

# Co nového je ve farmakoterapii žilních onemocnění

MUDr. Karel Roztočil, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Jak v oblasti chronických, tak akutních žilních onemocnění byly v posledním období získány nové poznatky, mající dopad na péči o pacienty s těmito stavy. Ukazuje se, že výskyt chronických žilních onemocnění je globálně vysoký, jak v průmyslově rozvinutých, tak v rozvojových zemích. Nejzávažnější případy s pokročilým stádiem žilního selhání jsou v populaci v přibližně dvojnásobném počtu, než se dosud soudilo. Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce zůstává mezi venofarmaky preparátem s nejvyšším stupněm doporučení a je indikována i k farmakologické podpoře hojení bérkových vředů, spolu s pentoxifylinem a sulodexidem. Péče o pacienty s žilním tromboembolizmem je zpracována do mezinárodně akceptovaných doporučených postupů. Vedle ACCP Guidelines je recentně k dispozici nová verze Konsenzu IUA, která lépe vyhovuje použití v klinické praxi. Nová antikoagulantia představují jednu z možností terapie a prevence s limitací u pacientů s maligními onemocněními a při graviditě. Trombolytická léčba připadá v úvahu u pacientů s trombózou v ileofemorální lokalizaci. Trombózy povrchových žil v délce větší než 5 cm jsou indikovány k antikoagulační léčbě. Aspirin je akceptován k sekundární prevenci rekurencí žilní trombózy po ukončení antikoagulační léčby nebo při vysokém riziku krvácení a může mít význam v duální prevenci žilní a arteriální trombózy.

**Klíčová slova:** žilní trombóza, prevence TEN, chronická žilní nedostatečnost, varixy, bérkové vředy.

## News in the pharmacotherapy of venous disease

Recently, new knowledge has been gained in the field of both chronic and acute venous disease that has an impact on the care of patients with these conditions. The incidence of chronic venous disease has been shown to be globally high, in both industrialized and developing countries. The rate of the most severe cases with an advanced stage of venous failure is approximately twice as high in the population as has been assumed so far. Among venopharmaceuticals, micronized purified flavonoid fraction remains the agent with the highest degree of recommendation and is also indicated to pharmacological support of leg ulcer healing, along with pentoxifylline and sulodexide. The care of patients with venous thromboembolism is laid out in internationally accepted guidelines. In addition to the ACCP Guidelines, a new version of the IUA Consensus has recently been available that better suits the utilization in clinical practice. Novel anticoagulants represent one of the therapeutic and preventive options with a limitation in patients with malignant conditions and in pregnancy. Thrombolytic therapy can be considered in patients with thrombosis in the ileofemoral location. Thromboses of superficial veins longer than 5 cm are indicated to anticoagulant therapy. Aspirin is accepted in secondary prevention of recurrent venous thrombosis after cessation of anticoagulant therapy or in the case of a high risk of bleeding, and can be of significance in dual prevention of venous and arterial thrombosis.

**Key words:** venous thrombosis, prevention of TED, chronic venous insufficiency, varices, venous ulcers.

Interní Med. 2014; 16(6): 5–10

Žilní onemocnění nebývají středem pozornosti a často jsou považována za méně důležitá, ve srovnání s jinými kardiovaskulárními onemocněními. Není ale žádný důvod pro zastávání takových názorů. Není pochyb, že akutní žilní trombóza je závažné kardiovaskulární onemocnění, s možností asymptomatického a fatálního průběhu, s prognózou horší, než je tomu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Je jedním z klinických projevů žilního tromboembolizmu – spolu s plicní embolií. Zahrnuje přibližně dvě třetiny celkového počtu případů žilního tromboembolizmu, zbývající jedna třetina se týká pacientů s plicní embolií, ať už samotnou nebo při žilní trombóze.

