

# Klinická patofyziológia, diagnostika a farmakologická liečba chronického venózneho ochorenia

Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Chronické venózne ochorenie (CVD) patrí medzi najčastejšie chronické stavy vo vyspelých krajinách. Patofyziológia choroby je komplexná a zahŕňa genetickú predispozíciu a rizikové faktory prostredia. Základnou podmienkou na vznik CVD je zápal, ktorý vzniká v žilovej cirkulácii (žilová stena, žilové chlopne, mikrocirkulácia), ktorá je vystavená zvýšenému žilovému tlaku. U pacientov s CVD sa objavujú kŕčové žily, opúchanie, kožné zmeny a sú v riziku vzniku žilového vredu predkolenia. Kvalita života pacientov trpiacich na chronické žilové ochorenie je v porovnaní so zdravou populáciou znížená. Skorá diagnostika a správna liečba je preto nevyhnutná. V práci sa rozoberá klinická patofyziológia, diagnostika a farmakologická liečba chronického žilového ochorenia.

**Kľúčové slová:** chronické venózne ochorenie, patofyziológia, diagnostika, farmakologická liečba

## Clinical pathophysiology, diagnostics and pharmacological treatment of chronic venous disease

Chronic venous disease (CVD) belong to the most common diseases in developed countries. The disease pathophysiology is complex and involves genetic susceptibility and environmental risk factors. The fundamental basis for CVD development is inflammation within the venous circulation (the venous walls, valves and microcirculation) that is subjected to increased venous pressure. Patients with CVD develop varicose veins, swelling, skin changes and are at risk of venous ulceration. The quality of life of patients suffering from chronic venous disease is decreased in comparison with healthy population. Early diagnostic and proper treatment is therefore essential. In this article the clinical pathophysiology, diagnostic and pharmacological treatment of chronic venous disease is discussed.

**Key words:** chronic venous disease, pathophysiology, diagnostic, pharmacological treatment

Vask. med., 2017, 9(1): 7–12

## Úvod

V posledných rokoch sa nahromadili nezvratné dôkazy o tom, že zápal zohráva dôležitú úlohu pri vzniku jednotlivých typov chronického venózneho ochorenia (CVD – chronic venous disease), pričom azda najvýznamnejšiu úlohu má pri zhoršovaní klinického priebehu ochorenia, pri vzniku bolesti, opuchu a trofických kožných zmien. Práve účasťou chronicky pôsobiacich zápalových mechanizmov sa pravdepodobne dá vysvetliť aj fakt, že vo vyvinutých, industrializovaných krajinách je výskyt CVD niekoľkokrát vyšší ako u primitívnych národov Afriky či Ocieánie. Detailnejšie spoznanie úlohy zápalu pri vzniku a rozvoji CVD nám otvára dvere k lepšiemu porozumeniu etiopatogenézy, ale zároveň je kľúčom účinnejšej liečby a prevencie tohto rozšíreného ochorenia (1).

## Klinická patofyziológia

Patofyziológia vzniku a rozvoja primárnych varixov a chronickej venózneho insuficiencie (CVI – chronic venous insufficiency) je komplexná. Uplatňujú sa pri nej viaceré mechanizmy – zvýšený venózne tlak, poškodenie žilových chlopní, znížený venózne tonus, zvýšená kapilárna permeabilita, intersticiálny edém, zvýšená

viskozita krvi, abnormálna reológia leukocytov, aktivácia leukocytov, kapilárna mikrotrombóza, ale aj dysfunkcia endotelovej bunky. Pri nedostatnom žilovom odtoku z končatiny dochádza k spomaleniu krvného prúdenia v kapilárach, následnej adhézii leukocytov na endotel, k poškodeniu endotelovej bunky, k deštrukcii žilovej steny a ďalšiemu zhoršeniu žilového odtoku. Dôležitým mechanizmom v patogenéze CVD je aj hypoxia žilovej steny. Zmeny makrocirkulácie (venózne hypertenzia, dilatované žily) negatívne ovplyvňujú mikrocirkuláciu a naopak. Dlhotrvajúca distenzia v oblasti žíl, ako aj mikrocirkulácie môžu meniť šmykové napätie. Pokles šmykového napätia indukuje aktiváciu tak leukocytov, ako aj endotelových buniek (2). Vrstva glykokalyxu na povrchu endotelových buniek pomocou špecializovaných receptorov reaguje na zmeny šmykového napätia a má za následok expresiu adhezívnych molekúl, ktoré následne spôsobujú aktiváciu leukocytov (3).

Aktivácia leukocytov, ich adhézia a migrácia cez endotelovú vrstvu buniek, ako dôsledok zmeneného šmykového napätia, prispieva k zápalu a následnej remodelácii žilovej steny a žilových chlopní (4). Zníženie šmykového napätia stimuluje tvorbu transformujúceho rastového faktora  $\beta$ 1

(TGF- $\beta$ 1), ktorý produkujú aktivované endotelové bunky, ako aj hladkosvalové bunky, pričom dochádza k migrácii hladkosvalových buniek do intimy a následne k ich proliferácii. Proliferované fibroblasty syntetizujú matrixové metalloproteinázy (MMP), pričom ich nadmerná koncentrácia prevyšuje účinok ich tkanivových inhibítorov (TIMP – tkanivové inhibitory metalloproteináz). Porušená rovnováha medzi MMP a TIMP má za následok degradáciu elastínu a kolagénu tak v stene, ako aj v chlopniach žíl (5, 6). Táto nerovnováha môže prispievať k vzniku hypertrofických a atrofických žilových segmentov a k deštrukcii žilových chlopní. Toto potvrdzujú aj histologické obrazy kŕčových žíl, pozorované v elektrónovom mikroskope, kde sa zobrazujú atrofické a hyperplastické časti žilovej steny, dezorganizácia elastínu i mikroherniácie hladkosvalových buniek (7). Mení sa aj pomer medzi kolagénom typu I a III v porovnaní so zdravými žilami (8).

