

# Chronická žilní nemoc a kardiovaskulární onemocnění

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha

Chronické žilní onemocnění (chronic venous disease, CVD) a kardiovaskulární nemoci (KVO) mají celosvětově vysokou prevalenci. Řada prací nasvědčuje možnosti souvztažnosti obou jednotek ne zcela vyjasněné povahy. Vlivy alterované hemodynamiky při dysfunkci pravé srdeční komory s následnou elevací žilního tlaku mohou nepochybně působit symptomy a znaky typické pro chronické žilní onemocnění. Nabízí se i některé společné rizikové faktory vzniku obou nemocí: především obezity a metabolického syndromu. Společným jmenovatelem by mohl být ale i chronický zánět působící alteraci funkce endotelu. Přítomnost rizikových faktorů CVD a také KVO zjišťovala epidemiologická studie prováděná na univerzitě v Mainzu – Gutenberg Health Study. Průřezová analýza obecné populace ve věku mezi 40–80 lety potvrdila vysokou prevalenci CVD, a sice u 36,5 % vyšetřených. Hlavními determinantami chronické venózní insuficience (CVI) byl věk, ženské pohlaví, arteriální hypertenze, obezita, kouření a jakékoliv kardiovaskulární onemocnění. Chronická žilní insuficience, tedy pokročilé stadium žilní nemoci, byla spojena s predikcí zvýšené 10leté mortality u osob bez manifestace kardiovaskulárního onemocnění. Během sledování v délce 6,4 roků ( $\pm 1,6$ ) bylo následně ověřeno, že přítomná CVI je silným prediktorem celkové mortality, bez ohledu na klinický profil nemocného a souběžnou medikaci.

**Klíčová slova:** chronické žilní onemocnění, kardiovaskulární onemocnění, ateroskleróza, Gutenberg Health Study.

## Chronic venous disease and cardiovascular disease

Chronic venous disease (CVD) and cardiovascular (CV) disease have a high prevalence worldwide. A number of studies suggest the possibility of a correlation between these two diseases of an unclear etiology. The effects of altered hemodynamics in right ventricular dysfunction with subsequent elevation of venous pressure may undoubtedly cause symptoms and signs typical of chronic venous disease. There are also some common risk factors for both diseases: especially obesity and metabolic syndrome. However, chronic inflammation causing alteration of endothelial function could also be a common denominator. The Gutenberg Health Study, an epidemiological study conducted at the University of Mainz, investigated the risk factors for CVD and CV disease. Cross-sectional analysis of the general population aged between 40 and 80 years confirmed a high prevalence of CVD, with 36.5% of those examined. The main determinants of chronic venous insufficiency (CVI) were age, female sex, arterial hypertension, obesity, smoking and any cardiovascular disease. Chronic venous insufficiency, an advanced stage of venous disease, was associated with a prediction of increased 10-year mortality in persons without manifest cardiovascular disease. During a follow-up of 6.4 years ( $\pm 1.6$ ), the presence of CVI was verified to be a strong predictor of overall mortality, irrespective of the clinical profile of the patient and concomitant medication.

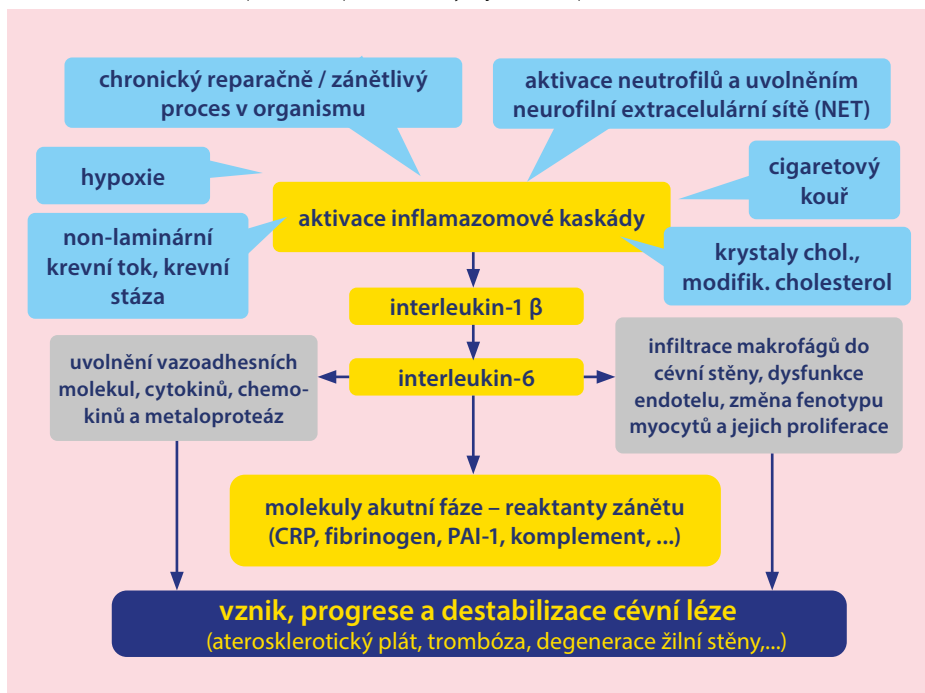
**Key words:** chronic venous disease, cardiovascular disease, atherosclerosis, Gutenberg Health Study.

