

Zmiana jakości życia pacjentów z przewlekłą chorobą żylną po ośmiotygodniowym leczeniu preparatem Diosminex[®]

Walerian Staszkiwicz, Witold Raciborski, Piotr Słowiński, Paweł Dąbek

Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki w Warszawie

Streszczenie

Wstęp: Przewlekła choroba żylna jest cały czas poważnym problemem zdrowotnym, społeczno-ekonomicznym i terapeutycznym. W leczeniu zachowawczym stosuje się leki z różnych grup, w tym flawonoidy. Jednym z najczęściej używanych leków z tej grupy jest diosmina.

Materiał i metody: Autorzy przeanalizowali grupę 301 pacjentów (240 kobiet i 61 mężczyzn) w wieku około 21–70 lat (śr. ok. 48 lat) zgłaszających się z objawami przewlekłej choroby żyłnej po raz pierwszy do poradni naczyniowej. Chorzy dotychczas nie byli leczeni lekami wenoaktywnymi lub przerwali leczenie farmakologiczne minimum rok przed wizytą. Oceniano stopień zaawansowania według skali CEAP, występujące objawy i jakość życia tych chorych przed, w trakcie i po leczeniu zmikronizowaną diosminą (Diosminex[®] — zmikronizowana diosmina firmy LEK-AM, tabl. 500 mg). Podawano Diosminex[®] 2 razy dziennie (przy stosowaniu dwóch dawek dziennie utrzymuje się stała dawka terapeutyczna leku). Terapia trwała 8 tygodni. Do badania skali jakości życia zastosowano formularz CIVIQ, najczęściej stosowany w ocenie chorych z przewlekłymi zaburzeniami żylnymi. Chorzy wypełniali formularz jakości życia przed leczeniem oraz po 4 i 8 tygodniach terapii.

Wyniki: Przeanalizowano statystycznie uzyskane wyniki, stwierdzając poprawę kliniczną i jakości życia we wszystkich sferach (socjalnej, psychologicznej, fizycznej oraz bólu). Największą poprawę uzyskano w sferze ustępowania bólu (o 31,03%), dobre rezultaty w sferze fizycznej i socjalnej (odpowiednio o 14,74 i 23,88%). Najmniejszą poprawę uzyskano w sferze psychologicznej — o 16,58%, ale początkowa ocena była dość wysoka. Ogólnie po 4-tygodniowej terapii Diosminexem[®] jakość życia pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną poprawiła się o 14,4%, a po 8 tygodniach o 23,1%. Kliniczną poprawę stanu kończyn dolnych obserwowano u 84,4% badanych.

Wnioski: Subiektywna ocena pacjentów wskazuje, że w trakcie leczenia Diosminexem[®] są oni zadowoleni ze swojego samopoczucia oraz poprawy w zakresie stanu kończyn dolnych. Wyniki badania wskazują na celowość wydłużenia czasu terapii, co może wpływać korzystnie na efekty leczenia zarówno w ocenie pacjenta, jak i ocenie lekarza.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba żylna, przewlekła niewydolność żylna, klasyfikacja CEAP, diosmina, Diosminex[®]

Chirurgia Polska 2011, 13, 1, 5–10

Wstęp

Przewlekła choroba żylna kończyn dolnych (CVD, *chronic venous disease*) stanowi cały czas istotny problem społeczno-ekonomiczny, zdrowotny i leczniczy [1]. Powoduje ona znaczne dolegliwości i obniżenie jakości życia [2]. Przewlekła choroba żylna rozpoznawana jest

częściej u kobiet, a jej występowanie wzrasta wraz z wiekiem. Uważa się, że z powodu jej objawów cierpi 30–50% populacji dorosłych [3, 4], u kilku lub kilkunastu procent mogą wystąpić zmiany skórne, a do 2% — owrzodzenia żyłne [5, 6]. Szacuje się, że leczenie CVD pochłania do 5% budżetu przyznawanego na opiekę zdrowotną krajów Europy i Ameryki Północnej [1]. Leczenie opiera się