Vzťah medzi morfológickými zmenami žilovej steny a jej chlopní a hemodynamickými silami nie je celkom objasnený. Permanentné zvýšenie žilového tlaku v stojí, ktoré nie je korigované ortodynamickými pohybmi, má za následok kaskádu dejov, ktoré len začíname lepšie spoznávať. Dlhodobý ortostatiký stav (stoj, bez

pohybu svalov dolných končatín) a v menšej miere aj dlhodobý sed prispieva k zvýšeniu venózneho tlaku a poškodeniu venózneho steny. Naopak, poloha v ľahu s elevovanými dolnými končatinami má prospešný účinok a znižuje žilový tlak (9). Permanentný vzostup venózneho tlaku vo vertikálnej polohe, zapríčinený refluxom alebo obštrukciou a potencovaný zlyhávaním svalovej pumpy, má priame účinky na mikrocirkuláciu (zachytávanie a hromadenie leukocytov, zvýšenie kapilárnej permeability, chronický zápal). Klinickými dôsledkami venózneho hypertenzie je opúchanie dolných končatín, trofické kožné zmeny a vred predkolenia. V dôsledku venózneho hypertenzie, ako aj v dôsledku dysfunkcie endotelu dochádza k zvýšenej expresii adhezívnych molekúl na endotelových bunkách i na leukocytoch a tým k udržiavaniu chronickej zápalovej odpovede (10).

Zvýšený tlak vo venóznei časti mikrocirkulácie majúci za následok zvýšenie intrakapilárneho tlaku naruší rovnováhu medzi hydrostatickým a koloidne osmotickým tlakom, filtrácia preváži nad resorpciou a dôsledkom je vznik edému (11). Zníženie žilového odtoku nepriaznivo ovplyvňuje nielen mikrocirkuláciu, ale v konečnom dôsledku aj tepnovú cirkuláciu. Kvôli patologickej priepustnosti endotelu kapilár, dochádza k prieniku erytrocytov, bielkovín a ďalších krvných súčastí do perikapilárneho tkaniva. Stav sa zhoršuje transudáciou fibrínu, ktorý vytvára manžety okolo kapilár, do nich postupne vrastajú fibroblasty a vzniká fibrózne tkanivo, ktorého klinickým prejavom je lipodermatoskleróza. Hemosiderín z rozpadnutých erytrocytov zapríčiňuje vznik hyperpigmentácií kože. Vplyvom zmenených pomerov (nahromadenie odpadových produktov bunkového metabolizmu, zmeny pH) sa stupňujú fibrotizujúce procesy, vzniká indurácia podkožia, biela atrofia kože a nakoniec vred predkolenia. Edém vyvíjajúci sa v rigidnom tkanive vedie k zvýšeniu intersticiálneho tlaku, čím sa uzatvoria mnohé kapiláry a prekrvenie kože sa ďalej zhoršuje.

Zápalové procesy zohrávajú pravdepodobne úlohu aj pri vzniku bolesti u pacientov s CVD (12). Niektoré prozápalové mediátory, ktoré sa lokálne uvoľňujú predovšetkým v dôsledku hypoxie, môžu aktivovať nociceptory lokalizované v žilovej stene (medzi endotelovými bunkami a hladkými svalmi medie), ako aj v perivenóznom spojivovom tkanive. Pocity bolesti je v konečnom dôsledku sprostredkovaný najmä uvoľnením oxidu dusnatého – NO, nakoľko v experimente sa potvrdili zvýšené koncentrácie NO v krvi odobratej zo skrytej žily (vena saphena)

**Tabuľka 1.** Etiologická klasifikácia CVD podľa CEAP klasifikácie

Označenie	Príčina
Ec	kongenitálna
Ep	primárna (s neznámou príčinou)
Es	sekundárna (so známou príčinou) – posttrombotická – poúrazová – iná
En	neidentifikovaná

**Tabuľka 2.** Patofyziologická klasifikácia CVD podľa CEAP klasifikácie

Označenie	Stav
Pr	reflux
Po	obštrukcia
Pr,o	reflux aj obštrukcia
Pn	neidentifikovaná

pacientov so závažnými klinickými štádiami CVD. Zdá sa, že hypoxia je skutočne najdôležitejším spúšťačom bolesti žilového pôvodu a je možné, že mnohé bolestivé vnemy u pacientov s CVD sú spôsobené intermitentne prítomnou či zhoršujúcou sa hypoxiou, napr. na konci namáhavého dňa, po niekoľkohodinovom stojí či sede alebo v určitých fázach menštruačného cyklu.

**Etiologicky rozoznávame** podľa CEAP klasifikácie **kongenitálne, primárne a sekundárne príčiny CVD** (13) (tabuľka 1). Sedemdesiat až deväťdesiat percent pacientov má primárne CVD, medzi sekundárne príčiny patrí najčastejšie hĺbková venózna trombóza a úraz (najčastejšie pri bodnom či strelnom poranení).

Primárne CVD je chronické zápalové ochorenie žilových stien a chlopní, ktorého príčina nie je celkom presne známa. Predpokladá sa genetický podklad ochorenia, pričom na jeho progresii sa zúčastňuje chronický zápal. Prejavuje sa refluxom v povrchovom žilovom systéme a len veľmi zriedka sa v neskorších štádiách ochorenia môže zhruba u 10 % pacientov objaviť aj reflux v hĺbkovom žilovom systéme končatiny. Asi u 30 % pacientov s refluxom v hĺbkovom žilovom systéme, potvrdenom pri sonografickom vyšetrení, sa zdá, že ide o primárnu chlopnovú insuficienciu a nie potromboticky poškodenú chlopnu (2).

**Patofyziologicky možno CVD rozdeliť** na štyri skupiny (tabuľka 2): **1. refluxné, 2. obštrukčné, 3. kombinované (reflux + obštrukcia)**. Primárne CVD je dôsledkom patologického refluxu, pri potrombotickom CVD zohráva svoju úlohu reflux i obštrukcia. Presné patofyziologické a anatomické zatriedenie pacientov umožňujú prístrojové vyšetrovacie metódy, najmä duplexná sonografia.