## Existuje vztah mezi žilními a kardiovaskulárními chorobami?

V minulosti jsme považovali systémy žilní a arteriální za jednoznačně oddělené stran

klinicky vyjádřených chorob, byť jistě jsou mikrocirkulací propojené. Projevy těchto nemocí a rizikové faktory jejich vzniku jsme posuzovali vždy ze zcela jiného patofyziologického úhlu. Propojení těchto stavů jsme připouštěli

výjimečně, například u nehojících se defektů na končetinách (tzv. „smíšené ulcerace“). Problém ztíženého hojení venózních vředů v terénu ischemické choroby dolních končetin jistě existuje. Právě tak jsou u kardiaků s pře-

**Obr. 1.** Vztah zánětlivě reparačních pochodů k vývoji cévního poškození

vážně pravostrannou srdeční nedostatečností silně vyjádřeny známky chronické žilní nemoci na podkladě žilní hypertenze.

Možno říci, že jak arteriální, tak žilní hypertenze jsou důležitými patofyziologickými ději v progresi tepenného, resp. žilního poškození. Stejně tak můžeme spekulovat o významnosti chronického zánětu v organismu (ať již infekčního nebo zejména autoimunitního) jako faktoru progresse nemocí v obou systémech. Zánětlivě reparační proces je také spouštěčem trombózy, více venózní než tepenné. Nicméně, jak nám ukázalo onemocnění covid-19, trombotizace v mikrocirkulaci je průsečíkem obou systémů.

Co je společným momentem těchto změn? Jedním z dominantních dějů je **poškození cévního endotelu**, který zajišťuje optimální funkci jak tepenného, tak žilního řečiště, stejně jako rovnováhu pro- a antitrombotických pochodů. Těžko si lze představit, že endotel žilní má diametrálně jiné funkce, než endotel vystýlající tepny, a že tedy na žíly nemohou mít vliv choroby průkazně zhoršující endoteliální funkci v řečišti tepenném. Jde o nemoci, jakými jsou například diabetes, kouření, nebo vlivy metabolického syndromu. Výzkum žilního endotelu u nemocných s letitým žilním onemocněním vykazuje známky alterované funkce (1). A stejně jako považujeme biomarkery probíhajícího zánětu v organismu za potenciální trigger tepenného poškoze-

ní (u nemocných s revmatickými nemocemi, nespecifickými střevními záněty, s periodontitidou, nebo chronickými kožními afekcemi), nacházíme elevované tyto markery zánětu, a také prokoagulační faktory u nemocných s chronickým žilním onemocněním (2).

Tyto úvahy a nálezy generují otázky, zda venózní dysfunkce je u některých kardiaků pouze následkem základní choroby – například u nemocných s plicní hypertenzí nebo zda existují opravdu společné rizikové faktory vzniku tepenných a žilních chorob. Jistě další výzkum ukáže, zda obezita, pokročilý věk, kouření nebo diabetes mellitus ovlivňují stejně negativně endotel v obou částech vaskulárního systému.

### Zánět jako rizikový faktor vzniku a manifestace tepenné aterosklerózy a trombózy

Vztah zánětu, resp. přesněji řečeno reparačně/zánětlivého pochodu, k cévnímu poškození je v tepenném řečišti prokázán. Zánět je navíc důležitým etiopatogenetickým momentem **aterotrombózy**. Patofyziologický vztah probíhá na dvou úrovních. Jednak jde o chronický zánět na úrovni systému (např. chronická periodontitida, revmatoidní artritida či chronické zánětlivé střevní onemocnění typu IBD, inflammatory bowel disease), který aktivuje degenerativně proliferáční proces ústící v akceleraci atero-

sklerotického poškození, jednak probíhající reparačně/zánětlivé pochody v tepenné stěně spolupůsobí dysfunkci endotelu a zvyšují riziko vzniku eroze či ruptury plátu, s komplikující následnou trombózou.

