

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością żylną w dobie COVID-19 i ryzyko zakrzepowe – wskazówki dotyczące leczenia zachowawczego chorych wynikające z podstaw patofizjologii

Patients with chronic venous insufficiency in the times of COVID-19 and the risk of thrombus formation – suggestions on conservative treatment of such patients based on the principles of pathophysiology

Wkład autorów:

A – Projekt badań
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Analiza literatury
G – Zbieranie funduszy

Zbigniew Krasiński^{1ADE}, Aleksandra Krasińska^{2AD}, Szymon Markiewicz^{1EF}, Maciej Zieliński^{1FC}

¹Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrznej, Angiologii i Flebologii, Instytut Chirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasiński

²Katedra i Klinika Okulistyki, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki

Historia artykułu: Otrzymano: 15.03.2021 Zaakceptowano: 26.04.2021 Opublikowano: 27.04.2021

STRESZCZENIE: Obecne ograniczenia w leczeniu operacyjnym, a także ograniczenia dotyczące aktywności zawodowej i sportowej związane z pandemią COVID-19, nakazują szukanie rozwiązań w postępowaniu terapeutycznym dla olbrzymiej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością żylną (ang. *chronic venous insufficiency*; CVI). Dla zrozumienia zasad farmakoterapii tej jednostki chorobowej autorzy posłużyli się danymi dotyczącymi epidemiologii oraz patofizjologii CVI. Przytoczyli też najnowsze dane dotyczące leków wenoaktywnych i zaleceń, których należy przestrzegać. Syntetycznie podsumowali dane z piśmiennictwa oparte na EBM (ang. *evidence-based medicine*). Ma to być odpowiedź na pytanie: jak postępować w czasie pandemii z chorymi, którzy mają żylaki lub – szerzej – przewlekłą niewydolność żylną?

SŁOWA KLUCZOWE: COVID-19, farmakoterapia, przewlekła niewydolność żylna, żylaki

ABSTRACT: The current limitations of surgical treatment, as well as restrictions on professional and sport activities related to COVID-19 pandemic require seeking therapeutic solutions for the vast population of patients with chronic venous insufficiency (CVI, chronic venous insufficiency). To understand the principles of pharmacotherapy of this disease, the authors used data related to epidemiology and pathophysiology of CVI. They provided the latest data on venoactive drugs and recommendations that should be followed and summarized the literature based on the EBM. The article should provide the answer to the question of how to deal with patients with varicose veins or, more broadly, chronic venous insufficiency during the pandemic.

KEYWORDS: COVID-19, CVI, pharmacotherapy, varicose veins

WYKAZ SKRÓTÓW

ACCP – ang. *American College of Chest Physicians*

BMI – wskaźnik masy ciała

CVI – przewlekła niewydolność żylna

EBM – medycyna oparta na faktach

NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne

PTS – zespół pozakrzepowy

VADs – leki o działaniu wenoaktywnym

VCSS – ang. *Venous Clinical Severity Score*

VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

VV – żylaki

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

ZŻG – zakrzepica żył głębokich

ŻKD – żylaki kończyn dolnych

WPROWADZENIE

Na początku 2020 r. świat obiegła informacja o wybuchu epidemii w Chinach, spowodowanej nowym koronawirusem (ang. *Severe*

acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2). Strach przed zakażeniem wynika przede wszystkim z zakresu pandemii, dużej wirulentności patogenu, ale również wiąże się z niewiedzą i niedoinformowaniem środowiska lekarskiego, a zwłaszcza tego, które nie jest na co dzień związane z chorobami zakaźnymi [1]. Dziś już wiadomo, że konsekwencje pojawienia się tej choroby dla naszego zdrowia i życia są bardzo duże. U chorych obserwuje się nasilenie objawów związanych z przewlekłą niewydolnością żylną. U wielu pacjentów w przebiegu COVID-19 stwierdza się zakrzepicę żył głębokich. Jednym z czynników ryzyka żylnych chorób zatorowo-zakrzepowej (ang. *venous thrombo-embolism*; VTE) są żylaki kończyn dolnych (ŻKD), co znajduje odzwierciedlenie chociażby w chirurgicznej skali oceny ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych Capriniego. Obecnie wytyczne *American College of Surgeons dotyczące COVID-19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care* nie zalecają operowania ŻKD [2]. Powstaje więc pytanie, jak postępować w dobie pandemii z chorymi, którzy mają żylaki lub – szerzej – przewlekłą niewydolność żylną? Dla zrozumienia całości zagadnienia należy odnieść się do podstaw badań naukowych dotyczących przewlekłej niewydolności żylnych (ang. *chronic venous insufficiency*; CVI) i VTE.

Tab. I. Klasyfikacja przewlekłej niewydolności żyłnej – CAEP [10] – zmodyfikowana.

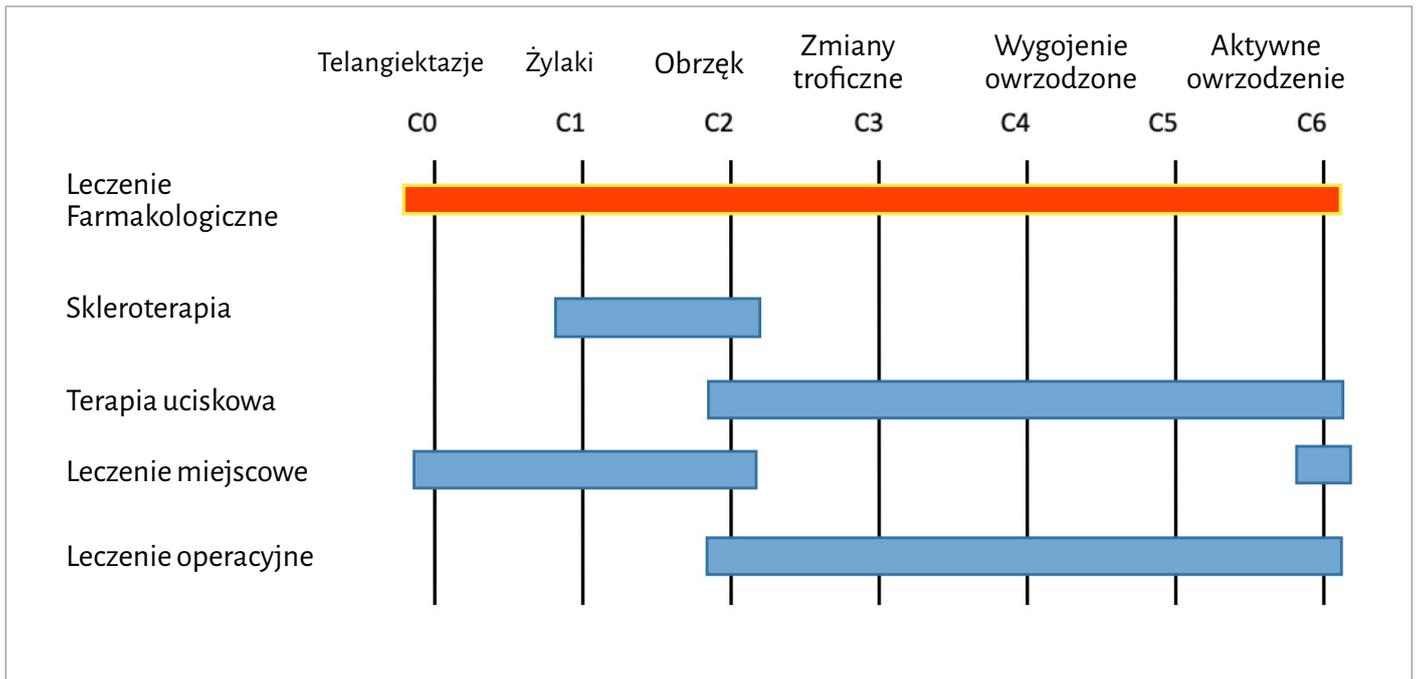
KLASYFIKACJA KLINICZNA (C)	
C ₀	bez objawów przedmiotowych choroby żył
C ₁	teleangiektazje lub żyły siatkowate
C ₂	żylak
C ₃	obrzęk
C _{4a}	hiperpigmentacja skóry lub wyprysk
C _{4b}	<i>lipodermatosclerosis</i> lub zanik biały
C ₅	wygojone owrzodzenie żyłne
C ₆	czynne owrzodzenie żyłne
S	Dodanie „S” w indeksie dolnym do ww. oznacza obecność objawów podmiotowych, takich jak: ból, tkliwość, uczucie ciasnoty, podrażnienie skóry, uczucie ciężkości, skurcze mięśni i inne objawy mogące wiązać się z chorobą żył.
A	Dodanie „A” w indeksie dolnym do ww. oznacza, że nie ma objawów podmiotowych.
ETIOLOGIA (E)	
E _c	wrodzona
E _p	pierwotna
E _s	wtórna (pozakrzepowa)
E _n	przyczyna żylna nieznana
LOKALIZACJA ANATOMICZNA (A)	
A _s	żyły powierzchowne
A _p	żyły przesywające (perforatory)
A _d	żyły głębokie
A _n	lokalizacja nieokreślona
PATOFIZJOLOGIA (P)	
P _r	refluks
P _o	zamknięcie
P _{r,o}	refluks i zamknięcie
P _n	bez refluksu i zamknięcia

ETIOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYŁNEJ I WYNIKAJĄCE Z TEGO WSKAZÓWKI TERAPEUTYCZNE W LECZENIU ZACHOWAWCZYM

Przewlekła niewydolność żylna to szerokie spektrum chorób żył – od teleangiektazji (pajęczków) i żył siatkowych, poprzez żylaki (ang. *varicose veins*; VV), obrzęki kończyn dolnych, do bardzo poważnych i zaawansowanych form zaburzeń żylnych, w tym owrzodzeń. CVI obejmuje objawy, takie jak: przebarwienia skóry, egzema, *lipodermatosclerosis*, *atrophie blanche* z wygojonymi lub czynnymi owrzodzeniami. Objawy związane z CVI są bardzo rozpowszechnione i mają duży wpływ zarówno na indywidualny stan zdrowia pacjenta, jak i cały system opieki zdrowotnej. ŻKD występują u około 5–30% dorosłej populacji, chociaż w różnych doniesieniach odsetek ten sięga od 1% aż do 70% [3]. Występowanie VV jest częstsze w krajach uprzemysłowionych. Chorobowość (liczba przypadków stwierdzanych w danym okresie) dotycząca CVI waha się znacząco w różnych publikacjach.

W badaniu autorstwa Framingham roczna zachorowalność na ŻKD wynosiła 2,6% wśród kobiet i 1,9% wśród mężczyzn [4]. Prospektywne badanie potwierdziło występowanie ŻKD u 19% mężczyzn i 25% kobiet [5]. W innych badaniach zmiany skórne w przebiegu CVI odnotowano u 3% mężczyzn i 3,7% kobiet, a chorobowość niezależnie od płci znacznie wzrastała z wiekiem i wynosiła w grupie osób w wieku 30–39 lat dla kobiet 1,8% (wzrastając do 20,7% powyżej 70. R.ż.), a dla mężczyzn – 1,1% (wzrastając do 24,2% powyżej 70. r.ż.) [6–8].

Najczęściej omawianą i najlepiej zbadaną postacią kliniczną CVI są VV kończyn dolnych. Od 1994 r. w ocenie przewlekłych chorób żył używa się klasyfikacji CAEP (*clinical signs* – objawy kliniczne, *anatomic distribution* – położenie anatomiczne, *etiologic classification* – klasyfikacja etiologiczna, *patophysiological dysfunction* – zaburzenia patofizjologiczne) (Tab. I.). Uwzględnia się w niej objawy kliniczne w skali punktowej od 0 do 6, w której teleangiektazje i żyły siateczkowate stanowią pierwszy stopień zaawansowania klinicznego, natomiast żylaki stopień drugi.



Ryc. 1. Schemat przedstawiający rodzaj zalecanego leczenia w zależności od zaawansowania przewlekłej niewydolności żylniej.

W powszechnie przyjętym podziale odróżnia się: (1) żylaki pierwotne (95%), występujące przy prawidłowym stanie żył głębokich, i (2) wtórne (5%), które są następstwem niewydolności żył głębokich przeszywających lub przetok tętniczo-żylnych [9, 10].

Na podstawie badań klinicznych i epidemiologicznych poznano czynniki ryzyka CVI, do których należą: starszy wiek, ciąża, otyłość, predyspozycje genetyczne, ograniczenie ruchu, przewlekłe stanie lub siedzenie, zaparcia. Za istotny czynnik ryzyka zawsze uważano płeć żeńską, choć najnowsze badania wskazują, że w krajach uprzemysłowionych różnice te zacierają się. Inne behawioralne czynniki, takie jak: palenie tytoniu, aktywność fizyczna, dieta uboga w błonnik, również mogą mieć znaczenie [7]. Najbardziej zaawansowaną postać CVI – owrzodzenie żylnie goleni (czynne lub wygojone) – stwierdza się u około 1% dorosłej populacji. Czynniki ryzyka rozwoju owrzodzeń żylnych goleni pierwszorazowo są owrzodzenia w wywiadzie rodzinnym u matki, aktywność fizyczna lub przebyta zakrzepica żył głębokich (ZZG).

