

Chronická žilní onemocnění – nutnost přesnější diferenciací stavů k určení optimálního způsobu léčby – editorial

Debora Karetová

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Komentář k | Editorial on

Hnátek L. Terapeutický potenciál mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF) diosminu a hesperidinu v rámci léčby chronického žilního onemocnění. Vnitř Lék 2014; 61(9): 807–814.

Článek cévního chirurga Lukáše Hnátky se věnuje do jisté míry překvapivě zejména konzervativní léčbě chronických onemocnění povrchových žil [1]. Je zaměřen především na postavení mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF) – směsi diosminu a flavonoidů, v kontextu vloni publikovaných nových Doporučení pro léčbu žilních chorob [2]. Tato doporučení jsou společným dokumentem několika mezinárodních odborných společností (International Union of Angiology, Central European Vascular Forum, The European Venous Forum, The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust UK a Union Internationale de Phlebologie) a vyšla jako inovace doporučení předešlých z roku 2008. Je logické, že se autor v rámci přehledu konzervativní léčby věnuje převážně MPFF (Detralex®), protože i v těchto doporučeních byla kvalitní důkazů o prospěšnosti působení tohoto léku vyhodnocena nejvýše. Toto venofarmakum má nejvíce dat o redukci symptomů žilních nemocí a prospěšnosti při hojení bércových vředů, jak autor v článku dokládá.

Abychom se mohli lépe orientovat ve škále žilních patologií a následně vyvodit, koho a jakými prostředky optimálně léčit, je nutno sjednotit terminologii. V posledních letech došlo jak ke změně názvosloví pro onemocnění žil, tak také k prudkému rozvoji léčebných metod. Zatímco nejstarší zažitý termín – chronická žilní insuficience – se patofyziologicky pojil s refluxem, dnes již je jasné, že spektrum onemocnění žil končetin je širší. Začneme tedy definicemi.

Chronické venózní postižení (chronic venous disorder – CVD) zahrnuje jakoukoliv morfologickou nebo funkční abnormalitu žilního systému. **Chronické onemocnění žil** (chronic venous disease, opět však obvykle v anglosaské literatuře označované stejnou zkratkou – CVD) pak říká, že nemocný má dlouhodobé potíže nebo manifestní změny na končetinách ve vazbě na morfologickou nebo funkční abnormalitu systému povrchových nebo hlubokých žil. Jinými slovy lze říci, že chronické

venózní postižení může dospět do chronické venózní nemoci. Subtypem je **chronická venózní nedostatečnost nebo insuficience** (chronic venous insufficiency – CVI), která signalizuje již pokročilý stav s klinickými projevy v podobě žilních otoků, kožních změn nebo dokonce ulcerací (tedy klinická stadia C3–C6 dle mezinárodní klasifikace onemocnění povrchových žil „CEAP“). Příčinou tohoto stavu může být nejen reflux, ať již v povrchovém nebo hlubokém žilním řečišti, ale CVI vzniká typicky i v případě posttrombotické obstrukce hlubokých žil, Mayova-Thurnerova syndromu, při těžší obezitě nebo selhání svalové pumpy lýtky (u řady neurologických, ortopedických nebo revmatologických chorob). Vyústěním různých patologických mechanismů vedoucích k CVI je alterace žilní drenáže končetiny a vznik **žilní hypertenze**. To, co se snažíme léčebně eliminovat nebo alespoň zmírnit, je zejména žilní hypertenze a její následky. Zatímco o arteriální hypertenzi jsou desítky seminářů ročně, jsem si jista, že o intervenci žilní hypertenze slyší lékaři sporadicky.

Jak často se chronická žilní onemocnění v populaci vyskytují?

Nejčastěji jsou citované epidemiologické studie z Edinburghu a Bonnu. Edinburgh Vein Study zjistila přítomnost varixů a kožních změn v populaci 1 566 subjektů ve věku 18–64 let u 40 % mužů a 32 % žen. Ve stadiu žilní insuficience bylo 9 % mužů a 7 % žen, naopak více než 80 % vyšetřených mělo venektazie nebo drobné retikulární varixy (stadium C1–C2). Roční incidence vzniku refluxu při dlouhodobém sledování byla 1 % ročně a po 13letém longitudinálním sledování se reflux vyskytoval u 12,7 % vyšetřených [3]. Bonn Vein Study cílila opět na zjištění distribuce klinických známek choroby (také dle CEAP klasifikace) a určení přítomnosti refluxu – u 3 072 jedinců ve věku 18–79 let [4]. I zde byl zjištěn výskyt nejčastější kategorie C1 (v 59 %); stadium C2 (varixy) bylo vyjádřeno u 14,3 %, C3 (edém) u 13,5 %,

