

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Experimentální chirurgie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Karel Novotný

Použití kyanoakrylátového lepidla při ošetření insuficientní vena saphena magna a parva

Cyanoacrylate in treatment of great and small saphenous vein

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 19.7.2019

MUDr. Karel Novotný

Podpis

Identifikační záznam:

NOVOTNÝ Karel. Použití *kyanoakrylátového lepidla při ošetření insuficientní vena saphena magna a parva*. [*Cyanoacrylate in treatment of great and small saphenous vein*]. **Praha, 2019. 98 s., 3 přílohy Dizertační práce (PhD). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika kardiovaskulární chirurgie. Vedoucí dizertační práce Pavel Pafko.**

Poděkování

Chtěl bych poděkovat přednostovi doc. MUDr. Vilému Rohnovi, CSc. za podmínky, bez nichž by práce nemohla vzniknout. Rovněž bych rád poděkoval prof. MUDr. Pavlu Pafkovi, DrSc. za důvěru a ochotu, s níž se mne ujal. Bez jeho duchovní a morální podpory by pro mne bylo obtížné práci dokončit.

Rovněž bych chtěl poděkovat mému synovi Karlovi, který je autorem všech použitých kreseb.

Abstrakt

Úvod: Technika uzavření varikózních žilních kmenů kyanoakrylátovým lepidlem je nejméně zatěžujícím způsobem ošetření insuficientních žilních kmenů vena saphena magna a parva. Nevyžaduje tumescenční anestézii a pooperační nošení kompresních punčoch. Z důvodů dlouhodobé nedostupnosti komerčních setů s N2-butyl akrylátem (Histoacryl) v České republice jsme použili modifikovanou techniku, která je založena na endovaskulární metodě ošetření AV malformací v mozku a využívá směsi kyanoakrylátu s Lipiodolem. Sledovali jsme úspěšnost metody, komplikace a klinické zlepšení chronické žilní nedostatečnosti. Součástí práce je zhodnocení histologických nálezů, získaných odběrem vzorků ošetřených žil v různých časových intervalech. V in vitro experimentu jsme změřili pevnost lepeného spoje sady vzorků na trhacím stroji. Porovnávali jsme námi použitou lepicí směs s komerčně dostupnými lepidly určenými k tomuto účelu.

Pacienti a metody: Padesát šest končetin u 49 pacientů trpících insuficiencí velké nebo malé sapheny, v kombinaci se symptomatickou chronickou žilní nedostatečností a komplikujícími komorbiditami, bylo léčeno modifikovanou endovaskulární technikou kyanoakrylátovým lepidlem. Histopatologické nálezy byly hodnoceny ze vzorků získaných od šesti pacientů. U každého pacienta byl odebrán vzorek ošetřené žíly i s okolní tkání z malé incize pod kontrolou ultrazvukem a to v intervalech 6 dní, 6 týdnů, 1,2 a 3 roky po ošetření modifikovanou technikou. Porovnávali jsme pevnost lepeného spoje provedeného plátováním Histoacrylem (BBraun), směsí Histoacrylu (BBraun) a Lipiodolu (Guebet LLC) v poměru 1:4, lepidlem VariClose (Biolas) a VenaSeal (Medtronic). Zatěžováním prostým tahem pomocí experimentálního biaxiálního systému Zwick/Roell. Statistickou analýzou Anovy jeden faktor byly stanoveny mechanické vlastnosti lepeného spoje s ohledem na použitý typ lepidla.

Výsledky: Bezprostřední úspěšnost léčby činila 98%. V intervalech 6 týdnů, 6 měsíců 1 a 2 roky byla anatomická úspěšnost ošetření (rekanalizace menší než 5 cm od saphenofemorální junkce) 98%, 96 %, 94% a 94%. Ve stejných intervalech byly hodnoceny příznaky žilní nedostatečnosti prostřednictvím *Aberdeen Varicose Vein Questionnaire* a *American Venous Clinical Severity Score*. U obou bylo zaznamenáno zlepšení na 5 % hladině významnosti. Samostatně byly hodnoceny i některé specifické známky žilní nedostatečnosti jako bolest, otok, přítomnost křečových žil, hojení bércevého vředu. Byla zaznamenána jedna vážná komplikace – plicní embolie. Obešla se bez dlouhodobých následků.

Histologický obraz žil ošetřených N2-butyl akrylátem ve směsi s Lipiodolem zahrnuje trombotickou reakci v akutní fázi a zničení endotelu. Nejsou však přítomny známky poškození cévní stěny či okolních tkání. V následujícím období se objevuje velkobuněčná reakce na přítomnost cizího tělesa a jen mírná zánětlivá reakce nepřecházející na cévní stěnu a okolní tkáň. Trombus je organizován s minimální rekanalizací. Cizí materiál je postupně rozkládán a po třech letech již nebyl detekovatelný. Cévní stěna vykazovala slabé známky sklerotizace. Typ lepidla (Histoacryl, Histoacryl+Lipiodol, VenaSeal, VariClose) nemá statisticky významný vliv na dosahovanou hodnotu síly na počátku porušování lepeného spoje při testování v tahu.

Závěr: Ošetření insuficientní velké či malé sapheny modifikovanou technikou aplikace směsi Histoacrylu a Lipiodolu přineslo pacientům úlevu od příznaků chronické žilní nedostatečnosti. Úspěšnost metody je srovnatelná s běžně používanými operačními technikami varixů. Histologický nález z odebraných vzorků prokázal odbourání kyanoakrylátu do 3 let. Je doprovázen velkobuněčnou reakcí, mírnou zánětlivou reakcí a jizvením. Rekanalizace okludovaného úseku je minimální. Směs Histoacryl-Lipiodol má srovnatelnou pevnost tahu s upravenými kyanoakryláty VenaSeal a VariClose.

Abstract

Introduction: Cyanoacrylate gluing technique is the least strenuous treatment of varicose trunks which does not necessitate tumescent anaesthesia and post procedural stocking compression.

In response to the long-term unavailability of commercial kits with n-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) in the Czech Republic, we used a modified technique, which is based on the technique of endovascular treatment of AV malformations in the brain and uses a mixture of cyanoacrylate and Lipiodol to clog. We evaluated the success of the method, complications and clinical improvement of chronic venous insufficiency. Parts of the work are histological findings of collected samples of veins at various time intervals. In an in vitro experiment, we compared the bond strength of a bonded shear to a tear device. The adhesive mix values used were compared with those of commercially available adhesives for this purpose.

Patients and methods: Fifty-six limbs in 49 patients suffering from great saphenous vein or small saphenous vein insufficiency in combination with symptomatic chronic venous insufficiency and complicating comorbidities were treated with a modified endovascular cyanoacrylate glue application technique. A histopathological examination was conducted on vein samples from six. In each patient a sample of the complete vein including the surrounding tissue was obtained through a minor incision under perioperative sonographic monitoring. Samples were taken at the following intervals: 6 days, 6 weeks, 6 months, 1 year, 2 years, and 3 years after treatment.

Results: The immediate success rate of the treatment was 98 %. In follow-up intervals of 6 weeks, 6 months, 1 year and 2 years, the anatomical success rates of embolization (recanalization of no more than 5 cm from the junction) were 98 %, 96 %, 94 %, and 94 % respectively. At identical intervals the venous insufficiency was scored according to the Aberdeen Varicose Vein Questionnaire and the American Venous Clinical Severity Score. In both cases improvement was demonstrated over the two-year follow-up, with a 5% significance level. Specific clinical signs of venous insufficiency were also evaluated, such as pain, oedema, clearance of varicose veins, and healing of venous ulceration. One severe complication – a pulmonary embolism – was reported, without consequences. Histological findings in veins treated by N-butyl-2-cyanoacrylate with Lipiodol comprise a thrombotic reaction in the acute phase and endothelium is destroyed but no significant inflammation or substantial vascular wall damage is present. In the subsequent period, a foreign body giant cell reaction emerges accompanied by only moderate chronic inflammation that does not extend to the vascular wall or the surrounding tissue. The thrombus is organized with minimal recanalization. The foreign material is gradually degraded and it is no longer detectable after three years. The vessel wall showed slight signs of sclerotization. The type of adhesive (Histoacryl, Histoacryl+ Lipiodol, VenaSeal, VariClose) has no statistically significant effect on the achieved force value at the beginning of the bonding failure during tensile testing.

Conclusion: We demonstrated that treating insufficient saphenous veins with mixture of Histoacryl and Lipiodol application brought a relief from symptoms of venous insufficiency and that the efficiency of this technique is comparable to commonly used methods. N-butyl-2-cyanoacrylate that has been applied gradually degrades over the course of three years accompanied by a giant cell reaction, mild chronic inflammation and cicatrices, but there is minimal recanalization of the obdurate section. Histoacryl-Lipiodol has comparable tensile strength to VenaSeal and VariClose cyanoacrylates.

Klíčová slova: křečové žíly, Histoacryl, endovaskulární léčba, histologie, smykový test pevnosti

Key words: Varicose veins, Histoacryl, Endovascular treatment, Histology, Lap shear test

Seznam použitých zkratk

1R - jeden rok
2R - dva roky
6D - 6 dní
6M - 6 měsíců
6T - 6 týdnů
ASTM – American Society for Testing and Materials
AVP – ambulatory venous pressure
AVVQ – Aberdeen Varicose Vein Questionnaire
bFGF - basic fibroblast growth factor
CEAP – clinical, etiological, anatomical, pathophysiological (classification)
CMP- cévní mozková příhoda
CW – continual wave Doppler
DIP – distal insufficiency point
DK – dolní končetina
DS – duplexní sonografie
ECD - Echo color Doppler
ECM - extracellular matrix
EVLT – endovascular laser technique
EVLT – endovascular laser treatment
F - french
HABB – Histoacryl BBraun
CHVI – chronická venózní insuficience
ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
KYA – kyanoakrylát
LIP - Lipiodol
LS – lumbosakrální
MMP – matrix metalloproteinase
MOKA – mechanochemical ablation
MR- magnetická resonance
NASEPS – North American Subfascial Endoscopic Perforator Surgery
PDGF - Platelet Derived Growth Factor
PE- plicní embolie
PIP- proximal insufficiency point
PR - před operací
RFITT - radiofrequency induced thermal therapy
RIP – re-entry insufficiency point
RTG - Roentgen
SEPS- subfascial endoscopic perforator surgery
SF – short form health survey
SMC - smooth muscle cells
SVS – steam vein sclerosis system
TIMP - Tissue inhibitor of metalloproteinases
TIPP – transluminal powered phlebectomy
VAR – VariClose
VCSS – Venous Clinical Severity Scoring
VEN – VenaSeal

VNUS- radiofrequency closer of varicose veins

VSM - vena saphena magna

VSP – vena saphena parva

Obsah

1	Literární úvod a přehled problematiky.....	12
1.1	Varixy dolních končetin	12
1.1.1	Historie	12
1.1.2	Anatomie žilního systému dolních končetin	13
1.1.3	Hemodynamika žil dolních končetin	20
1.1.4	Patofyziologie křečových žil.....	22
1.1.5	Epidemiologie	25
1.1.6	Etiologie.....	26
1.1.7	Typy varixů.....	27
1.1.8	Insuficience kmenových varixů.....	28
1.1.9	Insuficientní perforátory	31
1.1.10	Klasifikace chronické žilní nedostatečnosti	31
1.1.11	Vyšetření žilního systému před operací	32
1.1.12	Symptomatologie žilní nedostatečnosti	34
1.1.13	Duplexní sonografie.....	36
1.1.14	Indikace operace varixů.....	37
1.1.15	Kontraindikace operace varixů	38
1.2	Operační techniky.....	38
1.2.1	Přehled endovaskulárních technik	38
1.2.2	Popis jednotlivých endovaskulárních technik	39
1.2.3	Kyanoakrylát v léčbě křečových žil dolních končetin	46
2	Klinická a experimentální práce	53
2.1	Úvod	53
2.2	Hypotézy a cíle práce.....	53
2.2.1	Hypotézy.....	53
2.2.2	Cíle	54

2.2.3	Statistika	54
2.3	Modifikovaná embolizační endovaskulární technika ošetření insuficientní velké a malé sapheny u symptomatické formy žilní nedostatečnosti.....	54
2.3.1	Úvod	54
2.3.2	Materiál a metody	55
2.3.3	Technika ošetření	58
2.3.4	Statistika	59
2.3.5	Výsledky.....	59
2.3.6	Komplikace	64
2.3.7	Diskuze.....	64
2.3.8	Závěr	68
2.4	Histopatologické změny žilní stěny po ošetření velké a malé sapheny N2-butyl akrylátem	69
2.4.1	Úvod	69
2.4.2	Výsledky.....	70
2.4.3	Diskuze.....	75
2.4.4	Závěr	77
2.5	Testy pevnosti lepených spojů VSM.....	78
2.5.1	Úvod	78
2.5.2	Metody	78
2.5.3	Výsledky.....	83
2.5.4	Mechanické vlastnosti lepeného spoje	84
2.5.5	Diskuze.....	87
2.5.6	Závěr	89
2.6	Odpovědi na hypotézy a cíle práce	90
2.6.1	Zodpovězení hypotéz	90
2.6.2	Zhodnocení vytyčených cílů práce	90
2.7	Závěry dizertační práce- získané poznatky.....	90
3	Literatura.....	91

4 Přílohy.....	98
----------------	----

1 Literární úvod a přehled problematiky

1.1 Varixy dolních končetin

1.1.1 Historie

Od doby, kdy naši předkové opustili koruny stromů a začali chodit po zadních nohách (*Homo erectus*), zhoršil se jim v důsledku gravitace žilní návrat k srdci. Výsledkem byla a je u řady z nás nedostatečná adaptace. Stagnace krve v dolních končetinách způsobuje žilní nedostatečnost se svými důsledky, jako je akutní žilní trombóza a křečové žíly či bércový vřed.

První zmínka o křečových žilách pochází z Erbova papyru roku 1550 před Kristem (Pocard, 1997). Rovněž Hippokrates (460-377 př. Kr.) se zmiňuje o křečových žilách v souvislosti se vznikem bércových vředů. Takto bychom mohli jmenovat Aurelia Cornelia Celsa, Claudia Galéna až po Wiliama Harveye, žijícího na přelomu 16. a 17. století.

Pravděpodobně prvním, kdo provedl vysokou ligaturu velké sapheny, byl Ambroise Paré (1510-1590), vojenský chirurg (van den Bremer and Moll, 2010). Uskutečnil ji na vězni v roce 1553, jako dvorní lékař Jindřicha II. Vysoká ligatura vena saphena magna (VSM) je však dnes spojována především s Fredericem Trendelenburgem (1844-1925), který o tomto počínu sepsal vědecké pojednání. Wilhelm Madelung (1846-1926) připojil kompletní exstirpaci VSM. Byla však zatížena vysokou mortalitou na plicní embolii.

V roce 1906 uskutečnil první stripping Mayo. Tato technika byla brzy zdokonalena Babcockem, který použil flexibilní intraluminální stripper. Ten se stal prototypem všech dalších stripperů.

V 50. letech 20. století publikovat Lofgren práci srovnávající crossectomii a stripping proti crossectomii a skleroterapii (Lofgren, Ribisi and Myers, 1958). Na mnoho desítek let se crossectomie a stripping staly nejpopulárnější metodou na celém světě. Dodnes je považována za standard a výsledky všech novějších metod jsou s ní poměřovány.

Ošetření insuficientních kmenů je standardně doplňováno flebectomií. Tuto techniku dovedl k dokonalosti švýcarský dermatolog Muller svými 1 mm bodovými vpichy a speciálně k extrakci varixů vyrobenou sadou háčků.

Velký skok v diagnostice umožnil cévní ultrazvuk. Začal se používat v polovině 80. let 20. století a v roce 1990 byl představen barevný duplexní obraz. Umožnil rychlou a přesnou

diagnostiku refluxu i obstrukce žilního systému. Stal se základním předpokladem pro rozšíření miniinvazivních technik.

1.1.2 Anatomie žilního systému dolních končetin

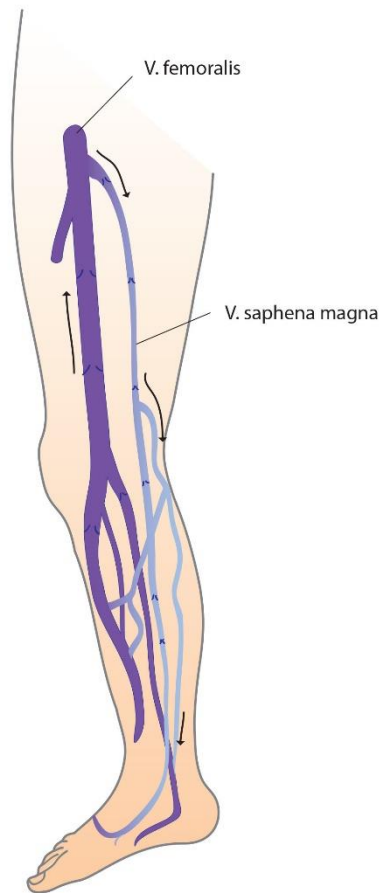
1.1.2.1 Povrchový žilní systém

Povrchový žilní systém dolních končetin se skládá z nesčetného množství podkožních sběrných žil, kmenů dvou saphen a perforátorů (Obrázek 1) (Novotný, 2014). Na rozdíl od hlubokých žil nejsou povrchové žíly doprovázeny tepnami (Obrázek 2). Nová klasifikace žilního systému, přijatá širokou odbornou veřejností, umožnila sjednotit názvosloví. Detailní informace o cévním systému byly získány pomocí duplexní sonografie, magnetické rezonance (MR) a CT flebografie. Jejich prostřednictvím jsme mohli hlouběji pochopit patologii poruch žilního systému.

Mezi povrchové žíly řadíme ty, které se nacházejí mezi hlubokou fascií ohraničující zevně svaly a kožním krytem. Žíly z podkoží se sbíhají do větších kmenů, které ústí do některé ze saphen uložených obvykle hlouběji. Obě sapheny se vlévají do hlubokého systému.

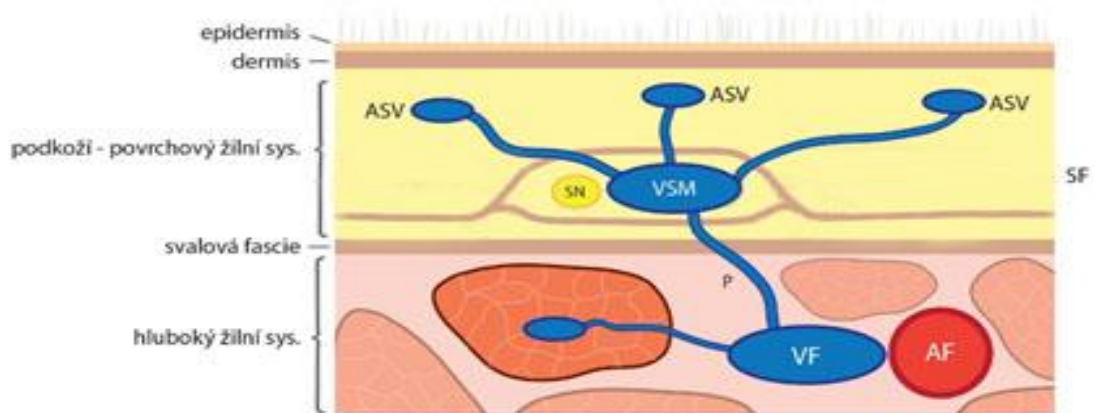
Velká saphena (vena saphena magna – VSM) začíná na ventromediální straně nohy, probíhá před vnitřním kotníkem, po přední ploše bérce, mediálně od tibie a dále po mediální ploše stehna až k fossa ovalis, kde ústí do společné femorální žíly (Obrázek 3). VSM má vlastní kompartment (fasciální oko), který je tvořen na povrchu fascií sapheny a v hloubce fascií svalovou. Společně s velkou saphenou jsou v tomto prostoru doprovodné tepénky a nervy. Nervus saphenus se přidává ke kmeni VSM asi 6 cm pod kolenním kloubem. Normální průřez VSM měří 3,5–4,5 mm (od 1 do 7 mm). VSM má pevnou stěnu, a proto se její štěp často používá k tepenným bypassům. Na lýtku i stehně vydává VSM zadní a přední akcesorní větve. Saphenofemorální junkce je soutokem povrchových inguinálních žil. Ústí do ní v. circumflexa ilium superficialis, v. epigastrica superficialis a venae pudendae. VSM bývá zdvojená, a to hlavně v oblasti kolenního kloubu. Až v 50 % je některá její část rozštěpena na dvě a více paralelních větví. Odstranění kompetentního kmene má většinou za následek ponechání kmene insuficientního na místě.

Schéma uložení hlavních žilních kmenů



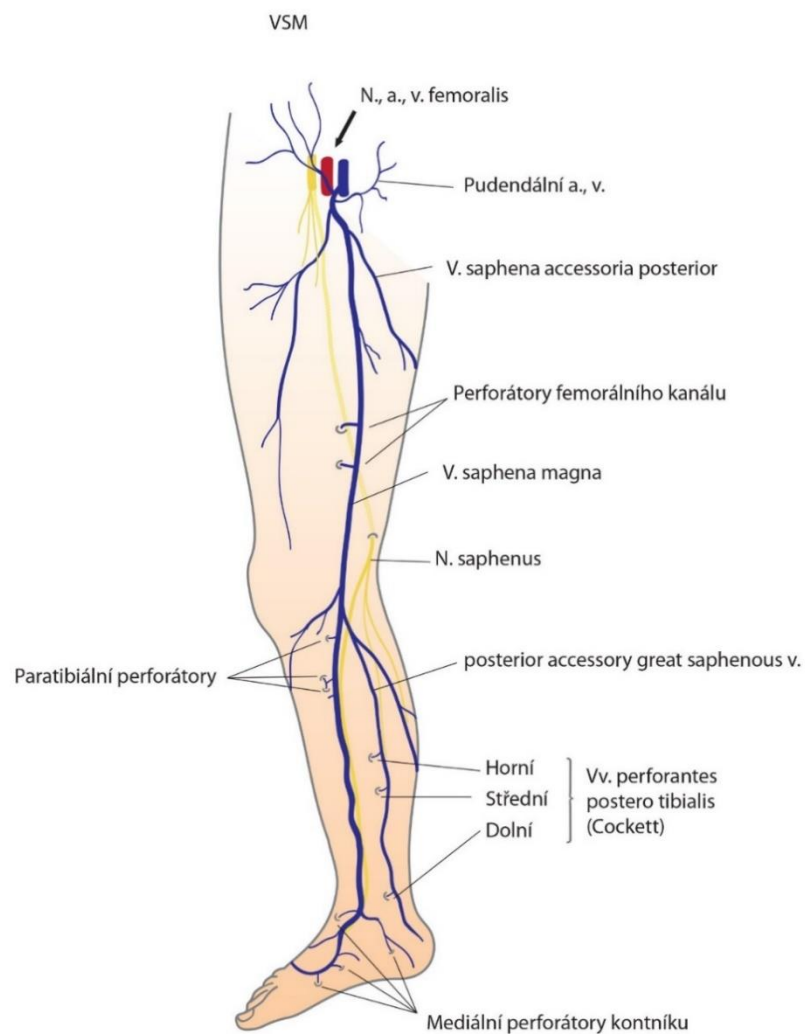
Obrázek 1 Schéma uložení hlavních žilních kmenů

Schéma uložení hlavních žilních kmenů v řezu



VSM -vena saphena magna, SN - saphenus nerv, ASV accessory saphenous vein, SF- saphenus fascia, VF -vena femoralis, AF arteria femoralis

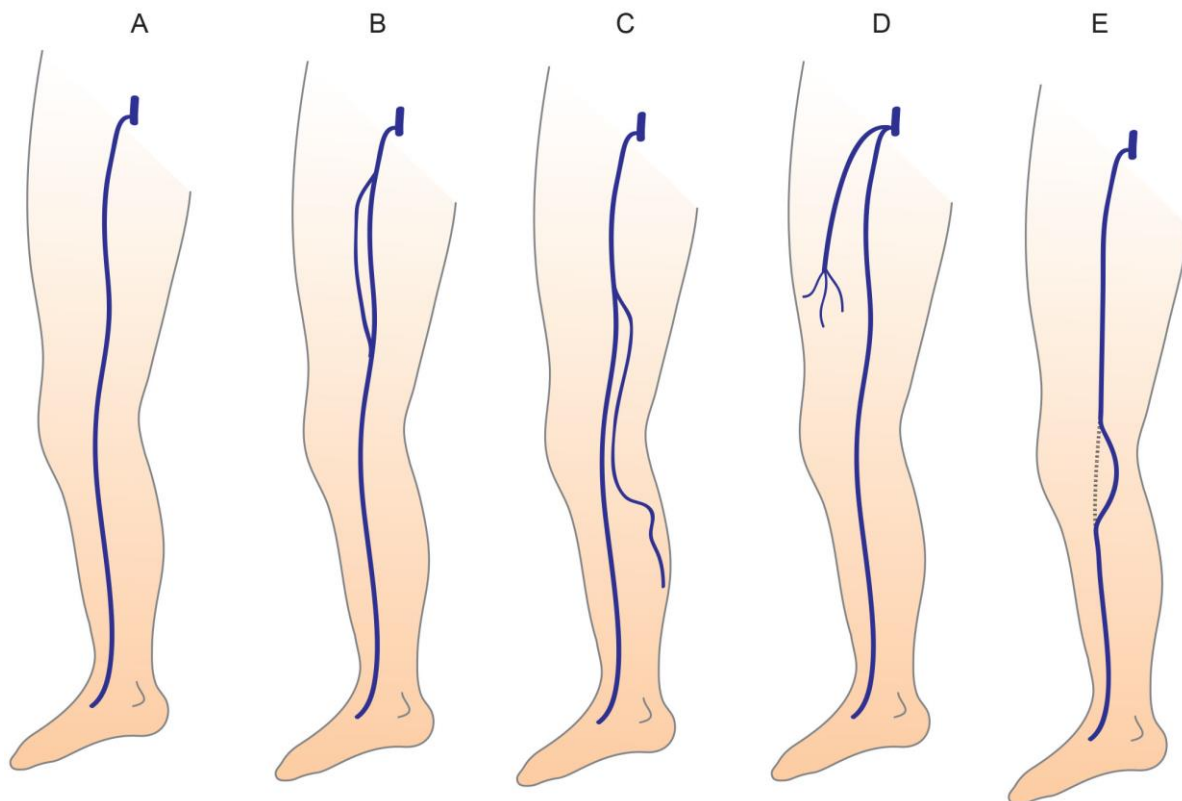
Obrázek 2 Schéma uložení hlavních žilních kmenů v řezu



Obrázek 3 Schéma povodí vena saphena magna

Průběh VSM a jejích větví byl rozdělen na základě řady sonografických studií na pět základních typů (Obrázek 4)(Ricci and Caggiati, 1999).

Vzory průběhu VSM



Obrázek 4 Vzory průběhu vena saphena magna

Typ A: plnohodnotný kmen VSM v celém průběhu, uložený ve fasciálním kompartmentu, nevydává žádné větší podkožní větve. Tento typ nacházíme v 52 %. Pokud je takováto saphena inkompetentní, nemusíme palpačně nic patologického zjistit, a to, vzhledem k hlubokému uložení sapheny.

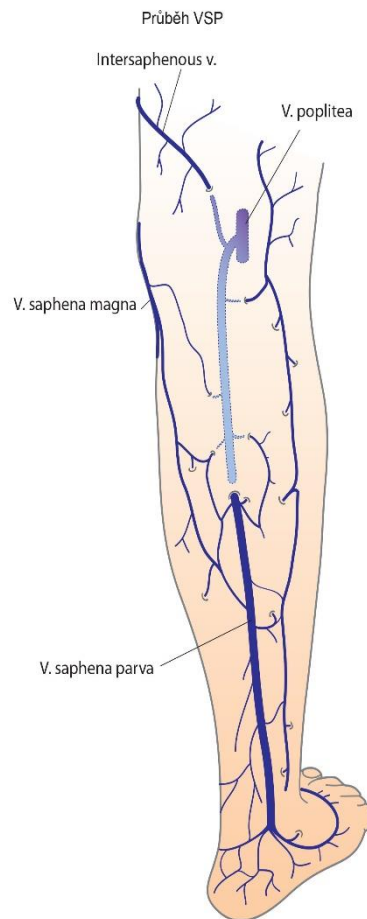
Typ B: VSM je v určitém úseku zdvojena a obě větve leží ve fasciálním kompartmentu. Je poměrně vzácný, vyskytuje se jen v 1 %.

Typ C: VSM je přítomna v celé své délce, ale současně je přítomna silná kolaterála. Někdy je kolaterála silnější než vlastní kmen sapheny. Je to druhý nejčastější typ. Vyskytuje se v 26 %. U tohoto typu je insuficientní pouze horní část VSM, distálně přechází insuficience obvykle na kolaterálu.

Typ D: v proximální části kompartmentu jsou dvě žíly, VSM a „akcesorní“ větev. Mohou se vyskytovat i další podkožní větve. Akcesorní větev je obvykle součástí varixů a je insuficientní v 14 %. Odstranění VSM proto nemusí vyřešit insuficienci akcesorní větve.

Typ E: VSM prochází kompartmentem pouze v proximální části, v některém dalším úseku opouští fasciální oko a postupuje podkožím, přičemž vlastní kmen ve fasciálním oku je

hypoplastický nebo není vůbec vyvinut. Tento typ se vyskytuje v cca. 16 %. Někdy může chybět jen určitá část sapheny v kompartmentu. Distální úsek je opět normálně uložen.



Obrázek 5 Průběh vena saphena parva

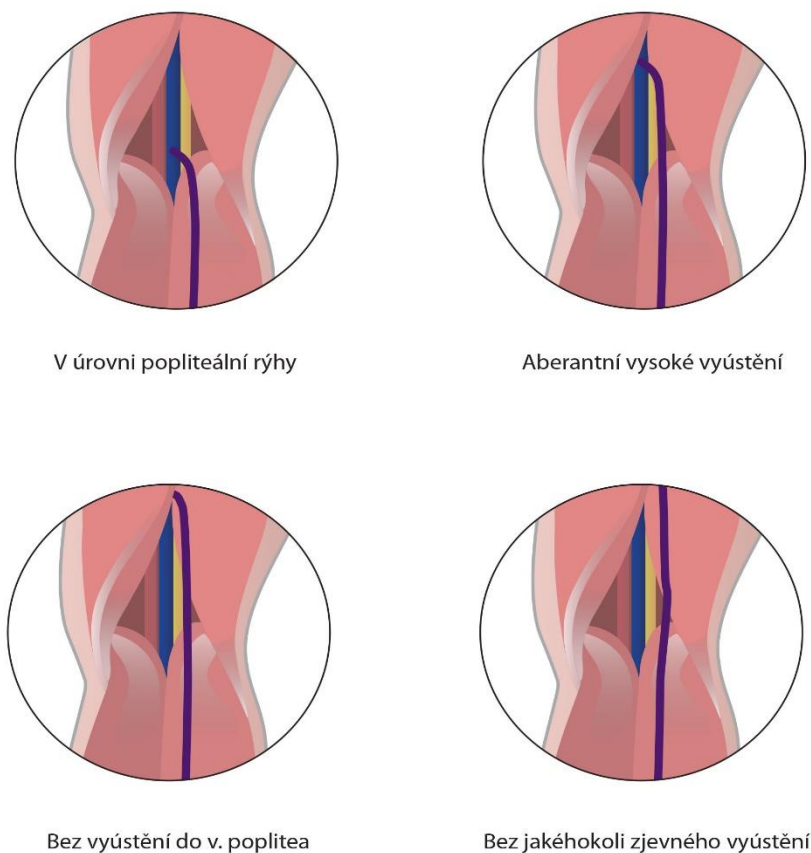
Malá saphena (vena saphena parva – VSP) je nejdůležitější povrchový kmen na zadní straně končetiny. Začíná na zadní straně zevního hlezenního kloubu a odvádí krev do popliteální žíly (Obrázek 5). Obvykle má průměr 3,1 mm a je stejně jako VSM uložena ve fasciálním kompartmentu.