na postępowaniu zachowawczym, kompresjoterapii [7, 8] i różnorodnym leczeniu zabiegowym [9]. W leczeniu zachowawczym stosuje się leki z różnych grup terapeutycznych — najpopularniejszymi są flawonoidy: diosmina i hydroksyrutozydy. Inne leki to: aescyna, sulodeksyd [10], pentoksyfilina [11], *ruscus aculeatus*, oligomery procjanidolowe, kumaryny, trybenozyd, dobiesilan wapnia [12]. Badania nad stosowaniem prostaglandyn, steroidów anabolicznych, antagonistów trombosanu nie przyniosły oczekiwanej poprawy wyników terapii [13–15].

W leczeniu farmakologicznym najczęściej są stosowane flawonoidy [16]. Jednym z leków tej grupy jest diosmina — w niewielkim stopniu wchłaniana w przewodzie pokarmowym, dlatego, w celu lepszej biodostępności, jest poddawana mikronizacji. Takim preparatem jest Diosminex[®] produkowany w Przedsiębiorstwie Farmaceutycznym LEK-AM, stosowany w dawce 500 mg 2 razy dziennie. Maksymalne stężenie diosminy we krwi uzyskuje się po 1,5–2 godzinach, a okres półtrwania wynosi do kilkunastu godzin, dlatego diosmina powinna być podawana w 2 dawkach dziennie. Aby ocenić skuteczność tego preparatu w leczeniu CVD, w odniesieniu do klasyfikacji klinicznej CEAP (*Clinical, Etiology, Anatomic, Pathophysiologic*) [17] i skali jakości życia, zaplanowano opisane poniżej badanie.

Celem badania jest ocena zmian jakości życia pacjentów z CVD w trakcie i po 8-tygodniowym leczeniu Diosminexem[®]. Dodatkowy cel stanowi określenie zmian samooceny pacjentów w trakcie leczenia Diosminexem[®].

Materiał i metody

Nieinterwencyjne badanie obserwacyjne, otwarte, prospektywne, nierandomizowane, przeprowadzono w okresie od marca do września 2010 roku. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę odpowiedniej Komisji Bioetycznej. Badanie przeprowadzono zgodnie z protokołem, odpowiednimi wytycznymi i przepisami międzynarodowymi i polskimi. Uczestniczyło w nim 15 chirurgów naczyniowych pracujących w poradniach chorób naczyń w województwie mazowieckim. Do badania zakwalifikowano 301 chorych z objawami CVD, którzy pierwszy raz zgłaszali się do specjalistów chirurgii naczyniowej. Badanie było przeprowadzane w warunkach standardowej opieki medycznej. Uczestniczyło w nim 240 kobiet i 61 mężczyzn w wieku 20–70 lat (śr. ok. 48 lat). Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na swój udział. Do badań i obserwacji zakwalifikowano chorych, którzy dotychczas nie byli leczeni z powodu CVD lub przerwali leczenie farmakologiczne minimum rok przed włączeniem do badania. Większość — 213 (70,8%) pacjentów nigdy nie była leczona z powodu przewlekłej niewydolności żylniej. W grupie 88 chorych, u których w przeszłości stosowano leczenie, u 24 wykonano zabieg chirurgiczny, u 58 stosowano farmakoterapię, a u 6 obydwie metody leczenia. Diosminex[®] podawano 2 razy dziennie w dawce 500 mg (zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi i optymalnym dawkowaniem zmikronizowanej diosminy), przez 8 tygodni. Obecność chorób współistniejących, które w opinii lekarza wykonującego badanie stanowiły przeciwwskazanie

do leczenia Diosminexem[®] lub mogły mieć wpływ na ocenę przebiegu CVD, były kryterium wyłączenia pacjenta z badania. Długość trwania objawów CVD wynosiła od kilku miesięcy do 45 lat (śr. 5,6 roku).

