

Zmírnění příznaků i projevů chronického žilního onemocnění všech stadií při užívání mikronizované purifikované flavonoidní frakce – metaanalýza 56 studií

MUDr. Zuzana Zafarová

Úvod

Systematický přehled literatury provedený k listopadu 2023 a metaanalýza prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií i nerandomizovaných studií s mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakcí (MPFF) v léčbě chronického žilního onemocnění (CHŽO) potvrdily zmírnění subjektivních příznaků i objektivních projevů u pacientů ve všech stadiích CHŽO.

Metaanalýza zahrnula 39 878 pacientů a doložila významné zmírnění intenzity příznaků, jako je bolest, pocit těžkých nohou, diskomfort, křeče, pocit otoku, pálení a parestezie. U velké části léčených došlo k úplnému vymizení těchto příznaků: bolest zcela ustoupila u 76,2 %, pocit těžkých nohou u 61,5 %, křeče u 80,5 %, diskomfort u 69,8 % a pocit pálení u 67,2 % léčených. Celková spokojenost pacientů s léčbou přesahovala 90 %. Z objektivních projevů byly hodnoceny otok, zarudnutí, vyhojení ulcus cruris a skóre klinické závažnosti (dle VCSS, z angl. venous clinical severity score). Zjištěno bylo významné zmenšení obvodu kotníku (-7,6 cm) a obvodu lýtky (-8,0 cm). K vyhojení bércevého vředu vedla MPFF u 48,9 % léčených, ke zlepšení jeho hojení u 73,4 %. Při jejím užívání také významně kleslo VCSS. Heterogenita studií byla často vysoká. Riziko zkreslení bylo identifikováno u 20 z 51 studií, které hodnotily subjektivní příznaky, a u 12 ze 33 studií, které hodnotily objektivní známky CHŽO. Podle analýz senzitivity ale celkové výsledky neovlivnily.

Vzhledem k dopadu CHŽO na kvalitu života (QoL) pacientů uvedené výsledky naznačují, že MPFF může díky zmírnění projevů a příznaků tohoto onemocnění QoL velmi příznivě ovlivnit, a to u všech stadií CHŽO.

Chronické žilní onemocnění

CHŽO je vysoce prevalentní progredující choroba, která je často lékaři podceňována. Podle klasifikace CEAP (Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology) se dělí do stadií: C0 (pouze subjektivní příznaky), C1 (teleangiektázie), C2 (varixy), C3 (otok), C4 (kožní změny), C5 (zavřený bércevý vřed) a C6 (otevřený bércevý vřed). Podle studie Vein Consult

Program, která proběhla ve 23 zemích Evropy, Asie a Latinské Ameriky, je celosvětová prevalence stadií C1–C6 63,7 % a stadií C3–C6 (definujících přítomnost chronické žilní insuficience) 25,9 %. CHŽO navíc často postihuje populaci v produktivním věku a vede ke ztrátě produktivity. Pracovní neschopnost z důvodu CHŽO uvádí 10,4 % pacientů s tímto onemocněním. Poslední epidemiologické studie navíc ukazují, že CHŽO je silným prediktorem celkové mortality a rizika kardiovaskulárních onemocnění, což je zřejmě dáno společnými patofyziologickými mechanismy rozvoje žilních a arteriálních chorob.

Rizikem je i progresse onemocnění. Podle studie Bonn Vein dojde u jedinců s C2 (varixy) k progresi do vyššího stadia CHŽO během 6,6 roku ve 30 % případů a podle Edinburgh Vein Study progreduje do vyššího stadia CHŽO každý rok 4,3 % pacientů. Přispívají k tomu rizikové faktory jako přibývající věk, ženské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza CHŽO, obezita, těhotenství či dlouhodobé stání.

Diagnóza CHŽO je stanovena na základě klinického obrazu a inkompetence nebo obstrukce žil dolních končetin, které lze neinvazivně potvrdit pomocí duplexní ultrasonografie.