Na sonografickém obraze v příčném řezu se kompartment zobrazuje jako typický trojúhelníkovitý tvar, je ohraničen z mediální a laterální strany oběma hlavami mm. gastrocnemii a povrchovou fascií napnutou mezi oběma svaly. Vyústění je poměrně variabilní, umístěné nejčastěji několik centimetrů proximálně od podkolenní rýhy. Asi v 50 % vysílá VSP

spojku kraniálně (axiální prodloužení). Asi u jedné třetiny osob pokračuje VSP proximálně na stehno, aniž by vysílala spojku k hlubokému žilnímu systému. Někdy bývá vyvinuta spojka mezi VSP a VSM, tzv. Giacominio žíla. Vybíhá jako extenze VSP po zadní straně stehna a v horní třetině stehna se připojuje k VSM prostřednictvím rozšířené vena saphena accessoria posterior. Touto spojkou se může šířit insuficience VSM na VSP. Varianty vyústění VSP znázorňuje (Obrázek 6).

1.1.2.2 Hluboký žilní systém

Varianty výšky junkce vena saphena parva



Obrázek 6 Anatomické varianty junkce VSP

Hluboké žíly jsou doprovázeny příslušnými tepnami. Na lýtku se nachází vena tibialis posterior, anterior a fibularis. Tyto žíly jsou obvykle zdvojené a příslušnou tepnu mají uloženu mezi sebou. Pod úrovní kolenního kloubu se sbíhají ve vena poplitea, která je zpočátku také zdvojená, ale v úrovni kolenního kloubu pokračuje jako jeden kmen. V úrovni Hunterova kanálu přechází ve vena femoralis (dříve vena femoralis superficialis). V oblasti pod tříselným vazem se vena femoralis spojuje s vena femoralis profunda, aby vytvořily

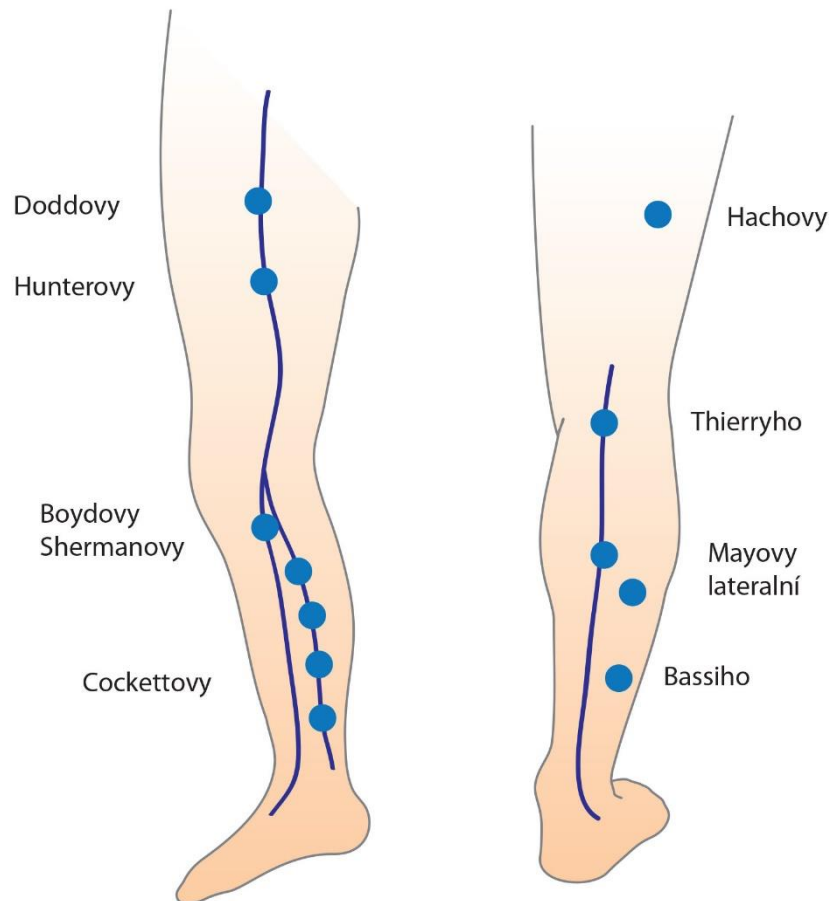
společnou vena femoralis communis. Ta přechází nad tříselným vazem ve vena iliaca externa.

Perforátory jsou spojky mezi povrchovým a hlubokým žilním systémem. Procházejí hlubokou fascií, aby oba systémy spojily. Je jich cca 80–140 na každé dolní končetině (DK) a jejich průměr normálně nepřekračuje 2 mm.

Z patologického hlediska jsou nejdůležitější perforátory na mediální straně lýtka. Zadní tibiální perforátory (podle starší nomenklatury Cockettovy spojky) spojují vena accessoria posterior VSM s vena tibialis posterior. Jsou lokalizovány za a nad vnitřním kotníkem ve výšce 7 cm (dolní), 9 cm (střední) a 10–12 cm (horní) od spodního okraje kotníku. Od mediální hrany tibie bývají vzdáleny 2–4 cm. Boydův perforátor je lokalizován na mediální straně pod kondylem tibie. Spojuje VSM s popliteální žilou nebo tibiofibulárním kmenem. Doddův perforátor spojuje VSM a femorální žílu v dolní třetině stehna. Spojka může vést také skrz přítoky sapheny či akcesorní saphenu. Topografii standardních spojek uvádí Obrázek 7.

Žilní chlopně jsou důležitou funkční strukturou oběhového systému dolních končetin při překonávání zemské gravitace. Jsou umístěny v povrchovém i hlubokém systému, včetně perforátorů. VSM má obvykle minimálně 6 chlopní (4–25). Dva až tři centimetry od junkce se nachází konstantně terminální chlopeň chránící VSM. Je přítomna až v 85 %. Malá saphena má obvykle 7–10 chlopní (4–13). V hlubokém systému žil lýtka a stehna jsou chlopně obvykle přítomny. Na společné stehenní žíle a zevní pánevní žíle je nacházíme v 63 % (37 % těchto žil je bez chlopní).

Perforátory



Obrázek 7 Schéma žilních perforátorů na dolních končetinách

1.1.3 Hemodynamika žil dolních končetin

Fenoménem hemodynamiky žil dolních končetin je překonávání gravitace při odvádění krve směrem k srdci. V poloze vleže je žilní tlak nízký. Rozdíl mezi dolními končetinami a pravou síní je 15 mm Hg. Ve stoje dosahuje hydrostatický tlak v úrovni hlezenního kloubu 80–100 mm Hg, a to v závislosti na výšce jedince. Na každý centimetr výšky roste o 0,8 mm Hg. Pasivní přesun krve k pravé síní při tak velké tlakové diferenci je neefektivní. Využívá se proto další síly. Během chůze nebo jiného rytmického pohybu dolními končetinami dochází k aktivaci svalové žilní pumpy v oblasti bérců.

Tři páry bérceových žil vždy obepínají příslušnou tepnu, jsou opatřeny žilními chlopněmi a jsou uloženy v interfasciálním prostoru mezi lýtkovými svaly. Rytmickým stlačováním lýtka

je žilní krev čerpána do stehenní žíly. Předpokladem dobře fungující svalové pumpy je průchodný hluboký žilní systém, domykavost žilních chlopní, volný odtokový trakt a neomezený pohyb hlezenního kloubu.

Během kontrakce svalové žilní pumpy se žilní tlak v povrchovém i hlubokém žilním systému lýtka a nohy sníží až o 30 mm Hg. V podkolenní a stehenní žíle však tlak neklesá. Tento poznatek poprvé zmiňují Höjensgard a Stürup v roce 1952 (Höjensgard and H, 1952). Rozdíl mezi nejvyšším tlakem ve stehenní žíle a nejnižším tlakem v žilách lýtka bývá nazýván ambulatory pressure gradient. Tlakový spád způsobuje zpětné proudění z lýtkových žil do stehenní žíly.

Absence fyziologického snížení tlaku v žilách lýtka a nohy během kontrakce svalové žilní pumpy se označuje jako žilní hypertenze. Nejčastějšími příčinami vzniku žilní hypertenze jsou: nedomykavost žilních chlopní, obstrukce výtokového traktu, selhání svalové žilní pumpy a omezení pohybu v hlezenním kloubu. V závislosti na rozsahu hemodynamické poruchy se ambulatory pressure gradient snižuje. Pacienti poruchu vnímají rozdílně, ale prakticky vždy je příčinou rozvoje chronické žilní nedostatečnosti.

Žilní hypertenze, respektive funkce svalové žilní pumpy, se dnes hodnotí měřením žilního tlaku nebo pletysmografickými metodami. Pletysmografem měřené veličiny jsou obvykle tyto:

- 1. index žilního plnění hodnotí reflux v ml/s
- 2. reziduální objemová frakce koresponduje s ambulatory venous pressure, obojí lze měřit vzdušným pletysmografem
- 3. čas zpětného plnění a zpětný objem mohou být měřeny přímou pletysmografií nebo fotopletysmografií

Žilní reflux je příčinou vzniku varixů a chronické žilní nedostatečnosti. Je definován jako retrográdní zpětný tok mezi oběma póly svalové žilní pumpy, tedy mezi stehnem a lýtkem. U žilního refluxu můžeme určit zdroj, žílu přenášející reflux a místo vyústění. Zdroj refluxu je lokalizován na stehně, kde převažuje vyšší žilní tlak. Vyústění je umístěno na bércei nebo noze, kde je žilní tlak nižší. Tímto místem je často bérceový perforátor označovaný jako terminální perforátor nebo reentry bod (reentry insufficiency point – RIP). Nelze jej proto považovat za zdroj refluxu. Reflux je nejčastěji přenášen drahou VSM nebo VSP. Zdrojové místo, tedy počátek refluxu – proximal insufficiency point (PIP), je nejčastěji saphenofemorální junkce, Doddova stehenní spojka nebo saphenopopliteální junkce.

Přerušením dráhy refluxu, nejčastěji vyřazením VSM, rozpojíme oba póly a tlakový gradient zrušíme. Neznamená to bohužel vyřešení primární příčiny vzniku refluxu. Na druhé straně přerušení refluxu v povrchovém systému významně sníží žilní tlak v oblasti distálního perforátoru neboli distal insufficiency point (DIP). Zlepší se i hemodynamické poměry v tomto místě postiženém hypoxií a v případě přítomnosti bércevého vředu dojde obvykle k jeho zhojení. Pro rozsah hemodynamické poruchy je rozhodující objem refluxu.

Jako pravděpodobná příčina vzniku primárních varixů povrchového systému se jeví nedomykavost hlubokých žil. V roce 1998 Recek a Hammerslag (Recek and Hammerschlag, 1998) provedli sonografické vyšetření insuficientní VSP a hlubokého žilního systému dolních končetin. Zjistili, že insuficience VSP je velmi často svázána s nedomykavostí chlopní hlubokých žil nad saphenopopliteální junkcí. Nedomykavost hlubokého žilního systému umožňuje přenos zvýšeného tlaku z dutiny břišní (kašel, těhotenství, obštipace) na hluboký a povrchový systém žil dolních končetin. V případě insuficience pánevních žil se tlak přenáší na saphenofemorální junkci, pokud je k tomu přítomna nedomykavost stehenní žíly i na saphenopopliteálním vyústění. To by odpovídalo 3–4násobně vyššímu výskytu insuficience VSM v populaci (Recek and Hammerschlag, 1998). Studie provedené Belcarem a Makarovou (Belcaro *et al.*, 1999)(Makarova, Lurie and Hmelniker, 2001) předpokládá významu suficience hlubokého systému potvrzují. Pacientům s varixy a insuficiencí VSM byl proveden stripping. Dále byli randomizováni. Jedné skupině byla provedena plastika femorální chlopně, druhé nikoliv. Všichni pacienti s ošetřenou stehenní chlopní měli i po 10 letech lepší hodnoty ambulatory venous pressure a času zpětného plnění, včetně menšího počtu recidiv.

1.1.4 Patofyziologie křečových žil

Prakticky veškerá krev z dolní končetiny je odváděna hlubokým žilním systémem. Kapacita celého řečiště se může relaxací zdvojnásobit. Povrchovým žilním systémem teče cca. 10 % krve DK. Drénuje kůži a podkoží. Oba systémy jsou propojeny prostřednictvím velké a malé sapheny a řady perforátorů. Hlavní silou, která pumpuje krev směrem k srdci, je lýtkové svalstvo. Rytmičným stahováním a relaxací svalů jsou žíly naplněné krví komprimovány. Krev je vytlačována kraniálně směrem k srdci díky soustavě chlopní, které u zdravého člověka usměrňují tok proti gravitaci.

Ve varixech je tok krve porušen a vede ke stáze a refluxu. Prvotní příčina i důsledky

následných změn nejsou jasné. Z klinických i experimentálních pozorování je zřejmé, že hlavními faktory vedoucími ke vzniku varixů jsou chlopenní nedomykavost a oslabení žilní stěny. Důsledkem, ale zároveň i příčinou dalších změn, je stáza krve v žilním systému. Stáza je příčinou žilní hypertenze, která s sebou přináší další změny: ischemii a zánět. Tyto patologické změny v dalším důsledku poškozují cévní stěnu a okolní struktury: podkoží a kožní kryt.

Pro poškození chlopně jako primární příčiny vzniku varixů hovoří řada prací. Vyplývá z nich, že varikózní žíly mají významně více poškozený chlopenní aparát než žíly zdravé. Jde o absenci, deformity, natržení, zjizvení chlopni či rozšíření chlopenního anulu. Chlopně obsahují méně kolagenu, mají menší viskoelasticitu, zvýšenou přítomnost monocytů a makrofágů, zvýšenou zánětlivou aktivitu. Tato hypotéza předpokládá jako primární patologickou změnu reflux z chlopenní nedomykavosti.

Na tomto principu je založena descendentní teorie. Zvýšený tlak krevního sloupce způsobí stázu a žilní hypertenzi. Důsledkem je vznik varixů. Změny začínají na proximálním úseku žíly a postupují do periferie. Tato teorie, tradovaná již od dob Trendelenburga, však získala trhliny v momentě, kdy některé studie prokázaly vznik varikózních změn i pod domykavými chlopněmi a v místech, kde nebyla zjištěna inkompetence chlopni. Za prvotní příčinu varixů se proto začalo označovat poškození příslušného segmentu žilní stěny. Na několika studiích se podařilo prokázat, že vznik varixů není vázán bezprostředně na nedomykavost dvou hlavních kmenů VSM a VSP, ale může se objevit kdekoliv. Funkčnost chlopenního aparátu obou povrchových kmenů vznik varixů v jejich povodí nevylučuje. Jde o multicentrický proces vzájemně nepropojených úseků žil.

Současný výzkum se soustředí na strukturní a biochemické změny v cévní stěně. Vznik křečových žil je podle této hypotézy důsledkem patologických změn v buňkách cévní stěny a extracelulární matrix (ECM) (Lim and Davies, 2009). Extracelulární matrix vytváří strukturovanou konstrukci tvořenou kolagenem, polyglykany, glykoproteiny a fibronektiny. Do nich jsou zabudovány různé buněčné struktury. Extracelulární matrix udržuje integritu a homeostázu žíly prostřednictvím interakce s nitrobuňčnými komponentami endotelu a buňkami hladké svaloviny. Znehodnocení ECM vede k dilataci žil. Příčinou je fragmentace elastických vláken a oslabení kolagenních vláken. Celkový objem elastinu se snižuje, u kolagenu nejsou výsledky jednoznačné.

Homeostáza ECM je regulována skupinou enzymů označovaných jako matrixové

metaloproteinázy (MMP) a jejich endogenními tkáňovými inhibitory (TIMP). MMP jsou zinek-dependentní endopeptidázy ze skupiny proteáz, známých jako matrixiny. Tyto enzymy jsou schopny degradovat větší část ECM. Nerovnováha MMP-TIMP se objevuje právě u varikózních žil. Významné zvýšení hladiny pro MMP-9 lze zjistit v plasmě už za 30 min po vzniku stázy krve, např. svěšením končetin v sedu. Stejně tak byla naměřena zvýšená koncentrace MMP-2 a MMP-9 při déle trvajícím napětí v žilní stěně její distenzí. Na základě těchto zjištění byla vyslovena domněnka, že žilní hypertenze, jako výsledek žilní stázy, může zvýšit tvorbu MMP. Jejich vyšší hodnoty způsobují degradaci ECM a zvyšují navíc žilní relaxaci.

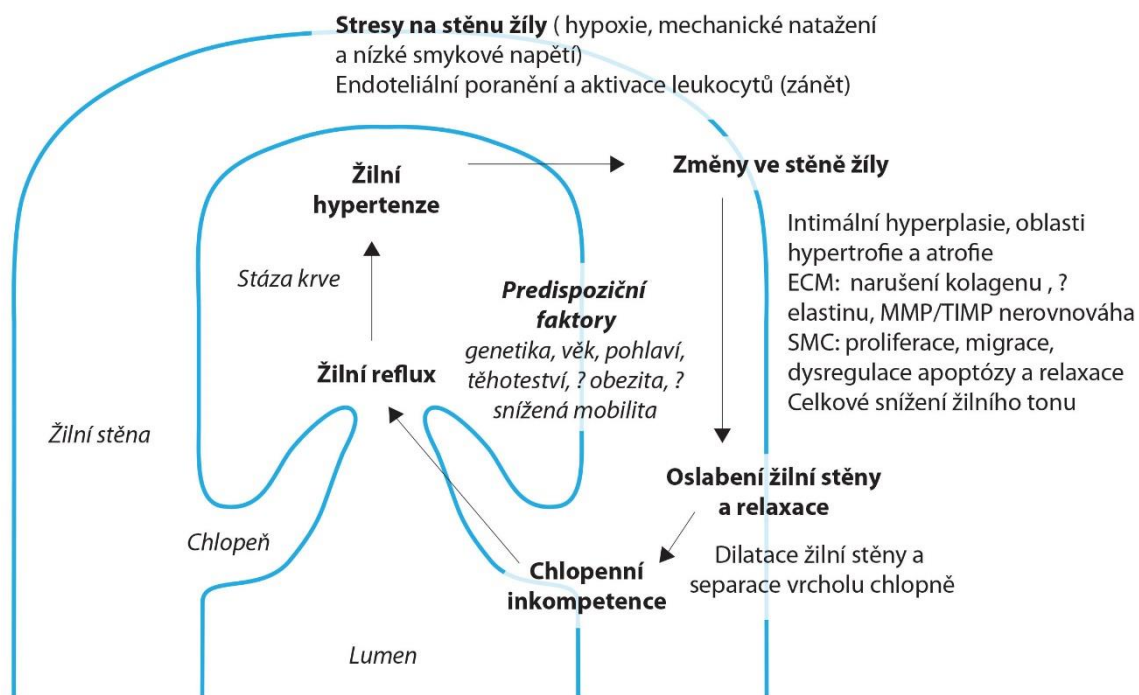
Na vznik zánětu cévní stěny, její remodelaci a tonu má zásadní vliv endotel. U varikózně změněných žil je elektronovým mikroskopem vidět poškozený endotel. Takto poškozené buňky vyplavují zánětlivé a růstové faktory. Nacházíme vyšší hodnoty makrofágů a monocytů. Aktivované leukocyty uvolňují značné množství superoxidových aniontů a proteáz, které jsou schopny odbourávat ECM. Uvolněné růstové faktory včetně bazického růstového faktoru fibroblastů (bFGF) a růstového faktoru odvozeného od destiček (PDGF) mohou indukovat proliferaci buněk hladké svaloviny (SMC), jejich migraci a diferenciaci.

Endotel reguluje také tonus cévní stěny prostřednictvím vazoaktivních látek. Nerovnováha těchto substancí může vést k celkové relaxaci varikózních žil.

U varikózně změněných žil se setkáváme s poruchou regulace růstu hladkých svalových buněk (SMC). Nacházíme oblasti s hypertrofií SMC v médii stěny varixů a zároveň místa atrofická. Jako příčina nerovnováhy se udává dysregulace produkce PDGF a bFGF. Vliv mají také změny hladin estrogenů a progesteronů.

Sonografické nálezy podporují teorii primárního poškození cévní stěny jako předpokladu pro vznik dilatace a tortuozity žíly včetně chlopenní nedomykavosti. Dlouhodobé vystavení cévní stěny stresu, který je prezentován žilním přetlakem, hypoxií, mechanickým napětím je příčinou strukturních změn cévní stěny. Žilní systém je nucen na opakovanou zátěž reagovat, struktury remodelovat a adaptovat. Výsledné změny jsou syntézou schopností adaptace, dané genetickou výbavou a vlivu prostředí. Proto je obecně přijímána teorie multifaktoriální příčiny vzniku varixů. Chronické poškození cévní stěny vede k zánětlivým změnám, remodelaci, poruše žilního tonu, chlopenní nedomykavosti a refluxu. Zda na úplném počátku stojí reflux nebo strukturální změny cévní stěny, není zcela jasné. Faktem zůstává, že se obě patologické změny vzájemně ovlivňují a potencují (Obrázek 8).

Pathogeneze primárních křečových žil



Souhrn mechanismů, kteří mohou přispět k formaci křečové žíly. ECM, extracelulární matrix; MMP, matrix metalloproteináz; TIMP, tkáň inhibující metalloproteinázy; SMC, buňka hladkého svalu

Obrázek 8 Patogeneze primárních křečových žil

1.1.5 Epidemiologie

Edinburghská epidemiologická studie z roku 1999 sledovala výskyt varixů u 1566 mužů a žen ve věku 18–64 let. Prevalence kmenových varixů byla 40 % u mužů a 32 % u žen (Evans *et al.*, 1999). Více než 80 % sledovaných mělo drobné metličkové nebo retikulární varixy. Výskyt varixů na obou končetinách současně se pohybuje v rozmezí 39–76 % (Lim and Davies, 2009).

Výskyt varixů roste s věkem lineárně u obou pohlaví. Otoky a trofické změny, hyperpigmentace a ekzém, tedy změny stupně 4–6 v rámci klasifikace CEAP, postihují 3–11 % populace.

Otevřený bérkový vřed má prevalenci 0,3 %, u osob nad 70 let jsou to však již 3 %. Prognóza bérkového vředu není příliš povzbudivá, vzhledem k dlouhé době hojení a častým recidivám. Do 4–6 měsíců se uzavře 50–70 % vředů, ale 20 % jich zůstává otevřených i po dvou letech a 8 % po pěti letech (Gloviczki and Gloviczki, 2012).

1.1.6 Etiologie

1.1.6.1 Rodinná zátěž

Velmi diskutovaná je dědičnost varixů. Incidence varixů u lidí s možným přenosem genetické dispozice je 44–65 %. U osob, bez genetické zátěže je incidence 27–53 %. Rodinná dispozice se vyskytuje u 85% pacientů s varixy (Scott *et al.*, 1995). Genetická manifestace není z různých studií jasná, proto je snaha „vertikální přenos“ zaměnit za „horizontální“, aby lépe vyhověl genetickému modelu.

1.1.6.2 Věk

Prevalence chronické venózní insuficience (CHVI) dolních končetin je 10–50 % u dospělých mužů a 50–55 % u dospělých žen v populaci. Klinicky se křečové žíly manifestují u 10–33% žen a 10–20 % mužů. Jednotlivé studie se v přístupu k hodnocení i ve výsledcích liší. V této souvislosti je nejčastěji citována Framinghamská studie (Brand *et al.*, 1988), která zjistila incidenci varixů (kolik nových případů se objeví za jednotku času) 2,6 % u žen a 1,9 % u mužů za rok. Vztah mezi prevalencí varixů a věkem je téměř lineární: 7–35 % mužů a 20–60 % žen ve věku 35–40 let, 15–55 % mužů a 40–78 % žen ve věku nad 60 let. Po šedesátém roce věku se rozdíly ve výskytu mezi muži a ženami stírají. Žilní patologie DK je vzácná u dětí, nicméně u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou se mohou varixy vyskytnout už v dospívání.

1.1.6.3 Pohlaví

Obecně se udává větší výskyt varixů u žen. Podle jednotlivých studií se počty značně liší. U mužů se pohybují v rozmezí 2–56 %, u žen 10–73 %. Záleží na nastavených kritériích hodnocení, např. typu varixů. Poměr prevalence muži/ženy se uvádí 1,5/3,5.

1.1.6.4 Nadváha

Nadváha je některými autory považována za jeden z faktorů zvýšeného výskytu varixů. Obézní ženy, zvláště obyvatelky měst, trpí křečovými žilami častěji než běžná populace. Uváděná čísla se pohybují v rozmezí 25–70 % proti 16–45 % (Cesarone *et al.*, 2002) .

1.1.6.5 Těhotenství

Těhotenství, zvláště vícečetná, jsou považována za významný rizikový faktor vzniku křečových žil. Jako důvod se uvádí hned několik změn: zvýšený objem krve, hormonální změny a útlak pánevních cév dělohou. Typy varikozit vyskytujících se v průběhu těhotenství

jsou velmi různé. Objevují se v časné fázi těhotenství. Po porodu u některých žen vymizí zcela, u jiných více či méně zůstávají. S dalším těhotenstvím se mohou objevit znovu. Regrese po porodu je těžko předvídatelná. Pemble studoval změny průměru VSM na několika úrovních v průběhu raného těhotenství a došel k závěru, že v těhotenství dochází k dilataci průřezu sapheny, po porodu k částečnému zmenšení (není rozdíl mezi pravou a levou DK). Statisticky zůstávají sapheny širší než u netěhotných žen (Pemble, 2007).

Na dilataci VSM v raném těhotenství se podílí zvýšená hladina progesteronu a receptorů progesteronu ve stěně VSM (Perrot-Appanat *et al.*, 1995). Podařilo se prokázat, že progesteron působí přímo na relaxaci hladké svaloviny žilní stěny.

Výskyt křečových žil u žen, které byly těhotné, činí 10–63 %, u žen bez těhotenství jen 4–26 %. Pro první až páté těhotenství je incidence žilních obtíží 11–42 %, zátěž roste lineárně s počtem těhotenství. Riziko výskytu varixů je podstatně vyšší u žen, které měly varixy již před těhotenstvím. Nicméně Wienertova studie nezjistila korelaci mezi incidencí výskytu varixů a počtem těhotenství (Wienert and Bethge, 2018).

1.1.6.6 Ostatní faktory

Za riziková jsou považována povolání s dlouhým stáním na jednom místě. Na vznik varixů má vliv i teplota pracovního prostředí. Do těchto „mikroklimatických“ faktorů patří i přetopená místnost doma nebo na pracovišti v zimních měsících, dlouhá cesta dopravním prostředkem s přímým topením v dolní části vozu, nebo naopak nadměrně chladná klimatizace v létě.

Ukazuje se, že hypertenze, kouření a obštipace nejsou významné rizikové faktory varixů.

Porucha pevnosti pojivové tkáně se také uvádí jako rizikový faktor. Změnou svědčící pro méněcennost pojiva může být operace kýly v anamnéze a poruchy nožní klenby.

Za rizikový faktor lze považovat i předchozí úraz končetiny (Criqui *et al.*, 2007).

1.1.7 Typy varixů

Podle lokalizace a průsvitu obvykle rozlišujeme pět základních typů varixů (Tabulka 1):

- jako *metličky* se označují dilatované intradermální žíly (intradermální žilní plexus) s průsvitem 0,1–1 mm
- *retikulární varixy* vznikají dilatací subdermálního žilního plexu a mají průsvit 1–4 mm
- *nekmenové varixy* postihují větve VSM a VSP

- *kmenové varixy* vznikají v průběhu kmenů VSM a VSP
- *insuficientní perforátory* lze nalézt v různých typických (bérec) i netypických lokalizacích

Tabulka 1 Typy varixů

<i>Typy varixů</i>	
<i>Metličky</i>	<i>intradermální žilní plexus, průsvit 0,1–1,0 mm</i>
<i>Retikulární varixy</i>	<i>subdermální žilní plexus, průsvit 1–4 mm</i>
<i>Nekmenové varixy</i>	<i>větve VSM a VSP</i>
<i>Kmenové varixy</i>	<i>VSM a VSP</i>
<i>Insuficientní perforátory</i>	<i>typická a atypická lokalizace</i>

1.1.8 Insuficience kmenových varixů

Podle lokalizace proximálního a distálního insuficientního bodu (PIP a DIP) se rozdělují typy a stadia postižení VSM a VSP. Dělení je poměrně komplikované a má smysl spíše pro pochopení rozmanitosti nálezů a absurdnosti představy, že pouhé vytržení VSM od kotníku k tříslu vyřeší problém. Je-li PIB umístěn v oblasti junkce VSM nebo VSP, mluvíme o typu kompletním, je-li umístěn kaudálně, jde o inkompletní insuficienci. Pro přehled uvádíme rozdělení v Tabulce 2. VSM je varikózně postižena asi u 60 % všech varixů. Většinou je insuficientní jen její část. Pouze v 50 % je to její proximální úsek. V 79 % je varikózní VSM doprovázena vedlejšími varikózními větvemi. V této situaci jsou varixy tvořeny nikoliv VSM, ale právě doprovodnými kmeny. Odstranění samotné sapheny je proto třeba zvažovat případ od případu.

Rozsah insuficience VSM rozdělil na základě sonografického vyšetření Hach (Hach and V., 1994) .

Tabulka 2 Rozdělení insuficience VSM podle Hacha

Stadium	
Hach I	<i>Tříslo</i>
Hach II	<i>Stehno</i>
Hach III	<i>Bérec</i>
Hach IV	<i>Noha</i>

Vytvořil klasifikaci podle lokalizace DIP na VSM. Toto schéma přibližně odpovídá rozdělení kompletní insuficience VSM (Tabulka 3).

Tabulka 3 Kompletní insuficience VSM

<i>Stadium</i>	<i>Umístění DIP</i>
<i>První</i>	<i>1-3 cm pod junkcí</i>
<i>Druhé</i>	<i>V polovině stehna v oblasti hiatus saphenus</i>
<i>Třetí</i>	<i>Proximální 1/3 bérce</i>
<i>Čtvrté</i>	<i>U mediálního kotníku</i>

V Tabulce 4 je rozdělena nekompletní insuficience VSM. Proximální insuficientní bod (PIP) není umístěn v saphenofemorální junkci, ale níže na stehně nebo v junkci druhé končetiny.

