

Zaznělo na 10. kongrese Medicíny pro praxi V Ostravě 16.–17. února 2024



kongres
Medicíny
pro praxi

16.–17. 2. 2024
OSTRAVA

Jak pomoci kůži pacientů s chronickým žilním onemocněním

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Zuzany Navrátilové, Ph.D.

Řešení kožních změn souvisejících s chronickým žilním onemocněním (CVD) věnovala svoji přednášku na 10. kongresu Medicíny pro praxi, který proběhl v Ostravě 16.–17. 2. 2024, MUDr. Zuzana Navrátilová. Připomněla, že přítomnost kožních změn u CVD představuje klinické stadium onemocnění C4 dle klasifikace CEAP a vysvětlila patofyziologii jejich vzniku, konkrétně hypodermitidy, lipodermatosklerózy, fibrosklerózy podkoží, atrophie blanche a ulcus curirs. V terapii těchto pacientů podtrhla význam chirurgického řešení, komprese jako kauzální konzervativní léčby patofyziologické příčiny CVD – žilní hypertenze, a farmakoterapie, která může příznivě ovlivnit žilní tonus a zánět, funkci mikrocirkulace i lymfatického systému. Prezentovala výsledky nové studie s mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakcí (MPFF®, Detralex®) u pacientů s CVD stadia C4, u nichž nebyla indikována radikální léčba. Tato data z reálné praxe doplňují již známý přínos MPFF® v léčbě otoků a bérceových vředů žilní etiologie o objektivní důkazy o redukci tloušťky podkožní tukové tkáně, tuhosti kůže a plochy kožní léze u pacientů s CVD. Efekt šestiměsíčního podávání MPFF® v kombinaci s kompresí a případnou lokální léčbou zahrnoval také pokles všech složek skóre žilní klinické závažnosti, zmírnění subjektivních příznaků a zlepšení kvality života. Prezentovaná data potvrzují pozici MPFF® v českých a mezinárodních doporučeních pro léčbu všech stadií CVD.

Epidemiologie, definice a etiologie CVD

Mezi nálezy na kůži související s CVD se řadí teleangiektázie a retikulární žíly postihující 48,7–70,6 % těchto nemocných, varixy s výskytem u 21,8–29,4 % pacientů s CVD, dále kožní změny, které nacházíme u 3,6–8,6 % a bérceový vřed jako nejzávažnější stadium CVD postihující 0,5 % pacientů (1). Prevalence CVD je přitom vyšší v rozvinutých zemích (2). CVD je definováno jako jakékoliv morfologické nebo funkční postižení žilního systému manifestující se subjektivními nebo objektivními příznaky, které vyžadují lékařské vyšetření a případně zdravotní péči. Jako chronická žilní insuficience jsou označovány pokročilejší

stadia žilního onemocnění, jako jsou otoky či kožní projevy CVD, odpovídající stadiím C3–C6 dle klasifikace CEAP.

CVD vzniká zhruba u 70 % pacientů v důsledku primární insuficience chlopní povrchového a hlubokého žilního systému, z dalších etiologických faktorů se uplatňují posttrombotické změny chlopní hlubokého žilního systému, insuficience distálních perforátorů, nedostatečnost svalové pumpy (i při normálním nálezu na žilním systému, tj. při průchodnosti hlubokých žil a suficienci povrchových žil), nebo zevní komprese žil při obstrukci tumorem, retroperitoneální fibróze, lipohypertrofii nebo v těhotenství. Rizikové faktory pro rozvoj CVD zahrnují genetickou

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: Med. Praxi. 2024;21(2):114-117
<https://doi.org/10.36290/med.2024.014>
Článek přijat redakcí: 12. 3. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová
zafarova@seznam.cz

INZERCE

predispozici, věk, obezitu, graviditu a statickou zátěž (práci vestoje). Onemocnění zhoršují další faktory, jako jsou zvedání těžkých břemen, strava s nízkým obsahem vlákniny, nedostatek pohybu, užívání hormonální antikoncepce a úrazy dolních končetin.

