Chronické žilní onemocnění je podceňované pacienty i lékaři – překvapivé výsledky českého průzkumu

MUDr. Júlia Černohorská, Ph.D.

Dermal Centre Mělník

Chronická venózní choroba (z angl. chronic venous disease – CVD) je podceňovaná jak ze strany pacientů, tak ze strany lékařů. Z různých průzkumů vyplývá, že pacienti podceňují své symptomy a k lékaři častokrát přichází pozdě. A to buď s pokročilými varixy, nebo s již trvalými kožními změnami vyplývajících z těžkých hemodynamických poruch v žilním systému. Přibývá i pacientů s nehojící se ránou žilní etiologie. A přitom vyšší stadia CVD významně snižují kvalitu života pacientů. Z průzkumu CVD control z roku 2019 provedeného v České republice vyplývá, že zejména u mladších pacientů je zpoždění mezi prvními symptomy a zahájením léčby až v 52 %, a to i přes to, že pacienti v průměru trpí 2–4 symptomy současně. Tento projekt probíhal tři měsíce v ambulancích chirurgů, dermatologů a angiologů a jeho cílem bylo shromáždit aktuální informace o rizikových faktorech přispívajících k rozvoji chronického venózního onemocnění, zmapovat výskyt nejčastějších příznaků a symptomů u pacientů s CVD a získat aktuální informace o léčbě pacientů s CVD v České republice. Z výsledků vyplývá, že ze strany lékařů dochází k podcenění diagnostiky a nedostatečné léčby pacientů s CVD. Až 27 % pacientů v pokročilých stádiích CVD nikdy nemělo sonografické vyšetření. I přes prokázaný reflux a žilní hypertenzi nebyli pacienti odesláni ke konzultaci k cévnímu chirurgovi a k chirurgické intervenci. Chirurgické zákroky jsou většinou považovány za kosmetické procedury. Venofarmaka byla podle průzkumu nasazena u 85 % pacientů, ale až 1/3 z nich je nepoužívá po celý rok. Ze sledovaných pacientů až 20 % nemělo kompresivní terapii, i když tato je jedním ze základních pilířů léčby CVD.

Klíčová slova: chronické žilní onemocnění, bérceový vřed žilní etiologie, venofarmaka.

Chronic venous disease underestimated by both patients and physicians: surprising results of a Czech survey

Chronic venous disease (CVD) is underestimated by both patients and physicians. Various surveys suggest that patients underestimate their symptoms and often seek medical attention late in the course of the disease, i.e. either with advanced varices or with permanent skin changes resulting from severe haemodynamic disturbances in the venous system. Moreover, there are increasing numbers of patients with a non-healing wound of venous aetiology. In fact, more advanced stages of CVD significantly reduce the quality of life of patients. The 2019 CVD control survey carried out in the Czech Republic indicates that, particularly among younger patients, there is a delay between the first symptoms and treatment initiation in up to 52% of cases, even though the patients on average experience 2–4 symptoms simultaneously. This project took place in surgery, dermatology, and angiology outpatient services for a period of three months, and its goal was to gather current information on the risk factors contributing to the development of chronic venous disease, assess the occurrence of the most common signs and symptoms in CVD patients, and obtain up-to-date information on the treatment of CVD patients in the Czech Republic. The results suggest that physicians tend to underestimate the diagnosis and undertreatment of CVD patients occurs. As many as 27% of patients in advanced stages of CVD never had ultrasound scans done. Despite evidence of reflux and venous hypertension, patients were not referred for consultation with a vascular surgeon and for surgical intervention. Surgical procedures are largely considered to be cosmetic ones. According to the survey, venoactive drugs were commenced in 85% of the patients; however, up to one-third of them fail to take them all year round. Of the patients observed, as many as 20% received no compressive therapy, even though it is one of the mainstays of CVD treatment.

