

diosminu) významně statisticky lepší na 99% hladině významnosti ($p < 0,01$). Tolerance obou léčebných postupů byla srovnatelná.

Obdobná dvojitě zaslepená randomizovaná studie porovnávala diosmin a MPFF, podávané dávky byly stejné jako ve studii předchozí, sledováno bylo měření obvodu kotníku, pletysmografické parametry s 20, 40 a 60 mm Hg žilní okluzí a tolerance terapie (21). Též v této studii bylo podávání MPFF v ovlivnění edému v oblasti kotníku statisticky významně účinnější než podávání diosminu ($p < 0,01$).

Třetí studie zahrnovala 69 pacientů. Stejně jako v obou předešlých se jednalo o dvojité slepou, randomizovanou studii (22). Tato studie je pouze citována různými autory, nelze ji však in extenso dohledat na relevantním zdroji informací (není obsažena ani v databázi Medline, ani v databázi Embase). Zde byly dávky odlišné, řídily se doporučenými dávkami výrobce. V první větvi byl jedné podskupině pacientů podáván diosmin (Diovenor® 600 mg) v dávkách 600 mg denně a ve druhé větvi pacientů byla podávána MPFF v dávkách 1 000 mg denně. Délka léčby byla průměrně 28 dnů. Účinnost byla sledována měřením obvodu dolní končetiny 10 cm a 30 cm nad kotníkem a kvalita subjektivního zlepšení dotazníky vyplněnými pacientem, tedy v obou případech sledováno objektivní i subjektivní hodnocení účinnosti. Podle autorů nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v hodnocených parametrech.

Jediná recentní práce má charakter „non-inferitní“ studie, srovnává samotný diosmin s MPFF (diosmin/hesperidinová frakce) u 120 nemocných se žilní insuficiencí (23). Ač byla dokončena počátkem roku 2018, do konce r. 2019 nebyl publikován výsledek. Běžnou praxí pak je, že pozitivní výsledky, v tomto případě by to byla absence rozdílu mezi diosminem a MPFF, bývají zveřejněny bezprostředně.

Shrneme-li, pak dvě in extenso publikované studie dokládají významnější efekt MPFF proti samotnému diosminu. Jediná studie, bo-

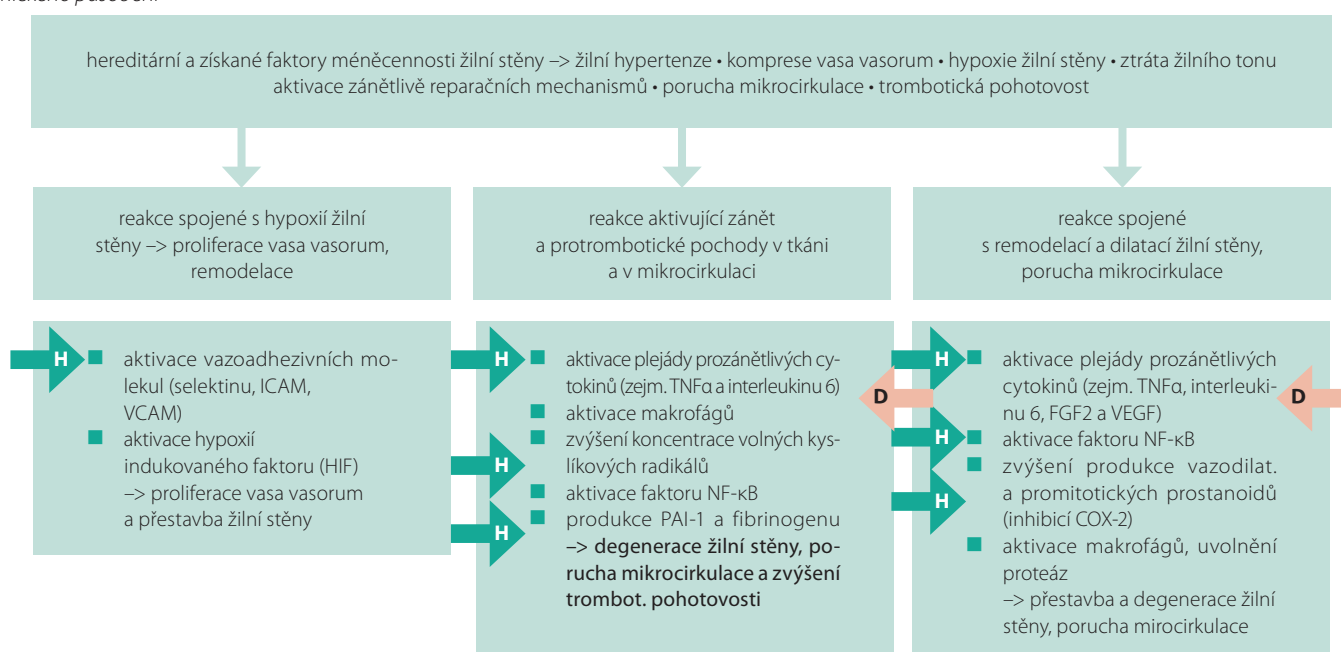
hužel v plném znění nedohledatelná, rozdíl nenalezla. Na základě dostupných dat rozhodně nelze uzavřít, že by samotný diosmin byl stejně účinný jako mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce. Naopak máme doklady, že klinicky významný rozdíl existuje.

d) Jak dalece je doložen efekt kombinace diosminu/hesperidinové frakce (mikronizované purifikované flavonoidní frakce)?

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (v České republice léčivý přípravek Detralex®) je v současné době nejlépe prozkoumaným venofarmakem, jehož účinnost u chronického žilního onemocnění, včetně bérkových vředů, a u akutní ataky hemoroidálního onemocnění lze považovat za jednoznačně doloženou. Uváděná nespochybnitelnost účinnosti vychází z homogenních výsledků řady randomizovaných kontrolovaných klinických studií, systematických přehledů a z provedených meta-analýz těchto studií. Tomu odpovídá i doporučení k užití, které je v posledních „guidelines“ klasifikováno jako „silné“ (24).

Celkem bylo v minulosti publikováno několik desítek randomizovaných klinických studií, ve kterých byla podávána MPFF, a to oproti placebo nebo jiným venofarmakům. Tyto studie měly různé uspořádání a zahrnovaly různé počty pacientů. Sledované primární i sekundární cíle se lišily podle konkrétního sledovaného onemocnění (chronické žilní onemocnění, bérkové vředy, hemoroidy). Jejich analýza ukazuje, že účinnost MPFF u *chronického žilního onemocnění včetně bérkových vředů* a u *akutní ataky hemoroidálního onemocnění* je velmi dobře doložena řadou dobře provedených randomizovaných kontrolovaných klinických studií, z nichž některé zahrnovaly řádově stovky pacientů. Z hlediska evidence based medicine lze MPFF považovat za prokazatelně účinnou a bezpečnou terapeutickou intervenci.

Obr. 2. Význam jednotlivých faktorů ovlivňujících vývoj žilní insuficience, přestavbu cévní stěny a trombotickou pohotovost, místa působení hesperidinu (H) a diosminu (D). Je patrné, že některá místa působení diosminu a hesperidinu jsou společná, nicméně hesperidin má řadu dalších míst farmakodynamického působení



Vysvětlivky: ICAM – intercellular adhesion molecule, FGF2 – fibroblast growth factor 2, COX-2 – cyklooxygenáza 2, vaskulární endoteliální růstový faktor, další zkratky společně s Obr. 1.