Tabulka 4 Nekompletní insuficience VSM

<i>Typ</i>	<i>Umístění PIP, DIP</i>
<i>První</i>	<i>PIB je lokalizován do vena saphena accessoria lateralis, která ústí atypicky proximálně nad první chlopní VSM</i>
<i>Druhý - Doddův</i>	<i>PIP v oblasti Doddova perforátoru v distální 1/3 stehna.</i>
<i>Třetí</i>	<i>PIP leží v junkci VSP, spojkou komunikuje s VSM, DIP v průběhu VSM kdekoliv na bérce</i>
<i>Čtvrtý</i>	<i>PIP v ústí VSP přes Giacominiho spojku komunikuje s VSM, DIP je kdekoliv na insuficientním kmene VSM na bérce.</i>
<i>Crossover</i>	<i>PIP v junkci druhostranné končetiny</i>

Rozsah kompletní insuficience VSP je uveden v Tabulce 5 a nekompletní insuficience VSP je zaznamenána v Tabulce 6.

Tabulka 5 Kompletní insuficience VSP

<i>Stadium</i>	<i>Umístění DIP</i>
<i>První</i>	<i>2-3 cm pod junkcí</i>
<i>Druhé</i>	<i>Na lýtku</i>
<i>Třetí</i>	<i>Postižení celého kmene VSP</i>

Tabulka 6 Nekompletní insuficience VSP

Typ	PIP, DIP
První	PIP kdekoliv na VSM přes mediální nebo laterální spojku (vena arcuata ant. nebo v. arcuata post.) do VSP
Druhý	PIP insuficientní perforátor ve fossa poplitea poněkud mediálně než junkce VSP
Třetí	PIP insuficientní ústí v. saphena nebo v. gastrocnemica spojkou komunikuje s Mayovým perforátorem

1.1.9 Insuficientní perforátory

Na úlohu perforátorů není zcela jednotný názor. Pro diagnostiku insuficience je rozhodující duplexní sonografie (DS). Reflux je definován jako patologický, pokud trvá déle než 1 sekundu a průměr perforátoru je větší než 3 mm. Dříve se předpokládalo u suficientního perforátoru tok krve pouze z povrchového do hlubokého systému. Dnes se ukazuje, že i v neporušeném perforátoru může být tok obousměrný (Campbell WA and West, 1995). Obousměrný směr toku v perforátorech umožňuje rychlé vyrovnávání tlaků mezi povrchovým a hlubokým žilním systémem dolních končetin. Oba systémy tvoří společný funkční celek (Recek, 2006).

Bjordal se pokusil rozluštit vliv inkompetentních perforátorů na AVP (ambulatory venous pressure), resp. na přítomnost žilní hypertenze. Výsledkem bylo poznání, že i v insuficientním perforátoru převažuje tok z povrchu do hlubokého systému. Druhým poznatkem bylo zjištění původu žilní hypertenze měřením AVP v insuficientním perforátoru, insuficientní sapheně a na nártu. Pokud byl kompresí vyřazen reflux z VSM, klesl AVP a vyrovnal se s tlakem na nártu (Bjordal, 1970). Samotné přerušení perforátorů nemá proto opodstatnění, vždy je nutné odstranit reflux vycházející z povrchového kmene.

1.1.10 Klasifikace chronické žilní nedostatečnosti

Od února roku 1994 je považován za platný klasifikační systém CEAP. Byl přijat Americkým žilním fórem a mezinárodní komisí na zasedání na Havaji zorganizovaném Straubeho nadací. Klasifikace je založena na klinické manifestaci (C), etiologických faktorech (E), anatomických poměrech (A) a patofyziologické příčině (P). Důvodem bylo sjednotit hodnocení stavu žilního

systému dolních končetin, aby bylo možné objektivizovat výsledky léčby a studií (Kistner, Eklof and Masuda, 1996). Klasifikace byla publikována v 25 časopisech a přeložena do 8 jazyků a dodnes se ve flebologii nejvíce užívá.

V roce 2002 došlo k revizi původní klasifikace samotnými zakladateli. Důvodem byla nutnost podrobnějšího hodnocení klinické závažnosti onemocnění. Druhý návrh vzešel z konference v Paříži, která prosazovala novou klasifikaci recidivujících varixů po operačním zákroku. Výsledkem je nová klasifikace, v níž je klinický stav hodnocený čtyřmi stupni rozdělen do dvou podskupin (Eklöf *et al.*, 2004). Cílem bylo definovat přesněji stupeň trofických změn s tím, že stadium C4b je předstupněm bércevého vředu. Každý klinický stupeň je dále charakterizován údajem o symptomatichnosti – S (symptomatický); nepřítomnost symptomatologie – A (asymptomatický), např. C2A nebo C5S atd.

Pro zlepšení popisu E, A a P byl použit nový deskriptor „n“ pro výskyt abnormalit. Písmeno n může být připsáno k E (En: nezjištěna žádná etiologická příčina), A (An: žádná žilní lokalita nezjištěna) a P (Pn: žádná patofyziologická příčina nezjištěna).

1.1.11 Vyšetření žilního systému před operací

1.1.11.1 Anamnéza

Řada pacientů přichází s varixy do ordinace nikoliv pro fyzické, ale psychické obtíže. Tuto složku není radno podceňovat, protože z mnoha pohledů může výrazně zhoršovat psychický stav a tím kvalitu života postiženého.

Naší první otázkou by mělo být, co pacienta přivádí a jaké má obtíže. Z odpovědi a doplňujících otázek jsme často schopni zjistit, zda jde skutečně o kosmetický problém, nebo o varixy s klinickými projevy (Tabulka 8). Musíme diferencovat nejčastější diagnózy zaměřované s chronickou venózní insuficiencí (CHVI). Pro CHVI je typický pocit těžkých unavených nohou, otoky, brnění, pálení, svalové křeče, pocit pulzování, svědění kůže, neklid nohou, bolesti nohou a vyčerpání. Obtíže jsou nejhorší večer a v klidu. Rozsah a typ křečových žil není pro intenzitu obtíží směrodatný. Částečnou úlevu přináší odpočinek s končetinami ve zvýšené poloze, nošení elastických kompresních punčoch nebo elastické bandáže. U žen se příznaky zvyrazňují před menstruací. Bolest neurčité lokalizace je příznačná pro chlopenní nedomykavost hlavních žilních kmenů, zatímco lokální bolest je charakteristická pro napjatou cévní stěnu varixu. Křeče jsou spíše projevem svalové únavy a iontové nerovnováhy.

Tabulka 7 Anamnéza a fyzikální vyšetření pacienta s varixy dolních končetin

RA:	Výskyt varixů Hluboká trombóza, plicní embólie, genetická zátěž, pozitivní hyperkoagulační syndrom-trombofílie
OA:	Záněty žil, trombóza, otoky, Hypertenze, ICHS, ICHDK, CMP, DM, thyreopatie, hormonální antikoncepce, hyperkoagulační syndrom, úrazy, těhotenství
NO:	Charakter obtíží, otoky
SA:	Stání na jednom místě v zaměstnání, zvedání těžkých předmětů
Fyzikální vyšetření	Rozsah, průběh varixů, odhad místa refluxu, stav kožního krytu, kožní turgor, otoky, pulzace do periferie

Bolest končetin při cvičení, úleva v klidu i při elevaci končetin, může být také projevem žilních kladikací u žilní obstrukce. Příkladem může být předchozí iliofemorální trombóza, např. při Mayově-Thurnerově syndromu. Je třeba je diferencovat od ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). Žilní kladikace při chůzi jsou vzácné, končetina bývá na rozdíl od ICHDK oteklá, cyanotická se zvýšeným kožním turgorem. U ICHDK nehmatáme pulzace, končetina je bledá, chladnější a v závažnějších stavech přináší pacientovi úlevu svěšování končetiny, dále jsou přítomny noční klidové bolesti nutící pacienta udělat několik kroků.

Pro vertebrogenní etiologii vycházející z lumbosakrální (LS) páteře jsou typické ostré, vystřelující bolesti z bederní krajiny po zadní nebo zevní straně stehna. U počínající koxartrózy pak bolest vyzařující po vnitřní straně stehna.

Musíme odlišit řadu entezopatií, svalových problémů, často souvisejících s přetížením hamstringů. Častým problémem je přetížení klenby nožní, příčně i podélně plochá noha.

Pro syndrom neklidných nohou je typická potřeba končetinami neustále hýbat, chodit. Úlevu přináší zchlazení končetin. Příčina není jasná, jako jeden z důvodů se uvádí nedostatek železa a CHVI.

U žen ve fertilním věku se setkáváme také se syndromem pánevní kongesce. Klasickými projevy jsou bolest, tlak s pocitem těžkosti v oblasti pánve, časté nucení na močení

a bolestivý pohlavní styk (dyspareunia).

1.1.11.2 Fyzikální vyšetření

Pacienta vyšetřujeme ve stoje, za dobrého osvětlení, nejlépe na stupínku. Všímáme si rozsahu, lokalizace a typu křečových žil. Zajímá nás kvalita kožního krytu, zejména turgor, pigmentace na typických místech, dále přítomnost otoků, lokalizace a velikost kožních defektů, svalová atrofie, vzhled nehtů a barva končetiny včetně prstů. Bledost končetiny svědčí pro ischemii. Cyanotické zbarvení je typické pro žilní nedostatečnost. Zajímá nás rozdíl obvodu končetin, známky předchozího úrazu nebo operačního zákroku.

Vyšetříme hybnost hlezenního kloubu. Pro pokročilou žilní nedostatečnost je typická snížená mobilita a s tím související omezená funkce lýtkové, svalově žilní pumpy. V této souvislosti nás také zajímá zachování nožní klenby.

Hybnost, cití nohy a prstů jsou často porušeny u diabetické neuropatie a ostatních neurologických postižení, je nutné je odlišit.

Pro pokročilou fázi žilní insuficience je typická corona phlebectatica paraplantaris – pás drobných venektazií kolem kotníku a na dorsu končetiny.

Atypická lokalizace varixů na perineu, v tříse nebo na vulvě může být známkou obstrukce pánevních žil, nebo naopak inkompetence vnitřní pánevní žíly či gonadálních žil (vena spermatica či ovarica) a je projevem žilní pánevní kongesce.

Varixy na šourku mohou být příznakem insuficience levostranné vena spermatica, komprese levé renální žíly mezi aortou a a. mesenterica superior (louskáčkový příznak) nebo známkou pokročilého tumoru ledviny.

Varixy na horní polovině stehna mohou být příznakem insuficience ve vena glutea inferior.

1.1.12 Symptomatologie žilní nedostatečnosti

Klinická manifestace křečových žil dolních končetin – teleangiektazie, metličky, varixy:

- únava končetin
- pocit těžkých nohou
- bolest
- otok
- indurace
- pigmentace u kotníků

- povrchový zánět žil
- krvácení z varixů
- lipodermatoskleróza
- bílá atrofie
- dermatitida
- mikrobiální ekzém
- zvýšená lokální teplota
- bércový vřed – floridní nebo zhojený

Místo refluxu lze většinou určit pouhým fyzikálním vyšetřením, ale v době kvalitní duplexní sonografie (DS) by bylo chybou ji nevyužít. Duplexní sonografie zmapuje cestu refluxu a ozřejmí přesně, které žíly je třeba ošetřit a které zachovat. Před érou DS se při klinickém vyšetření pacienta prováděla řada funkčních testů využívajících polohy pacienta, škrtidel, cvičení apod. Dnes jsou obsolentní, mají pouze orientační smysl. Poruchy typu obstrukce, refluxu, výkonu svalově žilní pumpy jsou měřeny a hodnoceny pomocí přístrojů (Tabulka 9).

1.1.12.1 *Ulcus cruris*

Bércový vřed je nejtěžším projevem CHVI. Tvoří 80 % vředů DK (O'Meara *et al.*, 2014). Zvýšené hodnoty AVP jsou základní příčinou jeho vzniku. Vede k nim insuficienci povrchového i hlubokého systému a rovněž žilní obstrukce (posttrombotický syndrom). Kombinací poruch vzniká pestrá patogenetická škála. Až v 40 % nacházíme samostatnou insuficienci povrchového žilního systému. Vyřazením VSM či VSP jsme schopní vyřešit podstatu problému. Z větší části jsou ale bércové vředy způsobeny postižením hlubokého žilního systému. Základem jejich ošetřování je elastická komprese a krytí defektu. Asi 40 % bércových vředů se nedaří konzervativní léčbou uzavřít do 1/2 roku a 30 % zhojených se znovu otevře do 3 let.

Určitého zlepšení hojení bércového vředu lze dosáhnout kombinovaným chirurgickým ošetřením. Spočívá v odstranění insuficientního povrchového kmene a endoskopické léčbě inkompetentních perforátorů (SEPS). Podle studie NASEPS (North American subfascial endoscopic perforator surgery study) se tímto způsobem daří zhojit 88 % vředů. Do dvou let dochází k remisi u 28 % (Gloviczki *et al.*, 1999). Ve skupině pacientů s rekurencí vředu jsou primární insuficienci i posttrombotický syndrom zastoupeny téměř identicky. Není proto zcela jasné, která skupina je pro rekurenci bércového vředu více riziková.

Tabulka 8 Nejčastější vyšetřovací techniky žilního systému

Nejčastější vyšetřovací techniky
Ultrazvuk
<i>kontinuální – vlnový Doppler (CW)</i>
<i>Duplexní sonografie</i>
<i>Echo (color) Doppler (ECD)</i>
Radiologické zobrazovací metody
<i>CT flebografie</i>
<i>CT nukleární magnetická rezonance</i>
<i>DSA flebografie</i>
Pletysmografie

1.1.13 Duplexní sonografie

Zlatým standardem se při stanovení diagnózy a chirurgického postupu stala duplexní sonografie. Umožňuje zhodnotit morfolonii žilního systému a pomocí dopplerovské modality i hemodynamiku. Trendem je, aby chirurg prováděl vyšetření sám. U většiny miniinvazivních metod se bez něj neobejde ani během operace.

Vyšetření se provádí standardně vleže, někteří autoři doporučují ke stanovení insuficience chlopní polohu ve stoje.

Diagnostika hluboké žilní trombózy: senzitivita vyšetření 97 %, specificita 94 %. Za UZ známky hluboké žilní trombózy se považují:

1. dilatace žíly
2. patologický obsah cévního lumen
3. nestlačitelnost žíly ultrazvukovou sondou
4. defekt v náplni při barevném mapování
5. změny rychlosti žilního toku (reakce na manuální komprese, dechová modulace)

Hodnocení insuficience žilního systému

Při hodnocení refluxu se nejčastěji měří regurgitační čas. Hodnota nad 0,5 s se považuje za pozitivní nález. Měření se doporučuje provádět ve stoje s nezatíženou končetinou, manžetu tonometru natlakovat na stehně na 100 mm Hg, v oblasti lýtka na 80 mm Hg. Hodnotíme čas při rychlé deflaci. Stejného výsledku lze dosáhnout manuální kompresí a dekompresí. Dalším kritériem při hodnocení refluxu je maximální rychlost regurgitace. Hodnota nad 30 cm/s je považována za průkaznou.

Vyšetření se provádí ve vertikální poloze s odlehčenou a lehce zevně rotovanou končetinou. Důvodem je hodnocení refluxu jako nejčastěji sledované patologie. VSM se zobrazuje ve fasciálním oku. Spodní víčko tvoří povrchová svalová fascie a horní víčko fascie sapheny. V distální třetině stehna může být hypoplastická až aplastická, a to asi v 28 %.

Vyšetření se provádí nejprve příčnými řezy v jednotlivých etážích. Podélně se vyšetřuje v oblasti junkce, event. jiného, diagnosticky důležitého místa. Morfologicky hodnotíme průběh, velikost, atypie a intraluminální obsah. V saphenofemorální junkci vyšetřujeme v podélném řezu. Přítomnost insuficience nejpřesněji zmapujeme kontinuálním Dopplerem, změřením průtoku při Valsalvově manévru. Hodnotíme průměr v řezu, dále obsah, tortuozitu a průběh. V oblasti junkce je normální hodnota v průměru 4–4,5 mm. Při hodnocení hlubokého žilního systému je pro chirurga směrodatná průchodnost a přítomnost refluxu. Postižení hlubokého žilního systému určuje způsob chirurgického ošetření a současně determinuje do jisté míry dlouhodobý úspěch operace a prognózu žilní nedostatečnosti. U povrchového systému žil DK je důležité zmapovat rozsah insuficience VSM a VSP, kompetenci standardních i nestandardních perforátorů.

Přídavné sapheny jsou větve jdoucí paralelně s VSM mimo její kompartment. Vena saphena accessoria anterior končí v junkci a různě dlouhý úsek probíhá společně s VSM ve fasciálním oku. Je umístěna poněkud anterolaterálně vůči VSM, distálně může jít v hlubší vrstvě (někdy vytváří vlastní kompartment), je blíže hlubokým cévám než sama VSM a v 14 % drénuje uzliny v oblasti junkce. Vena saphena accessoria posterior – její vyústění v junkci je nekonstantní, často končí distálně od preterminální chlopně. Na bérce odpovídá úseku „arcus venosus posterior“ – Leonardově žíle.

1.1.14 Indikace operace varixů

Indikace k operaci varixů jsou:

- léčebné

- preventivní
- kosmetické

Současné práce poukazují na negativní vliv insuficience povrchového žilního systému na přetížení hlubokého systému. Dochází k trvalé distenzi hlubokých žil a jejich chlopně se stávají insuficientními. Podařilo se prokázat, že ošetřením povrchového žilního systému zmizel reflux v hlubokých žilách až v 30 % (Walsh *et al.*, 1994).

Ahmad prokázal, že agresivní léčba insuficience povrchového systému, která zahrnovala jak ošetření metličkových varixů, tak větších varikózních žil, vedla ke zmenšení průměru hlubokých žil u 80 % pacientů a ke zkrácení času potřebného k vyřazení refluxu u 83 % (Ahmad, Ahmad and Dingui, 2006).

1.1.15 Kontraindikace operace varixů

Operace varixů mají své kontraindikace, mezi něž patří:

- závažné celkové onemocnění
- akutní hluboká žilní trombóza
- porucha hemokoagulace
- lymfedém
- imobilita pacienta
- ischemická choroba dolních končetin
- těhotenství
- kojení
- porucha jaterních funkcí
- monstrózní obezita

1.2 Operační techniky

1.2.1 Přehled endovaskulárních technik

Vznik endovaskulárních technik souvisí se snahou o miniinvazivní přístup, možnost operovat ambulantně, bez celkové anestézie, kosmeticky, s co nejrychlejší rekonvalescencí pacienta. Široká paleta rozvíjených technik svědčí o usilovném hledání té nejspolehlivější, nejbezpečnější a ekonomicky nejpřijatelnější metody.

Termické endovaskulární ošetření VSM je popsáno v českém písemnictví již v roce 1959 profesorem Hejhalem (Hejhal, Firt and Livora, 1959). Pomocí elektrokoagulace provedl endovaskulární zatavení VSM. Pro řadu komplikací: popáleniny, parestázie a infekci, byla metoda odložena na desítky let. Teprve komerční dostupnost zařízení na bázi laseru a vysokofrekvenčního proudu umožnilo přesnější dávkování energie a společně se zdokonalením diagnostiky duplexní sonografií byly vytvořeny předpoklady pro úspěch a prosazení endovaskulárních technik.

Tabulka 9 Rozdělení, přehled endovaskulárních technik ošetření VSM VSP

Termické	EVLT – endovaskular laser therapy
	Radiofrekvence – VNUS-Closer Fast, RFITT-Celon
	Pára
	Kryoablace
Mechanické	TIPP – transluminal powered flebectomy
Mechanochemické	MOKA - mechanochemical ablation, ClariVein
Slepení	kyanoakrylátové lepidlo – VenaSeal, VariClose

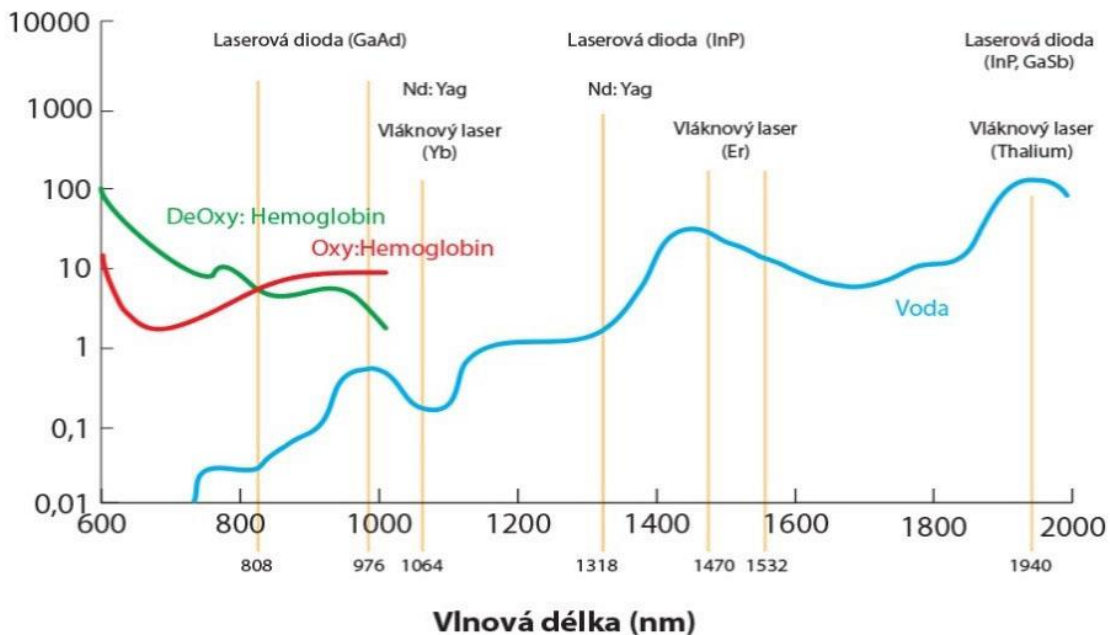
1.2.2 Popis jednotlivých endovaskulárních technik

1.2.2.1 EVLT Endovaskulární laserová technika

První zmínka o využití laseru k ošetření varixů pochází od Puglisia z roku 1989 (Puglisi, 1989). Za dalších 10 let, publikoval Boné sdělení o prvních úspěšně ošetřených pacientech (Bone, 1999). Použil diodový laser o vlnové délce 810 nm. Ošetření insuficientního kmene VSM popsali Min (Min *et al.*, 2001) a Navarro (Navarro, Min and Boné, 2001) v roce 2001.

Účinnost laseru spočívá v absorpci světelných paprsků v určité chemické sloučenině. Látka, ve které je světlo absorbováno přednostně, se nazývá chromofor. U laserů používaných k endovenózní termické ablacii se využívá absorpce v hemoglobinu a ve vodě (Obrázek 9). Absorpcí světelné energie se generuje požadované teplo.

Absorpční coef. (per cm)



Obrázek 9 Absorpce světelné energie v hemoglobinu a ve vodě

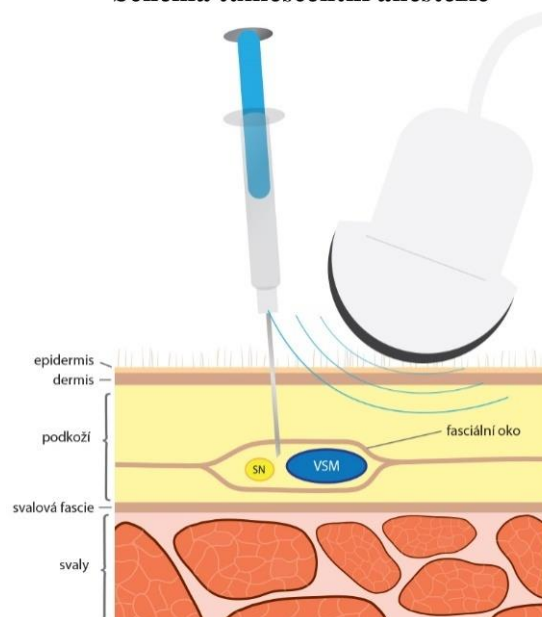
První generací endovaskulárních laserů (EVL) jsou tzv. diodové lasery. Pracují s vlnovou délkou 810, 940 a 980 nm. Fotony těchto laserů se absorbují přednostně hemoglobinu a oxyhemoglobinu.

Druhou generací laserů jsou přístroje Nd:Yag o vlnové délce 1320 a 1470 nm. Hlavním chromoforem je zde voda. Výhodou proti laserům první generace je až 40násobně větší absorpce světla. Umožňuje to použít mnohem nižší výkon k zatavení žíly. Jako dostačující se ukazuje výkon 30 J/cm (Timperman, 2005). Snižuje se tím riziko výskytu komplikací spojených s perforací cévy a poškození necílených struktur.

Vývoj endovaskulárního laseru směřuje k vlnovým délkám 2000 nm, blízké infračervené oblasti, kde jsou paprsky absorbovány vodou a myoglobinem z žilní stěny.

Jako rozhodující pro úspěšnost ošetření je zmenšení průměru žíly, resp. její vyprázdnění. Toho lze docílit neefektivněji napuštěním fasciálního oka kolem sapheny tumescenční anestézií (Obrázek 10). Vytváří se tak bariera pohlcující přebytečné teplo, které by mohlo poškodit okolní struktury.

Schema tumescentní anestézie

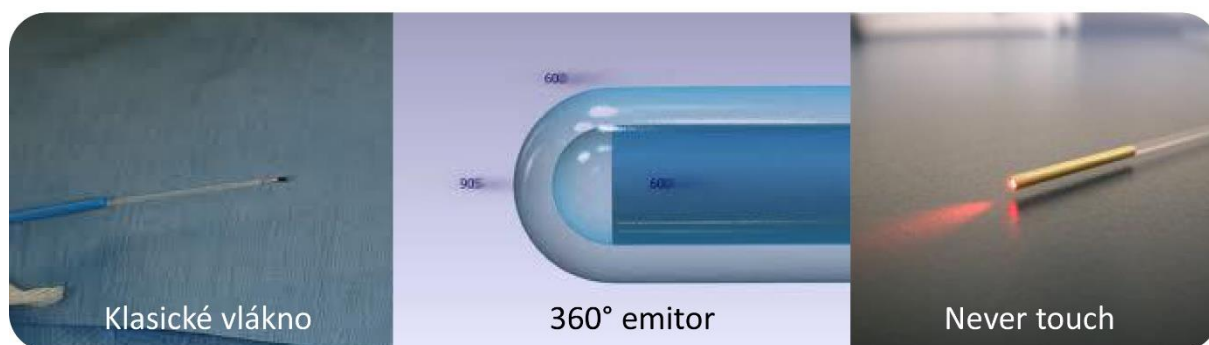


Obrázek 10 Tumescentní anestézie

Klasické optické vlákno vyzařuje energii ze svého konce velmi koncentrovaně a u vinutého žilního kmene může docházet k nerovnoměrné distribuci energie. To vede na jedné straně k nedokonalému zatavení a na druhé straně k perforaci cévní stěny.

Pro zlepšení distribuce energie byly provedeny úpravy pracovního konce vlákna. Příkladem je zakulacení pracovního konce. Vzniklo vlákno radiálně emitující energii (Biolitec, East Longmeadow, MA). Další technickou úpravou se podařilo zamezit přímému kontaktu pracovního konce vlákna s cévní stěnou. K tomu cíli byl vytvořen kovový nebo keramický kryt. Nazývá se „never touch technique“. Kovový kryt je opatřen svarem, který diverguje světelný paprsek na konci vlákna o 15° (Obrázek 11).

Typy zakončení optického vlákna



Obrázek 11 Typy zakončení optického vlákna

Průměr 600 µm vlákna se tak rozšířil na 905 µm. Hustota energie se na konci vlákna zmenšila na polovinu. Výsledným efektem je zvýšení koagulačního charakteru energie proti řezacímu až o 50 % a větší přenos na cévní stěnu. Proti holému vláknu je při tom možné pracovat s nižším výkonem.

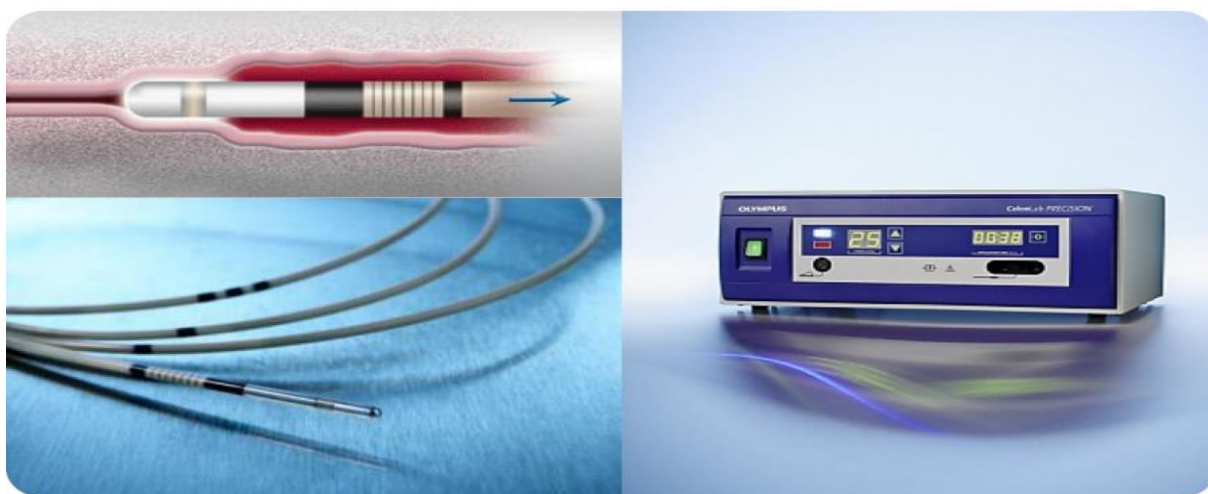
1.2.2.2 Radiofrekvenční ablace

Mechanismus radiofrekvenční ablace využívá přeměny vysokofrekvenčního proudu v teplo. K přenosu energie dochází přes žilní stěnu. Výsledkem je destrukce endotelu a uzávěr cévy kontrakcí kolagenních vláken a formováním trombu. Teplo vytvářené během radiofrekvenční ablace je unikátní v tom, že vzniká elektrickým odporem cévní stěny, kterou prochází vysokofrekvenční proud. K úspěšnému zatavení prvním přístrojem (Closer radiofrequency ablativ device) bylo třeba vysunovat sondu poměrně pomalu. K dosažení požadované teploty 85 °C bylo nutné prvních 5 cm zatavovat rychlostí 1–2 cm/min a dále 3–4 cm/min. Úspěšnost zatavení se pohybovala okolo 90 %. Pro urychlení operace se přistoupilo na techniku segmentálního zatavení. Pracovní konec byl prodloužen z 3,5 cm na 7 cm. Ponechal se na místě 20 s, vygeneroval teplotu 120 °C a poté se posunul o 6,5 cm (ClosureFast, VNUS Covidien, Mansfield, MA). Proximální úsek sapheny se doporučuje ošetřit dvakrát. Doba nutná k zatavení se tak zkrátila na 1–3 minuty, obdobně jako u laseru. Efektivita se přiblížila 99 %, s velmi malými pooperačními bolestmi a hematomy.

Poněkud jiný princip využívá systém radiofrekvenčně indukovaného tepla (radiofrequency induced thermal therapy – RFITT). Generátor vytváří proud o frekvenci 470 kHz. Dipól je umístěn na konci sondy o tloušťce 5F a cévní stěna jej při zavedení cirkulárně obepíná. Požadované teplo se generuje mezi dvěma emitory elektrickým odporem cévní stěny. Zavést

sondu je možné punkčně zaváděčem nebo z drobné incize flebotomií. Elektrický odpor cévní stěny je přístrojem monitorován a průběžně převáděn na akustický signál. Tónina se mění s hodnotou elektrického odporu. S hodnotou el. odporu tkání se mění i výkon přístroje. Je tím zajištěno efektivní rozložení energie. Systém tímto mechanismem umožňuje přizpůsobit rychlost vysunování katétru v intervalu potřebném k ohřátí cévní stěny na 65–85 °C (Obrázek 12).