Účel studie

Účinky farmakoterapie na projevy a příznaky CHŽO byly rozsáhlým způsobem hodnoceny u MPFF, a to v randomizovaných i observačních studiích. Na základě jejich výsledků dokládajících zmírnění subjektivních příznaků i objektivních známek onemocnění a zlepšení QoL pacientů je MPFF součástí mezinárodních doporučení pro léčbu CHŽO ve všech stadiích. Evropské žilní fórum (EVF) silně doporučuje MPFF v léčbě CHŽO u pacientů se zarudnutím dolních končetin, kožními změnami, otokem a bérceovým vředem. Také Evropská společnost cévních chirurgů (ESVS) uvádí MPFF ve svých doporučeních jako doplňující léčbu ke kompresi u pacientů s bérceovými vředy. Data o zmírnění objektivních projevů CHŽO při podávání MPFF jsou ale poměrně chudší a žádná metaanalýza dosud nehodnotila vliv MPFF na subjektivní i objektivní symptomy u všech stadií CHŽO společně.

Řeční autoři proto provedli systematický průzkum literatury a vyhledali prospektivní studie bez ohledu na design a stadium onemocnění, které podrobili metaanalýze s cílem zhodnotit vliv MPFF na příznaky i projevy CHŽO ze širší perspektivy. Výsledky byly publikovány v časopise *International Angiology* v prosinci 2025.

Metody

Systematický průzkum literatury byl proveden k listopadu 2023 podle kritérií PRISMA. Vyhledány byly všechny typy prospektivních studií, a to randomizované i nerandomizované (definované jako observační, kohortové kontrolované nebo s jediným ramenem). Podmínkou bylo hodnocení MPFF v dávce 1000 mg/den po dobu nejméně 1 měsíce u pacientů s CHŽO všech stadií. Zařazeni byli i pacienti, kteří podstoupili invazivní léčbu.

Pokud se týká subjektivních příznaků, byly primárními sledovanými parametry bolest, pocit těžkých nohou, diskomfort, křeče, pocit otoku dolních končetin a pocit pálení a sekundárními sledovanými parametry pruritus, únava a parestezie dolních končetin, celkové příznaky a procento pacientů spokojených s léčbou.

Z hlediska objektivních známek CHŽO byly jako primární sledované parametry hodnoceny otok (na základě obvodu kotníku, obvodu lýtka a objemu dolní části nohy), podíl pacientů s úplným vyhojením ulcus cruris nebo se zlepšeným hojením vředu, skóre zarudnutí/erytrocyanozy a skóre klinické závažnosti žilního onemocnění (VCSS).

Výsledky

Analyzované studie

Do metaanalýzy bylo zařazeno 56 studií zahrnujících 40 083 pacientů. Délka léčby byla 4 týdny až 12 měsíců. Jednalo se o 27 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) s 4 612 pacienty a 29 nerandomizovaných studií čítajících 35 471 pacientů léčených MPFF.

Subjektivní příznaky byly hodnoceny v 51 studiích zahrnujících 39 878 pacientů léčených MPFF, z nichž bylo 22 RCT. Objektivní projevy hodnotilo 33 studií čítajících 24 617 léčených MPFF, z nichž bylo 18 RCT.

Hodnocená populace

Etiologie CHŽO byla ve 26 studiích primární, ve 2 sekundární, ve 27 primární nebo sekundární a v 1 studii neuvedená. Podíl pacientů dle stadia CHŽO uvádí 31 studií (n = 23 136). Nejčastěji (téměř v 60 %) se jednalo o stadia C2 a C3. Velkou většinu zařazených (84,1 %) tvořily ženy, průměrný věk účastníků (dle 51 studií s 38 483 účastníky) byl 48,6 roku a průměrný BMI (dle dat z 11 studií s 12 950 účastníky) 26,3 kg/m².

Vliv MPFF na subjektivní příznaky CHŽO

Primární sledované parametry

Bolest hodnotilo 24 studií (n = 15 210 s MPFF). Léčba MPFF vedla k významnému zmírnění skóre bolesti (průměrná standardizovaná změna [SMC] -1,5, 95% CI -1,7 až -1,3, p < 0,001). Podíl pacientů s úplným vymizením bolesti na konci sledování byl hodnocen v 9 studiích (n = 8 449 s MPFF) a činil průměrně 76,2 % (95% CI 50,7–94,3 %, p < 0,001) (Obr. 1).