**Tabuľka 3.** Podrobná anatomická klasifikácia CVD podľa CEAP klasifikácie

Segment (číslo)	Anatomická oblasť
<b>Povrchové žily (As – anatomic superficial)</b>	
1	teleangiektázie/retikulárne žily
2	v. saphena magna (VSM) – nad kolenom
3	v. saphena magna (VSM) – pod kolenom
4	v. saphena parva (VSP)
5	iné (nie safény)
<b>Hĺbkové žily (Ad – anatomic deep)</b>	
6	vena cava inferior (caudalis)
7	vena iliaca communis
8	vena iliaca interna
9	vena iliaca externa
10	pelvické žily (gonadálne a iné)
11	vena femoralis communis
12	vena profunda femoris
13	vena femoralis superficialis
14	vena poplitea
15	žily predkolenia – vv. tibialis anterior vv. tibialis posterior vv. fibulares (peroneae)
16	svalové žily predkolenia
<b>Spojovacie žily (Ap – anatomic perforating)</b>	
17	na stehne
18	na predkolení

**Tabuľka 4.** Rizikové faktory CVD

**Neovplyviteľné:** vek, ženské pohlavie, gravidita, genetické faktory (varixy, vedy predkolenia, venózne tromboembolizmus či trombofília v rodinnej anamnéze)

**Ovplyviteľné:** obezita, práca v stoji, nosenie sťahujúceho šatstva (korzety), sedavý spôsob života, nedostatok vlákniny v potrave spojený s obštipáciou, nevhodujúca obuv a chôdza po mestskej dlažbe, fajčenie, podávanie hormonálnej liečby (kontraceptíva, hormonálna liečba v menopauze)

Pri CVD môže byť zasiahnutý jeden, dva alebo aj všetky tri žilové systémy. **Podrobná anatomická klasifikácia** podľa jednotlivých chorôb zasiahnutých segmentov žíl DK sa uvádza v tabuľke 3.

### Rizikové faktory CVD

Medzi všeobecne uznávané rizikové faktory vzniku a rozvoja CVD patrí vek, obezita, ženské pohlavie, gravidita u žien, práca v stoji, nosenie sťahujúceho šatstva (korzety), sedavý spôsob života, nedostatok vlákniny v potrave spojený s obštipáciou, nevhodujúca obuv a chôdza po mestskej dlažbe (tabuľka 4). Jednotlivé rizikové faktory primárneho CVD sú závislé jeden od druhého – staršie ženy sú obvyčajne obéznejšie, majú za sebou viac pôrodov,

**Tabuľka 5.** Klinická klasifikácia CHVO podľa CEAP

Trieda	Znaky
C0	inšpekciou ani palpáciou nezistené znaky žilového ochorenia
C1	teleangiektázie alebo retikulárne žily
C2	kŕčové žily
C3	edém
C4a	trofické zmeny kože – hyperpigmentácie a/alebo ekzém
C4b	trofické zmeny kože – lipodermatoskleróza a/alebo biela atrofia
C5	kožné zmeny ako v predchádzajúcej triede + zhojený ulcus
C6	čerstvý ulcus cruris

a – asymptomatický  
s – symptomatický (pocit „ťažkých nôh“, únavnosť dolných končatín, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, kŕče v lýtkach, bolesti nôh a pod.)

**Tabuľka 6.** Diagnostika CVD

1. Klinické vyšetrenie
– anamnéza – fyzikálne vyšetrenie v stoji aj v ľahu
2. Neinvazívne vyšetrovacie metódy
– ultrazvukové (CW Doppler, duplexná sonografia, intravenózne ultrazvuk – IVUS) – pletyzmografické – MR flebografia
3. Invazívne vyšetrovacie metódy
– kontrastná RTG flebografia (ascendentná, descendentná) – CT venografia – izotopová flebografia – meranie žilového tlaku flebodynamometricky
4. Metódy na posúdenie porúch v oblasti mikrocirkulácie
– statická kapilaroskopia – dynamická videomikroskopia – fluorescenčná videomikroskopia – termografia – transkutánne kontinuálne monitorovanie krvných plynov – meranie prietoku pomocou laser Dopplerovej metódy

ak pracujú v stoji, sú v tejto polohe zamestnané dlhšie ako mladé ženy. Ukazuje sa, že niektoré rizikové faktory podporujú predovšetkým vznik varixov (klinické štádium C1 a C2 podľa CEAP klasifikácie) a iné zas predovšetkým vznik chronickej žilovej insuficiencie (CVI – klinické štádiá C3 – C6). Obezita a vyšší vek sú rizikové predovšetkým pre CVI, gravidita zase pre varixy (14).

## Diagnostika

Ako pri každej chorobe, tak aj pri CVD je základom diagnostiky pacienta anamnéza a fyzikálne vyšetrenie pacienta postojacky aj poležiaci.

Medzi **subjektívne príznaky CVD** patrí pocit diskomfortu a bolesti v oblasti dolných končatín. Najčastejšie ide o pocit „ťažkých nôh“, únavnosť dolných končatín, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, kŕče v lýtkach, zvýšená potivosť, pocit, že „noha praskne“, neskôr sa pridružujú aj opuchy a bolesti, často pozdĺž varikózne rozšírených žíl, najmä pri dlhodobom státi a sedení, zriedka pacienti pociťujú pulzujúcu bolesť pozdĺž dolnej končatiny. Niekedy sa pridružujú sekundárne symptómy, ako nepokoj, nespavosť a pocit choroby (15). U žien sa tieto ťažkosti zvyčajne pred menštruáciou a v lete.

