

Moderní léčba chronického žilního onemocnění

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika kardiologická LF UP a FN Olomouc

Chronickým žilním onemocněním nazýváme jakékoliv dlouhodobé morfologické a funkční změny žilního systému provázené subjektivními potížemi a/nebo klinickými známkami, které vyžadují vyšetření a/nebo léčbu. Racionální léčbou je komprese a operační odstranění insuficientních žilních segmentů s ultrazvukem prokázaným refluxem. Přitom není podstatné, zda klasickou operací, sklerotizací nebo některou z miniinvazivních endovaskulárních metod. Venofarmaka ulevují od žilních symptomů a zmenšují žilní otoky dolních končetin, měly by však být vždy používány spolu s kompresí. Nejlepší léčbou žilních bércových vředů je komprese III. stupně a lokální ošetřování, pokud nelze chirurgicky odstranit insuficientní epifasciální žíly (zejména safény) a perforátory. U chronických nebo větších vředů lze kompresivní léčbu a lokální ošetřování účinně podpořit farmakoterapií pentoxifylinem nebo MPFF.

Klíčová slova: kompresivní léčba, farmakoterapie, chirurgická léčba, sklerotizace, endovenózní termální ablace.

Modern treatment of chronic venous disease

Chronic venous disease refers to any long-term morphological and functional changes in the venous system accompanied by symptoms and/or clinical signs that require examination and/or treatment. Rational therapy is compression and surgical removal of insufficient venous segments with ultrasound-demonstrated reflux. Whether it is achieved with classic surgery, sclerotization, or some of the mini-invasive endovascular methods is not of importance. Venous pharmacotherapy relieves venous symptoms and reduces venous oedema of the lower limbs; however, it should always be used along with compression. The best management for venous leg ulcers is class 3 compression and local treatment unless insufficient epifascial veins (the saphenous veins in particular) and perforators can be removed surgically. In chronic or large ulcers, compression therapy and local treatment can be effectively supported by pharmacotherapy with pentoxifylline or MPFF.

Key words: compression therapy, pharmacotherapy, surgical treatment, sclerotization, endovenous thermal ablation.

Dermatol. praxi 2013; 7(1): 21–25

Úvod

Chronickým žilním onemocněním nazýváme jakékoliv dlouhodobé morfologické a funkční změny žilního systému provázené subjektivními potížemi a/nebo klinickými známkami, které vyžadují vyšetření a/nebo léčbu. Nejčastěji se jedná o primární, idiopatické žilní onemocnění (70–80%), méně často o sekundární postižení žil traumatem nebo trombózou (18–25%) a nejvzácnější jsou vrozené žilní anomálie (1–3%) (1). Jedná se o typické žilní onemocnění dolních končetin, ale vzácně se s ním můžeme setkat i na horních končetinách.

Časná stadia chronického žilního onemocnění (C1 a C2 dle CEAP klasifikace) se projevují nekomplikovanými varixy dolních končetin (telangiektazie, retikulární žíly a uzlové varixy) a otoky kolem kotníků (mírné otoky podle Rutherfordovy

stratifikace). **Pozdní, pokročilá stadia chronického žilního onemocnění (C3–C6 dle CEAP klasifikace)** zahrnují výrazné otoky dolních končetin sahající do půli bérce nebo až po koleno (středně těžké a těžké otoky podle Rutherfordovy stratifikace (2, 3) a trofické komplikace žilní insuficience na kůži a v podkoží (pigmentace, lipodermatoskleróza, fibróza, floriidní nebo zhojený žilní bércový vřed). Termín **chronická žilní insuficience (C4–C6 dle CEAP klasifikace)** označuje žilní onemocnění s trofickými změnami kůže a podkoží (4–6). Klinikou klasifikaci založenou na objektivních klinických známkách chronického žilního onemocnění (třídy C0–C6) přehledně ukazuje tabulka 1. Třidu klinické klasifikace lze ještě doplnit písmeny A a S podle toho, zda je končetina asymptomatická (A) nebo symptomatická (S).