Ve vývoji plátu se uplatní řada imunitně aktivních buněk, dominují buňky hladké svaloviny, makrofágy a neutrofilové. Aktivace svalových buněk systémovým či lokálním zánětlivým procesem vede k hyperprodukcí matrix a jejich přeměně na fibroblasty (fibromyocyty) či makrofágy, resp. pěnové buňky. Posun rovnováhy od produkce nebuněčných struktur krytu plátu (kolagenních a elastických vláken) k iniciaci degradačních pochodů (nekrotizace buněk, proteolýza vláknitých struktur) hraje úlohu při destabilizaci plátu. Kolonizace subendoteliálních struktur v oblasti aterosklerotické léze makrofágy potencuje negativní vliv aktivované inflamazomové kaskády. V její aktivaci hraje významnou úlohu oxidovaný, nitrosylovaný či jinak modifikovaný cholesterol a jeho krystaly v subendoteliální vrstvě. Následně uvolněné interleukiny, vazoadhezivní molekuly, chemokiny, stejně jako řada imunocytů akcelerují vývoj vlastní léze. Imunocyty se účastní produkce řady interleukinů (zejm. IL-1β) akcelerujících inflamazomovou kaskádu, chemokiny atrahují další buněčné elementy a v neposlední řadě např. neutrofilové aktivují hemostázu tvorbou neutrofilní extracelulární sítě (NET), tedy vláken rozvolněné DNA tvořící vysoce trombo- genní povrch (obr. 1).

Vedle buněčných elementů je nutno zmínit řadu lokálních působků – zejména ty, na které cílí farmakologická léčba. Jejich inhibice vedla ke snížení výskytu atherotrombotických příhod. Chronickým zánětem aktivované endotelie uvolňují řadu cytokinů (zejm. interferony, interleukiny IL-1β či IL-6 a tumor necrosis factor TNFα), chemokinů a vazoadhezivních molekul (zejm. E-selektin a P-selektin, monocyty chemoatraktivující protein MCP-1 či intercelulární adhezní molekula ICAM-1 a vaskulární adhezní molekula VCAM-1), které se účastní pochodů v rámci inflamazomové kaskády. Konkrétně přitahují monocyty do oblasti léze, kde umožňují jejich zrání a přeměnu na makrofágy a stimulují invazi dalších imunocytů do subendoteliálního prostoru (3). Zvýšení prostupnosti endotelu pro buněčné

**Tab. 1.** Přehled klinických studií dokládajících efekt protizánětlivé léčby na pokles aterotrombotických příhod u nemocných léčených v rámci sekundární kardiovaskulární prevence, tj. u nemocných s aterosklerotickým postižením

| studie  | nemocní                                      | léčivo                                                                       | efekt                                                                                                                  |
|---------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CANTOS  | stabilní nemocní s ICHS a zvýšou konc. hsCRP | canakinumab (monoklon. protilátka proti IL-1 $\beta$ ) subkutánně vs placebo | snížení konc. CRP, IL-1 a IL-6<br>snížení výskytu KV příhod malignit a dnových atak<br>mírné zvýšení fatálních infekcí |
| COLCOT  | nemocní po recentně prodělaném IM            | kolchicin (inhibitor mitózy imunocytů) v nízké dávce (0,5 mg/den) vs placebo | snížení počtu KV úmrtí a KV příhod, vzestup výskytu pneumonií                                                          |
| LoDoCo  | stabilní nemocní s ICHS                      | kolchicin v nízké dávce (0,5 mg/den) vs placebo                              | snížení počtu akutních koronárních příhod                                                                              |
| LoDoCo2 | stabilní nemocní s ICHS                      | kolchicin v nízké dávce (0,5 mg/den) vs placebo                              | snížení množství KV příhod                                                                                             |

kratky: IM – infarkt myokardu, ICHS – ischemická choroba srdeční, CRP – C-reaktivní protein, KV – kardiovaskulární

i nebuněčné elementy (zejm. imunocyty a lipoproteiny typu LDL) akceleruje tvorbu aterosklerotických lézí. Uvolnění metaloproteáz z monocytů/makrofágů se účastní na jejich destabilizaci a aktivuje protrombotické pochody. V neposlední řadě inhibicí fibrinolýzy se zvyšuje riziko trombotické okluze.

### Jak významný je vztah mezi přítomností chronického zánětu a rizikem aterotrombotické příhody?

Celá plejáda chronických onemocnění provázených aktivací reparačně/zánětlivého procesu je spojována s významně vyšším výskytem vaskulárních chorob, nejen na bázi aterotrombózy. Konsensus expertů konstatuje také vyšší výskyt fibrilace síní či srdečního selhání (4). To platí zejména pro periodontitidu, revmatoidní artritidu, zánětlivé střevní onemocnění (IBD) či např. těžší psoriázy. Nejlépe je doložen vztah periodontitidy a aterotrombotických onemocnění v kardiovaskulární, cerebrovaskulární či periferní lokalizaci. Přehledná analýza dokládá vztah mezi tíží periodontitidy a aterotrombotickými příhodami; zde přítomnost závažné parodontózy zvýšila výskyt velkých vaskulárních příhod více než dvojnásobně, středně těžké postižení zvýšilo riziko asi o 60 % (5). Většina studií analyzovala vztah k výskytu infarktu myokardu. Výskyt ischemického (trombotického či kardioembolizačního) iktu byl zvýšen více než dvojnásobně a incidence ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) stejně, více než dvojnásobně (4). Další série

prací dokládá, že vyhojením periodontitidy výskyt aterotrombotických příhod klesá. Dá se tak konstatovat, že dobrý stomatolog, resp. parodontolog je pro prognózu nemocného stejně významný jako kardiolog.