Na subjektívne príznaky CVD má vplyv:

- čas – ťažkosti sú intenzívnejšie na konci dňa, čím závažnejšie CVD, tým skôr sa objavuje bolesť už počas dňa
- poloha – príznaky sú intenzívnejšie pri dlhom stoji alebo sede, naopak, ustupujú v ľahu a pri chôdzi
- teplota – symptómy sú intenzívnejšie v lete alebo po teplom kúpeli
- hormonálny stav – ťažkosti sú intenzívnejšie pred menštruáciou, počas tehotenstva alebo počas hormonálnej liečby.

**Objektívne klinické znaky** CVD tvoria základ klinickej klasifikácie CEAP (13) (tabuľka 5), pričom v prípade, ak sú prítomné subjektívne ťažkosti, tak sa klasifikácia dopĺňa o písmeno „s“. Pri asymptomatickom priebehu sa dopĺňa k príslušnej triede písmeno „a“. Trieda C4 tvorila podľa originálnej klasifikácie jednu triedu, avšak neskôr sa ukázalo, že z hľadiska prognózy je dôležité rozdeliť pacientov do dvoch podskupín, C4a a C4b. Podtrieda C4a je charakterizovaná prítomnosťou ekzému a pigmentácií a obyčajne neprogreduje do štádia C6. Podtrieda C4b – lipodermatoskleróza a biela atrofia (*atrophie blanche*) – je závažnejším štádiom ochorenia, ktoré často predpovedá následný vznik vredu predkolenia (16).

Rozoznávame tri klinické typy kŕčových žíl – teleangiektázie, retikulárne žily a kmeňové varixy (17). **Teleangiektázie** predstavujú „zhluk“ permanentne rozšírených intradermálnych venúl s priemerom menším ako 1 mm, ktoré sú viditeľné pri dobrom osvetlení z diaľky 2 metrov. Ako synonymá sa používajú termíny metličky či pavúčkovité vény. *Corona phlebectatica paraplantaris* alebo „členková žiara“ je intradermálna sieť teleangiektázií v okolí členkového kĺbu. Význam tohto typu kŕčových žíl je kontroverzný, nakoľko niekedy ide o včasný prejav pokročilej CVI. Preto pacient s *corona phlebectatica* by nemal byť zaradený do triedy C1, ale minimálne do triedy C2 alebo C4. **Retikulárne žily** sú dilato-

vané, väčšinou vinuté tortuózne intradermálne vény s priemerom 1 – 3 mm. Teleangiektázie a retikulárne žily (venektázie) sa považujú za mikrovarixy.

**Kŕčové žily** – vakovito rozšírené, kľukaté povrchové žily – klinická trieda C2, predstavujú makrovarixy s priemerom väčším ako 3 mm (vo vzpriamenej polohe). Kŕčové žily môžu byť kmeňové (žilový kmeň v. sapheny magna a parvy), vetvové (vetvy safén) alebo nesafénové. Tubulárne vény s refluxom sa taktiež zaraďujú medzi kŕčové žily. Tento typ sa objavuje najčastejšie v oblasti veľkej skrytej žily (vena saphena magna), môže spôsobovať ťažké formy CVI a často uniká klinickej diagnostike, ak táto nie je doplnená duplexným ultrazvukovým vyšetrením. Kmeňové varixy môžu byť spojené s insuficienciou spojovacieho systému, avšak nie je to pravidlom. Okrem toho rozoznávame aj izolovanú insuficienciu spojovacej žily, ktorá vytvára výdute na koži tzv. „blow out“. Najčastejšie býva insuficientná v. saphena magna v mieste jej vústenia do v. femoralis (safenofemorálna junkcia), kde vzniká reflux z hĺbkového do povrchového žilového systému. V prípade v. sapheny parvy vzniká venózný reflux na úrovni safenopopliteálnej junkcie. Môžu sa však vyskytnúť povrchové varixy aj bez insuficiencie kmeňa safény s normálnou funkciou spojovacieho aj hĺbkového žilového systému. Hemodynamicky sa takéto varixy výraznejšie neprejavujú a patria medzi najmiernejší stupeň žilového postihnutia. V takomto prípade ani subjektívne ťažkosti pacientov nebývajú výrazné. Metličkovité a retikulárne varixy bez postihnutia spojovacieho či hĺbkového žilového systému nespôsobujú vznik vredu predkolenia.

Len zriedka sa nachádzajú horeuvedené klinické typy varixov samostatne, vo väčšine prípadov ide o kombináciu jednotlivých typov. S postupom ochorenia okrem varixov v objektívnom obraze pozorujeme **edém** (stupňujúci sa počas dňa, pri dlhom sedení či státi a ustupujúci pri elevácii DK) a rôzne **trofické zmeny kože a podkožia**, ako sú hyperpigmentácia, dermatoskleróza, dermoepidermitída, biela atrofia, strata elastickej pokožky, indurácia podkožia, ulcus cruris. Na posúdenie dynamiky edému je dôležité porovnávacie meranie obvodov končatín, a to minimálny obvod v oblasti nad členkom, maximálny obvod v oblasti lýtky a obvod stehna, obvykle 5 cm nad horným okrajom patelly.

Z neinvazívnych vyšetrovacích metód sa pri diagnostike žilových ochorení uplatňujú dnes predovšetkým ultrazvukové metódy (vreckové dopplerové prístroje – CW Doppler, duplexná

sonografia), menej pletyzmografické metódy („strain-gauge“ pletyzmografia, vzduchová pletyzmografia, digitálna fotopletyzmografia, svetelná reflexná reografia), ktoré merajú objem a zmeny objemu končatiny v nadväznosti na zmeny venózneho tlaku a metódy na posúdenie porúch v oblasti mikrocirkulácie (18) (tabuľka 6). Z pletyzmografických metód sa dnes v klinickej praxi využíva najmä digitálna fotopletyzmografia, ktorá umožňuje zhodnotiť funkciu žilového systému a pomocou turniketových testov odlišiť insuficienciu v povrchovom a hĺbkovom žilovom systéme.