C4 (kožní změny) u 2,9 %, C5 + C6 (vřed zhojený nebo aktivní) u 0,7 %. Reflux byl zjištěn v 35,3 % případů. Do kategorie C0 (žádné viditelné žilní abnormality, nicméně potíže svědčící pro jejich žilní původ) připadlo 9,6 % vyšetřených.

Obě studie dokládají vysokou prevalenci i incidenci různých forem CVD i žilního refluxu u dospělé populace (zajímavé však je, že se významně liší anglická a německá studie v určení výskytu refluxu). Celkově však je zřejmé, že distenze žil, tedy přítomnost morfologické patologie, nemusí být vždy provázena refluxem ani žilní hypertenzí. Ta bývá vyjádřena především u rozsáhlých varixů, v přítomnosti výrazného refluxu (zejména kombinovaného – v oblasti povrchového i hlubokého žilního systému) a u posttrombotických stavů. Právě nemocní, kteří překonali hlubokou žilní trombózu, která ani standardní léčbou nevedla ke kompletní rekanalizaci žil, nebo v souvislosti s ní mají významný reflux v hlubokém systému žil, mají nejtěžší formy žilní hypertenze. I po správně vedené léčbě akutní žilní trombózy vzniká totiž jistá míra posttrombotického syndromu u 10–40 % nemocných, přičemž o těžší formy se jedná v 5–10 %.

Pokud se zamyslíme nad výše uvedenými čísly, nabízí se myšlenka, že většina populace má nějakou formu onemocnění povrchových žil, minimálně jejich distenzi, tedy tzv. metličky (až 80 %) a malá část má naopak potíže suspektní z žilní etiologie, aniž by viditelné změny měla (asi 10 %). Je tedy 90 % populace určeno k léčbě žilní nemocí? Jistě by výrobci kompresních pomůcek, přístrojů k eliminaci končetiny a venoaktivních léků nad tímto číslem zajásali. Je ale jisté, že všechny takto postižené léčit nelze, a ani to z medicínského hlediska nepotřebují.

Koho a jakými prostředky reálně však léčit?

Problém určení tíže chronického žilního onemocnění zde existuje. Nejen proto, že kvantifikace žilní hypertenze je problematická, ale ani rozbor potíží není vždy snadný. Nemocní přicházejí do ordinací nejčastěji pro bolest a otok dolní končetiny, část pak z důvodů neurčitých dysestezií nebo z důvodů kosmetických. Zde je důležitá role internisty – angiologa, aby diferenciatně diagnosticky otok vyhodnotil, stejně tak typ bolesti. Jistou potíží v hodnocení významnosti chronických žilních chorob je známý fakt, že míra potíží nekoreluje s rozsahem viditelných změn. Příkladem mohou být muži s kmenovými varixy, málokdy přicházející do ambulance z vlastního popudu. Stejně tak ženy s polymorfními obtížemi a minimálním patologickým nálezem, u nichž pak nebývá zřejmé, jestli obtíže jsou skutečně žilního původu nebo zda se domáhají vyšetření z kosmetických důvodů.

Pokud bychom navíc cílili na prevenci vzniku onemocnění povrchových žil, stejně jak se snažíme u ostatních chorob v populaci, je prakticky nemožné vyslovit, jaká zásadní preventivní opatření by mohla být přijata, aby žilní patologie nevznikla. Přitom známe hlavní rizikové faktory vzniku varixů: **věk, ženské pohlaví** (ale ne

ve všech studiích je vyjádřeno jednoznačně), **dědičnost, obezita, vyšší tělesná výška, těhotenství** (a obecně vliv hormonů) a **vlivy životosprávy resp. profese, případně dietních zvyklostí**. Nemocným tedy lze radit, aby měli přiměřenou hmotnost (obezita je faktorem vzniku a progresu onemocnění), udržovali svalovou lýtkovou pumpu aktivní (chůzí, vhodnými sporty jako je plavání, cyklistika) a v případě možnosti relaxace realizovali elevaci končetin. Jiné faktory (rodinou zátěž, pohlaví nebo tělesnou výšku) změnit nemohou. Předky si lepší nevybereme. Ani profesní zátěž nelze většinou eliminovat.