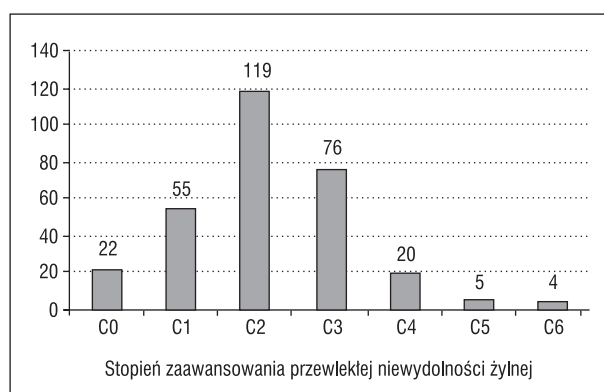
Każdy chory był badany przez lekarza 3-krotnie: w dniu włączenia do badania, po 4 tygodniach kuracji i po 8 tygodniach. W czasie wizyt wypełniał także kwestionariusz *The Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire* (CIVIQ) oceniający jakość życia oraz oceniał własne samopoczucie w przebiegu choroby w skali analogowej (od 0 — najgorzej do 100 — najlepiej). W tabeli I przedstawiono harmonogram wizyt.

Stopień zaawansowania choroby oceniano za pomocą skali CEAP. Najczęściej byli to chorzy ze stopniem zaawansowania choroby C1–C2 lub C3. Na rycinie 1 zilustrowano stopień zaawansowania choroby żylniej wszystkich pacjentów.

Stan choroby i przebieg leczenia były subiektywnie oceniane przez badacza w czasie kolejnych wizyt. Chory wypełniał 3-krotnie kwestionariusz CIVIQ (tab. II) we wszystkich sferach i subiektywnie oceniał własne samo-

Tabela I. Harmonogram badania

Procedury	Wizyta 1. Dzień 0	Wizyta 2. Dzień 28 ± 2	Wizyta 3. Dzień 56 ± 2
Uzyskanie świadomej zgody pacjenta	X		
Wywiad dotyczący przewlekłej niewydolności żylniej	X		
Wywiad dotyczący chorób towarzyszących	X		
Wywiad dotyczący leków stosowanych w chorobach towarzyszących	X		
Wywiad dotyczący statusu socjoekonomicznego	X		
Badanie lekarskie	X	X	X
Ocena stopnia zaawansowania przewlekłej niewydolności żylniej	X	X	X
Samoocena pacjenta	X	X	X
Indeks jakości życia (CIVIQ)	X	X	X
Wydanie/odebranie leku	X	X	X
Rejestracja działań ubocznych		X	X



