

Chronic venous insufficiency – pathogenesis, diagnosis and pharmacological treatment. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II

Przewlekła niewydolność żylna – patogeneza, diagnostyka i leczenie farmakologiczne. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II

Joanna Narbutt¹, Monika Bowszyc-Dmochowska², Monika Kapińska-Mrowiecka³, Andrzej Kaszuba¹, Dorota Krasowska⁴, Beata Kręcisz^{5,6}, Aleksandra Lesiak¹, Anna Lis-Święty⁷, Joanna Maj⁸, Roman J. Nowicki⁹, Witold Owczarek¹⁰, Waldemar Placek¹¹, Adam Reich¹², Lidia Rudnicka¹³

¹Department of Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

²Cutaneous Histopathology and Immunopathology Section, Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

³Dermatology Unit, Stefan Żeromski Specialist Hospital, Krakow, Poland

⁴Department of Dermatology, Medical University of Lublin, Poland

⁵Department of Dermatology, Provincial Polyclinical Hospital, Kielce, Poland

⁶Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

⁷Department of Dermatology, Silesian Medical University, Katowice, Poland

⁸Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Poland

⁹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Poland

¹⁰Military Institute of Health Services, Warsaw, Poland

¹¹Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

¹²Department of Dermatology, University of Rzeszow, Poland

¹³Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

²Pracownia Histopatologii i Immunopatologii Skóry Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Oddział Dermatologiczny Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Żeromskiego w Krakowie, Polska

⁴Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

⁵Klinika Dermatologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach, Polska

⁶Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

⁷Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologii, Alergologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

⁹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

¹⁰Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Polska

¹¹Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Mazursko-Warmińskiego w Olsztynie, Polska

¹²Zakład i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, Polska

¹³Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 486–497

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.78070>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt
Klinika Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej

Chronic venous insufficiency is an important clinical problem in daily dermatological practice. The second part of the Recommendations describes in detail aspects related to the pathophysiology of the venous system. Basic information about the diagnosis and therapy of chronic venous insufficiency is also provided, with a special focus on patients' lifestyle changes, compression therapy and pharmacological treatment.

STRESZCZENIE

Uniwersytet Medyczny
w Łodzi
ul. Krzemieniecka 5
94-017 Łódź, Polska
tel.: +48 603 756 804
e-mail: joanna.narbutt@umed.lodz.pl

Przewlekła niewydolność żylna stanowi istotny problem kliniczny w codziennej praktyce dermatologicznej. W drugiej części rekomendacji omówiono szczegółowe zagadnienia związane z patofizjologią układu żylnego. Przedstawiono również najważniejsze informacje dotyczące diagnostyki przewlekłej niewydolności żylny oraz podstawy leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem stylu życia chorych, kompresjoterapii i farmakologii.

Key words: chronic venous insufficiency, epidemiology, classification, clinical presentation.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność żylna, epidemiologia, klasyfikacja, obraz kliniczny.

PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF THE VENOUS SYSTEM. PATHOGENESIS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Venous return from peripheral tissues back to the heart takes place via the venous and lymphatic systems. Venous valves prevent reflux, i.e. the backflow of blood. Eighty percent of venous blood flows back to the heart through the deep vein system. The walls of venous vessels are very flexible, but it should be noted that flexibility declines as age progresses and, as a consequence, contributes to the development of chronic venous insufficiency. Peripheral venous pressure depends primarily on the position of the body and physical activity. The lowest values are observed in the lying position (12–18 mm Hg), the highest – when standing (85 mm Hg), and in the sitting position the pressure is 56 mm Hg. Since the oncotic pressure of plasma is equal to 30 mm Hg, physiological edema develops during standing and sitting, which is naturally resorbed during lying or walking.