Také chronická žilní onemocnění nelze podceňovat. Jsou jedním z nejčastějších zdravotních postižení u lidí vůbec a jsou příčinou nejvíce případů pracovní neschopnosti ve skupině kardiovaskulárních onemocnění, s řadou přímých a nepřímých dopadů pro pacienty i pro společnost. Nejzávažnější situace je u pacientů v termi-

nálních stádiích chronické žilní nedostatečnosti, kdy selhání funkce žil vede ke vzniku bérkových vředů. Hojení ulkusů je velmi často dlouhodobý proces a u přibližně 50% případů vyžaduje delší interval než 1 rok. Studie zabývající se hodnocením kvality života u pacientů s chronickou žilní insuficiencí ukázaly, že se z tohoto hlediska jedná o stav srovnatelný se situací zjišťovanou u pacientů s chronickým srdečním selháním.

V posledním období byla zveřejněna řada nových poznatků, doporučených postupů ne-

**Tabulka 1.** Prevalence varixů v populaci ve vybraných epidemiologických studiích (podle 1)

Bobek 1963 (Klatovy)	11 %
Weddel 1966 (Cardiff)	11 %
Hackel 1971 (Wurzen)	18 %
Coon 1973 (Tecumseh)	11 %
Beaglehole 1975 (New Zealand)	15 %
Fischer 1978 (Tübingen)	15 %
Winkler 1980 (Dippoldiswalde)	14 %
Evans 1999 (Edinburgh)	36 %
Criqui 2003 (San Diego)	23 %

bo konsenzuálních dokumentů týkajících se jak pacientů s akutní žilní trombózou, tak s chronickými žilními onemocněními. Výběr z těchto informací je obsažen v následujícím přehledu.

**Tabulka 2.** Průměrný celosvětový výskyt chronických žilních onemocnění a jejich distribuce dle klinických kategorií klasifikace CEAP – Vein Consult Program (podle 2)

Celkem	83,6%
C0s symptomatičtí pacienti bez viditelných známek žilní poruchy	19,7%
C1 teleangiektazie, retikulární varixy	21,7%
C2 varixy velké a malé safeny	17,9%
C3 varixy s otoky, bez kožních změn	14,7%
C4 varixy + kožní změny (pigmentace, ekzem, lipodermatoskleróza)	7,5%
C5 varixy + kožní změny + zhojený bérkový vřed	1,4%
C6 varixy + kožní změny + aktivní bérkový vřed	0,7%

## Chronická žilná onemocnění Nová data o výskytu v populaci

Jedna vůbec z prvních epidemiologických prací zabývajících se výskytem primárních varixů byla provedena v naší zemi (1) a publikována v roce 1963. Zjistila jejich 11 % výskyt mezi obyvateli okresu Klatovy. Pozdější studie v jiných státech a regionech přinesly podobné nálezy, ale i velmi odlišné hodnoty (viz tabulka 1), způsobené pravděpodobně rozdíly v použitých metodách získávání dat, výběru kritérií a definice onemocnění.

V roce 2012 byla publikována nová data o výskytu chronických žilních onemocnění, získaná v mimořádně velkém a globálním měřítku. Šlo o studii Vein Consult Program, která probíhala v ordinacích 6 232 praktických lékařů v 20 zemích, reprezentujících regiony západní, střední a východní Evropy, Latinské Ameriky, Středního a Dálného Východu. Práce zahrnuje údaje o více než 91 000 pacientech, kteří byli zhodnoceni systémem mezinárodní klasifikace CEAP, která je v současnosti nejvíce používána ke klinické charakteristice pacientů. Celosvětově zjištěná prevalence chronických žilních onemocnění dosáhla 83,6 % a jejich distribuce v kategoriích C0–C6 je obsažena v tabulce 2.

Nejvíce případů se vyskytovalo v klinicky méně závažných kategoriích (C0–C2), které představovaly téměř 60 % z vyšetřených osob. Pacientů s mírnými projevy chronické žilní nedostatečnosti (kategorie C3) bylo celkem 14,7 %. Za pokročilá stádia chronické žilní nedostatečnosti je možné považovat osoby klasifikované stupněm C4–C6, jejichž počet se blížil 10 %. Nemocných s aktivními a zhojenými bércovými vředy bylo globálně zjištěno více než 2 % – dvojnásobně více, než se dosud uvádělo.