### Ultrazukové vyšetrovacie metódy

**Vyšetrenie pomocou vreckového Dopplerovho ultrazukového prístroja** sa používa v rutínnej praxi predovšetkým pri zisťovaní refluxu v safenofemorálnej a safenopopliteálnej junkcii. **Vyšetrenie sa robí u pacienta v stoji**, pričom ultrazuková sonda sa prikladá pod uhlom 45 stupňov proti smeru krvného prúdu – opačne ako pri vyšetovaní artérií. Po získaní optimálneho signálu vyzveme pacienta, aby zakašlal a urobil Valsalvov manéver. Ak sa zistí spätný tok – reflux trvajúci dlhšie ako pol sekundy, nález sa hodnotí ako chlopňová insuficiencia. Vyšetrenie vreckovým Dopplerom sa využívalo viac v minulosti, dnes je skôr orientačným vyšetrením vtedy, ak nemáme k dispozícii duplexnú sonografiu.

Dnes je metódou voľby **duplexná sonografia**, umožňujúca zistiť presnú anatomickú lokalizáciu ako aj rozsah poškodenia žilového systému, odhaliť a kvantifikovať reflux aj obštrukciu. DUS sa dnes považuje za zlatý štandard pri detekcii refluxu vo všetkých žilových segmentoch DK, pričom vena saphena magna a femorálne žily sa vyšetrujú v stoji, vena saphena parva, vena poplitea a žily predkolenia sa vyšetrujú v sede.

### Algoritmus použitia jednotlivých vyšetrovacích metód

Na základe medzinárodných odporúčaní z roku 2014 sa rozdeľujú vyšetrovacie metódy do troch kategórií či stupňov (19), ktoré sa uvádzajú v tabuľke 7.

Vyšetrovací postup na úrovni 1. stupňa je dostačujúci pre pacientov v klinickom štádiu C0, C1 a v prípade konzervatívnej liečby aj v štádiu C2. Diagnostický postup na úrovni 2. stupňa je potrebný u pacientov v klinických triedach C2, ak sa plánuje intervenčná liečba a v štádiách C3 – C6 podľa CEAP klasifikácie. Vyšetrenia uvedené v treťom stupni sa dnes používajú len

**Tabuľka 7.** Vyšetrovací postup u pacientov s CVD

<b>1. stupeň</b> – klinické vyšetrenie (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie) a eventuálne vyšetrenie pomocou vreckového Dopplerovho ultrazukového prístroja, prípadne duplexná sonografia
<b>2. stupeň</b> – neinvazívne vyšetrovacie metódy, najmä podrobná duplexná sonografia (DUS) žilového systému DK, prípadne pletyzmografické vyšetrovacie metódy
<b>3. stupeň</b> – invazívne vyšetrovacie postupy (flebografia, priame meranie žilových tlakov, CT, MR, IVUS)

**Tabuľka 9.** Odporúčanie na použitie venoaktívnych látok podľa Odporúčaní medzinárodných organizácií roku 2014 (European Venous Forum, International Union of Angiology, Union Internationale de Phlebologie, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust UK)

Indikácia	Venoaktívne liečivo	Stupeň dôkazu
Ústup symptómov CHVO v klinických triedach C0s – C6s (podľa CEAP) a edémov (C3)	Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia (MPFF)	1B
	Nemikronizovaný diosmín alebo syntetický diosmín	2C
	Rutosidy (O-betahydroxyetyl)	2B
	Extrakty z listov červeného viniča ( <i>Vitis vinifera</i> )	2B
	Calcium dobesilate	2B
	Extrakt zo semien pagaštanu konského	2B
	Extrakty z ruscus	2B
	Gingko biloba	2C
	Iné venoaktívne látky	2C
Hojenie vredu predkolenia (CEAP trieda C6) spolu s kompresívnou a lokálnou liečbou	Mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia (MPFF)	1B

*Poznámka: stupeň dôkazu: stupeň 1 – silný, stupeň 2 – slabý, úroveň kvality dôkazu: A – vysoký, B – stredný, C – nízky*

vo výnimočných prípadoch, napr. pri zvažovaní operácie na hĺbkovom žilovom systéme a jeho chlopňovom aparáte.

### Liečba

Liečba CVD musí byť celoživotná a komplexná. Okrem správnej životosprávy a fyzikálnej liečby sa používajú nasledovné spôsoby terapie – farmakologická, kompresívna, sklerotizačná a chirurgická. Cieľom všetkých štyroch uvedených spôsobov je ovplyvniť zvýšený venózný tlak, teda odstrániť, resp. znížiť venóznú hypertenziu v povrchovom žilovom systéme, ako aj zmenšiť resp. odstrániť chronický zápal.

### Zmena životného štýlu

Dôležitou súčasťou liečby je ovplyvnenie rizikových faktorov vzniku a rozvoja CVD, predovšetkým obezity, sedavého spôsobu života, nedostatku pohybovej aktivity a nosenia sťahujúceho šatstva (korzety). Je dôležité poučiť pacienta, aby sa vyhýbal dlhodobému stojiu či sedeniu, aby oddychoval s dolnými končatinami v horizontálnej polohe, keď dochádza k zlepšeniu venózneho drenáže. Škodlivo môže

**Tabuľka 8.** Klasifikácia venofarmák podľa účinnej látky

<b>Látky prírodného pôvodu:</b> flavonoidy (gama-benzopyróny) – diosmín, hesperidín, rutín, rutosidy, pyknogenoly saponíny – escín, ruscogeníny iné rastlinné výťažky – ginkgo, antokyanozidy, deriváty ergotu
<b>Semisyntetické látky:</b> tribenosid, troxerutín
<b>Syntetické látky:</b> kalcium dobesilát, heptaminol, naftazon, dietylamin

pôsobiť aj nadmerné slnenie a vysoká teplota, napr. pobyt v saune, v pare. Vhodné je sprchovať dolné končatiny studenou vodou a počas dňa vykladať končatiny do zvýšenej polohy.