Symptomatické nemocné s chronickou žilní nemocí samozřejmě léčíme. Máme ale vyhledávat a léčit i asymptomatické nemocné s žilním postižením? Víme, že kromě postupné progresu nemoci do stadia nevratných kožních změn a vzniku recidivujících, často až invalidizujících vředů žilní etiologie, se mohou varixy akutně komplikovat i krvácením, vznikem trombózy v oblasti varikozity? Léčba dosud nekomplikovaných, ale rozsáhlých varikozit není běžná, ale měli bychom k ní přistupovat častěji a včas.

V léčbě začínáme zejména opatřeními ke **změně životosprávy** (často s marnou snahou o redukci hmotnosti), **kompresní léčbou** (s větší adhezí k ní v posledních letech při zlepšení kvality a estetických vlastností punčoch), **medikamentózní léčbou** (s proěřeným pozitivním působením pouze několika léků). U rozsáhlých stavů, případně s trvajícím potížením při zavedené konzervativní léčbě, přistupujeme k různým metodám **intervenční eliminace refluxu** u varixů a insuficentních perforátorů (od klasických chirurgických metod po rozvíjející se metody endovaskulární termické či laserové ablace, včetně technik sklerotizačních). Nejsme často schopni vyřešit reflux v systému hlubokých žil, ani reziduální omezení toku po trombóze.

Jaká je role venofarmaka v současné léčbě?

Pokud bychom měli krátce shrnout účinek venoaktivních látek, pak většina z nich se opírá o průkaz zvýšení tonu žilní stěny různými mechanismy a protizánětlivé působení. Změny v hemodynamice velkých žil se přenášejí do mikrocirkulace – kapiláry jsou elongované a vinuté, dochází k poškození jejich endotelií s následnou zvýšenou permeabilitou a menším zpětným návratem intravaskulárně, při zvýšeném tlaku v oblasti venul. Edém je dán extravazací nejen tekutiny, ale i makromolekul proteinů a dokonce erytrocytů a leukocytů, přispívá k němu i alterace lymfatické sítě a porucha nervové regulace. Adheze a aktivace leukocytů vede k uvolnění mediátorů zánětu a proteolytických enzymů, k okluzi kapilár dochází aktivovanými leukocyty, trombocyty i erytrocyty – tvoří se mikrotromby, což dále zhoršuje nutrici tkáně.

Antioxidační působení flavonoidů je zkoumáno nejen ve flebologii, ale i v onkologii nebo revmatologii. Složitější kapitolou je potlačení jednotlivých fází sterilního zánětu ve stěně žilní a v mikrocirkulaci. Jde např. o působení venofarmak na **snížení adheze leukocytů** inhi-

bicí uvolnění vazoadhezivních molekul. **Úprava kapilární hyperpermeability** vedoucí k otoku je dalším cílem působení venoaktivních léků. Zde je mechanismus jejího vzniku daný pravděpodobně nejen zvýšenou nitrožilní tenzí, ale i vyšší propustností zánětem změněné cévní stěny. Na této úrovni působí venofarmaka také **zlepšením lymfatické drenáže** intersticia, která je omezena zejména v pokročilejších fázích choroby a může být medikamentózně urychlena. Dalším účinkem venoaktivních léků je **snížení krevní viskozity a agregability erytrocytů**, jejímž cílem je úprava kapilární perfuze. Velmi důležitou součástí léčby je **potlačení bolesti žilní etiologie**, která je daná drážděním nociceptorů sympatických C vláken při zánětu. Strategie minimalizující diskomfort nebo dokonce bolest je důležitou rolí venoaktivní medikace, dokonce i v klinicky málo vyjádřených stavech postižení.

Otázkou je, zda výše popsaná příznivá působení venoaktivních léků mohou zásadně zabránit progresi deteriorace žilní stěny v čase a vývoji následných změn v oblasti intersticia (pokud např. trvá reflux). Jestli tedy jejich podávání pouze ovlivňuje symptomy a mírní již přítomné změny, nebo by mohly bránit progresi nemoci.