Léčba chronického žilního onemocnění

V terapii chronického žilního onemocnění lze použít **konzervativní léčbu** (režimová opatření, redukce tělesné hmotnosti, komprese, farmakoterapie, lokální léčba kožních defektů), **skleroterapii (klasická kompresivní sklerotizace, pěnová kompresivní sklerotizace), operační léčbu a endovenózní termální okluzi (laserová a radiofrekvenční)**. Skleroterapie, chirurgická a endovenózní léčba jsou v léčbě varixů mnohem efektivnější než konzervativní terapie, která ovlivňuje pouze symptomy, ale vlastní onemocnění, tedy ambulantní žilní hypertenzi, neřeší. **Pouze intervenční léčba je schopná zrušit žilní reflux a eliminovat tak žilní hypertenzi.** I malé varixy, které působí svému nositeli potíže, jsou často

Tabulka 1. Klinická klasifikace chronického žilního onemocnění (CEAP klasifikace, 1995, 2004) (4, 5)

Třída klinické klasifikace	Klinické hodnocení dolních končetin
Třída 0 (C0)	žádné viditelné nebo hmatné známky žilního onemocnění (pouze žilní symptomy, subjektivní potíže vyvolané žilním onemocněním)
Třída 1 (C1)	telangiektazie a/nebo retikulární žíly (varixy)
Třída 2 (C2)	uzlové varixy
Třída 3 (C3)	varixy a žilní otoky dolních končetin (výrazné otoky dolních končetin sahající od poloviny bérce až po koleno)
Třída 4 (C4) má 2 podtřídy: Podtřída 4a (C4a) Podtřída 4b (C4b)	kožní změny vyvolané žilním onemocněním: a) pigmentace, žilní ekzém nebo oboje b) lipodermatoskleróza, atrophie blanche nebo oboje
Třída 5 (C5)	kožní změny (třída 4) a vyhojený žilní bércový vřed
Třída 6 (C6)	kožní změny (třída 4) a floriidní žilní bércový vřed

více než kosmetickou záležitostí, protože za nimi může být ukrytý závažný reflux v povrchovém žilním systému (safény a jejich přítoky). Jsou jen jakousi pomyslnou špičkou ledovce. Tento důležitý fakt musí mít na mysli každý lékař, který plánuje intervenční léčbu varixů, ať už klasickou operaci, endovenózně nebo „jenom“ sklerotizaci. **Každé operační intervenci na žilách dolních končetin musí vždy předcházet vyšetření duplexní sonografií (tzv. ultrazvukové mapování refluxu a obstrukce v žilním systému).**

I. Léčba časných stadií chronického žilního onemocnění (C1 a C2 dle CEAP klasifikace)

Pacienti s nekomplikovanými varixy vyhledávají lékaře pro různé **obtíže spojené s žilním onemocněním (žilní symptomy) nebo z kosmetických důvodů**. Jde převážně o ženy. Ne všichni symptomatictí pacienti jsou si vědomi žilního původu svých subjektivních potíží. Mezi typické žilní symptomy patří tíha v dolních končetinách, bolesti nebo citlivost v průběhu povrchových žil, svědění, pálení, neklidné dolní končetiny a noční křeče. Potíže ustupují při chůzi a elevaci dolních končetin, u žen se zhoršují během menstruace, v těhotenství nebo při užívání hormonální antikoncepce/substitute. Naproti tomu bolesti tepenného původu vznikají během chůze a při elevaci končetin vleže, ustupují po zastavení nebo svěšením nohou z postele. Bolesti kloubů, zejména kolen, se také zhoršují chůzí, přetrvávají však i v klidu a v noci budí pacienta ze spaní. Přehled současných doporučení pro diagnostiku a léčbu časných stadií chronického žilního onemocnění ukazuje tabulka 2.

Telangiektázie (metličky, pavoučkové žíly, nítovité žíly, intradermální varixy)

Jde o soutok dilatovaných intradermálních žilek širokých méně než 1 mm. Asymptomatické metličky jsou jen zřídka spojené s insuficiencí safén, proto můžeme přikročit ke sklerotizaci bez předchozího ultrazvukového vyšetření. Naopak metličky spojené s žilními symptomy a/nebo s výraznějšími otoky jsou provázené refluxem v povrchových nebo hlubokých žilách, který nemusí být při klinickém vyšetření patrný. Tito pacienti musí být vždy vyšetřeni ultrazvukem, protože sklerotizace pavoučkových žil bez chirurgické léčby žilního refluxu v safénách rychle vede k recidivě a nepříznivému kosmetickému efektu. Metličky v kůži trvale proliferyjí a mají tendenci se s věkem zhoršovat a rozšiřovat, proto vyžadují celoživotní péči zaměřenou proti jejich progresi (komprese a sklerotizace).

