

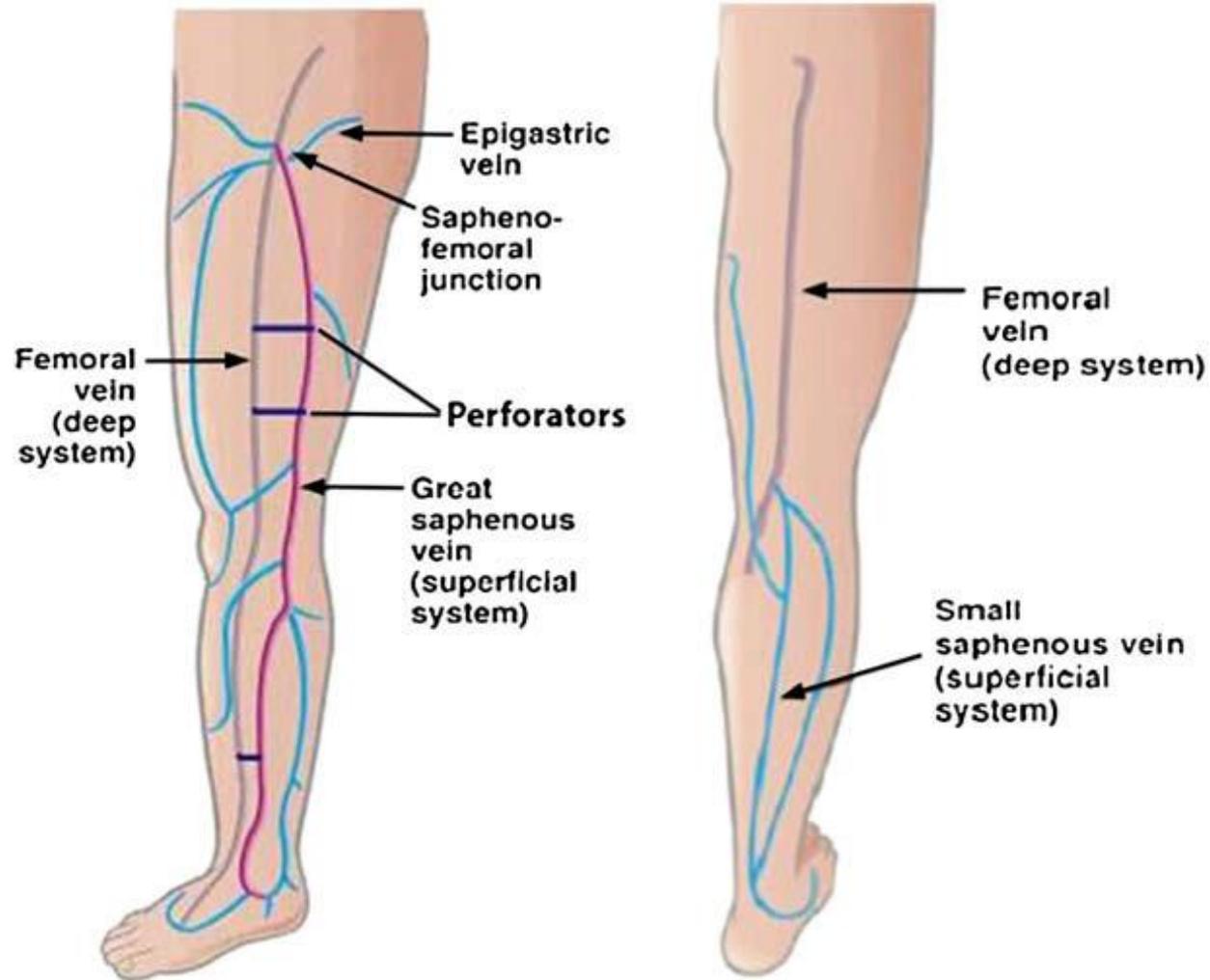
Zánět a žilní onemocnění

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

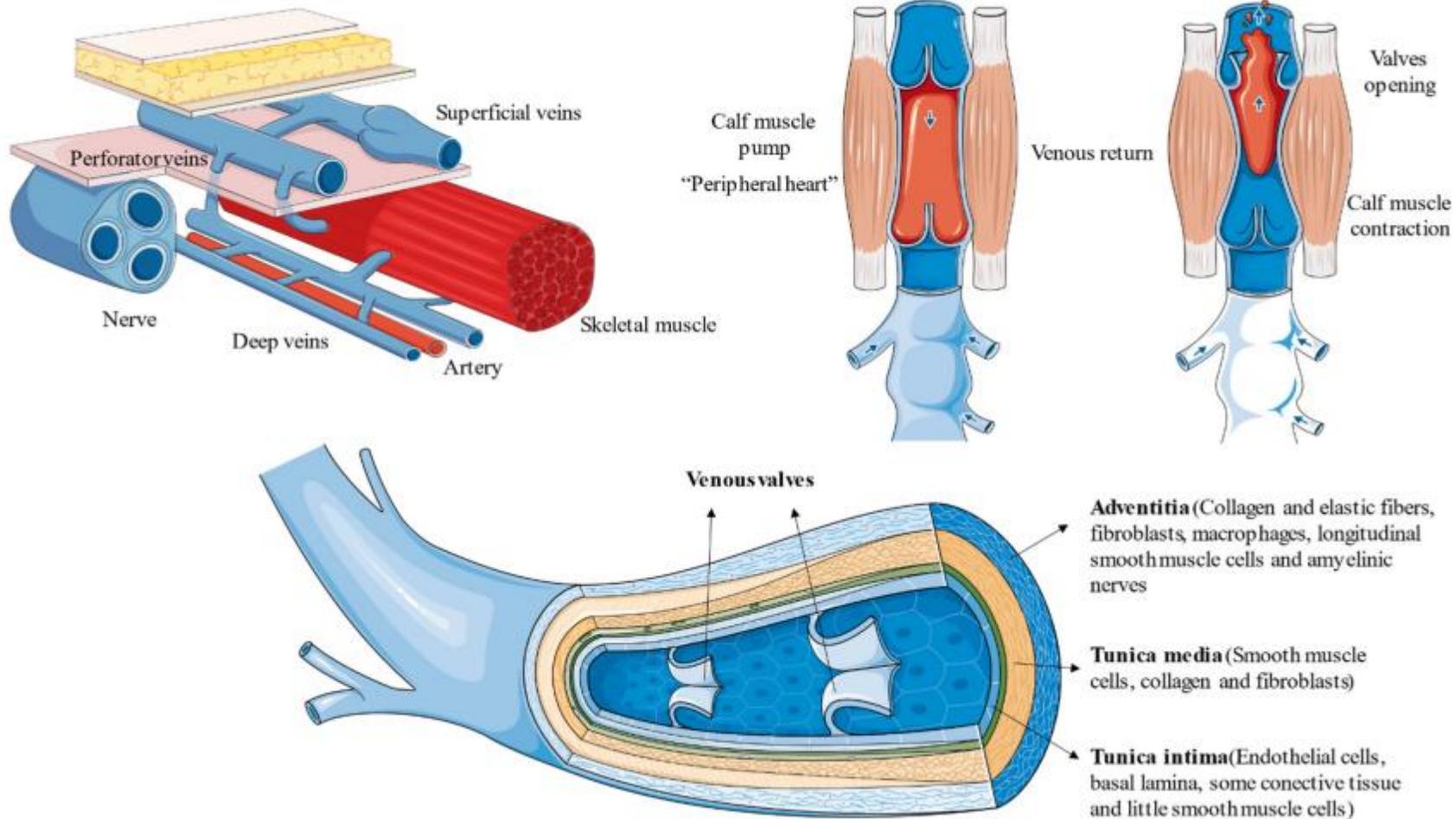
II. Interní klinika LF v Plzni



Žilní systém dolních končetin



Žilní systém dolních končetin



Chronické žilní onemocnění (CVD)