Tabulka 3 porovnává výskyt jednak klinicky málo závažných případů (kategorie C0–C2), jednak pokročilých případů žilní nedostatečnosti (C4–C6) v jednotlivých geografických regionech. Ze srovnání je zřejmé, že chronická žilní onemocnění nejsou záležitostí jen průmyslově rozvinutých zemí, jak se dosud soudilo, ale že představují globální problém a mají stejnou závažnost pro populaci všech oblastí.

**Tabulka 3.** Regionální výskyt mírných (C0s–C2) a pokročilých (C4–C6) případů chronických žilních onemocnění (podle 2)

	C0s–C2	C4–6
Západní Evropa	58,0%	6,8%
Střední + východní Evropa	58,2%	11,7%
Latinská Amerika	61,0%	13,3%
Střední Východ	61,7%	7,1%
Dálný Východ	69,1%	7,2%

Korekci vyžaduje také představa, že ženy jsou postiženy mnohem častěji chronickou žilní insuficiencí na dolních končetinách než muži. Nekomplikované primární varixy byly sice u žen častější, ale pokud jde o pokročilá stádia onemocnění, se selháním funkce žilního systému, nebyl mezi oběma pohlavími celosvětově žádný významný rozdíl.

## Nová doporučení venofarmak

I když medikamentózně nelze docílit vymizení varixů ani předcházet jejich progresi, je pro použití farmakoterapie u chronických žilních onemocnění značný prostor, jak vyplývá z více než 80 % výskytu symptomatických osob. Medikamentózní léčba se může výhodně kombinovat s žilními operacemi, ale může představovat i jediný použitelný způsob terapie – za situace, kdy chirurgická korekce žilní insuficience není indikována a ani kompresní léčba aplikovatelná. Analýza recentních kontrolovaných klinických studií ukázala, že je mezi venoaktivními látkami rozdíl z hlediska kvality průkazu jejich efektivity a úrovně doporučení. Tabulka 4 shrnuje závěry aktuální verze mezinárodních doporučení (3). Pozici preparátu s nejlepším stupněm doporučení, ve srovnání s jinými látkami, si stále udržuje mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce, která kromě indikace k symptomatické léčbě projevů žilní nedostatečnosti má – jako jediná z této skupiny léčiv, prokázanou účinnost při hojení bércových vředů. Dobrou kvalitou průkazu efektivity v symptomatické léčbě disponují také rutosidy, kalcium dobesilat, escin a extrakt ruscus.

## Farmakologická podpora hojení bércových vředů

Základem léčby bércových vředů žilního původu je snížení vysokého žilního tlaku na dolních končetinách, ke kterému slouží kompresní léčba, jejíž efektivita byla v klinických hodnoceních potvrzena. Hojení ulkusů je i za optimálních podmínek dlouhodobý proces, a jsou proto stále hledány možnosti, jak jeho průběh medika-

mentózně ovlivnit. Celá řada farmak, která byla v minulosti k tomuto účelu doporučována, je v současnosti považována za neúčinné látky. Jak ukazuje tabulka 6, platí to pro podávání antibiotik, iloprostu, kyseliny acetylsalicylové, diuretik a dalších substancí. Ze stejné tabulky je zřejmé, že určité možnosti jsou k dispozici v případě tří substancí, které se z hlediska farmakologického složení odlišují. Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce je ze skupiny venotonik a její doporučení se opírá o metaanalýzu kontrolovaných klinických studií, porovnávajících průběh hojení při obvyklé lokální a kompresní léčbě ulkusů se situací, kdy je navíc podávána tato medikace. Ukázalo se, že rychlost hojení defektů byla významně lepší a počet úplně zhojených ulkusů byl po 6 měsících o více než 30 % vyšší než u osob bez mikronizované purifikované flavonoidní frakce (4).