Tabulka 2. Doporučení pro diagnostiku a léčbu časných stadií chronického žilního onemocnění (podle SVS a AVF, 2011)

	Stupeň doporučení a úroveň důkazů
Pro diagnostiku je nutná úplná anamnéza a podrobné fyzikální vyšetření, doplněné barevnou duplexní sonografií	1A
Primární léčbou symptomatických varixů je komprese, pokud nelze onemocnění řešit ablací safény/safén	2C 1B
Pro léčbu insuficientní velké safény je doporučována spíše endovenózní termální okluze (RF nebo laserová) než limitovaný striping od třísla ke kolenu	1B
Pro léčbu varikózních přítoků safén (nekmenových varixů) je doporučována flebektomie a sklerotizace	1B
Pěnová sklerotizace je navrhována jako léčba volby insuficientních safén	2C
Selektivní léčba insuficientních perforátorů u pacientů s prostými varixy (C1 a C2 dle CEAP) se nedoporučuje	1B
SVS – Society of Vascular Surgery	(Gloviczki, 2011)
AVF – American Venous Forum	
Stupeň doporučení: 1 – prospěch jasně převažuje nad riziky, náklady a cenou 2 – prospěch je v rovnováze s riziky a náklady	
Úroveň dostupných důkazů má vysokou (A), střední (B) nebo nízkou až velmi nízkou (C) kvalitu	

Retikulární žíly (modré žíly, subdermální varixy, venulektázie) a uzlové varixy

Retikulární žíly jsou namodralé klikaté podkožní žíly široké 1–3 mm. Uzlové varixy jsou podkožní dilatované žíly, které jsou vestoje širší než 3 mm. Patofyziologickým podkladem vzniku retikulárních a uzlových varixů je **ambulantní žilní hypertenze**. Její nejčastější příčinou je reflux na inkompetentních žilních chlopních. Vestoje dosahuje žilní tlak na dorzu nohy poměrně vysokých hodnot (90–100 mmHg). Během chůze žilně-svalová pumpa na zdravé dolní končetině rychle a výrazně sníží žilní tlak (na hodnoty 15–25 mmHg), zatímco při inkompetenci žilních chlopní žilní tlak klesá pomaleji a málo (na hodnoty 60–70 mmHg), vzniká ambulantní žilní hypertenze, která je příčinou všech klinických projevů chronického žilního onemocnění, včetně kožních změn a defektů. Nejčastějším zdrojem žilní hypertenze je reflux v povrchovém žilním systému. Asi v 70 % případů to bývá velká saféna a v 15–20 % malá saféna, ale primárně může reflux vznikat také v hlubokém žilním systému (potrombotické změny) a v perforátorech (primárně insuficientní perforátory). Před každou operací podkožních varixů musí být zdroj ambulantní žilní hypertenze identifikován ultrazvukovým vyšetřením.

Ke zrušení refluxu v povrchových žilách lze v současné době použít klasickou operaci (ligace a krosektomie v junkci a striping kmene safény), endovenózní termální okluzi safény (radiofrekvenční a laserová), nebo chemickou okluzi (klasická a pěnová sklerotizace).

Konzervativní léčba

I v časných stadiích chronického žilního onemocnění bychom měli dát přednost operační léčbě, pokud jsou varixy spojené se subjektivními potížemi a při ultrazvukovém mapování žilního systému prokážeme reflux v safénách (kmenové varixy) (1B). Pokud je reflux omezen na varikózní přítoky safén (nekmenové varixy), intradermální žíly (metličky) nebo pokud si nemocný nepřeje operaci, můžeme zahájit konzervativní léčbu (2B), ale spíše je doporučována vpichová flebektomie či sklerotizace (1B).

Kompresivní punčochy jsou nejúčinnější formou konzervativní terapie, ale z mnoha důvodů je někdy nelze použít. Bývají to problémy s nasazováním (svalová slabost, artróza nebo artritida kloubů na DK, onemocnění páteře), obezita, kontaktní dermatitida, citlivá a fragilní kůže, koexistující závažné tepenné onemocnění dolních končetin nebo neochota a neschopnost kompresivní punčochy pravidelně používat. Podle některých údajů to je až 50 % pacientů (7). Mnoho pacientů po kratším nebo delším nošení punčochy z různých důvodů odkládá, další je nosí nepravdělně. Důvodem je většinou těsnost a přílišné stahování končetiny nebo teplo a nepříjemné pocity pod punčochou. Tyto důvody odrazují od nošení komprese zejména v teplých měsících. Tady bychom měli u symptomatických pacientů nošení komprese alespoň částečně nahrazovat pravidelným užíváním venofarmak.