Obdobná data jsou k dispozici též pro chronický zánět v jiných lokalizacích, např. pro kožní lokalizaci psoriázy. U těchto pacientů je riziko aterotrombotické příhody zvýšeno lehce nad 50 % (6). Léčba monoklonálními protilátkami blokujícími TNF $\alpha$  vedla ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod o polovinu, při srovnání se skupinou psoriatiků takto nelených (7).

### Efekt farmakoterapie cílené na potlačení reparačně / zánětlivé kaskády

Vztah přítomnosti chronického reparačně zánětlivého procesu a akcelerace aterogeneze (se zvýšením rizika aterotrombotických příhod) byl doložen jak experimentálně, tak na základě epidemiologických dat. Dalším logickým krokem je zodpovězení otázky, zda cílená protizánětlivá léčba sníží výskyt cévních příhod a zlepši prognózu nemocných. Již bylo zmíněno, že cílená léčba systémové zánětlivé choroby, například periodontitidy, vede ke snížení výskytu velkých aterotrombotických příhod. Podobně bylo zjištěno, že inhibice TNF $\alpha$  vedla ke snížení koronárních příhod.

Dlouho se ví, že léčba řadou hypolipidemik, například inhibitory syntézy cholesterolu – statiny, inhibitory konvertázy PCSK9 zvyšující nabídku LDL-receptoru či inhibice syntézy aterogenního lipoproteinu Lp(a) –

pelacarsenem mají významný protizánětlivý efekt. Všechna tato hypolipidemika též významně a srovnatelně snižují koncentraci C-reaktivního proteinu (CRP). Do jaké míry se tento efekt spolupodílí na snížení výskytu aterotrombotických příhod, není jasné.

Rozhodující je proto otázka, zda léčba cílená na potlačení zánětu sníží vaskulární postižení. Léčba může cílit na inhibici cytokinové kaskády: **TNF $\alpha$  – NFKB – IL-1 $\beta$  – IL-6 – molekuly akutní fáze zánětu** nebo na buněčnou složku, tedy na potlačení imunocytů. Prvou strategií zastupuje **canakinumab**, monoklonální protilátka proti IL-1 $\beta$ , druhou **kolchicin**, inhibující mitózu a proliferaci zánětlivých buněk.

Řada klinických studií doložila, že jak canakinumab, tak kolchicin u nemocných s aterosklerotickým postižením snížily řadu ukazatelů intenzity zánětu (CRP, vazoadhezivních molekul, interleukinů apod.) a současně snížily výskyt velkých aterotrombotických příhod (tab. 1) (8–11).

Tyto studie doložily, že zánětlivě/reparační proces s aktivací inflamazomu a uvolněním řady cytokinů a aktivací imunocytů má příčinný vztah k etiopatogeneze aterotrombotického postižení. Máme nejen experimentální a epidemiologická data, ale též doklad o účinnosti farmakologického zásahu.

### Zánět jako následek přítomnosti žilní hypertenze u nemocných s chronickým žilním onemocněním

Chronická žilní onemocnění (chronic venous disease – CVD) zahrnují velké spektrum onemocnění, které se vyznačují morfologickými a funkčními abnormitami žilního systému. Chronické žilní nemoci jsou v populaci velmi frekventní. Dle dat z Vein Consult Programu (mezinárodní observační studie u více než 90 000 jedinců) jde celosvětově o vysokou prevalenci patologických stavů v různém rozsahu, dosahující v různé míře až 80 %. Choroba neohrožuje prognózu končetiny, ale je spojena s poklesem kvality života a ve stadiu vředů nese i vysoké náklady na péči. Rizikových faktorů vzniku je řada, ale dominuje ženské pohlaví, heredita, věk, tromboembolická anamnéza/dispozice, obezita, a také hemodynamický celkový stav organismu.

Liší se morfologickým vyjádřením – od téměř neznatelných venektasií přes varixy, po těžké kožní změny a ulcerace. Tyto stavy se mohou komplikovat jak trombózou povrchových žil (dříve tromboflebitis superficialis), tak poruchou kožního krytu, ale i lokálním krvácením, spontánním nebo potraumatickým.

Abychom lépe rozuměli jejich mnohovrstevnosti, i v kontextu níže uváděné německé studie (Gutenberg Health Study) posuzující vazbu jednotlivých stadií CVD na prognózu nemocných, uvádíme jejich revidovanou klasifikaci.

## Klasifikace chronických žilních chorob

V současně platném klasifikačním systému těchto nemocí (CEAP, poslední revize 2020) je vyjádřena jak škála morfologická (C1–C6: od teleangiektasií po bérkové vředy), tak symptomatická – existují totiž i asymptomatické, nekomplikované varixy. Stav alterované hemodynamiky, s dopadem na mikrocirkulaci, přichází jistě od stadia C3, kdy vzniká otok končetiny (zpočátku pouze intermitentní). Od stadia C3 tedy hovoříme o chronické venózní insuficienci (chronic venous insufficiency, CVI). Stadia vyjádřených kožních změn (C4) a aktivních či zhojených ulcerací (C5 a C6) jsou jistě projevem již pokročilé žilní nedostatečnosti.