CVD – klinická stádia



C0



C1



C2



C3



C4



C5



C6

80%

30%

1-2%

C3-C6 = CVI (chronická žilní insuficience)

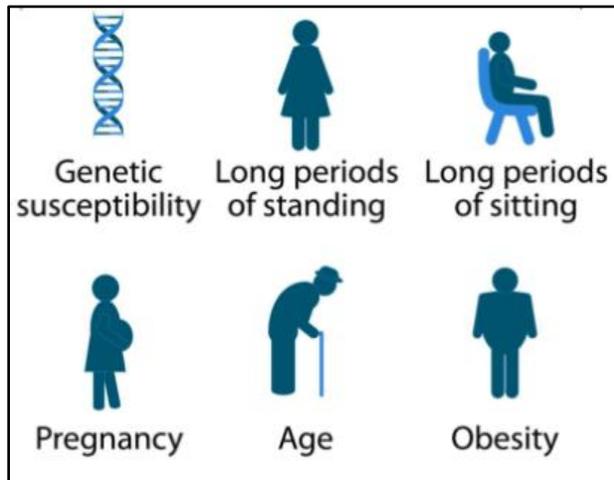
CVD – klinická stádia dle CEAP

(Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology)



Stadium	Klinické projevy
C0	Žádné viditelné či palpovatelné projevy žilního onemocnění
C1	Teleangiektazie, retikulární varixy
C2	Varixy (uzlovité)
C2r	Recidiva varixů
C3	Otok
C4	Kožní změny na dolních končetinách
a	- hyperpigmentace, žilní ekzém
b	- lipodermatosklerosa, bílá atrofie
c	- corona phlebectatica
C5	Zhojený bércový vřed
C6	Aktivní (otevřený) bércový vřed
C6r	Recidiva bércového vředu

CVD – příčiny (rizikové faktory, spouštěče) a následky

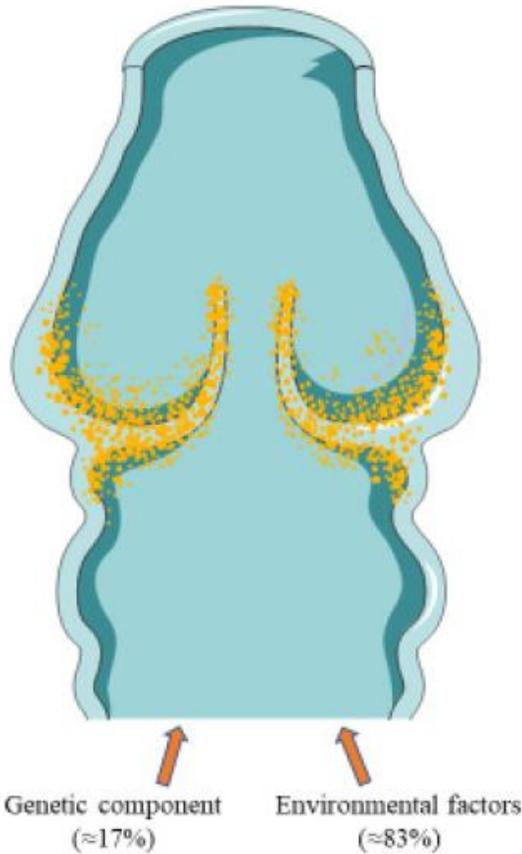


- **Genetická predispozice**
- **Snížený počet chlopní**
- **Dlouhodobá statická zátěž**
- **Nedostatek pohybu**
- **Zvýšený abdominální tlak - sedavé zaměstnání, obstipace**
- **Obezita**
- **Hormonální vlivy – HAK, HRT, gravidity**
- **Věk**
- **Kouření**
- **Prodělaná hluboká žilní trombóza**
- **(výška)**

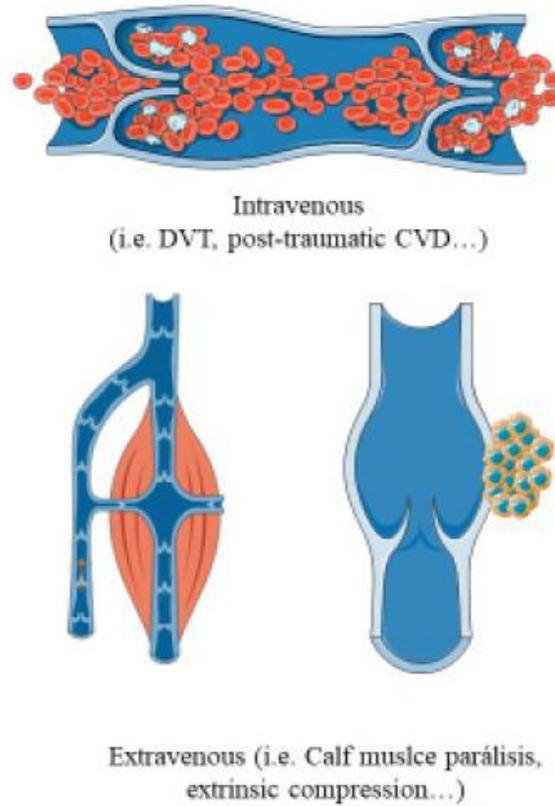
CVD - patogeneze



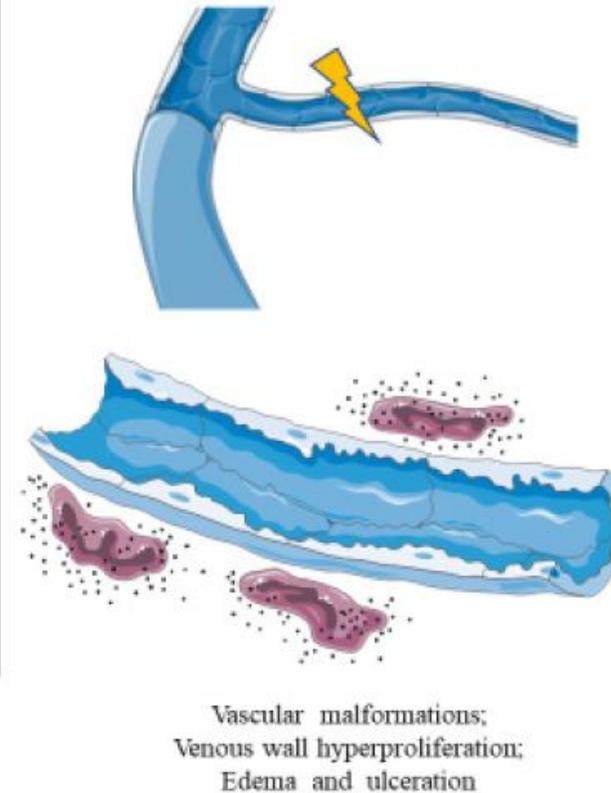
Primary CVD



Secondary CVD



Congenital CVD



CVD - kongenitální



- Klippel-Trenaunay syndrome

- Parkes Weber syndrome
- Ehlers-Danlos syndrome
- Lymphedema distichiasis syndrome

- Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)
- Chuvash Polycythemia
- Severe congenital neutropenia type 4