Rycina 1. Stopień zaawansowania choroby według skali CEAP

Tabela II. Kwestionariusz CIVIQ

Nr Pytanie	Skala odpowiedzi
1. Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni odczuwał/a Pan/Pani ból nóg, a jeżeli tak, to jaka była intensywność tego bólu?	1. Bez bólów 2. Słaby ból 3. Średni ból 4. Silny ból 5. Bardzo intensywny ból
2. W ciągu ostatnich 4 tygodni, w jakim stopniu czuł/a się Pan/Pani ograniczony/a lub zmęczony/a w pracy lub innych aktywnościach z powodu problemu z nogami? (takimi jak: ból, obrzęki, kurcze mięśni łydek, uczucie zmęczenia i niespokojnych nóg)	1. Bez zakłopotania/Bez ograniczeń 2. Nieznacznie zakłopotany/a Nieznacznie ograniczony/a 3. Średnio zakłopotany/a Średnio ograniczony/a 4. Bardzo zakłopotany/a Bardzo ograniczony/a 5. Ekstremalnie zakłopotany/a Ekstremalnie ograniczony/a
3. W ciągu ostatnich 4 tygodni zdarzyło się, że źle Pan/Pani spał/a z powodu bólu nóg, a jeżeli tak, to jak często się to zdarzało?	1. Nigdy 2. Rzadko 3. Dość często 4. Bardzo często 5. Co noc
4. Pozycja stojąca przez bardzo długi okres	1. Bez zakłopotania/Bez ograniczeń
5. Wchodzenie po schodach	2. Nieznacznie zakłopotany/a
6. Kucanie lub klęczenie	Nieznacznie ograniczony/a
7. Energiczny spacer	3. Średnio zakłopotany/a
8. Podróżowanie samochodem, autobusem lub samolotem	Średnio ograniczony/a
9. Prace domowe, takie jak prace w kuchni, noszenie dziecka, prasowanie, mycie podłóg lub mebli, prace ręczne	4. Bardzo zakłopotany/a
10. Udział w dyskotekach, przyjęciach, weselach lub spotkaniach towarzyskich	Bardzo ograniczony/a
11. Uprawianie sportu lub wykonywanie wysiłku fizycznego	5. Niemożliwe do wykonania
12. Upośledza moje funkcje w społeczeństwie	1. Wcale nie pasuje
13. Szybko staję się zmęczony/a	2. Trochę pasuje
14. Czuję, że jestem ciężarem dla ludzi	3. Średnio pasuje
15. Muszę zawsze zachować środki ostrożności (takie jak rozprostowanie nóg, unikanie długotrwałego stania itp.)	4. Bardzo pasuje
16. Pokazywanie nóg jest dla mnie wstydlive	5. Całkowicie pasuje
17. Łatwo się denerwuję	
18. Czuję się inwalidą	
19. Mam problemy ze wstaniem rano	
20. Nie mam ochoty wychodzić, szczególnie w towarzystwie	

poczucie oraz stan kończyn dolnych w skali 0–100. Pytania 1–4 dotyczyły bólu, 5–7, 9 — sfery fizycznej, 8, 10, 11 — sfery socjalnej, 12–20 — sfery psychologicznej.

W czasie wizyt rejestrowano występujące działania niepożądane, odnotowywano zmiany w leczeniu, występowanie lub wykrywanie innych chorób w trakcie leczenia Diosminexem® oraz rzetelność w stosowaniu terapii farmakologicznej.

Statystyka

Dane zawarte w ankiecie wprowadzono do komputerowej bazy danych. Przeprowadzono weryfikację błędów wprowadzenia danych, a następnie weryfikację zgodno-

ści logicznej i spójności danych. Niezgodności raportowano do kierownika badania i ośrodków, z których pochodziły dane. Korekty danych wykonywano zgodnie z instrukcjami otrzymanymi z ośrodka oraz od kierownika badania.

Analizę prowadzono dla całej populacji pacjentów włączonych do badania niezależnie od liczby zrealizowanych wizyt (analiza *intention-to-treat* [ITT]).

Stosowano metody analizy opisowej, a dla porównań pomiędzy ośrodkami test χ^2 do analizy zmiennych jakościowych, a testy nieparametryczne do analizy zmiennych ilościowych.

Rozkład danych demograficznych scharakteryzowano dla całej populacji oraz dla każdego z ośrodków. Wyniki pomiędzy ośrodkami porównano statystycznie.

Tabela III. Średnia wartość indeksu podczas pierwszej, drugiej i trzeciej wizyty

Indeks jakości życia	Skala oceny	Wizyta 1.		Wizyta 2.		<i>p</i> wizyta 1.–2.	Wizyta 3.		<i>p</i> wizyta 2.–3.
		Min.–maks.	Średnia + SD	Min.–maks.	Średnia + SD		Min.–maks.	Średnia + SD	
Całkowity	10–100	20–90	46,7 ± 12	20–75	40 ± 11,1	< 0,001	20–82	35,9 ± 11,4	< 0,001
Sfera psychologiczna	9–45	9–45	18,7 ± 6,3	9–36	16,7 ± 5,6	< 0,001	9–38	15,6 ± 5,2	0,009
Sfera fizyczna	4–20	4–20	9,7 ± 3,1	4–17	8,2 ± 2,8	< 0,001	4–16	7,3 ± 2,9	< 0,001
Ból	4–20	4–19	11,6 ± 2,7	4–18	9,4 ± 2,7	< 0,001	4–18	8,0 ± 2,8	< 0,001
Sfera socjalna	3–15	3–14	6,7 ± 2,5	3–13	5,7 ± 2,2	< 0,001	3–14	5,1 ± 2,3	< 0,001