Key words: chronic venous disease, venous leg ulcer, venoactive drugs.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Júlia Černohorská, Ph.D., cernohorskajulia@gmail.com

Dermal Centre Mělník, Pražská 106, Mělník

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(1): 25–30

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2020

Úvod

Výzkum v oblasti patofyziologie CVD dnes velmi pokročil. Víme, že se jedná o soubor současně probíhajících dějů, které nelze vnímat izolovaně. Pochopení podstaty CVD nabízí vysvětlení pro obtíže, kterými pacienti trpí, a je dostatečným argumentem pro včasné nasazení léčby.

V každodenní praxi si uvědomujeme, že CVD je progresivní a celoživotní onemocnění, které vyplývá z venózní hypertenze, žilního refluxu, chronicky probíhajícího zánětu, poškození chlopní a žilní stěny a změn probíhajících v makro- a mikrocirkulaci, které vedou k otokům dolních končetin, bolestivosti, nebo také ke kožním změnám. Až 30 % pacientů s rozvinutými kožními změnami v souvislosti s CVD je ve zvýšeném riziku vzniku bércevého vředu. A to vede ke snížení kvality života a výraznému dyskomfortu. CVD je popisováno jako velký a rostoucí globální problém, s vysokou ekonomickou zátěží.

I přes to, že léčba CVD je chronicky známá, zůstává nemalé procento pacientů bez adekvátní terapie a vyšetření. Toto dokládají i data z průřezového průzkumu CVD control (1) provedeného u českých pacientů. Do registru byli zařazeni pacienti s již dříve diagnostikovanou CVD, nebo nově přichodící pacienti s typickými projevy CVD. Tříměsíčního (březen až červen 2019) průzkumu se zúčastnilo 22 angiologů, 12 cévních chirurgů a 55 kožních lékařů, celkem 89 lékařů tří různých specializací, vyšetřených bylo 890 pacientů. V těchto ambulancích byla zjištěna data od 603 žen (68 %) a od 287 mužů (32 %). Průměrný věk pacientů byl 61 let (tabulka 1). Nejčastějším důvodem návštěvy byla pravidelná kontrola v 56 % případech, preskripce léků v 21 % a zhoršení CVD symptomů v 15 % zařazených pacientů.

Rizikové faktory

Vzhledem k tomu, že má žilní onemocnění progresivní charakter, velký význam pro budoucí život pacientů s CVD má prozkoumání rizikových faktorů. Obecně patří mezi nejčastější rizikové faktory obezita, nedostatek pohybu, dlouhé stání, nebo sedavé zaměstnání, vyšší počet gravidit a ženské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza a výskyt TEN (tromboembolické nemoci v anamnéze).

Průzkum CVD control (1) zjistil, že většina pacientů měla 2–3 rizikové faktory (65 %), přitom až 4 rizikové faktory mělo 12 % sledovaných pacientů. Mezi ty nejčastější patřil výskyt onemocnění žil v rodině, nedostatek pohybu, body mass index (BMI) nad 30, těhotenství (téměř 60 % žen udávalo dvě gravidity), dlouhé stání a nedodržování režimových opatření (graf 1). Ve sledovaném souboru překonalo TEN 22 % pacientů.

K největším rizikovým faktorům predikujícím možný vznik bércevého vředu žilní etiologie patří podle studie Robertsonové (2) zejména kožní změny, prodělaná hluboká žilní trombóza (DVT), vyšší BMI, přítomnost refluxu, kouření a snížená hybnost kotníku. Zvýšené riziko vzniku ulcerace bylo spojeno s vyšší závažností klinických projevů CVD. V případech kožních změn se jedná o chronické nebo trvalé změny – lipodermatosclerosis, corona phlebectatica a ekzémové změny. Naopak k ochranným faktorům Robertsonová a kolektiv zařadili účinnou žilně-svalovou pumpu a zachovalou dobrou dorsální flexi v oblasti kotníku. Chronické žilní onemocnění je často spojeno s flebolymfedémem. Ten může vést ke snížené hybnosti kotníku a omezené mobilitě pacientů ve vyšších stádiích CVD a následně ke zvyšování jejich váhy. Proto