Primární CVD – hlavní kauzální geny



Whole Name	Chromosome and Location	Variant(s) (rs ID)	Risk Allele	Mutation	Highlighted Associated Function	(Possible) Implication in CVD Etiology/ Pathogenesis
Potassium voltage-gated channel subfamily H member 8	chr3:19293203 (3p24.3)	rs727139	A > G	-	Smooth muscle contraction	Venous dilation and VV formation
EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1	chr2:55868859	rs17278665	C > G	-	Cell adhesion and migration	Remodeling of ECM components and changes in vessel elasticity by altering the expression of MMPs and TIMPs
Matrix Metalloproteinase 9	chr20q11.2-q13.1	-	-	✓	ECM degradation	Collagen type I degradation entailing stiffness of vein
Tissue inhibitor of metalloproteinases 2	chr17q25.3.	-	-	✓	Inhibition of MMPs	Lower expression implies higher collagen degradation by MMPs
Castor zinc finger 1	chr1:10765520 Intron 1	rs11121615	C > T	-	Transcription factor for EGFLD7	Angiogenesis stimulation and aberrant vascular assembly
Piezo type mechanosensitive ion channel component 1	chr16:88769137 (16q24.3)	rs2911463	G > A/G > C/G > T	✓	Shear stress sensing by Ca ²⁺	Impaired function implies aberrant vascular structure, ECs reorganization and edema
Protein phosphatase 3 regulatory subunit B, alpha	chr 2:68262089 (2p14) Intergenic	rs2861819	G > A/G > C	-	Ca ²⁺ sensitivity	Abnormal vascular integrity
Early B Cell Factor Transcription Factor 1	chr5:158803005	rs11135046	G > A/G > T	-	Adhesion and migration in early B lymphopoiesis	Possible epigenetic reprogramming and B cells activation
GATA Binding Protein 2	chr3:128578726	rs9880192	G > A/G > C	-	Lymphatic vessel valve development	Impaired function implies lymphedema
Nuclear Factor of Activated T cells 2	chr20:51541298 chr20:51538108	rs3787184 and rs12625547	A > G T > G	-	Induces immune response or inflammation in vascular remodeling	Not well understood; Acting in consonance with FOXC2 and GJC2.

Primární CVD – hlavní kauzální geny



Whole Name	Chromosome and Location	Variant(s) (rs ID)	Risk Allele	Mutation	Highlighted Associated Function	(Possible) Implication in CVD Etiology/ Pathogenesis
Fork-head box protein C2	16q24	-	-	✓	Critical product in developmental processes	Inactivation implies abnormal shear stress sensing and valve incompetence
Gap junction gamma-2	1q41-q42	-	-	✓	Implicated in the gap junctions between cells	Cell-cell junction defects and valve incompetence
Stromal interaction molecule 2	4:26857601-27025381 (4p15.2) Intergenic variant Mapped gene(s): STIM2, TBC1D19	rs28558138	G > C	-	Controls Ca ²⁺ concentration in cytosol	Higher Ca ²⁺ deposition
Homeostatic iron regulator	chr6:26090951 chr6:26267527	rs1799945 and rs7773004	C > G C > T A > C/A > G/A > T	✓	Regulates hepcidin expression, involved in iron storage	Iron overload implies endothelial dysfunction. Moreover, activation of MMPs and inhibition of TIMPs, deposits of iron, RBCs extravasation
SRY-Box Transcription Factor 9	17:72032304 17q24.3	rs2241173	A > C A > G	-	ECM remodeling	Influenced by TGF-β1 may involve higher Ca ²⁺ deposition
Collagen type II alpha 1 chain	12:47793818 (12q13.11)	rs73107980	C > G C > T	-	Coding collagen type II alpha 1	Abnormal modelling of ECM
Collagen type I alpha 2 chain	chr7:94431047- 94431048	rs3917	(indels)	-	Coding collagen type I alpha 2	Collagen dysregulation, higher susceptibility to CVI
Thrombomodulin	20p11.21	-	-	✓	Related with thromboembolic diseases	Prothrombotic markers
Methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.22	-	-	✓	Related with thromboembolic diseases	Prothrombotic markers

CVD - sekundární



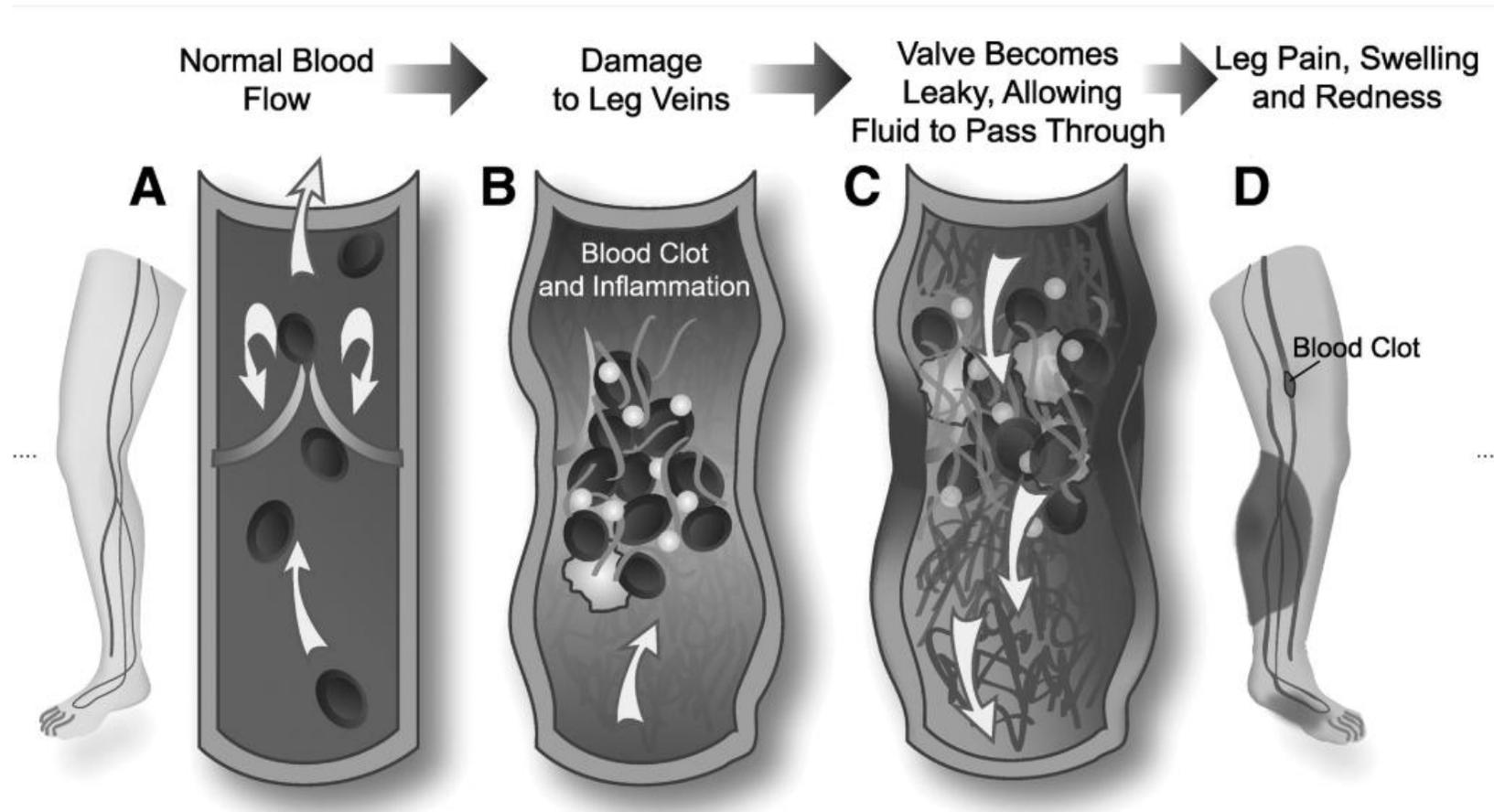
- **Potrombotický syndrom - PTS – reziduální obstrukce a/nebo reflux**
- **Zevní komprese žíly (nádor, úžinové syndromy)**
- **Potraumatické stavy**
- **Centrální žilní hypertenze**
- **Dysfunkce žilně svalové pumpy**

CVD – sekundární – PTS

(PTS – potrombotický syndrom)



