara (horký pomaranč).*

zastúpením vo frakcii, kde každý z flavonoidov vykazuje rovnako svoj vlastný biologický účinok, čo v súhrne vytvára veľmi prospešný celkový benefit na liečbu chronickej žilovej nedostatočnosti. Dobre zmapované sú účinky **5 hlavných flavonoidov: diozmín, hesperidín, isorhoifolín, diozmetín a linarín**. **Liek Devenal obsahuje všetkých 5 hlavných flavonoidov podstatných pre synergický a komplexný účinok na CVI** *(obr. 3)***.** (18)

Diozmín, chemicky diosmetín-7-O-rutinosid, sa získava procesom dehydrogenácie z hesperidínu izolovaného zo šupiek zelených pomarančov Citrus aurantium *(obr. 2)*. Rozdiel medzi diozmínom a hesperidínom je absencia jednej dvojitej väzby v molekule hesperidínu *(obr. 2)*. Samotný diozmín má účinky **antiagregačné a venotonizujúce**. Znižuje syntézu prostaglandínu, čo spolu s antioxidačným účinkom pôsobí **proti zápalu**. Po podaní je rýchle transformovaný črevnou flórou na formu aglykónu (necukrové zložky glykozidov), **tzv. diozmetínu**. Je absorbovaný a rýchle distribuovaný po celom tele. Maximálna plazmatická koncentrácia je dosiahnutá za 1 – 3 hodiny. Plazmatický polčas je 26-43 hodín. Diozmetín je degradovaný na fenolické kyseliny alebo ich deriváty konjugované s glycínom a eliminovaný močom. Diozmín a diozmetín, ktorý nie je absorbovaný, je vylúčený stolicou (2).

Hesperidín je podľa Európskeho liekopisu (Ph. Eur. 1611) jediný východiskový materiál na syntézu diozmínu. Hesperidín je tiež transformovaný v čreve na aglykón **hesperetín**, ktorý je absorbovaný a dosahuje maximálnej plazmatickej koncentrácie do 5 hodín. Má **protektívny účinok na endoteliálne bunky** a pozitívny účinok na zloženie krvných lipidov, **zvyšuje HDL za súčasného zníženia celkového cholesterolu** (3, 4).

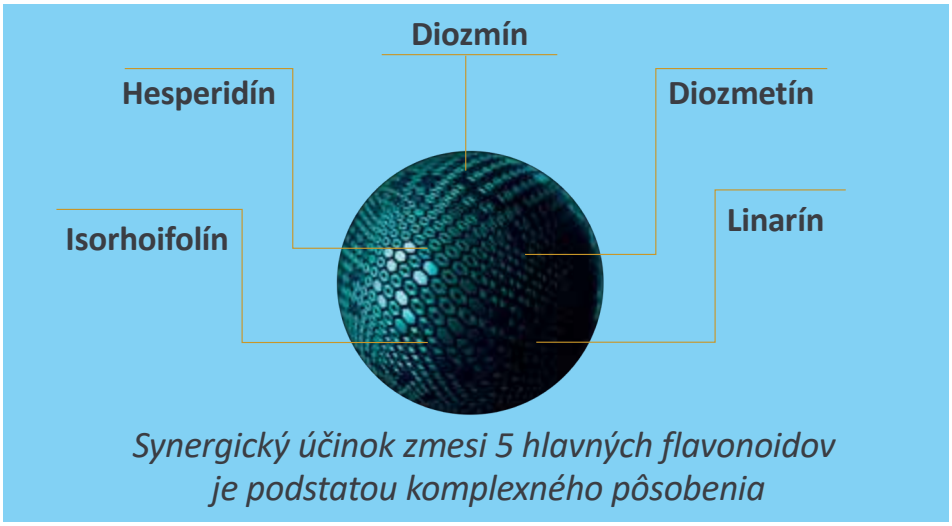
Isorhoifolín má **regeneračný účinok na hladkú svalovinu v žilovej stene**, znižuje plazmatickú koncentráciu endoteliálnych adhezívnych molekúl a aktiváciu neutrofilov, pôsobí **antioxidačne** a poskytuje tak **ochranu proti mikrocirkulačnému poškodeniu** (5, 6).

Ostatné flavonoidy **linarín, diozmetín, naringenín, isonaringín, hesperetín, didymín** tiež prispievajú k synergickému účinku tejto kombinácie pri CVI (prehľad účinkov je v *tab. 1.*(18, 19)

Mikronizácia zabezpečuje absorpciu až 58 %

Devenal obsahuje bioflavonoidy v mikronizovanej forme. Na dosiahnutie účinku bioflavonoidov je kľúčová plazmatická hladina v nadväznosti na podanie per os. Absorpciu ovplyvňuje celý rad faktorov. Ide o faktory jednako na strane liečiva (veľkosť molekuly, rozpustnosť, polarita,

Mikronizované flavonoidy



***Obr. 3: Devenal obsahuje zmes 5 hlavných mikronizovaných flavonoidov**, u ktorých bol preukázaný synergický účinok a ktoré sú tiež podstatou ich komplexného účinku pri CVI. (18)*

ionizácia) a jednako o faktory na strane pacienta (rýchlosť črevnej peristaltiky, súčasne podávané liečivá, pridružené ochorenia, pH žalúdka, mikrobiálne osídlenie čreva). Jednou z možností ako podporiť absorpciu je **proces mikronizácie** (7). Ide o šetrnú fyzikálnu metódu, kedy sú **pôvodné častice zmenšené až na veľkosť 2 µm**. Pritom priemerná minimálna veľkosť by mala dosahovať hodnoty 5 µm. Tým sa zvyšuje rozpustnosť a vstrebávanie do organizmu, následne **dochádza k výraznému zlepšeniu absorpcie a rýchlejšej biologickej účinnosti**. Mikronizácia diozmínu s hesperidínom vedie ku značnému **navýšeniu absorpcie až na 58 %**.

DEVENAL: Účinky na klinické prejavy CVI

Účinok proti bolesti

Bol preukázaný **špecifický analgetický efekt kombinácie mikronizovaných flavonoidov na žily**. MF tlmia uvoľňovanie zápalových mediátorov, ktoré aktivujú C-vlákna nociceptorov, čo sa klinicky prejavuje rýchlou úľavou od bolesti (8). Bolesť bola redukovaná pri užívaní MF podľa výsledkov 3 štúdií, pri každej s viac ako 800 pacientami (9, 10).

Účinok na perimaleolárny opuch

Opuchy nôh sa významne znížili pacientom užívajúcich MF v štúdii zahrňujúcej 150 pacientov. Rovnako ako v 2 štúdiách so 119 pacientami. Stupeň odporúčania B. V tejto štúdii sa nepreukázal vplyv na parestézie dolných končatín. Lenže v inej štúdii so 61 pacientami bol dosiahnutý významný účinok pri užívaní MF (11).

Účinok na mikrocirkuláciu

V oblasti mikrocirkulácie má významné postavenie práca, ktorá preukazuje vplyv MF na mikrocirkuláciu v zmysle redukcie adhézie leukocytov v miestach žilovej hypertenzie (Nicolaides, 2003). V tejto štúdii išlo o **významný efekt predovšetkým v súvislosti s redukciou opuchu končatiny** (12).

Účinok na hojenie vredov predkolenia

Podávanie diozmínu a hesperidínu skracuje dobu potrebnú na zahojenie vredov. MF zvyšujú tonus žíl a lymfatickú drenáž, zvyšujú vychytávanie kyslíkových radikálov, tlmia zápal, zabraňujú aktivácii a adhézii bielych krviniek na endotel ciev a znižujú kapilárnu permeabilitu. Veľká metaanalýza, ktorá zahŕňala 5 randomizovaných kontrolovaných štúdií s celkovým počtom 723 pacientov s vredom predkolenia preukázala, že za 6 mesiacov bolo hojenie rýchlejšie u MF s kompresiou ako samotná kompresia (13). Najlepší efekt bol preukázaný pri defektoch s rozmermi 5–10 cm^2. V týchto prípadoch bol pozorovaný efekt liečby už po 2 mesiacoch.
Vo dvoch štúdiách bol porovnávaný účinok kombinácie kompresívnej terapie s MF vs. kompresívnej terapie s placebom (n=309). Celkovo v 3 štúdiách (n=414) bol

***Tab.1:** Prehľad účinkov jednotlivých mikronizovaných flavonoidov v prípravku Devenal.*

Účinky jednotlivých mikronizovaných flavonoidov			
Názov flavonoidu	**Mechanizmus účinku**	**Klinický účinok na CVD**	**Účinok na všetky štádiá CVD: C1 - C6 podľa CEAP**
diozmín, diozmetín	predlžuje kontrakciu žíl navodenú noradrenalínom	**zvyšuje žilový tonus**	
	znižuje tvorbu prostaglandínov a tromboxanov	**protizápalový účinok**	
	znižuje tvorbu a uvolňovanie voľných radikálov		
hesperidín, hesperetín	zvyšuje HDL, znižuje celkový cholesterol	**zlepšuje lymfatickú drenáž**	
	endotelprotektívny účinok	**účinok na žilovú stenu a chlopne**	
isorhoifolín	znižuje koncentráciu endoteliálnych adhezívnych molekúl, aktiváciu neutrofilov a pôsobí antioxidačne		
linarín	inhibítor acetylcholinesterázy	**vplyv na pokročilejšie štádiá CVI**	
Synergický účinok všetkých flavonoidov	znižujú rozvoj deformácie kapilár a mikrovarixov, pozitívne ovlyvňujú hemoreologické vlastnosti	**zníženie kapilárnej priepustnosti -** redukuje rozvoj edémov, a tým bolesť	
	zvýšenie hladiny plazmínu	**fibrinolytický efekt u pacientov s trofickými zmenami**	

porovnávaný účinok MF vs. kompresívna terapia samotná. Na základe zhodného designu štúdií bolo možné uzavrieť, že **po 6 mesiacoch liečby bola šanca na zahojenie vredov pri pacientoch liečených MF o 32 % vyššia ako pri samotnej kompresii**. To viedlo aj ku kratšiemu času potrebnému na zahojenie vredu (16 týždňov vs. 21 týždňov).

DEVENAL: Účinok na liečbu hemoroidálneho ochorenia

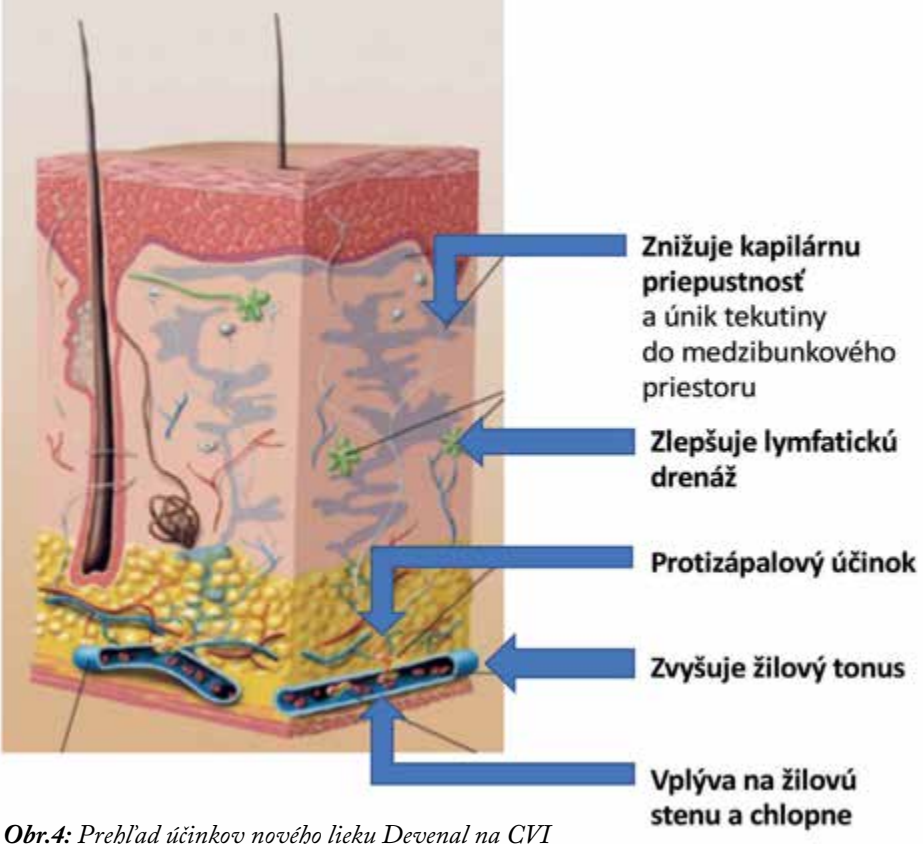
V prípade MF je významná štúdia Misry a spol. preukazujúca účinnosť v terapii hemoroidálneho ochorenia (14). V 90-dennej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s MF bola porovnávaná účinnosť s placebom. Štúdia zahŕňala 100 ambulantných pacientov s diagnózou akútne ataky vnútorných hemoroidov liečených MF v čase menej ako 3 dní. Cieľom štúdie bolo dosiahnuť zastavenie krvácania z hemoroidov najneskôr 3. deň liečby od nasadenia MF.

Z 50 pacientov v každej skupine boli výsledky nasledujúce. V skupine, kde boli nasadené MF, došlo k zastaveniu krvácania do 3 dní u 40 pacientov v porovnaní s 19 pacientami v skupine užívajúcich placebo. **Pritom v skupine užívajúcej MF došlo k zastaveniu krvácania z hemoroidov o 2,1 dni skôr ako v skupine s placebom.** Pokračujúca terapia u pacientov, u ktorých došlo k zastaveniu krvácania, pôsobila preventívne proti relapsu akútneho ataku u 30 zo 47 pacientov, v porovnaní s 12 z 30 pacientov v skupine s placebom.

Výsledky poukazujú na to, že **pacienti s akútnymi internými hemoroidmi liečení MF majú rýchlejšie zastavenie krvácania a významné zníženie rizika následného relapsu**. Toto môžeme využiť na lepšie načasovanie liečby pomocou invazívnych procedúr práve pri ambulantne liečených pacientoch.

DEVENAL: Možnosť kombinácie liečby s intervenčnou terapiou

Až 20 % pacientov s diagnózou CVI je indikovaných na intervenčnú terapiu. Tá predstavuje súbor rôznych chirurgických intervencií. V jednej klinickej štúdii bol preukázaný **štatisticky významný účinok u pacientov, ktorým boli po strippingu vena saphena magna podávané MF**. U týchto pacientov bolo dosiahnuté zmenšenie plochy pooperačného hematómu a urýchlenie jeho vstrebania (15). V podobne koncipovanej štúdii priniesli autori dôkaz, že **MF významne prispeli po strippingu vena saphena magna k redukcii pooperačnej bolesti a zníženiu spotreby analgetík** (16).