Patofyziologie vzniku kožních změn u CVD

Stáza krve navozená změnami makrocirkulace nebo nedostatečnou svalovou pumpou vede k žilní hypertenzi, zánětu žilní stěny postihujícímu i chlopně a jejich funkci a přenosu zvýšeného žilního tlaku do mikrocirkulace, kde se rozvíjí další patofyziologické změny (3). Na úrovni mikrocirkulace dochází k vazodilataci a zvýšení permeability kapilár, což vede k rozvoji otoku (flebedému) a hemosiderinových hyperpigmentací daných únikem erytrocytů do intersticia. V důsledku pomalého a nelineárního toku krve v dilatované kapiláře dochází k adhezi a migraci neutrofilů a makrofágů s vyplavením cytokinů a metaloproteináz, k rozvoji zánětu kapilární stěny, a z důvodu úniků těchto buněk do intersticia také k chronickému zánětu podkoží (hypodermitidě). Následkem neléčené aseptické hypodermitidy je destrukce podkoží. Průnik fibrinogenu kapilární stěnou je pak příčinou rozvoje fibrosklerózy podkoží a lipodermatosklerózy. Přetížení a zánětlivé zasažení lymfatických kapilár zhoršuje otok. Výsledný flebolymfedém je příčinou tkáňové ischemie a malnutrice, od nichž je již jen krok k vzniku trofických změn v podobě atrophie blanche a ulcus curis (3). Tyto patofyziologické změny se rozvíjejí řadu let. Terapeutický zásah je neúčinnější při prvních známkách otoku a počínajících kožních změn, kdy může zastavit patofyziologickou kaskádu dějů a další progresi onemocnění.

Klinická klasifikace CVD

CVD rozdělujeme do stadií podle klasifikace CEAP zahrnující všechny atributy onemocnění – klinické (C), etiologické (E), anatomické (A) a patofyziologické (P). Z klinického hlediska rozlišujeme 7 stadií (4):

- C0 – subjektivní potíže bez viditelných a hmatatelných známek CVD,
- C1 – teleangiektázie a retikulární varixy,
- C2 – varixy o průměru > 3 mm,
 - C2r – recidivující varixy,

- C3 – otok,
- C4 – kožní příznaky (mimo ulcus cruris),
 - C4a – pigmentace, ekzém,
 - C4b – lipodermatoskleróza, atrophie blanche,
 - C4c – corona flebeccatica,
- C5 – zhojený ulcus cruris,
- C6 – aktivní ulcus cruris,
 - C6r – recidivující ulcus cruris.

U klinického stadia se také popisuje, zda jde asymptomatické (A) či symptomatické (S) (4). Mezi nejčastější symptomy patří pocit těžkých nohou, pocit otoku, napětí a noční křeče.

Diagnostika

V diagnostice CVD je důležitá anamnéza a vyšetření pohledem a pohmatem v poloze pacienta vestoje a vleže. Zlatým standardem je duplexní ultrasonografie zahrnující morfologické i funkční vyšetření hlubokého i povrchového žilního systému. Doplnuje se pletysmografie – funkční vyšetření žilního návratu a výkonu svalové pumpy. U pacientů s plánovanou kompresí vysokého stupně je přínosem také stanovení indexu tlaku kotníků/paže (ABI). Při nejasném nálezu nebo podezření na angiodyplázii se provádí flebografie, CT angiografie nebo MR.

Terapie

V terapii pacientů s kožními změnami v důsledku CVD je primárním opatřením radikální eliminace povrchových varixů a refluxu v perforátorech, jehož cílem je obnovení fyziologického nálezu na žilním systému. Tyto postupy zahrnují stripping, flebektomii, skleroterapii roztokem nebo pěnou, nebo šetrnější, dnes stále používanější endovenózní zákroky, jako je endovenózní laser (EVL), radiofrekvenční ablace (RFA), mechanickochemické ošetření (MOCA) či použití lepidla, případně transkutánní laserovou terapii v případě teleangiektázií. U některých pacientů je třeba přistoupit i k léčbě refluxu a obstrukce hlubokého žilního systému v podobě valvuloplastiky či implantace stentu.

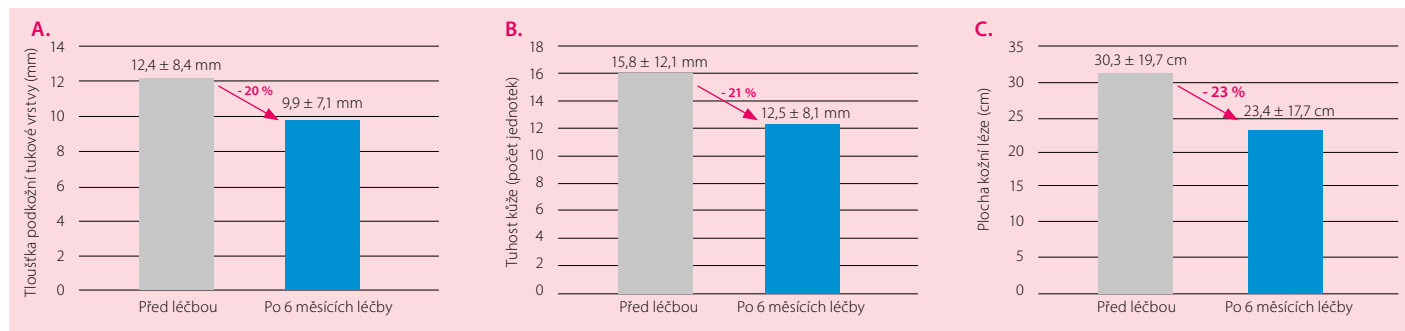
Ne u všech jedinců s CVD stadia C4 je radikální léčba indikována. U těchto nemocných, většinou s pokročilými stadii CVD, stejně jako u všech pacientů po radikální terapii, je potřebná konzervativní léčba. Základem konzervativní léčby je kompresní terapie v podobě bandáže, kompresních punčoch, systémů na