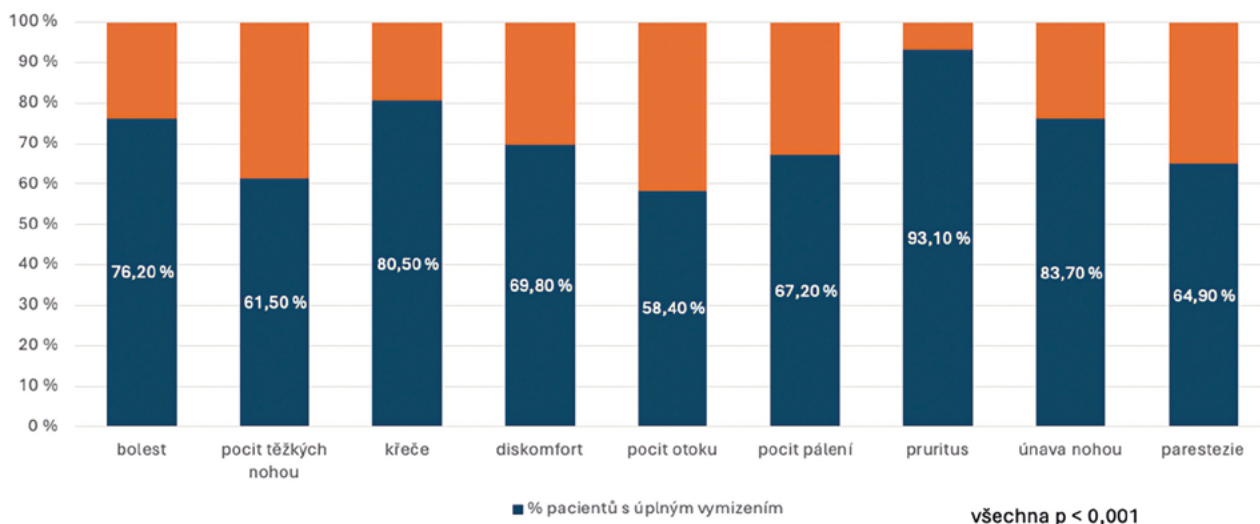
Pocit těžkých nohou byl sledovaným parametrem v 18 studiích (n = 11 451 s MPFF). MPFF prokázala významné snížení skóre intenzity pocitu těžkých nohou (SMC -1,7, 95% CI -2,0 až -1,4, p < 0,001). Úplné vymizení pocitu těžkých nohou, které hodnotilo 11 studií (n = 11 033 s MPFF), bylo zjištěno u 61,5 % léčených (95% CI 43,4–78,0 %, p < 0,001) (Obr. 1).

Křeče byly sledovány ve 13 studiích (n = 9 483 s MPFF). Léčba MPFF vedla k významnému snížení skóre křečí dolních končetin (SMC -1,2, 95% CI -1,4 až -1,0, p < 0,001). Podíl pacientů s úplným vymizením křečí byl hodnocen ve 12 studiích (n = 10 759 s MPFF) a činil průměrně 80,5 % (95% CI 64,2–92,7%, p < 0,001) (Obr. 1).

Diskomfort hodnocený ve 12 studiích (n = 6 922 s MPFF) se při podávání MPFF významně zmínil. SMC skóre diskomfortu činila průměrně -2,1 (95% CI -2,6 až -1,6, p < 0,001) a úplné vymizení diskomfortu podle 4 studií (n = 420 s MPFF) bylo zjištěno u 69,8 % pacientů (95% CI 48,9–87,1 %, p < 0,001) (Obr. 1).

Pocit otoku byl sledovaným parametrem ve 13 studiích (n = 5 870 s MPFF). Léčba MPFF vedla k významnému zmírnění inten-

Obr. 1. Procento pacientů s úplným vymizením jednotlivých subjektivních příznaků CHŽO při léčbě MPFF



Tab. 1. Vliv MPFF na zmírnění jednotlivých subjektivních příznaků CHŽO v metaanalýze 56 studií