Přístroj RF Celon firmy Olympus



Obrázek 12 Přístroj pro radiofrekvenční ablaci Celon formy Olympus

Stejně jako u laseru se konec sondy umísťuje cca 2 cm pod saphenofemorální nebo saphenopopliteální junkci.

Operaci provádíme v tumescenci fasciálního oka. Výhodou systému RFITT je možnost okamžitého vypnutí zdroje uvolněním nožního pedálu. U systému VNUS žhavení pracovního segmentu ještě nějakou dobu přetrvává. Neméně výhodná je i zpětná vazba přes snímání elektrického odporu tkání. Tento mechanismus umožňuje plynule regulovat množství vyzařované energie. Lasery tuto možnost nemají. Sonda RFITT není náchylná k poškození jako laserové vlákno, např. jehlou při aplikaci tumescence. Lze ji použít současně na kmenové varixy i zatavení perforátorů. Pro lékaře zvyklého pracovat s laserem je přechod na práci s RFITT velmi jednoduchý.

Několik studií (Subramonia and Lees, 2010)(Helmy ElKaffas, ElKashef and ElBaz, 2011)(Siribumrungwong *et al.*, 2012) prokázalo úspěšnost zatavení sapheny radiofrekvenční technikou od 90 do 98%.

1.2.2.3 Ošetření párou

Tepelnou destrukci žilní stěny lze rovněž vyvolat párou. Pulzy horké páry byly původně určeny při onkologické léčbě jako nosiče radioaktivních nanočástic k zničení tumoru. K tomuto cíli byl vyvinut parní generátor. Záhy se ukázalo, že rakovinné buňky zabíjí i samotná pára. Tento poznatek přivedl francouzského cévního chirurga Rene Millereta k myšlence využít páru k ošetření varikózních žil. Experimenty na zvířatech a studie na lidech se datují do roku 2006.

Jde o termickou endovenózní metodu, která funguje na principu destrukce žilního endotelu párou o teplotě 120 °C. Metoda je velmi podobná laserovému nebo radiofrekvenčnímu ošetření VSM a VSP. Přístroj vyvinula firma Cerma SA, v Archamps, Francie a nazvala jej „Steam Vein Sclerosis system“ (SVS) (van den Bos *et al.*, 2011). Zařízení se skládá z generátoru páry, přístroje generujícího mikropulzy páry do katétru a vlastního aplikačního katétru. Pára je aplikována zařízením podobajícím se pistoli. Jedním stiskem se uvolní 76 µl páry. Katétr je velmi tenký, a proto si v něm pára zachovává teplotu i tlak. Energie se uvolní až v momentě vypuštění páry do žíly. Pára se prudce ochladí a z kondenzuje. Uvolněné teplo zahřeje žilní stěnu. Teoreticky vypočítané množství energie při jednom pulzu je odhadováno na 174 J. Naměřená energie na konci katétru je 60 J na 1 pulz.

1.2.2.4 Kryoablace

Chladu vytvořeného pomocí tekutého NO₂ nebo CO₂ využívá kryoablace. Kryochirurgie žilních městků je poměrně málo rozšířená metoda. Poprvé byla zmíněna v roce 1978, ale klinická aplikace byla možná až v roce 1982, když byla představena první kryosonda k operaci varixů (Breuninger, 2001). Principem endoluminálního kryostrippingu je zavedení sondy do VSM. Obvykle se provádí z řezu v třísele, poté, co byla provedena její ligatura v oblasti junkce. Kryosonda se zavádí retrográdně až do úrovně kolenního kloubu, poté se pracovní konec ochladí NO₂ nebo CO₂ na – 85 °C. Chlad způsobí fixování distálního konce k sondě a asi po 5 sekundách je možné saphenu takto strippovat, aniž by bylo nutné provádět další incizi. Přístroj se nazývá Erbokryoca ERBE a vyrábí jej Elektromedizin GmbH, Tübingen, SRN.

U kryometody byla zaznamenána, byť přechodně, výrazně vyšší pooperační bolestivost. Kosmetický efekt je velmi příznivý.

1.2.2.5 *Mechanická destrukce varixů*

TIPP (transilluminated powered phlebectomy) vznikla jako snaha minimalizovat počet kožních incizí, zkrátit operační čas flebektomie, eliminovat poškození kožních nervů, snížit pooperační bolest a podlitiny (Passman *et al.*, 2007). V USA bylo proto vyvinuto zařízení TIPP (Trivex, Inavein, Boston MA).

Po napuštění operačního prostoru tumescenčním roztokem, se z malé incize zavede do podkoží endoskopické zařízení. Konvolut varikózních žil je prosvěcován skrz podkoží endoskopem. Druhou incizí se zavede zařízení na odsávání a „resekto“ – nástroj s chráněnými noži, kterým se provádí rozřezání a odsátí varixů.

Nevýhodou TIPP je vysoká pořizovací cena zařízení. Ve výsledném kosmetickém efektu nebyl proti flebektomii podstatný rozdíl. Současný trend se přiklání spíše ke konvenční flebektomii.

1.2.2.6 *ClariVein mechanochemická ablace*

V roce 2008 bylo vyvinuto v USA nové zařízení (ClariVein, Madison, CT, USA) využívající mechanického narušení endotelu v kombinaci se sklerotizací pěnou (Eekeren *et al.*, 2011). Poškození endotelu se docílí rotací katétru, jehož pracovní konec je zahnut v tupém úhlu a zakončen miniaturní kovovou kuličkou. Zařízení se zavádí punkčně skrz pouzdro 4–5 F. Napojením katétru na motorek se docílí 3500 otáček za minutu. Mechanická abraze je doplněna současnou aplikací sklerotizačního roztoku nebo pěny do blízkosti rotujícího vodiče. ClariVein má proti termické ablaci řadu výhod. Není nutná tumescenční anestézie kompartmentu VSM (VSP). Znečitlivuje se pouze místo vpichu, kterým se zavádí pouzdro a pracovní katétr. Odpadá nebezpečí poškození okolních tkání, zejména nervů. V případě VSM n. saphenus a u VSP n. suralis. Zařízení má vlastní zdroj energie. Ošetření je nebolestivé, jsou minimalizovány flebitidy. Omezení: lze ošetřit žilní kmen s průměrem nad 6 mm. Ojediněle dochází k zachycení kličky o chlopeň.

1.2.2.7 *Slepení akrylátovým lepidlem*

Nejmladší technika - slepení akrylátovým lepidlem (někdy též nazývaná embolizace), je podrobně rozebrána v samostatné kapitole níže.

1.2.3 Kyanoakrylát v léčbě křečových žil dolních končetin

1.2.3.1 Historie

Akryláty byly objeveny v 40. letech 20. století. Ayl-akrylát byl syntetizován v roce 1949 americkým chemikem Ardisem (Ardis AE, 1940). Jako "superglue" si našel rychle cestu do leteckého průmyslu, stavebnictví, ale záhy i do zdravotnictví.

Uplatnění získal jako hemostatický prostředek, tkáňové lepidlo nebo embolizační materiál. Z řady specializací, které si nelze bez akrylátů přestavit jmenujme například stomatologii. Pro svou nízkou toxicitu si našel kyanoakrylát (KYA) i místo jako biodegradabilní nanonosič léčiv (Maincent *et al.*, 1986).

V obecné chirurgii je dnes používán k bezstehovému spojení ran nebo embolizaci cév například při devitalizaci metastáz v játrech. V oblasti vaskulární medicíny se již řadu desetiletí uplatňují kyanoakryláty při ošetření AV malformací, krvácejících jícnových varixů a k ošetření poraněné tepny endovaskulární aplikací.

První provedl ošetření insuficientních varikózních kmenů KYA na dolních končetinách u člověka Almeida v roce 2011 a publikoval v roce 2013 (Almeida *et al.*, 2013). Předcházela mu experiment na prasatech (Almeida *et al.*, 2011).

V roce 2014 se na trhu objevil set firmy Sapheon (Sapheon, Inc 951 Aviation Parkway # 900, Morrisville, NC 27560) s modifikovaným KYA (větší viskozita a zpomalené tuhnutí) pod označením VenaSeal. Kromě lepidla obsahoval dávkovač a speciální katétra. O dva roky později přichází na trh turecká firma Biolas s výrobkem VariClose.

1.2.3.2 Mechanismus polymerizace a degradace kyanoakrylátu

Základním stavebním kamenem polymeru KYA je alkyl-2-kyanoakrylát. Je to bezbarvá nízko viskózní tekutina. Vzniká reakcí formaldehydu a alkyl-2-kyanoacetátu. Monomer akrylátu je velice reaktivní molekula. K polymeraci dochází prostřednictvím volných radikálů a aniontů. Iniciace prostřednictvím aniontů se těšila vždy pozornosti, protože ji lze vyvolat už jen stopovým množstvím nucleofylů, vody, alkoholu, aminů nebo fosfínů. Vysoká potence k polymeraci KYA vychází ze silně elektrofilní nitrilové skupiny (CN) a esterické skupiny (COOR). Schopnost pevné vazby na tkáň je způsobena zejména iniciací polymerizace prostřednictvím aminokyselin v bílkovinách (Han, Kim and Liu, 2008).

Nejběžnějším iniciátorem polymerace KYA v organismu jsou hydroxylové ionty vody. V kontaktu s tkáněmi (kůže, vlhké prostředí, krev) vytváří KYA film, přes který oba konce tkání drží pevně při sobě. Spojení je dosaženo dvěma mechanismy: 1. molekulová interakce prostřednictvím kovalentní vazby na proteiny exponované na povrchu tkáně 2. penetrací KYA monomerů do trhlin a kanálků na povrchu tkáně (mechanické blokování). Z těchto důvodů jsou akryláty funkční ve vlhkém a porózním prostředí.

Z.J.Li popsal průběh polymerace KYA v tomto případě N2-butyl akrylátu (Histoacrylu) na modelu in vitro. Nejprve dochází k polymeraci v místě kontaktu lepidla s tkání, respektive ionizovaným prostředím, teprve v druhé době dochází k tzv. objemové polymerizaci, kdy vytvrdne i lepidlo v meziprostoru. Rychlost polymerace klesá ve směsi Histoacryl/Lipiodol s zvyšujícím se zastoupením Lipiodolu. V experimentu trvala tzv. kontaktní část polymerizace cca minutu. Úplné vytvrdnutí lepidla v celém objemu řádově od 1 do 48 hodin v závislosti na složení směsi (Li, Barthès-Biesel and Salsac, 2017).

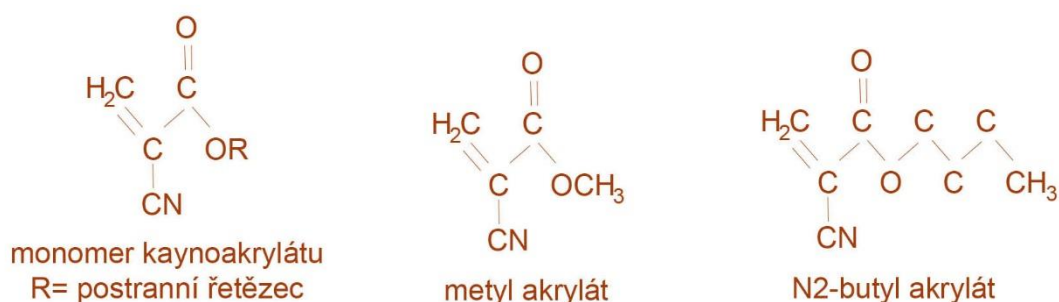
1.2.3.3 Vlastnosti lepidla

Alkylový postranní řetězec R má zásadní vliv na vlastnosti lepidla, respektive na pevnost a fyzikální vlastnosti. Krátké řetězce (R = -CH₃ nebo -C₂H₅) tvoří rovnější a pevnější vazby, které vedou k vytvoření pevnější, ale křehčí struktury. Na druhou stranu s prodlužujícím se řetězcem nebo s jeho složitější strukturou se zvyšuje zejména elasticita vznikajícího polymeru. K KYA je možné přidávat plastifikátory, barviva, zahušťovadla, katalyzátory polymerace, stabilizátory aniontových a volných radikálů, vše aby se zlepšily vlastnosti, potřebné k praktickému využití.

V těle dochází k postupné degradaci KYA polymeru na formaldehyd a příslušný alkylový acetát. Čím delší nebo složitější postranní řetězec, tím pomaleji dochází k degradaci polymeru. Tato vlastnost je dána sterickou překážkou (Scognamiglio *et al.*, 2016). Kratší řetězce se odbourávají velmi rychle, což vede k uvolňování produktů degradace. Zvýšená koncentrace formaldehydu může být toxická. Degradované produkty zároveň způsobují vyšší zánětlivou reakci a zhoršují hojení. Základní struktura KYA má pevně danou strukturu, ale řadou aditiv lze významně změnit požadované vlastnosti, jako je viskozita, rychlost tuhnutí, elasticita, barva, pevnost, biokompatibilita, rychlost rozpadu, toxicita (Han, Kim and Liu, 2008).

V medicínské praxi se dnes používá převážně N-2 butyl akrylát nebo mladší oktyl-akrylát.

Monomer přechází v polymer prakticky okamžitě, dostane-li se do styku s ionizovaným prostředím, tedy jakoukoliv tkání, plazmou či krví.



Obrázek 13 Chemický vzorec akrylátu

Pro praktické použití je důležité, aby nedocházelo k polymerizaci přímo na aplikačním katétu. Jednou z možností je prodloužení polymerizačního času přidáním retardérů. Mezi ně patří kyselina octová (Scognamiglio *et al.*, 2016)(Gounis *et al.*, no date) nebo makový olej – přípravek Lipiodol® Ultra-Fluid (Guerbet, Franc). Přípravek Lipiodol obsahuje ještě Tantal. Aplikaci lepidla je proto možno kontrolovat Rtg. KYA se používá s Lipiodolem v poměru 1:1 až 1:5. Poměr složek byl stanoven empiricky. V práci Z. J. Li (Spiegel SM, Viñuela F, Goldwasser JM, Fox AJ, 1986) se podařilo prokázat, že obě složky se spolu mísí dobře a homogenně. Podstatou zpomalení polymerace je s největší pravděpodobností efekt separace. Lipiodol brání monomeru KYA v přímém kontaktu s ionizovaným prostředím a tkání.

Úspěšnost slepení je dána přilnavostí lepidla k cévní stěně a jeho vyšší viskozitou (Gounis *et al.*, no date).

Suga (Suga *et al.*, 2002) zkoumal schopnost KYA okludovat cévu na modelu žíly vytvořené z vinylových trubiček a zvířatech. Objemem 0,7 ml lepidla byl schopen uzavřít úspěšně cévu do průměru 6 mm. S dvojnásobným množstvím pak průměr 9 mm a 12 mm při rychlostech toku do 10cm/s a 5 cm/sec.

1.2.3.4 Studie na zvířatech

Do současnosti byly publikovány dvě studie ošetření žilních kmenů KYA na zvířatech. Jsou v nich uvedeny 30 denní (Min *et al.*, 2012) a 60 denní (Almeida *et al.*, 2011) výsledky po aplikaci na prasatech. Ve všech studiích byly zalepeny epigastrické žíly. KYA byl modifikován organickou přísadou, která zpomalila rychlost polymerace a zvýšila viskozitu lepidla.

Důvod, proč použít lepidlo o vyšší viskozitě vyslovil Gounis (Gounis *et al.*, 2002). Existuje přímá úměra mezi viskozitou akrylátu a přilnavostí jeho polymeru k cévní stěně. Čím větší viskozita lepidla, tím méně je zapotřebí snížit rychlost toku krve.

K aplikaci směsi použili Almeida a spolupracovníci 5F katétr a aplikační dávkovač. Konec katétru umístili 2 cm od junkce, v tomto případě junkce vena epigastrica (do té byla směs aplikována) a vena recta abdominis. K upřesnění polohy konce katétru použili ultrazvuk. Po té aplikovali 0,16 ml směsi a katétr vysunuli o 3 cm, aby bylo možno místo aplikace komprimovat ultrazvukovou sondou. Po 30 sekundách komprese aplikovali dalších 0,16 ml lepidlové směsi v nové pozici katétru. Takto byla ošetřena žíla v celé požadované délce.

Po 30 dnech žílu vyjmuli a vyšetřili jak makroskopicky, tak mikroskopicky. Žíly byly kompletně uzavřeny. Tunika intima byla nahrazena eosinophilní matrix, histiocyty a obrovskými mnohojadernými buňkami. Část vzorku cévy byla zúžena fibrotizací, v jiných částech byly nalezeny zbytky rozpadlých erytrocytů. U vzorků odebraných po 60 dnech pokračovaly dále známky zánětu a nálezy byly obdobné, jak je popsáno výše. Tuniku intimu nahradily vřetenité buňky a hustá eosinophilní matrix. Zobrazila se poškozená tunica media a byly přítomny i obrovské mnohojaderné buňky.

1.2.3.5 Humánní studie

První humánní studii publikoval v roce 2013 Almeida (Almeida *et al.*, 2013). Ošetřil dvě skupiny pacientů, kteří byli sledováni v intervalu 30 a 180 dní. Aplikace byla provedena novým dávkovacím zařízením. Bezprostřední úspěšnost (do 3 dnů) byla 100 %. Po 30 dnech pak 97 %. Hodnocení prostřednictvím Venous Clinical Severity Score (VCSS) se po 30 dnech zlepšilo od 1,9 - 2,1 (rozsah 0-11). Žádný z pacientů nepotřeboval tumescentní anestezii během výkonu a nemusel nosit po výkonu kompresní punčochy. Žádný z pacientů neobdržel nesteroidní protizánětlivou medikaci. Nebyly zaznamenány žádné komplikace.

V Evropě publikoval Proebstle (Proebstle *et al.*, 2015) první multicentrickou studii zahrnující 69 pacientů provedenou v 7 centrech. Technický postup i použité zařízení bylo stejné jako v Almeidově americké studii. Bezprostřední úspěšnost byla 100 %. Po 6 měsících byl výsledek kompletní okluze již jen 90 %. U všech 3 pacientů, kde metoda selhala, se jednalo pouze o parciální rekanalizaci. U jednoho pacienta byla pozorována protruze trombu do společné femorální žíly.

1.2.3.6 *Současné dostupné techniky*

V současnosti jsou k dispozici dva rozdílné systémy, americký VenaSeal a turecký VariClose.

Americký set se skládá z lahvičky s upraveným KYA, z dávkovače, který po jednom stisknutí uvolní 0,16 ml modifikovaného KYA. Dále obsahuje speciální teflonový katétr.

VenaSeal je upravený KYA se zvýšenou viskozitou a zpomalenou polymerizací. Jako přísada je deklarována blíže nespecifikovaná organická látka. Složení lepidla je chráněno americkým patentem.

Aplikace probíhá po krocích. Konec katétru je pod kontrolou UZ umístěn 5 cm od junkce ošetřovaného kmene a po té je aplikováno 0,16 ml VenaSealu. Současně operatér nebo asistent komprimuje místo aplikace na 30 sekund UZ sondou a vysune katétr o 3 cm z žíly. Tímto způsobem je ošetřena kompletně celá saphena.

Turecký VariClose obsahuje rovněž KYA, jednoduchý dávkovač a teflonový katétr. Modifikace KYA je deklarována, ale není blíže specifikována. Lepidlo má konsistenci podobnou vodě a je zbarveno tmavě modře. Aplikace se zahajuje pozicí katétru cca. 2 cm pod junkcí. Aplikace však probíhá kontinuálním dávkováním VariClose za současného vysouvání katétru cca. 2 cm/sec. Jedním stisknutím dávkovače se uvolí 0,3 ml lepidla. Katétr má několik postranních otvorů kvůli rovnoměrnějšímu rozložení lepidla. Únik lepidla do hlubokého systému blokován kompresí v oblasti junkce ultrazvukovou sondou v celém průběhu aplikace. Lepidlo VariClose polymerizuje proti VenaSealu prakticky okamžitě. Je proto nutné vysouvat katétr a aplikovat lepidlo bez zastavení, jinak hrozí jeho přilepení.

1.2.3.7 *Histocompatibilita a reakce cévní stěny na KYA*

Přestože jsou KYA poměrně hojně užívány v humánní medicíně, histopatologické studie se soustřeďují zejména na experimenty na zvířatech. Vyšetření humánních tkání ať už z žijících jedinců nebo autopsie jsou velmi sporadické. Dokladem reakce cévní stěny na KYA je práce Cantera (Canter *et al.*, 2002), kdy byly postupně odstraňovány části hemangiomu ošetřených Histoacrylem v průběhu 6 měsíců. Po 48 hodinách od aplikace KYA došlo k akutní zánětlivé reakci tkání. Dominovaly polymorfní leukocyty. Cévní struktury byly trombotizované jak z důvodů vyplnění KYA, tak přítomností aktuálního zánětu kolem lepidla. Endotel a hladká svalovina cévní stěny byla potrhána a jevila známky nekrózy. Po měsíci vykazovaly tkáně zcela zřetelné známky chronické zánětlivé reakce a reakce na cizí těleso

přítomností obrovských buněk a polymorfonukleárů. KYA byl stále v tkáních přítomen. Po 6 měsících se v tkáních i cévách vyskytovaly známky granulomatózy, jako reakce na cizí těleso. Cévní lakuny dříve vyplněné lepidlem nyní obsahovaly buňky chronického zánětu a cévní stěna jevila známky proliferace hladkých svalových buněk. Okolní tkáň jevila známky neovaskularizace.

Známky odbourávání lepidla z cévy je pozorováno již po 2 měsících aplikace (Pollak and White, 2001).

1.2.3.8 Toxicita

Toxicita akrylátů je dána délkou postranního alkylového řetězce. Čím delší řetězec, tím menší toxicita. Důvodem je pomalejší degradace molekuly na uvolňování formaldehydu (Wang, Cheng and Li, 2006).

Pro medicínské účely byl zpočátku využíván Isobutil-N2-akrylát. Ukázalo se, že způsobuje sarkom jater u pokusných krys (WOODWARD *et al.*, 1965). Byl proto stažen z výroby a nahradil ho N2-butyl akrylát (Histoacryl), který by tyto nežádoucí vlastnosti mít neměl.

1.2.3.9 Diskuse k rizikům a dalšímu vývoji

Přes nezpochybnitelné výhody ošetření varikózních kmenů KYA má tato technika několik potenciálních rizik.

Uvolnění lepidla během aplikace do hlubokého žilního systému, přestože je aplikováno minimální množství, může způsobit plicní embolii (Novotný *et al.*, 2018). Na rozdíl od klasické plicní embolie, KYA je pro organismus cizí materiál, který dráždí cévní stěnu, indukuje zánětlivou reakci a nereaguje na antikoagulační léčbu. Klinicky se manifestuje jako dráždivý kašel, dušnost různého stupně a horečka.

V literatuře je rovněž popsána protruze trombu v saphenofemorální junkci do hluboké žíly s potenciálním rizikem embolizace (Almeida *et al.*, 2011). U pacientů s foramen ovale patens byla popsána rovněž ischemická CMP (Upadhyay *et al.*, 2005).

Potenciální toxicita KYA spočívá v uvolňování formaldehydu v průběhu rozkladu lepidla. Degradace KYA probíhá řádově v měsících a aplikované množství je z pohledu toxicity zcela zanedbatelné.

Dalším potenciálním nežádoucím účinkem je pozdní reakce organismu na KYA jako na cizí látku s vytvořením granulomu. Tato reakce nebyla dosud v odborné literatuře v souvislosti s ošetřením varixů na dolních končetinách popsána.

Otázkou je rekanalizace ošetřeného kmene a to zejména v dlouhodobějším horizontu. V ideální situaci je kompletně slepená cévní stěna na cévní stěnu bez příměsí krevních elementů. V praxi tohoto stavu nelze prakticky docílit. Vedle pevnosti slepení cévní stěny, tak hraje roli i trombus, který tvoří rizikové místo pro obnovení průtoku. To je s největší pravděpodobností i důvod proč za jediný rizikový faktor uvádí ve své práci Chan YC (Chan *et al.*, 2017) průměr ošetřované žíly větší než 6,6 mm. Výsledky používaných typů lepidla jednotlivých technik jsou v současnosti srovnatelné.

Do budoucna lze očekávat vývoj a výzkum tkáňového lepidla, které bude více kompatibilní a nebude vyvolávat zatěžující zánětlivou reakci. V tomto směru byla publikována práce (Lee *et al.*, 2015), která využívá KYA v kombinaci s polylaktátem. Polylaktát je z hlediska odezvy organismu bez zánětlivé reakce a odbourává se bez vzniku toxických produktů. Obdobné vlastnosti má chitosan, a lze předpokládat jeho využití v této i v jiných oblastech medicíny (Bravo-Osuna *et al.*, 2007).

Další vlastností, která by zlepšila celkový efekt lepení, je vyšší elasticita lepidla. V současnosti používaný KYA vytváří poměrně rigidní strukturu. V tomto ohledu by požadované vlastnosti měly mít akryláty s větším počtem uhlíků.

1.2.3.10 Závěr

Ošetření insuficientních žilních kmenů KYA je v současnosti nejméně invazivní technika. Publikovaná data ukazují na úspěšnou a perspektivní metodu. Podle dostupných výsledků se ukazuje, že limitem úspěšnosti v současnosti průměr ošetřované žíly. Teprve dlouhodobé výsledky přinesou validní odpověď, zda tato metoda obstojí vedle dalších miniinvazivních technik.

2 Klinická a experimentální práce

2.1 Úvod

Nejmladší ze skupiny endovaskulárních technik je ošetření insuficientních kmenů VSM a VSP KYA lepidlem. Nevyžaduje tumescenční anestézii ani kompresní terapii. První humánní studii publikoval v roce 2013 Almeida. V praxi jsou dnes dostupné minimálně dva systémy (VenaSeal a VariClose). Využívají modifikovaného KYA (obsahuje aditiva upravující viskozitu a rychlost tuhnutí) dávkovače a speciální katétry. V době vzniku práce byly tyto systémy v České Republice buď nedostupné fyzicky, nebo i v současnosti pro řadu pacientů nedostupné finančně. Využili jsme proto osvědčené techniky využívané řadu let k embolizaci AV malformací (např. v mozku) a aplikovali ji k ošetření Vena saphna magna a parva (VSM a VSP). Použili jsme běžně dostupný KYA – Histoacryl (BBraun) obešli jsme se bez speciálních katétrů a dávkovačů.

Práce se skládá ze tří částí:

1. Klinické studie ošetření skupiny pacientů z těžkou formou chronické žilní nedostatečnosti modifikovanou technikou směsí Histoacrylu a Lipiodolu, pro které by klasický stripping a celková anestézie byla nepřijatelnou zátěží vzhledem k komorbiditám a věku.
2. Zhodnocení histologických nálezů vzorků VSM odebraných v různých časových intervalech.
3. Změření pevnosti lepeného spoje žíly v tahu v praxi používaných kyanoakrylátových lepidel plátováním.

2.2 Hypotézy a cíle práce

2.2.1 Hypotézy

H1. Modifikovanou technikou ošetření insuficientních žilních kmenů VSM, VSP směsí Histoacrylu a Lipiodolu jsme schopni dosáhnout srovnatelných výsledků s ostatními endovaskulárním technikami.

H2. Pevnost lepeného žilního spoje směsí Histoacrylu a Lipiodolu je srovnatelná s pevností spoje standardního Histoacrylu a komerčně používanými lepidly VenaSeal a VariClose.

2.2.2 Cíle

1. Na souboru pacientů s insuficientní VSM nebo VSP ošetřených modifikovanou technikou vyhodnotit úspěšnost okluze v dvouletém sledování. Zaměřit se na skupinu pacientů s těžkou formou CHVI, tedy bércovým vředem, ohrožených bércovým vředem a současně s vážnými komorbiditami, ve vyšším věku, pro které by představoval klasický stripping v celkové anestézii nepřijatelnou perioperační zátěž.
2. Odběrem vzorku ošetřeného žilního kmene (VSM) v různých časových intervalech od aplikace ověřit reakci cévní stěny a okolní tkáně na přítomnost KYA.
3. Pomocí experimentálního biaxiálního systému Zwick/Roell, prověřit pevnost lepeného spoje mezi dvěma pláty žíly v tahu u vzorků Histoacryl, Histoacryl+Lipiodol 1:4, VenaSeal a VariClose.

2.2.3 Statistika

Statistické hodnocení, použité metody, stejně tak i výsledky, diskuze a závěr jsou pro přehlednost uvedeny u každé z 3 částí práce zvlášť.

2.3 Modifikovaná embolizační endovaskulární technika ošetření insuficientní velké a malé sapheny u symptomatické formy žilní nedostatečnosti

2.3.1 Úvod

Ošetření insuficientní VSM a VSP akrylátovým lepidlem je velmi jednoduché, rychlé a bezpečné (Almeida *et al.*, 2015)(Almeida *et al.*, 2013)(Almeida *et al.*, 2011). Nevyžaduje tumescentní anestézii jako u termické endovaskulární techniky (Proebstle *et al.*, 2015). Vylučuje riziko termického poškození okolních tkání (Almeida *et al.*, 2009)(Proebstle *et al.*, 2008)(Hirsch, 2017). V posledních několika letech se úspěšně používá zejména z kosmetické indikace (Bozkurt and Yilmaz, 2016)(Çalik *et al.*, 2016). Cílem naší práce bylo ověřit, jak úspěšně jsme schopní s touto metodou ošetřit insuficientní VSM a VSP u pacientů se symptomatickou žilní nedostatečností, ohrožených bércovým vředem nebo již otevřeným bércovým vředem. Jak se bude dařit zhojit bércový vřed po ošetření žilních kmenů touto technikou u pacientů, pro které jejich celkový zdravotní stav a věk představuje klasický stripping neúměrnou zátěž.

V roce 2014, kdy jsme studii zahájili, nebyl v České republice dostupný žádný komerčně vyráběný set, jako je VenaSeal nebo VariClose. Předpokládaná vysoká finanční náročnost nás vedla k rozhodnutí provést ošetření v medicínské praxi používaným tkáňovým lepidlem N2-butyl akrylátem, neboli Histoacrylem (BBraun).

Ošetření lepidlem VenaSeal spočívá v postupné aplikaci malých kapek lepidla, které jsou v 3 minutových intervalech komprimovány ultrazvukovou sondou. Lepidlo VariClose je aplikováno odlišně. Junkce je komprimována po celou dobu plynulé aplikace lepidla do ošetřované žíly pomocí dávkovací pistole a speciálního katétru.

Náš přístup k aplikaci vychází z techniky široce používané při ošetřování arteriovenozních malformací, krvácení z jícnových varixů, krvácení ze žaludku, embolizačního ošetření tumorů a endovaskulárního ošetření krvácejících cév. Toto ošetření je popsáno mnohokrát v literatuře. Po vodiči se zavede aplikační katétr a pod skiaskopickou kontrolou je provedena samotná aplikace Histoacrylu (Pollak and White, 2001)(Hekmat *et al.*, 2007)(Kritzinger *et al.*, 2013). Ke zpomalení polymerace se využívá RTG kontrastního Lipiodolu (Guebert LLC).