Obr.4: *Prehľad účinkov nového lieku Devenal na CVI*

> *Devenal užívajú desiatky mojich pacientov a ich skúsenosti i moje osobné sú veľmi dobré. Nijako sa neodlišujú od skúsenosti s prípravkom, ktorý užívali predtým a oceňujú nižšiu cenu.*

V roku 2011 bola publikovaná štúdia, ktorá preukázala **47 % redukciu pocitu ťažkých nôh, 52 % redukciu bolestivosti, 59 % redukciu kŕčov, 57 % redukciu parestézií a 56 % redukciu pruritu u pacientov užívajúcich MF po skleroterapii** (17).

Významná je takisto funkcia **MF pri preventívnom podaní pacientom, ktorí sa chystajú podstúpiť endovaskulárny zákrok**. Podľa randomizovanej štúdie Bogacheva bola porovnávaná skupina pacientov, ktorá užívala MF 15 dní pred endovaskulárnym zákrokom so skupinou, ktorá profylaktické podávanie MF nedostala. Po zákroku boli pacienti v skupine s MF viac spokojní. Udávali menej subjektívnych problémov oproti kontrolnej skupine (20).

DEVENAL: Cenovo dostupná alternatíva v liečbe CVI

Spektrum účinku mikronizovaných flavonoidov diozmín a hesperidín **na klinické prejavy chronickej žilovej insuficiencie, vredov predkolenia a hemoroidálneho onemocnenia** je veľmi široké a klinicky preukázané *(obr. 4)*. Napriek tomu praktickí lekári poukazujú na to, že preliečenosť CVI je stále vzhľadom k veľkému výskytu CVI v populácii nedostatočná. Ako hlavný dôvod stále nízkej preliečenosti chronickej žilovej nedostatočnosti (CVI) uvádzajú vysokú cenu venofarmák, ktoré nie sú hradené z verejného zdravotného poistenia *(pozn. red.: kapitola RNDr. Štuly, str. 15)*.

Nový liečivý prípravok Devenal s obsahom kombinácie mikronizovaných flavonoidov a **s odporúčanou cenou 29,99 EUR za 180 tbl balenie**, ktorá pri dávkovaní 2x denne predstavuje **kúru na 3 mesiace**, je významnou, cenovo dostupnou alternatívou v liečbe tohto ochorenia.

Osobne som sa o tom presvedčil vo svojej praxi. Nový liek už užívajú desiatky mojich pacientov a ich skúsenosti i moje osobné sú veľmi dobré. Nijako sa neodlišujú od skúsenosti s prípravkom, ktorý užívali predtým. Nový liek dáva nové

Obr. 5: *Devenal je k dispozícii ako balenie 60 tabliet vhodné na akútnu hemoroidálnu epizódu alebo ako štartovacie mesačné balenie u pacientov s CVI. U chronických pacientov s CVI sa predpisuje balenie 180 tabliet na 3 mesiace.*

Devenal je k dispozícii ako balenie 60 tabliet vhodné na akútnu hemoroidálnu epizódu, alebo ako štartovacie mesačné balenie u pacientov s CVI. U chronických pacientov s CVI predpisujem balenie 180 tabliet na 3 mesiace.

seriózne možnosti do rúk odborných i praktických lekárov. V prípade Devenalu aj farmaceutom, pretože obe balenia (60 a 180 tbl) sú z rozhodnutia ŠÚKLu na Slovensku súčasne voľne predajné.

Literatúra:

(1) Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesenner M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018; 37(3): 181–254.
(2) Diosmin, European Pharmacopoeia 8.3.2015; 4297-4298.
(3) Mosqueda-Solís A, Lasa A, Gómez-Zorita S, Eseberri I, Picó C, Portillo MP. Screening of potential anti-adipogenic effects of phenolic compounds showing different chemical structure in 3T3-L1 preadipocytes. Food Funct. 2017;8(10):3576–3586.
(4) Jeon H-J, Seo M-J, Choi H-S. Gelidium elegans, an edible red seaweed, and hesperidin inhibit lipid accumulation and production of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in 3T3-L1 and RAW264.7 cells. Phytother Res. 2014;28(11):1701–1709.
(5) Villa P, Cova D, De Francesco L et al. Protective effect of diosmetin on in vitro cell membrane damage and oxidative stress in cultured rat hepatocytes. Toxicology 1992; 73(2): 179–189.
(6) Diosmin Monograph. Altern Med Rev 2004; 9(3): 308–311. 9.
(7) Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. Methods Find. Exp Clin Pharmacol 1998; 20(3):211-215.
(8) Lenkovic M, Zgombic ZS, Blazic TM, Brajac I, Perisa D. Benefit of Daflon 500 mg in the reduction of chronic venous disease-related symptoms. Phlebolymphology. 2012; 19 (2): 79 – 83.
(9) Kakkos S, Nicolaides 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 Apr; 37 (2): 143-154.
(10) Frileux C, Gilly R. Activite therapeutique de Daflon 500 mg dans l'insuffisance veineuse chronique des membresinferieurs. J Int Med 1987;(Suppl 99):36-9.
(11) Planchon B. Insuffisance veineuse et Daflon 500 mg. Arteres et Veines 1990; 9:376-80.
(12) Nicolaides, AN. From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg. Angiology. 2003 Jul-Aug; 54(Suppl 1): S33–44.
(13) Coleridge-Smith P, Lok C, Ramele AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30:198–208.
(14) Misra MC et al. Randomized Clinical Trial of Micronized Flavonoids in the Early Control of Bleeding from Acute Internal Haemorrhoids. Br J Surg. 2000 Jul;87(7):868-72.
(15) Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). 2008; 15: 45–51, Phlebolymphology.
(16) Veverkova L, Jedlicka V, Wechsler J, Kalac 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. Phlebolymphology. 2006; 13(4): 181–220.
(17) Lenkovic M, Zgombic ZS, Blazic TM, Brajac I, Perisa D. Benefit of Daflon 500 mg in the reduction of chronic venous disease-related symptoms. Phlebolymphology. 2012; 19 (2): 79 – 83.
(18) Maggioli A. Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micronized purified flavonoid fraction. Phlebolymphology. 2016; 23(2): 82-91.
(19) Rutar, P.: Pestrý účinek přírodních flavonoidů. Med. praxi 2018; 15(2): 85–86.
(20) Bogachev VY, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Shoekyan AO, et al. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose veinendovenous treatment? First results from DECISION study. 2013; 20(4): 181–187, Phlebolymphology.

Liečba akútnej hemoroidálnej epizódy

MUDr. Eva Béresová
Všeobecná ambulancia pre dospelých Vysoké Tatry, členka Dozornej rady Spoločnosti všeobecných lekárov Slovenska (SVLS).

Hemoroidy, ktoré sú taktiež istým prejavom CVD, postihujú vysoké percento našej populácie. Diagnostika a liečba tohto ochorenia nie je len doménou chirurgov, ale aj gastroenterológov a praktických lekárov. Veľkým zlomom v liečbe III. a IV. stupňa ochorenia bolo zavedenie Longovej operačnej metódy (2). Zdá sa však, že ani táto metóda nie je úplne bez komplikácií aj pri správnej indikácii. Dodnes takisto nie je možné žiadnu metódu v liečbe hemoroidov považovať za optimálnu, a preto ich stále existuje toľko a vyvíjajú sa nové. Preto je stále dôležitá prevencia komplikácií tohto ochorenia, ktorá spadá do kompetencie predovšetkým praktických lekárov.

Hemoroidy - z lat. *nodi haemorrhoidales*, z gr. *haemorides flebes* - krvácajúce žily alebo laicky "zlatá žila" sú **ochorenie žilového zásobenia** v oblasti konečníka (*rectum*) a ritného otvoru (*anus* - kruh). Vplyvom rozličných príčin dochádza k oslabeniu cievnej steny, jej vydúvaniu sa, krvácaniu z postihnutej cievy a poklesu (*prolaps*) smerom nadol.

Anatómia, klinický priebeh a diagnostika

Hemoroidy sú **príbuzné kŕčovým žilám** na nohách. Žilový pletenec v okolí análneho otvoru má svoju nezastupiteľnú funkciu v udržiavaní kontinencie črevného obsahu. **Problém s hemoroidmi** sa prejavuje podráždením, opuchom, pálením, svrbením a krvácaním. **Hemoroidy sú spôsobené nadmerným tlakom na konečník.**

Konečník je v podstate koncovou časťou hrubého čreva. Má asi 10 až 12 cm a skladá sa z rektálnej sliznice zloženej do priečnych rias. Krkvy konečníka prechádzajú do jeho ďalšej časti a tou je banka konečníka – takzvaná ampulla recti. V tejto časti sa nachádza **horný hemoroidálny plexus** (komplex ciev), teda spleť cievneho riečiska tvorená rektálnymi cievami - **venae rectales superiores et inferiores**. Sliznica tejto oblasti má nízku inerváciu a nie je citlivá na bolesť. Koncová časť konečníka je tvorená tromi zvieračmi. Posledné dva z nich sa nachádzajú vo vonkajšom vyústení análneho kanála. Tvoria prechod z rekta do anusu. Rektum sa končí análnym otvorom, ktorého sliznica a aj kožný

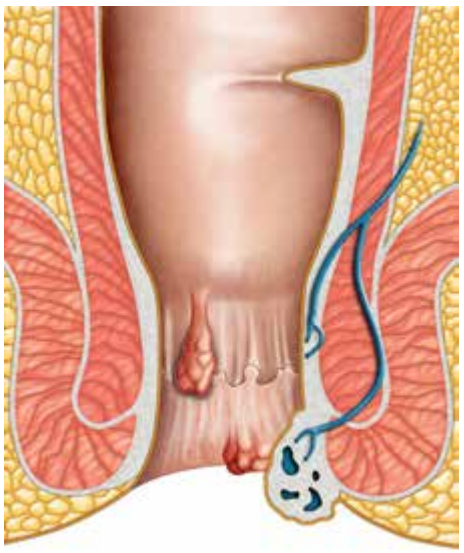
kryt sú bohato zásobené nervami, preto **vonkajšie hemoroidy** bývajú bolestivejšie. Análny otvor je bohato zásobený aj krvnými cievami. Komplex týchto ciev nazývame **dolný hemoroidálny plexus** a je tvorený análnymi cievami **venae anales**.
Žilový hemoroidálny pletenec vytvára anatomický vankúš v okolí análneho otvoru. Z 15 % sa žilové pletence podieľajú na udržiavaní pokojového tonusu, z 80 % je to análny zvierač. Hemoroidálny pletenec zaisťuje spolu s receptormi análnej sliznice citlivosť, ktorá dokáže vnímať rozdiel medzi plynným, tekutým alebo pevným obsahom čreva, a tak prispievať k udržaniu kontinencie stolice.
Vznik hemoroidov je podmienený **poruchou závesného aparátu** ciev, ktorý za normálnych okolností plní aj funkciu utesnenia análneho zvierača a zabezpečuje jeho kontinuitu. Cievy sú prekrvené a ich stena slabne, začínajú sa vydúvať a **dochádza k ich poklesu** (prolaps) smerom nadol *(obr. 1 a 2)*. Hemoroidy si vyžadujú správnu diagnostiku, následnú liečbu aj z dôvodu možnej zámeny za oveľa závažnejšie ochorenie, ktoré môže pacienta ohrozovať na živote.

Daň za to, že často sedíme

Hemoroidálne ochorenie je považované za ochorenie civilizačné. Príčinou je nepomer medzi tlakom krvi a pevnosťou steny žilového systému. Na ich vzniku sa podieľajú viaceré faktory.

Rizikové faktory podporujúce vznik a pretrvávanie hemoroidov sú:

- sedavý spôsob života, sedavé zamestnanie, nedostatok fyzickej aktivity
- zápcha, obezita



Obr. 1: *Vnútorné a vonkajšie hemoroidy*

Obr. 2: *Bežné hemoroidálne análne kožné prívesky*

Obr. 3: *Vonkajšia hemoroidálna trombóza*

- tehotenstvo a pôrod
- vrodená dispozícia

Ďalšie rizikové faktory sú:

- nesprávna životospráva
- obezita
- nedostatok tekutín a vlákniny
- abúzus alkoholu a korenených jedál,
- zápalové a nádorové ochorenia v malej panve
- ochorenia tráviaceho systému (napr. Crohnova choroba, syndróm dráždivého hrubého čreva)
- nadmerné fyzické preťažovanie s napínaním brušného lisu
- častá aplikácia čapíkov, menštruácia, lokálne prechladnutie
- vek, ale aj nedostatočná hygiena, emočné faktory.

Ako vznikajú hemoroidy?

Na vzniku hemoroidov sa podieľa niekoľko mechanizmov, ktoré sa navzájom nevylučujú, naopak, kombinujú sa.
Prvá teória je **mechanická**. S postupujúcim vekom dochádza k degenerácii a postupnému uvoľňovaniu väzivových štruktúr, ktoré fixujú žilový pletenec. Dôsledkom opakovaného intrarektálneho tlaku pri defekácii dochádza k prolabovaniu sliznice s uvoľnenými vnútornými hemoroidálnymi plexami. To vedie v pokročilom štádiu ochorenia až k uvoľneniu podporných tkanív a prolapsu vnútorných hemoroidálnych plexov.
Druhá teória je **hemodynamická**. Zúčastňujú sa na nej dva základné mechanizmy - arteriovenózne skraty v cievnych pletencoch a zvýšenie intraanálneho tlaku. Ten je dôležitý pre udržanie pokojového análneho režimu, hlavne na jeho obnovenie po defekácii. Vplyvom hormónov, stresu a ďalších faktorov dochádza k poruche relaxácie vnútorného zvierača. Vzniká stáza krvi v žilových pletencoch s poklesom saturácie kyslíku v krvi. Dôsledkom je vznik trombotických plátov s prejavmi trombózy (*obr. 3*). Dochádza k vzostupu mediátorov zápalu a vzniku lokálneho zápalu. Prejavmi zápalu sú opuch, začervenanie, bolesť, krvácanie až nekróza.
Mechanizmus vzniku hemoroidov však doposiaľ nie je jednoznačne vysvetlený. Podľa skúseností neexistuje priama korelácia medzi veľkosťou hemoroidov a jednotlivými príznakmi.