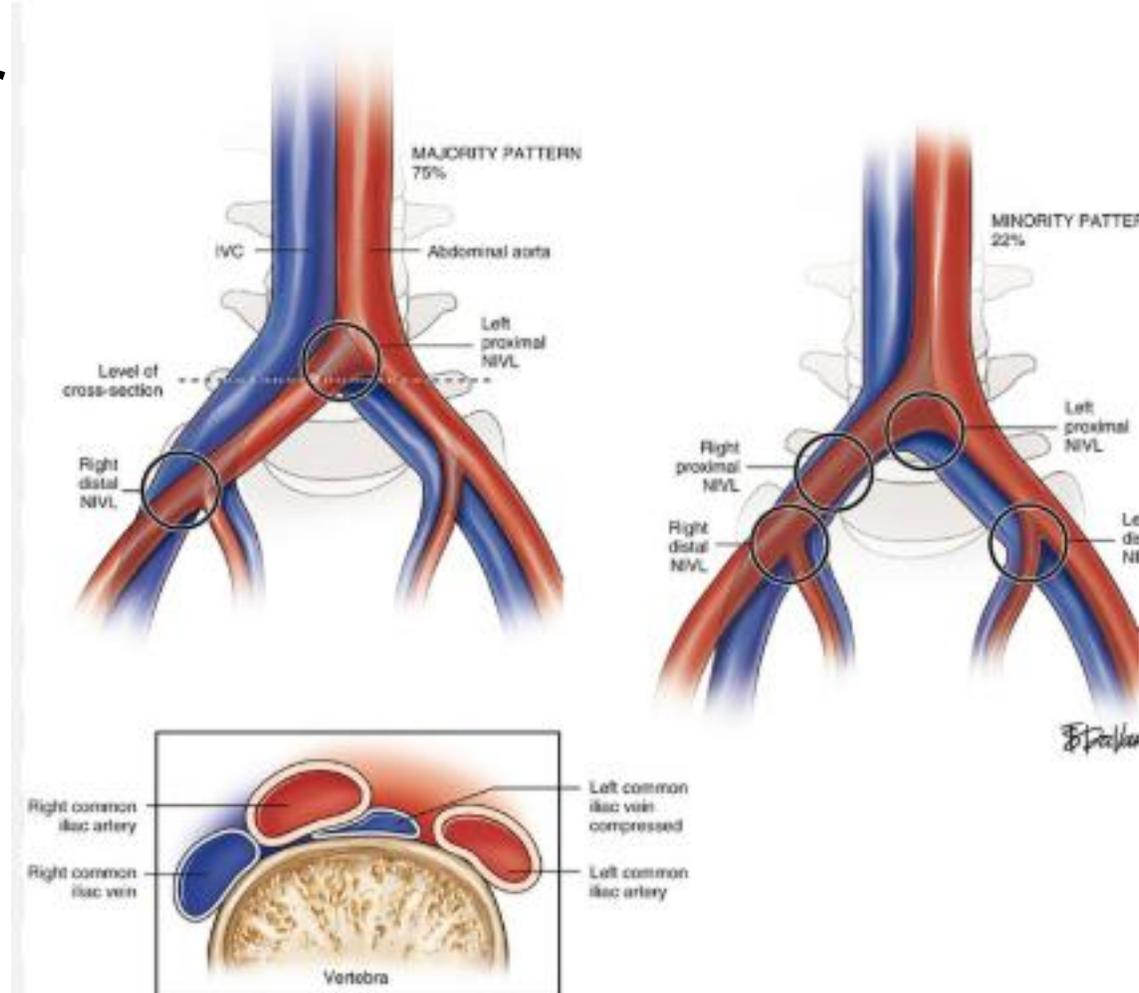
reziduální obstrukce a/nebo reflux



CVD - sekundární



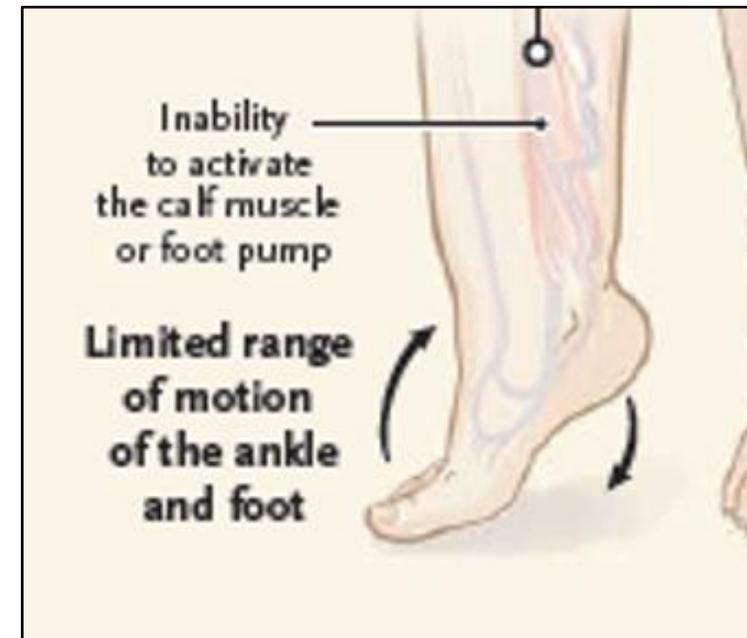
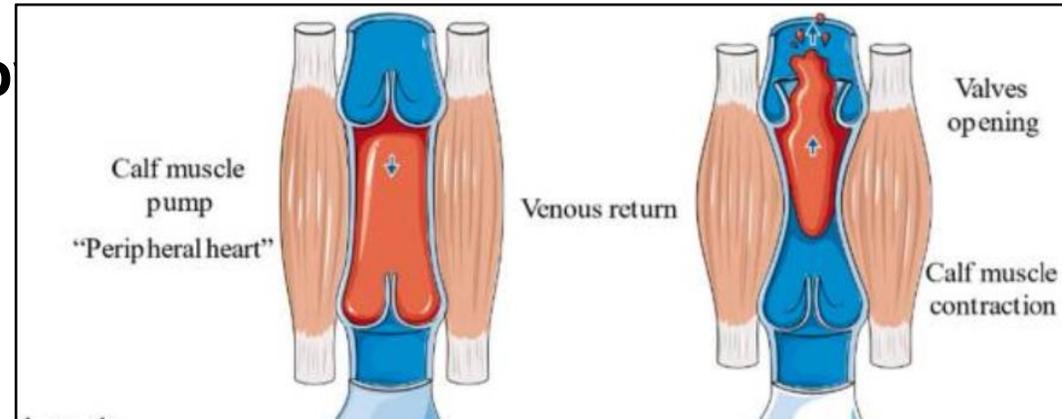
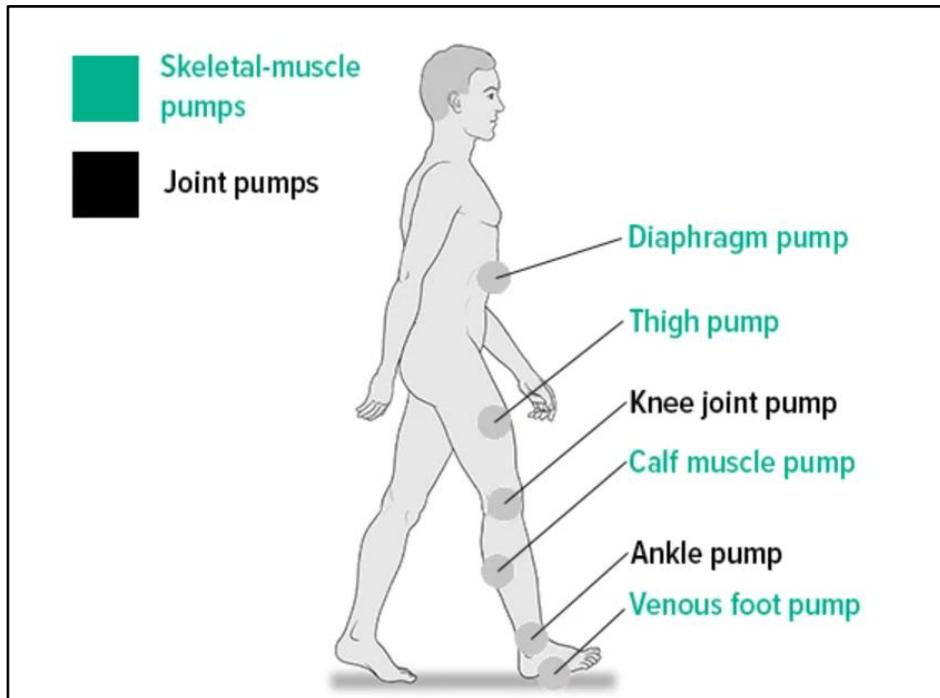
May – Thurner



CVD - sekundární



Dysfunkce žilně svalové pumpy



Ortega, *J Clin Med*. 2021 Jul 22;10(15):3239.