Po klinické klasifikaci na základě fyzikálního vyšetření je zjištění etiologie daného stavu: Ep je nejběžnější primární/degenerativní stav – typicky nedomykavost žilních chlopní při distenzi žil, Es pak sekundární – jde zejména o potrombotický syndrom, ale může jít i sekundární stav z extravaskulární příčiny – např. útlakem zevně (nádorem, děložou v době těhotenství, přiléhající tepnou).

Následně pokračuje anatomická klasifikace místa a rozsahu postižení, a to jak v rámci povrchového, tak hlubokého systému.

Velmi důležité je zjištění patofyziologického stavu, ať již jde o reflux nebo okluzi nebo kombinaci dějů (Pr – refluxní, Po – z okluze, nebo Pr+o – tj. kombinované postižení).

Tento klasifikační CEAP systém doznal změn revizí v roce 2020 v tom smyslu, že **nutno počítat s rekurencemi stavů** i po radikální léčbě (rekurence varixů po jejich odstranění, rekurence bérkových vředů), a že někdy ani

**Tab. 2.** CEAP klasifikace chronických žilních chorob (revize 2020) (12)

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clinical<br>S+symptomat. pacient<br>A+asymptomat. | C0 – nejsou viditelné či palpovatelné abnormality<br>C1 – teleangiektázie nebo retikulární varixy<br>C2 – varixy<br>C2r – rekurentní varixy<br>C3 – edém<br>C4 – hyperpigmentace nebo ekzém<br>C4a – pigmentace nebo ekzém<br>C4b – lipodermatoskleróza nebo atrofie<br>C4c – corona phlebectatica paraplantaris<br>C5 – zhojený vřed<br>C6 – aktivní vřed<br>C6r – rekurentní aktivní vřed |
| Ethiology                                         | Ep – primární (neznámá etiologie)<br>Es – sekundární: Esi (intravenózní příč.), Ese (extravenózní)<br>Ec – kongenitální<br>En – nezjištěna příčina                                                                                                                                                                                                                                          |
| Anatomical                                        | As – superficiální systém<br>Ad – hluboký (deep) systém<br>Ap – perforátory<br>An – anatomická lokalizace nezjištěna                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pathology                                         | Pr – reflux<br>Po – obstrukce<br>Pr+o – kombinace refluxu s obstrukcí<br>Pn – patofyziologie nezjištěna                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

etiologii, ani patofyziologii nejsme schopni dobře postihnout (tab. 2) (12).

## Patofyziologie zánětu u chronických žilních onemocnění (CVD)

Patofyziologie chronických žilních onemocnění je dána kaskádou patofyziologických dějů, na jejichž začátku je žilní hypertenze. Ta může mít různé příčiny, nejobvyklejší je **venózní reflux u inkompetentních žilních chlopní**, které přestanou plnit svoji roli v usměrnění žilního návratu. To vede k stáze žilní krve, následně lokální hypoxii a rozvoji zánětlivě reaktivních změn endotelu žil a infiltraci intersticiálních prostor imunocyty (zejm. makrofágy, T-lymfocyty a mastocyty), fibrocyty a dalšími buňkami. Zvýšený žilní tlak vede rovněž k aktivaci řady enzymů a uvolnění lokálních působků zvyšujících permeabilitu žilních venul a měnících složení intersticia. Aktivace tkáňových zánětlivých změn a porušení hemodynamiky vede k otokům, vyvíjejí se kožní změny (dermatitis, pigmentace, atrofie a venózní ulcerace) a krevní stáza může být aktivátorem koagulaci.

Podíváme-li se podrobněji na patofyziologii, pak se zdá, že zvýšená tenze v oblasti žilní stěny a její distenze je následována aktivací řady matrixových metaloproteáz (MMP), které přispívají k degradaci extracelulární matrix. Žilní stěna se přestavuje, ubývá vláknitých

struktur, dochází k nežádoucí relaxaci hladkých svalů žilní stěny s výslednou dilatací žíly. Poškození endoteliálního glykokalyxu vede k aktivaci leukocytů, čímž se následně dále zhoršuje stav žilní stěny a rozvíjejí se nežádoucí zánětlivé děje v intersticiu. V současnosti jsme zejména v pokusech na zvířatech schopni měřit po navození žilní hypertenze – například podvazem ilické vény – narůstání hladin adhezivních molekul, interleukinů, chemoatraktantů, zvýšenou sekreci mnoha růstových faktorů (zejm. endoteliálního růstového faktoru, destičkového růstového faktoru, angiotensinu II, fibroblastového růstového faktoru a dalších) i proliferaci buněk zánětu. Následná přestavba stěny (snížení produkce kolagenu se změnou elasticity a prohloubení rigidity žilní stěny), dilatace žíly, zvýšení mikrovaskulární permeability a trofické změny tak v modelu odráží změny, které vidíme v klinice (13).