Sulodexid patří do skupiny glykosaminoglykanů a jeho terapeutické působení je spojeno s ochranou cévního endotelu, zlepšením reologických vlastností krve, protizánětlivým působením, hypolipidemickým, profibrinolytickým efektem a antitrombotickými vlastnostmi. Jedna z jeho indikací se týká pacientů s chronickou žilní nedostatečností. Doporučení k podávání u pacientů s bércovými vředy se opírá o výsledky analýzy kontrolovaných klinických studií, ukazujících rychlejší hojení ulkusů, pokud je přípravek přidán ke standardní kompresní léčbě (5). Statisticky významný rozdíl – oproti samotné kompresní léčbě, byl prokazatelný již po 2měsíčním podávání preparátu. Jako příklad mohou sloužit výsledky studie italských autorů, s nálezem téměř dvojnásobně většího počtu zhojených bércových vředů při použití sulodexidu ve srovnání s kontrolami (6).

Třetí doporučovaná medikace – pentoxifylin, patří k dlouhodobě používaným preparátům s vazoaktivními účinky, který byl původně uveden do praxe k léčbě končetinové ischemie. V posledních letech byla indikace tohoto preparátu u pacientů s klaudikacemi přehodnocena a není již k jejich rutinní léčbě doporučován

**Tabulka 4.** Indikace a stupeň síly doporučení venofarmak (podle 3)

Indikace	Substance	Doporučení	kvalita průkazu	stupeň
Symptomy žilních onem., edém	MPFF	silné	střední	1B
	diosmin	slabé	střední	2C
	Rutosidy	slabé	střední	2B
	Kalcium dobesilat	slabé	střední	2B
	Escin HCSE	slabé	střední	2B
	Ruscus extrakt	slabé	střední	2B
Bércové vředy	Ginkgo biloba	slabé	slabé	2C
	MPFF	silné	střední	1B

**Tabulka 6.** Medikamentózná podpora lokálnej liečby terminálnych štádií chronickej žilnej nedostatečnosti s aktívnymi ulkuzami

Látky bez príkazu efektivity	zinek, vitamín A, vitamín E, stanazolol, antibiotiká, iloprost, aspirín, diuretika
Látky s dokázanou účinnosťou	mikronizovaná purifikovaná flavonoidná frakcia, sulodexid, pentoxifylín
Potenciálne prospešné látky	prostaglandín E1

(7). Naproti tomu prípravok získal miesto v doporučených týkajúcich sa hojenia bércových vředů (8). Pokiaľ je táto perorálna medicína pridaná k obvyklej kompresnej liečbe, lze na základe analýzy kontrolovaných štúdií očakávať približne o 30–40% lepšiu hojeniu ulkuz.

### Akutná žilná ochorenie Doporučené postupy pre terapiu a prevenciu žilnej trombózy – ACCP Guidelines

Doporučenie pre prevenciu a liečbu žilnej trombózy, vypracovávané v rámci American College of Chest Physicians (ACCP Guidelines) predstavujú už po dlhú dobu jedným z najrespektovanejších dokumentov. V súčasnosti je k dispozícii už 9. inovované vydanie (9) týchto odporúčaní, ktoré sú vždy v pravidelných intervaloch (cca 4 roky) aktualizované. Ide o veľmi rozsiahly a podrobný materiál, zaberajúci sa takmer všetkými klinickými situáciami, ktoré môžu v praxi nastať. Z tohto dôvodu sú ACCP Guidelines veľmi často prijímané na národnej úrovni ako všeobecne platná odporúčenie a v jednotlivých krajinách väčšinou nie sú zvláštnymi odporúčanými postupmi vypracovávané. Objemnosť dokumentu je zrejme z celkového počtu odporúčaní, ktorých napr. 8. vydanie obsahovalo približne 600, čo malo dopad na jej praktickú využiteľnosť. 9. vydanie ACCP Guidelines sa pokúsilo redukovať celkový počet strán textu a množstvo formulovaných odporúčaní znížilo takmer na polovicu. Ďalšia provedená úprava sa týkala prehodnotenia stupňa sily uvedených odporúčaní. Došlo k významnej reduk-