Súčasné možnosti liečby hemoroidálneho ochorenia z pohľadu praktického lekára

Bez rozdielu o aký typ **hemoroidov** ide, či sú vonkajšie, vnútorné, bolestivé, alebo zatiaľ nespôsobujú nepríjemne pocity, hemoroidy je potrebné liečiť. **Liečba** hemoroidov zahŕňa **konzervatívnu liečbu, semiinvazívny postup, až chirurgickú liečbu**.

KONZERVATÍVNA LIEČBA

Dôležitá je **zmena životného štýlu**, ktorý by mal zahŕňať:

- **Cvičenie** (beh, alebo chôdzu)
- **Zvýšenú starostlivosť o mäkkú stolicu**

Dôležitý je dostatočný príjem tekutín a vlákniny v strave tak, aby bola stolica mäkká, dobre vyprázdniteľná. Dostatok tekutín je potrebný aj pre zlepšenie peristaltiky a vyprázdňovania čriev.
Zo stravy by mali byť vynechané pikantné a korenené jedlá, obmedziť konzumáciu kávy a alkoholu.

- **Pravidelnú análnu hygienu**

Po každej stolici je potrebné dôkladné umytie análnej oblasti, najlepšie mydlom s neutrálnym pH vhodným pre intímnu hygienu. Nie je vhodné používať parfémované alebo agresívne mydlá, ktoré konečník dráždia. Donedávna odporúčané studené kúpele bez mydla sa dnes neodporúčajú a sú pokladané za obsolentné. Kúpele v roztoku z dubovej kôry sú však prínosom.

- **Vyvarovať sa činnostiam, ktoré môžu spôsobiť hemoroidy**

Ako napríklad dlhé sedenie, drsný toaletný papier, namáhavé tlakové cviky a v neposlednom rade predchádzanie zápche.

Tab. 1: Klasifikácia vnútorných hemoroidov

Stupeň	Klinické známky	Príznaky		Liečba
I.	Viditeľné len pomocou anoskopie, pri zatlačení protrudujú, ale nedochádza k prolapsu	Krvácanie, pocit dyskomfortu		**Konzervativna** (starostlivosť o mäkkú stolicu - dostatok tekutín, vláknina) **Lokálna** (sedacie kúpele, masti a čapíky proti zápalu, bolesti a na zlepšenie cievnej steny)
II.	Hemoroidy prolabujú na okraji konečníka počas tlačenia, ale po skončení tlačenia sa vracia do normálnej polohy	Sekrécie rôzneho charakteru, svrbenie		**Chirurgická** (zmenšenie hemoroidálnych uzlov - ultrazvuková sonda, fotokoagulácia laserom, elektrokoagulácia, zaškrtenie gumičkou - **Barronova ligatúra**)
III.	Prolaps behom defekácie alebo silného tlačenia, ktoré vyžaduje manuálnu repozíciu	Výtok, krvácanie		**Chirurgická** (**Longova metóda** - odstránie hemoroidov pomocou špeciálneho staplera, u príliš pokročilých stavov **klasická operácia krvavou cestou**)
IV.	Prolaps nie je možné reponovať alebo sa bezprostredne po manuálnej repozícii obnoví	Bolesť, výtok, krvácanie		

LOKÁLNA LIEČBA

Medzi lokálne aplikované lieky patria masti, krémy a čapíky.

Antihemoroidálne lokálne prostriedky obsahujú látky s protizápalovým, anestetickým a antitrombotickým účinkom. Z venofarmák sa uplatňuje **kalcium dobesilát**, ktorý znižuje permeabilitu cievnej steny a obmedzuje jej zníženú rezistenciu. Anestetiká **cinchokain hydrochlorid** a **lidokain hydrochlorid** stimulujú analgetický účinok, uľahčujú vyprázdňovanie stolice a pôsobia proti svrbeniu. Pridaním kyseliny hyalurónovej s lubrikačným účinkom sa navyše uľahčí defekácia. Z prírodných látok sa uplatňuje tuk zo žraločej pečene s vysokým obsahom vitamínu A a D, ktoré chránia sliznicu.

Polikresulén je polykondenzát kyseliny metakresolsulfonovej a formaldehydu, ktorý selektívne koaguluje a vypudzuje patologicky zmenené a nekrotické tkanivo v análnej oblasti, koaguluje krvné bielkoviny a spôsobuje kontrakciu drobných kapilár, čím urýchli zastavenie krvácania.

Tribenozid je ďalšou účinnou látkou, ktorá znižuje permeabilitu kapilár, čím potláča vznik edémov, zlepšuje cievny tonus, je antagonistom mediátorov zápalového procesu. Tým potláča vznik patologických zmien, predovšetkým na úrovni kapilár a žilovej steny.

Vápenná soľ karboxycelulózy je používaná lokálne na potláčanie krvácania. Tento účinok navyše znásobuje bizmutová soľ, ktorá pôsobí adstringentne a antisepticky.(1).

Kombinácia diozmínu a hesperidínu v liečbe hemoroidov

Je dôležité pripomenúť, že svoj nezastupiteľný význam v liečbe hemoroidov majú aj venofarmaká, najmä sa osvedčila **kombinácia mikronizovaných flavonoidov** (450 mg diozmín a 50 mg ostatných flavonoidov vyjadrených ako hesperidín). MF znižujú rozťažnosť žíl a normalizujú priepustnosť kapilár v oblasti prolabovaného či zhrubnutého žilového pletenca v oblasti konečníka a análneho otvoru. To vedie ku **zmierneniu prejavov spojených s akútnou hemoroidálnou epizódou** (bolesť, pálenie, svrbenie v okolí análneho otvoru s krvácaním z konečníka alebo krvou v stolici).

Pozn. redakcie: Prehľad vybraných perorálnych venofarmák k liečbe hemoroidov je v tabuľke 2 na str. 25.

Literatúra:

(1) Vlček P, Korbička J, Diviš P, Chalupník Š, Jedlička V, Čapov I, Veverková L, Doležel J, Tomčík R. Co nového v léčbě hemoroidů? Prakt lékáren. 2012; 6(5): 236–239. 23.

(2) Čapov I., Vlček P,, Veverková L., Korbička J., Co nového v léčbě hemoroidů z chirurgického pohledu? Solen_int-200901-0008, I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně.

DEVENAL: Nová účinná a dostupná voľba v liečbe akútnej hemoroidálnej ataky

Nový liek DEVENAL, ktorý je na trhu od jesene minulého roku, obsahuje 500 mg mikronizovaných flavonoidov *(450 mg diozmínu a 50 mg ďalších flavonoidov vyjadrených ako hesperidín)* **a patrí do ATC skupiny C05AC53** *(Diozmín, kombinácie)*. **Okrem hlavnej indikácie na chronickú venóznu insuficienciu je preto veľmi vhodný taktiež na symptomatickú liečbu akútnej hemoroidálnej epizódy.**

Klinická účinnosť a bezpečnosť Devenalu

Placebom kontrolované dvojito zaslepené klinické štúdie preukázali účinnosť mikronizovaných flavonoidov pri liečbe chronickej venóznej insuficiencie dolných končatín aj akútnej hemoroidálnej epizódy.

Farmakokinetické údaje

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa mikronizovaný diozmín a hesperidín rýchlo premenia v lumene čreva na diozmetín a hesperetín a potom sa v takejto forme absorbujú. Maximálne plazmatické koncentrácie diozmetínu a hesperetínu sa dosahujú po 1–3 a po 5 hodinách, v uvedenom poradí. Eliminačný polčas je 11 hodín.

Odporúčané dávkovanie

V priebehu prvých 4 dní liečby je denná dávka 6 tabliet, t.j. 3 tablety dvakrát denne. V priebehu nasledujúcich 3 dní je odporúčaná denná dávka 4 tablety, t.j. 2 tablety dvakrát denne. Pre udržiavaciu liečbu je denná dávka 1 tableta dvakrát denne.

V tejto indikácii je Devenal určený iba pre krátkodobú liečbu. Podávanie tohto lieku na symptomatickú liečbu akútnej hemoroidálnej epizódy nenahrádza inú špecifickú liečbu patologických ochorení konečníka. Liečba musí byť krátkodobá, t.j. 15 dní. Ak symptómy počas krátkodobej liečby neustúpia, odporúča sa proktologické vyšetrenie a liečba by sa mala prehodnotiť, rovnako ako u ostatných liekov z tejto ATC skupiny.

Nový liek Devenal sa pod rôznymi názvami úspešne používa najmä v krajinách Západnej Evrópy ako je Rakúsko, Belgicko alebo Portugalsko a tiež v Maďarsku. Predstavuje **kvalitnú a dostupnú alternatívu** pri symptomatickej liečbe akútnej hemoroidálnej epizódy.

Obr. 1: *Devenal: Dávkovacia schéma pri akútnej hemoroidálnej epizóde*

Rp. Devenal, 60 tbl Exp. Orig. No I D.S.	Akútna fáza liečby hemoroidov							Udržiavacia dávka
	6 tabliet / deň				4 tablety / deň			2 tablety / deň
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8 - D15
	3 x denne 2 tbl				2 x denne 2 tbl			2 x denne 1 tbl
	4 dni				3 dni			7 dní

VENOFARMAKA / BIOFLAVONOIDY			
ATC: C05CA			
DIOZMÍN, KOMBINÁCIE		DIOZMÍN	RUTOZID, KOMBINÁCIE
ATC: C05CA53		ATC: C05CA03	ATC: C05CA51
DEVENAL	DETRALEX	FLEBAVEN	CYCLO 3 FORT
Green-Swan Pharmaceuticals	Servier	Krka	Pierre Fabre
Mikronizované flavonoidy 500 mg Diozmín 450 mg Hesperidín 50 mg	**Čistená mikronizovaná flavonoidná frakcia 500 mg** Diozmín 450 mg Hesperidín 50 mg	Mikronizovaný diozmín 500mg/1000mg	Suchý extrakt z listnatca trnitého (obs. heterosida sterolica) 150 mg Hesperidín metylchalkón 150 mg Kyselina askorbová 100 mg

Tab. 2: *Prehľad prípravkov v ATC skupine CO5CA Bioflavonoidy s indikáciou na akútnu hemoroidálnu epizódu.*

„CVD je najčastejšia príčina pracovnej neschopnosti“

V Slovenskej republike trpí na chronické žilové choroby v rôznych štádiách podľa klasifikácie CEAP až 60 % obyvateľov. Napríklad prieskumy v Nemecku a vo Francúzsku ukázali, že CVD trpí 50 % populácie vo veku nad 15 rokov (1). Tieto choroby nie sú dostatočne liečené a z toho dôvodu progredujú pacienti do vyšších štádií (2). Všeobecne je v populácii 50 % pracovnej neschopnosti zapríčinenej kardiovaskulárnymi chorobami, pričom asi 90 % týchto chorôb predstavuje spomínané chronické žilové ochorenie (CVD).

MUDr. Radoslav Džupin, MBA

Angiolog, ktorý pôsobil na Poliklinike Pharmacentrum Bratislava – Kramáre. V súčasnosti pôsobí ako ambulantný špecialista v Cievnej ambulancii a angiológii v Bardejove a Stropkove.

Podľa iných zistení sa ukázalo, že v dôsledku CVD vzniká ročne v Nemecku, ako najdôležitejší nákladový faktor, strata asi 2 milióny pracovných dní za rok, vo Francúzsku je to dokonca 6,4 mil. pracovných dní. V tejto krajine bolo spočítané, že každoročne je prinútených prerušiť prácu kvôli CVD až 7 % práceschopnej populácie. Udáva sa, že v ČR je **priemerná dĺžka pracovnej neschopnosti z dôvodu CVD 33 dní**. Je to síce o 75 dní menej ako pri ischemickej chorobe srdca a dokonca o 136 dní menej než pri infarkte myokardu. Viac menej z pohľadu práceneschopných je to však takmer **46 % všetkých pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami** (4) – *pozri tab. 1.*

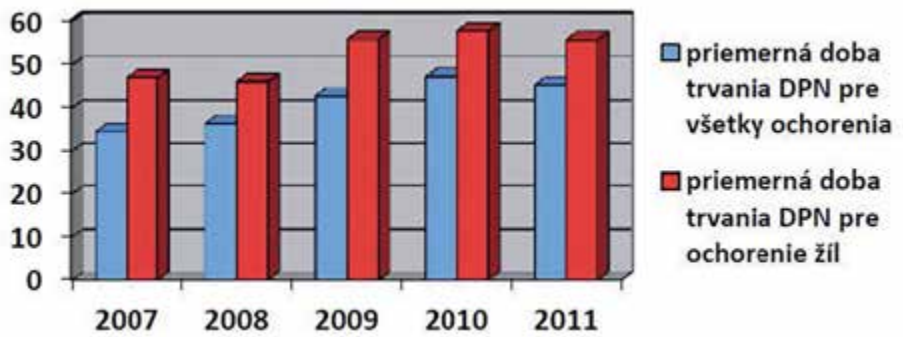
Na Slovensku bola publikovaná v roku 2020 práca, ktorá potvrdila že počet dočasnej pracovnej neschopnosti (DPN) pre ochorenie žíl v rokoch 2009 – 2013 bol **1% zo všetkých DPN za rok** a mal vzostupný trend. Priemerný čas trvania DPN bol na konci sledovaného obdobia **dokonca v priemere 56 dní**, čo bolo **o vyše štvrtinu dlhšie ako priemerný čas trvania DPN pre všetky ochorenia** – *graf 1* a *tab. 2.*

Podobná situácia je i vo svete. Chronickou žilovou chorobou naprieč štádiami ochorenia C1-C6 trpí **v USA až 75 % populácie a 64 % celosvetovo**. Štádium C3-C6 postihuje 16 % populácie v USA a 24 % celosvetovo (11, 12).