Na celém ději se podílí i **abnormální tok krve**, resp. kontakt krevních elementů s endoteliem žilní stěny – shear stress. Za normálních podmínek žilního toku zůstávají leukocyty v klidovém stavu a produkují pouze malá množství adhezivních molekul. Zdravé endotelie fyziologicky přispívají průchodnosti a přiměřenému tonu produkcí protizánětlivých a antitrombotických působků (zejména oxidu dusnatého a prostacyklinu). Za patologických stavů vede abnormální

**Tab. 3.** Souhrn doporučení pro podávání venofarmak ve stadiích C0s–C6 podle systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) dle Doporučení pro léčbu chronických žilních chorob z roku 2018 (23)

| Indikace                                                                                 | Venofarmakum                                                             | Doporučení pro užití | Průkaz účinku | Síla důkazů |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|-------------|
| Úleva symptomů chronické žilní onemocnění u nemocných v třídách dle CEAP: <b>C0s–C6s</b> | mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF®)                    | silné                | střední       | <b>1B</b>   |
|                                                                                          | nemikronizovaný diosmin nebo syntetický diosmin                          | slabé                | slabý         | <b>2C</b>   |
|                                                                                          | rutosidy                                                                 | slabé                | střední       | <b>2B</b>   |
|                                                                                          | extrakty z vinné révy ( <i>Vitis vinifera</i> )                          | slabé                | střední       | <b>2B</b>   |
|                                                                                          | kalcium dobesilát                                                        | slabé                | střední       | <b>2B</b>   |
|                                                                                          | extrakt z jírovce maďala (koňský kaštan, <i>Aesculus hippocastanum</i> ) | slabé                | střední       | <b>2B</b>   |
|                                                                                          | extrakt z listnatce ostnitého ( <i>Ruscus aculeatus</i> )                | slabé                | střední       | <b>2B</b>   |
|                                                                                          | extrakt z jinanu dvoulaločného ( <i>Ginkgo biloba</i> )                  | slabé                | slabý         | <b>2C</b>   |
|                                                                                          | jiná venofarmaka                                                         | slabé                | slabý         | <b>2C</b>   |
| Hojení žilních ulcerací (CEAP – C6), případně ke kompresi a lokální léčbě                | MPFF®                                                                    | silné                | střední       | <b>1B</b>   |

shear stres ke zvýšení adhezivitu leukocytů a jejich migraci, k produkci zánětlivých cytokinů. Perzistentní akumulace leukocytů (zejména T-lymfocytů a makrofágů) v tkáních kolem postkapilárních venul je dokladem chronického zánětlivého stavu a následných lipodermatosklerotických změn. Následkem abnormální hemodynamiky lze pozorovat i trvalou dilataci, elongaci a tortuozitu v oblasti kapilárního řečiště, jak se s tím setkáváme při kapilaroskopii. Negativně spolupůsobí též extravazace erytrocytů s jejich rozpadem v intersticiu vedoucí k pigmentacím (14).

Dalším významným mechanismem vzniku žilní hypertenze je **obstrukce lumen**, zejména v oblasti hlubokých žil (např. v rámci potrombotického syndromu). Výše uložení překážky v drenáži se přímo odráží v celkovém stavu dané končetiny: platí „čím výše, tím těžší stav“. Důležitým podpurným momentem žilní hypertenze je **absence funkční žilně svalové pumpy**, která podstatně přispívá k žilnímu návratu. Vlastní pumpa sestává nejen z lýtkového svalstva, ale i z funkčního stavu talokrurálního skloubení. Tyto dysfunkční faktory návratu nacházíme

u nemocných nechodících či převážnou část dne sedících.

Chronické žilní onemocnění tak v současnosti vnímáme jako onemocnění vznikající především na základě abnormálních tlakových poměrů v tomto řečišti, ať již primárním činitelem byl jakýkoliv moment iniciace vzestupu (obstrukce, reflux či pravostranné srdeční selhání).

### Vztah chronické žilní nemoci a dalších komorbidit

V literatuře lze nalézt práce zkoumající vliv přítomnosti diabetes mellitus na vznik a průběh chronické žilní nemoci. Změny u CVD jsou v mnoha ohledech podobné změnám u diabetické mikroangiopatie. U obou chorob dochází k remodelaci cévní stěny, poruše krevního toku, zvýšení oxidativního stresu, cévnímu zánětu a zvýšené permeabilitě endotelu. Patologicky zvýšená adhezivita leukocytů iniciuje zánětlivou reakci, mění endoteliální fenotyp a vede ke zmíněnému prozánětlivému a prokoagulačnímu stavu. Je přítomna destičková hyperagregabilita díky vzestupu hladin von Willebrandova faktoru, je snižována spontánní fibrinolýza, dochází k upregulaci

prokoagulačních faktorů (15). Obdobně je endoteliální dysfunkce přítomna u nemocných s arteriální hypertenzí, metabolickým syndromem, nebo i chronickým onemocněním ledvin (16).