The etiology of chronic venous insufficiency is not entirely clear. Among a variety of mechanisms, a key role is attributed indisputably to venous return through incompetent valves, although it is not entirely clear whether this process is the primary cause of the disease or secondary to vein wall remodeling [1]. Probably, however, damage to venous walls and valves is a primary phenomenon leading to valve insufficiency and the development of reflux. Also considered are connective tissue abnormalities resulting in venous lumen dilatation, associated with collagen and elastin changes, and altered secretion of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases [2–4]. Another factor playing an important role in the development of the condition is inflammation followed by activation and dysfunction of endothelial cells through reduced synthesis of antiinflammatory

FIZJOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA UKŁADU ŻYLNEGO. PATOGENEZA PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYLNEJ

Powrót żylny z tkanek obwodowych do serca odbywa się poprzez układ żylny i limfatyczny. Zastawki żyłne zapobiegają refluksowi, czyli zjawisku cofania się krwi. 80% krwi żylny odprowadzane jest do serca układem żył głębokich. Ściany naczyń żylnych są bardzo rozciągliwe, należy jednak pamiętać, że zmienia się to z wiekiem pacjenta, co stanowi przyczynę rozwoju przewlekłej niewydolności żylny. Wartość ciśnienia żylnego na obwodzie zależy głównie od pozycji ciała i aktywności fizycznej. Najniższe ciśnienie występuje w pozycji leżącej (12–18 mm Hg), najwyższe – w pozycji stojącej (85 mm Hg), w pozycji siedzącej wynosi ono 56 mm Hg. Ponieważ ciśnienie onkotyczne osocza ma wartość rzędu 30 mm Hg, podczas stania i siedzenia dochodzi do powstawania fizjologicznych obrzęków, które ulegają naturalnej resorpcji podczas leżenia lub chodzenia.

Etiologia przewlekłej niewydolności żylny nie jest całkowicie poznana. Spośród wielu mechanizmów najważniejszą rolę odgrywa powrót żylny przez niewydolne zastawki, choć nie wiadomo do końca, czy jest to pierwotna przyczyna choroby czy też wtórna do przebudowy (remodelingu) ścian żył [1]. Prawdopodobnie uszkodzenie ścian żył oraz zastawek żylnych jest zjawiskiem pierwotnym i prowadzi do niewydolności zastawek i powstania refluksu. Rozważa się również nieprawidłowości w zakresie tkanki łącznej powodujące poszerzenie światła żył, związane ze zmianami dotyczącymi kolagenu, elastyny oraz wydzielania metaloproteinaz i tkankowych inhibitorów metaloproteinaz [2–4]. W rozwoju tego schorzenia istotną rolę odgrywa także zapalenie z następczą aktywacją i dysfunkcją komórek śródbłonna poprzez obniżoną syntezę czynników przeciwzapalnych

agents and elevated synthesis of proinflammatory and prothrombotic proteins [5–8]. Microscopically, the walls of varicose veins frequently show abnormalities in the levels of collagen and elastic fibers, i.e. an increased amount of collagen and smaller amounts of elastin and laminin. Disturbances in the collagen type I/III ratio are also observed [9]. This phenomenon is responsible for the weakening and reduced elasticity of vascular walls. Venous reflux is also a consequence of venous hypertension. The phenomenon leads to the activation of endothelial cells and leukocytes, and increases the expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells around the vascular walls. The release of chemokines, cytokines, growth factors and proteases is observed [10].

Visible pathological changes in the vascular walls, their stretching and weakening also lead to valve insufficiency. Another factor contributing to venous insufficiency of the lower limbs is metalloproteinase-mediated proteolysis. In general, a disorder affecting these proteins and their tissue inhibitors results in structural changes in the vascular walls. Metalloproteinases have an ability to degrade collagen and elastin [11]. A number of studies have demonstrated elevated expression levels of metalloproteinases, particularly MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, and MMP-13, in the walls of varicose veins [12]. MMP activity in varicose veins is associated with an elevated venous pressure, inflammation, hypoxia and oxidative stress. MMP overexpression has also been found in ulcers, and an association has been confirmed between the level of these proteins and impaired healing [13–14].

Research indicates that chronic venous insufficiency and all its manifestations are linked to changes in the extracellular matrix components, among other factors. A very important role in the process is attributed to ongoing inflammation with subsequent activation of endothelial cells. These observations warrant the claim that a dysfunction of these cells represents a key element contributing to the development of chronic venous insufficiency.