Vhodné sú športy, pri ktorých sa kombinujú rytmické pohyby v členkovom kĺbe so svalovou prácou lýtkových svalov, predovšetkým turistika, beh, beh na lyžiach, bicyklovanie, tanec a plávanie. Pri plávaní dochádza k poklesu zvýšeného žilového tlaku troma mechanizmami – horizontálnou polohou, rytmickými pohybmi svalovej pumpy lýtkových svalov a tlakom okolitej vody. Niektoré športy majú naopak negatívny vplyv na vývoj kľúčových žíl, medzi ne patrí napr. tenis, zjazdové lyžovanie, futbal alebo vzpieranie, box. Pri predispozícii na CVD a pri prítomnosti niektorých foriem CVD je možné vykonávať tieto športy len v prípade nosenia kompresívnych pančúch. Ak sa vykonávajú bez kompresívnych pančúch, dochádza k zhoršovaniu ochorenia.

### Kompresívna liečba

Kompresívna liečba je základnou a neoddeliteľnou súčasťou všetkých typov prevencie a liečby CHVO (20). Bola známa už v antických



časoch (Hippokrates). Možno použiť bandáže alebo medicínske kompresívne pančuchy. Bandáže rozdeľujeme podľa materiálu a elasticity na dlhotažné, krátkotažné a tuhé. Pri kompresívnych pančuchách, aby sa dosiahol želaný efekt kompresie, je potrebné vybrať správny typ a rozmery (vždy v súčinnosti predpisujúceho lekára a bandážistu vo výdajni, ktorý exaktne odmeria končatiny a vyberie primerané kompresívne pančuchy) (18).

### Venofarmaká (venoaktívne látky, venotoniká, venoprotektíva)

Vo svetle nových patofyziologických poznatkov došlo v poslednom desaťročí k výraznému vzostupu v predpisovaní venofarmák. Venofarmaká účinkujú na niekoľkých úrovniach – majú účinky jednak na makrocirkuláciu (napr. zvyšujú venózy tonus, znižujú distenzibilitu venózy steny) a jednak na mikrocirkuláciu (znižujú hromadenie a následnú aktiváciu leukocytov, znižujú tvorbu niektorých prozápalových mediátorov, znižujú kapilárnu hyperpermeabilitu, znižujú fragilitu kapilár, znižujú viskozitu krvi a zlepšujú transkutánne meraný parciálny tlak kyslíka). Dokázala sa tiež priaznivý efekt venofarmák na lymfatický systém (21).

Venofarmaká sú buď látky prírodného pôvodu (flavonoidy, saponíny, pyknogenoly, deriváty ergotu a pod.), alebo ide o syntetické látky (tabuľka 8). Sú indikované najmä pri varixoch, chronickej venózy insuficiencii, lymfatických opuchoch, varikoflebitide a hemoroidoch. Venofarmaká účinkujú predovšetkým na subjektívne príznaky venózy ochorení, ako je pocit ťažkých nôh, únava, kŕče, bolesti. Opuchy dolných končatín rovnako dobre reagujú na liečbu venofarmakami. Ovplyvnenie subjektívnych ťažkostí a ich anti-edematózne pôsobenie sa dokázalo v mnohých klinických štúdiách. Používajú sa vo všetkých štádiách chronických žilových ochorení. Ich výhodou je aj skutočnosť, že majú len veľmi málo nežiaducich účinkov. V niektorých prípadoch môžu venofarmaká dokonca nahradiť kompresívnu terapiu (napr. pri súčasne prítomnom periférnom artériovom obliterujúcom ochorení) alebo pri zlej tolerabilite kompresívnych pančúch (horúce letné mesiace). Venofarmaká sú popri kompresívnej, sklerotizačnej a chirurgickej liečbe dôležitou súčasťou manažmentu pacientov s chronickými žilovými ochoreniami. Na druhej strane však pri ich užívaní nemožno očakávať vymiznutie varixov.

### Flavonoidy

Flavonoidy alebo gama-benzopyróny, ktoré objavil Szent-Györgyi, patria k najdlhšie a najčastejšie používaným liekom na žilové ochorenia.

Okrem liečby symptómov spojených s CHVO sa uplatňujú aj v oftalmológii (diabetická retinopatia), proktológii (hemoroidálne ochorenie) a v gynekológii (premenštručný syndróm, metrorágie).

**Diosmín** je venofarmakum s komplexným mechanizmom účinku tak na makrocirkuláciu, ako aj mikrocirkuláciu a lymfatický systém (22). Diosmín znižuje expresie niektorých endotelových adhezívnych molekúl, inhibuje adhéziu a následnú aktiváciu a migráciu leukocytov, čím znižuje uvoľňovanie zápalových mediátorov a chráni mikrocirkuláciu pred zápalovým poškodením (23). Na Slovensku je registrovaný pod názvom Detralex (v niektorých iných krajinách je známy ako Daflon 500 mg), čo je mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia, ktorú tvorí 450 mg mikronizovaného diosmínu a 50 mg hesperidínu v jednej tabletky. Medzi kľúčové vlastnosti tohto venofarmaka patrí nielen komplexný mechanizmus účinku, ale tiež jeho mikronizovaná forma, ktorá umožňuje rýchlejší nástup účinku. Flavonoidy, presnejšie flavonoly, medzi ktoré patrí aj diosmín, charakterizuje nízka rozpustnosť vo vode, a tým aj malá absorpcia z gastrointestinálneho traktu. Podmienkou absorpcie je rozpustenie lieku v tráviacich šťavách, pričom rýchlosť rozpúšťania závisí od veľkosti jeho častíc. Veľmi účinný spôsob ako zlepšiť črevnú absorpciu je zmenšiť veľkosť jeho častíc. Mikronizácia lieku významne znižuje veľkosť častíc, a tak zvyšuje rozpúšťanie a vstrebávanie (24). Granulometrické analýzy s použitím laserovej difrakcie ukázali, že mikronizácia použitá pri Detralexe znižuje priemer častíc účinnej látky diosmínu z 36,5 mikrometra na 1,79 mikrometra. Detralex je jediné venofarmakum, ktoré je mikronizované a dosahuje preto významne vyššiu absorpciu v porovnaní s tými venotonikami, ktoré nie sú mikronizované (25).