Koexistenci CVD a diabetu mellitus (DM) zkoumalo několik studií. Diabetes mellitus 2. typu je přítomen u 10–30 % nemocných s CVD a může být určitým rizikovým faktorem progresu při žilním onemocnění. U nemocných se současným DM 2. typu a chronickým žilním onemocněním jsou změny mikrocirkulace výraznější než u nemocných s CVD bez diabetu (17). Obě tyto populace disponují ke vzniku lokální tkáňové hypoxie a vzniku ulcerací díky alteraci funkce kolagenu a imunitních reakcí. Bez ohledu na základní příčinu vývinu defektu provází jejich existenci abnormální cirkulace, ztlustění cévní stěny, edém a hypoxie. Vzniklý edém, typicky přítomný u žilních ulcerací, ale přítomný díky vynucené pozici, tj. svěšování i u ischemické končetiny, následně přetíží kapacitu lymfatické drenáže. Též tento moment nevýhodně zvyšuje akumulaci makromolekul a cytokinů v cévním intersticiu (18, 19).

Podobně je zkoumán vliv obezity na vznik a progresi chronického žilního onemocnění. Často u těchto nemocných není jednoznačně žilní patologie ani při duplexní sonografii vyjádřena, nicméně klinický obraz pro ni svědčí. Trvalé hemodynamické změny při zvýšeném intraabdominálním tlaku a defektní funkci žilně svalové pumpy (nebo absenci jejího využívání) mohou být vysvětlením problému. Také ale zmožení perivaskulární tukové tkáně s nadprodukcí angiogenních a zánětlivých faktorů se mohou na problému negativně účastnit (20).

### Ovlivňuje chronický žilní zánět při CVD celkovou prognózu nemocných nebo je prognóza dána stavem kardiálním a druhotně se odráží v povrchových žilách?

V letech 2012–2017 probíhala v Německu populační studie posuzující u 12 423 účastníků (ve věku 40–80 let) změny na končetinách, svědčících pro chronickou žilní nemoc. Nebyla žádná vylučovací kritéria, posuzování museli být schopni přijít k vyšetření a sou-

hlasit s účastí. Bylo rovnocenné zastoupení mužů i žen (51,2 % mužů), průměrný věk byl 59,5 roku ( $\pm 10,8$  let). Žilní změny byly klasifikovány dle výše uvedeného CEAP systému. Prevalence byla kalkulována specificky pro obě pohlaví a pro určitý věk.

Bez známek žilní choroby bylo pouze 906 vyšetřených (C0), teleangiektasie nebo retikulární varixy (C1, C2) mělo 3 756 osob, významné varixy byly u 1 399 osob (C3). Známky pokročilého onemocnění – tedy chronické žilní insuficience (CVI) – byly přítomny u 4 603 nemocných (C3–C6), z nichž 3 361 vykazovalo edém (C3) a 1 242 mělo kožní změny (C4–C6). Nemocní s CVI byli starší a častěji u nich byly přítomny tradiční rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, pozitivní rodinná anamnéza KV chorob, obezita a kouření), a také měli vyšší prevalenci již přítomných kardiovaskulárních nemocí.

**Celkově byla prevalence CVD ve formě teleangiektazií a retikulárních varixů a známek žilní insuficience u 36,5 % vyšetřených.** V kategorii žilní insuficience dominovalo stadium C3 – edémy. Nejběžněji reportovaným symptomem nemoci byla bolest v končetině a pocit napětí, resp. tlaku v ní.

Vztahy mezi rozsahem žilního onemocnění (dle CEAP klasifikace), vyjádřenými rizikovými faktory KV onemocnění a již přítomnými komorbiditami byly vyhodnoceny regresní analýzou. Věk a ženské pohlaví byly nezávislými prediktory všech stadií CVD. Chronická žilní insuficience byla nezávisle asociovaná s arteriální hypertenzí, obezitou, aktivním kouřením, a také s kardiovaskulárním onemocněním, zejména s přítomností

ischemické choroby dolních končetin a žilním tromboembolismem.

Dále byla studována přítomnost CVD jako možného prediktoru kardiovaskulární nemoci a úmrtí. V modelu multivariátní regrese s adjustací na věk, pohlaví a tradiční KV rizika, **CVD byla nezávisle asociovaná s přítomností manifestního kardiovaskulárního onemocnění.** Predikované riziko (na základě Framinghamského skóre) rostlo s narůstající tíží CVI.

Studie ještě prospektivně stanovila riziko celkové mortality ve vztahu k CVD. **Během 6,4  $\pm$  1,6 let bylo registrováno 540 úmrtí. Mortalita byla signifikantně vyšší u nemocných ve stadiích žilní insuficience (C3–C6), v porovnání s jedinci bez známek žilní nemoci,** a to dokonce trojnásobně. Chronická žilní nemoc, i po adjustaci na tradiční rizikové KV faktory, přítomnost KV manifestních onemocnění a malignity zůstala nezávislým prediktorem celkové mortality (21).