Hlavní smysl ošetření žilních kmenů lepidlem vidíme v minimální zátěži pacienta. Klasický stripping vyžaduje často hospitalizaci, svodnou nebo celkovou anestézii. Endovaskulární termické metody tumescentní anestézii. Ošetření lepidlem znamená jeden vpich, punkční incizi, znecitlivění 2-3 ml lokálního anestetika. Samotná procedura netrvá v průměru déle než 15 minut. Předkládáme výsledky prospektivní studie ve dvouletém sledování.

2.3.2 Materiál a metody

Prospektivní klinická studie embolizace VSM a VSP Histoacrylem byla uskutečněna ve spolupráci Kliniky kardiovaskulární chirurgie a Kliniky zobrazovacích metod FN Motol. Sonografická kontrola byla zajištěna na Kardiologické klinice FN Motol a dvěma externími sonografickými pracovišti. Před zahájením studie jsme podali žádost k Etické komisi FN Motol s příslušnou specifikací úpravy léčebného postupu včetně návrhu informovaného souhlasu předkládaného pacientům před zařazením do klinické studie. Po jeho schválení (Reference No: EK- 1638/14) jsme studii zahájili.

Tabulka 10 Inkluzní kritéria studie

Inkluzní kritéria
<i>Sonograficky potvrzená insuficience VSM nebo VSP se symptomatickými varixy</i>
<i>Klinické stadium C2-C6</i>
<i>Věk nad 18 let</i>
<i>Průměr ošetřovaného žilního kmene větší než 5 mm, maximální průměr nebyl stanoven</i>
<i>Schopnost chůze bez asistence</i>
<i>Schopnost a ochota zúčastnit se kontrolních návštěv</i>
<i>Schopnost porozumět požadavkům studie a ochota podepsat informovaný souhlas</i>

Tabulka 11 Exkluzivní kritéria studie

Exkluzivní kritéria studie
<i>Předpoklad dožití méně než rok</i>
<i>Předchozí výkon na VSM nebo VSP</i>
<i>Předchozí tromboflebitida ošetřované sapheny</i>
<i>Předchozí flebotrombóza ošetřované končetiny</i>
<i>Antikoagulační léčba Warfarinem nebo Heparinem v době začlenění do studie</i>
<i>Akutní nebo chronická onemocnění nebo stav, který brání ošetření křečových žil, jako je např. těhotenství či laktace</i>
<i>Alergie na jód či akryláty</i>
<i>Paralelní účast na jiné klinické studii</i>

V období od 1. 6. 2014 do 31. 5. 2015 bylo začleněno do studie celkem 49 pacientů a u nich ošetřeno 56 končetin

Pacienti byli zařazováni do studie, pokud měli symptomaticky insuficientní VSM či VSP ověřenou duplexní sonografií. K vyšetření byl použit přístroj Toshiba Aplio i700 se sondou PLT-705BT (lineární sonda s rozsahem frekvence 3-11 MHz a sonda PVI 475BT (i83C1, konvexní sonda s rozsahem 1-8 MHz). Klinický stav žilní nedostatečnosti jsme hodnotili CEAP klasifikací. Do studie byli zařazeni pacienti ve stadiu C2-C6. Další inkluzivní a exkluzivní kritéria (Tabulka 11).

Tabulka 12 Parametry sledované během kontrolních návštěv

	Screening	Operace	Pooperační sledování					
			1 den	6 dní	6 týdnů	6 měsíců	1 rok	2 roky
Klinické vyšetření	x	x	x	x	x	x	x	x
Informovaný souhlas		x						
Vstupní kritéria	x							
Duplexní sono	x	x	x	x	x	x	x	x
VCSS	x	x		x	x	x	x	x
AVVQ	x	x			x	x	x	x
SF 36	x	x		x	x	x	x	x

Stav žilní nedostatečnosti byl hodnocen podle Americké klasifikace: Venous Clinical Severity Score (VCSS) a Britským skórovacím systémem: Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ). Kvalita života byla hodnocena obecně dotazníkem Short Form Health Survey (SF 36). Vstupní a každá další kontrola se skládala z klinického a sonografického vyšetření ošetřované končetiny. Při sonografickém vyšetření bylo provedeno vyšetření stavu hlubokého žilního systému a stavu okluze ošetřovaného žilního kmene. Průměr žil a stav refluxu byl měřen v poloze vleže. Během každé návštěvy byla pořízena fotodokumentace ošetřované končetiny. Pacienti byli sledováni v intervalech 1 den, 6 dní, 6 týdnů, 6 měsíců, 1 rok a 2 roky. Sledované parametry během jednotlivých návštěv viz Tabulka 12.

Reintervence nebo doplnění o flebektomii bylo provedeno nejdříve po 1 roce sledování, pokud to okolnosti vyžadovaly.

Podrobná charakteristika souboru viz Tabulka 13.

Tabulka 13 Vstupní charakteristika

Počet ošetřených pacientů	49				
	Žen	29			
	Mužů	20			
Průměrný věk	53,5 let				
	Max věk	81 let			
	Min věk	25 let			
Klasifikace	C2	C3	C4	C5	C6
	10	12	2	5	27
Počet ošetřených končetin	56				
	VSM	39			
	VSP	17			
Průměrná šíře ošetřované	15,3 mm				
	Max	30 mm			
	Min	5 mm			
Průměrná délka ošetřované	31 cm				
	Max	55 cm			
	Min	20 cm			
Průměrná	31 cm				
	Max	70 cm			
<i>Obecně rizikové faktory</i>					
Rodinná anamnéza CHVI	42				
Hypertenze	25				
Diabetes mellitus	5				
Dyslipidemie	27				
Obezita	9				
Kouření	8				

2.3.3 Technika ošetření

K embolizaci insuficientní VSM či VSP jsme použili komerčně dostupného Histoacrylu (BBraun) 1 amp po 0,5 ml. Vzhledem k tomu, že k polymerizaci KYA dochází bezprostředně po styku s vodným a ionizujícím prostředím, použili jsme k zpomalení tuhnutí příměs Lipiodol (Guerbet LLC). Směs jsme připravili v kádince v poměru 1 objemový díl KYA k 4 dílům Lipiodolu. Podle šíře embolizované žíly jsme celkový objem upravovali od 2 do 4,5 ml. Pod kontrolou duplexní sonografie jsme kanylou 18 G zavedli 0,035 palcový vodič Emerald (Cordis, Johnson&Johnson). Provedli jsme drobnou kožní incizi v místě vpichu a přes vodič jsme zavedli 4F angiografický katétr Special 65 cm 4F (Cordis, Johnson&Johnson). Katétr jsme

propláchli 5 % glukózou a pod kontrolou UZ umístili 3-4 cm od saphenofemorální junkce. Asistent provedl kompresi junkce a operatér nejprve naplnil mrtvý prostor katétru 0,5 ml a postupně po 3-4 cm aplikoval 0,1 ml směsi Histoacrylu a Lipiodolu. Aplikace prováděl operatér kontinuálně za současné centrifugální masáže v místě aplikace. Samotná aplikace netrvala déle než 1 minutu. Před vytažením katétru byl z jeho mrtvého prostoru vytlačen zbytek směsi 0,5 ml 5 % glukózy, aby zbytky lepidla neuvízly v podkoží a kůži. Komprese sondou v junkci byla standardně prováděna ještě 5 minut po ukončení aplikace. Po sonografické kontrole úspěšnosti zalepení byla končetina na 24 hodin stažena do kompresní punčochy. U pacientů s floridním bércovým vředem jsme pokračovali s kompresní terapií trvale. Pokud byla ošetřována VSP, celá procedura byla prováděna na břiše.

Prvních deset pacientů jsme ošetřili z důvodů bezpečnosti umístění katétru a aplikace Histoacrylu pod skiaskopickou kontrolou (Obrázek 14).

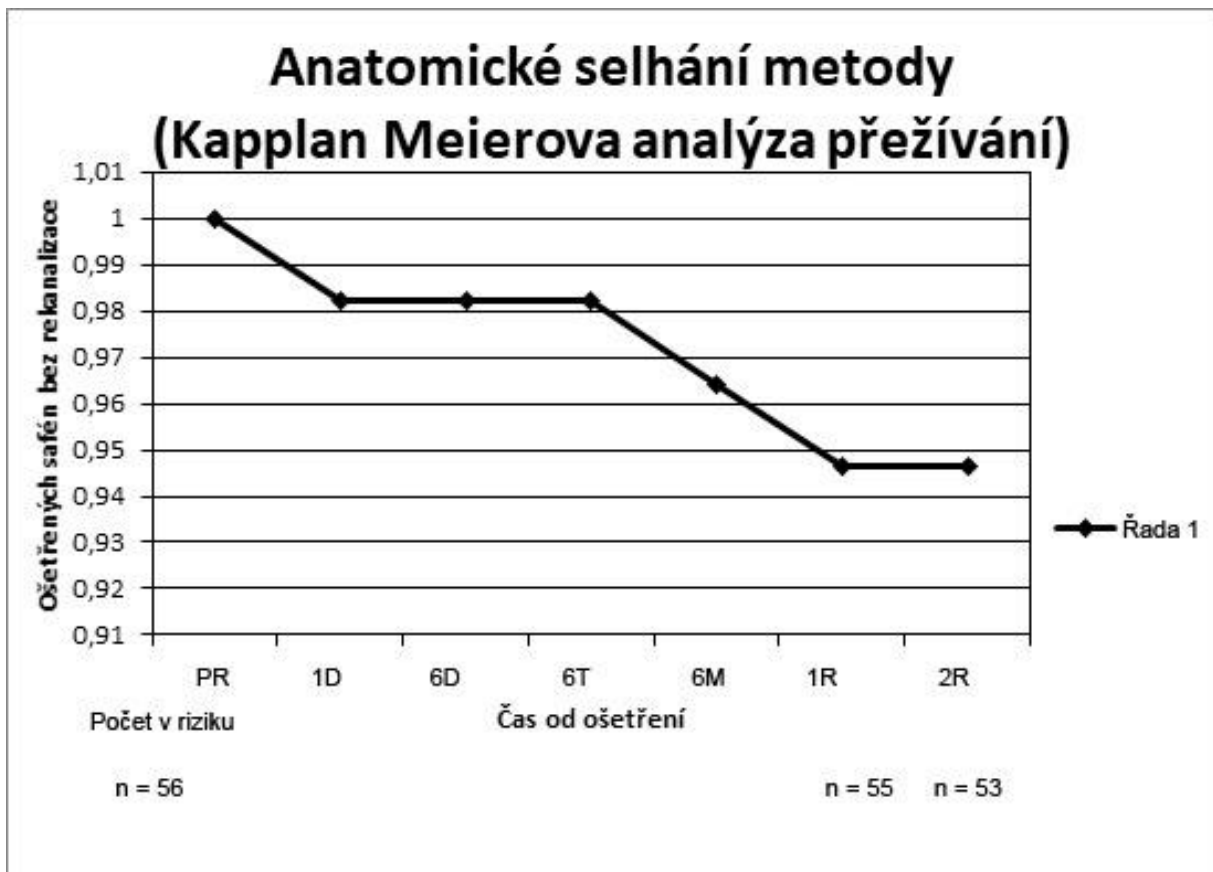
Pacientům nebyl podáván plošně nízkomolekulární Heparin ani léky na bolest. Operovaným bylo doporučeno aplikovat na ošetřené místo krém s nesteroidními antirevmatiky (Ibuprofen crm.) dvakrát denně první dva týdny. V případě bolesti nebo flebitidy bylo pacientům podáno nesteroidní antirevmatikum (Ibuprofen 200 mg tbl.) per os.

2.3.4 Statistika

Za kompletní, tedy úspěšnou okluzi žilního kmene bylo považováno, když délka nezalepené žíly v kterémkoliv ošetřeném úseku byla menší než 5 cm (Khilnani *et al.*, 2010). V některých studiích se bere za selhání 10 cm rekanalizace (Proebstle *et al.*, 2015). Rekanalizace byla hodnocena Kaplan-Meierovou analýzou přežívání. Dále bylo hodnoceno, zda rekanalizace byla doprovázena refluxem. Dalším cílem studie bylo hodnocení komplikací. Rovněž byly sledovány změny od výchozích hodnot VCSS, AVVQ a měření kvality života SF36. Hodnoty $P < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

2.3.5 Výsledky

Výsledky anatomické a klinické úspěšnosti ve dvouletém sledování. V ročním sledování bylo dostupných 48 pacientů (55 ošetřených končetin), tj. 98 % pacientů (98 % ošetřených končetin). Po dvou letech 46 pacientů. Tedy 96 % sledovaných a 53 končetin. V půlročním a ročním sledování selhala podle anatomických kritérií metoda vždy u jedné končetiny. Anatomická úspěšnost byla tedy v půlročním, ročním a dvouletém sledování 96 %, 94 %, 94 % (Graf 1).



Graf 1 Sonografická úspěšnost zalepení podle Kaplan-Meierovy analýzy přežívání

Dále byla hodnocena přítomnost refluxu v případě anatomického selhání. Reflux jsme zaznamenali pouze u jedné končetiny a to při jednodenní kontrole ultrazvukem.

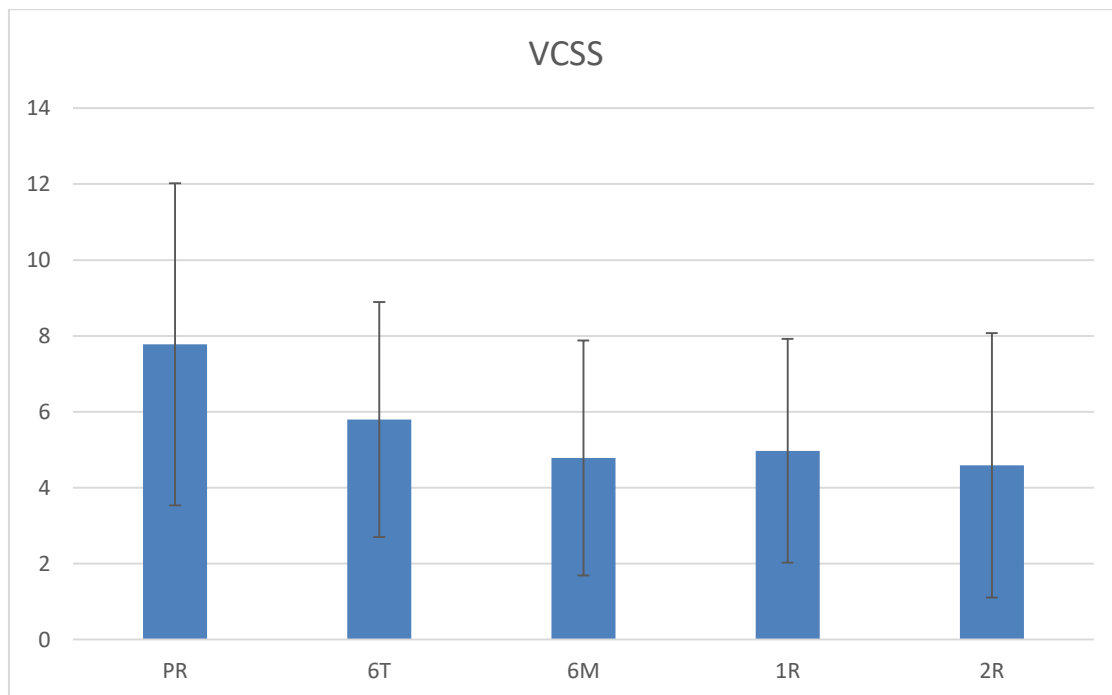
Všechny případy rekanalizace byly lokalizovány do oblasti junkce sapheny. Spočítali jsme průměrnou vzdálenost čela okluze sapheny od junkce s hlubokým systémem v intervalech: 6 měsíců, 1 rok a 2 roky. Průměrná hodnota byla 15 mm, 15 mm, 27 mm. Medián vzdálenosti byl 6 mm ve všech sledovaných intervalech. Maximální vzdálenost byla 170 mm, 180 mm a 300 mm v sledovaných intervalech.

U dvou ze tří rekanalizací se jednalo pouze o parciální zprůchodnění bez známek obtékání trombu.

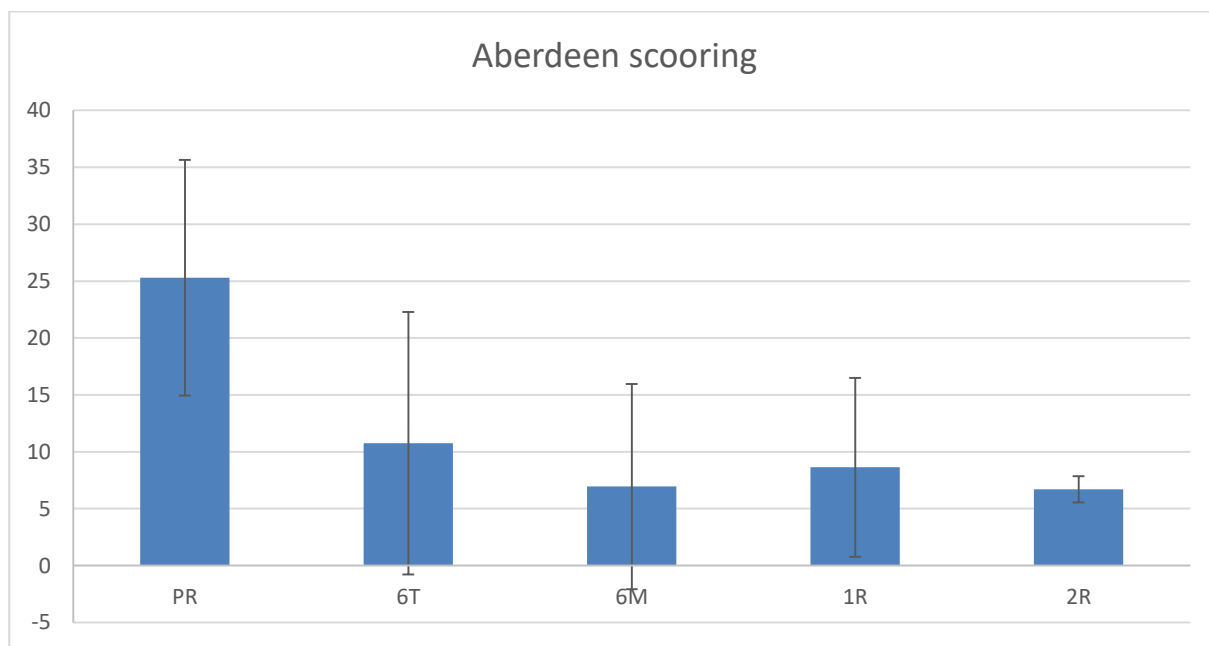
Kromě jedné končetiny s bezprostředním selháním metody, se klinický stav u všech ostatních podstatně zlepšil. Dvacet sedm končetin (48 %) vstupovalo do studie s bérčovým vředem, který anatomickou polohou odpovídal insuficienci ošetřovaného žilního kmene. U všech ošetřených pacientů s defektem jsme zaznamenali zhojení do 6 měsíců. Ve dvouletém sledování nedošlo ani u jednoho k recidivě ulcerace.

Porovnávali jsme vstupní hodnoty VCSS a AVVQ s výsledky ročního a dvouletého sledování. V obou případech došlo k významnému zlepšení na 5 % hladině významnosti (Graf 2 a 3).

Graf 2 Vývoj hodnocení podle Venous Clinical Severity Score (VCSS) v dvouletém sledování

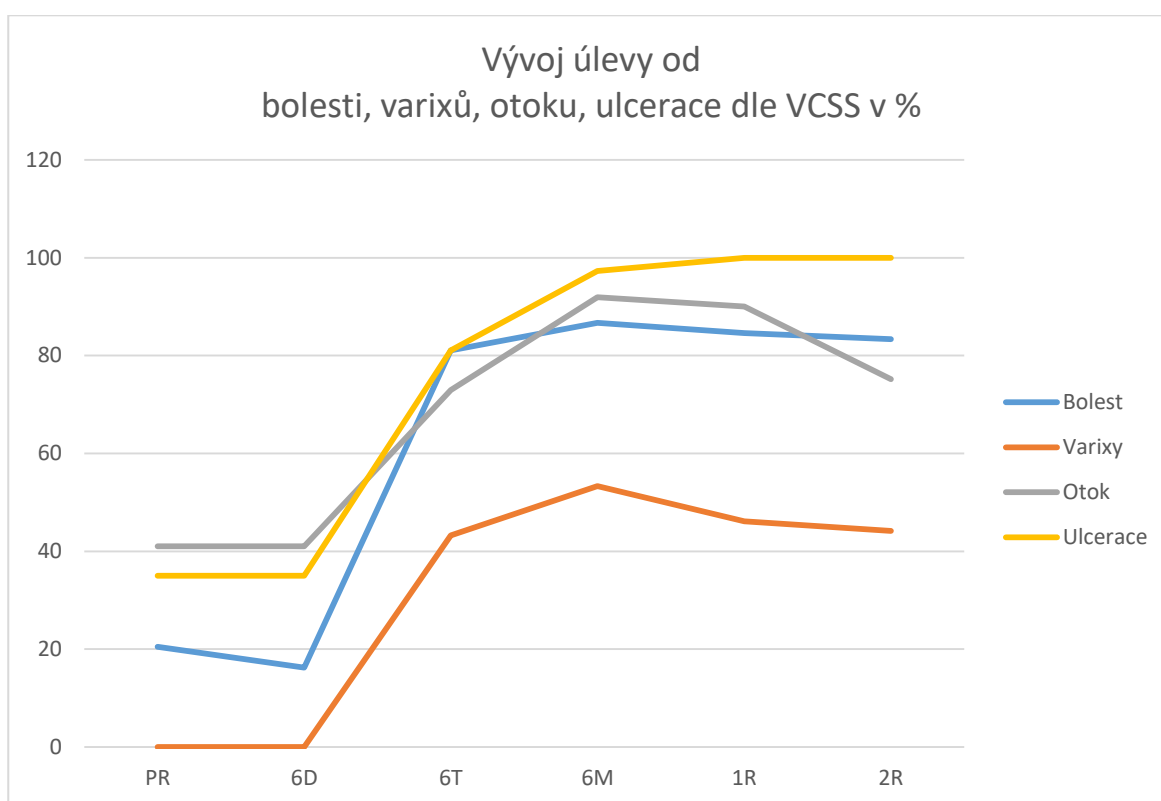


Graf 3 Vývoj hodnocení podle Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ) v dvouletém sledování



V rámci skórovacího systému VCSS jsme zaznamenali zhojení všech bérkových vředů do 6 měsíců od provedené léčby. Taktéž v ostatních klinických parametrech bolesti, otocích a výskytem varixů jsme zaznamenali podstatné zlepšení (Graf 4).

Graf 4 Úleva od bolesti, varixů, otoků, bérkového vředu v procentech ve dvouletém sledování



Více jak 50 % varixů regredovalo po ošetření do 6 měsíců. Průměrná hodnota výskytu varixů v VCSS skórování se změnila z vstupních 2,8 na 1,2 po 6 měsících. Po jednom roce se vyskytla recidiva varixů u 4 končetin. U dvou byla příčinou rekanalizace v oblasti junkce, u dalších dvou není bod insuficience jasný.

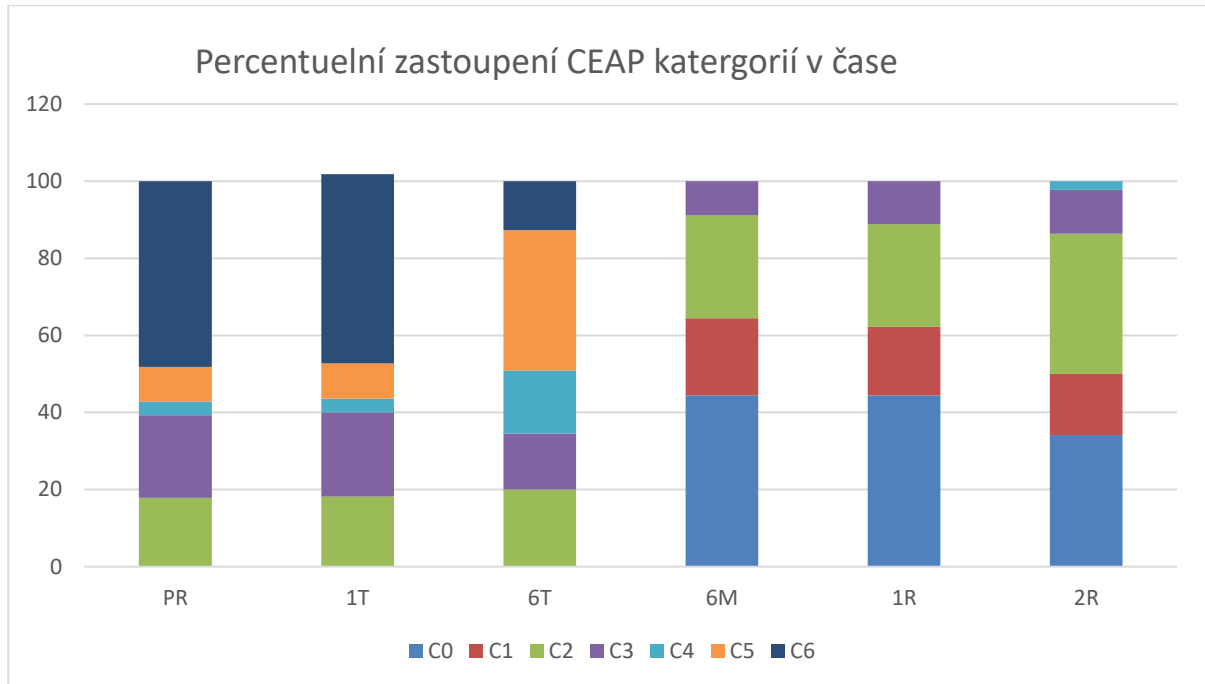
Ve skupině 38 VSM, sledovaných po dva roky, byl průměr žíly v oblasti junkce menší než 10 cm u 14 VSM, průměr mezi 10-20 mm mělo 16 VSM a 8 VSM mělo průměr mezi 20-30 mm. Rekanalizace delší než 5 cm se objevila po jednom pacientovi v každé skupině. Medián průměru malé sapheny byl 7,5 mm, minimum 5 mm maximum 9 mm.

Ze sedmnácti ošetřených VSP jich bylo po dvou letech zkontrolováno 15 a všechny byly úspěšně uzavřeny.

Bezprostřední selhání metody jsme zaznamenali v jednom případě (2 %). Nepodařilo se nám nasondovat VSP. Tento pacient byl z dalšího sledování ve studii vyloučen.

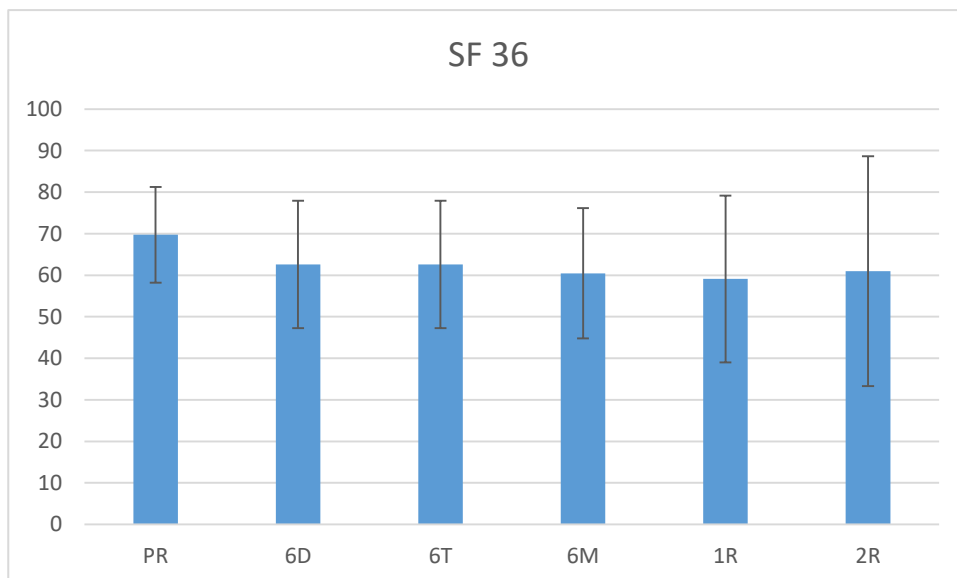
Struktura klasifikace klinického stavu znázorňuje významný posun k nižším hodnotám klasifikace CEAP (Graf 5).

Graf 5 Vývoj klinické klasifikace CEAP v dvouletém sledování



Hodnocení celkového fyzického a duševního stavu pacienta SF 36 prokázala zlepšení ve všech sledovaných intervalech proti výchozí hodnotě na 5 % hladině významnosti (Graf 6).

Graf 6 Vývoj hodnocení kvality života hodnoceno dotazníkem Small Form Health Survey (SF36) ve dvouletém sledování



2.3.6 *Komplikace*

Při hodnocení komplikací jsme se setkali u 15 % ošetřených končetin se zánětlivou reakcí. Objevila se obvykle 3. - 4. den po ošetření a trvala zhruba 7-10 dní. Lokální známky zánětu jako zarudnutí, otok, bolestivost, byly v 100 % lokalizovány na ošetřovaný úsek sapheny. Nezaznamenali jsme známky flebitidy varikózních přítoků. Ultrazvuk ukázal infiltraci, otok okolní tukové tkáně. Klinické projevy se výrazně zmírnily po té, co jsme během ošetření prováděli centrifugální masáž v místě aplikace a následně jsme doporučili pacientům aplikovat lokálně mast s nesteroidním antirevmatikem. Patnáct pacientů (30 %) si vzalo minimálně 1 tbl Ibalginu 200 mg (Ibuprofen) v 14 dnech po ošetření. V této skupině byla průměrná denní dávka 1,5 tbl. Nejvíce byla nesteroidní antirevmatika užívána 5-10 den po výkonu.

Ve dvou případech jsme sonografickou kontrolou zjistili prominenci trombu ve VSM do hlubokého žilního systému. Oba pacienti byli zaléčeni nízkomolekulárním Heparinem po dobu 6 týdnů a zkontrolováni cévním ultrazvukem. Kontrolní vyšetření již prominenci trombu neprokázalo. U těchto pacientů jsme nezaznamenali klinické projevy plicní embolie.

U jednoho pacienta se po ošetření objevily příznaky plicní embolie (PE). Pacient měl dráždivý kašel, bez expektorace, teploty přesahující 39 °C a námahovou dušnost. Plicní CT scan odhalil infarkt spodního segmentu pravé plíce. Pacientovi jsme podali nízkomolekulární Heparin a byl převeden na 5 měsíců na Warfarin (Warfarinum natricum). Obtíže byly jen přechodného charakteru a zcela se upravily do 3 týdnů. Kontrolní CT plic po dvou měsících ukázalo nerovné stíny odpovídající radiokontrastním embolům v dolním segmentu pravé plíce. Neobjevily se žádné známky plicního infarktu, hypoventilace nebo infiltrace. Jednalo se o jednoho z prvních pacientů. Příčinou byl únik drobné částičky Histoacrylu do žilního řečiště při nedostatečné kompresi v junkci a současně neadekvátním tlaku, při konečném proplachu katétru 5 % glukózou. Ošetřovaná VSM měla v průměru pouze 7 mm a paradoxně pravděpodobně nebyla schopna absorbovat nepřiměřený tlak při proplachu.