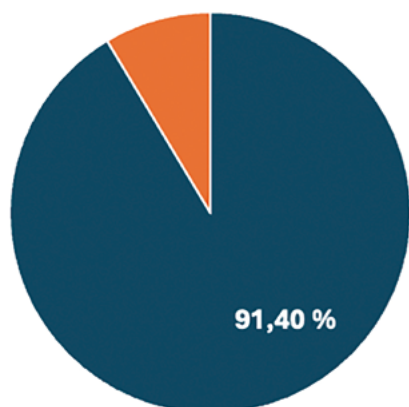
| Subjektivní příznaky | Typ studie | Počet studií | Počet pacientů | SMC (95% CI) | Hodnota p |
|---------------------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------|
| Primární sledované parametry | | | | | |
| Bolest | Celkem | 24 | 15 210 | -1,5 (-1,7 až -1,3) | < 0,001 (S) |
| | RCT | 8 | 2 613 | -1,9 (-2,2 až -1,6) | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 16 | 12 597 | -1,3 (-1,5 až -1,0) | < 0,001 (S) |
| Pocit těžkých nohou | Celkem | 18 | 11,451 | -1,7 (-2,0 až -1,4) | < 0,001 (S) |
| | RCT | 7 | 2 462 | -2,1 (-2,7 až -1,4) | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 11 | 8 989 | -1,6 (-1,8 až -1,3) | < 0,001 (S) |
| Křeče | Celkem | 13 | 9 483 | -1,2 (-1,4 až -1,0) | < 0,001 (S) |
| | RCT | 3 | 812 | -1,3 (-1,6 až -1,0) | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 10 | 8 671 | -1,2 (-1,5 až -0,9) | < 0,001 (S) |
| Diskomfort | Celkem | 12 | 6 922 | -2,1 (-2,6 až -1,6) | < 0,001 (S) |
| | RCT | 7 | 2 704 | -2,0 (-2,6 až -1,5) | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 5 | 4 218 | -2,1 (-3,1 až -1,2) | < 0,001 (S) |
| Pocit otoku | Celkem | 13 | 5 870 | -1,5 (-1,9 až -1,0) | < 0,001 (S) |
| | RCT | 3 | 171 | -2,0 (-2,8 až -1,1) | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 10 | 5 699 | -1,3 (-1,8 až -0,8) | < 0,001 (S) |
| Pálení | Celkem | 6 | 4 514 | -0,8 (-1,2 až -0,5) | < 0,001 (S) |
| | RCT | 2 | 119 | -1,4 (-1,7 až -1,2) | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 4 | 4 395 | -0,5 (-0,6 až -0,5) | < 0,001 (S) |
| Sekundární sledované parametry | | | | | |
| Pruritus | Celkem | 5 | 6 709 | -0,6 (-0,9 až -0,3) | < 0,001 (S) |
| Únava nohou | Celkem | 1 | 200 | N/A | N/A |
| Parestezie | Celkem | 6 | 7 337 | -0,9 (-1,1 až -0,6) | < 0,001 (S) |
| Celkové příznaky | Celkem | 7 | 3 800 | -1,6 (-2,1 až -1,2) | < 0,001 (S) |

CI – interval spolehlivosti; N/A – nehodí se; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; S – statisticky významné; SMC – standardizovaná průměrná změna

Tab. 2. Podíl pacientů s úplným vymizením jednotlivých subjektivních příznaků CHŽO při léčbě MPFF v metaanalýze 56 studií

| Subjektivní příznaky | Počet studií | Počet pacientů | Podíl pacientů s úplným vymizením (95% CI) | Hodnota p |
|----------------------|--------------|----------------|--|-------------|
| Bolest | 9 | 8 449 | 76,2 % (50,7–94,3) | < 0,001 (S) |
| Pocit těžkých nohou | 11 | 11 033 | 61,5 % (43,4–78,0) | < 0,001 (S) |
| Křeče | 12 | 10 759 | 80,5 % (64,2–92,7) | < 0,001 (S) |
| Diskomfort | 4 | 420 | 69,8 % (48,9–87,1) | < 0,001 (S) |
| Pocit otoku | 10 | 10 850 | 58,4 % (50,1–66,5) | < 0,001 (S) |
| Pálení | 3 | 365 | 67,2 % (49,9–82,4) | < 0,001 (S) |
| Pruritus | 2 | 55 | 93,1 % (67,5–100,0) | < 0,001 (S) |
| Únava nohou | 3 | 128 | 83,7 % (79,6–89,6) | < 0,001 (S) |
| Parestezie | 2 | 78 | 64,9 % (50,8–77,8) | < 0,001 (S) |