Tab. 1. Počet zařazených pacientů a jejich průměrný věk (data z CVD průzkumu) (1)

	Ženy	Muži
Počet pacientů	68 % (608)	32 % (287)
Průměrný věk	61 let	

Tab. 2. Zpoždění zahájení léčby CVD (data CVD průzkumu) (1)

První projev	Zpoždění léčby u
15–20 let	70 % pacientů
21–30 let	53 % pacientů
31–40 let	47 % pacientů
41–50 let	41 % pacientů
51–60 let	29 % pacientů

$p < 0,0001$

je důležité pacienty motivovat k chůzi a pravidelné žilní gymnastice. Hluboká žilní trombóza se obvykle rozvine až u 12–25 % pacientů s anamnézou CVD (3). Podle Niteckeho se bez léčby CVD rozvinou ekzémové projevy až u 50 % pacientů (3).

Klinické vyšetření kožních změn, Duplexní vyšetření pacienta a analýza funkčnosti žilně-svalové pumpy by mohly být nejpřesnější v určování pacientů s varixy, u kterých se může vyvinout bérceový vřed.

První projevy CVD a oddálená zahajovací léčba

Žilní poruchy obvykle nejsou stavy ohrožující život nebo končetiny, ovšem v průběhu let způsobují významné zdravotní problémy a snížení kvality života. Křečové žíly patří k nejčastějším příznakům chronické žilní nedostatečnosti a postihují přibližně třetinu populace (5). První projevy CVD mohou pacienti zaznamenat už ve věku 10–15 let.

V průzkumu CVD control (1) z roku 2019 udávali pacienti první projevy CVD nejčastěji ve věku 21–30 let. Ovšem léčba je zahajována průměrně ve věku 48 let, nejčastěji v rozmezí věku 40–65 let (v 59 %). Až u 70 % pacientů ve věku 15–20 let dochází k opoždění zahájení léčby, naproti tomu u pacientů ve věku 51–60 let k tomu dochází jenom v 29 % (tabulka 2).

První příznaky CVD podceňují zejména lidé mladšího a středního věku. Zřejmě to souvisí s tím, že pacienti v tomto věku navštěvují praktické lékaře méně často než starší pacienti. Svědčí to možná také o nízké informovanosti pacientů, protože např. podle Fronka (5) umožňuje pokrok v oblasti medicíny léčit téměř všechny

Graf 1. Nejčastější rizikové faktory (data z CVD průzkumu) (1)

Graf 2. Nejčastější symptomy a projevy CVD (data CVD průzkumu) (1)

postižené pacienty minimálně invazivními metodami a kvalitní konzervativní léčbou, což má za následek minimální pracovní neschopnost a vysokou úspěšnost léčby. Další možnou příčinou je, že u mužů je výskyt subjektivních symptomů většinou korelován s funkčními poruchami (8) a až viditelné kožní změny nebo varixy přivádí pacienty do ambulancí praktických lékařů nebo specialistů. Mnoho jednotlivců s CVD je léčeno příliš pozdě, až po rozvinutí tkáňových a kožních změn. V takových případech je intervence obtížná a často neúspěšná (8).

Výsledky CVD průzkumu (1) jsou překvapivé. I když pacienti trpí dvěma až třemi symptomy typickými pro CVD, dochází k prodávě nasazení léčby, a to až v 52 % u pacientů, kdy se první symptomy projeví již ve věku do 40 let.

Vyšetření pacientů s CVD

Sekundární chronické žilní poruchy obvykle následují epizodu akutní hluboké žilní trombózy (2, 6). Během 6–12 měsíců dochází k rekanalizaci žilních segmentů, což vede k chronickým změnám na endotelu a kombinaci částečné obstrukce a refluxu. Tyto morfologické změny vedou k rozvoji žilní hypertenze, prohloubení refluxu, snížení stěhového napětí a rozvoji morfologických změn v oblasti žilních chlopní i kapilár a k rozvoji zánětu (5). Diagnostické vyhodnocení sekundárního CVD je podobné primární CVD a je založeno na duplexním ultrazvuku (7).