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Zaawansowanie przewlekłej niewydolności żylną, długość trwania i sposoby leczenia scharakteryzowano dla całej populacji oraz każdego ośrodka. Przeprowadzono porównania pomiędzy ośrodkami. W przypadku znaczenia przez badacza dwóch odpowiedzi przyjmowano wartość wyższą.

Dane z wywiadu medycznego scharakteryzowano dla całej badanej populacji.

Na każdej wizycie analizowano dane o wynikach pomiaru masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi oraz wyniki badania przedmiotowego. Charakterystykę tych danych wykonano dla całej populacji pacjentów oraz dla poszczególnych ośrodków.

Indeks jakości życia CIVIQ analizowano zgodnie z wytycznymi *Quality of Life Research* 1996; 5: 539–554. Każde z 20 pytań punktowano w skali 1–5. W przypadku braku odpowiedzi na pytanie przyjmowano wartość 1. W przypadku wyboru dwóch odpowiedzi przyjmowano wartość wyższą.

Wyniki

Stopień zaawansowania przewlekłej niewydolności był wprost proporcjonalny do wieku pacjentów oraz do długości trwania choroby.

W analizowanej grupie pacjentów średnia długość wykonywania pracy w określonej pozycji ani warunki socjalne nie miały wpływu na stopień zaawansowania przewlekłej niewydolności żylną.

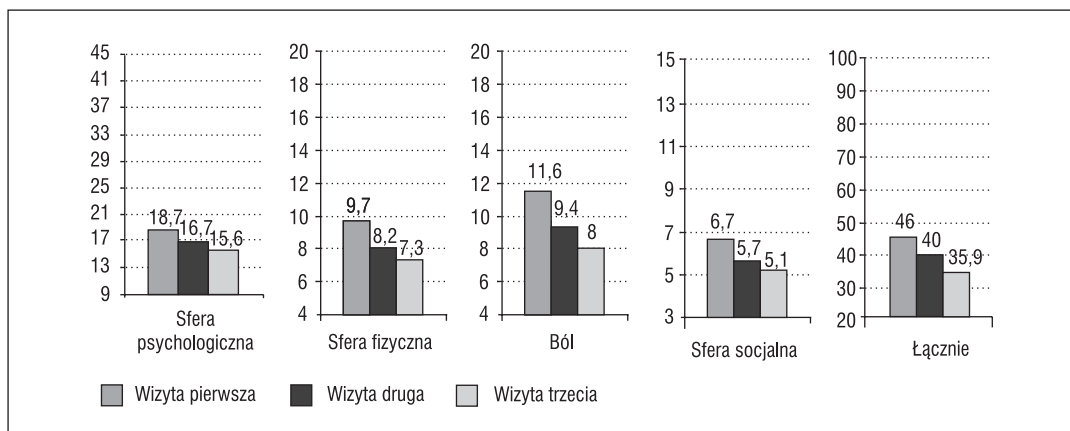
Nie stwierdzono różnic pomiędzy masą ciała pacjentów oraz ciśnieniem tętniczym krwi podczas 1., 2. i 3. wizyty. Średnia masa ciała podczas drugiej wizyty wynosiła 71,28 ± 13,61 kg (48–119,5), a podczas trzeciej 71,05 ± 13,94 kg (48–120). Średnie ciśnienie tętnicze podczas drugiej wizyty wynosiło 123/75 mm Hg, a podczas trzeciej 123/75 mm Hg.