Fukaya, *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2350-2359

<https://www.juzo.com/en-uk/service-knowledge/well-informed/venous-disorders>

CVD - patogeneze

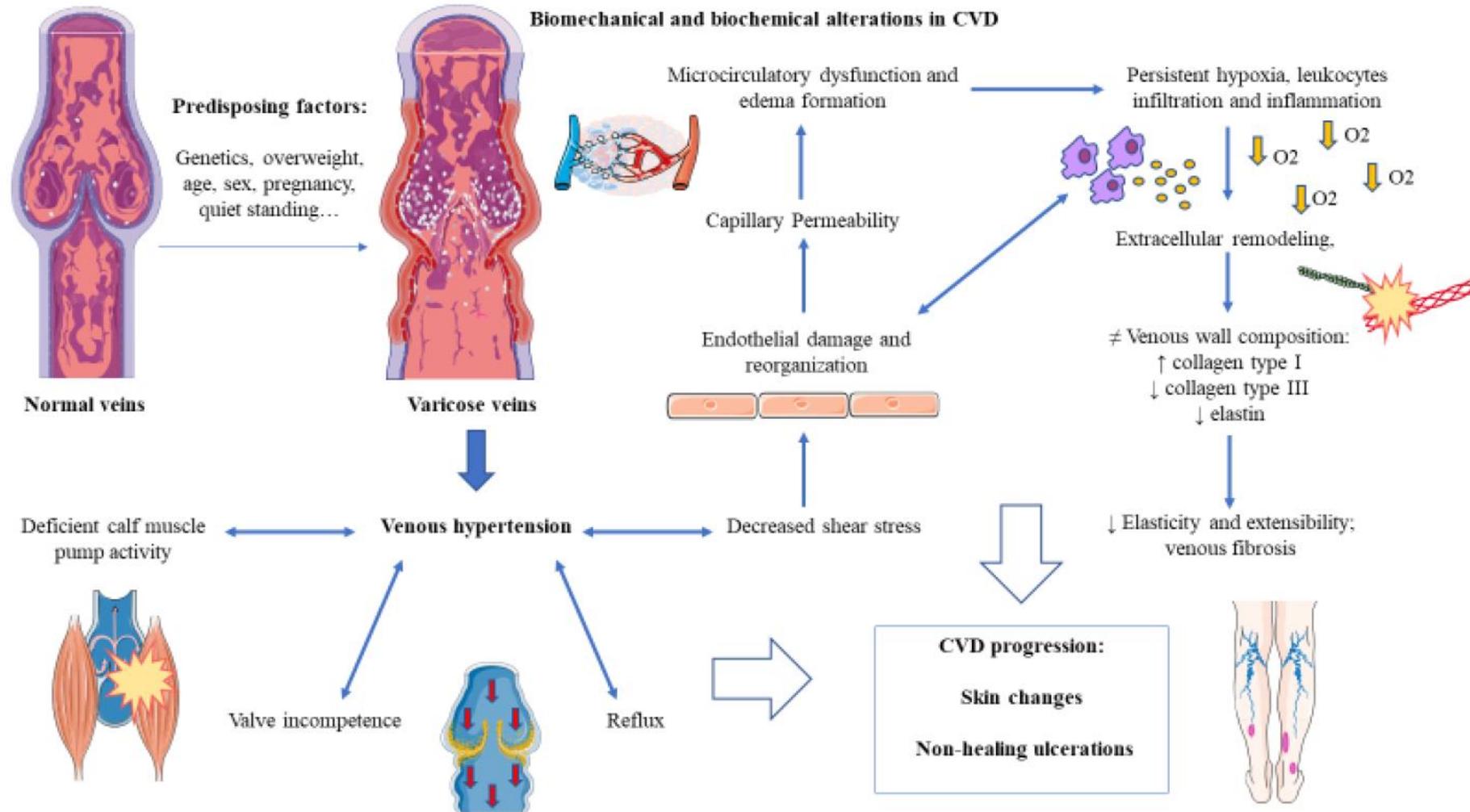


- **Léze žilní stěny**
- **Změněný poměr elastin-kolagen, kolagen I/III**
- **Zesílení intimy a medie**
- **Zeslabení adventicie**