**Tabulka 7.** Rizikové skóre pre hospitalizované pacienty s interným ochorením (podľa 10) (vysoké riziko: 4 body a viac)

Aktívna	3
Predchádzajúca tromboembolická príhoda	3
Snížená mobilita	3
Známa trombofilia	3
Nedávne trauma alebo operácia (do 1 mesiaca)	2
Vek nad 70 rokov	1
Kardiálna/respiračná selhávajúca	1
Akutná i.m. alebo CMP	1
Akutná infekcia, revmatologické ochorenie	1
Obezita (BMI nad 30)	1
Hormonálna liečba	1

ci (o cca 80–90%) počtu nejsilnejších, jednoznačných odporúčaní, ve prospěch menej striktných, vyžadujúcich individuálny prístup. Posilila sa tak úloha klinického lekára pri rozhodovaní a výbere nevhodnejšieho postupu.

Pokiaľ ide o novú antitrombotiku, doporučenie ACCP k nim zachováva pomerne rezervovaný prístup. U ortopedických pacientov sú uvedené ako jedna z možností prevencie žilného tromboembolizmu, prednosť je ale dávana klasickému podávaniu nízkomolekulárneho heparínu v predĺženej pooperačnej aplikácii (až na 35 dní).

U pacientov hospitalizovaných pre interné ochorenie je prípadná farmakologická prevencia žilnej trombózy doporučovaná na základe posúdenia individuálneho rizika. Tab. 7 uvádza skórovací systém, ktorý je k tomuto účelu použiteľný. Je založený na zhodnotení celkom 11 anamnestických údajov, ohodnotených 1–3 bodmi. Vysoká spoľahlivosť uvedeného skórovacieho modelu v klinických podmienkach bola overená na veľkom súbore pacientov. Za zvýšené riziko je považovaná situácia, keď celkový súčet dosahuje 4 a viac bodov a v takých prípadoch je indikácia k prevencii.

Ve srovnaní s predchádzajúcim, 8. vydáním, súčasne Doporučenie ACCP, obsahujú radu zmien, týkajúcich sa klinickej praxe, ktoré nie sú vo všetkých prípadoch prijímané bez výhrad. Prípustejšie predĺženie intervalu kontrol INR u pacientov sa stabilnými hodnotami, self-monitoring a selfmanagement antikoagulačnej liečby, nepovažujú za indikovanú farmakologickú prevenciu cestovných trombóz, navrhujú plošné podávanie kyseliny acetylsalicylovej u osôb nad 50 rokov bez ohľadu na prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia, u bércových trombóz prípustejšie možnosť nasadenia antikoagulačnej liečby až pri sonograficky dokázanom progresivnom trombotických zmenách. I přes kontroverznost některých formulací zůstává text těchto guidelines důležitým a vyhledávaným zdrojem informací v péči o pacienty s tromboembolickým ochorením.

### Konsensus pre prevenciu a liečbu žilného tromboembolizmu – Doporučenie IUA (International Union of Angiology)

Vedľa textu ACCP existuje ďalší mezinárodný dokument pre prevenciu žilného tromboembolizmu, ktorý má podobnú publicitu a citovanosť.

**Tabulka 8.** Anamnestická a klinická kritéria skórovacieho systému pre stanovenie pravdepodobnosti žilnej trombózy (podľa 13)

Nádorové ochorenie	1 bod
Paréza alebo imobilizácia končatiny	1 bod
Ulehnutie (viac než 3 dni) alebo operácia	1 bod
Bolesť v priebehu žily	1 bod
Celkový väčší objem končatiny	1 bod
Jednostranný opuch bérce (rozdíl obvodu viac než 3 cm)	1 bod
Stlačiteľný opuch	1 bod
Rozšírené podkožné žily	1 bod
Dokumentovaná žilná trombóza v anamnéze	1 bod
Alternatívna diagnóza pravdepodobnejšia	- 2 body
Hodnotenie: žilná trombóza pravdepodobná	2 a viac bodov
Žilná trombóza nepravdepodobná	menej než 2 body