ACTIVATION/DYSFUNCTION OF ENDOTHELIAL CELLS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Vascular endothelium has paracrine, endocrine and autocrine functions and plays a major part in maintaining vascular homeostasis. Normal endothelium exhibits antiinflammatory properties and responds to changes in hemodynamic conditions by the secretion of vasoactive substances including nitric oxide or prostacyclins. Endothelial damage interferes with these functions, resulting in excessive release of

i zwiększoną białek prozapalnych i protrombotycznych [5–8]. W badaniach mikroskopowych w ścianie żyłaków często widoczne jest zaburzenie zawartości kolagenu i włókien elastycznych, tzn. zwiększona ilość kolagenu i mniejsza ilość elastyny i lamininy. Obserwuje się też zaburzony stosunek kolagenu III do I [9]. Zjawisko to odpowiada za osłabienie ścian naczyń i obniżoną elastyczność. Refluks żylny jest również skutkiem nadciśnienia żylnego. To zjawisko prowadzi do aktywacji komórek śródbłonna, leukocytów, zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych i naciek z komórek zapalnych wokół ściany naczyń. Obserwuje się uwalnianie chemokin, cytokin, czynników wzrostu i proteaz [10].

Zmiany patologiczne w ścianie naczyń, ich osłabienie i rozciągnięcie również prowadzi do niewydolności zastawek. Proteoliza z udziałem metaloproteinaz jest jednym z czynników odpowiedzialnych za rozwój niewydolności żylną kończyn. Ogólnie należy stwierdzić, że zaburzenie w obrębie tych białek i ich tkankowych inhibitorów powoduje zmiany strukturalne w ścianie naczyń. Metaloproteinazy są zdolne do degradacji kolagenu i elastyny [11]. W wielu badaniach wykazano podwyższoną ekspresję metaloproteinaz w ścianach żyłaków, szczególnie MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 i MMP-13 [12]. Aktywność MMP w żyłakach wiąże się z podwyższonym ciśnieniem żylnym, zapaleniem, hipoksją i stresem oksydacyjnym. Nadekspresję tych białek stwierdzono również w owrzodzeniach i potwierdzono zależność między ich poziomem a utrudnionym procesem gojenia [13, 14].

Prowadzone badania wskazują, że przewlekła niewydolność żylna i wszystkie jej objawy wiążą się m.in. ze zmianami w składnikach macierzy zewnątrzkomórkowej, ale również w tym procesie bardzo ważną rolę odgrywa toczące się zapalenie z następczą aktywacją komórek śródbłonna. Dlatego też słuszne wydaje się stwierdzenie, że dysfunkcja tych komórek jest ważnym elementem rozwoju przewlekłej niewydolności żylną.

AKTYWACJA LUB DYSFUNKCJA KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA W PATOGENEZIE PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI ŻYLNEJ

Śródbłonek naczyń pełni funkcje parakryne, endokryne oraz autokryne i odgrywa bardzo istotną rolę w utrzymaniu homeostazy w naczyniach. Zdrowy śródbłonek ma właściwości przeciwzapalne i reaguje na zmiany warunków hemodynamicznych poprzez wydzielanie substancji wazoaktywnych, takich jak tlenek azotu lub prostacykliny. Uszkodzenie śródbłonna zaburza te funkcje, w efekcie dochodzi do nadmiernego uwalniania mediatorów prozapal-

proinflammatory and prothrombotic mediators. Hemodynamic alterations in the macro- and microcirculation, as well as persistent hypertension, are the causes of clinical symptoms [15].

DIAGNOSTICS

The basis for the diagnosis consists of detailed patient history (including risk factors) and physical examination. Symptoms associated with conditions of the venous system may be quite uncharacteristic, especially in the initial disease stages, so a broad differential diagnostic approach is required. A characteristic feature of venous symptoms is that they become more severe in the afternoon and reduce during the night's rest. The symptoms often become exacerbated at high temperatures and in women during the premenstrual period. Patients report a clear improvement of clinical symptoms during walking, using elastic bandage, in a position with elevated lower extremities and at low ambient temperatures. When taking the patient's medical history, attention should be given to the risk factors (table 1), i.e. the number of pregnancies, obesity, smoking, hormonal treatment (contraception, hormone replacement therapy), lifestyle and use of medications. An important element of the patient's medical history is the familial occurrence of chronic venous insufficiency. Already at this stage of patient examination, symptoms should be included in the differential diagnostics with arterial diseases (intermittent claudication, rest pains, cardiovascular diseases), neurological conditions (sensory disorders, low back pain) and pathologies in the articular system.