2.3.7 *Diskuze*

Endovaskulární techniky ošetření insuficientních kmenů jsou dnes ve vyspělém světě nejpoužívanějším způsobem ošetření křečových žil. Získaly si svoje postavení díky miniinvazivitě, ambulantnímu způsobu ošetření, rychlé rekonvalescenci, příznivému kosmetickému efektu a v neposlední řadě, díky dobrým dlouhodobým výsledkům. Přesto vzhledem k nutnosti lokálního znecitlivění, respektive tumescentní anestézii a riziku

poškození okolních struktur teplem, je na místě dále hledat metody ještě méně invazivní a bezpečnější.

Nejrozšířenější endovaskulární techniky endovaskulární laser a radiofrekvenční ablace mají za sebou téměř dvacetiletou historii. Výsledky jsou zdokumentovány na tisícovkách pacientů. Úspěšnost těchto technik se pohybuje v jednoročním sledování kolem 95 %. (Siribumrungwong *et al.*, 2012)(Rass, 2016). Obdobných výsledků dosáhla i mladší mechanochemická technika ClariVein (Rass, 2016).

Technika ošetření KYA lepidlem je poměrně mladá. Cílem studie bylo prokázat klinickou a anatomickou úspěšnost okluze insuficientní VSM a VSP modifikovanou technikou. Dále efektivitu při řešení příznaků chronické žilní nedostatečnosti a zejména hojení bércových vředů. Ukázalo se, že kompletní i případně nekompletní okluze zlepší klinické známky žilní nedostatečnosti.

K okluzi žilních kmenů se používá modifikovaný N2-butyl akrylát, v kterém se přísadami upravuje doba polymerace eventuálně elasticita a viskozita lepidla (Sun *et al.*, 2017). V naší klinické studii jsme takto upravená a komerčně vyráběná lepidla k dispozici neměli. Pokusili jsme se proto prakticky okamžité tuhnutí Histoacrylu prodloužit osvědčenou technikou s příměsí Lipiodolu. V poměru 1 díl Histoacrylu 4 díly Lipiodolu polymerizuje lepidlo během několika desítek vteřin a bezpečně do 5 minut. Při přípravě studie jsme se pokoušeli rovněž použít samotný Histoacryl, ale výsledek byl neuspokojivý, tak jsme od této techniky ustoupili. V našem souboru byli zastoupeni zejména pacienti s těžší formou žilní nedostatečnosti, věkově starší a s řadou komorbidit. Podařilo se nám ověřit, že ošetření žilních kmenů modifikovaným Histoacrylem, je pro tyto pacienty přijatelná a prakticky nezatěžující technika v situacích, kdy operační řešení by pro ně znamenalo zvýšené riziko.

Prvních deset končetin jsme ošetřili pod skiaskopickou kontrolou, abychom snížili riziko "learning curve". RTG kontrola ukázala nerovnoměrnou distribuci lepidla v žíle. Na základě tohoto zjištění jsme začali během aplikace provádět centrifugální masáž místa aplikace. Výsledkem bylo rovnoměrnější rozložení lepidla a snížení výskytu flebitidy. Nezaznamenali jsme vymasírování Histoacrylu do přítoků nebo perforátorů viz (Obrázek 14).

Při zahájení studie byly obavy z ošetřování širokých žil, ale ukázalo se, že jejich ošetření bylo ve výsledku jednodušší než ošetření žil s malým průměrem. Pro homogenní rozprostření lepicí směsi se jako klíčová se ukázala centrifugální masáž v průběhu aplikace.

Ověřili jsme si, že při správném postupu nejsme limitováni ani průměrem ošetřované žíly. V našem souboru byla průměrná hodnota šířky žíly 15,3 mm a medián ošetřovaných žil měl průměr 13 mm. Šíře ošetřované žíly nebyla rizikovým faktorem selhání metody.



Obrázek 14 Skiagrafie aplikace směsi Histoacryl + Lipiodol

Za povšimnutí stojí určitá diskrepance mezi příznivým klinickým nálezem a parciální rekanalizací, která se objevila u 3 ošetřených končetin. U pacientů s rekanalizací bez přítomnosti refluxu se žádné zhoršení jejich obtíží neobjevilo. Rozhodli jsme se proto

nereintervenovat a pouze je sledovat v ročních intervalech klinicky a sonograficky. Zhoršení klinických známek žilní nedostatečnosti se neobjevilo.

Kompletní vymizení varikózních žil z 50 % do 6 měsíců by nebylo přijatelné, pokud by hlavním cílem ošetření byla kosmetická indikace. Navzdory přítomnosti varikózních větví jsme zaznamenali snížení výskytu symptomů chronické žilní nedostatečnosti. Tam, kde nedošlo ke kompletní regresi varikózních větví, jsme zaznamenali jejich výrazné zmenšení. Tato skutečnost nastoluje otázku, zda je primární flebektomie u takovýchto pacientů indikována. Po jednom roce požádal pouze jeden pacient o dodatečnou flebektomii.

Podle protokolu o aplikaci VenaSealu se ponechávají varikózní větve 6 měsíců bez ošetření a vyčkává se, zda zkolabují a retrahují se. V našem protokolu jsme chtěli zjistit další vývoj varikózních žil, a proto jsme je ponechávali 1 rok bez případného ošetření. Ve dvou případech jsme prokázali souvislost se selháním metody.

Ověřili jsme si, že ošetření insuficientního kmene lze provést opakovaně a to i v případě, že po předchozím ošetření došlo k rekanalizaci. Úspěšně jsme uzavřeli Histoacrylem s Lipiodolem žílu, která byla po ročním sledování rekanalizovaná. Tento pacient byl dále ve studii počítán jako selhání metody.

Vzdálenost mezi čelem uzávěru sapheny a saphenofemorální junkcí by mohla být považována za rizikový faktor rekanalizace. U všech tří pacientů, u kterých došlo k anatomickému selhání, byla počáteční vzdálenost 20-30 mm. Na druhé straně u úspěšné skupiny byla tato vzdálenost nulová nebo maximálně do 10 mm.

Pro pacienty je rovněž příznivá nízká finanční náročnost, respektive materiálové náklady, pokud se nepoužijí komerční sety.

Vážnou komplikaci jsme měli jednu – plicní embolii (PE). V našem souboru to představuje 2 %. V literatuře se incidence výskytu PE pro různé typy operací křečových žil do 30 dnů po výkonu pohybuje v rozmezí 0,15 - 0,35 %, a v jednom roce 0,46-0,48 % (Barker *et al.*, 2017). V tomto srovnání jsou 2 % nepřijatelná. Na druhou stranu je nutné vzít v potaz velikost souboru a „learning curve“, vzhledem k tomu, že se jednalo o jednoho z našich prvních pacientů.

Otázkou do budoucna je chování akrylátu v ošetřené žíle. N2-butyl akrylát se vstřebává minimálně, což je podstatou jeho nízké toxicity. V místě aplikace setrvává několik let (Levrier *et al.*, 2003). Je nutné položit si otázku, zda nemůže v dlouhodobém horizontu tento tělu cizí

materiál vyvolat reakci organismu. V dostupné literatuře jsme takovou zmínku nenašli a ani v naší skupině se takový příznak neobjevil.

2.3.8 Závěr

Technika ošetření insuficientních žilních kmenů KYA je jednoduchou a účinnou metodou. Námi pozorovaná PE se vyskytla u jednoho z prvních pacientů a lze ji přičíst „learning curve“. Z ošetření pacienti jednoznačně profitovali. Prakticky u všech se zlepšily klinické známky žilní nedostatečnosti jako je bolest či otok. Z hlediska CEAP klasifikace se významně snížil podíl pacientů ve stadiu C3-C6. Všichni pacienti indikovaní k ošetření pro flordní bérkový vřed jej měli do 6 měsíců od ošetření zhojený. Výsledky jsou srovnatelné se současnými endovaskulárními metodami. Jedna vážná komplikace: PE, otvírá otázku bezpečnosti této techniky a její eventuální další modifikace.

2.4 Histopatologické změny žilní stěny po ošetření velké a malé sapheny N2-butyl akrylátem

2.4.1 Úvod

Jedním z aspektů, který je v odborné literatuře diskutován, je reakce cévní stěny na KYA u člověka. Histologické nálezy se omezují na výsledky reakce žilní stěny u zvířat. Reakce cévní stěny u člověka jsou známy jen u cévních malformací, jako je práce Cantera et al. (Canter *et al.*, 2002). Na tyto výsledky se ale nelze spolehnout, protože stěna malformované cévy nemusí reagovat stejně, jako stěna žilní. Navíc odběry byly prováděny opakovaně ze stejného místa a výsledek mohl být zkreslen hojením.

V této studii jsme chtěli prostřednictvím histologických vzorků, odebraných našim pacientům, zmapovat odezvu cévní stěny na N2-butyl akrylát (Histoacryl) v tříletém horizontu.

2.4.1.1.1.1 Metody

Odběr byl proveden u pacientů, kteří byli začleněni do studie ošetření VSM či VSP směsí Histoacrylu s Lipiodolem publikované v roce 2018 (Novotný *et al.*, 2018).

Na základě klinického a sonografického nálezu byli pacienti informováni o možnostech léčby a po podepsání informovaného souhlasu zařazení do studie ošetření insuficientní VSM a VSP směsí N2-butyl akrylátu, výrobku Histoacryl (BBraun) a Lipiodolu (Guerbet LLC) v poměru 1:4. Technika ošetření je uveden ve výše citované publikaci.

Pacientům byla navržena možnost poskytnout dobrovolně část ošetřené žíly k histologickému vyšetření za vědeckým účelem. Odběr byl proveden pouze pacientům, kteří po seznámení s důvodem a účelem odběru souhlasili a podepsali příslušný informovaný souhlas.

Byl proveden vždy jeden odběr u jednoho pacienta. Vzorky byly získány od pacientů v těchto intervalech po ošetření žilního kmene: 6 dní, 6 týdnů, 6 měsíců, 1 rok, 2 roky a 3 roky.

Vlastní odběr vzorku byl proveden po předchozím sonografickém vyšetření a zakreslení průběhu VSM. Kůže v místě odběru byla umrtvena 10-20 ml 1 % Trimecainu a pod peroperační kontrolou cévním ultrazvukem byl z drobné incize odebrán kompletní kus žíly cca. 5 mm délky včetně okolní tukové tkáně. K vyšetření byl použit přístroj Toshiba Aplio i700 se sondou PLT-705BT (lineární sonda s rozsahem frekvence 3-11 MHz a sonda PVI 475BT (i83C1, konvexní sonda s rozsahem 1-8 MHz).

Vzorek cévy byl okamžitě fixován v 10 % formolu a odeslán k histologickému vyšetření. Materiál byl standardně zpracován, z parafinových bloků byly nakrájeny řezy o tloušťce 3 – 4 mikrometry a byly nabarveny hematoxylinem-eozinem, trichromovým barvením a průkazem elastických vláken. V jednom případě byl doplněn imunohistochemický průkaz CD34 ke znázornění endotelu.

2.4.2 Výsledky

V odběru provedeném šest dní po aplikaci Histoacrylu byla zachycena dilatovaná céva. Asi čtvrtinu plochy průsvitu zaujímal nebarvící se cizí materiál, na který nasedal červený trombus. Zhruba třetina průsvitu cévy zůstala zachována (Obrázek 15). Trombus tvořily převážně nehemolyzované erythrocyty a dosud nejevily známky organizace. Stěna cévy byla rozšířena, s dilatací a překrvením vasa vasorum a aktivací stromálních buněk, bez floridní zánětlivé infiltrace. V doplněném imunohistochemickém průkazu CD34 jsme našli pozitivní aktivovaný endotel vasa vasorum. V reziduálním průsvitu cévy jsme endotel prokázali. Nebyla dosud zastižena ani iniciální rekanalizace trombu.

V odběru po šesti měsících od aplikace Histoacrylu s Lipiodolem jsme našli průsvit dilatované žíly vyplněn granulační tkání s výraznou obrovskobuněčnou reakcí centrovanou na nebarvící se cizí materiál (Obrázek 16). V granulační tkáni s již nečetnými kolabovanými cévami se nacházel středně intenzivní chronický zánětlivý infiltrát, který se nešířil na původní cévní stěnu. Vasa vasorum nebyly zmnoženy.

Céva odebraná rok po zalepení byla v řezu zastižena tangenciálně. Stěna cévy jevila známky sklerotických změn s okrsky zvýšené vaskularizace a s chronickými zánětlivými infiltráty. Průsvit byl vyplněn jizevnatou tkání s výraznou obrovskobuněčnou reakcí centrovanou na nebarvící se cizí materiál, obdobně jako v předchozím vzorku.

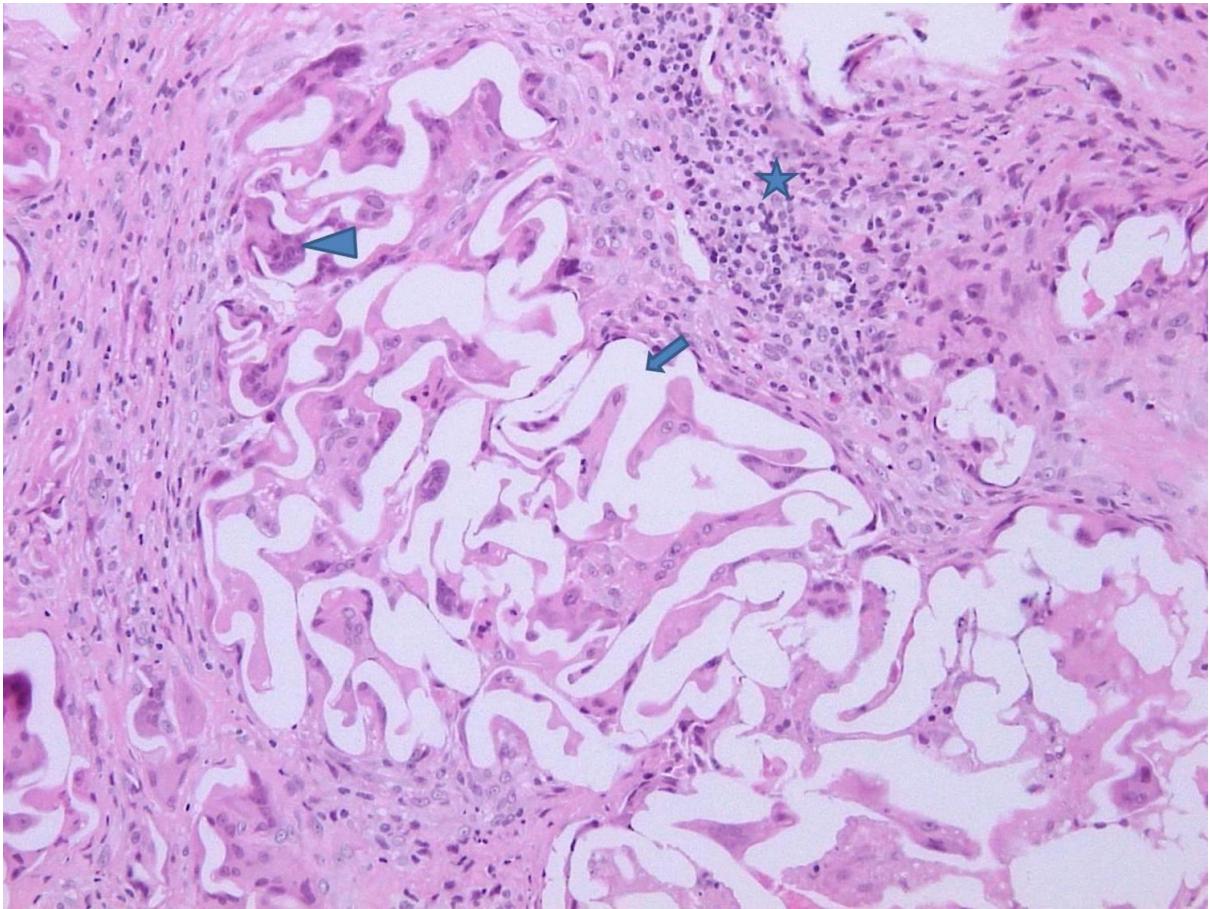
Dva roky po aplikaci Histoacrylu s Lipiodolem byl vzorek odebrané cévy prakticky obturován jizevnatou tkání s fokálně zastiženou mírnou obrovskobuněčnou reakcí centrovanou na nemnohý cizí materiál (Obrázek 17). Zobrazila se hematinová pigmentace žlutohnědé barvy. Zastižen byl úzký štěrbinovitý průsvit s endotelem přiměřeného vzhledu. Stěna cévy byla rozšířená, mírně sklerotická, bez zánětlivých změn (Obrázek 18), bez zmnožení vasa vasorum.

Tři roky po zalepení byla céva prakticky zcela obturována organizovaným trombem s několika endotelizovanými průsvity při částečné rekanalizaci, jejíž plocha nepřesáhla 10 % původního průsvitu (Obrázek 19). Cizí materiál ani obrovskobuněčnou reakci jsme

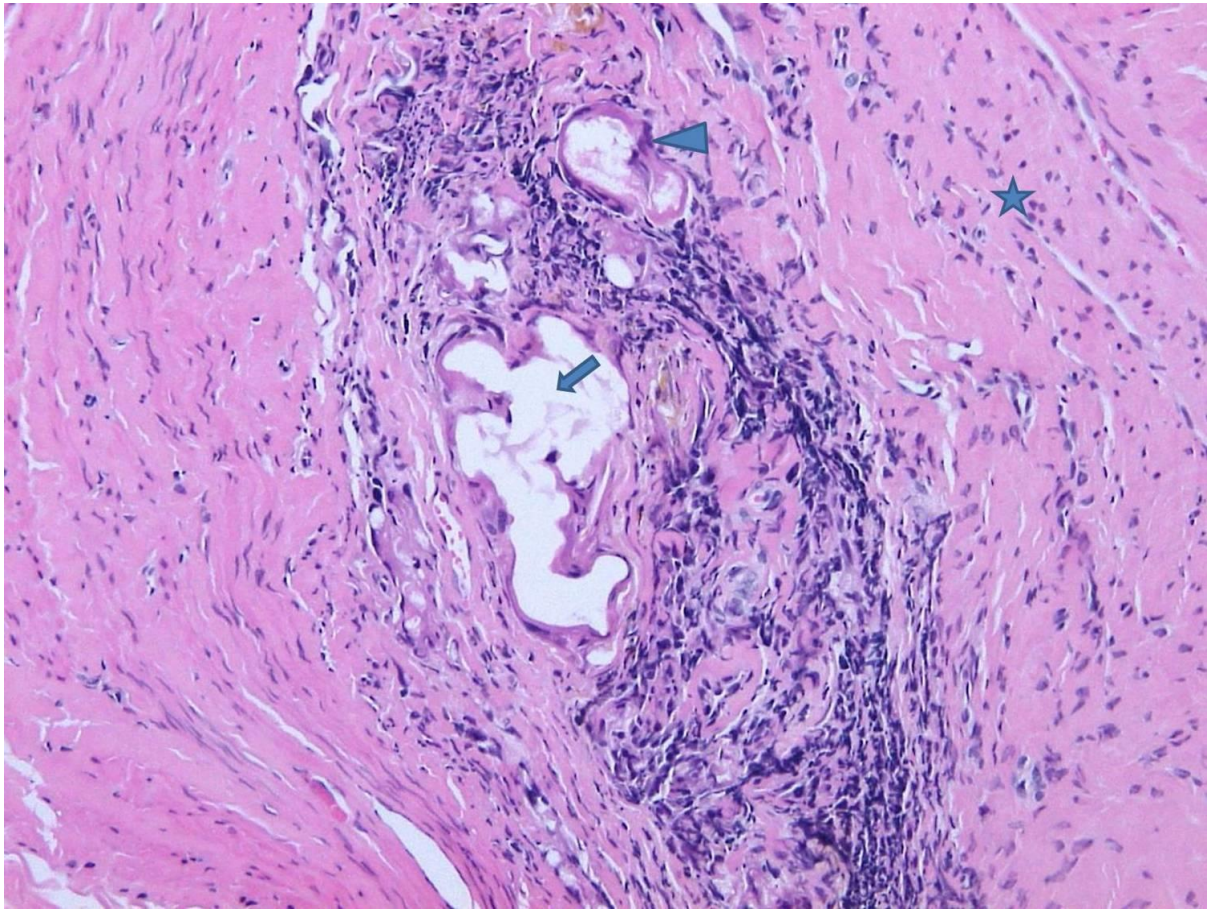
nezaznamenali. Cévní stěna se zobrazila mírně rozšířená, bez zánětu, bez zmnožení vasa vasorum.



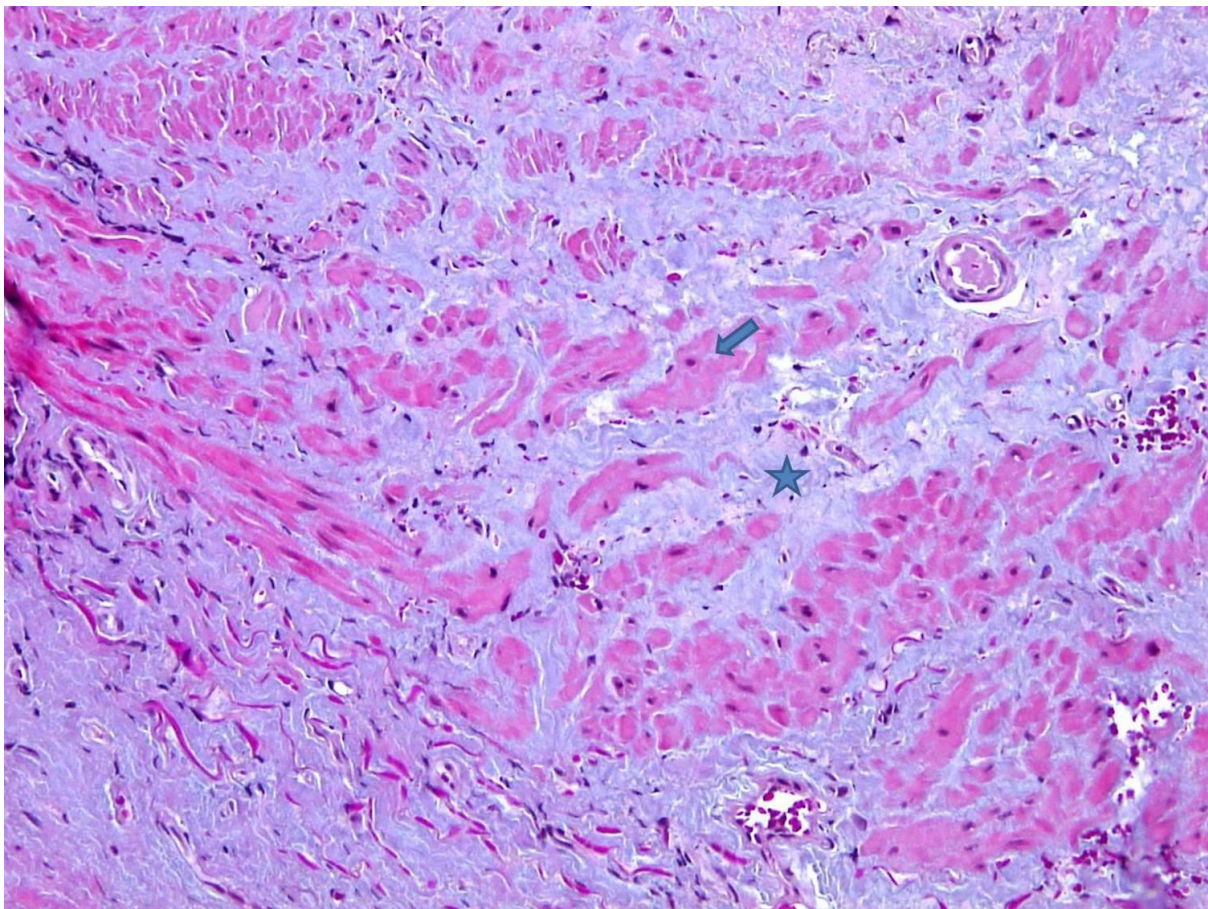
Obrázek 15 Šest dní po aplikaci. Céva je dilatovaná. V cévě je bezbarvý cizí materiál (šipka) a červený trombus (hlavička šipky). Přibližně jedna třetina lumen cévy je intaktní (hvězdička). Cévní stěna je ztlustělá s nerozvinutou zánětlivou infiltrací. Barveno Hematoxylin-eozinem, zvětšení 20x.



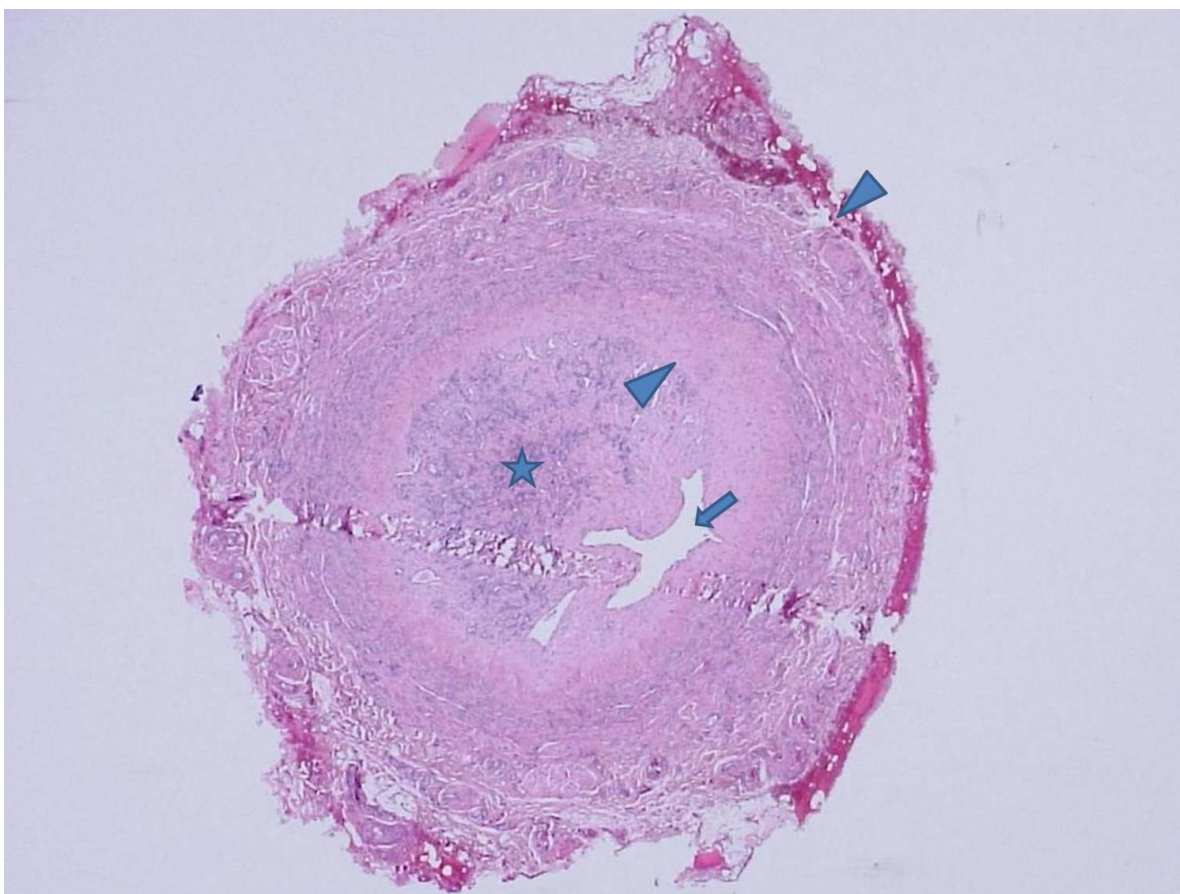
Obrázek 16 Šest měsíců po aplikaci. Lumen dilatované žíly je vyplněno granulomatózní tkání s vyjádřenou velkobuněčnou reakcí (hlavička šipky) soustředěnou na bezbarvý cizorodý materiál (šipka). Je jen mírně vyjádřena chronická zánětlivá infiltrace (hvězdička) nedosahující k cévní stěně. Barveno Hematoxylin-eozinem, zvětšení 200x



Obrázek 17 Dva roky po aplikaci. Céva je kompletně vyplněna jizevnatou tkání (hvězdička) jako pozůstatek organizovaného trombu. Objevuje se jen fokální velkobuněčná reakce soustředěná do míst sporadicky se vyskytujícího cizího materiálu. Je přítomna žluto-hnědá hematinová pigmentace. Barveno Hematoxylin-eozinem, zvětšení 200x



Obrázek 18 Dva roky po aplikaci. Ve ztlustělé cévní stěně je zvýšené množství modře zbarveného kolagenu (hvězdička) mezi červeně zbarvenými vlákny hladké svaloviny (šipka). Barveno Trichromem. Zvětšení 200x.



Obrázek 19 Tři roky po aplikaci. Céva je kompletně obturována organizovaným trombem (hvězdička). Jenom drobná část je rekanalizována (šipka). Tato oblast nepřesahuje 10% původního lumen. Není přítomen cizí materiál ani velkobuněčná reakce. Cévní stěna je ztlustělá (mezi hlavičkami šipek) bez přítomnosti zánětu nebo zmnožení vasa vasorum. Barveno Hematoxylin-eozinem, zvětšeno 20x.

2.4.3 Diskuse

Histologické vyšetření prokázalo v průsvitu cév Histoacryl s obrovskobuněčnou reakcí a nasedající trombózou, která postupně podléhala organizaci s jen parciální rekanalizací. Znamky vstřebávání Histoacrylu byly zastíženy po jednom roce od aplikace, po třech letech již cizí materiál nebyl v obturované cévě zastížen vůbec. Ani v prvním odběru provedeném již šest dní po aplikaci Histoacrylu nebyl přítomen akutní zánět s exsudací polymorfonukleárů. V rozmezí půl roku až dvou let byl zastížen různě intenzivní chronický zánět, který po třech letech zcela vymizel. Zánětlivé změny byly omezeny na organizující se trombus a

nepřestupovaly na cévní stěnu ani do perivaskulárních měkkých tkání. Pouze v iniciálním období byla zastižena aktivace endotelu a mírná dilatace s překrvením vasa vasorum, které v pozdějších odběrech nejevily žádné morfologické změny.