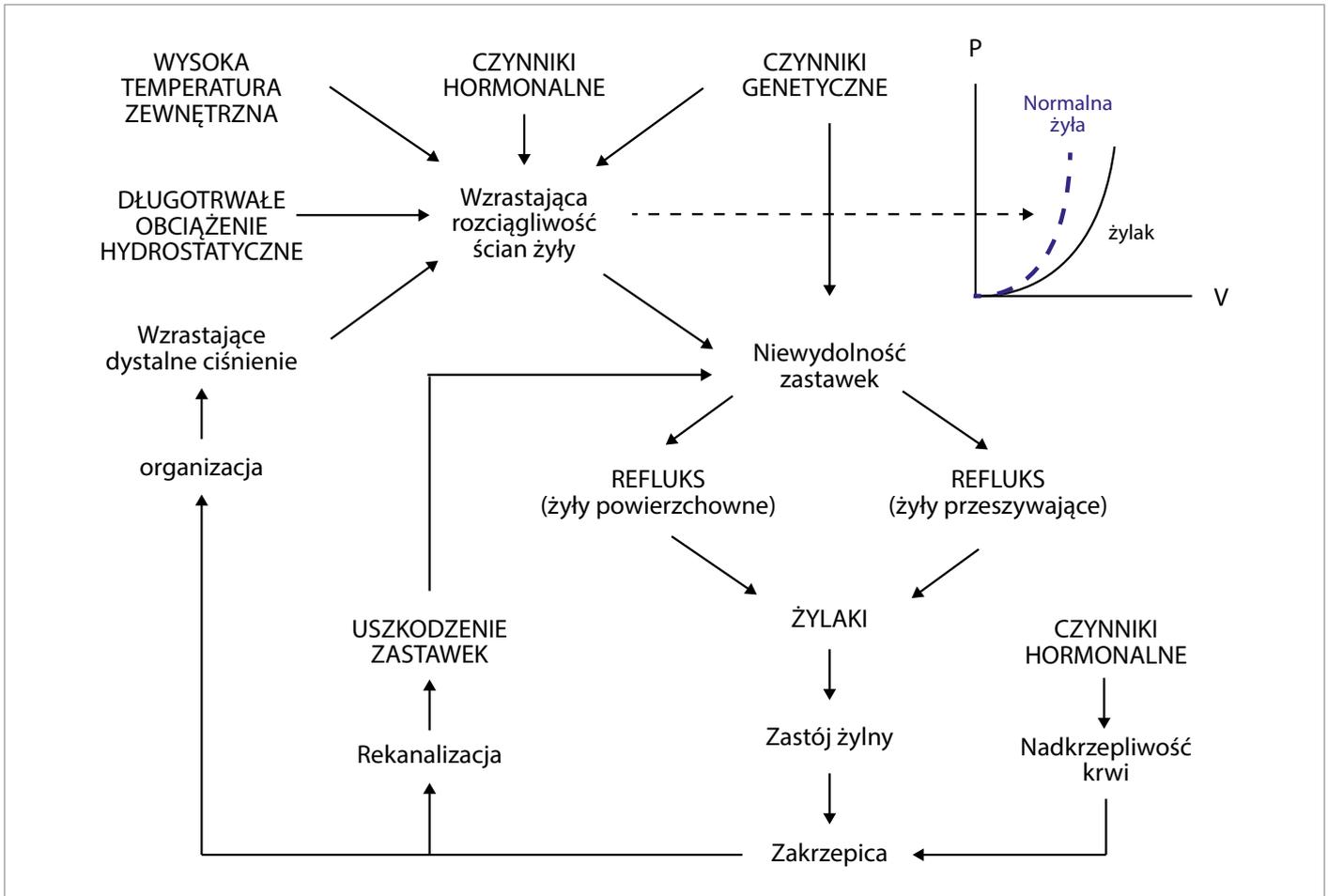
Podsumowując ten fragment w odniesieniu do sytuacji pacjentów w dobie COVID-19, należy podkreślić, że ograniczenia związane z obowiązkową kwarantanną, powtarzającymi się lockdownami, ograniczeniami dotyczącymi poruszania się i przemieszczania, zamknięciem siłowni, sprzyjają pojawianiu się objawów CVI lub ich nasileniu. Stosując się do zasad *triage*, nie powinniśmy operować obecnie żylaków, dlatego należy tak postępować z chorymi, aby minimalizować postęp choroby i ryzyko powstania powikłań, z których najgroźniejsze to VTE [1, 2].

Pacjentów należy uprzedzać o tym, że objawy CVI mogą się u nich obecnie nasilać. Częściej może dochodzić do: obrzęków, kurczów nocą, ciężkości nóg lub chromania żylnego. U wszystkich, u których wystąpią te objawy, możemy stosować leczenie zachowawcze. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że CVI dotyczy ludzi w wieku produkcyjnym, a więc tych, których aktywność jest obecnie bardzo ograniczona. To wskazuje nam populację, która jest docelowa dla leczenia zachowawczego, tj.: pacjenci z wywiadem

w kierunku CVI, kobiety na terapii hormonalnej (antykontracepcja lub hormonalna terapia zastępcza), osoby pracujące na siedząco oraz w wyższej temperaturze. Schemat czynników wpływających na powstanie CVI przedstawiono na Ryc. 1.

PATOFIZJOLOGIA PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYLNEJ I WYNIKAJĄCE Z TEGO WSKAZÓWKI TERAPEUTYCZNE W LECZENIU ZACHOWAWCZYM

Przewlekła niewydolność żylna rozwija się, gdy wzrasta ciśnienie żylnie i powrót krwi jest zaburzony w kilku mechanizmach, przede wszystkim w związku z niewydolnością zastawek żył osiowych powierzchownych lub głębokich, zastawek perforatorów, niedrożności żył lub różnego współwystępowania powyższych patologii. Dysfunkcja pompy mięśniowej czy sieci podeszwowej przyczynia się również do patologii żylniej. Taka sytuacyjna dysfunkcja ma miejsce przy nauce lub pracy zdalnej, kiedy wielogodzinnie wykonujące te zadania osoby nie wstają. Unieruchomienie zwłaszcza mięśni goleni stanowi u zdrowych ekwiwalent CVI, co oznacza, że nawet u ludzi ze zdrowymi żyłami możemy obserwować objawy niewydolności, takie jak np.: obrzęki, uczucie ciężkości czy niespokojnych nóg. Mechanizmy te wywołują nadciśnienie żylnie, zwłaszcza w pozycji stojącej lub podczas siedzenia. W przypadku niewydolności zastawkowej w obrębie żył głębokich, które są główną drogą odpływu krwi z kończyn dolnych, dochodzi do znacznego przeciążenia objętościowego, związanego z prawidłowym napływem krwi tętniczej od strony włóscinek i patologicznej żylniej w wyniku wstecznego napływu (reflaks). Podobnie może wyglądać dysfunkcja lub niewydolność zastawek w układzie żył powierzchownych, prowadząca do reflaksu i – w konsekwencji – zwiększonego ciśnienia hydrostatycznego. Przyczyny niewydolności zastawkowej mogą być pierwotne i występują w związku z wcześniej istniejącym osłabieniem ściany żylnego naczynia lub mogą wynikać z: bezpośredniego uszkodzenia, zapalenia żył powierzchownych lub nadmiernego poszerzenia



Ryc. 2. Schemat czynników wpływających na powstanie przewlekłej niewydolności żyłnej.

żył w wyniku działania hormonów płciowych (ciąża, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych). Niewydolność zastawek w miejscu połączeń z układem głębokim, zwłaszcza odpiszczelowo-udowym czy odstrzałkowo-podkolanowym, powoduje przeniesienie wysokiego ciśnienia z układu głębokiego do żył powierzchownych. Wysokie ciśnienie może się również przenosić z układu głębokiego na powierzchowny poprzez niewydolne perforatory. U chorych z ŻKD patologia zastawek występuje w około 60–70% żył odpiszczelowych lub odstrzałkowych. Natomiast najczęstszymi dopływami, w których stwierdza się refluks bez jego obecności w żyłach pniowych, są dopływy żyły odpiszczelowej (65%), odstrzałkowej (19%) lub obu (7%). Co ważne, obecność refluksu w pojedynczym dopływie może się przyczyniać do postępu choroby w innych żyłach powierzchownych lub głębokich. U chorych z zespołem pozakrzepowym uszkodzenie zastawek i ich niewydolność, a także przewlekła niedrożność żył głębokich związana z zakrzepicą żylną, powoduje trwałe nadciśnienie zarówno w spoczynku, jak i podczas chodzenia.