Tab. 1: *Pracovná neschopnosť v Českej republike u vybraných kardiovaskulárnych ochorení (na 100 000 obyvateľov za rok 2005). V 10 miliónovej ČR je to 92 tisíc práceneschopných za rok.*

Diagnóza	Počet	Priemerná dĺžka
Celkom	1983	68 dní
Infarkt myokardu	49	169 dní
Ischemická choroba srdca	179	108 dní
Tepnové ochorenia	48	102 dní
Žilové ochorenia	924	33 dní

Graf. 1: *Priemerný čas trvania DPN pre všetky ochorenia a pre choroby žíl.*



Tab. 2: *Priemerný čas trvania DPN pre všetky ochorenia a pre choroby žíl v rokoch 2007 – 2011 v SR (dáta od 2948 pacientov z chirurgickej ambulancie v Galante).*

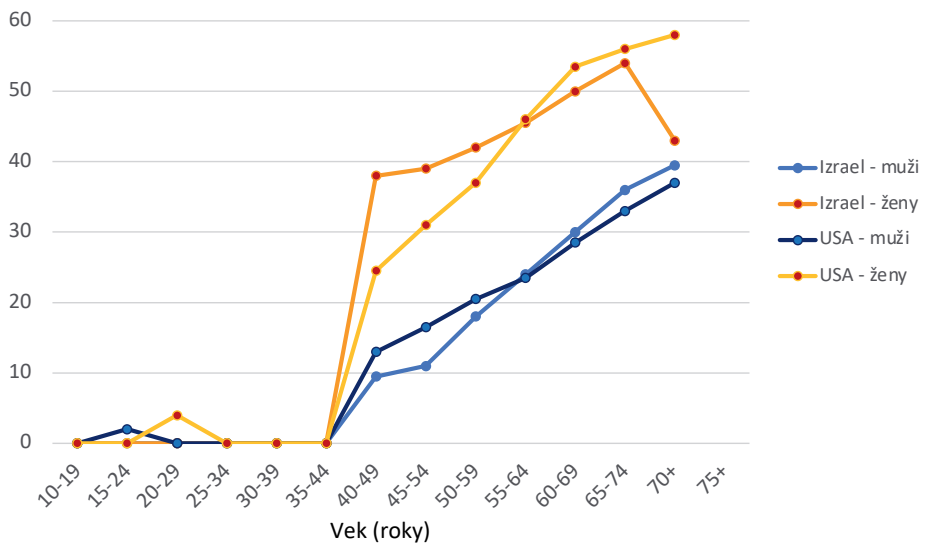
Rok	Priemerný čas trvania DPN pre všetky ochorenia	Priemerný čas trvania DPN pre choroby žíl
2007	34,4 dňa	47,0 dňa
2008	36,3 dňa	46,1 dňa
2009	42,8 dňa	55,9 dňa
2010	47,3 dňa	57,8 dňa
2011	45,3 dňa	55,8 dňa

Na základe týchto štatistík nemôžeme pochybovať o tom, že chronické žilové ochorenie predstavuje vážny socioekonomický problém.

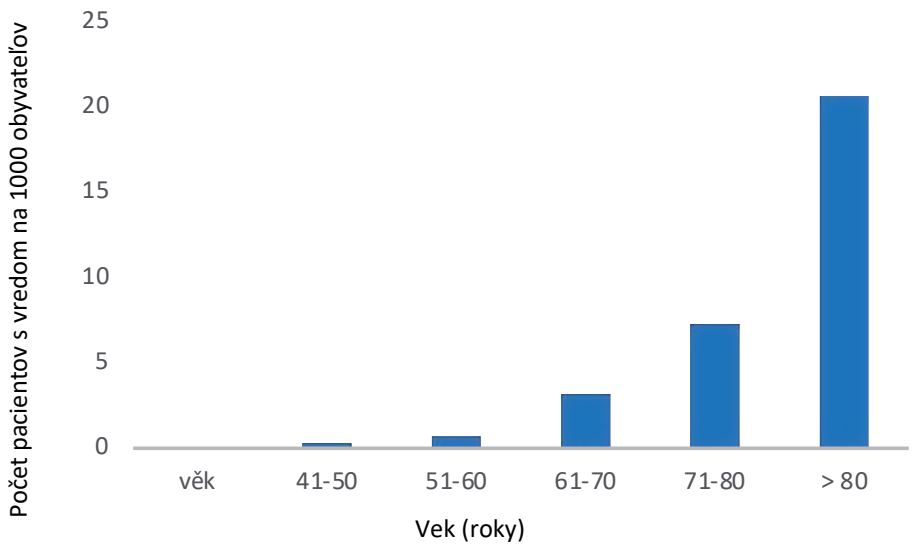
Frekvencia výskytu varikóznych žíl sa zvyšuje vekom

Ďalšie štatistické údaje dokazujú, že frekvencia výskytu varikóznych žíl sa zvyšuje vekom (13, 14), čo ukazuje *graf 2*.
Prevalencia vredu predkolenia sa rovnako zvyšuje vekom (15), čo ukazuje *graf 3*.

Graf 2: Frekvencia výskytu varikóznych žíl v závislosti na veku



Graf 3: Prevalencia vredu predkolenia v závislosti na veku



CVD je v klinickej praxi dlhodobo podceňované

CVD je dlhodobo podceňované. Stojí na okraji záujmu, a to tak v klinickej praxi, ako aj vo výskume. Farmakoterapeutické možnosti sú preto dlhodobo obmedzené (3).

CVD predstavuje veľmi pestrú symptomatológiu. Udáva sa, že subjektívne symptómy pritom vykazuje 8 z 10 pacientov, 6 z 10 pacientov vykazuje objektívne známky ochorenia. Častejšie pritom bývajú postihnuté ženy (5). Pestrosť príznakov CVD charakterizuje aj ich nerovnomerný výskyt v populácii postihnutých, ktorý sa tiež líši i medzi pohlaviami (7) *(tab. 2)*. Rovnako bola preukázaná progresia subjektívnych problémov v závislosti na BMI (6).

Tab: 2: Symptómy subjektívne vnímané pri CVD sú pestré a vykazujú rozdiely medzi mužmi a ženami.

Príznak	Muži	Ženy
Bolesť – **najčastejšie v priebehu varikóznych žíl alebo difúzne v oblasti predkolenia**	50 %	56 %
Pocit ťažkých (unavených) nôh – **najčastejšie subjektívny problém**	66 %	79 %
Opuch dolných končatín – **subjektívny príznak, pokiaľ nie je trvalý**	39 %	57 %
Nočné kŕče – **súvisia s hypoxiou žilnej steny**	62 % v štádiu C0, až 78 % v štádiu C3 bez rozlíšenia pohlavia	
Svrbenie **(suchá koža, pruritus, fibróza kože)**	až u 66 % pacientov s CVI bez rozlíšenia pohlavia (8)	

CVD významne znižuje kvalitu života. Kvalita života pacientov s CVD koreluje významne s kvalitou života pri výskyte chronických alebo ťažkých ochorení. Andreozzi **zrovnáva kvalitu života** (QoL = quality of life) **CVD vo fáze C3 s QoL pri diabete** (9). Ware popisuje **fázu C5-C6 pri CVD relevantnú kvalite života so srdečným zlyhaním** (10).

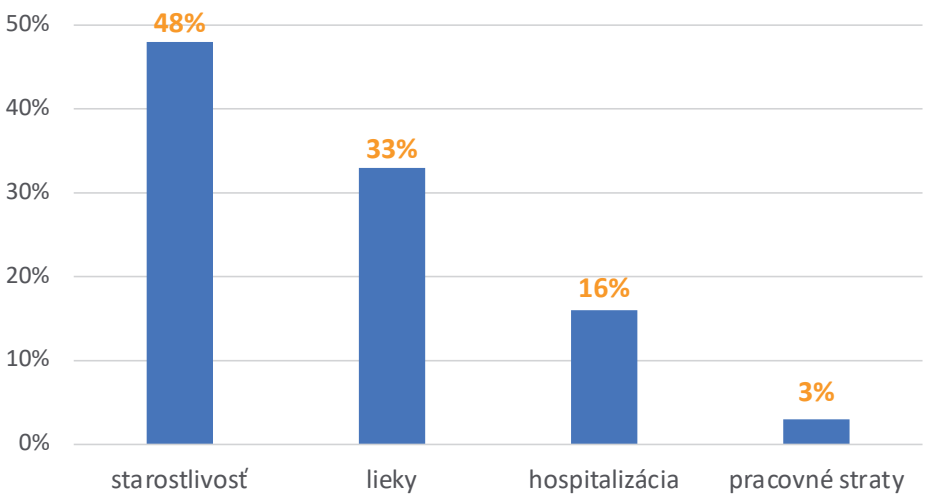
Farmakoekonomika liečby vredu predkolenia

Z pohľadu financovania liečby je najviac náročnou položkou **liečba predkolenných vredov**, ktorá **zaberá až 22 % času zdravotných sestier**, ktoré sa venujú pacientovi s touto diagnózou. V liečbe vredu predkolenia sú pritom náklady alokované nasledovne – **48 % nákladov** predstavuje **samotná zdravotná starostlivosť sestier, 33 % ide na lieky s indikáciou CVD, 16 % na hospitalizáciu a 3 %** predstavujú náklady vzniknuté v dôsledku **pracovnej straty** (1) *(graf 4)*. CVD pritom ukrajuje z celkových zdravotných nákladov 1-2 % z rozpočtu zdravotníctva.

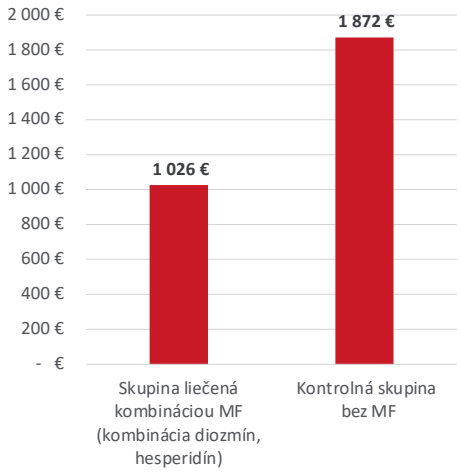
Z pohľadu ekonomiky liečby vredu predkolenia majú svoje významné postavenie **mikronizované flavonoidy kombinujúce diozmín a hesperidín**. Podľa poľskej štúdie bolo spočítané, že náklady na liečbu 1 vredu predkolenia **u pacientov liečených okrem kompresívnej a lokálnej terapie tiež MF predstavujú sumu 1026 EUR** v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov liečených iba kompresnou a lokálnou liečbou, kde sa náklady vyšplhali **na 1872 EUR** *(pozri graf 5)*. Najviac v tejto štúdii bolo preukázané, že v prípade **MF prišlo i k zahojeniu**

Obrázok 1: *Vred prekolenia*

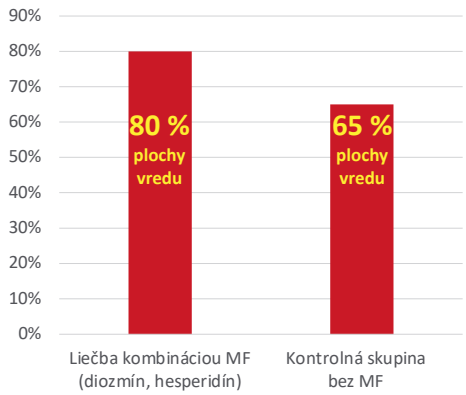
Graf 4: *Alokácia nákladov na liečbu vredu predkolenia*



Graf 5: *Náklady na liečbu 1 vredu predkolenia u pacientov liečených okrem kompresívnej a lokálnej terapie tiež kombináciou mikronizovaných flavonoidov (diozmín, hesperidín) sa znížili o 45 % v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov liečených iba kompresnou a lokálnou liečbou.*



Graf 6: *U pacientov s vredom predkolenia liečených okrem kompresívnej a lokálnej terapie tiež kombináciou mikronizovaných flavonoidov (diozmín, hesperidín) prišlo k zahojeniu 80 % plochy vredu predkolenia v porovnaní s kontrolnou skupinou bez liečby MF, kde sa zahojilo iba 65 % plochy.*



významne väčšej plochy predkolenia v porovnaní s kontrolnou skupinou (80 % vs. 65 %) *(pozri graf 6)*. U väčších ulcerácií predkolenia došlo k zahojeniu v skupine s MF u 60 % pacientov v porovnaní s 32 % pacientov v kontrolnej skupine (4).

Literatúra:

(1) Štvrtinová, V., Šefránek, V., Frankovičová, M., Džupina, A.: Chronické venózne ochorenie – klasifikácia, diagnostika, liečba. Postupy odporučené Slovenskou angiologickou spoločnosťou SLS a Slovenskou spoločnosťou cievnej chirurgie SLS.
(2) Lipták P. Dni zdravých žíl 2013. http://www.vpl.sk/sk/dni-zdravych-zil-2013/
(3) Roztočil M. Farmakoterapie chronické žilní insuficience. 3/2008. https://www.farmakoterapie.cz/c1769/farmakoterapie-chronicke-zilni-insuficience
(4) Glinski W et al. Effectiveness of a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower limb ulcers. An open multicentre study, controlled and randomized. Minerva Cardioangiol. 2001 Apr;49(2):107-14.
(5) Vojtíšková J. Czech Vein Program – výsledky epidemiologického programu. Praktická flebologie, 2012; 21: 8–13.
(6) Chiesa R, Marone E M, Limoni C, at al. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. J. Vasc. Surg., 2007; 46: 322–330.
(7) Navrátilová Z. Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin. Dermatologie pro praxi 2015; 9(4).
(8) Paul J C, Pieper B, Templin TN. Itch: Association with Chronic Venous Disease, Pain and Quality of Life. J Wound Ostomy Continence Nurse, 2011; 38: 46–54.
(9) Andreozzi GM et al. Int. Angiol. 2005; 24:272-277.
(10) Ware JE. 1994. New England Medical Center.
(11) Passman MA. J Vasc Surg 2011; 54:2S-9S.
(12) Rabe E. Int Angiol 2012; 31:10 -115.
(13) Abramson JH et al. J Epidemiol Community Health. 1981; 35: 213-217.
(14) Coon WW et al. Circulation 1973; 48:839-846.
(15) Cornwall JV et al. Br J Surg. 1986; 73:693-696.
(16) Chomčová a kol.: Chronická žilová choroba – podceňovaná príčina dočasnej pracovnej neschopnosti, Vask. med., 2020;12(1):24-28.

Krása na prvom mieste:

„Varixy povrchových žíl ženy trápia dvojnásobne.“

MUDr. David Tomášek
Popredný český plastický chirurg s dlhoročnými skúsenosťami z Kliniky plastickej chirurgie I. Lekárskej fakulty na Bulovce v Prahe alebo z oddelenia plastickej chirurgie na Ústave lekárskej kozmetiky v Prahe.