Přestože jsou kyanoakryláty poměrně hojně užívány v humánní medicíně, histopatologické studie se soustřeďují zejména na experimenty na zvířatech. Vyšetření humánních tkání, ať již z žijících jedinců nebo autopsie, jsou velmi sporadické. Dokladem reakce cévní stěny na KYA je práce Cantera (Canter *et al.*, 2002), ve které byly postupně v průběhu 6 měsíců odstraňovány části hemangiomu ošetřeného N2-butyl akrylátem. Po 48 hodinách od aplikace KYA došlo k akutní zánětlivé reakci tkání s výraznou exsudací polymorfonukleárních leukocytů. V našem materiálu, kdy jsme měli k dispozici odběr až po šesti dnech od aplikace Histoacrylu, však polymorfonukleární exsudace prokázána nebyla. Jak v diskutované práci, tak v našem vzorku byly cévy obturované cizím materiálem a nasedajícím trombem. Canter uvádí, že endotel a hladká svalovina cévní stěny byly potrhány a jevíly známky nekrózy. Naproti tomu v našem materiálu byla v akutním stádiu prokázána destrukce endotelu a jen mírné změny ve stěně cévy zejména spočívající v aktivaci endotelu a překrvení vasa vasorum. V citované práci byly měsíc po aplikaci KYA zřetelné známky chronické zánětlivé reakce a reakce na cizí těleso s přítomností obrovských buněk a polymorfonukleárů. KYA byl stále v tkáních přítomen. Po 6 měsících se v tkáních i cévách vyskytovaly známky obrovskobuněčné reakce na cizí těleso a cévní lakuny dříve vyplněné lepidlem nyní obsahovaly buňky chronického zánětu. Cévní stěna jevíla známky proliferace hladkých svalových buněk, v okolní tkáni se objevila neovaskularizace. Tyto změny jsme v našem materiálu nepozorovali. Je otázkou, zda jejich přítomnost nebyla vyvolána opakovanými odběry hemangiomu, zatímco my jsme měli k dispozici vždy do doby odběru intaktní tkáň. Iniciální úbytek cizího materiálu jsme pozorovali v odběru půl roku po aplikaci. Výrazný úbytek byl patrný po dvou letech a po třech letech jsme KYA v cévě neprokázali vůbec.

Na zvířecím modelu popsal reakci cévní stěny již v roce 1989 Kaufman *et al.* (Kaufmann, Fox and Deveikis, 1989). V prvních týdnech popsal reakci žilní stěny na N-2 butyl akrylát jako akutní zánětlivou odpověď. Objevily se i s částečné nekrotizace endotelu. Přibližně do jednoho měsíce je přítomna chronická granulomatózní vaskulitida. Závažnost a rozsah reakce je poměrně variabilní. Vnitřní elastická vrstva je často narušena nebo chybí. Je to spojeno

s migrací části lepidla do cévní stěny a perivaskulárního prostoru. Kromě toho se objevuje kolem zátek s lepidlem rekanalizace.

Rovněž Almeida et al. (Almeida *et al.*, 2011) sledoval histologický nález na zvířecím modelu. Dvěma prasatům byl aplikován modifikovaný KYA VenaSeal (Medtronic) do větvení povrchové epigastrické a abdominální rektální žíly. Po 60 dnech byla zvířata usmrcena a ošetřené žíly podrobeny histologickému vyšetření. Histologické změny odpovídaly zánětlivé reakci na cizí těleso. Byly pozorovány: uzávěr žíly, segmentální ztlustění a fibrotizace cévní stěny

Známky akutního zánětu v prvních týdnech, reakce na cizí těleso a tvorba granulomu v dalším období byly rovněž pozorovány v dříve publikovaných pracích (Wang, Cheng and Li, 2006)(Gupta *et al.*, 2009).

V naší práci, ani v dalších odborných publikacích jsme nezaznamenali poškození okolních tkání teplem vznikajícím během polymerace KYA. Termické poškození nervu nebo kůže bylo popsáno například po endovaskulárním ošetření žíly laserem (Sichlau and Ryu, 2004).

Velkým limitem práce je pouze 6 odebraných vzorků. Hlavním důvodem byla nedostupnost, respektive souhlas ošetřených pacientů s odběrem. I přes minimální počet vzorků je tato práce přínosná. V odborné literatuře nebyl zatím publikován žádný soubor humánních histologických nálezů po ošetření insuficientní VSM kyanoakrylátovým lepidlem.

2.4.4 Závěr

Histoacryl vyvolává v akutní fázi trombotickou reakci. Původní endotel je destruován, není přítomen výraznější zánět. V následujícím období nastupuje obrovskobuněčná reakce provázená jen mírným chronickým zánětem nešířícím se na stěnu cévní ani do okolí cévy. Trombus je organizován s minimální rekanalizací. Cizí materiál je postupně odbourán a po třech letech již není prokazatelný.

2.5 Testy pevnosti lepených spojů VSM

2.5.1 Úvod

Pro účely lepení (někdy označováno též embolizace) insuficientních žilních kmenů – VSM a VSP je používán upravený KYA, respektive N2-butyl akrylát. Důvodem je snaha o zlepšení jeho mechanochemických vlastností, tedy zvýšení viskozity a zpomalení polymerace.

Další a pro úspěšnost lepení zásadní vlastností použitého KYA je pevnost lepeného spoje.

V našem experimentu jsme porovnávali pevnost lepeného spoje upravených KYA s Histoacrylem (BBraun) neupraveným a Histoacrylem ve směsi s Lipiodolem (Guerbet LLC). Posledně jmenovanou směs jsme použili ve vlastním klinickém experimentu (Novotný *et al.*, 2018). Lepený spoj byl realizován přeplátováním.

Tuto část výzkumu jsme uskutečnili ve spolupráci s ing. Hynkem Chlupem CSc. z fakulty strojní, odbor biomechaniky ČVUT Praha.

2.5.2 Metody

2.5.2.1 Použitá céva – vena saphena magna (VSM)

Porovnávali jsme pevnost lepeného spoje plátováním vzorků VSM odebraných z lidských kadaverů. Celkem jsme použili žíly ze čtyř dárců, doba od úmrtí nepřesáhla 48 hodin. Odebrané vzorky byly propláchnuty a uloženy ve fyziologickém roztoku a převezeny zchlazeny na 8 °C na místo experimentu. Vlastní měření bylo provedeno ještě tentýž den.

Porovnávali jsme pevnost lepeného spoje Histoacrylem (BBraun), směs Histoacrylu (BBraun) a Lipiodol (Guerbet LLC) v poměru 1:4, přípravku VariClose (Biolas) a VenaSeal (Medtronic).

2.5.2.2 Použitá lepidla

HABB	Histoacryl
VAR	VariClose
VEN	VenaSeal
HABB_LIP	Histoacryl + Lipiodol, poměr 1/4 (objemových jednotek)

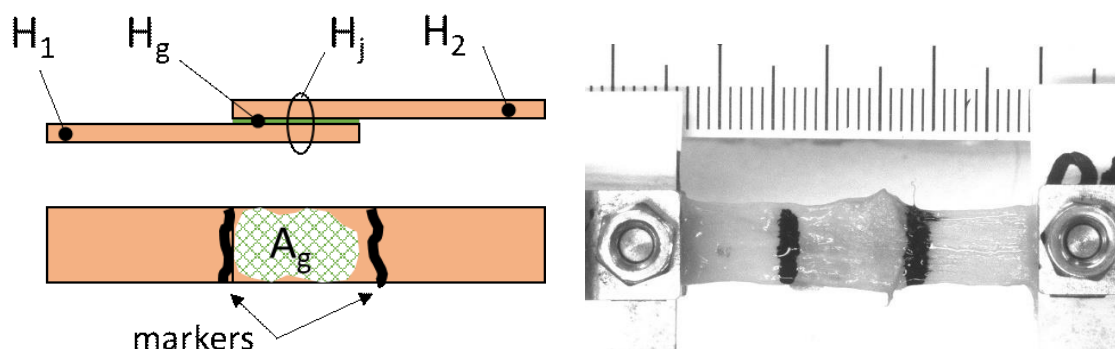
2.5.2.3 Postup při přípravě vzorků

Žíla byla podélně rozstřížena v celé délce a po té rozstříhána na cca. 3 cm dlouhé proužky. Ponechány ve fyziologickém roztoku v Petriho misce na ně byla nanášena kapka příslušného

lepidla pomocí kapátka. Ihned po aplikaci byl přiložen druhý proužek žíly a zatížen závažím 250 g. Takto byly slepené pláty ponechány 60 min (plus minus 10 min)

2.5.2.4 *Postup měření pevnosti spoje*

Pevnost lepeného spoje v tahu byla měřena na přístroji Zwick/Roell. U každého vzorku byla změřena tloušťka stěny VSM a tloušťka slepeného spoje, ze které byla odvozena orientační tloušťka vrstvy lepidla. Lepené spoje byly zatěžovány prostým tahem pomocí experimentálního biaxiálního systému Zwick/Roell, který byl využit jako uniaxiální. Pro každý vzorek byl získán záznam síly a posuvů značek umístěných na okraje spoje. Vzorek byl upnut v čelistech spojených se silovým senzorem a aktuátorem. Rychlost posuvu každého aktuátoru byla 0.05 mm/s. Vzorek byl tedy zatěžován rychlostí posuvu 0.1 mm/s. Hodnoty posuvu čelistí, posuvů značek na vzorku (markerů) a hodnoty sil byly snímány s frekvencí 20 Hz. Výsledná síla, zatěžující lepený spoje, byla vypočtena jako aritmetický průměr hodnot sil získaných na každé straně upnutí testovaného vzorku. Deformace lepeného spoje byla vypočtena z posuvů markerů. Plocha lepeného spoje byla získána analýzou fotografie spoje v softwaru NisElements. Fotografie lepeného spoje byla pořízena do protisvětla, tak se lepený spoj VSM stal částečně průsvitným a následně bylo možné detekovat hranici slepení. Při výpočtech smykového napětí bylo počítáno s reálnou detekovanou plochou slepeného spoje, ne s předpokládanou obdélníkovou (šířka spoje x délka spoje). Z mechanického testování byly získány charakteristiky smykové napětí – deformace. V těchto charakteristikách byl identifikován bod začátku porušování lepeného spoje „f“. Je charakterizován poklesem napětí (nebo síly) při narůstající deformaci. Za tímto bodem předpokládáme již trvalé rozlepování spoje a tím změnu velikosti slepené plochy, kterou nedokážeme kvantifikovat. V bodě počátku porušování byla odečtena velikost smykového napětí, velikost dosažené deformace, velikost síly, vypočtena hodnota deformační energie. Tyto veličiny charakterizovaly mechanickou odezvu lepeného spoje.



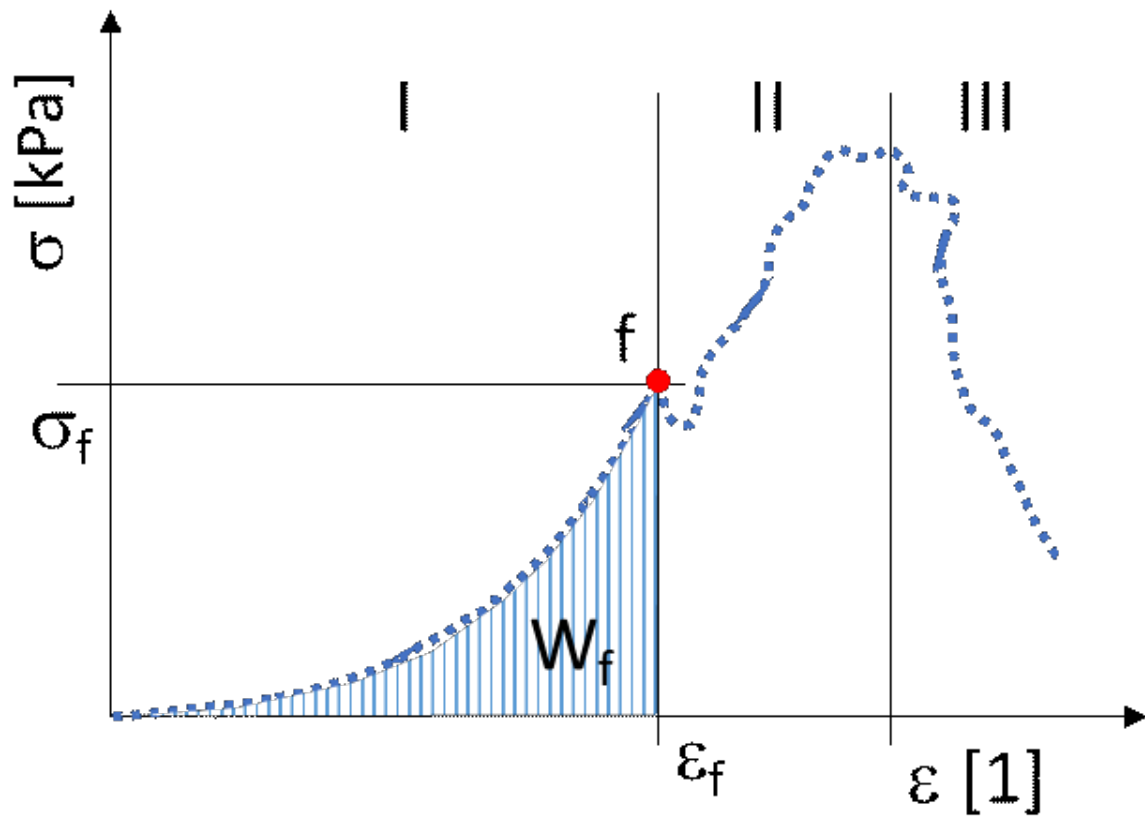
Obrázek 20 Schéma lepeného spoje, ukázka slepeného vzorku Vlevo: Schéma lepeného spoje přelátováním, kde: H_1 a H_2 – tloušťka stěny VSM, H_j – tloušťka lepeného spoje, H_g – tloušťka lepidla, A_g – plocha lepidla (lepeného spoje). Vpravo: Ukázka slepeného vzorku upnutého do čelistí testovacího stroje před testem. Na vzorku jsou vyznačené markery pro odečet posuvů optickým videoextenzometrem.

2.5.2.5 Statistické zpracování

Celkově bylo provedeno 42 platných experimentů ($HABB = 10$, $VAR = 11$, $VEN = 11$, $HABB_LIP = 11$). Z provedených experimentů byla za pomoci krabicových grafů identifikována odlehlá pozorování a tato byla vyřazena z dalšího zpracování experimentálních dat. Pro každý typ lepidla bylo finálně hodnoceno 8 testovaných vzorků. Celkově tedy 32 (4×8) experimentů ($HABB = 8$, $VAR = 8$, $VEN = 8$, $HABB_LIP = 8$).

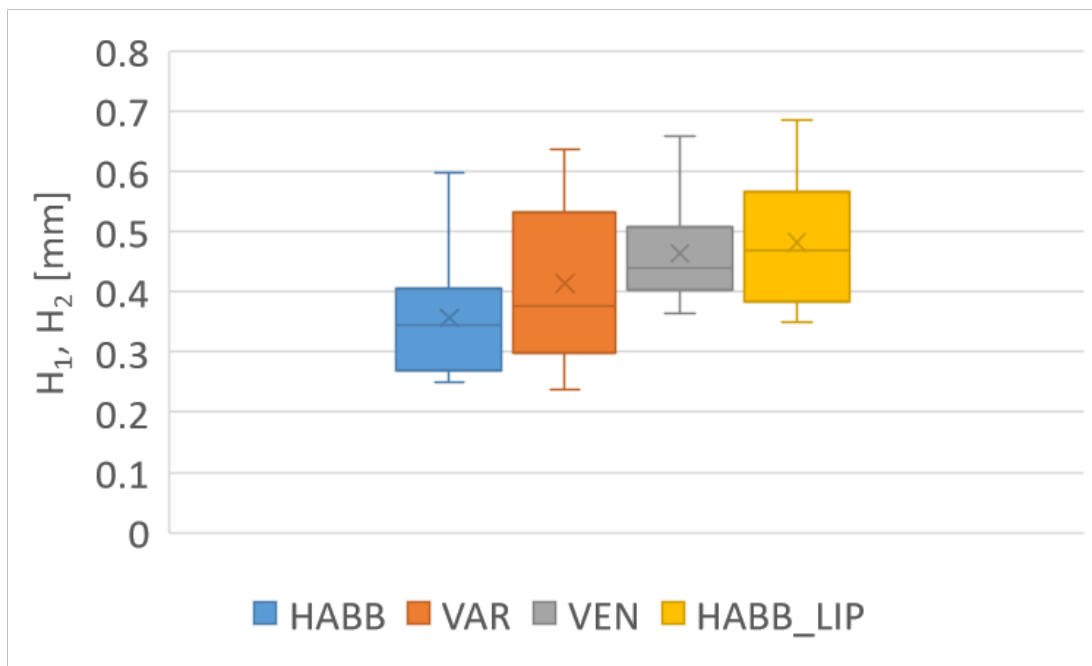
Získané hodnoty veličin (velikost smykového napětí, velikost dosažené deformace, velikost síly, vypočtena hodnota deformační energie a velikost slepené plochy), měřeno v počátku porušování lepeného spoje, byly statisticky analyzovány s ohledem na použitý typ lepidla. Pro tyto analýzy byla využita statistická metoda Anova - jeden faktor.

Prováděné analýzy testují nulovou hypotézu. Předpokladem je, že jednotlivé výběry pocházejí ze stejného základního rozdělení pravděpodobnosti a předpokládá se stejnost středních hodnot. Výsledná hodnota je porovnávána s alternativní hypotézou, která předpokládá, že základní rozdělení pravděpodobnosti není u všech výběrů stejné. Pro statistické testy byla zvolena standardní hladiny významnosti $\alpha = 0.05$.

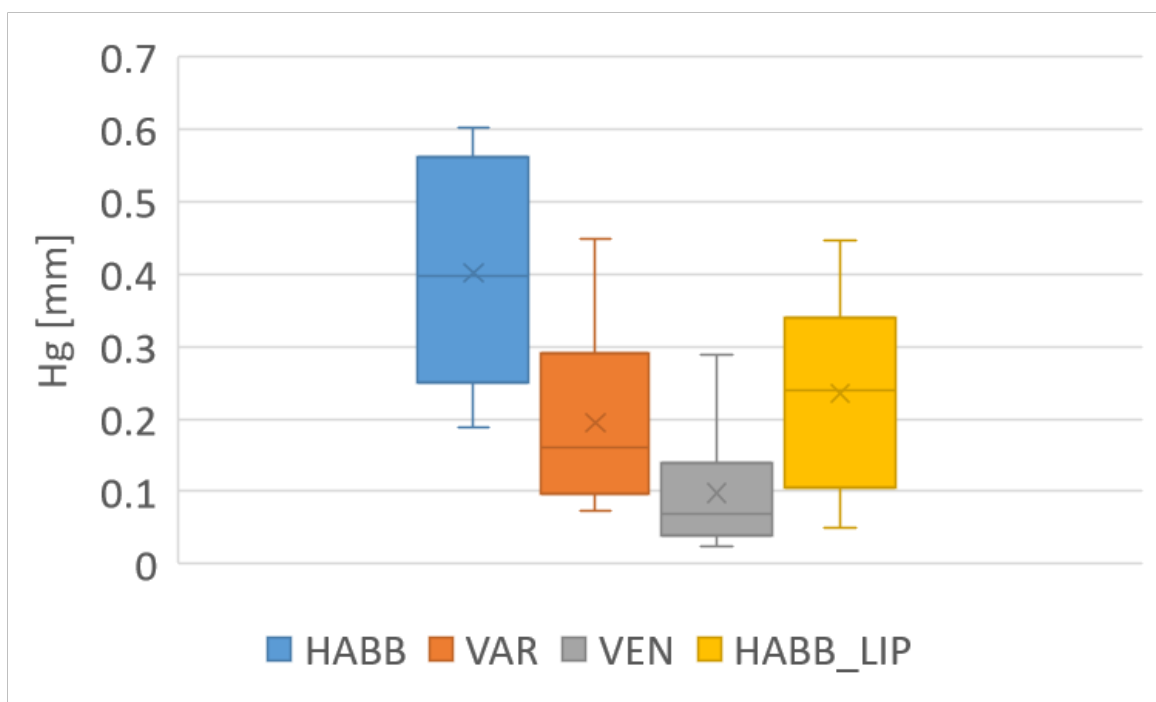


Obrázek 21 Schéma charakteristiky napětí-deformace lepeného spoje při tahové zkoušce. Schéma charakteristiky napětí-deformace lepeného spoje při tahové zkoušce, kde: oblast I – lepený spoj plně funkční, oblast II – oblast porušování spoje, oblast III – plné selhání spoje, f – bod počátku (iniciace) porušování lepeného spoje, σ_f – smykové napětí při počátku porušování, ϵ_f – deformace dosažená do počátku porušování, W_f – deformační energie do počátku porušování.

Graf 7 Tloušťka stěny VSM použité pro jednotlivé typy lepidel



Graf 8 Předpokládaná (vypočtená) tloušťka vrstvy lepidla



Tabulka 14 Výsledková tabulka statistické analýzy Anova - jeden faktor, pro tloušťku stěny VSM a tloušťku vrstvy lepidla s ohledem na použité typy lepidel.

Anova: jeden faktor	porovnávaná lepidla	F	hodnota p	F _{krit}
H ₁ , H ₂ [mm]	HABB, VAR, VEN, HABB_LIP	4.490	0.007	2.758
	VAR, VEN, HABB_LIP	1.773	0.181	3.204
H _g [mm]	HABB, VAR, VEN, HABB_LIP	6.993	0.001	2.947
	VAR, VEN, HABB_LIP	2.824	0.082	3.467

2.5.3 Výsledky

2.5.3.1 Výsledky a závěry – geometrie

Byly porovnány tloušťky stěn H₁, H₂ (Graf 7) u všech zkoušených lepených spojů, tj. pro typy lepidel HABB, VAR, VEN, HABB_LIP. Výsledky statistické analýzy Anova - jeden faktor (Tabulka 14) ukazují, že $F > F_{krit}$ a hodnota pravděpodobnosti $p < 0.05$ (0.007). Znamená to, že hodnoty tlouštěk stěny VSM použité pro testy jednotlivých lepidel jsou statisticky vzato rozdílné. Vyloučíme-li z pozorování typ lepidla HABB, potom $F < F_{krit}$ a $p > 0.05$ (0.181). To ukazuje na statistickou shodu středních hodnot tlouštěk stěn VSM při testech lepeného spoje lepidly VAR, VEN, HABB_LIP. Celkem bylo ke zkouškám použito VSM ze 4 dárců. Od dárce 1. a 2. byly získány jen malé kousky VSM. Lepidlo typu HABB bylo testováno jako první a při zkouškách byly použity vzorky VSM od 3 dárců. Při testech lepidla VAR byly použity vzorky VSM od 2 dárců a u lepidel VEN a HABB_LIP byly použity vzorky VSM od stejného dárce. Vzhledem k všeobecně známé variabilitě rozměrů VSM bylo možné očekávat získaný výsledek, prezentovaný také pomocí krabicových grafů (box plot) (Grafu 7).

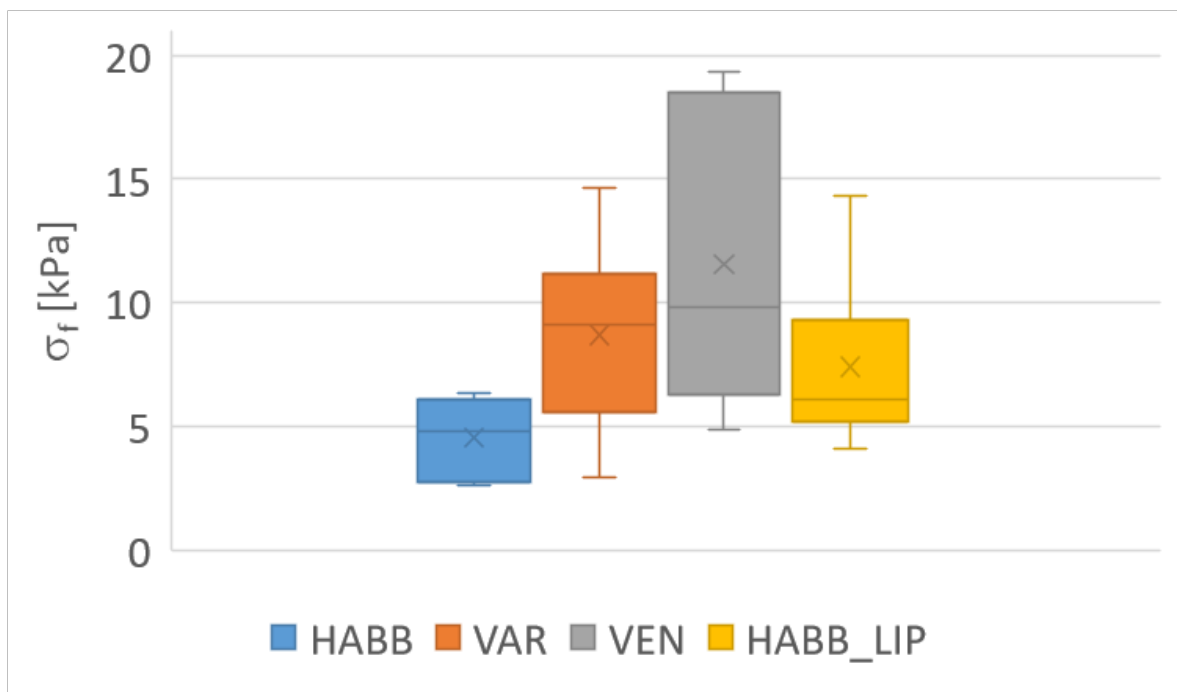
Předpokládaná tloušťka vrstvy lepidla pro jednotlivé typy lepidel byla také statisticky testována pomocí Anova - jeden faktor. Pokud byly uvažovány všechny typy lepidel (HABB, VAR, VEN, HABB_LIP), pak $F > F_{krit}$ a $p < 0.05$ (0.001), tzn., že střední hodnoty tloušťky lepidla jsou statisticky signifikantní, jsou rozdílné. Pokud z pozorování vyloučíme lepidlo typu HABB, pak dostáváme výsledek $F < F_{krit}$ a $p > 0.05$ (0.082), viz Tab. 1. Tloušťky vrstvy lepidla si jsou pro VAR, VEN, HABB_LIP statisticky podobné (Graf 8). Toto může souviset např.

s charakteristikou lepidla, jako je hustota nebo viskozita, nebo s cvikem (rutinou) aplikace dávky lepidla. Jak bylo řečeno HABB bylo zkoušeno jako první.

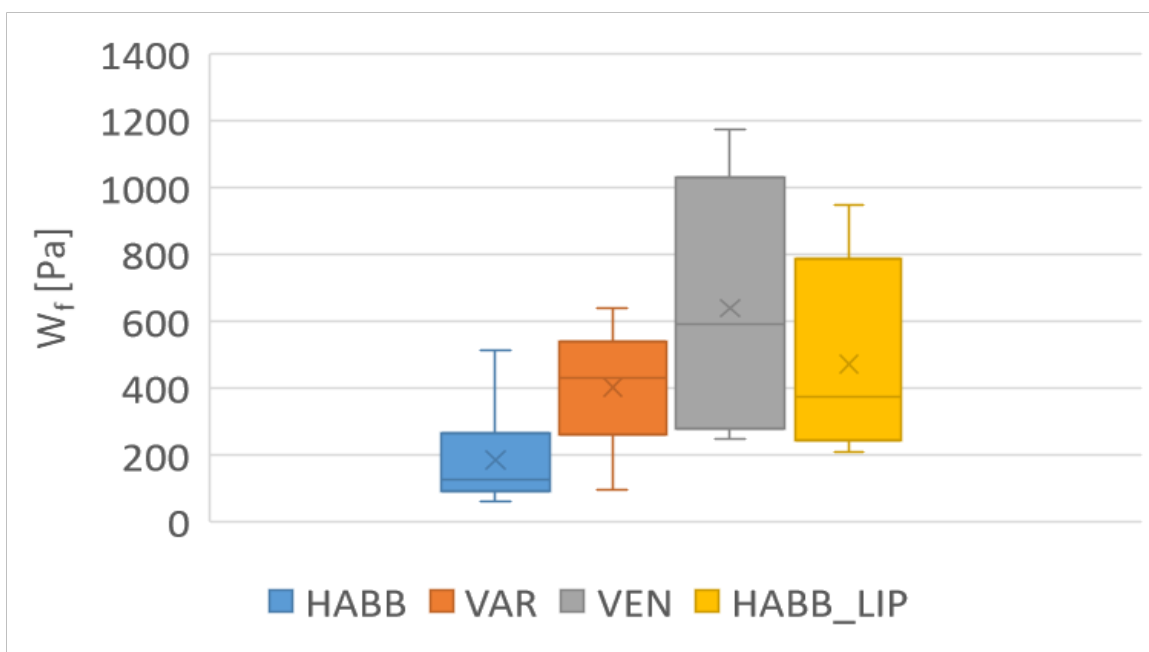
Důležitou informací je ale velikost činné slepené plochy. Je zde statisticky prokázáno, že střední velikost aktivní slepené plochy byla pro všechny lepidla statisticky stejná (Graf 12). Můžeme si proto jako poslední (orientační) veličinu, pro porovnání mechanických vlastností, tedy únosnosti, jednotlivých typů lepidel, dovolit zařadit přenášenou sílu.

2.5.4 Mechanické vlastnosti lepeného spoje

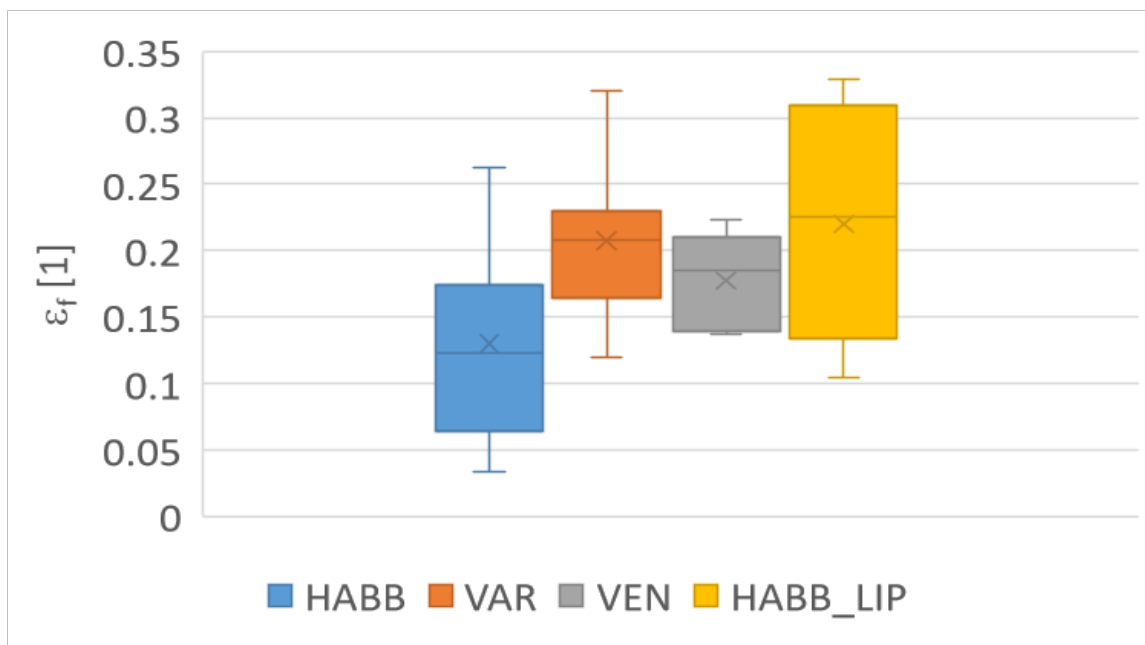
Graf 9 Smykové napětí při počátku porušování pro jednotlivé typy lepidel.