Ponownie, odnosząc się do obecnej sytuacji związanej z COVID-19 u chorych, którzy mieli objawy niewydolności żyłnej, możemy się spodziewać nasilenia jej objawów. Dysfunkcja pompy mięśniowej, również ta wymuszona ograniczeniami związanymi z pandemią, prowadzi do nieefektywnego opróżniania krwi żyłnej z kończyny. Klinicznie istotne zaburzenia pompy mięśniowej występują często z ciężkim refluksem lub niedrożnością. Zaburzenia pompy mięśniowej są czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju/nasilenia niewydolności żyłnej i powikłań związanych z owrzodzeniami

żylnymi. Zaburzenia hemodynamiczne w dużych żyłach kończyn dolnych przyczyniają się do zmian na poziomie mikrokrążenia. Ponadto, dysfunkcja zastawek na poziomie mikrokrążenia może pełnić istotną rolę i występować niezależnie od dysfunkcji w układzie dużych żył. Do rozwoju zmian w mikrokrążeniu mogą prowadzić różne mechanizmy. Najczęściej wymieniane są: teorie mankietów fibrynowych, pułapki leukocytarnej, pułapki czynnika wzrostu. Mankiety fibrynowe powstające w wyniku zaburzenia fibrylizacji, odkładające się w przestrzeni okołokapilarnej, zwiększają barierę dyfuzyjną, hamują naprawę i podtrzymują proces zapalny. Teoria dotycząca wychwytywania białych komórek krwi w naczyniach włosowatych (lub żyłkach postkapilarnych) sugeruje, że ten mechanizm prowadzi do aktywacji leukocytów i rozwoju zapalenia. Powiązany z powyższym mechanizm wychwytywania czynników wzrostu powoduje, że te są niedostępne w procesie naprawy i gojenia tkanek. Na podstawie tych danych, praktycznym wnioskiem jest stosowanie leków, które podniosą tonus żyłny i uszczelniają jej ścianę żylną.

SKALE CIĘŻKOŚCI PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYŁNEJ

Do obiektywnej klinicznej oceny stopnia ciężkości CVI stworzono skalę *Venous Clinical Severity Score* (VCSS) opartą na 10 deskryptorach/cechach (identyfikatorach), do których należą: ból, żyłaki, obrzęk, przebarwienia, zapalenie, stwardnienie, liczba owrzodzeń, czas trwania owrzodzenia, wielkość owrzodzenia

Tab. II. Skala kliniczna stopnia ciężkości przewlekłej niewydolności żylniej – Venous Clinical Severity Score [11] – zmodyfikowana.

Cecha	Brak – 0	Łagodny – 1	Umiarkowany – 2	Ciężki – 3
Ból	Nie występuje	Sporadycznie, nie ogranicza dziennej aktywności	Codziennie, wpływa na aktywność, ale jej nie zaburza	Codziennie, ogranicza aktywność
Żylaki	Nie występują	Pojedyncze żylaki	Ograniczone do goleni lub uda	Obejmujące goleni i uda
Obrzęk	Nie występuje	Ograniczony do stopy i kostek	Powyżej kostek, ale ograniczony do goleni	Dotyczący goleni i powyżej
Przebarwienia skóry	Nie występują lub miejscowo	Ograniczone, okołokostkowe	Rozsiane, powyżej 1/3 goleni	Rozlane, powyżej 1/3 goleni
Zapalenie	Nie występuje	Umiarkowane <i>celulitis</i> , owrzodzenie okołokostkowe	Rozsiane, powyżej 1/3 goleni	Rozlane, powyżej 1/3 goleni
Stwardnienie	Nie występuje	Ograniczone, okołokostkowe	Rozsiane, powyżej 1/3 goleni	Rozlane, powyżej 1/3 goleni
Liczba owrzodzeń	0	1	2	3 i więcej
Czas trwania owrzodzenia	–	< 3 miesiące	> 3 i < 12 miesięcy	Niewyleczone > 12 miesięcy
Wielkość owrzodzenia	–	< 2 cm	2–6 cm	> 6 cm
Kompresoterapia	Niestosowana	Czasem	Większość dni	Cały czas

i kompresoterapia [11]. Do stopniowania ciężkości użyto skali od 0 do 3 (brak, łagodny, umiarkowany, ciężki). Wydaje się, że VCSS jest bardziej przydatna do oceny zmian i wyników leczenia niż kliniczna komponenta klasyfikacji CAEP. Obie skale przedstawiono w Tab. I i II. W VCSS cechą, którą należy rozumieć szeroko, jest ból, ale także dolegliwości, takie jak: uczucie ciężkości kończyn dolnych, zmęczenie, pieczenie, świąd. Za żylaki przyjęto zmienione żyły, gdy ich średnica wynosiła 3 mm lub więcej w pozycji stojącej. Obrzęki żylnie powinny mieć etiologię żylną, na co mogą wskazywać następujące objawy: pojawianie się obrzęku pod koniec dnia i w pozycji stojącej czy obecność żylaków. Za istotne należy uznać te obrzęki, które występują codziennie. Zapalenie oznacza: rumień, zapalenie tkanki łącznej, wyprysk żylny i zapalenie skóry. Stwardnienie pochodzenia żylnego odnosi się do skóry i tkanki podskórnej, w tym: przewlekłe zmiany związane z włóknieniem, *atrophie blanche* i *lipodermatosclerosis*. Za czas owrzodzenia przyjmuje się najdłużej trwające aktywne owrzodzenie, natomiast za wymiar aktywnego owrzodzenia to, które ma największy wymiar średnicy lub powierzchnię u pacjentów z wieloma owrzodzeniami.

Obecnie większość porad odbywa się zdalnie, więc trudno stosować skalę opierającą się na oglądaniu kończyn. Można jednak prosić chorych o pomiar obwodu kończyny w trzech miejscach, nawet centymetrem krawieckim, tj.: nad kostką, pod kolanem i w połowie uda. Chory może przesłać także wizualizacje w postaci zdjęcia. Oczywiście najważniejsze wydaje się wykluczenie ostrej niewydolności żylniej, tj. zakrzepicy żył głębokich, gdzie dominującymi objawami są: nagły ból, zaczerwienienie i obrzęk kończyny. Należy podkreślić, że jedyną formą leczenia, którą można stosować we wszystkich stadiach zaawansowania CVI, jest farmakologiczna terapia. Schemat pozycjonujący terapię farmakologiczną przedstawiono na Ryc. 2.

W zaleceniach ogólnych należy dążyć do obniżenia ciśnienia w układzie żylnym poprzez elewację kończyn czy poprawienie aktywności ruchowej oraz, w wybranych przypadkach, redukcję

masy ciała. Używanie wyrobów uciskowych jest obligatoryjne, jeśli tylko nie istnieją ku temu przeciwwskazania, z których głównym jest niedokrwienie kończyn dolnych. Dodatkowo, na każdym stopniu zaawansowania włącza się leki flebotropowe. W przypadku niezadowolających wyników stosuje się leczenie inwazyjne. Zawsze należy uwzględnić anatomie i patofizjologię, a także preferencje pacjenta [11].

DIAGNOSTYKA PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI W CZASIE OGRANICZONEGO DOSTĘPU DO ŚWIADCZEŃ

Diagnostyka CVI opiera się na zebraniu wywiadu i badaniu przedmiotowym, które uzupełnia się badaniami nieinwazyjnymi oraz rzadko inwazyjnymi. Oczywiście w czasach ograniczonego dostępu do świadczeń zdrowotnych może być ona bardzo trudna do przeprowadzenia. Najważniejszą techniką nieinwazyjnego obrazowania, którą można uznać za metodę referencyjną, jest obecnie dopplerowskie badanie dupleksowe, podwójne (USG dupleks Doppler). Charakteryzuje się ono wysoką czułością i nieinwazyjnością. Podstawą tej metody jest badanie ultrasonograficzne w prezencji B połączone z badaniem dopplerowskim z podwójnym obrazowaniem, tzw. badanie dupleks. Pozwala ono na ustalenie stosunków anatomicznych w układzie żylnym i wykonanie badania dopplerowskiego w ściśle określonym miejscu naczynia, z zachowaniem wszystkich niezbędnych dla wiarygodności wyniku warunków, a tym samym – na ocenę drożności oraz wydolności zastawek. Badanie ultrasonograficzne układu powierzchownego wykonuje się w pozycji stojącej. Układ głęboki można badać również w pozycji leżącej, choć łatwiejsze wydaje się zachowanie pozycji stojącej. Za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej można określić wydolność wszystkich zastawek w obrębie kończyny oraz wyznaczyć stopień refluksu w układzie żył powierzchownych i głębokich. Refluks ten dzieli się na 4 stopnie, czyli:

- I° – do poziomu połowy uda,
- II° – do poziomu stawu kolanowego,

- III° – do połowy goleni,
- IV° – do poziomu kostki przyśrodkowej.