Pán doktor, čo vám napadá ako skúseného plastického chirurga s mnohoročnou praxou, keď vyslovím dve slová: žena a jej nohy?
Áno, je to téma, ktorej sa ako plastickí chirurgovia, ale predovšetkým ako muži, vyhnúť skrátka nemôžeme *(úsmev)*. Ak sa zamyslím úplne profesne: Plastický chirurg strávi väčšinu svojho profesného času pri korekcii prs a tváre. Z tých spodných partií ide hlavne o liposukcie, alebo odsatie tuku a plastiku brucha. Viac menej z komplexného pohľadu na ženskú krásu nesmieme zabudnúť samozrejme aj na nohy – a to doslova od panvy až po chodidlá.

Aké plastiky vás na ženských nohách najviac zamestnávajú?
Najčastejšie riešime ovisnutú kožu na stehnách a zadku. Nemôžeme si však nevšimnúť, že podobný estetický význam, ktorý ženy trápi alebo môže trápiť, má i výskyt kŕčových žíl alebo, ak chcete , varixov. Najprv malé začervenané útvary slabo vyčnievajúce nad úroveň kože, ktoré sa neskôr môžu vyvinúť na nevzhľadné siete povrchových žíl, ktoré samozrejme vadia. Ženám vadia pochopiteľne už tie drobné začervenané útvary, ktoré sa v odbornej terminológii nazývajú retikulárne varixy. Retikulárne varixy patria medzi časné **príznaky chronickej žilovej nedostatočnosti**. Pri nej sa uplatňuje liečba konzervatívna a operačná *(obr. 1)*.
Konzervatívna terapia zahŕňa aj farmakoterapiu. Tá je jednako systémová, pri ktorej sa najlepší účinok dosahuje pomocou Detralexu. Je to výborný liek, ale drahý. Na Slovensku sa už dnes stretneme s generickým ekvivalentom pod značkou Devenal, cenovo výhodnejším. Potom sa stretávame aj s farmakoterapiou lokálnou, ktorá zahŕňa gély, krémy a rôzne formy krytia, napr. pri vredoch predkolenia. Farmakoterapia sa uplatňuje aj po operačnej liečbe, kedy je nutná bandážová a celková farmakoterapia v kombinácii diozmín a hesperidín, čo je práve mikronizovaná flavonoidná frakcia, ktorú obsahujú spomínané lieky Detralex a Devenal.

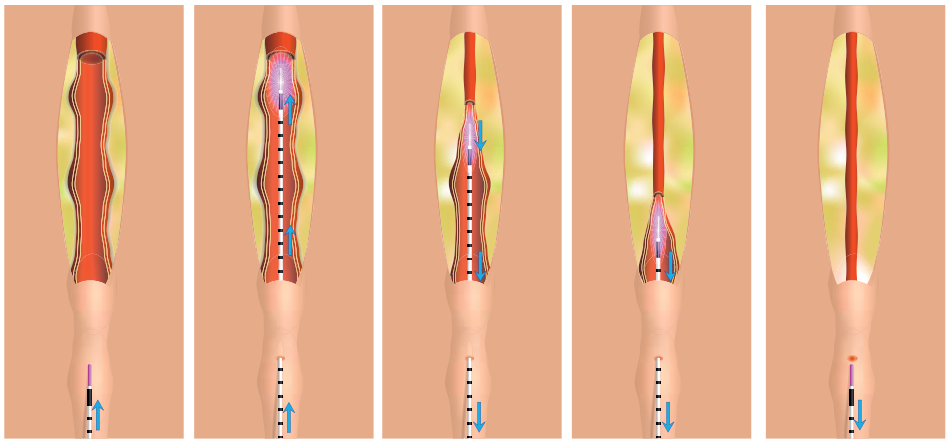
> *„CVD a zvlášť varixy ženy trápia nielen funkčne, ale aj z pohľadu estetického. Chcú to riešiť a očakávajú maximálny výsledok.“*

Obr. 1: *Ženské nohy po flebektómii, s viditeľnými chirurgickými sutúrami (stehy) a rankami na jednej nohe.*

Ako sa rieši varixy chirurgicky?
Najmodernejšiou metódou je **použitie laserového lúča** *(obr. 2)*. Väčšie varixy sa rieši extrakciou zubatým háčikom, alebo individuálnym **odstránením cievy**, ktorá sa najprv podviaže. Ak je indikované vytiahnutie celej hlavnej povrchovej žily, používa sa metóda zvaná **stripping** *(obr. 3 a 4)*. U veľkých žíl sú však tieto metódy už zastaralé v porovnaní s modernou terapiou laserovými vláknami. Laserové vlákno sa zavedie do žily. Pôsobením vysokej teploty je varix „spálený", zmení sa vo väzivový pruh a zostáva nepriechodný. Jedná sa o postup moderný, elegantný a s krátkodobou rekonvalescenciou. U všetkých týchto metodík je podporná liečba mikronizovanou flavonoidnou frakciou s liekmi Detralex alebo Devenalu takmer nevyhnutná.

Ovplyvnia tieto retikulárne varixy ženám kvalitu života?
Pravdaže. Je to otázka, ktorej sa žena v každodennom živote nevyhne. Bežne sa stáva to, že žena začne meniť kvôli týmto varixom svoje návyky obliekania. Na krátku letnú prechádzku si už neoblečie kraťasy, aj keď jej dobre sadnú, ale zvolí ľahké vzdušné nohavice. Ženy, ktoré dovtedy rady nosili sukne, začnú preferovať nohavicové kostýmy. Svoje dovtedajšie prednosti skrátka začnú zakrývať. Viete, že napríklad krásne nohy pomohli k úspešnej kariére

Obr. 2: Laserová terapia varikóznej žily (nižšie popis metódy).



Varikózna žila a laserová vlákno. | Laserové vlákno je zavedené do žily a následne zapnuté. | Laserové vlákno sa pomaly odstraňuje. | Laserové vlákno je odstránené zo žily. | Laserové vlákno je definitívne odstránené zo žily. Žila je po liečbe uzavretá.

Obr. 3: Noha po chirurgickom strippingu.

„Pred rokmi som prekonal trombózu, a tak o terapii žíl viem bohužiaľ niečo aj z vlastnej skúsenosti. Niekoľko rokov som užíval Detralex. Je to výborný liek. Teraz užívam Devenal, s ktorým mám rovnako dobrú skúsenosť.“

na začiatku storočia Josephine Bakerové? Lenže nechcem tu fungovať ako módny poradca alebo porotca ženskej krásy. Ako lekár chcem zdôrazniť predovšetkým to, aby sa žena venovala týmto problémom už v štádiu, kedy práve ten malý začervenaný útvar na koži lýtok alebo stehien začne pozorovať. Ku zdraviu nôh samozrejme tiež prispievajú fungujúce žily na dolných končatinách *(úsmev)*.

Opýtam sa teraz trochu neodborne, ale pomáhajú na zdravé žily aj nejaké babské rady?

Už z histórie si pamätáme to, že štíhle a dlhé nohy s hladkou kožou boli jednou zo známok ženskej krásy. Ideálne obuté v topánkach na vysokom podpätku *(zdroj: zeny.cz)*. Ale k tým babským radám. Nie sú to ani tak babské rady, ale jednoduché opatrenia, ktoré fungujú stále. Dostatok tekutín, pohybovať sa, jesť hlavne zeleninu a ovocie, redukovať soľ, nefajčiť, používať kompresiu v podobe elastických obväzov alebo elastických pančúch.

Máte vy sám osobnú skúsenosť s chorými žilami dolných končatín?

Áno, je to tak. Ako lekár viem, čo znamenajú nefunkčné a poškodené žily dolných končatín. Ale ak mám pravdu povedať, až osobná skúsenosť, ktorá je vždy najcennejšia, vás prinúti si úplne uvedomiť závažnosť problému. Niekedy pred rokmi som prekonal trombózu, a tak o terapii žíl viem niečo aj z vlastnej skúsenosti. Užíval som samozrejme Detralex, pretože nič lepšieho nebolo. Teraz užívam Devenal, ktorý má rovnaké zloženie a mám s ním osobne výbornú skúsenosť.

Okrem cenovo veľmi priaznivej medikácii je pre žily dôležitá aj strava a pravidelný pohyb. Existuje veľa cvikov, ktoré podporujú svalovú pumpu dolných končatín a tým aj tok krvi z povrchového do hlbokého žilového systému a potom k srdcu. Sú to predovšetkým cviky so striedaním flexie a extenzie v členkovom kĺbe, elevácia končatín alebo stoj na špičkách prstov. Zjednodušene tomu hovoríme žilová gymnastika.

Pán doktor, želáme veľa zdravia a ďakujeme Vám za rozhovor.

RNDr. Martin Štula

Obr. 4: Žilný stripper používaný v žilovej chirurgii pri strippinge vena saphena.

VITAMÍNY, ZAHRIATIE A BYLINY PRE SILNÚ IMUNITU

IMUNITA MAX s 40 % zázračnej echinacey na posilnenie obranyschopnosti

IMUNITA zahriatie so zázvorom a lipou na prehriatie celého tela

IMUNITA VITAMÍN C dodá telu 25 % dennej dávky prírodného vitamínu C

WWW.LEROS.SK

Terapia CVI u polymorbidných pacientov

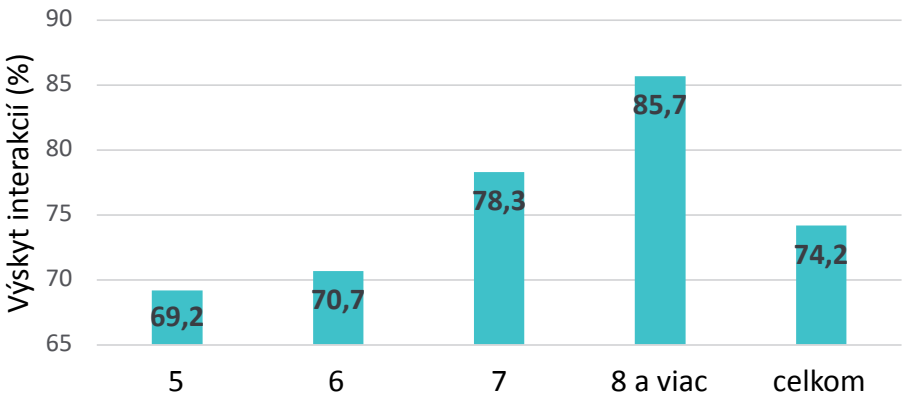
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN
Zakladateľ a prednosta Kliniky nefrológie 1. LF Univerzity Karlovej bol ako 42-ročný menovaný profesorom Univerzity Karlovej pre odbor vnútorného lekárstva. 6 rokov bol prodekanom pre vedu 1. LF Univerzity Karlovej. Zaslúžilý člen Európskej renálnej asociácie a Americkej nefrologickej spoločnosti bol tiež 7 rokov predsedom Českej nefrologickej spoločnosti. Je autorom viac ako 280 vedeckých prác a niekoľkých monografií.

Desiatky rokov nefrologickej praxe pre mňa znamenajú každodennú starostlivosť o polymorbídnych pacientov, ktorí sú v našej dispenzarizácii predovšetkým z dôvodu chronického zlyhania obličiek. Pri polymorbídnych pacientoch je typický výskyt celého radu chorôb. Sú zároveň viac rizikoví a ich zdravotný stav má tendenciu náhle sa zhoršovať. Omnoho viac sa tiež u nich rozvíjajú komplikácie choroby. V súvislosti s touto polymorbiditou však vstupuje do hry ďalší faktor, ktorým je polypragmázia.

Polymorbídni pacienti tvoria populáciu, ktorá je z niekoľkých dôvodov viac ohrozená nežiadúcimi účinkami liečiv a ich vzájomnými interakciami. Okrem samotného ochorenia obličiek, ktoré ovplyvňuje prakticky všetky farmakokinetické parametre (absorbcia liečiva, biologická dostupnosť, väzba na plazmatické bielkoviny, distribučný objem, renálna eliminácia), je to prítomnosť celého radu ďalších komorbidít, a z toho vyplývajúca lieková polypragmázia. Polypragmázia predstavuje rastúci trend, na ktorý reflektuje predovšetkým stárnuca populácia (65+).

K zaujímavému zisteniu prišli samotní lekárnici, ktorí bližšie skúmali počet interakcií v závislosti od počtu denných medikácií. V prípade šiestich denne prehltnutých liekov je percentuálny výskyt liekových interakcií 69,2 %. V prípade ôsmich medikácií však táto hodnota vystúpi až na 85,7 % (1, 2) *(pozri graf 1)*. Môžeme teda tvrdiť, že polymorbídni pacienti sa liekovým interakciám nevyhnú, a je preto v ich medikácii žiadúce užívať liečivá, kde je počet interakcií minimálny. Toto môžeme dosiahnuť buď užívaním fixných kombinácií (najlepšie dvojkombinácií, v oblasti srdcovo-cievnych chorôb sa už dnes dokonca stretávame s fixnou trojkombináciou) alebo

Graf 1. *Porovnanie frekvencie výskytu zachytených potenciálnych liekových interakcií v závislosti od počtu medikácií. Kategória „celkom" je percentuálnym vyjadrením potenciálnych interakcií v celom súbore pacientov.*



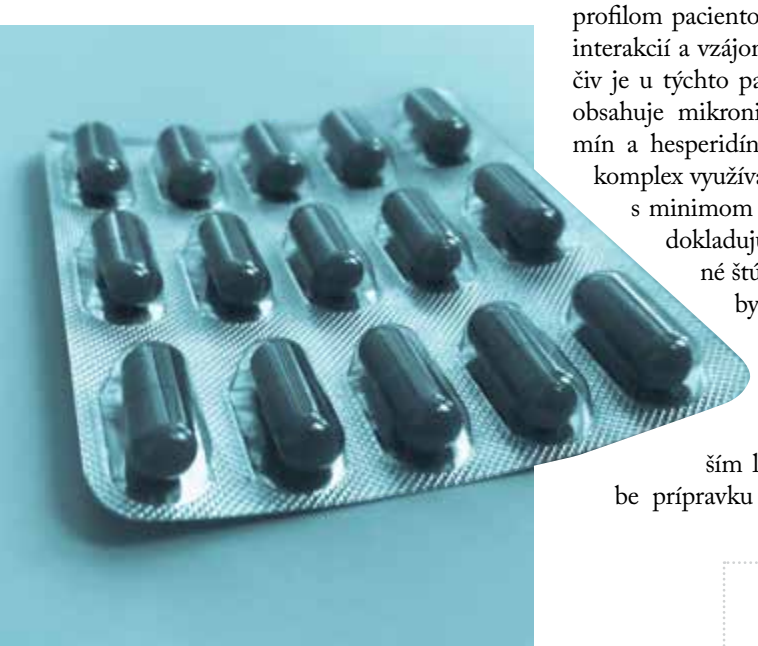
voliť lieky **s čo najpriaznivejším interaktívnym a bezpečnostným profilom**.