V roku 2013 vyšlo 5. vydanie tohto textu (11), zpracovávaného periodicky v rámci Mezinárodnej angiologickej únie (International Union of Angiology) a niekoľkých ďalších odborných spoločností pod vedením prof. Nicolaidese. Ve srovnaní s dokumentom ACCP je zamierené výhradne na žilný tromboembolizmus, nezasahuje do problematiky tepenných ochorení a odráža skôr evropský pohľad na problematiku. Rozsah textu je pre využitie v klinickej praxi príměřenejší a prehľadnejší, neobsahuje žiadne odporúčenie, ktoré by sa vymykalo súčasnej klinickej praxi.

V diagnostike žilnej trombózy sa združuje význam duplexnej sonografie, ktorá má v proximálnych úsekoch žilného systému 98% senzitivitu, u distálne lokalizovaných 95% citlivosť a pri vylúčení trombózy môže často súčasne poskytnúť alternatívnu diagnózu. Pre selekciu pacientov indikovaných k sonografickému vyšetreniu je vhodné použiť stanovenie hladiny D-dimerov spolu so skórovacím systémom klinickej pravdepodobnosti žilnej trombózy (tabulka 8), ktoré môžu pomerne spoľahlivo vylúčiť prítomnosť žilnej trombózy (12, 13).

Nová antikoagulačná liečba je už v konsenzu IUA uvádzaná ako jedna z alternatív v liečbe a prevencii žilného tromboembolizmu. Zůstávají ale oblasti, kde zatím nie sú indikované a nízkomolekulárne heparíny držia svoje miesto – v tehotenstve a u pacientov s anamnézou malignity. Konsensus sa tak tiež celkom jednoznačne vyslovuje k pacientom s trombózou bércových žil, ktorí by mali dostávať antikoagulačnú liečbu, tak ako v iných prípadoch žilného tromboembolizmu.

Trombolytická léčba připadá v úvahu u pacientů s akutní ileofemorální trombózou. Systémová aplikace není doporučena, vhodný postup je lokální, katetrizační podání trombololytika, a to ve vaskulárních centrech, která mají s tímto typem léčby zkušenosti. Kombinace trombolýzy a mechanického zprůchodnění je preferována, na rozdíl od samotné mechanické perkutánní trombektomie, která není doporučována.

Indikace kavalních filtrů jsou jednak absolutní, jednak relativní. Mezi absolutně platné patří: 1) plicní embolie nebo žilní trombóza při kontraindikaci antikoagulační léčby, 2) prokázaná rekurence plicní embolie při správně vedené antikoagulační léčbě a 3) komplikace antikoagulační léčby. Za relativní indikace pro implantaci filtru jsou považovány rizikové situace, kdy je evidence o plovoucím trombu v dolní duté žíle, masivní plicní embolie, žilní trombóza u pacienta s nízkou kardiopulmonální rezervou nebo při špatné compliance pacientů.

### Změna názoru na význam trombóz povrchových žil

V posledním období došlo ke změně názoru na klinický význam trombotického postižení v oblasti povrchových žil, které byly dříve považovány za benigní záležitost, nevyžadující zvláštní pozornost. Ukazuje se, že nemalá část pacientů má současný nález jak v povrchových, tak hlubokých žilách, že riziko plicní embolizace není zanedbatelné a že je třeba chápat tuto kategorii jako jeden z projevů tromboembolické nemoci (14, 15). Jak trombózy hlubokých, tak povrchových žil souvisí s hyperkoagulací a s trombofilii, a anamnesticky představují navzájem rizikový faktor pro žilní tromboembolizmus. Výskyt plic-

ních embolizací, probíhajících u těchto stavů spíše skrytě, může být až na 30% úrovni (16). Je proto doporučováno, aby léčba povrchových trombóz se z toho důvodu přiblížila k postupům uplatňovaným u pacientů s trombózami hlubokých žil.