I přes to, že angiologické a ultrazvukové vyšetření patří v souvislosti s CVD ke zcela základním a klíčovým, v CVD průzkumu (1) mělo duplexní sonografii doloženo pouze 68 % pacientů. Velké rozdíly byly zaznamenány mezi specializacemi. Angiologové a cévní chirurgové odeslali nebo přímo provedli sonografické vy-

šetření u zhruba 82 %, ovšem dermatologové překvapivě pouze u 60 % pacientů s CVD (tabulka 3). Alarmující je zjištění, že až 27 % pacientů ve stadiu C5 až C6 nemělo nikdy provedené sonografické vyšetření.

Symptomy CVD

Kromě neestetického vzhledu mikrovarixů si pacienti s CVD nejčastěji stěžují na neklidné nohy, pocity těžkých nohou, bolestivost, noční křeče, otok, mravenčení nebo také svědění. Nepohodlí se zvyšuje v průběhu a na konci dne, v létě a v prvních dnech periody, křeče jsou typické pro noční období. Zajímavé je, že retikulární žilky a teleangiektázie mohou vyvolat příznaky podobné těm, které se vyskytují u rozsáhlých křečových žil (3). Klinické projevy ne vždy odpovídají subjektivním obtížím pacienta. Každodenní klinická praxe poukazuje na paradoxní mnohostranné projevy žilního onemocnění, kdy rozsáhlé varixy nezpůsobují pacientům žádné obtíže, a naopak relativně malá varikozita může způsobovat výrazné bolesti (9, 12). Podle doktora Kakkose (9) a doktora Howlandera (12) je tento zdánlivý paradox považován za výsledek změněného vnímání bolesti v průběhu onemocnění, nebo zvýšeného prahu bolesti v důsledku neuropatie. I když jsou symptomy CVD považovány za specifické, u starších lidí je nutné brát v úvahu i jinou etiologii výše popsaných příznaků. Prevalence CVD roste s věkem a zejména ve starší populaci může jít o vztah mezi příznaky, přítomností refluxu a jiných onemocnění – např. artrózou kolene nebo kyčle, periferním arteriálním onemocněním nebo deformací páteře (10). Proto je důležité klást důraz na správné odebrání anamnézy, vyhodnocení okolností, které vyvolávají a zhoršují příznaky (denní doba,

úleva při zvednutí nohou) a fyzikální vyšetření v kombinaci s ultrazvukovým vyšetřením (10). U pacientů s CVD je pravděpodobnější zhoršení subjektivních obtíží na konci dne, nebo po zvýšené fyzické námaze, což bývá rozdílné oproti pacientům, kteří mají příznaky způsobené jinými nemocemi. Nejpravděpodobnějším vysvětlením nedostatečné korelace symptomů a klinických projevů může být u pacientů také to, že hodnocení příznaků je příliš zjednodušující a náchylné k ovlivnění širokou škálou jiných faktorů. Při posuzování, kteří pacienti mohou být vhodní pro chirurgickou léčbu žilního refluxu, by měli mít pacienti s objektivními příznaky, jako jsou ulcerace, trofické kožní změny nebo edém, vyšší prioritu než pacienti bez těchto změn (12).

V tříměsíčním CVD průzkumu (1) patřily mezi nejčastější uváděné symptomy pacientů pocity těžkých nohou, otok, bolest, kožní změny, pocity napětí, křeče a pocity otoku (graf 2). Z kožních změn byly nejčastější hyperpigmentace v 28 %, následoval otevřený bérceový vřed v 25 % a mikrobiální ekzém u 16 % sledovaných pacientů.