Prečo hovorím ako skúsený praktik - nefrológ o polymorbidite a polypragmázii práve v súvislosti s liečivými prípravkami Detralex a Devenal?

Devenal sa objavil v minulom roku na slovenskom trhu, tento rok sa chystá jeho vstup rovnako na český trh. Pod rôznymi obchodnými názvami s rovnakým zložením sa predáva tiež v Rakúsku, Belgicku a Portugalsku. Popri lieku Detralex ide iba o druhý liečivý prípravok s obsahom mikronizovaných flavonoidov s indikáciou chronickej žilovej insuficiencie. Detralex a Devenal obsahujú mikronizovanú flavonoidnú frakciu, ktorá má podľa medzinárodných odporúčaní v liečbe CVI najvyššie odporúčania a najvyššiu kvalitu dôkazov (5). Tieto odporúčania sú rovnako podporované niekoľkými medzinárodnými odbornými spoločnosťami (6 – 9).

Čo do výskytu je CVI jedno z najčastejšie sa vyskytujúcich cievnych ochorení vo všetkých vekových skupinách s rastom incidencie v kategórii 50+. Značná časť pacientov užívajúcich vo vyššom veku venofarmaká trpí zároveň na jedno alebo viac chronických ochorení srdca, hypertenziu, diabetes alebo renálnu insuficienciu. To sa zhoduje i s najčastejším anamnestickým profilom pacientov v našej poradni. Riziko interakcií a vzájomného ovplyvňovania liečiv je u týchto pacientov nemalé. Devenal obsahuje mikronizované flavonoidy diozmín a hesperidín. V liečbe CVI sa tento komplex využíva niekoľko desiatok rokov s minimom nežiadúcich účinkov, ako dokladujú aj mnohé randomizované štúdie zamerané okrem liečby aj na bezpečnosť užívania (3, 4). Mikronizované flavonoidy patria z pohľadu bezpečnostného profilu k najbezpečnejším liekom na svete. V podobe prípravku Devenal sa však okrem bezpečnosti prípravku ponúka aj ďalšia silná stránka, ktorou je cena pre pacienta. Okrem absencie liekovej interakcie silného bezpečnostného profilu, prináša Devenal **jednoznačnú farmakoekonomickú výhodu** v podobe veľmi priaznivej ceny za dennú dávku. Ak zvážime výskyt CVI v populácii, otvára Devenal nové možnosti z pohľadu dostupnej liečby pre najširšie spektrum pacientov. Cenová výhoda sa jednoznačne prejaví práve pri polymorbídnych pacientoch, ktorí užívajú veľké množstvo liekov, ktoré rovnako znamenajú doplatky na lieky rádovo v stovkách korún (eur) každý mesiac. Práve také lieky s vysokou cenou, ktorú platí pacient, limitujú správnu liečbu. Bezdoplatkové lieky alebo lieky s nižšou cenou vedú k pravidelnému a správnemu užívaniu. Toto obzvlášť platí pri polymorbídnych pacientoch, ktorí doplácajú na viac liekov. Detralex je skvelý liek, ktorý pomohol mnohým pacientom. Jeho jedinou nevýhodou je vysoká cena. Lieky s vysokou cenou, ktorú platí pacient, limitujú správnu liečbu.

„Bezdoplatkové lieky alebo lieky s nižšou cenou vedú k pravidelnému a správnemu užívaniu. Toto obzvlášť platí u polymorbídnych pacientov, ktorí doplácajú na viac liekov. Preto bude nižšia cena Devenalu veľkým prínosom pre liečbu."



Literatúra:

(1) Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high risk population. Am J Emerg Med 1996; 14: 447–450.

(2) Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emerg Med 2001; 38: 666–671.

(3) Gavrilov GS et al. Effectiveness and safety of micronized purified flavonoid fraction for the treatment of concomitant varicose veins of the pelvis and lower extremities. CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2019, VOL. 35, NO. 6, 1019–1026.

(4) Jantet G et al. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids.

(5) Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesenner M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018; 37(3): 181–254.

(6) Európske žilové fórum (European Venous Forum; www.europeanvenousforum.org

(7) Medzinárodná angiologická únia (International Union of Angiology); www.angiology.org

(8) Nadácia pre edukáciu a výskum kardiovaskulárnych chorôb (Cardiovascular Disease Educational and Research Trust); https://www.cqc.org.uk/

(9) Medzinárodná flebologická únia (Union Internationale de Phlébologie); www.uip-phlebology.org.

O peniaze ide až na prvom mieste

MUDr. Michal Čillík Ph.D.
Vyštudoval 1. Lekársku fakultu Univerzity Karlovej v Prahe odbor psychológia a psychiatria.
Dlhodobo sa zaoberá aj poradenstvom pre farmaceutický business, ekonómiou, monitoringom klinických štúdií a registráciou liečivých prípravkov.

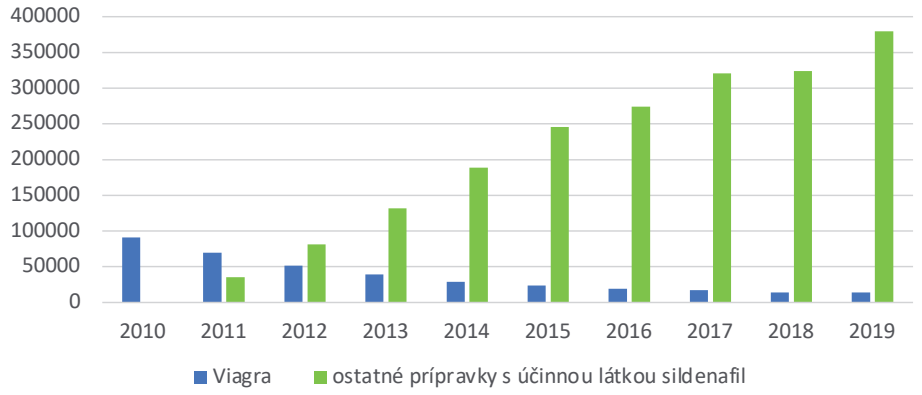
Bavíme sa tu o žilových ochoreniach, ale Vás by som chcela požiadať o pohľad, ktorým sa bude na terapiu pozerať z pohľadu čísel a natvrdo povedané peňazí.
Súhlasím, pretože peniaze ma vždy zaujímali. Bez preháňania môžeme povedať, že pohľad na terapiu čohokoľvek je jednoznačne otázka peňazí. A pozor, na tom nie je nič zlé. Často si lekári spájajú peniaze a medicínu ako niečo, čo ide proti sebe. Na žilové ochorenie som sa pripravil. Situácia je tu veľmi zaujímavá a peniaze v nej budú hrať hlavnú úlohu, a tá bude pozitívna.

V čom je špecifikum trhu, ako ho vidíte Vy?
Trh terapie žilových ochorení v ČR a SK má niektoré rovnaké rysy. Prvý je veľkosť. Je mnoho pacientov, ktorí trpia žilovým ochorením. Podľa epidemiologických štúdií sa môžu vyskytnúť mierne prejavy ochorenia až u 50 % populácie, významné u 5-15 % osôb a závažné prejavy u 1-2 % obyvateľov. Trh veľmi ovplyvňujú peniaze, pretože sa tu hrá o veľký objem peňazí. Druhým základným rysom je významná finančná spoluúčasť pacienta na liečbe. V tomto je situácia na Slovensku horšia, pretože slovenské zdravotné poisťovne liečbu nehradia vôbec. V ČR poisťovne priplácajú na liečbu cca 30 % a pacient si dopláca 70 %. Liečba v ČR je teda o niečo dostupnejšia alebo lepšie dostupná, trh je väčší a preliečenosť je tiež väčšia. Dôvodom je, že pri cievnych ochoreniach fungujú ekonomické princípy tak, ako vo všetkých iných liekových kategóriách.
Ďalším prvkom je vyspelosť lekárov v oboch krajinách. Drvivá časť peňazí je preskribovaná v súlade s odporúčaním medzinárodných odborných spoločností. Guidelines vychádzajú z metaanalýz, teda z metódy, ktorá súhrnne analyzuje dáta z niekoľkých nezávislých štúdií. Samotné štúdie musia spĺňať prísne kritériá, aby bol výsledok jednoznačný a reprodukovateľný. Autori odporúčaní musia závery štúdií presne interpretovať a na ich základe potom danú liečbu odporučia alebo neodporučia. Je skvelé vidieť na číslach, že sa týmto lekári riadia a liečia správne. Cesta je teda správna a teraz ide o to, aby sa správna liečba dostala k najväčšiemu množstvu pacientov. A tu to bude opäť o peniazoch.
Bohužiaľ, ani celková situácia nám nenahráva. Covid postihuje rozpočty štátov (ČR aj SK), rozpočty zdravotných poisťovní a ich ochota podieľať sa na terapii viac, je ilúzia. Väčšine pacientov, zvlášť tým chorým, klesne príjem a zvýšia sa im výdavky. To je realita.

> *„Verím, že vďaka Devenalu sa bude preliečenosť CVI zlepšovať. Dôjde k zlepšeniu liečby a jej dostupnosti.“*

To znie tvrdo. Ste pesimista?
Rozhodne som optimista. Väčšina lekárov je rozumných a pragmatických. Určite preukážu schopnosť správne zareagovať. Verím, že naopak sa bude preliečenosť zlepšovať. Svoj odhad opieram o dáta. S nástupom generika a koncom monopolu vždy dochádza k zmene k lepšiemu. Dôjde k zlacneniu liečby a zlepšeniu dostupnosti. Na porovnanie som pripravil graf lieku, ktorý si tiež hradí sám pacient. Ide o segment liečiv obsahujúcich sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie, kde sa ako prvý objavil originálny liek Viagra. Od

Graf č. 1. *Počet predaných balení originál vs generický liek má zákonitý vývoj*



s venofarmakami je ťahaný práve týmito látkami. Ide de facto o zmes látok extrahovaných z pomarančovej kôry. Hlavnou látkou je diozmín, ktorý sa mení na aktívny metabolit diozmetín. Pokiaľ hovoríme o frakcii, patrí sem neodmysliteľne rovnako hesperidín. Aby to skutočne celé fungovalo, musia tu byť zastúpené obe látky, samotný diozmín nestačí. Globálnym favoritom, pokiaľ budeme hovoriť jazykom farmaceutických značiek, je Detralex, ktorý trh s CVI úplne jasne ovláda. I keď jeho klinický účinok má jasnú preukázateľnosť, je pre mnoho pacientov teda stále veľmi

Tabuľka 1: *Úspora pre pacientov pri ročnom užívaní generika Devenal môže byť až –47 € v závislosti na veľkosti bežne predpisovaného balenia Detralexu.*

Úspora pre pacientov s CVI pri užívaní generika Devenal

ATC: C05CA53	Orientačná cena*	Orientačná cena za DDD 2 tbl	Balenie na dobu	Úspora za 3 mesiace liečby pri užívaní generika Devenal
Detralex, 120 tbl	**27,80 €**	0,46 €	2 mesiace	**-11,71 €**
Detralex, 180 tbl	**35,99 €**	0,40 €	3 mesiace	**-6,00 €**
Devenal, 180 tbl	**29,99 €**	0,33 €	3 mesiace	x

**Priemerné ceny balení na 2 – 3 mesiace liečby z ATC skupiny C05CA53 z reprezentatívneho panelu lekární za 12 mesiacov, marec 2021.*

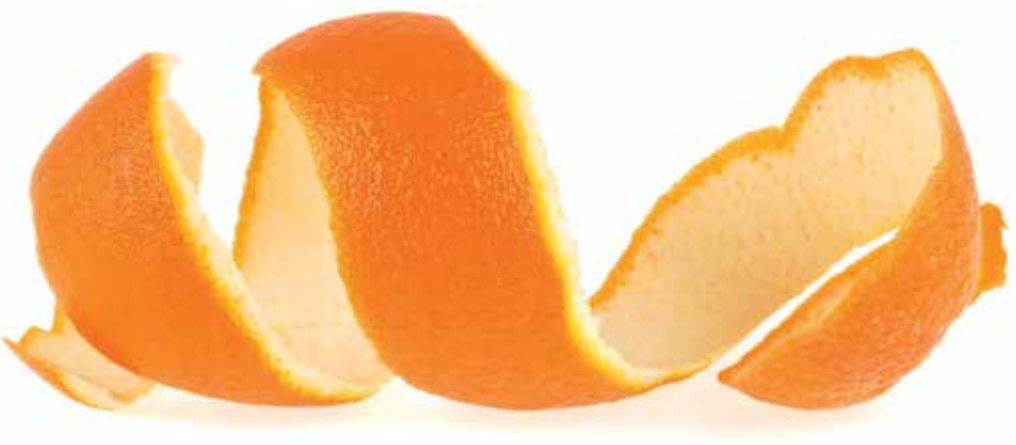
> *Covid postihuje rozpočty štátov (ČR aj SK), rozpočty zdravotných poisťovní a ich ochota podieľať sa na terapii viac, je ilúzia.*