Antikoagulační léčba představuje ve většině případů základní medikaci. Na rozdíl od přesně definovaných postupů u pacientů s trombózou hlubokých žil, v případě postižení povrchových žil není dostatek klinických studií, které by vedly k přijetí jednotného dávkovacího schématu. Díky uskutečněné studii CALISTO je v současnosti nejlépe podložena léčba povrchových žilních trombóz fondaparinuxem v preventivních dávkách (17). V praxi je používána spíše aplikace nízkomolekulárního heparinu (LMWH) s.c. v terapeutických nebo středních dávkách po dobu 4–6 týdnů, s případným převedením na perorální warfarin, při potřebě dlouhodobějšího podávání antikoagulační léčby. Dříve převažující preskripce nesteroidních antiflogistik zůstává vhodná při menším rozsahu trombotických změn – do 5–10 cm délky trombózaného žilního úseku. Tabulka 9 obsahuje souhrn doporučení, přijatých v rámci mezinárodně vypracovaného konsenzu, týkajícího se péče o pacienty s povrchovými žilními trombózami (14).

### Aspirin v prevenci žilního tromboembolizmu

Protidestičková léčba podáváním kyseliny acetylsalicylové je v současnosti základem prevence tepenných trombóz a je známo, že její užívání je spojeno se snížením výskytu kardiovaskulárních příhod přibližně o 25%. V poslední době se dostaly do popředí ná-

lezy, týkající se použití této substance v prevenci žilního tromboembolizmu. Zasloužily se o to zejména výsledky dvou klinických studií s názvem ASPIRE a WARFASA (18, 19). Aspirin v dávce 100 mg denně, nasazený po ukončení standardní antikoagulační léčby pro akutní žilní trombózu, vedl v těchto dvou pracech k více než 30% snížení počtu rekurencí tromboembolických příhod. V souladu s těmito nálezy můžeme vidět i posun, ke kterému došlo v doporučených postupech, pokud se týče názoru na význam kyseliny acetylsalicylové v prevenci žilního tromboembolizmu. Zatímco předchozí, 8. vydání ACCP Guidelines bylo silně proti použití aspirinu (stupeň síly doporučení 1A) v prevenci žilního tromboembolizmu po ortopedických operacích, aktuální 9. vydání obsahuje méně silnou formulaci (stupeň 1B), avšak ve prospěch preventivního podávání této substance u ortopedických pacientů. Konsenzus IUA je v tomto směru zdrženlivější, přiznává kyselině acetylsalicylové efekt v prevenci žilní trombózy, ale považuje je za relativně slabý, ve srovnání s jinými možnostmi prevence u ortopedických pacientů, které by měly mít přednost.

Je zřejmé, že prokázaná 30–40% redukce rekurencí po aplikaci kyseliny acetylsalicylové může být s výhodou využitelná v klinické praxi. Význam může mít např. při vysokém riziku krvácení nebo po absolvování obvykle doporučeného intervalu antikoagulační léčby, kdy nasazení aspirinu může přinést větší prospěch, než ponechání pacientů bez medikace. Mnozí praktičtí lékaři již dříve takový postup uplatňovali, aniž byla evidence o jeho přínosu. Navíc, jak ukázaly uvedené studie – vedle prevence žilního tromboembolizmu je u aspirinu ve hře i současná prevence tepenných kardiovaskulárních příhod – infarktu myokardu a cévních mozkových příhod (20).

### Literatura

1. Madar G, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency – disorder or disease? VASA 1986; 15: 126–134.
2. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from Vein Consult Program. Int Angiol 2012; 31: 105–115.
3. Perrin M, Nicolaidis A. The updated international guidelines on „The management of chronic venous disorders of the lower limbs“ and the place of venoactive drugs. Int. Angiol. 2013, 32 (Suppl. 1 to 5), 106–107. Presented at the Union Internationale de Phlebologie Congress, September 8–13, 2013, Boston, USA.
4. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30: 198–208.