Bezwzględnie należy dążyć do pilnego wykonania badania USG-doppler u chorych, u których podejrzewa się VTE, posiłkując się dodatkowo poziomem d-dimer.

OWRZODZENIA ŻYLNIE GOLENI

Odrębnie należy omówić owrzodzenia żylnie goleni, które również mogą powstawać, otwierać się ponownie lub powiększać w populacji podczas pandemii. Owrzodzenie żylnie jest definiowane jako przewlekłe uszkodzenia/ubytki skóry, które nie goją się spontanicznie i utrzymują się dłużej niż 4 tygodnie [12]. Stanowią one około 70% wszystkich owrzodzeń kończyn dolnych. Najczęściej są zlokalizowane w okolicy getrowej i mogą im towarzyszyć inne objawy CVI, takie jak: żylaki, obrzęk, przebarwienia i lipodermatosclerosis. Owrzodzenia żylnie rozwijają się u pacjentów w wyniku przewlekłego nadciśnienia żylnego. W krajach uprzemysłowionych do 1,5% populacji cierpi z ich powodu. U pacjentów powyżej 65. r.ż. częstość tego schorzenia wzrasta do 4%. W Stanach Zjednoczonych ponad 500 000 osób ma ranę przewlekłą pochodzenia żylnego [3]. Owrzodzenia żylnie powstają wskutek wysokiego ciśnienia żylnego utrzymującego się przez cały dzień, co może być spowodowane chorobą żył, otyłością lub małą aktywnością fizyczną w związku z chorobą zwyrodnieniową stawów bądź starszym wiekiem. Do innych czynników ryzyka należą: rodzinne występowanie CVI i przebyta ZŻG. Niewydolność żył powierzchownych można stwierdzić u znacznej większości chorych z owrzodzeniami żylnymi; stanowi ona uszuwalną przyczynę nadciśnienia żylnego [13]. Owrzodzenia żylnie mają pewne cechy charakterystyczne. Najczęściej są zlokalizowane tuż powyżej kostek (okolica getrowa). Zazwyczaj są stosunkowo bezbolesne i otoczone przebarwioną i/lub suchą, swędzącą i zaczerwienioną skórą. U około 50% pacjentów występują: widoczne żylaki, bolesność i obrzęk nóg [14]. Dokładny patomechanizm ran przewlekłych pochodzenia żylnego nie jest poznany. Wpływ zmian hemodynamicznych, takich jak: nadciśnienie żylnie, zastój w krążeniu żylnym i rola sił ścinających w przepływie krwi, wydają się odgrywać istotną rolę w stymulacji i podtrzymywaniu reakcji zapalnej, która wraz z aktywacją leukocytów prowadzi do włóknistej, stwardniającej przebudowy skóry, a następnie owrzodzenia. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: owrzodzenia tętnicze, owrzodzenia neurotroficzne (zlokalizowane głównie w obrębie stopy), zapalenie naczyń, zgorzelinowe zapalenie skóry, owrzodzenie skóry z przemianą nowotworową, taką jak rak podstawonokomórkowy lub rak płaskonabłonkowy (owrzodzenie Marjolina), a także zmiany związane z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wywiad chorobowy i kliniczne objawy owrzodzeń podudzi mogą być mylące i trzeba pamiętać, że około 30% z nich nie wiąże się z patologią układu żylnego. Za najważniejsze w różnicowaniu należy uznać wykluczenie niedokrwienia kończyn. Dlatego też pomiar wskaźnika kostka–ramię stanowi procedurę obowiązkową, zwłaszcza przed rozpoczęciem terapii uciskowej. Ponadto, chorych z owrzodzeniami kończyn dolnych powinno się badać w kierunku cukrzycy. W przypadku podejrzenia zapalenia naczyń przydatna jest biopsja brzegu owrzodzenia w celu potwierdzenia diagnozy. U osób, u których mimo właściwie prowadzonej terapii nie udaje się uzyskać jakiegokolwiek poprawy, powinno się wykonać biopsję, aby wykluczyć obecność nowotworu złośliwego [15].

ZESPÓŁ POZAKRZEPOWY

Zespół pozakrzepowy (ang. *postthrombotic syndrome*; PTS) jest najczęstszym powikłaniem zakrzepicy żył głębokich. U chorych, u których miała ona miejsce w odcinku proksymalnym, dochodzi do powstania PTS w 20–50% przypadków, a u 5–10% pacjentów rozwija się ciężki PTS, czyli taki, który pogarsza znacznie jakość życia i generuje wysokie wydatki w opiece zdrowotnej. Najważniejszymi czynnikami ryzyka PTS są: lokalizacja zakrzepicy żył głębokich i wcześniej przebyta zakrzepica po tej samej stronie. Inne czynniki predysponujące do wystąpienia PTS to:

- zakrzepica proksymalna – utrudnienie odpływu żylnego z kończyny (niedrożność żył biodrowych),
- obecność rezydualnej skrzepliny w żyłach,
- zła kontrola leczenia przeciwkrzepliwego,
- otyłość,
- obecność żylaków,
- obecność refluksu żylnego,
- utrzymywanie się ponad miesiąc objawów ze strony kończyny z zakrzepicą,
- brak rekanalizacji 6 miesięcy po epizodzie żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) [16, 17].

Rozpoznanie PTS opiera się głównie na objawach klinicznych, w odniesieniu do obecności i ciężkości charakterystycznych cech i objawów niewydolności żylnych w tej samej kończynie, w której wcześniej rozpoznano zakrzepicę żył głębokich [18]. Możliwości leczenia PTS są ograniczone. Głównym zadaniem jest raczej zapobieganie powstawaniu zakrzepicy żył głębokich poprzez stosowanie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej. W celu zapobieżenia nawrotowi zakrzepicy żył głębokich po tej samej stronie należy stosować optymalny czas leczenia przeciwzakrzepowej [19].