Medzinárodné odporúčania na liečbu CVD dolných končatín z roku 2014 uvádzajú mikronizovanú purifikovanú flavonoidnú frakciu (MPFF) ako venofarmakum s najvyšším stupňom dôkazu (tabuľka 9) (19). Jeho účinok sa potvrdil vo viacerých klinických štúdiách, napr. aj v prospektívnej štúdii RELIEF na skupine 5 052 pacientov v klinickom štádiu C0 – C4. Možno ho s úspechom použiť vo všetkých štádiách CVD, dokonca aj v liečbe najzávažnejšieho stupňa choroby, v liečbe vredu predkola, skrakuje čas potrebný na zhojenie vredu, ako ukázala napríklad aj česko-slovenská klinická štúdia (137 dní v MPFF skupine v porovnaní so 166 dňami v skupine iba s kompresívnou a lokálnou liečbou – 26). Ruskí autori na malom súbore žien

v klinickom štádiu C0s zistili pomocou duplexnej sonografie, že po 2 mesiacoch liečby s 1 000 mg MPFF došlo k vymiznutiu refluxu vo vena saphena magna, ktorý bol pôvodne prítomný večer (27). Liečba s MPFF signifikantne zlepšuje kvalitu života pacientov trpiacich na CVD (28). Dávkovanie 1 x denne 1 000 mg tbl je rovnako účinné a bezpečné ako dávkovanie 2 x denne 500 mg tbl (29).

### Saponíny

**Escín.** Escín je výťažok zo semien pagaštanu konského (*Aesculus hippocastganum*). Ide o zmes látok, ktorú tvoria predovšetkým esterifikované triterpenické saponíny. Majú široké použitie v liečbe edémov rozličnej etiológie (najmä traumatických), okrem protiedémových účinkov má aj antiflogistické a venoprotektívne účinky.

**Ruscogeníny.** Extrakt z koreňov listnatca trnitého či bodlinatého (*Ruscus aculeatus*), používaný taktiež na liečbu žilových ochorení, obsahuje saponíny (ruscogenín, neoruscogenín), ktoré účinkujú ako alfa-adrenergéne agonisty. Aktivuje postsynaptické alfa-1 aj alfa-2 receptory, pričom okrem tohto priameho účinku zvyšuje aj uvoľňovanie noradrenalínu do synaptickej štrbiny (30). Noradrenalín je pritom základným mediátorom zodpovedným za reguláciu venózy tonusu, noradrenalín svojím pôsobením zvyšuje venózy tonus žilovej steny. Účinok extraktu z *Ruscus aculeatus* je závislý od teploty, vyššia teplota jeho účinok zvyšuje, čo je výhodné najmä preto, že subjektívne ťažkosti pacientov s CVD sú výraznejšie v letnom období. Venózne kontrakcie spôsobené extraktom sa zvyšujú teplom a znižujú chladom (31). Extrakt z *Ruscus aculeatus* samotný alebo jeho kombinácia s hesperidín metylchalkónom a kyselinou askorbovou sa s úspechom používa v niektorých európskych krajinách pri liečbe CVD už vyše 50 rokov (32). Priaznivo ovplyvňuje mikrocirkuláciu, upravuje nepriaznivé zmeny spôsobené vysokým žilovým tlakom na cievnú stenu aj chlopne a tiež zlepšuje lymfatickú cirkuláciu.

### Sulodexid

Sulodexid (sulfát glukoronylglukózaminoglykán) sa v poslednom čase ukazuje ako veľmi účinné liečivo, ktoré dokáže upraviť narušenú funkciu endotelových buniek. Jeho priaznivý účinok vychádza z najnovších patofyziologických poznatkov rozvoja CVD (33). Glukózaminoglykány, medzi ktoré sa zaraďuje aj sulodexid, sú súčasťou glykokalyxu, teda tenkej vrstvy, ktorá pokrýva endotelové bunky a zúčastňuje sa na regulácii cievného tonusu,

permeability cievnej steny, procesov koagulácie a tiež pôsobí ako mechanický senzor pre šmykové napätie (34). Sulodexid je síce známy už dávnejšie, ale nedávno sa objavili nové dôkazy, ktoré potvrdili jeho protizápalový účinok tak v klinických štúdiách, ako aj v experimente na tkanivových kultúrach (35). Sulodexid sa ukázal byť účinný nielen v liečbe primárnej CVD, ale ako ukázala štúdia SURVET, aj v sekundárnej prevencii rekurentného venózneho tromboembolizmu (36). Je dokázaný jeho pozitívny efekt na všetky choroby, pri ktorých dochádza k dysfunkcii endotelu. Klinicky sa dokázalo, že je účinný u pacientov so žilovým vredom predkolenia, tiež u pacientov s claudicatio intermittens, ale aj pri tinitite a vaskulárnom vertigu (37). Zvlášť výhodný je u pacientov trpiacich zároveň na chronické žilové ochorenie a periférne artériové ochorenie končatín.

## Záver

Ochorenia žilového systému nie sú zriedkavé, spôsobujú dlhodobú, často celoživotnú morbiditu. Preto je nevyhnutné, aby diagnostiku a liečbu riadil špecialista (angiológ, cievny chirurg), ktorý má skúsenosti s flebologickou problematikou, je adekvátne prístrojovo vybavený, má možnosť presnej diagnostiky, a tým aj adekvátnej liečby. Liečba CVD musí byť komplexná a celoživotná. Chronické žilové ochorenie vo svojich počiatkových štádiách nie je priamo život ohrozujúce ochorenie. Ide ale o progredujúcu chorobu, ktorá spôsobuje zníženie kvality života a môže vyvolať závažné komplikácie: opuchy dolných končatín, trofické zmeny kože vyúsťujúce do invalidizujúcich vredov predkolenia, povrchovú tromboflebitídu, či hĺbkovú žilovú trombózu, ktorá môže letálnou pľúcnu embóliu aj ukončiť život pacienta. Čím skôr sa začne liečba, tým menej pacientov je ohrozených uvedenými závažnými komplikáciami či progresiou ochorenia.