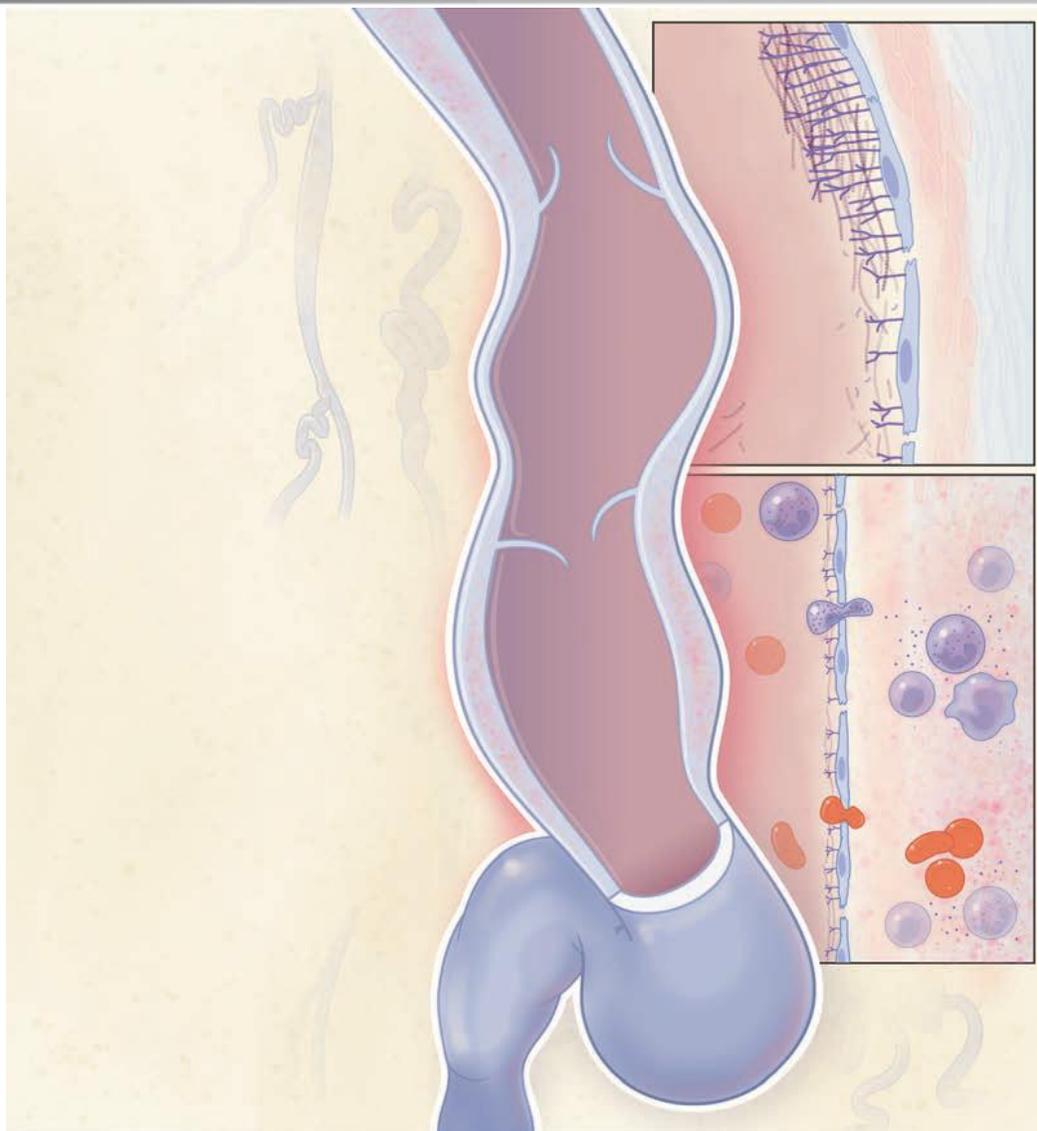
→ **žilní hypertenze**

→ **reflux**

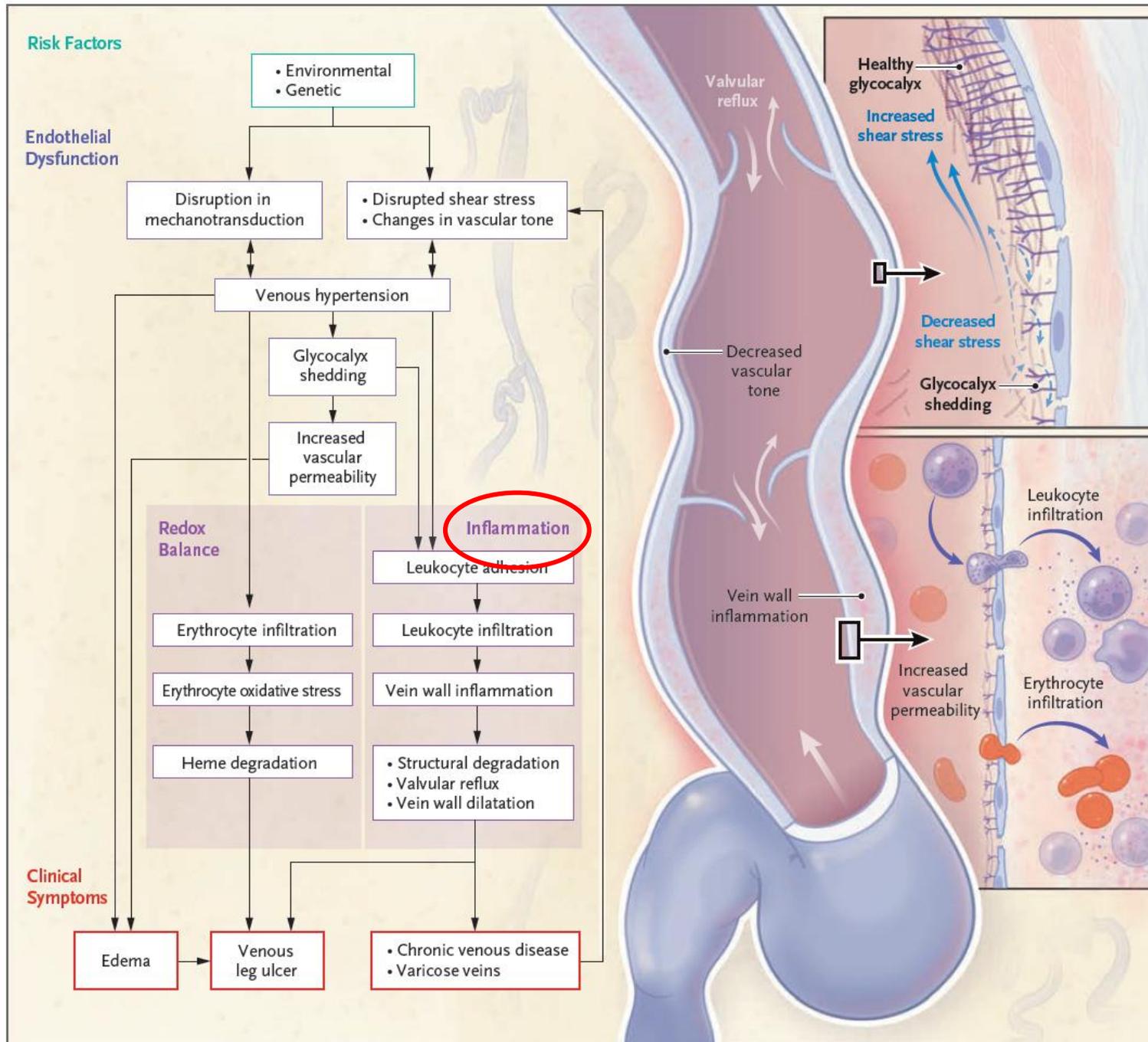
CVD - patogeneze



CVD - patogeneze



CVD - patogeneze



CVD - patogeneze



- Genetická predispozice, obezita, těhotenství.
- Faktory vnějšího prostředí opakující se v čase.

Narušení toku krve
Změny smykového napětí

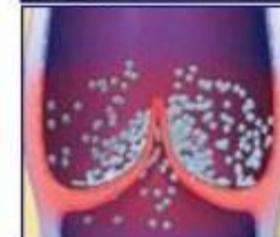
Interakce mezi leukocyty a endotelem závislá na smykovém napětí

Chronický zánět žilní stěny a chlopní

Remodelace žilní stěny a chlopní

Nedomykavost chlopní, reflux

Chronická hypertenze



CVD – role zánětu v patogenezi

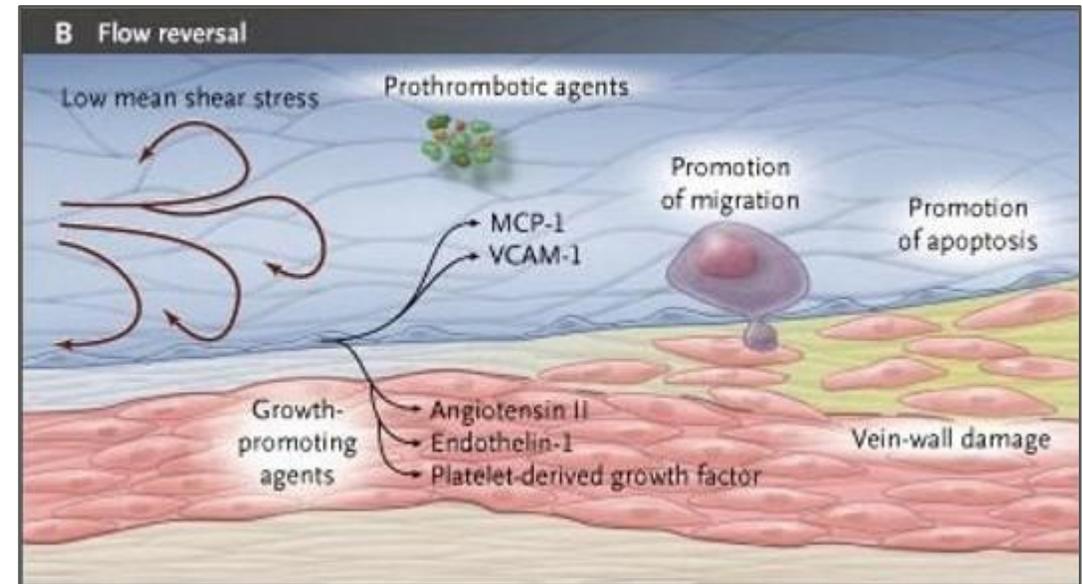
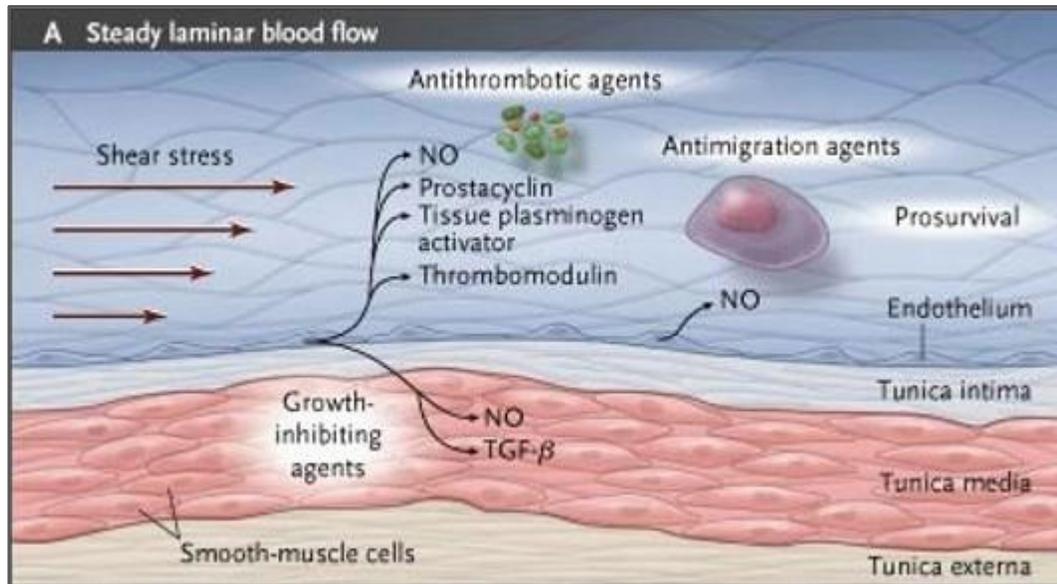