ŻYLAKI A ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH

Żylaki kończyn dolnych stanowią zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich. Badanie Meuller-Buehl U. i wsp. z 2012 r. wykazało wystąpienie 5,6% epizodów ZŻG u chorych z ŻKD w porównaniu do 0,9% u chorych bez żylaków [20]. Także w skali Capriniego, określającej ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylnych, obecności żylaków przypisano 1 punkt. Zagadnienie to jednak nadal budzi kontrowersje wśród badaczy i lekarzy. Dowodem jest choćby to, że w konsensusie ACCP dotyczącym profilaktyki przeciwzakrzepowej, w wydaniu VII żylaki znalazły się jako czynnik ryzyka zakrzepicy żylnych, a w wydaniu VIII już ich nie było [21]. Nieznany jest także dokładny mechanizm, w jaki sposób współwystępowanie żylaków wpływa na zwiększenie odsetka VTE. Kreidy i wsp. nie odnotowali istotnej różnicy w częstości występowania VTE związanego z żylakami w odniesieniu do płci [22]. Podkreślają jednak, że większość chorych z żylakami ma powyżej 65 lat i w tym wypadku wiek chorego może mieć decydujący wpływ na wystąpienie zakrzepicy. Swoje dane zestawiają w opozycji do publikacji innych autorów, którzy uznali żylaki niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich, ale tylko wśród kobiet powyżej 65. r.ż. [23]. Heit i wsp. wykazali VV jako czynnik zwiększający ryzyko VTE, jednak podkreślają, że jest to związane z wiekiem pacjenta [24]. Udowodniono także zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych w powiązaniu z VV, stosowaniem estrogenów, nadwagą [BMI (wskaźnik masy ciała) > 25 kg/m²]

i hiperlipidemią. Takie ryzyko wzrasta znacząco u chorych unieruchomionych – najbardziej narażone są osoby po urazach i operacjach oraz hospitalizowani [25]. Podobnie sytuacja wygląda u chorych z: niedokrwinną chorobą serca, objawowym niedokrwieniem kończyn dolnych i miażdżycą naczyń mózgowych. Potwierdza to zdecydowanie dużą rolę zastój w krążeniu żylnym w rozwoju powikłań zakrzepowych [26]. Również w badaniu Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) zidentyfikowano VV jako czynnik zwiększonego ryzyka wystąpienia VTE u chorych stosujących doustną antykoncepcję [27]. Podkreślić też należy, że chorzy z żylakami mogą cierpieć z powodu owrzodzeń żylnych, co często dodatkowo zmniejsza ich aktywność fizyczną, a to w konsekwencji może powodować wzrost ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich [28]. Mohr i wsp. potwierdzili, że obecność VV często wiąże się z zastojem w układzie żylnym kończyn dolnych, a zastój ten może być przyczyną zakrzepicy w układzie żył głębokich. Badacze oszacowali, że 10% zakrzepicy żył głębokich poprzedzona jest zastojem w układzie żył powierzchownych [29].

FARMAKOTERAPIA PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI W CZASACH PANDEMII

Leczenie farmakologiczne jest ważną składową leczenia zachowawczego przewlekłej niewydolności żylniej i obecnie nie ma wątpliwości co do wskazań oraz korzyści płynących z zastosowania tego typu leczenia u chorych z chorobami układu żylnego.

Coraz lepiej znamy patofizjologię CVI, a w związku z tym możemy określić cele, jakie ma spełniać właściwe leczenie farmakologiczne. Należą do nich:

- zwiększenie opróżniania żył,
- oddziaływanie na ściany naczyń i tkankę śródmiąższową,
- przywrócenie równowagi metabolicznej (kwasica i utlenianie),
- zmniejszenie gotowości zakrzepowej w układzie chłonnym,
- ograniczenie niszczenia komórek.

Wśród leków stosowanych w CVI można wyróżnić grupę leków o działaniu flebotropowym lub wenoaktywnym (ang. *venoactive drugs*; VADs) oraz drugą grupę umownie nazwaną lekami o działaniu objawowym, do których należą m.in.: leki moczopędne, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). VADs, działające profilaktycznie i leczniczo na następstwa przewlekłej niewydolności żylniej, powinny być stosowane nie zamiast, lecz jako uzupełnienie leczenia bezpośredniego. Ich oddziaływanie na mikrokrążenie powoduje zapobieganie lub zmniejszenie powstawania obrzęków i odczynów zapalnych oraz towarzyszących dolegliwości bólowych. Często zdarza się, że pacjenci są bardziej zdyscyplinowani w kwestii zażywania leków niż noszenia pończoch.

Należy podkreślić, że jest to tylko leczenie wspomagające; nie może zastąpić innych metod leczenia CVI. Powinno być zatem zalecane po dokładnej ocenie stanu układu żylnego oraz według ściśle określonych wskazań.

Obecnie możemy posłużyć się aktualną interpretacją działania poszczególnych leków na objawy przedmiotowe i podmiotowe opublikowana przez Nicoloidesa i wsp. [30]. Autorzy tych

wytycznych opartych na dowodach naukowych podsumowali dotychczasowe metaanalizy, skutecznie wykluczając badania niewiarygodne. W efekcie uzyskano spójne dane potwierdzające istotne znaczenie VADs w leczeniu CVI w monoterapii we wczesnych stadiach choroby lub w terapii skojarzonej z zabiegami interwencyjnymi, stosowanymi w zaawansowanych stadiach choroby. Niniejsza aktualizacja wytycznych stanowi uzupełnienie wniosków przedstawionych w wytycznych z 2014 r., według których VADs można stosować w celu złagodzenia objawów podmiotowych oraz obrzęku w przebiegu CVI we wszystkich stadiach choroby [31]. Wiedza na temat specyficznego działania poszczególnych leków na objawy podmiotowe rozszerza dostępne opcje terapeutyczne i wzmacnia zaufanie do terapii. Szczególną uwagę zwrócono na przedstawienie nowych danych, nie tylko przy uwzględnieniu istotności statystycznej, ale również pod względem siły działania klinicznego. Uwzględniając te ograniczenia, panel ekspertów wyraźnie podkreślił istotne i wyjątkowe znaczenie VADs w leczeniu pacjentów objawowych już we wczesnych stadiach CVI, u których jedyną inną formą leczenia może być kompresja. To powinno być podstawą do zalecania pacjentom tej grupy leków w czasie ograniczonej mobilności i braku dostępu do świadczeń medycznych. Ponadto, zważywszy na niskie wskaźniki przestrzegania zaleceń dotyczących kompresjoterapii, zwłaszcza kiedy jest ciepło (ogrzewanie domów), VADs mogą być jedyną dostępną opcją leczenia [32]. Znaczenie skutecznego leczenia pacjentów ze stopniem zaawansowania C_{0s} według klasyfikacji CEAP podkreślono w najnowszym badaniu, w którym u około 20% wszystkich pacjentów konsultowanych przez lekarza pierwszego kontaktu rozpoznano CVI klasy C_{0s} [33]. W bardziej zaawansowanych stadiach CVI VADs można stosować w skojarzeniu z leczeniem interwencyjnym, takim jak: skleroterapia, leczenie chirurgiczne i leczenie wewnątrzżylnie. Korzystne działanie skojarzonego leczenia interwencyjnego i VADs wykazano w sześciu publikacjach, w tym dwóch z randomizacją [34–39]. Tylko w jednym badaniu nie wykazano żadnej różnicy w nasileniu bólu pooperacyjnego i codziennych czynnościach [40]. Brak danych dotyczących działania VADs w skojarzeniu z innymi procedurami chirurgicznymi lub wewnątrznaczyniowymi, m.in. w zabiegach na żyłach głębokich. Połączenie VADs i kompresjoterapii zalecano w kilku przeglądach i kilku metaanalizach, w których wykazano skuteczność tego typu terapii skojarzonej w postaci przyspieszonego gojenia owrzodzeń żylnych [30].

Dane dotyczące leczenia PTS z zastosowaniem VADs podsumowano w przeglądzie systematycznym z metaanalizą, do którego włączono 4 badania z randomizacją, obejmujące 520 osób [41]. Oceniono skuteczność rutozydów (uważa się, że zmniejszają filtrację kapilarną i przepuszczalność mikrokrążenia), defibrotidu (zmniejsza uwalnianie inhibitora aktywatora plazminogenu 1 [PAI-1], zwiększa uwalnianie prostacykliny, prostaglandyny E2 i trombomoduliny) oraz hidrosminy (nieznany mechanizm działania) [42, 44].