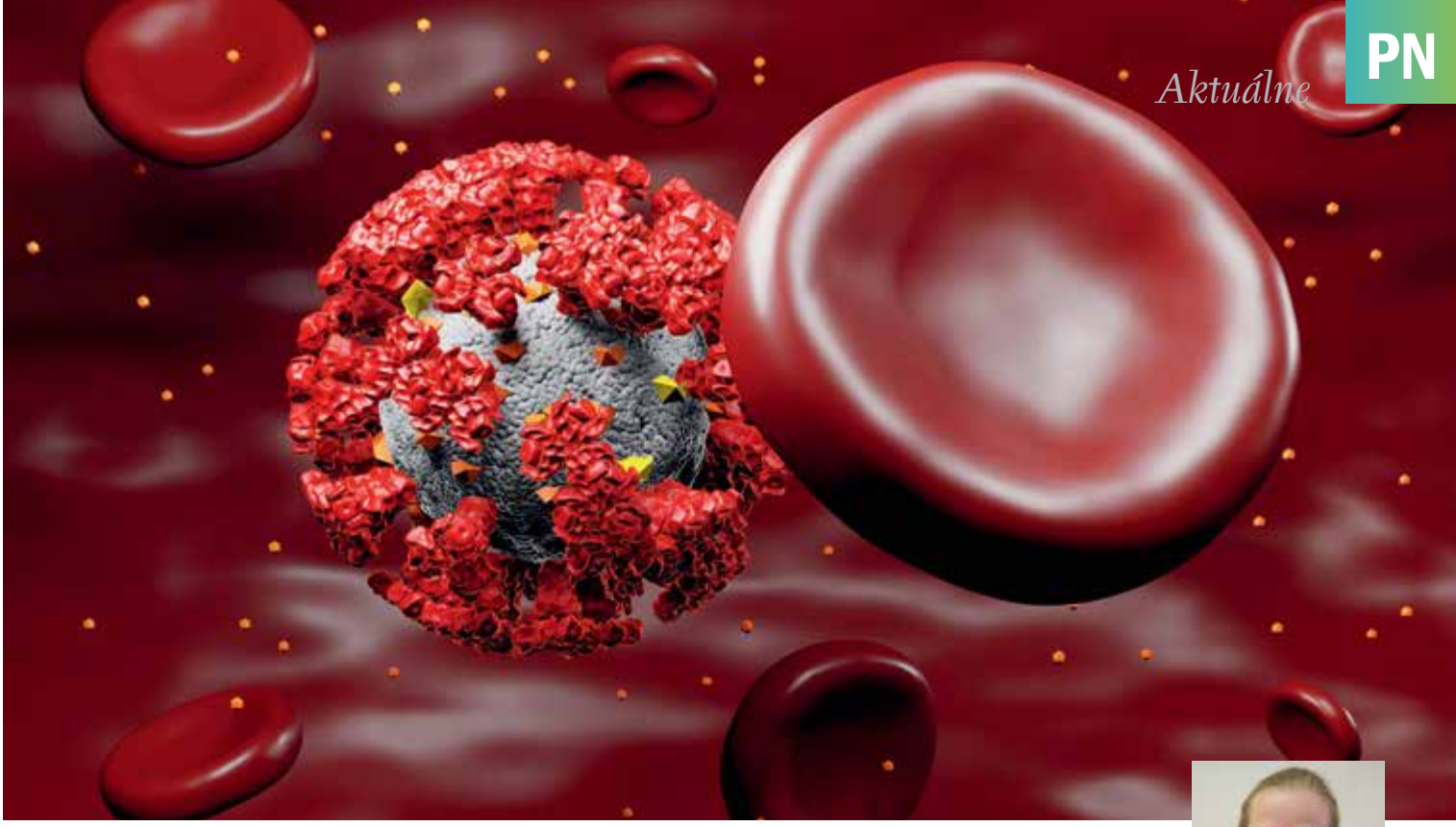
roku 2011 sa začali predávať aj generické ekvivalenty. Je to síce príklad z iného trhu, ale takto to funguje vo všetkých kategóriách a vo všetkých krajinách *(graf č. 1)*. Farmakoekonomika funguje rovnako ako gravitácia… Na počet balení a veľkosť trhu v segmente chronickej žilovej insuficiencie nakoniec vyhraje Devenal. Na víťaznú stranu sa iste skoro priklonia aj ďalšie generické lieky.

Ako na zmenu trhu venofarmák budú reagovať jednotliví hráči – farmaceutické firmy a ako štátne inštitúcie (ŠÚKL a pod.)?
Spoločnosť Servier, výrobca Detralexu, už právne reaguje a svoje monopolné postavenie si chce udržať čo najdlhšie. V ČR právnici Servieru a Detralexu napadli Devenal na SÚKL-u. SÚKL jednoznačne podporil koniec monopolu a snahu zablokovať Devenal odmietol. Citujem: „Koniec monopolu je v záujme pacienta“. Detralex je výborný liek, ktorý pomohol mnohým pacientom a svoje miesto na trhu má. Vždy tu budú ľudia s nadštandardnými príjmami ako riaditelia veľkých firiem, vysokí politici a podnikatelia. Generikum Devenal budú užívať stredne a nízkopríjmoví pacienti ako sú učiteľky, účtovníčky, poštári, penzisti …

Skúste teda predpovedať, ako sa bude trh s venofarmakami vyvíjať?
Najúčinnejším venofarmakom sú dlhodobo mikronizované flavonoidy. Trh drahý a úmerne k tomu klesá preliečenosť tejto choroby v populácii. Skrátka, je obrovská skupina pacientov, nielen u nás, ktorí by sa mohli podľa guidelines liečiť tou najlepšou liečbou, ale nemôžu, pretože si proste nedokážu ten liek niekoľko x rokov platiť. (Vo chvíli, keď potrebujete liečiť chronické ochorenie farmakoterapiou, potom je to navždy).

Ďakujem za rozhovor
RNDr. Jan Štula





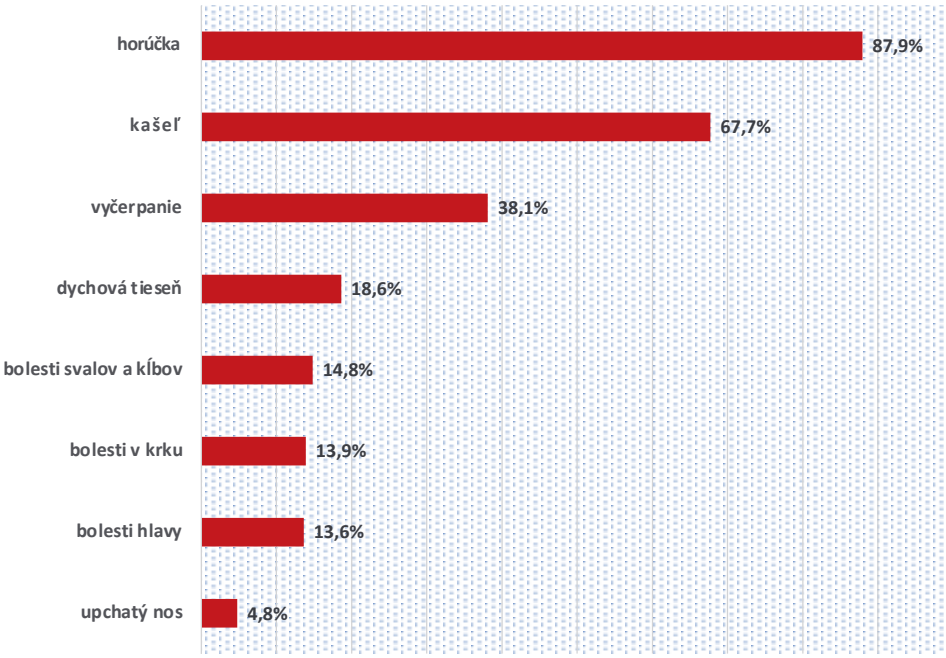
COVID-19: Vaskulotropný vírus? Je podstata jeho ochorenia vaskulárneho pôvodu?

MUDr. Silvia Babothyová
internista, angiológ.
V súčasnosti pracuje ako angiologička v Angiologickej ambulancii v Banskej Bystrici. Po predchádzajúcej dlhoročnej práci na II. Internej klinike FNsP FDR Banská Bystrica sa stále podieľa na službách časti JIS.

MUDr. Silvia Babothyová
Angiologická ambulancia Banská Bystrica, poliklinika MEDIKLIN.

SARS-CoV-2 je betakoronavírus podobný víru SARS-CoV. Objavil sa prvýkrát v Číne v provincii Wuchan už v novembri 2019. Je pôvodcom ochorenia označovaného Covid-19. Inkubačná doba choroby je približne 5 až 6 dní, môže sa však predlžiť až na 14 dní. Primárne napadá tento vírus horné dýchacie cesty a v začiatočnom štádiu je identifikovaný z výteru z nosnej dutiny a nosohltanu. Podľa oznámenia berlínskeho Inštitútu Roberta Kocha je priebeh ochorenia Covid-19 nešpecifický s väčším množstvom príznakov. Nie je preto možné hovoriť o nejakom typickom priebehu ochorenia. U niektorých nakazených osôb prebieha ochorenie úplne bezpríznakovo. V analýze WHO u infikovaných z Číny bolo zistené, že u 80 % chorých prebieha podľa štúdie ochorenie mierne a u 14 % ide o ťažší priebeh, ale nie život ohrozujúci. U 6 % zachytených prípadov bol klinický priebeh kritický až život ohrozujúci *(graf 1)*.

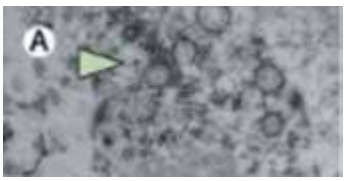
Graf 1: *Výskyt príznakov ochorenia Covid-19 u pacientov v Číne.*
Zdroj: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).



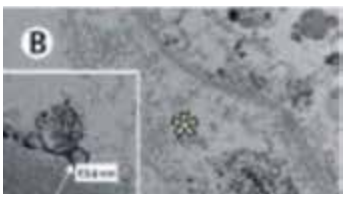
Medzi typické príznaky Covid-19 patrí suchý kašeľ, horúčka a nádcha. Covid-19 postihuje horné dýchacie cesty (prejavy ako škrabanie v hrdle, horúčka a nádcha) a dolné dýchacie cesty vrátane tracheobronchitídy aj pneumónie (prejavy ako kašeľ, horúčka a dýchavica).
Nové poznámky o SARS-CoV-2 však vyplávali na povrch pri pitve zomretých osôb, kde sa zistilo, že **SARS-CoV-2 napadá endoteliálne bunky, ktoré vytvárajú vnútornú výstelku ciev a ovplyvňujú presun látok cez cievnu stenu**. Uvoľňujú bielkoviny, ktoré ovplyvňujú krvnú zrážanlivosť a tiež imunitnú odpoveď. Ako prvý o tom informoval odborný časopis The Lancet v máji 2020 (1).

Replikácia víru v endoteli ciev vysvetľuje multiorgánové postihnutie pri Covid-19

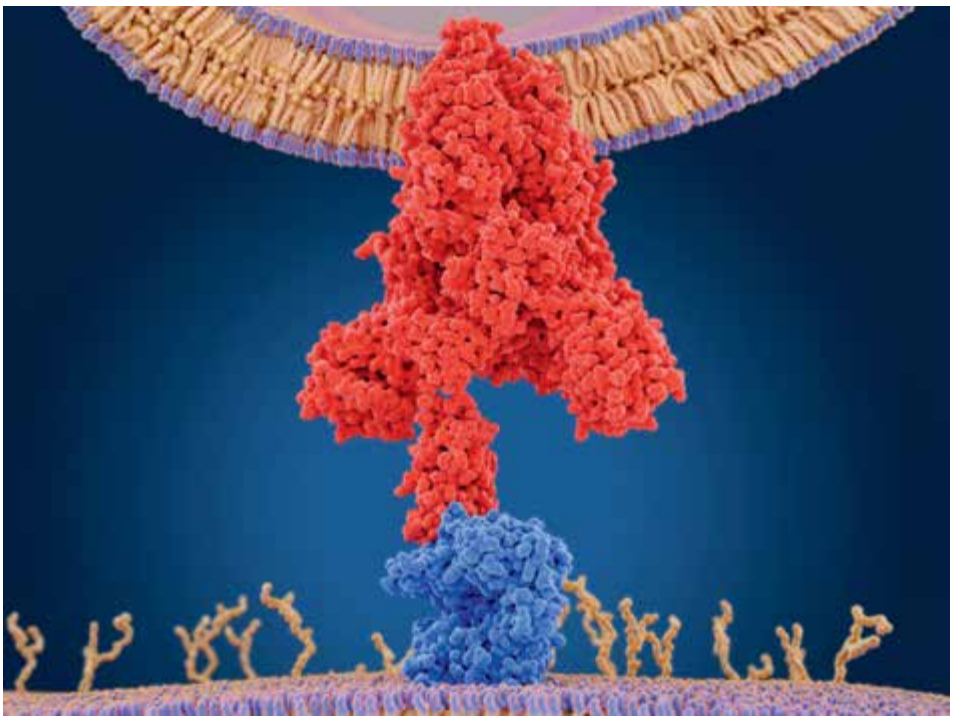
Kazuistika 1: U sedemdesiatjeden ročného muža liečeného na koronárne ochorenie a arteriálnu hypertenziu, došlo k postihnutiu obličiek, na ktorých se pri pitve preukázalo, že vírus sa replikoval v endoteliálnych bunkách. Pri ďalších pitvách bolo zistené, že zápalové bunky s aktiváciou endotelu sa objavili u zomretých tiež v pľúcach *(obr. 3)*, tenkom čreve a srdci.
U zomretých bola identifikovaná tiež encefalitída.



Inklúzia koronavíru v endoteli ciev transplantovaných obličiek a infiltrácia zápalovými bunkami.



Kazuistika 2: U päťdesiatosem ročnej ženy s diabetom, arteriálnou hypertenziou a obezitou sa vyvinulo pokročilé respiračné zlyhanie nasledované multiorgánovým zlyhaním. Žena zomrela na infarkt myokardu. Pri pitve bola histologicky zistená lymfocytárna endotelitída v oblasti pľúc, srdca, obličiek a pečene.
SARS-CoV-2 využíva na preniknutie do bunky receptory ACE2 *(obr. 2)*. Ide o transportné proteíny s povahou enzýmov, ktoré sa **nachádzajú na vnútornej stene buniek pľúc, ciev, srdca, obličiek a čriev. ACE2 receptory sa nachádzajú tiež na endoteliálnych bunkách** (2). **To tiež vysvetľuje, prečo sa ochorenie Covid-19** prejavuje toľkými rozličnými príznakmi. Covid-19 sa taktiež prejavuje príznakmi, ktoré nie sú u dýchacích ochorení bežné. To sa normálne nevyskytuje pri ochorení SARS, H1N1. Iným prejavom napadnutia endoteliálnych buniek koronavírom sú tzv. **Covidové prsty,** ktoré sa manifestujú ako bolestivé, zapálené, červené alebo ružovkasté prsty, a to predovšetkým u detí.

