

Vedle randomizovaných a kontrolovaných klinických studií byly dále publikovány prospektivní kontrolované studie, z nichž je nezbytné jmenovat zejména studii RELIEF (25). Tato studie byla multicentrická a probíhala v celkem 23 zemích Evropy, včetně ČR, přičemž do ní bylo zařazeno více než 10 tisíc pacientů s chronickým žilním onemocněním. Prokázáno bylo významné zlepšení závažnosti onemocnění u pacientů hodnocené ústupem subjektivních symptomů (zejm. ústup bolesti, pocitu tíhy v končetinách) i objektivními ukazateli účinku (zejm. výskyt otoku). Zlepšení kvality života i objektivně pozorovaných příznaků choroby bylo významné jak klinicky, tak statisticky ($p < 0,0001$).

Nejnovější systematický přehled amerických autorů o MPFF v indikaci léčby chronického žilního onemocnění výslovně uvádí, že po provedení kompletní literární rešerše, včetně Cochranovy databáze, bylo identifikováno celkem 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, které splňovaly přísná kritéria pro zařazení do analýzy (26). Zejména byla požadována přítomnost kompletních primárních dat dokumentujících účinnost. Autoři systematického přehledu uvádějí, že úroveň důkazů podporuje doporučení k použití MPFF v terapii chronického žilního onemocnění, neboť má příznivou klinickou účinnost a nemá žádné klinicky významné nežádoucí účinky. Autoři současně uvádějí, že MPFF je v podmínkách USA jediným venofarmakem, které je registrované jako léčivý přípravek. Autoři se ztotožňují s doporučením Evropské společnosti pro vaskulární chirurgii publikovaným v roce 2015, které doporučilo MPFF pro terapii bérčových vředů a jako souběžnou terapii ke kompresivní terapii u chronického žilního onemocnění.

Nejnovější systematický přehled a meta-analýza studií v indikaci akutních hemoroidů uvádí, že po provedení kompletní literární rešerše obvyklých zdrojů dat, včetně Cochranovy databáze, bylo identifikováno celkem 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, které splňovaly přísná kritéria pro zařazení do meta-analýzy (27). Do těchto studií bylo celkem zařazeno 1 164 pacientů. Autoři uvádějí, že podávání MFPP snižuje výskyt krvácení doprovázejícího akutní hemoroidy. Výsledky v případě dalších hodnocených parametrů jsou dle autorů nekonzistentní.

K dispozici jsou v současné době tři zásadní meta-analýzy, každá z nich se zabývá jednou z tří základních indikací MPFF. Prvá se zabývá obecnou meta-analýzou studií provedenou s venofarmaky typu MPFF v indikaci chronického žilního onemocnění, druhá v indikaci léčby bérčovými vředy a třetí v indikaci akutní hemoroidy (27–29). Dále je dostupná jedna meta-analýza srovnávající všechna dostupná venofarmaka postupně v řadě indikací (30). Jaké jsou výsledky?

Prvá meta-analýza hodnotila studie provedené s MPFF publikované do září 2017 v indikaci léčby chronického žilního onemocnění (28). Celkem do jednotlivých studií vybraných do meta-analýzy bylo zařazeno 1 692 pacientů splňujících přísná kritéria kvality. Hodnoceny byly změny subjektivních parametrů (např. bolest dolních končetin, pocit tíhy v dolních končetinách, otok, křeče, parestezie), objektivních ukazatelů (např. obvod kotníku, zarudnutí dolních končetin, změny kůže v oblasti dolních končetin) a kvalita života pacientů oproti placebo. Kvantitativní analýza dat prokázala, že MPFF ve srovnání s placebem vede ke snížení bolesti dolních končetin (RR 0,53, $p = 0,0001$, NNT = 4,2), ke snížení pocitu tíhy dolních končetin (RR 0,35, $p < 0,00001$, NNT = 2,0), výskytu křečí (RR 0,51, $p = 0,02$, NNT = 4,8), pocitu parestézií (RR 0,45, $p = 0,03$, NNT = 3,5) nebo pocitu funkčního