## Literatúra

- Štvrtinová V. Zápal a chronické venózne ochorenie. In: Ferencik M, a kol. *Zápal fundamentálny princíp vzniku chorôb*. Bratislava: Balneotherma; 2009:297–209.
- Lee BB, Nicolaides AN, Myers K, Meissner M, Kalodiki E, Alegra C et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2016;35(3):236–352.

- Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014;33(3):212–221.
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006;355(5):488–498.
- Michiels C, Bouaziz N, Remacle J. Role of endothelium and blood stasis in the appearance of varicose veins. *Int Angiol*. 2002;21(1):1–8.
- Badier-Commander C, Verbeuren T, Lebard C, Michel JB, Jacob MP. Increased TIMP/MMP ratio in varicose veins: a possible explanation for extracellular matrix accumulation. *J Pathol*. 2000; 92(1):105–112.
- Kockx MM, Knaepen MW, Bortier HE, Cromheeke KM, Bouterin-Falson O, Finet M. Vascular remodelling in varicose veins. *Angiology*. 1998;49(11): 871–877.
- Haviarová Z, Janega P, Durdík Š, Kováč P, Mráz P, Štvrtinová V. Comparison of collagen subtype I and III presence in varicose and non-varicose vein walls. *Bratisl Lek Listy*. 2008;109 (3):102–105.
- Štvrtinová V, Štvrtina S, Wawruch M. Vysoký tlak v žilovom riečisku dolných končatín. *Vaskulárna medicína*. 2010;2(4):169–173.
- Štvrtinová V, Jahnová E, Labas P, Weissová S, Horváthová M, Ferencik M. Expression of adhesion molecules on leukocytes of patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*. 2002;31(3):63–68.
- Del Guercio R, Del Guercio L, Colantuoni A, Lapi D, Molisso A. Chronic venous insufficiency, edema and the permeability of the microvascular barrier. *Acta Phlebol*. 2016;17(2):52–57.
- Danziger N. Pathophysiology of pain in venous disease. *Phlebology*. 2008;15(3):107–114.
- Beebe HG, Bergan JJ, Bercqvist D, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *Int Angiol*. 1995;14(2):197–201.
- Jawien A. The Influence of Environmental Factors in Chronic Venous Insufficiency. *Angiology*. 2003;54(Suppl. 1):19–31.
- Perrin M, Eklof B, Van Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaides N, et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol*. 2016;35(4):374–398.
- Partsch H. New refinements in the C1/C2 and C4 classes of the CEAP classification. *Medicographia*. 2004;26(2):182–187.
- Mazuch J. *Chirurgické aspekty chronickej žilovej insuficiencie dolných končatín*. Osveta: Martin; 2006:187 s.
- Štvrtinová V, Šefránek V, Foltán V, Makara P. *Racionálna diagnostika a liečba chronickej žilovej choroby. Štandardný diagnostický a terapeutický postup*. 61. metodický list racionálnej farmakoterapie. 17(7–8), september 2014.
- Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Document developed under the auspices of the European Venous Forum, the International Union of Angiology, the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), the Union Internationale de Phlebologie. *Int Angiol*. 2014;33(2):208 s.
- Neumann HAM, Partsch H, Mosti G, Flour M. Classification of compression stockings: report of the meeting of the International Compression Club, Copenhagen. *Int Angiol*. 2016;35:122–128.
- Coleridge Smith PD (ed): The management of chronic venous disorders of the leg. An evidence-based report of an international task force. *Phlebology*. 1999;Suppl. 1:1–126.
- Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology*. 2005;56(Suppl.1):S21–S24.
- Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Endothelial activation response to oral micronised flavonoid the-

rapy in patients with chronic venous disease – a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17:313–318.

- Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(suppl. 3):211–215.
- Garner RC, Garner JV, Gregory S, et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized <sup>14</sup>C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J Pharm Sci*. 2002;91:32–40.
- Roztočil K, Štvrtinová V, Strojček J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2003;22:24–31.
- Tsoukanov Yu T, Tsoukanov A Yu, Nikolaychuk A. Great saphenous vein transitory reflux in patients with symptoms related to chronic venous disorders, but without visible signs (COs), and its correction with MPFF treatment. *Phlebology*. 2015;22(1):18–24.
- Rabe E, Agus GB, Roztočil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol*. 2015;34(5):428–436.
- Kirienko A, Radak D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial. *Int Angiol*. 2016;35(4):399–405.
- Marcelon G, Verbeuren TJ, Laoussergues H, Vanhoutte PM. Effects of *Ruscus aculeatus* on isolated canine cutaneous veins. *Gen Pharmacol*. 1983;14:103–106.
- Marcelon G, Vanhoutte P. Venotonic effect of *Ruscus* under variable temperature conditions *in vitro*. *Phlebology*. 1988;3:51–54.
- Allaert FA. Combination of *Ruscus aculeatus* extract, hesperidin methyl chalcone and ascorbic acid: a comprehensive review of their pharmacological and clinical effects and of the pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2016;35(2):111–116.
- Andreozzi GM. Role of sulodexide in the treatment of CVD. *Int Angiol*. 2014;33(3):255–262.
- Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243–254.
- Urbanek T, Krasinski Z, Suminska-Jasinska K, Baum E, Borej-Nowicka G, Begier-Krasińska B, Breborowicz A. Sulodexide reduces the inflammatory reaction and senescence of endothelial cells in conditions involving chronic venous disease. *Int Angiol*. 2016;35(2):140–147.
- Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuška J, Holý M, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015;132(20):1891–1897.
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014;33(3):229–235.

## Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSC.

I. interná klinika LF UK a UNB  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
viera.stvrtinova@centrum.cz