Velikost a spektrum účinků jednotlivých léků je často obtížné ve flebologii jak zjistit, tak kvantifikovat. Proto také jsou parametry hodnocení účinnosti léků ve studiích (endpointy) ve srovnání např. s kardiologickými studiemi méně specifické, měkké – jako příklad lze uvést přesně vyčíslitelné sledování kardiiovaskulární mortality/morbidoty oproti změnám kvality života, byť určené např. pomocí standardizovaných dotazníků nebo škál bolesti. V takovýchto studiích, v nichž sledujeme „měkká data“, tedy subjektivní změny stavu, navíc nutno počítat s významným placebo efektem. Důležité je proto se opírat zejména o výsledky dostupných randomizovaných a zaslepených studií, sledujících zejména měřitelné veličiny – např. volumetricky kvantifikovatelné změny velikosti edému končetiny, regresi stanovitelných hladin působků zúčastněných v procesu zánětu, dobu do zhojení žilního vředu při jinak standardizované léčbě, tenzi transkutánního kyslíku v místě kožních změn apod. Na základě dat z tohoto typu studií lze konstatovat, že např. ve farmakoterapii bérkových vředů (měřeno zlepšením hojení), kromě MPFF diosminu s hesperidinem, prokázaly pozitivní působení i sulodexid a kdysi i pentoxifylin.

Chronické žilní choroby jsou v ordinaci lékaře častým onemocněním, mnohdy ale jde o náhodný nálezn. Stejně jako u řady jiných onemocnění i zde platí, že většina pacientů očekává předpis farmaka, které jeho problém vyřeší, a velmi neradi přistupují na doporučení zlepšení životosprávy. Lékař ve všech fázích nemoci by měl zahájit opatření spadající do tzv. konzervativní léčby, poučit nemocného o principech léčby, vhodnosti

kompresivní terapie, a ke zmírnění obtíží vybrat z plejády léků účinné venofarmakum. Po čase by měl také zkontrolovat, zda pacient má na léčbu příznivou reakci. Současně musí posoudit rozsah viditelných změn a míru obtíží, trvajících i přes zavedenou léčbu, které určují, zda je vhodné odeslání ke specialistovi. Na jednu stranu nelze, aby každý nemocný s jednotlivým varixem byl vyšetřen cévním specialistou, na druhou stranu není možné říci, že jde o degenerativní, v určitém věku běžné onemocnění, bez možnosti ovlivnění.

Rozsáhlé nebo jinak komplikované varixy (např. s časovými záněty/trombózou) je lépe řešit s rozmyslem včas, v předstihu před jinými výkony, u kterých by mohly situaci pak komplikovat (např. před náhradami kloubů). Je dobré sledovat při chronickém žilním onemocnění vývoj kožních změn v čase a bránit vzniku bérkových vředů, které svědčí o tom, že nemocný buď o svých problémech včas s lékařem nemluvil, nebo také lze říci, že nikdy nebyl řádně celkově vyšetřen. Léčba žilních ulcerací je ekonomicky náročná a u starých, málo mobilních nemocných celkově svízelná. Tradiční chirurgické metody i novější intervence jsou indikovány v případě varikozity a současného refluxu, u lehčích stavů při nedostatečné léčebné odezvě na konzervativní léčbu, a vždy při rozvíjejících se projevech žilní insuficience a jiných komplikacích (krvácení z varixů apod). Ale i po výkonech na žilním systému se nemocný ke svému lékaři vrací a recidivu stavu nelze vyloučit. Riziko recidivy však neopravňuje k terapeutickému nihilizmu. Bohužel, kromě prevence vzniku žilní trombózy ve známých situacích, kterou bráníme vzniku event. posttrombotického syndromu, nejsme schopni vzniku chronických žilních onemocnění primárně zcela zabránit.

Literatura

1. Hnátek L. Terapeutický potenciál mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF) diosminu a hesperidinu v rámci léčby chronického žilního onemocnění. Vnitř Lék 2014; 61(9): 807–814.
2. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Int Angiol 2014; 33(2): 87–208.
3. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ et al. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014; 48(2): 208–214.
4. Maurins U, Hoffmann BH, Lösch C et al. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population – results from the Bonn Vein Study, Germany. J Vasc Surg 2008; 48(3): 680–687.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

✉ dkare@lf1.cuni.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 12. 9. 2014