W małym badaniu de Jongste i wsp. rutozydy istotnie zmniejszyły odczucie zmęczenia kończyny w porównaniu z placebo, tylko umiarkowanie zmniejszając ból, uczucie ciężkości i obrzęk [43]. Monreal i wsp. wykazali, że hidrosmina i rutozydy zmniejszają objawy PTS, ta pierwsza w większym stopniu [45]. W przeglądzie systematycznym Cochrane skoncentrowano się na ocenie skuteczności rutozydów, podkreślając niską lub bardzo niską jakość dostępnych danych według GRADE; nie znaleziono danych wskazujących na przewagę rutozydów w porównaniu z placebo lub terapią uciskową w redukcji objawów PTS [46].

Tab. III. Wpływ terapii głównymi typami VADs na poszczególne objawy podmiotowe i przedmiotowe (31) – tabela zmodyfikowana.

Objaw podmiotowy/przedmiotowy	MPFF	Ruszczyk	Okserutyna	HCSE	Dobesylan wapnia
Ból (NNT)	A (4,2)	A (5)	B	A (5,1)	B (1)
Uczucie ciężkości (NNT)	A (2,9)	A (2,4)	B (17)		A (1)
Uczucie obrzęku (NNT)	A (3,1)	A (4)			
Dyskomfort (NNT)	A (3,0)				B (4)
Zmęczenie nóg (NNT)	NS	B			
Skurcze (NNT)	B (4,8)	B/C	B		
Parestezje (NNT)	B/C (3,5)	A (1,8)			B (2)
Pieczenie (NNT)	B/C	NS			
Świąd (NNT)	B/C	A (6,1)			
Uczucie ucisku (NNT)	NS				
Zespół niespokojnych nóg (NNT)	NS				
Zaczerwienienie kończyn dolnych (NNT)	B (3,6)				
Zmiany skórne (NNT)	A (1,6)				
Obwód kostki (NNT)	B	A	NS	A (4)	
Objętość kończyn dolnych lub stóp	NS	A	NS	A	A
QOL	A			NS	

Poziom A oznacza dane z co najmniej dwóch randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), opartych na solidnych podstawach naukowych lub przeglądów systematycznych i metaanaliz, których wyniki są jasno określone i znajdują bezpośrednie przełożenie na docelową populację.

Poziom A oznacza, że istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, iż dalsze badania naukowe zmienią aktualną ocenę przedmiotu badania.

Poziom B oznacza dane uzyskane z jednego, poprawnie udokumentowanego RCT lub więcej niż jednego RCT, w których uzyskano mniej spójne wyniki, o ograniczonej mocy lub wykazujące inne braki metodologiczne; dane te znajdują bezpośrednie przełożenie na docelową populację; mogą też pochodzić z RCT ekstrapolowanych na docelową populację z innej grupy pacjentów.

Poziom B oznacza, że istnieje prawdopodobieństwo, iż dalsze badania naukowe mogą wpłynąć na aktualną ocenę przedmiotu badania i doprowadzić do zmiany aktualnej oceny.

Poziom C oznacza dane pochodzące z badań prowadzonych według niezadowalającego schematu, badań obserwacyjnych lub z małych badań serii przypadków.

Poziom C oznacza, że istnieje bardzo wysokie prawdopodobieństwo, iż dalsze badania naukowe wpłyną na aktualną ocenę przedmiotu badania i mogą doprowadzić do zmiany aktualnej oceny.

NS – nieistotne.

Istotną poprawę w zakresie bólu i obrzęku stwierdzono w badaniu Coccheri i wsp., porównującym defibrotyd z placebo w grupie 288 chorych z PTS w stadium C2–4 według skali CEAP, nie odnotowano natomiast: zmniejszenia chromania, pigmentacji skóry i lipodermatosklerozy [44]. W badaniu Frulla i wsp. w grupach leczonych za pomocą terapii uciskowej, rutozydów albo skojarzenia tych metod stwierdzano u części chorych poprawę (odpowiednio u: 70%, 65%, i 63% osób) albo pogorszenie objawów (u: 15%, 23% i 23%). Efekty leczenia całkowicie ustąpiły podczas 6 miesięcy obserwacji [42].

Działania niepożądane leków flebotropowych miały zwykle nasilenie łagodne i nie różniły się znacząco między badanymi grupami:

1. ból głowy, utrata włosów, obrzęki palców, rumień, sztywność poranna, uczucie oszołomienia u 17% leczonych rutozydami vs 12% w grupie placebo [43];
2. nudności, wymioty, omdlenia u 3% otrzymujących defibrotyd (vs 3% w grupie placebo); obrzęk krtani u 1 osoby z grupy defibrotydu [44];
3. ból nadbrzusza u 8% stosujących rutozyd [42].

Niska jakość danych dotyczących stosowania leków wazoaktywnych w leczeniu PTS wynika ze znacznej niespójności danych i braku precyzji. Dodatkowo, czas leczenia w badaniach

był zwykle krótki (2–12 mies.) i nie są znane potencjalne efekty ich długotrwałego stosowania. Podkreśla się konieczność przeprowadzenia badań o lepszej metodyce, oceniających klinicznie istotne punkty końcowe, obejmujące: bezpieczeństwo, skuteczność i podtrzymujące działanie farmakoterapii PTS, łącznie z oceną jakości życia.

Jakość badań odnoszących się do PTS powoduje, że nie można sformułować jednoznacznych zaleceń dla stosowania leków flebotropowych w tej grupie chorych. Farmakoterapia jest jednak jednym z zalecanych sposobów postępowania u objawowych chorych z przewlekłą chorobą żylną. Obecne wytyczne poświęcone stosowaniu leków flebotropowych w pierwotnej lub wtórnej (w tym pozakrzepowej) niewydolności naczyń żylnych nie precyzują jednoznacznie wskazań do leczenia farmakologicznego w zależności od przyczyny powstania przewlekłej choroby żył; skupiają się głównie na chorych z subiektywnymi objawami, takimi jak: ból, uczucie ciężkości kończyn dolnych lub występowanie obrzęku. Zgodnie z wytycznymi *American Venous Forum*, sugeruje się stosowanie leków flebotropowych (diosminy, hesperydyny, rutozydów, sulodeksydu, zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonowej) u chorych z bólem i obrzękiem kończyn dolnych spowodowanym przewlekłą chorobą żylną w krajach, gdzie leki te są dostępne (zalecenie 2B) [47]. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej, odnoszących się do grupy chorych

z przewlekłymi chorobami żył, sugeruje się ich stosowanie jako opcji leczenia w przypadku obrzęku i bólu powodowanego przewlekłą chorobą żylną [48]. Najnowszy dokument wspomniany wcześniej zaleca ponadto w leczeniu zachowawczym także wyciąg z kłacza ruszczyka kolczastego (*Ruscus aculeatus L.*). Preparatami o najwyższej rekomendacji w większości objawów subiektywnych objawów CVI i obrzęku są: zmikronizowana frakcja flawonoidowa oraz połączenie ruszczyka kolczastego, hesperydyny i kwasu askorbowego. Wszystkie powyższe zalecenia jednomyślnie rekomendują wyraźne rozróżnienie leków od suplementów diety i jednoznacznie nie rekomendują stosowania tych innych w leczeniu chorych z CVI [30].

Leczenie owrzodzeń żylnych kompleksowo opisano w wytycznych grupy ekspertów dotyczących gojenia owrzodzeń żylnych goleni [15]. Za najważniejsze podstawy tych zaleceń należy uznać metody przyspieszające gojenie, do których zalicza się: kompresjoterapię, farmakoterapię pentoksyfiliłą i sulodeksydem oraz metody chirurgiczne usuwania żył powierzchownych i zamykania niewydolnych żył łączących.