V této souvislosti stojí za zmínku studie doktora Kostasa a kolektivu (11). Ve své studii sledoval dlouhodobé vlastnosti progresu chronické žilní choroby a její korelaci s úpravou specifických rizikových faktorů. Ze 73 pacientů podstupujících operaci varixů se zhruba u poloviny pacientů s unilaterálními varixy rozvinulo během 5 let žilní onemocnění i ve druhé, původně asymptomatické končetině. Překvapivá byla nízká compliance pacientů k rizikovým faktorům, o kterých pacienti věděli. V průběhu sledování byly zaznamenány malé změny v chování pacientů. Jednalo se převážně o dlouhé stání, obezitu, hormonální terapii, nošení elastických punčoch. U těch, kteří změnili svůj životní styl, byla progres CVD menší. U pacientů, kteří zahájili nošení kompresních punčoch, nebo pokračovali v jejich nošení, byla také zaznamenána nižší progres CVD, než u pacientů bez komprese. Progres CVD spočívala ve vývoji refluxu a klinickém zhoršení postižených končetin. Ze závěrů Kostase vyplývá, že udržování normální tělesné hmotnosti, omezení dlouhodobého stá-

Tab. 3. Vyšetření duplexní sonografií podle specializace lékaře (data z CVD průzkumu) (1)

Duplexní sonografie	Ano	Ne
Angiolog	81 %	19 %
Cévní chirurg	82 %	18 %
Dermatolog	60 %	40 %

Graf 3. Souvislost mezi stadiem CVD a provedením chirurgického zákroku (data z CVD průzkumu) (1)

Graf 4. Užívání kompresní terapie (data CVD průzkumu) (1)

Tab. 4. Léčba venofarmaky podle stadia CVD (data z CVD průzkumu) (1)

Venofarmaka	Ano	Celoročně
C0–C1	71 %	43 %
C2–C4	87 %	57 %
C5–C6	89 %	84 %

ní a systematická kompresivní terapie by měla být doporučena u pacientů s CVD k omezení progresu onemocnění.

Léčba pacientů s CVD

Farmakologická léčba a chirurgická intervence dokážou oddálit progresi CVD (8). Z 890 pacientů z českého CVD průzkumu (1) pouze 32 % podstoupilo chirurgický zákrok, a to nejčastěji skleroterapii a stripping (ve 45 % a 40 %), 4–7 % absolvovalo ošetření radiofrekvencí nebo laserem. Recidivy se vyskytly v 58 %, a to nejčastěji do půl roku po zákroku. Z výzkumu na specializovaných ambulancích vyplynulo, že pacienti v těžších stadiích absolvovali méně chirurgických zákroků než pacienti s menšími klinickými projevy CVD (graf 3). Až u 78 % pa-

cientů s bérčovými vředy nebyl nikdy proveden chirurgický zákrok.

Správná kompresivní léčba v podobě krátkotahových obinadel nebo vhodně zvolených kompresních punčoch, potažmo kompresních systémů správné kompresní třídy, venofarmaka a dodržování režimových opatření jsou tři základní pilíře konzervativní léčby CVD. Ze sledované skupiny pacientů z CVD průzkumu (1) bylo až 20 % zcela bez komprese a pouze 36 % nosilo kompresi celoročně. Ostatních 44 % pacientů nosí kompresi nepravidelně nebo pouze při potížích (graf 4). Nejčastěji mají zavedenou kompresi pacienti ve vyšších stadiích CVD C5–C6.

Léčba venofarmaky má již zcela zásadní místo v léčbě CVD, a to díky pozitivnímu vlivu na makro- i mikrocirkulaci, lymfatický systém a díky ovlivnění známých patologických procesů, což vede k protizánětlivému, protitokovému, protibolestivému účinku a dalším. Venofarmaka v CVD průzkumu (1) užívalo 85 % pacientů, většina celoročně (62 %). Překvapivé bylo zjištění, že téměř jedna třetina pacientů v časných stadiích

C0s–C1 byla bez systémové léčby, byť udávala subjektivní obtíže (tabulka 4). Lokální léčbu používalo 37 % pacientů, a to nejčastěji v těžších stadiích CVD C4–C6, většinou na doporučení lékaře.