Kompresivní punčochy zlepšují žilní hemodynamiku během ortostázy a na noc je potřebné je odkládat. Elastická komprese je dostupná

v široké škále kompresních tlaků v oblasti kotníku (15 až 60 mm Hg). Vyrábí se z přírodních vláken (nejčastěji bavlna) nebo ze syntetických vláken (většinou polyamid nebo nověji polypropylénová mikroválka). Klíčovým funkčním elementem kompresivní punčochy je její část od kotníků po koleno, kde dosahuje ortostatický žilní tlak nejvyšších hodnot. Další části punčochy mají vliv na pohodlnost nošení. Punčochy s nízkým tlakem (**10–20 mm Hg, I. kompresní třída**) ovlivní pouze mírné otoky, které se objevují po delším sezení nebo stání. Pro ovlivnění otoků a subjektivních potíží spojených s časnými stadii chronického žilního onemocnění jsou potřebné punčochy s vyššími kotníkovými tlaky (**20–40 mm Hg, II. kompresní třída**), které účinně eliminují reflux a podporují žilně-svalovou pumpu. Jsou indikovány také po sklerotizaci varixů a v těhotenství (8, 9). Kompresivní punčochy obsahující stříbro účinně potlačují růst kožních bakterií a tím také pocení, zápach, omezují tvrdnutí kůže a tvorbu prasklin na patách. Při správném používání kompresivních pomůcek jsou rizika minimální. Je třeba předejít skladům při nesprávném nasazení, které mohou být příčinou zhoršení povrchové žilní drenáže. Je rovněž nutné udržovat pomůcku čistou a suchou a obměňovat ji minimálně každých 6 měsíců, protože stálým používáním a praním postupně ztrácí své kompresivní vlastnosti. **Kontraindikací** použití kompresivních punčoch je jakákoliv známá alergická reakce na složky pomůcky, otoky dolních končetin u těžkého srdečního selhání NYHA III. a IV. a ischemická choroba dolních končetin III. a IV. stadia podle Fontainea.

Venofarmaka ulevují od řady subjektivních potíží a pomáhají při zmenšování otoku. Jsou vhodným doplňkem kompresivní a režimové léčby (tabulka 3). Pro jejich velmi dobrou snášenlivost byla většina venofarmak uvolněna do volného prodeje a lze je používat dlouhodobě. V žádném případě nejde o prostředek k prevenci vzniku nebo zhoršování varixů.

Operační léčba

Chirurgická léčba varixů spočívá v ligaci (podvazu) safénofemorální nebo safénopopliteální junkce a strippingu kmene safény, někdy doplněných v jedné době flebektomií a/nebo pozdější sklerotizací reziduálních varixů. Samostatně lze sklerotizaci nebo flebektomii použít pouze v léčbě drobných nekmenových varixů, kde ultrazvukem neprokážeme reflux v hlavních kmenech povrchových žil (velká a malá saféna, přídavné safény) (10). Metaanalýza 39 důvěryhodných studií, z nichž 30 bylo randomizovaných, zahrnujících 8285 pacien-

Tabulka 3. Farmakoterapie časných stadií chronického žilního onemocnění (13)

	Stupeň doporučení a úroveň důkazů
Venofarmaka ulevují od žilních symptomů a zmenšují žilní otoky, měly by být aplikovány spolu s kompresí	2B
Diosmin a hesperidin pro léčbu nočních křečí	
Rutosidy (troxerutin, tribenosid) u pacientů s žilními otoky	2B

Tabulka 4. Intervenční léčba varixů dolních končetin (metody ablace safén, nekmenových varixů a telangiektazií)

Metoda	Indikace	Provedení	Úspěšnost za 32 měsíců*
Chirurgická ligace a stripping safén	Insuficience velké/malé safény	celková/lokální anestezie jednorázová operace	78 %
Endovenózní termální ablace (radiofrekvenční nebo laserová)	Insuficience velké/malé safény Nekmenové varixy	lokální/celková anestezie jednorázová operace	84 % 94 %
Pěnová sklerotizace	Nekmenové varixy Telangiektázie Reziduální varixy Insuficience safén	bez anestezie/lokální anestezie opakovaná sezení	77 %
Vpichové flebektomie	Reziduální varixy po chirurgickém nebo endovenózním výkonu Nekmenové varixy	lokální/celková anestezie opakovaná sezení	

*data získaná metaanalýzou 64 studií s 12 320 dolními končetinami (11)

tů, potvrdila dlouhodobou bezpečnost a účinnost klasické chirurgické léčby varixů (11).