nepohodlí (RR 0,41, NNT = 3,0). Jak je patrné, efekt – tj. zlepšení nejméně o 50 % – byl významný jak klinicky, tak statisticky. Pokud jde o objektivní parametry, došlo ke snížení obvodu kotníku, tj. k ústupu otoků (SMD -0,59, -1,15 až -0,02), zarudnutí nohy (SMD -0,32, -0,56 až -0,07, RR 0,50, $p = 0,03$, NNT = 3,6), zlepšení kožních změn (RR 0,18, $p = 0,0003$, NNT = 1,6) a zvýšení kvality života (SMD -0,21, -0,37 až -0,04, tj. RR 0,28, $p < 0,00001$, NNT = 2,5). Nízké hodnoty NNT (Number Need to Treat) ukazují, že efekt byl přítomen u podstatné části nemocných, resp. např. v případě zlepšení kožních změn byl efekt u dvou pacientů ze třech léčených.

Druhá meta-analýza (29) hodnotila studie provedené s MPFF publikované v období let 1996–2001 v indikaci léčby bérčovými vředy. Zařazeny byly opět pouze studie splňující kritéria kvality a dohledatelnosti výsledků. Celkem bylo do analýzy zařazeno 723 pacientů. Z výsledků této meta-analýzy vyplývá, že podávání MPFF zvyšuje šanci na vyléčení bérčovými vředy o 32 % (RR 0,68, CI 90%: 0,97–0,3).

Třetí meta-analýza (27) hodnotila studie provedené s MPFF publikované v období do dubna 2018 v indikaci léčby *akutní exacerbace hemoroidů*. Do tří studií splňujících kritéria a vybraných do meta-analýzy bylo zařazeno celkem 1 164 pacientů. Souhrnná analýza výsledků prokázala, že podávání placebo bylo, ve srovnání s podáváním MPFF, spojeno s vyšším relativním rizikem krvácení, a to 1,46 (1,10–1,93, $p = 0,008$), tj. proti placebo bylo riziko krvácení sníženo o třetinu.

Poslední z meta-analýz (30) hodnotila *veškeré publikované studie provedené s venofarmaky* a publikované v období let 1975–2009, pokud splňovaly kritéria pro zařazení do hodnocení, přičemž do jednotlivých studií vybraných do meta-analýzy bylo zařazeno celkem 1 010 pacientů. V meta-analýze se uvádí, že MPFF má ve srovnání s placebem nejvyšší efekt ($p < 0,00001$), ostatní hodnocené intervence mají efekt nižší, nicméně ale statisticky významně vyšší než placebo. Jedinou výjimkou byl diosmin v nemikronizované formě, u této lékové formy statisticky nevýznamný rozdíl oproti placebo prokázán nebyl.

e) Jaké závěry plynou z uvedeného rozboru pro klinickou praxi?

Závěry lze shrnout do několika bodů, všechny jsou náležitě dokumentovány. Jedinou neznámou je výsledek studie porovnávající efekt samotného diosminu s MPFF (23). Do doby odevzdání rukopisu výsledek zveřejněn nebyl.

- Pro mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci, tedy diosmin v kombinaci s hesperidinovou frakcí, byla prokázána nejširší účinnost v indikaci chronického žilního onemocnění (ve všech stadiích choroby, včetně bérčovými vředy).
- Dosud nejsou k dispozici údaje prokazující dostatečnou účinnost monokomponentních léčivých přípravků obsahujících léčivou látku diosmin, zejména však diosmin v nemikronizované formě.
- Léčivé přípravky obsahující diosmin nejsou terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky obsahujícími mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci.
- V současné době národní, evropské i americké doporučené postupy upřednostňují mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci jako jedinou terapii s dobrým průkazem účinku k terapii chronického žilního onemocnění, včetně bérčovými vředy.