suchý zip či speciálních kompresních punčoch pro pacienty s ulceracemi. Správně aplikovanou kompresi lze označit za kauzální léčbu CVD, protože snižuje tlak v povrchových žilách u onemocnění, jakožto patofyziologickou příčinou je žilní hypertenze. Důležitá jsou režimová opatření a péče o kůži. Ve všech stádiích CVD je indikovaná farmakoterapie. U některých pacientů lze využít také lymfodrenáž.

Nová data o vlivu farmakoterapie na stav kůže a podkoží u pacientů s chronickým žilním onemocněním

Metody

Poznatky o přínosu farmakoterapie CVD z hlediska kožních změn a stavu podkoží přinesla nová prospektivní observační studie (5). Jejím cílem bylo zhodnotit účinnost mikronizované purifikované flavonoidní frakce (MPFF®) podávané jako součást konzervativní léčby pacientů s CVD ve stadiu C4 dle CEAP. Zařazeno bylo 365 dospělých bez plánovaného invazivního zákroku, u nichž byla zahájena léčba MPFF® (2 × 500 mg/den). Léčba probíhala po dobu 6 měsíců s kontrolními návštěvami po 2 týdnech, 3 a 6 měsících. Primární sledované parametry zahrnovaly změny tloušťky podkožní tukové vrstvy podle ultrasonografického měření, změny celkového skóre žilní klinické závažnosti (VCSS) a jeho jednotlivých složek a změny příznaků CVD charakteristických pro stadium C4 (ztenčení kůže, pálení, svědění bolest a exsudace), které byly hodnoceny pomocí 10 cm vizuální analogové škály. Ze sekundárních parametrů byly sledovány změny plochy kožní léze hodnocené pomocí kurvimetrie, změny denzity/tuhosti kůže v oblasti s narušenou trofikou hodnocené pomocí durometrie, dále změny kvality života pomocí dotazníku CIVIQ-14 určeného specificky pro pacienty s CVD a snášenlivost léčby. Kurvimetr je zařízení používané v kartografii pro měření vzdáleností na zakřiveném povrchu, přičemž ve studii byla měřena délka hranice oblasti trofických změn, která proporcčně odpovídá ploše této oblasti. Durometr je přístroj používaný při výrobě měkkých povlaků a pryže k měření tvrdosti výrobku. Kurvimetrie i durometrie se ve studii

Obr. 1. Snížení tloušťky podkožní tukové tkáně (A), tuhosti kůže (B) a plochy kožní léze (C) při léčbě MPFF® u pacientů s CVD stadia C4 bez chirurgické léčby (5)


s MPFF® prováděla u ležícího pacienta vždy ve stejnou denní dobu a měření se opakovalo 3× u kurvimetrie a 5× u durometrie.

Charakteristiky zařazené populace

Průměrný věk zařazených pacientů byl 56,7 roku, 26 % bylo starších 65 let a 34,5 % tvořili muži. Nadváhu nebo obezitu mělo 80 % zařazených. Pozitivní rodinnou anamnézu CVD mělo 60,6 % pacientů a trombózu žil dolních končetin prodělalo 11,5 %. Ultrasonografický nález ukázal reflux v povrchových žilách u 60,5 %, v perforátorech u 23,8 % a v hlubokých žilách u 5,8 % pacientů. Předchozí léčbu CVD užívaly 2/3 pacientů: 62,5 % venofarmaka, 51 % kompresní terapii, radikální zákrok podstoupilo 32,9 % zařazených (5).

Výsledky

Ve studii byla u všech pacientů nasazena léčba MPFF® a kompresní terapie. Kromě toho dostali někteří také lokální léčbu, a to kortikosteroidy (19,7 %), NSAID (17,3 %), heparin (24,9 %), emoliencia (23,8 %) či antibiotika (5,2 %). Po 3 měsících pokračovalo ve studii 77 % pacientů, po 6 měsících 67,7 %. Výborná byla compliance s kompresní terapií, kterou po 3 měsících dodržovalo 92,1 % a po 6 měsících 91,8 % pacientů.