Podle nejnovějších aktualizovaných doporučených postupů z r. 2018 (13) je vhodné venofarmaka používat pro zmírnění symptomů souvisejících s CVD, a to ve všech stadiích onemocnění, včetně stadia žilního bérčového vředu (VLU). Dokument zdůrazňuje jedinečné postavení venoaktivních léků (VAD) u pacientů v nejranějších stadiích CVD a také u pacientů se sníženou compliancí ke kompresní terapii. Významnou úlohu samostatně podávaných VAD nebo v kombinaci s intervenčními výkony potvrzují mnohé studie (13). Znalost konkrétních klinických účinků a farmakologické aktivity jednotlivých venoaktivních látek rozšiřuje možnosti této léčby a posiluje důvěru v jejich použití (13). Díky množství klinických, experimentálních studií a metaanalýz randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií na zmírnění jednotlivých symptomů žilního onemocnění získala MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce obsahující 5 synergicky působících flavonoidů – diosmin, hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin (13, 14, 15)) v aktuálních doporučených postupech léčby CVD nejsilnější míru doporučení pro léčbu všech stadií CVD (tabulka 5). Takto silné postavení mezi VAD je založeno na komplexním mechanismu účinku – zvýšení kontraktility hladké svaloviny žil a její senzitivity pro vápník, snížení adheze leukocytů, inhibice produkce adhezních molekul leukocytů, inhibice tvorby prozánětlivých faktorů, zvýšení poměru antioxidačních enzymů, snížení aktivace endotelových buněk a sérové koncentrace adhezních molekul, zvýšení kapilární rezistence a snížení kapilární permeability, zlepšení žilního tonu, snížení edému, zlepšení trofických poruch kůže, podpora hojení VLU a celkově zlepšení symptomů CVD a kvality života pacientů s CVD (6, 13).

Závěr

Hlavním zjištěním CVD průzkumu je, že ačkoli pacienti často trpí 2–3 symptomy CVD současně, mezi objevením prvních symptomů a zahájením léčby existuje zpoždění. U pacientů mladších 40 let je to dokonce v 52 % případů. Pacienti, zejména v těžších stadiích (C5–C6),

INZERCE

Tab. 5. Doporučení z roku 2018 pro léčbu CVD

Indikace	Venofarmakum	Doporučení pro užití	Úroveň důkazů	Síla důkazů
Úleva symptomů CHŽO u nemocných v třídách dle CEAP: C05–C6s	mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF*)	silné	střední	1B
	diosminy*	slabé	nízká	2C
	rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakty z vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>)	slabé	střední	2B
	kalcium dobesilát	slabé	střední	2B
	extrakt z jirovce maďala (koňský kaštan, <i>Aesculus hippocastanum</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z listnatce ostnitého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z jinanu dvoulaločného (<i>Ginkgo biloba</i>)	slabé	nízká	2C
	jiná venofarmaka	slabé	nízká	2C
Hojení žilních ulcerací (CEAP-C6), případně ke kompresi a lokální léčbě	MPFF*	silné	střední	1B

*nemikronizované nebo syntetické

nejdou dostatečně vyšetření a nepodstupují operaci, která by mohla urychlit hojení bércevého vředu. V případě, že pacient podstoupí

adekvátní chirurgický zákrok, tento není řešením samotné příčiny CVD a je nutné dodržovat nadále režimová opatření, nosit adekvátní kompresi

a užívat prověřená venofarmaka. V českém CVD průzkumu se po chirurgické intervenci vyskytly relapsy u 58 % pacientů, nejčastěji do ½ roku. Venofarmakologická léčba sice patří ke standardům léčby CVD, ale podle průzkumu je přítomna u 85 % pacientů, z toho až 1/3 pacientů ji nepoužívá kontinuálně po celý rok.