Hlavním výsledkem této velké populační studie jsou tyto závěry:

- chronická žilní nemoc je v populaci vysoce prevalentní (36,5 %)
- kardiovaskulární nemoci a chronická žilní nedostatečnost sdílí některé společné rizikové faktory vzniku
- chronická žilní nemoc v stadiu žilní nedostatečnosti je silným prediktorem celkové mortality v obecné populaci

## Závěr

Chronické žilní onemocnění (zejména jeho strukturální abnormality) má jistě odlišnosti v rizicích vzniku proti tepenným onemocněním. U žilních onemocnění vnímáme jako velmi významné faktory rozvoje kromě věku zejména hereditu, ženské pohlaví a sou-

visející těhotenství. Nicméně jsou choroby, které umocňují cévní změny v obou částech řečiště i ve styčné mikrocirkulaci – zejména jde o vlivy prokoagulační, jak tomu může být při vlastních trombofilních stavech a při metabolických chorobách. Také obezita a abnormální hemodynamika na podkladě srdeční nedostatečnosti působí negativně na žilní choroby, díky přítomnosti žilní hypertenze. V těchto situacích je nelehké určit, která z nemocí byla prvotní. Každopádně léčebné strategie pro zlepšení změn v okolí mikrocirkulace jsou kromě optimalizace hemodynamiky i endotelprotektce, zlepšení hemoreologických vlastností krve a snížení zánětu v tkáních. Stále je nutno léčit alterované systémy odděleně, dle etiologie. Jistě antitrombotická a snad i protizánětlivá léčba mohou zasahovat do obou systémů. I nadále musíme postupovat v rámci stávajících doporučení, jak pro prevenci a léčbu aterosklerózy (tedy zejména aktivitami vedoucími ke korekci nejsilnějších rizikových faktorů aterogeneze, tedy snížením hladiny LDL-cholesterolu a úpravou hodnot systémového tlaku). Na straně CVD důsledně aplikujeme možnosti snížení žilního tlaku zásahy do životasprávy. Farmakologicky můžeme zlepšit stav používáním účinných venofarmak (zejm. užitím mikronizované purifikované flavonoidní frakce, MPFF). MPFF je v současné době nejlépe prozkoumaným venofarmakem s jednoznačně doloženou účinností (22, 23) a díky tomu má v mezinárodních i národních doporučeních pro léčbu CVD nejsilnější stupeň doporučení pro léčbu všech stadií onemocnění.

Podpora PROGRES Q38

## LITERATURA

1. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380-393.
2. Lattimer CR, Kalodiki E, Geroulakos G, et al. Are inflammatory biomarkers increased in varicose vein blood? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:656-664.
3. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, et al. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jul 1;2019:8563845.
4. Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Glob Heart.* 2020;15(1):1.
5. Dietrich T, Sharma P, Walter C, et al. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and

- incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology.* 2013;40:570-84.
6. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, et al. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(13):1670-1680.
7. Wu JJ, Poon KY, Channul JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1244-50.
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28845751.
9. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31733140.
10. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 29;61(4):404-410. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265346.
11. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865380.
12. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards.

INZERCE

J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 May;8(3):342-352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075. Epub 2020 Feb 27. Erratum in: J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Jan;9(1):288. PMID: 32113854.

13. Tisato V, Zauli G, Voltan R, et al. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. PLoS One. 2012;7(6):e39543. doi: 10.1371/journal.pone.0039543. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22737245; PMCID: PMC3380919.

14. Burnand KG, Whimster I, Clemenson G, et al. The relationship between the number of capillaries in the skin of the venous ulcer-bearing area of the lower leg and the fall in foot vein pressure during exercise. Br J Surg. 1981 May;68(5):297-300. doi: 10.1002/bjs.1800680502. PMID: 7225749.

15. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:121.

16. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. Int J Biol Sci. 2013;9:1057-69.

17. Reka IE, Imre M. Socio-demographic Characteristics of Patients Diagnosed with Advanced Chronic Venous Insufficiency (C4-C6) Correlated with Clinical and Para-clinical Findings. Acta Marisensis Ser Medica. 2015;61:94-9.

18. Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. N Engl J Med. 2017;377:1559-67.

19. Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, et al. Prospective stu-

dy on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. Diabetologia. 2016;59:1542-8.

20. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, et al. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. Physiol Rev. 2019;99:1701-63.

21. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. Eur Heart J. 2021 Oct 21;42(40):4157-4165. doi: 10.1093/eurheartj/ehab495. PMID: 34387673.

22. Karetová D, et al. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře – chronické žilní onemocnění. Novelizace 2021. SVL ČLS JEP.

23. Nicolaides AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2018 June; 37(3):181-254.