Po 6 měsících léčby MPFF® došlo ke statisticky významnému snížení tloušťky podkožní tukové tkáně o 20 % oproti výchozímu stavu ($p < 0,001$) (Obr. 1 A). MPFF® tohoto efektu dosahuje komplexním venotonickým, lymfogen-

ním a protizánětlivým působením. Dále bylo při užívání MPFF® prokázáno snížení tuhosti/denzity/indurace kůže oproti výchozímu stavu o 21 % ($p < 0,002$) (Obr. 1 B). Studie tak potvrdila, že fibrotické změny podkoží u CVD nejsou nevratné. I v těchto fázích lze progresi CVD zvrátit, což dokládají i zkušenosti z klinické praxe. Snížení tloušťky podkožní tkáně a její tuhosti je u pacientů s CVD při léčbě MPFF® odrazem redukce otoku, to je spojeno se zmírněním zánětu, zlepšením mikrocirkulace, zlepšuje se trofika kůže a podkoží a výsledkem je lepší hojení kožních defektů způsobených CVD a zpomalení progresu CVD do vyššího stadia. Studie také prokázala významné zmenšení plochy kožních lézí s MPFF® o 23 % oproti výchozímu stavu ($p < 0,001$) (Obr. 1 C).

Analýza VCSS ukázala pokles všech složek tohoto skóre žilní klinické závažnosti: zmírnění zánětu dosáhlo 82 %, otok byl redukován o 54 %, intenzita bolesti klesla o 48 %, indurace kůže a podkoží o 38 % a hyperpigmentace o 34 %. Celkové skóre VCSS kleslo o 33 % ($p < 0,001$). Léčba MPFF® byla provázána významným zmírněním všech hodnocených subjektivních příznaků CVD, jako je pocit napětí kůže, pocit pálení, svědění, bolest a exsudace (všechna $p < 0,001$). Menší výskyt symptomů posiluje důvěru pacienta v efekt léčby a vede k lepší spolupráci a vyšší adhezenci ke konzervativní léčbě. Výsledkem je také lepší kvalita života nemocného. Podle dotazníku CIVIQ-14, kde na 100bodové škále znamená 0 bodů nejvyšší kva-

litu života, kleslo během léčby MPFF® ve studii průměrné skóre ze 42,3 na 19,9 bodů (5).

Závěr

MPFF® již dříve prokázala zmírnění otoku a urychlení hojení bércových vředů žilní etiologie, ochranu funkce žilních chlopní, protizánětlivé působení, ústup subjektivních obtíží od počátečních stadií CVD a dlouhodobé působení. Tato nová studie provedená v reálné praxi doplňuje objektivní údaje o vlivu MPFF® na zmírnění kožních projevů CVD. Jde o první studii, ve které byla použita ultrasonografie, kurvimetrie a durometrie k objektivnímu posouzení účinnosti léčby založené na podáváníí MPFF® na kožní a podkožní projevy CVD třídy C4. MPFF® prokázala snížení indurace podkoží, které znamená zmírnění lipodermatosklerózy a potvrzuje reverzibilitu fibrotických změn, dále snížení tloušťky podkožní tukové tkáně a zmenšení plochy kožních lézí.

MPFF® by vzhledem ke svému prokázanému přínosu ve všech stadiích CVD včetně nově doloženého efektu na zlepšení stavu kůže a podkoží měla být součástí standardní léčby pacientů s kožními změnami v důsledku CVD. Výsledky nové studie jsou v souladu s mezinárodními standardy, které doporučují léčbu MPFF® ve všech stadiích CVD na základě důkazů, jejichž síla a kvalita je u tohoto jediného venofarmaka hodnocena vysokou známkou 1 B (6, 7).

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Musil D, Roztočil K, Karetová D, et al. chronické onemocnění povrchových žil. Vaskulární medicína. Praha: Maxdorf; 2017.
- Rabe F, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse population: Results from Vein Consult program. Int Angiol. 2012;31:105-115.
- Ramelet AA. European Dermatology Forum: skin diseases in Europe. Skin diseases with a high public health impact: chronic venous insufficiency. Eur J Dermatol. 2008 Mar-Apr;18(2):211-3.

- Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 May;8(3):342-352.
- Bogachev V, Boldin B, Turkin P, et al. Micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment of chronic venous disease in a real-world setting. Future Cardiol. 2022 Sep;18(10):777-785.
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Prac-

tice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022 Feb;63(2):184-267.

- Karetová D, Roztočil K, Vlachovský R, et al. Léčba chronických žilních chorob. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. 2023. Available from: https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/odborné%20info/CAS_CVD_Guidelines_2023.pdf.