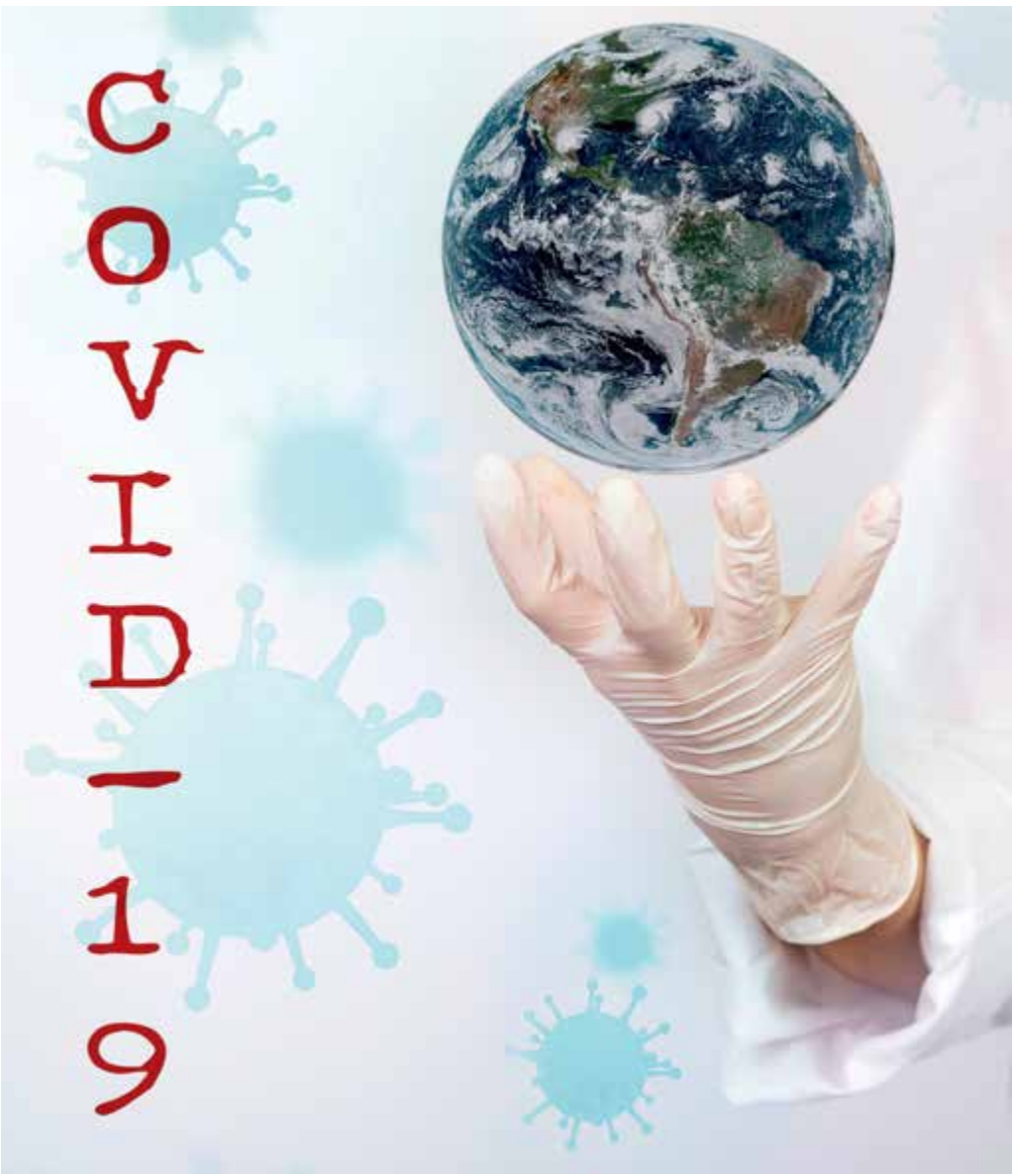


***Obr. 2: Spike protein** (červená farba) **sprostredkováva vstup do hostiteľskej bunky. Viaže sa na angiotensin convertujúci enzym II** (modrá farba) cez jeho S1 subjednotku. Následne splynú membrány vírusu a hostiteľskej bunky cez subjednotku 2.*

***Obr. 3:** Poškodené pľúca, ARDS (akútny respiračný distress syndróm) spôsobený koronavírusom - 3D animácia D.*

Ischemické ataky u vyliečených pacientov

U vyliečených pacientov, ktorí Covid-19 prekonali, sa v priebehu ochorenia aj počas rekovalescencie objavili TIA aj i-NCMP. Treba vzpomenúť, že SARS-CoV-2 je podobne ako iné koronavírusy neurotropný. Šíri sa cestou nervus olphactorius do CNS, druhou cestou postihnutia CNS je hematogénne a treťou cestou lymfogénne šírenie. V máji 2020 sa v jednej štúdii objavila informácia, že sa u 30 percent pacientov s ťažkým priebehom Covid-19 objavili nebezpečné krvné zrazeniny (3,4).



40 % úmrtí na Covid-19 bolo spôsobených kardiovaskulárnymi komplikáciami (5). Mechanizmus, ktorým koronavírus vyvoláva tieto komplikácie, však nie je doteraz úplne vysvetlený (6,7). Hyperkoagulačný stav vzniká cez aktiváciu endotelu, trombocytov, leukocytov vrátane tkanivového faktora so spustením koagulačnej kaskády väzbou na faktor VIIa.

Ako poznamenal Mandeep Mehra, MD, vedúci lekár z vaskulárneho centra v Brighame, existuje vážny dôvod domnievať sa, že v prípade Covid-19 nejde len o dýchacie ochorenie. **Covid-19 začína ako respiračné ochorenie, ale ide v podstate o cievnu chorobu. Samotné úmrtie je spôsobené tým, že sú napádané cievne bunky.** Trombotické komplikácie vznikajú v dôsledku hyperinflamačnej odpovede spôsobenej vírusom – v podobe akútnej končatinovej ischémie, aortálnej trombózy, mezenteriálnej ischémie, infarktu myokardu, akútnej cievnej mozgovej príhody, venózneho tromboembolizmu a diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (8).

Odporúčaný postup S.A.S. k profylaxii venózneho tromboembolizmu (VTE) u pacientov s infekciou COVID-19

Keďže pri ťažších priebehoch COVID-19 spojených s masívnou imunologickou odpoveďou (tzv. cytokínová búrka) môže nežiadúca aktivácia zrážania krvi viesť **k zvýšenému riziku výskytu hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embóli**e (venózny tromboembolizmus – VTE), ako aj arteriálnych aterotrombotických príhod, Slovenská angiologická spoločnosť preto vypracovala **Odporúčaný postup k profylaxii venózneho tromboembolizmu** u pacientov s COVID-19. Účelom tohto dokumentu je zdieľanie odporúčania – stanoviska špecialistov, ktorých konsenzus má pomôcť v optimálnej prevencii VTE u pacientov s COVID-19 (9). V súčasnej situácii pri nedostatku overených dát a postupov prináša denná klinická prax zdravotníckych zariadení používanie rôznych tromboprofylaktických dávok, často rutinné použitie stredných a vyšších dávok LMWH *(heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou)*. Cieľom tohto stanoviska je uviesť dáta s podporou súčasnej medicíny dôkazov, pričom viaceré aktuálne prebiehajúce štúdie napomôžu zjednoteniu budúcich postupov a **zlepšeniu tromboprofylaxie u hospitalizovaných pacientov, ako aj u časti rizikových chorých s COVID-19 ošetrovaných v domácej starostlivosti. Celý dokument je k dispozícii na** www.angiology.sk.

Literatúra:

(1) Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. www.thelancet.com Vol 395 May 2, 2020.

(2) Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005; 111: 2605–10.

(3) Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research, Volume 191, July 2020, Pages 145-147.

(4) Llitjos JF et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Thromb Haemost. 2020;00: 1–4.

(5) Akhmerov A., Marbán E. Covid and the Heart. Circulation Research. 2020; 126: 1443–1455.

(6) Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395: 1054-1062.

(7) Horton R. Offline: COVID-19—bewilderment and candour. Lancet. 2020; 3951178.

(8) Avila J et al. Thrombotic complications of COVID-19. Am J Emerg Med. 2021 Jan; 39: 213-218

(9) Vacula I. et al.: Odporúčaný postup Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19, č. 1/2021, www.angiology.sk.

UPOKOJUJÚCI ČAJ S VÔŇOU LÚKY

70 % HARMANČEKA
& 30 % LEVANDULE

www.leros.sk

Vybavte sa na svoje rituály starostlivosti

PURITY VISION Ružová voda BIO 100 ml

Pleťová voda na čistenie tváre, krku a hrudníka
Hydratuje hlboké vrstvy pokožky a regeneruje
Upokojuje podráždenie od slnka či po holení
Zafixuje mejkap a osvieži pokožku

6,59 €

obj. kód: KSPL2459

FESTINA 20371/4

Klasické analógové hodinky okrúhleho tvaru
Čierny kožený remienok a puzdro z antikoro ocele
Čierny ciferník a strieborné ručičky
Hodinky sú vodotesné do 30 m (3 ATM)

85,90 €

obj. kód: KHO12565

VERSACE Bright Crystal EdT 90 ml

Dámska toaletná voda kvetinovej vône
Vôňa plodov yuzu a granátového jablka
Jedinečné viečko v tvare drahokamu
Ideálna na nosenie počas letných dní

48,90 €

obj. kód: KPFC401

NIVEA SUN Face Mineral Creme SPF50 50 ml

Opaľovací krém so 100 % minerálnymi filtrami
Vysoká ochrana pokožky pred slnečným žiarením
Bez chemických UV filtrov, vhodný na citlivú pleť
Zabraňuje prejavom predčasného starnutia

7,79 €

obj. kód: OPA185

Love Beauty and Planet Volume and Bounty 400ml

Vegánsky šampón na objem jemných vlasov
Neobsahuje silikóny ani iné chemické látky
Príjemná vôňa marockého kvetu mimózy
Netestovaný na zvieratách, certifikácia PETA

5,09 €

obj. kód: KSVL4414

BeautyRelax Peel&lift Premium

Ultrazvuková špachtľa na čistenie pleti
Odstraňuje odumreté kožné bunky
Peeling pleti aj zapracovanie sér a krémov
Proti vzniku čiernych bodiek a upchávaniu pórov

101,60 €

obj. kód: BEAMP955

Beurer FB 35

Masážna vanička na nohy do 30 cm
Bublinkový kúpeľ a vibračná masáž
3 nadstavce na pedikúru, aromafilter
Funkcia udržania teploty vody

52,90 €

obj. kód: BEU0053i

Dutio LED RM-299

Kozmetické stolové zrkadlo s LED diódami
5-násobné zväčšenie, svetelný indikátor
Praktické naklápanie v rozmedzí 360°
Možnosť ovládania intenzity osvetlenia

38,90 €

obj. kód: SDUTKZ462

Viac na alza.sk

Kúp na www.alza.sk alebo volaj 02 5710 1800

Uvedené ceny sú v EUR s DPH a platia do 31. 7. 2021 alebo vypredania interných skladových zásob. Zmena ceny vyhradená, viac na www.alza.sk/reklama.
Aktuálne ceny nájdete vždy na www.alza.sk.

Devenal

Prvá možnosť generickej substitúcie*

pri liečbe chronickej žilovej insuficiencie liekmi v ATC skupine C05CA53 (Diozmín, kombinácie), **diozmín 450 mg, hesperidín 50 mg.**

Pri predpisovaní alebo výdaji lieku Detralex, prosím, informujte pacientov o možnosti náhradného humánneho lieku** Devenal s nižšou úhradou pacienta.

180 tbl.
od
29,99 €

Nižšiu cenu vaši pacienti privítajú.

*Generická substitúcia je používaný pojem, ktorým sa rozumie postup zámeny lieku za náhradný humánny liek postupom podľa § 121 ods. 3 písm. a) zákona č. 362/2011 Z. z. (Zákon o liekoch).
** Náhradný humánny liek je humánny liek s rovnakým liečivom, rovnakou cestou podania, rovnakou liekovou formou a rovnakým množstvom liečiva v liekovej forme, rovnakou alebo nižšou úhradou zdravotnej poisťovne a s rovnakou alebo nižšou úhradou pacienta ako liek predpísaný v preskripčnom zázname a na lekárskom predpise (§ 119 ods. 7 zákona o liekoch).

Skrátená informácia o lieku Devenal 500 mg filmom obalené tablety:
Liečivo: Každá tableta obsahuje 500 mg mikronizovaných flavonoidov, obsahujúcich 450 mg diozmínu a 50 mg ďalších flavonoidov vyjadrených ako hesperidín. **Indikácie:** Liečba chronickej venóznej insuficiencie dolných končatín s nasledujúcimi funkčnými symptómami: pocit ťažkých nôh a opuch, bolesť, nočné kŕče dolných končatín. Symptomatická liečba akútnej hemoroidálnej epizódy. **Dávkovanie a spôsob podávania: Chronická venózna insuficiencia**: 1 tableta dvakrát denne (na obed a večer). **Akútna hemoroidálna epizóda**: V priebehu prvých 4 dní liečby je denná dávka 6 tabliet, t.j. 3 tablety dvakrát denne. V priebehu nasledujúcich 3 dní je odporúčaná denná dávka 4 tablety, t.j. 2 tablety dvakrát denne. Udržiavacia liečba: 1 tableta dvakrát denne. V tejto indikácii je Devenal určený iba pre krátkodobú liečbu. Tablety sa majú užívať s jedlom. Liek je určený na liečbu dospelých pacientov starších ako 18 rokov. Pre špeciálne skupiny populácie nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Podávanie tohto lieku na symptomatickú liečbu akútnej hemoroidálnej epizódy nenahrádza inú špecifickú liečbu patologických ochorení konečníka. Ak symptómy počas krátkodobej liečby (15 dní) neustúpia, odporúča sa proktologické vyšetrenie a liečba by sa mala prehodnotiť. **Liekové a iné interakcie:** Nie sú známe. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o vplyve Devenalu na fertilitu. Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhnúť sa používaniu Devenalu počas gravidity a dojčenia. **Nežiaduce účinky:** Časté: hnačka, zlé trávenie, nevoľnosť, vracanie. Menej časté: kolitída (zápal hrubého čreva). Zriedkavé: bolesť hlavy, nepokoj, závrat (pocit točenia hlavy), vyrážka, svrbenie, urtikária (žihľavka). Neznáme: bolesť brucha, opuch (opuch tváre, pier a očných viečok), výnimočne angioedém (rýchly opuch tkanív, ako tváre, pier, jazyka alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní). **Predávkovanie:** Neboli hlásené žiadne prípady. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Druh obalu a obsah balenia:** 60 alebo 180 filmom obalených tabliet. **Farmakoterapeutická skupina:** Liečivá stabilizujúce kapiláry, bioflavonoidy, diozmín, kombinácie. ATC kód: C05CA53. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**: Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s., Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4, Česká republika. **Registračné číslo:** 85/0232/19-S. **Dátum revízie textu:** 01/2021. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu výdaja:** Výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku uvedenom na stránke ŠÚKL, alebo na stránke **www.devenal.sk**. Dátum vypracovania materiálu: 18. 5. 2021. D210505