CI – interval spolehlivosti, S – statisticky významné

Obr. 2. Procento pacientů spokojených s léčbou MPFF

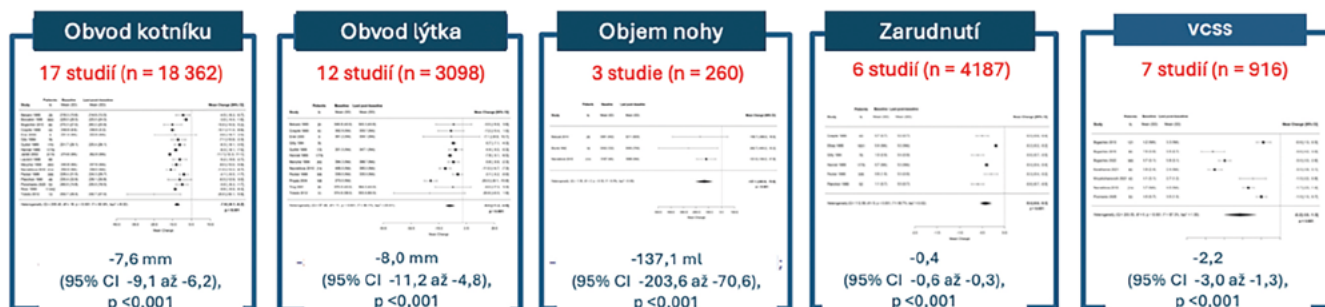
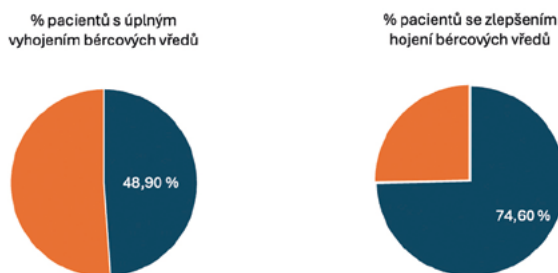
zity pocit otoku (SMC -1,5, 95% CI -1,9 až -1,0, $p < 0,001$). Podíl pacientů, u nichž pocit otoku do konce studie zcela odezněl, byl podle 10 studií ($n = 10 850$) 58,4 % (95% CI 50,1–66,5 %, $p < 0,001$) (Obr. 1).

Pocit pálení, který byl sledován v 6 studiích ($n = 4 514$ s MPFF), se rovněž při podávání MPFF významně zmírnil (SMC -0,8, 95% CI -1,2 až -0,5, $p < 0,001$). Úplného vymizení pocitu pálení bylo na základě 3 studií ($n = 365$ s MPFF) dosaženo u 67,2 % léčených (95% CI 49,9–82,4 %, $p < 0,001$). Tabulka 1 a tabulka 2 uvádějí přehled těchto dat včetně samostatných sdružených výsledků vypočítaných zvlášť pro RCT a zvlášť pro nerandomizované studie.

Sekundární sledované parametry

Pruritus dolních končetin byl podle skóre intenzity hodnocen v 5 nerandomizovaných studiích ($n = 6 709$ s MPFF). Léčba MPFF vedla k významnému snížení tohoto skóre (SMC -0,6, 95% CI -0,9 až -0,3, $p < 0,001$). K úplnému vymizení pruritu došlo podle jedné studie ($n = 55$ s MPFF) u 93,1 % léčených (95% CI 67,5–100 %, $p < 0,001$) (Obr. 1).

Únava nohou byla z pohledu zmírnění hodnocena v jediné studii s 200 pacienty, která ukázala snížení skóre o 0,4, ovšem bez směrodatné odchylky. Ve 3 studiích ($n = 128$ s MPFF) bylo ale sledováno úplné

Obr. 3. Vliv MPFF na zmírnění objektivních projevů CHŽO**Obr. 4.** Přínos MPFF na hojení bérceových vředů

vymizení únavy nohou, kterého bylo dosaženo u 83,7 % pacientů (95% CI 76,9–89,6 %, $p < 0,001$) (Obr. 1).