V posledním desetiletí se do popředí dostávají méně invazivní metody. Patří sem **endovenózní termální okluze (laserová nebo radiofrekvenční) velké a/nebo malé safény**, s nebo bez doplňující flebektomie, a **klasická kompresivní sklerotizace nebo pěnová kompresivní sklerotizace**. Jejich výhodou, proti klasické operaci, je miniinvazivita, možnost ambulantního provedení, minimální pooperační bolestivost, kratší trvání obtíží a tedy rychlý návrat do běžného života

Kompresivní sklerotizace měla ve srovnání s chirurgickou léčbou v randomizovaných kontrolovaných studiích lepší krátkodobé výsledky, ale při dlouhodobém sledování se její efekt vytrácel. Dokonce i tehdy, když byla kompresivní sklerotizace kmene velké safény kombinována s ligací safénofemorální junkce, byly výsledky po 5 letech horší než u klasického strippingu a ligace velké safény (12). Randomizované kontrolované studie srovnávající **endovenózní laserovou okluzi** a klasickou ligaci se strippingem nenalezli po 3 a 26 měsících žádný rozdíl ve zlepšení kvality života, výskytu symptomů a celkové spokojenosti pacientů. Ve skupině s chirurgickou ligací a strippingem byla mírně větší pooperační bolestivost a tvorba modřin. **Radiofrekvenční endoluminální okluze** velké safény ve tříletém srovnání s klasickým strippingem byla spojená s rychlejším návratem do práce a k běžné akti-

vité, s nižším skóre bolesti a lepším krátkodobým skóre kvality života. V recidivě varixů během 3 let nebyl žádný rozdíl (12).

Při srovnání laserové a radiofrekvenční ablace velké safény přetrvávala za rok po edovenózním výkonu úplná okluze žíly po laserové léčbě u 66 % a po radiofrekvenční léčbě u 80 % dolních končetin. Incidence flebotrombózy (šíření trombózy do společné stehenní žíly) byla < 1 % v obou skupinách. Jiné studie nezjistily rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi oběma postupy (12). V současnosti jsou endovenózní okluze safén považovány za stejně bezpečné a účinné jako klasická chirurgická léčba. Krátkodobé studie jejich účinnost potvrdily, bohužel stále chybí dlouhodobé, randomizované a kontrolované studie. Intervenční léčbu varixů dolních končetin shrnuje tabulka 4.

II. Léčba pokročilých stadií chronického žilního onemocnění (chronická žilní insuficience, C3–C6 dle CEAP klasifikace)

Farmakoterapie

V léčbě žilních bérkových vředů bylo a je používáno mnoho léčebných prostředků, aplikovaných lokálně i celkově. Většinou ovšem neúspěšně (tabulka 5). **Lokálně používané obvazy, růstové faktory ani kožní náhrady** neměly v klinických studiích podstatnější vliv na hojení žilních vředů. Moderní obvazové materiály péči o vředy usnadňují, ale jejich hojení, ve srovnání s prostou

Tabulka 5. Farmakoterapie žilního bércevého vředu

Léčebný prostředek	Vliv na urychlení hojení
Lokální krytí defektu (hydrokoloid, obvazy s alginátovými vlákny, hydrogelové obvazy)	Ne
Lokálně aplikované růstové faktory (desičkový lyzát, lyzát z keratinocytů, vazoaktivní intestinální peptid, G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), PDGF (platelet-derived growth factor))	Ne (hojení v jedné studii výrazně urychlil pouze G-CSF)
Lidské kožní náhrady (uměle kultivované keratinocyty a epidermální allografty)	Ne (v jedné studii hojení urychlily kultivované keratinocyty)
Dietní doplňky (vitamin A, C, E, karoteny, zinek)	Ne
Fibrinolytická léčba (anabolický steroid stanozolol, tkáňový aktivátor plazminogenu, glykosaminoglykan dermatan sulfát, sulodexid)	Ne
Lokální a celková ATB, lokální antiseptika	Ne
Pentoxifylin	Ano
Prostaglandin E1 (PGE-1)	Ano (zejména v kombinaci s kompresí)
Syntetická analoga prostacyklinu (iloprost)	Ne
Diosmin-hesperidin v mikronizované purifikované flavonoidní frakci (MPFF)	Ano
Aspirin (kys. acetylosalicylová)	Ne
Perorální antagonisty receptorů pro tromboxan A ₂ (ifetroban)	Ne

kompresivní bandáží, nikterak neurychlují a ne zlepšují. Růstové faktory a kožní náhrady neměly žádný spolehlivě prokazatelný vliv (13).