W trakcie pierwszej wizyty pacjenci oceniali swoje samopoczucie w skali analogowej dość dobrze (59 ± 12), a stan kończyn dolnych — średnio (45 ± 20). Pacjenci twierdzili, że w trakcie leczenia Diosminexem[®] ich samopoczucie ulegało poprawie (ocena podczas drugiej wizyty 66,7 ± 12,8, a podczas trzeciej 73,5 ± 14,3), oraz że w trakcie leczenia Diosminexem[®] stan kończyn dolnych uległ poprawie (oceny odpowiednio 67,6 ± 12,9 i 74,3 ± 14,2). Odpowiedzi na te pytania nie różniły się w zależności od stopnia zaawansowania choroby żylną.

Analizując kwestionariusze CIVIQ, stwierdzono, że średnie wartości indeksu odpowiedzi na poszczególne pytania podczas drugiej wizyty były niższe niż podczas pierwszej i podczas trzeciej wizyty — niższe niż podczas drugiej. Średnie wartości indeksu odpowiedzi poszczególnych sfer w kolejnych wizytach także się obniżały niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Wyniki były znamienne statystycznie. Świadczy to o poprawie jakości życia badanej grupy pacjentów. W tabeli III przedstawiono średnie wartości indeksu odnoszącego się do jakości życia podczas pierwszej, drugiej i trzeciej wizyty, a na rycinie 2 — średnie wartości poszczególnych składowych jakości życia CIVIQ w czasie pierwszej, drugiej i trzeciej wizyty.

W ocenie lekarzy wykonujących badanie podczas drugiej i trzeciej wizyty można było u większości pacjentów stwierdzić poprawę lub znaczną poprawę stanu kończyn dolnych i ustępowania objawów choroby żylną. W ocenie lekarskiej dokonanej podczas drugiej wizyty wszyscy pacjenci stosowali się do zaleceń lekarskich, a podczas trzeciej wizyty odsetek chorych wypełniających zalecenia lekarskie wyniósł 99% (298 chorych). Tylko w pojedynczych przypadkach (2 osoby) wystąpiło pogorszenie. Podczas drugiej wizyty znaczną poprawę obserwowano u 58 pacjentów (19,3%), a nieznaczną poprawę u następnych 174 (57,8%). W czasie trzeciej wizyty znaczną poprawę obserwowano u 111 (36,9%) osób, a poprawę u następnych 143 (47,5%). Reasumując, pozytywny efekt leczenia uzyskano u 239 (77,1%) pacjentów po 4 tygodniach leczenia, a u 254 (84,4%) po 8 tygodniach.

W trakcie badania zarejestrowano 12 epizodów działań niepożądanych. Wystąpiły one u 10 pacjentów (u 7 zarejestrowano je podczas drugiej wizyty, a u 3 podczas trzeciej). Działania te to: bóle głowy (2), niestrawność lub bóle brzucha (3), nudności (2), wysypka (2), zawroty głowy (2) i ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (1). W dwóch przypadkach lekarz wykonujący badanie uznał, że objawy były związane przyczynowo z terapią Diosminexem (bóle brzucha i wysypka). W 5 przypadkach, stanowiących 1,7% ogółu pacjentów, uznano, że związek z Diosminexem[®] jest możliwy (nudności, bóle brzucha, wysypka i zawroty głowy). Działania niepożądane miały charakter łagodny, dlatego Diosminex można uznać za lek o wysokim profilu bezpieczeństwa.