Parestázie byly dle skóre intenzity hodnoceny v 6 studiích ($n = 7337$ s MPFF). Léčba MPFF toto skóre významně zmírnila (SMC -0,9, 95% CI -1,1 až -0,6, $p < 0,001$) a k úplnému vymizení parestázií podle 2 studií ($n = 78$ s MPFF) vedla u 64,9 % pacientů (95% CI 50,8–77,8 %, $p < 0,001$) (Obr. 1).

Celkové příznaky CHŽO dle sdělení pacientů vyhodnocovalo 7 studií ($n = 3800$ s MPFF). Zjištěno bylo významné snížení intenzity celkového skóre příznaků při užívání MPFF (SMC -1,6, 95% CI -2,1 až -1,2, $p < 0,001$).

Spokojenost pacientů s léčbou MPFF byla sekundárním sledovaným parametrem v 15 studiích ($n = 24819$ s MPFF). Nejvyšší hodnocení v 9 studiích „dobrá“ nebo v 6 studiích velmi „spokojen/přínosná“ nebo „spokojen/přínosná“ uvedlo 91,4 % respondentů (95% CI 87,7–94,6 %, $p < 0,001$) (Obr. 2).

Tabulka 1 a tabulka 2 uvádějí přehled těchto dat, u některých sledovaných parametrů včetně samostatných sdružených výsledků vypočítaných zvláště pro RCT a zvláště pro nerandomizované studie.

Tab. 3. Vliv MPFF na zmírnění jednotlivých objektivních projevů CHŽO v metaanalýze 56 studií

| Objektivní projevy (Obr. 3) | Typ studie | Počet studií | Počet pacientů | Průměrná změna (95% CI) | Hodnota p |
|-----------------------------|------------|--------------|----------------|-----------------------------|-------------|
| Obvod kotníku | Celkem | 17 | 18 362 | -7,6 (-9,1 až -6,2) mm | < 0,001 (S) |
| | RCT | 10 | 1 368 | -6,9 (-8,8 až -5,0) mm | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 7 | 16 994 | -8,5 (-10,6 až -6,4) mm | < 0,001 (S) |
| Obvod lýtka | Celkem | 12 | 3 098 | -8,0 (-11,2 až -4,8) mm | < 0,001 (S) |
| | RCT | 5 | 424 | -5,8 (-7,0 až -4,5) mm | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 7 | 2 674 | -8,8 (-13,6 až -3,9) mm | < 0,001 (S) |
| Objem nohy | Celkem | 3 | 260 | -137,1 (-203,6 až -70,6) ml | < 0,001 (S) |
| Zarudnutí/erytrocyanoza | Celkem | 6 | 4 187 | -0,4 (-0,6 až -0,3) bodu | < 0,001 (S) |
| VCSS | Celkem | 7 | 916 | -2,2 (-3,0 až -1,3) bodu | < 0,001 (S) |
| | RCT | 3 | 234 | -1,8 (-3,5 až -0,1) bodu | 0,038 (S) |
| | ne RCT | 4 | 682 | -2,4 (-3,4 až -1,5) bodu | < 0,001 (S) |

CI – interval spolehlivosti; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; S – statisticky významné; VCSS – skóre klinické závažnosti žilního onemocnění

Analýzy senzitivity

Vysoké riziko zkeslení bylo identifikováno u 7 RCT a 13 nerandomizovaných studií. Analýzy senzitivity po vyřazení těchto studií ale neukázaly odlišné výsledky.

Vliv MPFF na objektivní projevy CHŽO

Otok byl v zařazených studiích hodnocen na základě některé ze 3 proměnných: obvod nohy na úrovni kotníku, obvod dolní části lýtka a objem nohy, resp. dolní části dolní končetiny. Délka léčby byla 4 týdny až 12 měsíců. Obvod kotníku byl měřen v 17 studiích ($n = 18362$ s MPFF). Během léčby MPFF došlo k průměrnému zmenšení o 7,6 mm (95% CI -9,1 až -6,2 mm, $p < 0,001$). Obvod lýtka sledovaný ve 12 studiích ($n = 3098$ s MPFF) snížila léčba MPFF průměrně o 8,0 mm (95% CI -11,2 až -4,8 mm, $p < 0,001$) a objem dolní části končetiny podle 3 studií ($n = 260$ s MPFF) o 137,1 ml (95% CI -203,6 až -70,6 ml, $p < 0,001$) (Obr. 3).