The physical examination performed in the supine position should include evaluation of skin lesions characteristic of chronic venous insufficiency and edema, measurement of both limbs at the levels of the thighs, shins and above the ankles, and detection of the femoral, popliteal, dorsalis pedis. The evaluation of edema includes its consistency (soft or indurated),

nych i protrombotycznych. Zmiany hemodynamiczne w makro- i mikrokrążeniu oraz utrzymujące się nadciśnienie żylna są przyczyną objawów klinicznych [15].

DIAGNOSTYKA

Podstawą rozpoznania są szczegółowo zebrany wywiad z uwzględnieniem czynników ryzyka oraz badanie fizykalne. Objawy chorób układu żylnego mogą być mało charakterystyczne, dlatego należy przeprowadzić szeroką diagnostykę różnicową, zwłaszcza w pierwszych stadiach choroby. Charakterystyczne dla objawów żylnych jest nasilenie dolegliwości w godzinach popołudniowych i ich zmniejszenie podczas odpoczynku nocnego. Objawy często nasilają się w wysokiej temperaturze, a u kobiet w okresie przedmiesiączkowym. Pacjenci odczuwają wyraźną poprawę podczas chodzenia, noszenia elastycznych opasek, w pozycji z uniesionymi kończynami dolnymi oraz w niskich temperaturach otoczenia. W trakcie zbierania wywiadu należy zwrócić uwagę na czynniki ryzyka (tab. 1), takie jak liczba ciąż, otyłość, palenie tytoniu, leczenie hormonalne (antykontracepcja, hormonalna terapia zastępcza), tryb życia i przyjmowane leki. Istotnym elementem wywiadu jest rodzinne występowanie przewlekłej niewydolności żylniej. Już w trakcie tego etapu badania należy przeprowadzać diagnostykę różnicową objawów z chorobami tętnic (chromanie przestankowe, bóle spoczynkowe, choroby układu sercowo-naczyniowego), chorobami neurologicznymi (zaburzenia czucia, ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej) oraz z zaburzeniami w obrębie stawów.

W badaniu przedmiotowym przeprowadzonym w pozycji leżącej należy ocenić obecność zmian skórnych charakterystycznych dla przewlekłej niewydolności żylniej, obrzęku, dokonać pomiaru obu kończyn na wysokości ud, goleni i powyżej kostek oraz ustalić obecność tętna udowego, podkolanowego, na grzbietach stóp. Oceniając obrzęk, określa się jego charakter

Table 1. Risk factors for chronic venous insufficiency

Age, female sex, large body height
Hereditary factors – the statistical risk of varicose veins in a person with one parent and both parents having varicose veins is 42% and 89%, respectively
Pregnancy (every pregnancy carries the risk of developing varicose veins and each subsequent pregnancy additionally increases that risk)
Obesity
Working in the sitting or standing position leading to blood stagnation in the veins of the lower extremities
Constipation
Pes planus
Oral contraceptives

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia przewlekłej niewydolności żylniej

Wiek, płeć żeńska, wysoki wzrost
Czynniki dziedziczne – ryzyko rozwoju żylaków u osoby, której jedno z rodziców ma żylaki, wynosi 42%, jeśli oboje – ryzyko wzrasta do 89%
Ciąża (każda ciąża niesie ryzyko rozwoju żylaków i każda następną je dodatkowo zwiększa)
Otyłość
Praca w pozycji siedzącej lub stojącej prowadząca do zastojów krwi w żyłach kończyn dolnych
Zaparcia
Płaskostopie
Przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych

surface area and location. Edema affecting the ankle region usually results from chronic venous disease, and edema on the dorsal aspect of the feet in combination with induration and hypertrophy of the skin points to abnormalities of the lymphatic system.

Also, varicose veins (reticular and main trunk types, telangiectasias) together with their location and distribution should be evaluated in the standing position. The extent of varicose lesions, and induration of the skin and subcutaneous tissue, can be assessed by palpation. Given the availability of Doppler ultrasound imaging, functional tests performed during the physical examination have no clinical significance and are very time-consuming.

The purpose of physical examination is to determine the clinical stage of CVI according to the CEAP classification (C0–C6). To evaluate the A, E and P features, additional non-invasive tests, mainly by Doppler ultrasound scanning, are required.