Správná výživa je jedním z klíčových faktorů nutných pro hojení žilních vředů, stejně jako pro hojení poranění a kožních defektů kdekoliv jinde na těle. U pacientů s bércevémi vředy byl prokázán nedostatek vitamínu A a E, karotenů, zinku a nedostatečný dietní příjem proteinů, vitamínu C a zinku. Tyto nálezy oživily zájem o dietní doplňky v léčbě žilních vředů, zejména u starších osob. Zatím však žádná studie hojivý vliv různých dietních suplementů nepotvrdila (14).

V roce 1982 se zrodila **koncepce fibrinové manžety** zevně obepínající kožní a podkožní kapiláry, která brání difuzi kyslíku a živin do tkání a je příčinou hypoxie a malnutrice kůže se všemi devastujícími důsledky (15). Tato teorie vedla k pokusům zvrátit škodlivý vliv žilní hypertenze zvýšením fibrinolýzy. Lokálně ani celkově podávána fibrinolytika však neměla žádný přesvědčivý efekt.

Odhalení vlivu leukocytů na rozvoj žilních vředů uvedlo do klinické praxe léky modifikující jejich metabolismus. **Pentoxifylin** výrazně inhibuje cytokiny zprostředkovanou aktivaci neutrofilů, adhezi leukocytů k žilnímu endotelu a snižuje uvolňování volných kyslíkových radikálů při degranulaci neutrofilů. Klinické studie poskytly důkazy, že pentoxifylin urychluje hojení žilních vředů, zejména v kombinaci s kompresí. Ve srovnání s placebem pentoxifylin zvýšil počet zhojených vředů o 41 % (RR = 1,41; 95 % CI = 1,19–1,66). V kombinaci s kompresí byl o 30 % účinnější než placebo s kompresí (RR = 1,30; 95 % CI = 1,10–1,54) (16).

Žilní vředy na dolních končetinách jistě ob-
sahují pestrou škálu bakterií, ale tyto bakterie

nejdou příčinou problému, pouze kolonizují vřed. Používání lokálních antibiotik vede ke vzniku rezistentních kmenů mikroorganismů a zvyšuje riziko alergických reakcí. Řada antiseptik a antibiotik má cytotoxické účinky a zhoršuje epitalizaci, a tedy hojení. Ani systémové podávání antibiotik nemělo na hojení žilních vředů žádný prokazatelný vliv.

Prostaglandin E1 (PGE-1) výrazně ovlivňuje mikrocirkulaci, snižuje aktivaci leukocytů a agregaci trombocytů, vede k vazodilataci a snižuje obsah cholesterolu v cévní stěně. Randomizovaná, placebem kontrolovaná, zaslepená studie prokázala vliv infuzí s PGE-1 v kombinaci s lokální léčbou na urychlení hojení žilních vředů (17).

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF), tvořená z 90 % diosminem (dehydrohesperidin – syntetický derivát hesperidinu) a z 10 % hesperidinem (přírodní flavonoid z oplodí pomerančů), má ochranný vliv na mikrocirkulaci před škodlivým působením ambulantní žilní hypertenze a snižuje interakci mezi leukocyty a endoteliemi (zabraňuje tvorbě mezibuněčných adhezivních molekul na leukocytech i endoteliích). Metaanalýza klinických studií, kde byla MPFF používána spolu s kompresí a lokálním ošetřováním žilních defektů na dolních končetinách, ukázala ve srovnání s placebem (aplikovaným také s kompresí a lokálním ošetřováním) signifikantní zkrácení doby hojení defektů (16 týdnů vs. 21 týdnů, $p = 0,0034$). Pozitivní vliv MPFF byl patrný zejména v podskupině pacientů se žilními vředy o celkové ploše mezi 5 a 10 cm² (RRR = 40%; 95 % CI = 6–87 %) a u vředů trvajících 6–12 měsíců (RRR = 44%; 95 % CI = 6–97 %) (18). Metaanalýza ukázala, že hojení žilních vředů může být MPFF významně urychleno, ovšem pouze za předpokladu,

že jsou tyto léky používány spolu s konvenční léčbou (komprese a lokální péče o defekt) (18).