PIŚMIENNICTWO

- Kraśnińska A., Wichrowska M., Kraśniński Z.: What should surgeon know about COVID-19? *Acta Angiol*, 2020; 26(2): 47–50.
- American College of Surgeons. COVID-19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care [Internet]. 2020 Mar 24. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>
- Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D.: The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann. Epidemiol.*, 2005; 15: 175–184.
- Brand F.N., Dannenberg A.L., Abbott R.D., Kannel W.B.: The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med.*, 1988; 4: 96–101.
- Widmer L.K.: Peripheral venous disorders: prevalence and socio-medical importance. Observations in 4529 apparently healthy persons. Basle Study III. Hans Huber Publisher, Bern 1978.
- Coon W.W., Willis P.W., Keller J.B.: Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study. *Circulation*, 1973; 48: 839.
- Evans C.J., Fowkes E.G., Ruckley C.V., Lee A.J.: Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health*, 1999; 53(3): 149–153.
- Criqui M.H., Jamosmos M., Fronck A. et al.: Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol.*, 2003; 158: 448–456.
- Porter J.M., Moneta G.L.: Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg.*, 1995; 21: 635–645.
- Eklöf B., Rutheford R.B., Bergan J.J. et al.: Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.*, 2004; 40: 1248–1252.
- Rutherford R.B., Padberg F.T. Jr, Comerota A.J. et al.: Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg.*, 2000; 31: 1307–1312.
- Goldman M.P., Fronck A.: The Alexander House Group: consensus paper on venous leg ulcer. *J Dermatol Surg Oncol.*, 1992; 18: 592–602.
- Gohel M.S., Barwell J.R., Taylor M. et al.: Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ*, 2007; 335: 83.
- Raju S., Neglen P.: Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med.*, 2009; 360: 2319–2327.
- Jawień A., Grzela T., Szewczyk M.T. et al.: Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran*, 2011; 8(3): 59–80.
- Prandoni P., Kahn S.R.: Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.*, 2009; 145: 286–295.
- Kahn S.R.: How I treat postthrombotic syndrome. *Blood*, 2009; 114: 4624–4631.
- Villalta S., Bagatella P., Piccioli A. et al.: Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the postthrombotic syndrome [abstract]. *Haemostasis*, 1994; 24 (supl. 1): 158a.
- Kahn S.R., Partsch H., Vedantham S. et al.: Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.*, 2009; 7: 879–883.
- Müller-Bühl U., Leutgeb R., Engeser P. et al.: Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa.*, 2012; 41(5): 360–365.
- Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141 (2 Suppl): e419S–e496S.
- Kreidy R.: Acquired and genetic risk factors for deep vein thrombosis of lower extremities among Lebanese patients. *J Med Liban*, 2012; 60(1): 24–29.
- Oger E., Leroyer C., Le Moigne E. et al.: The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep vein thrombosis. *Respiration.*, 1997; 64(5): 326–333.
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al.: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.*, 2000; 160: 809–815.
- Yang Ch.-Ch., Kao Ch.-Ch.: Cardiovascular Diseases and the Risk of Venous Thromboembolism: A Hospital-based Case-control Study. *J Chin Med Assoc*, 2007; 70(3): 103–109.
- Geerts W.H., Pinea G.E., Hett J.A. et al.: Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest*, 2004; 126: 338S–400S.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case – control study. *Lancet.*, 1995; 346(8990): 1575–1582.
- Kurz X., Lamping D.L., Kahn S.R. et al.: Do varicose veins affect quality of life? Results of an international population-based study. *J Vasc Surg*, 2001; 34: 641–648.
- Mohr D.N., Silverstein M.D., Heit J.A. et al.: The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc.*, 2000; 75: 1249–1256.
- Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N. et al.: Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.*, 2018; 37(3): 181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8. PMID: 29871479.
- Nicolaides A.N., Kakkos S., Eklöf B. et al.: Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Chapter 8: Venous Active Drugs. *Int Angiol.*, 2014; 33: 126–139.
- Raju S., Hollis K., Neglen P.: Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg.*, 2007; 21: 790–795.
- Rabe E., Guex J.J., Puskas A. et al.: VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.*, 2012; 31: 105–115.

34. de Souza M., Cyrino F.Z., Mayall M.R. et al.: Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology*, 2016; 31: 50–56.
35. Bogachev V.Y., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Sheokyan A.O.: DECISION investigators group. Can micronized purified flavonoid fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from DECISION study. *Phlebology*, 2013; 20: 181–187.
36. Bogachev V.Y., Boldin B.V., Lobanov V.N.: Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol*, 2018; 37: 71–78.
37. Pitsch F.: Benefit of Daflon 500 mg in combination with sclerotherapy of telangiectasias of the lower limbs: results from the SYNERGY and SATISFY surveys. *Phlebology*, 2011; 19: 182–187.
38. Saveljev V.S., Pokrovsky A.V., Kirienko A.I. et al.: Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicentre controlled trial DEANCE). *Phlebology*, 2008; 15: 45–51.
39. Verenkova L., Kalac J., Jedlicka V., Wechsler J.: Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebology*, 2006; 13: 193–199.
40. Mazzaccaro D., Muzzarelli L., Modafferi A. et al.: Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study. *Int Angiol*, 2018; 37: 79–84.
41. Cohen J.M., Akl E.A., Kahn S.R.: Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome. *Chest*, 2012; 141(2): 308–320.
42. Frulla M., Marchiori A., Sartor D. et al.: Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*, 2005; 93: 183–185.
43. de Jongste A.B., Jonker J.J., Huisman M.V., ten Cate J.W., Azar A.J.: A double blind three center clinical trial on the short-term efficacy of 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in patients with post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*, 1989; 62: 826–829.
44. Coccheri S., Andreozzi G.M., D'Addato M., Gensini G.F.: PROVEDIS Study Group. Effects of defibrotide in patients with chronic deep insufficiency: the PROVEDIS study. *Int Angiol*, 2004; 23: 100–107.
45. Monreal M., Callejas J.M., Martorell A., Lisbona C., Lerma R.: A prospective study of the long-term efficacy of two different venoactive drugs in patients with post-thrombotic syndrome. *Phlebology*, 1994; 9: 37–40.
46. Morling J.R., Yeoh S.E., Kolbach D.N.: Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 16(9): CD005625.
47. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al.: Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*, 2011; 53 (5 Suppl): 2S–48S.
48. Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N. et al.: European Society for Vascular Surgery. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015; 49(6): 678–737.

Liczba słów: 6964

Liczba stron: 10

Tabele: 3

Ryciny: 2

Piśmiennictwo: 48

DOI: 10.5604/01.3001.0014.8500

Spis treści: <https://ppch.pl/issue/13669>

Prawa autorskie: Some right reserved: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.



The content of the journal „Polish Journal of Surgery” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.

This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Autor do korespondencji: Lek. med. Szymon Markiewicz; Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznaczyniowej, Angiologii i Flebologii, Instytut Chirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ul. Fredry 10, 61-701 Poznań, Polska; tel.: +48 61 854 60 00; e-mail: markiewicz07@gmail.com

Cytowanie pracy: Krasinski Z., Krasinska A., Markiewicz Sz., Zielinski M.: Patients with chronic venous insufficiency in the times of COVID-19 and the risk of thrombus formation – suggestions on conservative treatment of such patients based on the principles of pathophysiology; *Pol Przegl Chir* 2021; 93 (2): 42-51