Rycina 2. Średnie wartości poszczególnych składowych jakości życia CIVIQ w czasie pierwszej, drugiej i trzeciej wizyty

Dyskusja i omówienie wyników

Autorzy przedstawili w niniejszej pracy wyniki badania z zastosowania Diosminexu® w leczeniu CVD. Problem leczenia CVD jest ogromny, cierpi na nią duży odsetek populacji dorosłych w Europie i Ameryce Północnej [18, 19]. Leczenie polega na stosowaniu leczenia skojarzonego, najczęściej farmakologicznego i terapii uciskowej, ale także nierzadko zabiegowej [20]. Leki stosowane w leczeniu zachowawczym powinny wpływać na przywrócenie właściwości mechanicznych ścianie naczyń, zwiększenie oporności naczyń włosowatych na poziomie jednostki mikrokrążenia, zmniejszenie ich przepuszczalności, zmniejszenie obrzęku, zmniejszenie odczynu zapalnego, poprawę krążenia limfatycznego, poprawę przepływu włosniczki oraz żylnego. Jednym z takich leków jest Diosminex®. W celu oceny wpływu Diosminexu® na jakość życia pacjentów z CVD wprowadzono dość rygorystyczne kryteria włączenia. Chorzy przyjmowali tylko Diosminex® przez okres 8 tygodni, inne leki wenoaktywne i wpływające na reologię krwi oraz mogące wpływać na objawy niewydolności żylnych kończyn dolnych nie były stosowane. Poza tym przerwa w stosowaniu leków wenoaktywnych wynosiła minimum 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii lub byli to chorzy, którzy do tej pory nie byli z tego powodu leczeni. W trakcie wizyt pacjenci byli oceniani tylko przez lekarzy specjalistów w dziedzinie chirurgii naczyniowej. Dzięki takim wymogom uzyskano najbardziej obiektywną ocenę terapii i wpływu Diosminexu® na jakość życia chorych z przewlekłą chorobą żylną kończyn dolnych. Lek został oceniony jako bezpieczny i dobrze tolerowany. Jednak w leczeniu przewlekłej niewydolności żylnych nie można się oprzeć tylko na metodach zachowawczych. Wiadomo, że istotną rolę u chorych zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego ma odpowiednio dobrana kompresjoterapia [21–23] — bandażowanie, pończochy o stopniowanym ucisku. Część pacjentów z CVD wymaga leczenia zabiegowego. Wybór metod zabiegowych jest bardzo duży, od skleroterapii [24], poprzez miniflebektomię, ablację z zastosowaniem lasera lub ultradźwię-

ków o wysokiej częstotliwości [25, 26], klasyczne metody operacyjne, SEPS (*subfascial endoscopic perforating veins surgery*) [27], do stentowania wewnątrznacyniowego żył [28, 29], przeszczepienia [30] i wstawiania sztucznych zastawek żylnych [31] włącznie. Ale we wszystkich stopniach zaawansowania CVD wspomagające podawanie leków wenoaktywnych, w tym czystej zmikronizowanej diosminy, pozytywnie wpływa na proces terapeutyczny.

Wnioski

Przewlekłe zaburzenia żylnie są istotnym problemem społecznym wpływającym negatywnie na jakość życia pacjentów.

Dwumiesięczne leczenie Diosminexem® korzystnie i niezależnie od stopnia zaawansowania CVD wpływa na wszystkie sfery indeksu jakości życia CIVIQ w tym ból, sferę fizyczną, socjalną i psychologiczną.

Subiektywna ocena pacjentów wskazuje, że w trakcie leczenia Diosminexem® są oni zadowoleni ze swojego samopoczucia oraz poprawy w zakresie stanu kończyn dolnych.

Wyniki badania wskazują na celowość wydłużenia czasu terapii, co może wpływać korzystnie na efekty leczenia zarówno w ocenie pacjenta, jak i ocenie lekarza.

Piśmiennictwo

1. Ruckley CV. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcer. *Angiology* 1997; 48: 67–69.
2. Eberhardt RT, Rafetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; 111: 2398–2409.
3. Janet G. Relief Study Group Chronic venous insufficiency worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2002; 53: 245–256.
4. Ramelet AA, Monti M. *Flebologia*. Przewodnik. Via Medica, Gdańsk 2003.
5. McLafferty RB, Passman MA, Caprini JA *et al.* Increasing awareness about venous disease The American Venous Forum expands the National Venous Screening Program. *J Vasc Surg.* 2008; 48: 394–399.

6. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23: 103–111.
7. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression bandages and stocking for venous leg ulcers. *The Cochrane Library* 1999; 4: 1–19.
8. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2: CD000265.
9. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2008; 27: 1–59.
10. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomised double-blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous ulcers. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 947–952.
11. Jull A, Waters J, Arrol B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers a systematic review. *Lancet* 2002; 359: 1550–1554.
12. Coleridge Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous oedema and ulcers. In: Gloviczki P. (ed.). *Handbook of venous disorders guidelines of the American Venous Forum 3rd ed.* London, Hodder/Arnold 2009.
13. Milio G, Mina C, Cospite V, Almasio PL, Novo S. Efficacy of the treatment with prostaglandin E-1 in venous ulcers of the lower limbs. *J Vasc Surg.* 2005; 42: 304–308.
14. Werner-Schlenzka H, Kuhlmann RK. Treatment of venous leg ulcers with topical iloprost a placebo controlled study. *VASA* 1994; 23: 145–150.
15. Wright DD, Franks PJ, Blair SD, Backhouse CM, Moffatt C, McCollum CN. Oxerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration randomized controlled trial. *Br J Surg.* 1991; 78: 1269–1270.
16. Schoab SS, Porter J, Scurr JH *et al.* Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease A prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 17: 313–318.
17. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ *et al.* Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004; 40: 1248–1252.
18. Jawień A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of CVI in Poland. *Phlebology* 2003; 18: 110–122.
19. Cesarona MR, Belcaro G, Nicolaides AN *et al.* A real epidemiology of varicose veins and chronic venous diseases the San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology* 2002; 52: 119–130.
20. Guidelines for the diagnosis and therapy of diseases of the vein and lymphatic vessels of Italian College of Phlebology. *Int Angiol.* 2001; 20 (supl.): 3–40.
21. Ibegbuna V, Delis KT, Nicolaides AN *et al.* Effect of elastic compression stocking on venous hemodynamics during walking. *J Vasc Surg.* 2003; 37: 420.
22. Buhs CL, Bedrick PJ, Glover JL. The effect of graded compression elastic stockings on the lower leg venous system during daily activity. *J Vasc Surg.* 1999; 30: 830.
23. 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.
24. Bradbury AW. Modern management of chronic venous insufficiency. *Asian J Surg.* 2003; 26: 129–132.
25. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2009; 49: 230–239.
26. Pisano IP, Pala C, Scognamiglio F *et al.* Endovenous radiofrequency obliteration of the saphenous veins in the treatment of venous insufficiency of lower legs our experience. *Ann Ital Chir.* 2008; 79: 193–196.
27. Tenbrook JA, Iafrati MD, O'Donnel TF Jr *et al.* Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *J Vasc Surg.* 2004; 39: 583–589.
28. Hurst DR, Forauer AR, Blom JR, Greenfield LI, Wakefield TW, Williams DM. Diagnosis and endovascular treatment of ilio-caval compression syndrome. *J Vasc Surg.* 2001; 34: 106–113.
29. Hartung O, Benmiloud F, Bathelemy P, Dubuc M, Boufi M, Alimi YS. Late results of surgical venous thrombectomy with ilio-caval stenting. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 381–387.
30. Neglen P, Raju S. Venous reflux repair with cryopreserved vein valves. *J Vasc Surg.* 2003; 37: 552–557.
31. Oberdier MT, Rittgers SE. The design, development and evaluation of a prototypic, prostatic venous valve. *Biomed Eng Online* 2008; 7: 25.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Witold Raciborski
Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii CMKP
Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki
ul. Ceglowska 80, 01–809 Warszawa
tel./faks: (22) 569–02–85
e-mail: w.raciborski@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.07.2011 r.