Kompresivní a chirurgická léčba

Primární léčbou žilních bércevého vředů je komprese (1B, 1A) (tabulka 6). Je jedno, zda pomocí kompresivní bandáže nebo kompresivních punčoch, ale dosažení správných kompresivních tlaků a gradientu je pomocí kompresivní bandáže velmi obtížné, zejména pokud si ji pacient denně sám nasazuje. Proto bychom měli v klinické praxi preferovat kompresivní punčochy III. (40–60 mm Hg) a u lymfovenózních otoků (flebolymfedém) také IV. kompresivní třídy (více než 60 mm Hg). **U chronických nebo větších vředů lze kompresivní léčbu a lokální ošetřování účinně podpořit farmakoterapií pentoxifylinem nebo MPFF (1B).**

Chirurgická léčba povrchových žil má obdobně pozitivní vliv na žilní hemodynamiku jako komprese (tabulka 6). Urychluje však chirurgická léčba ve srovnání s kompresí hojení žilních vředů a snižuje riziko recidivy? Italská studie srovnávala 87 pacientů s žilním bércevého vředem, kteří byli léčeni kompresí nebo miniinvasivní chirurgií. K vyhojení vředu došlo během 31 dnů u 100 % pacientů v chirurgické skupině a během 63 dnů u 96 % pacientů v kompresivní skupině ($p < 0,02$). Pacienti byli sledováni 3 roky, kdy došlo k recidivě u 9 % pacientů v chirurgické skupině a u 38 % pacientů léčených jenom kompresí ($p < 0,05$). Kvalita života byla lepší u pacientů léčených chirurgicky (19).

Britská práce randomizovala 76 pacientů s žilním vředem buď k léčbě pouze čtyřvrstevnou bandáží dolních končetin, nebo k operaci povrchových žil spolu s čtyřvrstevnou bandáží. Vřed

Tabulka 6. Doporučení pro léčbu pokročilých stadií chronického žilního onemocnění (C4–C6 dle CEAP klasifikace) (21)

	Stupeň doporučení a úroveň důkazů
Farmakoterapie chronických nebo větších žilních vředů pentoxifylinem nebo MPFF v kombinaci s kompresí	1B
PGE-1 pro urychlení hojení žilních vředů (nevýhody: pouze iv. podání, vysoká cena, závažné vedlejší účinky, pouze jedna randomizovaná kontrolovaná studie)	2B
Primární léčbou žilního bércevého vředu je komprese	1B
Nekomplikované žilní vředy stačí léčit kompresí a okluzními obvazy	1A
Pro prevenci recidivy žilního bércevého vředu je nutné kompresi doplnit ablací insuficientních epifasciálních žil	1A
Lokální čištění žilních vředů čistou vodou z kohoutku, okolní kůži omýt nedráždivým mýdlem	1B
Chirurgické vyčištění rány, odstranění nekrotických tkání (débridement), pokud tento postup pacient toleruje	1A
Alternativou chirurgického débridementu je lokální hydrogelové nebo enzymatické krytí ke snížení tvorby nekrotických tkání, které brání hojení	1B
Rutiní používání antibiotik se nedoporučuje	1B
Léčba lokální infekce topickými antimikrobiálními látkami na bázi stříbra	1A
Kožní transplantáty u velkých a špatně se hojících vředů	2B

MPFF = mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce; PGE-1 = prostaglandin E1

se zhojil u 64 % pacientů léčených pouze kompresí a u 68 % pacientů léčených také chirurgicky ($p = 0,75$). Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v délce trvání hojení ani v kvalitě života (20). Proč jsou výsledky těchto dvou studií tak rozdílné? Provedení studií, věk zařazených pacientů i střední velikost ulcerací byly stejné, přesto italská studie prokázala mnohem lepší výsledky u operovaných pacientů, zatímco britská studie nenašla žádný rozdíl. Odlišnost výsledků nám pomůže objasnit až podrobnější pohled na obě práce. Zatímco Italové vyloučili vředy větší než 12 cm, Britové nikoliv. Italská studie také vyloučila pacienty s refluxem v hlubokých žilách, respektive sekundární (potrombotickou) insuficienci povrchových žil. Pacienti v britské studii měli průměrně dvě předchozí epizody žilního vředu, zatímco Italové neuvedli žádnou informaci o předchozích žilních ulceracích. Lze tedy uzavřít, že **chirurgická léčba povrchových žil může u některých pacientů (první epizoda menší ulcerace na podkladě primární insuficience povrchových žil) zlepšit výsledky kompresní terapie (urychlit hojení, zabránit recidivám) (1A)**.