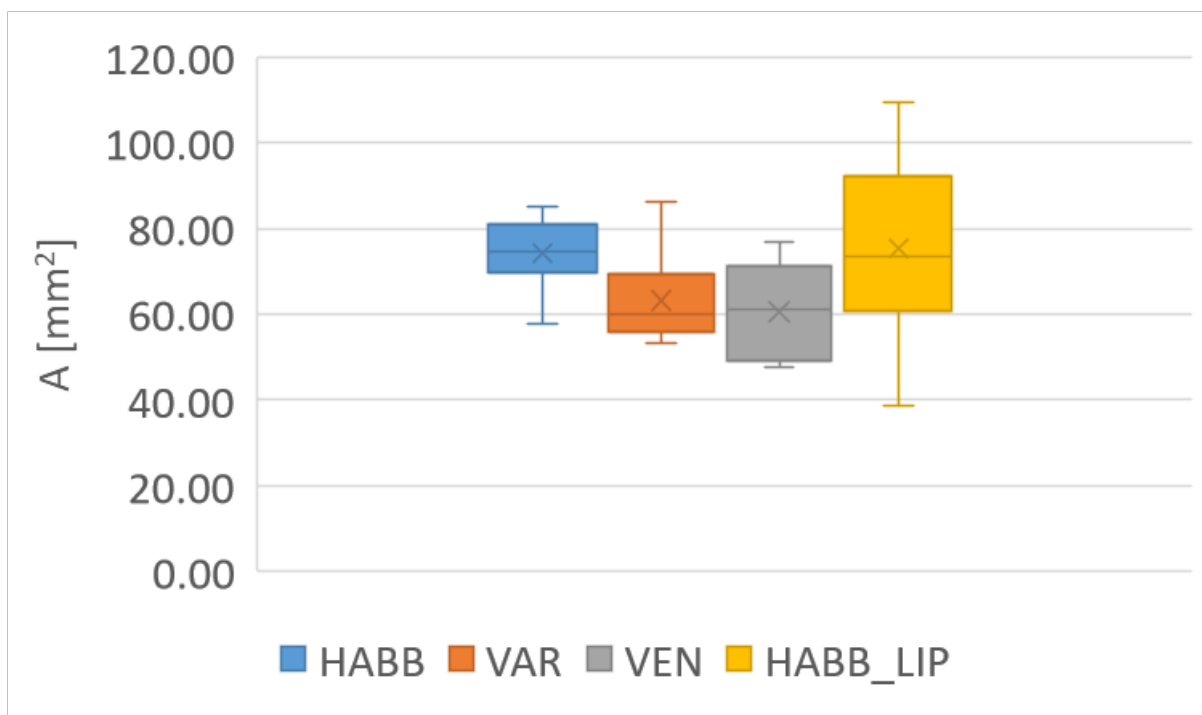
Graf 10 Deformační energie při počátku porušování pro jednotlivé typy lepidel.



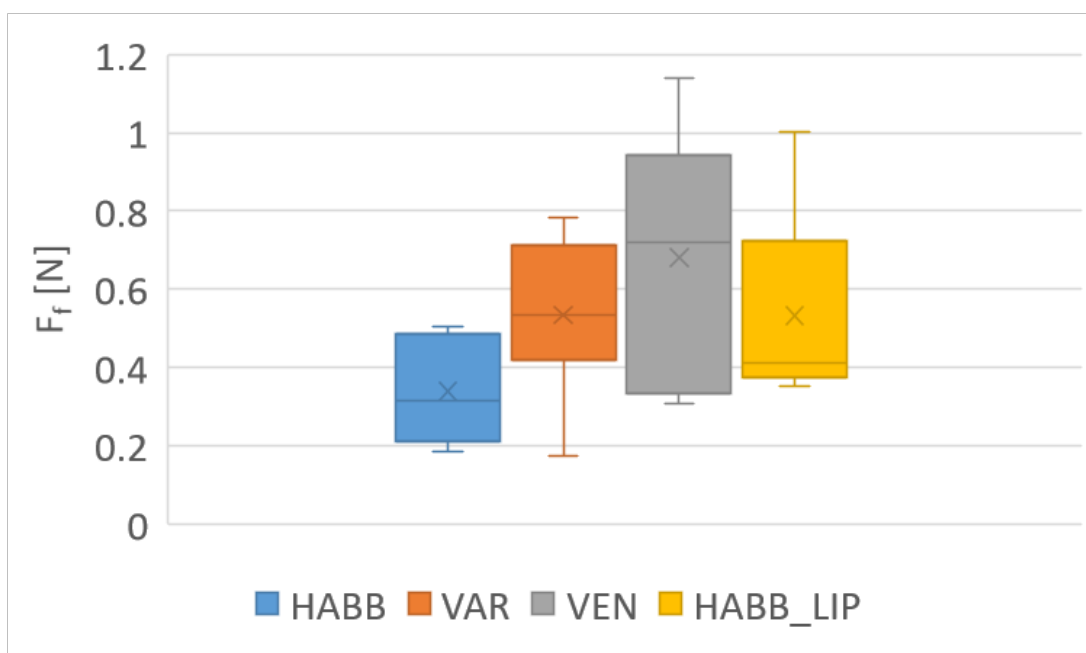
Graf 11 Deformace dosažená na počátku porušování pro jednotlivé typy.



Graf 12 Velikost aktivní slepené plochy pro jednotlivé typy lepidel.



Graf 13 Síla dosažená na počátku porušování pro jednotlivé typy lepidel.



2.5.4.1 Výsledky a závěry – mechanické vlastnosti (únosnost spoje)

Z prezentovaných Grafů 9,10,11,13 a Tabulky 15 je patrné, že při statistické analýze mechanických vlastností lepeného spoje reprezentovaných σ_f (smykové napětí při počátku porušování), W_f (deformační energie do počátku porušování), ϵ_f (deformace dosažená do

počátku porušování), pro typy lepidel HABB, VAR, VEN, HABB_LIP, má typ lepidla vliv na nosnost (soudržnost) lepeného spoje. Vyloučíme-li z pozorování lepidlo typu HABB, a testujeme lepidla VAR, VEN, HABB_LIP, pak docházíme ke zjištění, že na uváděné veličiny (σ_f , W_f , ε_f), tedy soudržnost lepeného spoje, nemá statisticky významný vliv typ lepidla (Graf 9,10,11,13 a Tabulka 15). Také se ukazuje, že typ lepidla, dokonce i HABB, nemá statisticky významný vliv na dosahovanou hodnotu síly na počátku porušování lepeného spoje (Graf 13 a Tabulka 15).

Tabulka 15 Výsledková tabulka statistické analýzy Anova - jeden faktor, pro vybrané veličiny charakterizující mechanické vlastnosti lepeného spoje s ohledem na použité typy lepidel

Anova: faktor	jeden	porovnávaná lepidla	F	hodnota p	F _{krit}
σ_f [kPa]		HABB, VAR, VEN, HABB_LIP	4.136	0.015	2.947
		VAR, VEN, HABB_LIP	1.718	0.204	3.467
W_f [Pa]		HABB, VAR, VEN, HABB_LIP	3.911	0.019	2.947
		VAR, VEN, HABB_LIP	1.336	0.284	3.467
ε_f [1]		HABB, VAR, VEN, HABB_LIP	2.965	0.049	2.947
		VAR, VEN, HABB_LIP	0.974	0.394	3.467
A [mm ²]		HABB, VAR, VEN, HABB_LIP	2.231	0.107	2.947
		VAR, VEN, HABB_LIP	2.002	0.160	3.467
F_f [N]		HABB, VAR, VEN, HABB_LIP	2.730	0.063	2.947
		VAR, VEN, HABB_LIP	0.826	0.452	3.467

2.5.5 Diskuse

Biokompatibilní lepidla získávají v nejrůznějších odvětvích chirurgie stále větší uplatnění. S tím roste i potřeba určit a zmapovat biomechanické vlastnosti těchto látek v souvislosti

s ošetřením nejrůznějších typů tkání. Zejména přilnavost a pevnost spoje tkáň- tkáň nebo tkáň-implantát.

Zajímavý závěr z provedených experimentů a zpracování výsledků je, že lepidlo typu HABB je nejméně únosné a lepidla typu VAR, VEN, HABB_LIP tvoří poměrně rovnocennou skupinu co do mechanické kvality lepeného spoje.

Z uvedených výsledků je zřejmé, že přidáním Lipiodolu do HABB v poměru 4:1, získáme biologické lepidlo srovnatelné s produkty VAR a VEN.

Námi naměřené výsledky svědčí pro malé rozdíly mezi použitými lepidly. Lze z toho vyvodit, že aditiva v našem případě Lipiodol, v případě VenaSealu a VariClose není aditivum známé (je součástí patentového tajemství) vlastnosti pevnosti lepidla ve smyku podstatně nemění. Lze se tedy domnívat, že námi použitá směs je pro ošetřování insuficientních kmenů z hlediska pevnosti lepeného spoje srovnatelná s komerčně vyráběnými akrylátovými lepidly. Při větším počtu pozorování, by se eventuální rozdíly či shody v mechanickém chování (údržnosti) lepeného spoje, velmi pravděpodobně projeví více a jednoznačněji.

Proč používat k lepení žilních kmenů právě kyanoakryláty?

Hlavním důvodem je pevnost lepeného spoje. V humánní medicíně jsou běžně používána lepidla na bázi fibrinu (Tisiel) nebo hydrogelů (Me Tro) nebo i adhezivních bílkovin (marine muscle adhesive extract). Nicméně při porovnávání mechanochemických vlastností je pevnost vazby na biologickou tkáň u KYA největší (García Páez *et al.*, 2004).

Podmínky vytvrzení lepidla byly stanoveny na základě literárních poznatků. K dostatečnému vytvrzení postačí řádově několik minut (Chen, 2018). V našem případě jsme uskutečnili polymerizaci lepidla ve vlhkém prostředí navozeném biologickým roztokem v Petriho misce při standardní pokojové teplotě 25 °C po dobu jedné hodiny. V literatuře je rovněž uváděno tzv. suché vytvrzení, kdy k polymeraci je využito vzdušné prostředí s teplotou 25 °C a vlhkostí 40 %. Při srovnání podmínek „vlhkého“ a „suchého“ vytvrzení lepidla včetně testování doby od 3 do 48 hodin, nejsou ve výsledcích smykové soudržnosti známky žádných rozdílů (Ninan *et al.*, 2003).

Pro hodnocení pevnosti lepidel jsou používány různé testy, které zkoumají zejména pevnost v tahu a pevnost ve smyku. Nebyl vypracován jednotný postup, který zaručoval srovnatelnost dat. V našem případě jsme použili test pevnosti v tahu, který jak se domníváme, byl pro účely zhodnocení pevnosti slepení insuficientních kmenů nejvhodnější a nejjednodušší. Vycházeli jsme ze standardů vytvořenými pro tyto účely ASTM (American

Society for Testing and Materials) F 2255-05, standardní testovací metoda pro pevnostní vlastnosti tkáňových lepidel v smykovém napětí (ASTM F2255-05, 2015).

Zvažovali jsme rovněž inflační test, kdy je žíla ponechána ve svém původním tvaru, jedna její část je nasunuta na inflátor a druhý konec slepený testovaným lepidlem. Vzhledem k možné variabilitě v rozměrech žíly, ale i tloušťce a pevnosti samotné cévní stěny, jsme dali přednost testu přeplátováním. Předpokládali jsme, že poskytne snazší hodnocení a výpočet pevnosti spoje, bez chyby dané variabilitou použité cévy.

2.5.6 Závěr

Z naměřených hodnot vyplývá, že pevnost lepených spojů námi použitých vzorků, je bez statisticky významných rozdílů. Směs Histoacryl s Lipiodolem, použitá v klinické části experimentu, je při srovnání s komerčně používanými lepidly, rovnocenná z hlediska pevnosti lepeného spoje.

2.6 Odpovědi na hypotézy a cíle práce

2.6.1 Zodpovězení hypotéz

H1. Úspěšnost ošetření žilních kmenů modifikovanou technikou směsí Histoacrylu s Lipiodolem je ve dvouletém sledování srovnatelná s běžně používanými miniinvazivními přístupy jako je endovaskulární laser, radiofrekvenční ablace a zalepení upraveným kyanoakrylátem typu VenaSeal nebo VariClose.

H2. Podařilo se prokázat, že pevnost lepeného spoje technikou plátování v tahu je srovnatelná pro námi použitou směsí Lipiodolu a Histoacrylu s upravenými kyanoakryláty typu VariClose a VenaSeal.

2.6.2 Zhodnocení vytyčených cílů práce

Ve všech třech bodech cílů práce se podařilo záměr realizovat a zodpovědět na položené otázky.

2.7 Závěry dizertační práce- získané poznatky

- Modifikovaná technika ošetření insuficientních žilních kmenů Histoacrylem ve směsi s Lipiodolem je jednoduchou a účinnou metodou.
- Z hlediska CEAP klasifikace se významně snížil podíl pacientů ve stadiu C3-C6. Všichni pacienti indikovaní k ošetření pro floridní bércový vřed jej měli do 6 měsíců od ošetření zhojený.
- Výsledky ošetření VSM a VSP modifikovanou technikou směsí Histoacrylu a Lipiodolu jsou srovnatelné se současnými endovaskulárními metodami.
- Aplikace směsi Histoacryl–Lipiodol představuje alternativní metodu s velmi dobrým výsledkem u rizikových pacientů stran celkové anestézie a klasického strippingu s přijatelnou ekonomickou náročností.
- Jedna vážná komplikace - plicní embolie - otvírá otázku bezpečnosti této techniky a její eventuální další modifikace.
- Kyanoakrylát vyvolává v akutní fázi trombotickou reakci, původní endotel je destruován, není přítomen výraznější zánět. V následujícím období nastupuje obrovskobuněčná reakce provázená jen mírným chronickým zánětem nešířícím se na stěnu cévní ani do okolí cévy. Trombus je organizován s minimální rekanalizací. Cizí materiál je postupně odbourán a po třech letech již není prokazatelný.
- Samostatné lepidlo typu Histoacryl je nejméně únosné a lepidla typu VariClose, VenaSeal, Histoacryl+Lipiodol tvoří poměrně rovnocennou skupinu co do mechanické kvality lepeného spoje.

3 Literatura

Ahmad, I., Ahmad, W. and Dingui, M. (2006) 'Prevention or reversal of deep venous insufficiency by aggressive treatment of superficial venous disease', *The American journal of surgery*. Elsevier, 191(1), pp. 33–38.

Almeida, J. I. *et al.* (2009) 'Radiofrequency Endovenous ClosureFAST versus Laser Ablation for the Treatment of Great Saphenous Reflux: A Multicenter, Single-blinded, Randomized Study (RECOVERY Study)', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(6), pp. 752–759. doi: 10.1016/j.jvir.2009.03.008.

Almeida, J. I. *et al.* (2011) 'Cyanoacrylate adhesive for the closure of truncal veins: 60-day swine model results', *Vascular and Endovascular Surgery*, 45(7), pp. 631–635. doi: 10.1177/1538574411413938.

Almeida, J. I. *et al.* (2013) 'First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence', *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 1(2), pp. 174–180. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.09.010.

Almeida, J. I. *et al.* (2015) 'Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence', *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 30(6), pp. 397–404. doi: 10.1177/0268355514532455.

Ardis AE (1940) 'Preparation of monomeric alkyl α -cyanoacrylates', *US Patent 2,467,926*.

ASTM F2255-05 (2015) 'ASTM F2255-05(2015), Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading, ASTM International',.

Barker, T. *et al.* (2017) 'Risk of venous thromboembolism following surgical treatment of superficial venous incompetence', *Vasa*, 46(6), pp. 484–489. doi: 10.1024/0301-1526/a000656.

Belcaro, Gianni *et al.* (1999) 'External Femoral Vein Valvuloplasty with Limited Anterior Plication (LAP): A 10-Year Randomized, Follow-up Study', *Angiology*, 50(7), pp. 531–536. doi: 10.1177/000331979905000702.

Bjoridal, R. (1970) 'Simultaneous pressure and flow recordings in varicose veins of the lower extremity. A haemodynamic study of venous dysfunction.', *Acta chirurgica Scandinavica*, 136(4), pp. 309–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5518325>.

Bone, C. (1999) 'Tratamiento endoluminal de las varices con laser de diodo. Estudio

preliminar', *Rev Patol Vasc*, pp. 35–46.

van den Bos, R. R. *et al.* (2011) 'Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins', *Journal of vascular surgery*. Elsevier, 53(1), pp. 181–186.

Bozkurt, A. K. and Yilmaz, M. F. (2016) 'A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency', *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 31(1_suppl), pp. 106–113. doi: 10.1177/0268355516632652.

Brand, F. N. *et al.* (1988) 'The Epidemiology of Varicose Veins: The Framingham Study', *American Journal of Preventive Medicine*, 4(2), pp. 96–101. doi: 10.1016/S0749-3797(18)31203-0.

Bravo-Osuna, I. *et al.* (2007) 'Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-poly(isobutyl cyanoacrylate) core-shell nanoparticles.', *Biomaterials*, 28(13), pp. 2233–43. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.01.005.

van den Bremer, J. and Moll, F. L. (2010) 'Historical Overview of Varicose Vein Surgery', *Annals of Vascular Surgery*, 24(3), pp. 426–432. doi: 10.1016/j.avsg.2009.07.035.

Breuninger, H. (2001) 'Cryostripping of the long saphenous vein with a percutaneously guided probe', *Dermatologic surgery*. Wiley Online Library, 27(6), pp. 545–548.

Çalık, E. S. *et al.* (2016) 'N-butyl cyanoacrylate in the treatment of venous insufficiency--the effect of embolisation with ablative polymerisation.', *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 45(3), pp. 241–6. doi: 10.1024/0301-1526/a000531.

Campbell WA and West, A. (1995) 'Duplex ultrasound audit of operative treatment of primary varicose veins', *Phlebology*, (Supplement 1), pp. 407–9.

Canter, H. I. *et al.* (2002) 'Tissue response to N-butyl-2-cyanoacrylate after percutaneous injection into cutaneous vascular lesions.', *Annals of plastic surgery*, 49(5), pp. 520–6. doi: 10.1097/01.SAP.0000015489.61205.86.

Cesarone, M. R. *et al.* (2002) "'Real" Epidemiology of Varicose Veins and Chronic Venous Diseases: The San Valentino Vascular Screening Project', *Angiology*, 53(2), pp. 119–130. doi: 10.1177/000331970205300201.

Chan, Y. C. *et al.* (2017) 'Predictors of Recanalization for Incompetent Great Saphenous Veins Treated with Cyanoacrylate Glue', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 28(5), pp. 665–671. doi: 10.1016/j.jvir.2017.01.011.

Chen, L. (2018) 'Adhesive Strength and Cytotoxicity of Surgical Adhesives for Vocal Fold

Wound Closure', (April).

Criqui, M. H. *et al.* (2007) 'Risk factors for chronic venous disease: the San Diego Population Study.', *Journal of vascular surgery*, 46(2), pp. 331–7. doi: 10.1016/j.jvs.2007.03.052.

Eekeren, R. R. J. P. van *et al.* (2011) 'Endovenous mechanochemical ablation of great saphenous vein incompetence using the ClariVein device: a safety study', *Journal of Endovascular Therapy*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 18(3), pp. 328–334.

Eklöf, B. *et al.* (2004) 'Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement', *Journal of vascular surgery*. Elsevier, 40(6), pp. 1248–1252.

Evans, C. J. *et al.* (1999) 'Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study', *Journal of Epidemiology & Community Health*, 53(3), pp. 149–153. doi: 10.1136/jech.53.3.149.

GarcíaPáez, J. M. *et al.* (2004) 'Comparative study of the mechanical behaviour of a cyanoacrylate and a bioadhesive.', *Journal of materials science. Materials in medicine*, 15(2), pp. 109–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330043>.

Gloviczki, P. *et al.* (1999) 'Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry', *Journal of vascular surgery*. Elsevier, 29(3), pp. 489–502.

Gloviczki, P. and Gloviczki, M. L. (2012) 'Guidelines for the Management of Varicose Veins', *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 27(1_suppl), pp. 2–9. doi: 10.1258/phleb.2012.012s28.

Gounis, M. J. *et al.* (2002) 'Effect of glacial acetic acid and ethiodized oil concentration on embolization with N-butyl 2-cyanoacrylate: an in vivo investigation.', *AJNR. American journal of neuroradiology*, 23(6), pp. 938–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063221>.

Gounis, M. J. *et al.* (no date) 'Effect of glacial acetic acid and ethiodized oil concentration on embolization with N-butyl 2-cyanoacrylate: an in vivo investigation.', *AJNR. American journal of neuroradiology*, 23(6), pp. 938–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063221>.

Gupta, K. *et al.* (2009) 'Embolization of Cyanoacrylate glue in systemic circulation in a case of hepatocellular carcinoma: An autopsy report', *Diagnostic Pathology*, 4(1), pp. 1–5. doi: 10.1186/1746-1596-4-45.

Hach, W. and V., H.-W. (1994) *Die Rezirkulationskreise der primären Varikosen, Die Rezirkulationskreise der primären Varikosen*. erlin,Heidelberg: Springer.

Han, M. G., Kim, S. and Liu, S. X. (2008) 'Synthesis and degradation behavior of poly(ethyl cyanoacrylate)', *Polymer Degradation and Stability*, 93(7), pp. 1243–1251. doi: 10.1016/j.polyimdegradstab.2008.04.012.

Hejhal, L., Firt, P. and Livora (1959) '[Endovascular electrocoagulation of superficial varices of leg].', *Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*, 38, pp. 418–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14400800>.

Hekmat, H. *et al.* (2007) 'Endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) obliteration of jejunal varices by using the double balloon enteroscope', *Gastrointestinal Endoscopy*, 65(2), pp. 350–352. doi: 10.1016/j.gie.2006.07.001.

Helmy ElKaffas, K., ElKashef, O. and ElBaz, W. (2011) 'Great Saphenous Vein Radiofrequency Ablation Versus Standard Stripping in the Management of Primary Varicose Veins-A Randomized Clinical Trial', *Angiology*, 62(1), pp. 49–54. doi: 10.1177/0003319710380680.

Hirsch, T. (2017) 'Varicose vein therapy and nerve lesions', *Vasa*, 46(2), pp. 96–100. doi: 10.1024/0301-1526/a000588.

Höjensgard, I. and H, S. (1952) 'Static and dynamic pressures in superficial and deep veins of the lower extremities in man.', *Acta Physiol Scand*, 27, pp. 49–67.

Kaufmann, J. C. E., Fox, A. J. and Deveikis, J. P. (1989) 'Substitute for IBCA in Interventional Neuroradiology : Time Studies', *american journal of Interventional Neuroradiology*, 10, pp. 777–786.

Khilnani, N. M. *et al.* (2010) 'Multi-society consensus quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity superficial venous insufficiency with endovenous thermal ablation from the Society of Interventional Radiology, Cardiovascular Interventional Radiological Society', *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 21(1), pp. 14–31. doi: 10.1016/j.jvir.2009.01.034.

Kistner, R. L., Eklof, B. and Masuda, E. M. (1996) 'Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification', in *Mayo Clinic Proceedings*, pp. 338–345.

Kritzinger, J. *et al.* (2013) 'Hepatic embolotherapy in interventional oncology: Technology, techniques, and applications', *Clinical Radiology*, 68(1), pp. 1–15. doi: 10.1016/j.crad.2012.06.112.

Lee, Y. J. *et al.* (2015) 'Enhanced biocompatibility and wound healing properties of biodegradable polymer-modified allyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive', *Materials Science and Engineering: C*, 51, pp. 43–50. doi: 10.1016/j.msec.2015.02.042.

Levrier, O. *et al.* (2003) 'Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). An experimental study in the swine.', *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*, 30(2), pp. 95–102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717295>.

Li, Y. J., Barthès-Biesel, D. and Salsac, A.-V. (2017) 'Polymerization kinetics of n-butyl cyanoacrylate glues used for vascular embolization', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 69, pp. 307–317. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.01.003.

Lim, C. S. and Davies, A. H. (2009) 'Pathogenesis of primary varicose veins', *British Journal of Surgery*, 96(11), pp. 1231–1242. doi: 10.1002/bjs.6798.

Lofgren, K., Ribisi, A. and Myers, T. (1958) 'An evaluation of stripping versus ligation of varicose veins.', *A M A Arch*, 76, pp. 310–316.

Maincent, P. *et al.* (1986) 'Disposition Kinetics and Oral Bioavailability of Vincamine-Loaded Polyalkyl Cyanoacrylate Nanoparticles', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(10), pp. 955–958. doi: 10.1002/jps.2600751009.

Makarova, N. P., Lurie, F. and Hmelniker, S. M. (2001) 'Does surgical correction of the superficial femoral vein valve change the course of varicose disease?', *Journal of Vascular Surgery*, 33(2), pp. 361–368. doi: 10.1067/mva.2001.110511.

Min, R. J. *et al.* (2001) 'Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Elsevier, 12(10), pp. 1167–1171.

Min, R. J. *et al.* (2012) 'Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results', *Phlebology*. SAGE Publications Sage UK: London, England, 27(8), pp. 398–403.

Navarro, L., Min, R. J. and Boné, C. (2001) 'Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins—preliminary observations using an 810 nm diode laser', *Dermatologic surgery*. Wiley Online Library, 27(2), pp. 117–122.

Ninan, L. *et al.* (2003) 'Adhesive strength of marine mussel extracts on porcine skin', *Biomaterials*, 24(22), pp. 4091–4099. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00257-6.

Novotný, K. (2014) *Ambulantní operace křečových žil*. Prague: Maxdorf.

Novotný, K. *et al.* (2018) 'Treating great and small saphenous vein insufficiency with

histoacryl in patients with symptomatic varicose veins and increased risk of surgery', *Vasa*, 47(5), pp. 416–424. doi: 10.1024/0301-1526/a000716.

O'Meara, S. *et al.* (2014) 'Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD003557.pub5.

Passman, M. A. *et al.* (2007) 'Combined endovenous ablation and transilluminated powered phlebectomy: is less invasive better?', *Vascular and endovascular surgery*. Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA, 41(1), pp. 41–47.

Pemble, L. (2007) 'Reversibility of pregnancy-induced changes in the superficial veins of the lower extremities', *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 22(2), pp. 60–64. doi: 10.1258/026835507780346196.

Perrot-Appianat, M. *et al.* (1995) 'Progesterone receptor expression in human saphenous veins.', *Circulation*, 92(10), pp. 2975–83. doi: 10.1161/circ.92.10.2975.

Pocard, M. (1997) '[Varicose veins and methods used to cut them: from the Ebers papyrus to Trendelenburg].', *Annales de chirurgie*, 51(7), pp. 710–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9501542>.

Pollak, J. S. and White, R. I. (2001) 'The use of cyanoacrylate adhesives in peripheral embolization.', *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 12(8), pp. 907–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487670>.

Proebstle, T. M. *et al.* (2008) 'Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: First clinical experience', *Journal of Vascular Surgery*, 47(1), pp. 151-156.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2007.08.056.

Proebstle, T. M. *et al.* (2015) 'The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins', *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. The Authors, 3(1), pp. 2–7. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.09.001.

Puglisi, B. (1989) 'L'Application du Laser Nd: YAG dans le Traitement du syndrome variqueux', *X Cong. Mond. UIP Strasbourg 1989*. Phlebologie, pp. 839–842.

Rass, K. (2016) 'Current clinical evidence on endovenous laser ablation (EVLA) from randomised trials', *Phlebologie*, 45(04), pp. 201–206. doi: 10.12687/phleb2317-4-2016.

Recek, C. (2006) 'Conception of the Venous Hemodynamics in the Lower Extremity', *Angiology*, (57), pp. 556–63.

Recek, C. and Hammerschlag, A. (1998) *What hemodynamic significance has the insufficiency of the femoral and popliteal veins?*, *Phlebologie*.

Ricci, S. and Caggiati, A. (1999) 'Does a Double Long Saphenous Vein Exist?', *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 14(2), pp. 59–64. doi: 10.1177/026835559901400205.

Scognamiglio, F. *et al.* (2016) 'Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications', *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 104(3), pp. 626–639. doi: 10.1002/jbm.b.33409.

Scott, T. E. *et al.* (1995) 'Risk factors for chronic venous insufficiency: A dual case-control study', *Journal of Vascular Surgery*, 22(5), pp. 622–628. doi: 10.1016/S0741-5214(95)70050-1.

Sichlau, M. J. and Ryu, R. K. (2004) 'Cutaneous Thermal Injury after Endovenous Laser Ablation of the Great Saphenous Vein', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 15(8), pp. 865–867. doi: 10.1097/01.RVI.0000136968.64870.07.

Siribumrungwong, B. *et al.* (2012) 'A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Endovenous Ablation and Surgical Intervention in Patients with Varicose Vein', *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 44(2), pp. 214–223. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.05.017.

Spiegel SM, Viñuela F, Goldwasser JM, Fox AJ, P. D. (1986) 'Adjusting the polymerization time of isobutyl-2 cyanoacrylate', *AJNR Am J Neuroradiol*, 7(1), pp. 109–12.

Subramonia, S. and Lees, T. (2010) 'Randomized clinical trial of radiofrequency ablation or conventional high ligation and stripping for great saphenous varicose veins', *British Journal of Surgery*, 97(3), pp. 328–336. doi: 10.1002/bjs.6867.

Suga, T. *et al.* (2002) 'Actual Behaviour of N-Butyl-2-Cyanoacrylate (Histoacryl) in a Blood Vessel: A Model of the Varix', *Endoscopy*, 34(1), pp. 73–77. doi: 10.1055/s-2002-19384.

Sun, J. J. *et al.* (2017) 'Mechanochemical Ablation for Treatment of Truncal Venous Insufficiency: A Review of the Current Literature', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 28(10), pp. 1422–1431. doi: 10.1016/j.jvir.2017.07.002.

Timperman, P. E. (2005) 'Prospective Evaluation of Higher Energy Great Saphenous Vein Endovenous Laser Treatment', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 16(6), pp. 791–794. doi: 10.1097/01.RVI.0000165044.41012.C8.

Upadhyay, A. P. *et al.* (2005) 'Cortical blindness and acute myocardial infarction following injection of bleeding gastric varices with cyanoacrylate glue.', *Endoscopy*, 37(10), p. 1034. doi: 10.1055/s-2005-870211.

Walsh, J. C. *et al.* (1994) 'Femoral venous reflux abolished by greater saphenous vein

stripping', *Annals of vascular surgery*. Elsevier, 8(6), pp. 566–570.

Wang, Y. M., Cheng, L. F. and Li, N. (2006) 'Histopathological study of vascular changes after intra-arterial and intravenous injection of N-butyl-2-cyanoacrylate.', *Chinese journal of digestive diseases*, 7(3), pp. 175–9. doi: 10.1111/j.1443-9573.2006.00264.x.

Wienert, J. and Bethge, M. (2018) '[Work-Related Medical Rehabilitation in Cancer Rehabilitation - Short-Term Results from a Cluster-Randomized Multicenter-Trial].', *Die Rehabilitation*. doi: 10.1055/a-0604-0157.

WOODWARD, S. C. *et al.* (1965) 'HISTOTOXICITY OF CYANOACRYLATE TISSUE ADHESIVE IN THE RAT.', *Annals of surgery*, 162, pp. 113–22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14308782>.

4 Přílohy

1. Novotny K, Rocek M, Padr R, Pavlik R, Polovincák M, Adla T, et al. Treating great and small saphenous vein insufficiency with histoacryl in patients with symptomatic varicose veins and increased risk of surgery. *Vasa - Eur J Vasc Med*. 2018;47(5). **Cited 2 times. (IF= 1,21)**

2. Novotny K, Campr V. Histopathological changes to the vascular wall after treatment of great saphenous veins using n-butyl-2-cyanoacrylate. *Vasa* 2019 May 7;1–6. **(IF= 1,21)**

3. Povolení etické komise: No: EK- 1638/14