#### Tabulka 9. Souhrn doporučení pro diagnózu a léčbu trombózy povrchových žil (podle 14)

U každého pacienta se spontánně vzniklou trombózou nevarikózních žil nebo při opakovaných trombózách varikózních žil je indikováno vyšetření rizikových faktorů, se zvláštním zaměřením na maligní onemocnění a trombofilie
Klinické vyšetření může podhodnotit skutečný rozsah trombotických změn a neposkytuje informaci o stavu hlubokého žilního systému. Proto je indikováno vyšetření pomocí barevné duplexní sonografie v celém rozsahu povrchových a hlubokých žil
Duplexní sonografické vyšetření by mělo být provedeno jak na postižené, tak na protilehlé končetině. Je nezbytné sledovat pomocí duplexní sonografie nálezy u pacientů s trombotickými změnami lokalizovanými ve vzdálenosti kratší než 5 cm od juncky s hlubokým žilním systémem. Duplexní sono vyšetření je indikované také v případech, že při správě vedené léčbě se objeví klinické zhoršení.
Všichni pacienti s povrchovou žilní trombózou by měli obdržet kompresní léčbu.
Pacienti by neměli být léčeni klidem na lůžku. Doporučuje se volný pohyb s přiloženými kompresními pomůckami.
Pacienti s tromflebitidami v délce přesahující 5 cm při duplexním sonografickém vyšetření by měli dostávat nízkomolekulární heparin s.c. v terapeutických nebo středních dávkách po dobu 4 týdnů. Dávkování a délka antikoagulační léčby závisí na přítomnosti rizikových faktorů žilního tromboembolizmu nebo primárního onemocnění.
U pacientů s rozsáhlými trombózami povrchových žil (přesahující délku 10 cm) s rizikovými faktory žilní trombózy by měla být zvážena s.c. aplikace injekcí fondaparinuxu po dobu 6 týdnů.
Rutinní provádění chirurgické ligace safenofemorální nebo safenopopliteální juncky, jako prevence progresu trombózy do hlubokého žilního systému, není doporučováno. Avšak po vyléčení akutní trombózy varikózních žil je indikace k jejich chirurgické léčbě, jako prevence rekurencí.

5. Nelson EA. Excerpts from Clinical Evidence Venous Leg Ulcers. *Clinical Evidence* 2011; 12: 1902–1904.
6. Scodotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883–889.
7. Norgren L, Hiatt W, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2007; 33 (Suppl. 1): S1–S75.
8. Coleridge-Smith P. Drug treatment of varicose veins, venous edema and ulcers. In: *Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum* (Ed. P. Gloviczki) 3rd Ed. Hodder Arnold, London 2009: 359–365.
9. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th Ed.: *Amer. College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012; 141 (Suppl.2): 75–475.
10. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua prediction score. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 2450–2457.
11. Nicolaides A, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *International Consensus Statement. Intern. Angiol.* 2013; 32 (2): 111–260.
12. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–1798.
13. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 493–497.
14. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, et al. Superficial vein thrombosis – a consensus statement. *Int. Angiol.* 2012; 31: 203–216.
15. Gorty S, Patton-Adkins J, DaLanno M, et al. Superficial venous thrombosis of the lower extremities: analysis of risk factors, and recurrence and role of anticoagulation. *Vascular Medicine* 2004; 9: 1–68.
16. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J. Vasc. Surg* 1999; 30: 1113–1115.
17. Décousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 218–224.
18. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1959–1967.
19. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N.Engl.J.Med.* 2012; 367: 1979–1987.
20. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N.Engl. J. Med.* 2012; 367: 2039–2041.

Článok je prevzatý z  
*Interní Med.* 2014; 16(1): 5–10.

---

**MUDr. Karel Roztočil, CSc.**

*Institut klinické a experimentální  
medicíny, Praha  
Václavská 1 958, 140 21 Praha 4  
karel.roztocil@medicon.cz*

---