Adheze, infiltrace leukocytů, extravazace, aktivace leukocytů

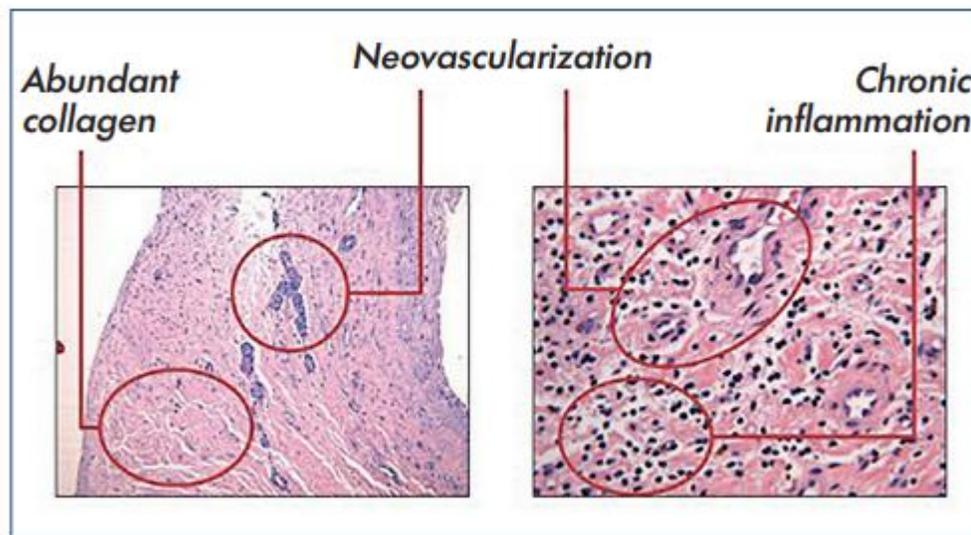
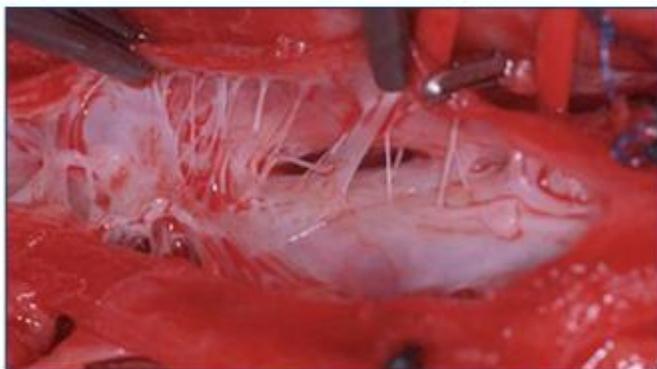
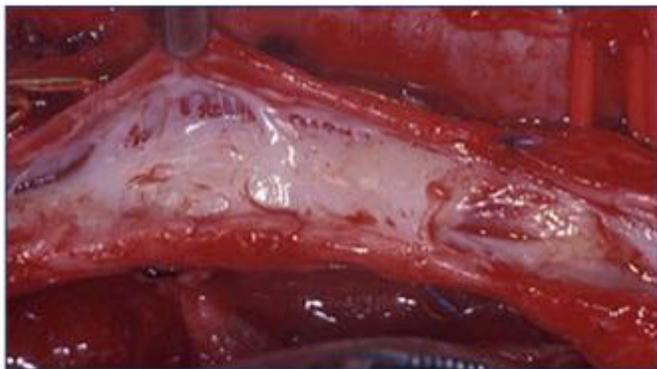
- **Expese zánětlivých mediátorů a matrixových metaloproteináz**
 - **TGF- β → fibrotické změny**
 - **MMP-2, MM-9 → degradace extracelulární matrix**

- **uvolňování superoxidových anionů → oxidační stres**

CVD - patogeneze



Potrombotický syndrom (PTS)



CVD



- **Markery zánětu**
- **Markery aktivace leukocytů a endotelií (adhezní molekuly), chemokiny**
- **Markery aktivace koagulace/poruchy fibrinolýzy**
- **Modulátory angiogeneze**
- **Markery oxid. Stresu**

MMP, VEGF, TGF- β 1, ICAM-1, VCAM-1, L-selektin

Farmakologické účinky MPFF®



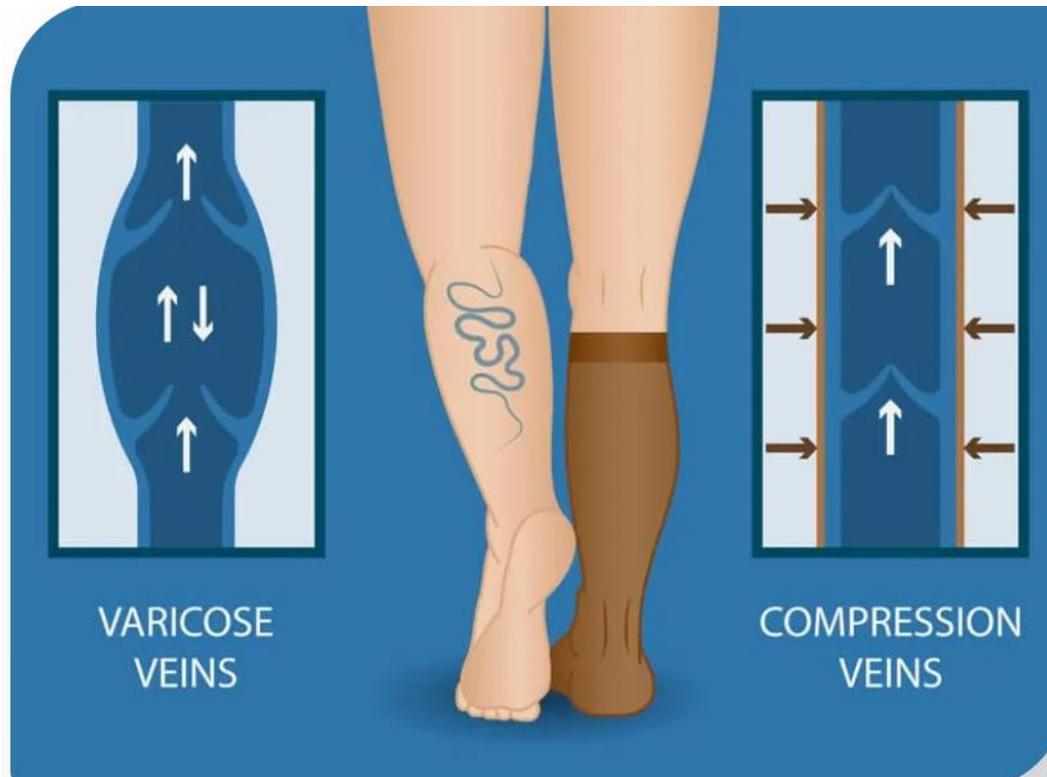
- ✓ Zlepšení žilního tonu
- ✓ Antioxidační efekt
- ✓ Inhibice žilního zánětu
 - inhice adheze a aktivace leukocytů
 - snížení interakce mezi leukocyty a endoteliálními buňkami (inhibicí exprese adhezních molekul ICAM-1, VCAM)
 - může oddálit vznik refluxu, poškození žilní stěny i chlopní
- ✓ Snížení hyperpermeability kapilár
- ✓ Zlepšení lymfatické drenáže