Hojení bérceových vředů sledovalo 8 studií ($n = 979$ s MPFF). Délka léčby byla od 2 do 6 měsíců. K úplnému vyhojení vředu do konce studie vedla MPFF u 48,9 % léčených (95% CI 30,3 až 67,8 %, $p < 0,001$). Zlepšení hojení vředů hodnotily 3 nerandomizované studie ($n = 459$ s MPFF) s délkou sledování 2 až 6 měsíců. Zlepšení bylo při léčbě MPFF popsáno u 74,6 % pacientů (95% CI 65,2 až 83,0 %, $p < 0,001$) (Obr. 4).

Zarudnutí a erytrocyanoza byly sledovaným parametrem v 6 studiích ($n = 4187$ s MPFF). Všechny používaly 4bodovou škálu a hodnotily léčbu samotnou MPFF po dobu 8 týdnů. Sdružená data ukázala pokles skóre průměrně o 0,4 bodu (95% CI -0,6 až -0,3 bodu, $p < 0,001$) (Obr. 3).

INZERCE

Tab. 4. Podíl pacientů s úplným vyhojením nebo zlepšením hojení bércových vředů při léčbě MPFF v metaanalýze 56 studií

| Efekt | Typ studie | Počet studií | Počet pacientů | Podíl pacientů (95% CI) | Hodnota p |
|---------------------------------|------------|--------------|----------------|-------------------------|-------------|
| Úplné vyhojení bércového vředu | Celkem | 8 | 979 | 48,9 % (30,3–67,8) | < 0,001 (S) |
| | RCT | 5 | 658 | 60,5 % (40,3–78,9) | < 0,001 (S) |
| | ne RCT | 3 | 321 | 29,3 % (6,3–60,5) | < 0,001 (S) |
| Zlepšení hojení bércového vředu | Celkem | 3 | 459 | 74,6 % (65,2–83,0) | < 0,001 (S) |

CI – interval spolehlivosti; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; S – statisticky významné

VCSS bylo hodnoceno v 7 studiích (n = 916 s MPFF). Zařazení do nich byli pacienti s CHŽO stadií C2–C6 a délka léčby byla 4 týdny až 6 měsíců. Ve 3 studiích pacienti podstoupili žilní intervenční zákrok. Sdružené výsledky ukázaly pokles VCSS průměrně o 2,2 bodu (95% CI -3,0 až -1,3 bodu, p < 0,001) (Obr. 3).

Tabulka 3 a tabulka 4 uvádějí přehled těchto dat, u některých parametrů včetně samostatných sdružených výsledků vypočítaných zvlášť pro RCT a zvlášť pro nerandomizované studie.

Analýzy senzitivity

Vysoké riziko zkreslení bylo zjištěno u 5 RCT a 7 nerandomizovaných studií. Analýzy senzitivity uvedené výsledky nezměnily.

LITERATURA

1. Nicolaides A, Lobastov K, Mansilha A, et al. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction on venous symptoms and signs in patients at all stages of chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis, Part I: symptoms, Int Angiol. 2025 Dec;44(6):445-468.

Závěr

Velká metaanalýza randomizovaných i nerandomizovaných prospektivních studií s MPFF v léčbě CHŽO všech stadií ukázala, že tato perorální léčba v dávce 1000 mg/den významně zmírňuje subjektivní příznaky i objektivní projevy CHŽO a u značné části pacientů vede k jejich úplnému vymizení. Přes 90 % pacientů vyjádřilo spokojenost s léčbou MPFF. Jde o potvrzení symptomatického zlepšení, ale i o robustní důkazy o příznivém vlivu MPFF přidané ke standardní terapii na zmírnění objektivních známek CHŽO – otoku dolních končetin, kožních změn a hojení bércových vředů. Tyto výsledky jsou platné u širokého spektra pacientů s CHŽO jak v podmínkách kontrolovaných studií, tak v observačních studiích z reálné praxe.

2. Nicolaides A, Lobastov K, Mansilha A, et al. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction on venous symptoms and signs in patients at all stages of chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis. Part II: signs. Int Angiol. 2025 Dec;44(6):469-485.

INZERCE