Vzhledem k tomu, že závažnost postižení žilního onemocnění neodpovídá symptomům pacienta, je velmi důležité při podezření na CVD pacienta odeslat k duplexnímu sonografickému vyšetření. Jenom díky správné a včasné provedené komplexní diagnostice je možné včasné zahájení adekvátní léčby a tím oddálení progresu chronické žilní nemoci, která by neléčená mohla vyústit až v žilní chronickou ránu. Léčba CVD by měla být dlouhodobá, kombinovaná a založená na racionální úvaze vyplývající z našich bohatých, i když ještě ne zcela úplných znalostí žilního onemocnění.

LITERATURA

1. Zimolová P. Aktuální stav manifestace, diagnostiky a léčby chronického žilního onemocnění u pacientů léčených specialisty v ČR – výsledky průřezového průzkumu CVD control. Practicus 2020; 2.
2. Robertson L, et al. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: A case control study. J Vasc Surg 2009; 49: 1490–1498.
3. Nitecky S, et al. The Contemporary Treatment of Varicose Veins (Strangle, Strip, Grill or Poison). IMAJ 2006; 8: 411–415.
4. Evans CJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Comm Health 1999; 53: 149–153.
5. Fronek HS. The Fundamentals of Phlebology: Venous Diseases for Clinicians. American College of Phlebology. 2004

6. Mansilha A, et al. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. Int J Mol Sci 2018; 19: 1669.
7. Meissner MH. Secondary chronic venous disorders. J Vasc Surg 2007; 46: 685–835.
8. Chiesa R, et al. Chronic venous disorders: Correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. J Vasc Surg 2007; 46: 322–330.
9. Kakkos SK. Which symptoms are more likely to forecast the evolution of chronic venous disease to the advanced stages? Medicographia. 2018; 40: 2.
10. Velden Van SK, et al. How specific are venous symptoms for diagnosis of chronic venous disease? Phlebology, 2014.
11. Kostas TI. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. J Vasc Surg 2010; 51: 900–907.

12. Howlader HM. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers. J Vasc Surg 2003; 38: 950–954.
13. Nicolaidis AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2018 June; 37(3): 181–254.
14. Paysant J, et al. Different flavonoids present in the micro-oxidized purified flavonoid fraction contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. Int Angiol. 2008; 27(1): 81–85. Experimentální studie
15. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs on malleolar venous edema, Int Angiol; 2012; 31(4); 310–315.

KNIŽNÍ NOVINKA

MARKOVA FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ

5., zcela přepracované a doplněné vydání

Marek Josef, Vrablík Michal a kolektiv

Již páté přepracované a doplněné vydání mimořádně úspěšné publikace – pravého bestselleru, jehož téma zajímá celou lékařskou veřejnost. O knize se právem již mluví jako o MARKOVĚ FARMAKOTERAPII, i když pod vedením editora prof. MUDr. Josefa Marka, DrSc., knihu sepsalo na 30 našich předních odborníků. Pokračující vývoj nových léků, léčebných postupů, a dalších okolností si vyžádalo další vydání, které na tyto skutečnosti reflektuje. Minulá vydání publikace získala několik významných ocenění odborných společností a odborné lékařské veřejnosti. Informace jsou opět obsaženy v přehledném, stručném a didakticky členěném textu. Tato komplexní publikace se všemi potřebnými informacemi z farmakoterapie je určena nejen pro internisty, ale pro lékaře všech odborností. Významné informace v ní naleznou ale také farmaceuti, lékárníci a studenti.

Publikace se ve své páté edici zařazuje mezi naše nejúspěšnější knihy z dané oblasti a ve svém posledním aktuálním vydání by tato již legendární kniha neměla chybět v žádné zdravotnické knihovně.

Cena: 1 399 Kč

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, www.grada.cz