Doporučená léčba CVD



Kompresní léčba



Režimová opatření

- chůze + cvičení
- polohování dolních končetin
- péče o kůži
- redukce hmotnosti

Venofarmaka

MPFF®

- Stadia C0-C6

Venofarmakum	Doporučení pro užití	Úroveň důkazů	Síla důkazů
mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF®)	silné	střední	1B

Venoaktivní léky – doporučení v léčbě CVD



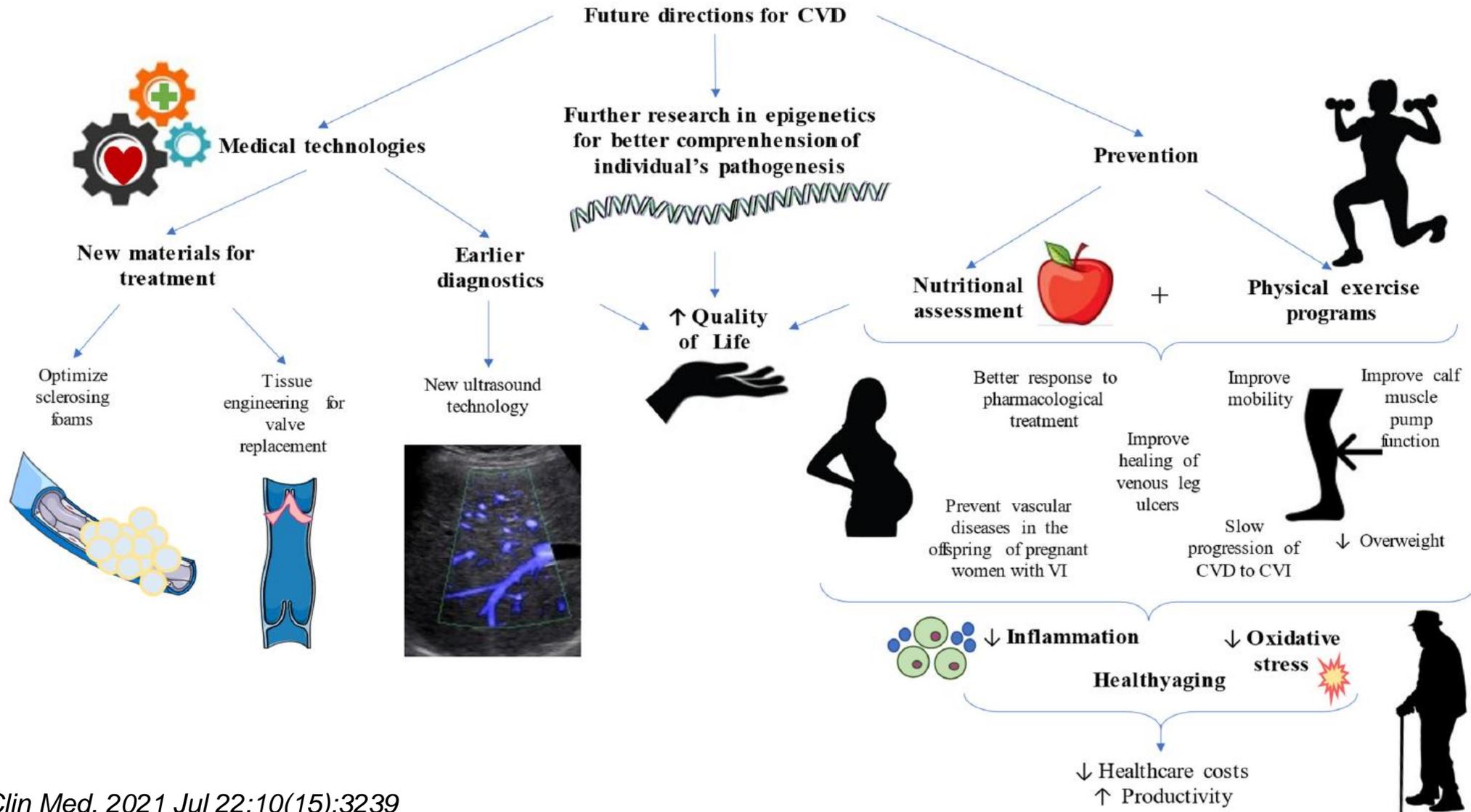
Symptom/nález	MPFF®	ruscus extrakt + hesperidin + kyselina askorbová	oxerutiny	extrakt ze semen jírovce maďalu	Kalcium dobesilát
Bolest	silné	silné	silné	silné	
Pocit tíhy	silné	silné	silné	-	
Pocit otékání	silné	silné	-	-	slabé
Funkční diskomfort	silné	-	-	-	
Křeče	silné	slabé	silné	-	
Zarudnutí	silné	-	-	-	
Kožní změny	silné	-	-	-	
Edém	silné	silné	slabé	silné	(riziko agranulocytózy)
Kvalita života	silné	-	-	-	
Parestázie	slabé	silné	-	-	
Pálení	slabé		-	-	
Únava končetiny	-	silné	-	-	
Svědění	-	slabé	-	silné	

Venoaktivní léky – doporučení v léčbě CVD – C6



Lék	Úroveň důkazů
pentoxifylin	A
MPFF®	A
sulodexid	A
hydroxyethylrutosidy	B

CVD – možnosti ovlivnění



Zkrácená informace o přípravku Detralex®

SLOŽENÍ*: Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg (mikronizovaná, purifikovaná flavonoidní frakce - MPFF): Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě. **INDIKACE***: Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércového vředu. Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Venolymfatická insuficience: 2 tablety denně. Hemoroidální onemocnění: Akutní ataka: 6 tablet denně během 4 dní, poté 4 tablety denně další 3 dny. Udržovací dávka: 2 tablety denně. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Podávání přípravku Detralex v symptomatické léčbě akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Hladina sodíku: bez sodíku. **INTERAKCE***. **FERTILITA***. **TĚHOTENSTVÍ/KOJENÍ***: Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se léčivá látka/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, vomitus. Vzácné: závratě, bolesti hlavy, pocit neklidu, vyrážka, svědění, kopřivka. Méně časté: kolitida. Frekvence neznámá: abdominální bolest, ojedinělý otok obličeje, rtů, víček, výjimečně Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI***: Venotonikum (venofarmakum) a vazoprotektivum. Detralex působí na zpětný návrat krve ve vaskulárním systému: snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu, na úrovni mikrocirkulace normalizuje kapilární permeabilitu a zvyšuje kapilární rezistenci; zvyšuje lymfatický průtok. **UCHOVÁVÁNÍ***: Při teplotě do 30°C. **VELIKOST BALENÍ***: 30, 60, 120 a 180 potahovaných tablet. **Datum revize textu**: 16.12.2022. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni>. **Registrační číslo**: 85/392/91-C. Držitel rozhodnutí o registraci: **LES LABORATOIRES SERVIER** 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Další informace na adrese: **Servier s.r.o.**, Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: 222 118 111, www.servier.cz

**Pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku*

*** Všímněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Detralex*