Závěr

Časně stadium chronického žilního onemocnění, jehož viditelným klinickým projevem jsou různě velké a rozsáhlé varixy dolních končetin, provázené mírnými otoky a žilními symptomy, je velmi rozšířené civilizační onemocnění. Racionální léčbou je komprese a operační odstranění insuficientních žilních segmentů

s ultrazvukem prokázaným refluxem. Přitom není podstatné, zda klasickou operací (ligace a stripping), sklerotizací nebo některou z endovaskulárních metod. Jakákoliv konzervativní léčba je vždy pouze symptomatická, a proto by měla být přechodná a doplňková k intervenční léčbě. Venofarmaka ulevují od žilních symptomů a zmenšují žilní otoky dolních končetin, měly by však být vždy používána spolu s kompresí.

Nejlepší léčbou žilních bércevéch vředů je komprese III. stupně a lokální ošetřování, pokud nelze chirurgicky odstranit insuficientní epifasciální žíly (zejména safény) a perforátory. Ablace nebo okluze insuficientních epifasciálních žil je spolu s trvalým nošením komprese nejlepší prevencí recidivy vředů. Ve farmakoterapii žilních vředů se osvědčil pouze pentoxifylin a MPFF v kombinaci s kompresí a standardním lokálním ošetřováním defektu. Farmakoterapie je neúčinnější u chronických (déle než 6 měsíců trvajících) a velkých (5–10 cm²) žilních vředů.

Literatura

- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488–498.
- Rutherford RB, Padberg FT Jr, Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg.* 2000; 31: 1307–1312.
- Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, Meissner MH, Rutherford RB. American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group: Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1387–1396.

4. Consensus statement. Classification and Grading of Chronic Venous Disease in the Lower Limbs: A Consensus Statement. *Phlebology* 1995; 10: 42–45.

5. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification of chronic venous disorders. Consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248–1252.

6. Eklof B, Perrin M, Konstantinos TD, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498–501.

7. Franks PJ, Oldroyd MI, Dickson D, Sharp EJ, Moffatt CJ. Risk factors for leg ulcer recurrence: a randomized trial of two types of compression stocking. *Age Ageing* 1995; 490–494.

8. Herman J. Kompresivní terapie v prevenci a léčbě žilních onemocnění dolních končetin. *Interní Med* 2009; 11: 126–128.

9. Raju S, Neglén P. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med* 2009; 360: 2319–2327.

10. Mazuch J, a kol. Chirurgické aspekty chronické venózní insuficience dolních končetin. *Martin: Osveta* 2006.

11. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009; 49: 230–239.

12. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg.* 2011; 53(5 Suppl): 49S–65S.

13. Coleridge-Smith P, Lo C, Ramelet 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. Rojas AJ, Phillips TJ. Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotens and zinc. *Dermatol Surg* 1999; 25: 601–604.

15. Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. *Lancet* 1982; ii: 243–245.

16. Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 1. Art. No.: CD001733.

17. Milio G, Mina C, Cospite V, et al. Efficacy of the treatment with prostaglandin E-1 in venous ulcers of the lower limbs. *J Vasc Surg* 2005; 42: 304–308.

18. Coleridge-Smith P. Drug treatment of varicose veins, venous edema, and ulcers. S. 359–365. In: Gloviczki P, et al. *Handbook of venous disorders*. 3rd edition 2009, Hodder Arnold.

19. Zamboni P, Cisin C, Marchetti F, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 313–318.

20. Guest M, Smith JJ, Tripuraneni G, et al. Randomized clinical trial of varicose vein surgery with compression versus compression alone for the treatment of venous ulceration. *Phlebology* 2003; 18: 130–136.

21. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011; 53(5 Suppl): 2S–48S.

22. Musil D, Herman J. Diagnostika žilního onemocnění. s. 15–38. Ve: Herman J, Musil D, a kol. *Žilní onemocnění v klinické praxi*. 1. vydání, Praha: Grada 2011: 262.

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 3. 3. 2013

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika kardiologická
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 00 Olomouc
musil.dalibor@o2active.cz