ADDITIONAL EXAMINATIONS

The reference examination is Doppler ultrasound imaging. With the method, it is possible to visualize venous structures, extent of varicose veins, hemodynamic conditions and reflux. Other radiological examinations, though considerably less commonly performed, include phlebography, venous plethysmography, phlebodynamometry and volumetry. Apart from ultrasound scanning, the most common method of evaluating arterial pathologies is angio-CT.

A Doppler ultrasound scan should be performed in every patient, even at stage C0. The result of the examination enables appropriate patient classification. It should be noted that even in the absence of clinical abnormalities patients presenting with rather uncharacteristic symptoms can be diagnosed with superficial venous dilatation or reflux. Ultrasound examination is a method of determining the etiology of lesions (primary, secondary varicose veins) and selecting the therapeutic modality.

TREATMENT

Understanding the underlying pathology of chronic venous insufficiency provides a foundation for initiating treatment which, in addition to eliminating clinical symptoms, halts the progression of the disease.

Lifestyle modifications

Chronic venous insufficiency patients should be advised to modify their lifestyle in order to reduce the venous pressure, promote venous contractions, activate the venous pump and maintain proper ankle joint mobility. A crucial role in this aspect is played by an

(miękki, stwardniały), zajmowany obszar i umiejscowienie. Obrzęk obejmujący okolice kostek jest zazwyczaj skutkiem przewlekłej choroby żyłnej, natomiast występujący na grzbiecie stóp w skojarzeniu z pogrubieniem skóry i jej przerostem wskazuje na zmiany w układzie limfatycznym.

W pozycji stojącej ocenia się żyłaki (siatkowate, głównych pni, teleangiektazje), ich położenie i rozkład. Badaniem palpacyjnym można ocenić przebieg zmian żyłakowatych oraz stwardnienia skóry i tkanki podskórnej. Próby czynnościowe wykonywane podczas badania fizykalnego w erze ultrasonografii dopplerowskiej nie mają istotnego znaczenia klinicznego i są bardzo czasochłonne.

Celem badania fizykalnego jest ustalenie zaawansowania klinicznego przewlekłej niewydolności żyłnej wg klasyfikacji CEAP (C0–C6). Aby określić cechy A, E i P, konieczne jest wykonanie nieinwazyjnych badań dodatkowych, przede wszystkim USG metodą Dopplera.

BADANIA DODATKOWE

Badaniem o podstawowym znaczeniu diagnostycznym jest USG metodą Dopplera. Umożliwia ono uwidocznienie struktur żylnych, przebiegu żyłaków i warunków hemodynamicznych oraz refluksu. Inne badania obrazowe, zdecydowanie rzadziej wykonywane, to: flebografia, pletyzmografia żylna, flebodynamometria i wolumetria. W celu określenia zaburzeń w tętnicach, poza USG, najczęściej wykonuje się angio-CT.

Badanie USG metodą Dopplera należy zlecić każdemu pacjentowi, łącznie ze stadium C0. Wynik badania upoważnia do odpowiedniej klasyfikacji choroby. Trzeba pamiętać, że nawet przy braku zmian klinicznych, jeśli występują mało charakterystyczne objawy podmiotowe, można zdiagnozować poszerzenie żył powierzchownych lub refluksu. Badanie USG umożliwia ustalenie etiologii zmian (żyłaki pierwotne, wtórne) i warunkuje dobór metody leczenia.

LECZENIE

Zrozumienie patologii leżącej u podłoża przewlekłej niewydolności żyłnej jest podstawą do stosowania leczenia nie tylko prowadzącego do eliminacji objawów klinicznych, lecz także do zatrzymania progresji choroby.

Zmiana stylu życia

Należy proponować pacjentowi zmianę stylu życia prowadzącą do obniżania ciśnienia żylnego, ułatwienia skurczu naczyń żylnych, aktywacji pompy żyłnej i utrzymania prawidłowej ruchomości stawu skokowego. Zasadnicze znaczenie ma odpowiednia

appropriate level of physical activity and exercise. The simplest method is to extend the period of walking, as it lowers venous pressure, increases venous return and promotes tissue fluid reabsorption. Additional benefits can be achieved by performing exercises in the form of alternating dorsal extension and plantar flexion of the foot. In this way, the work of the muscle pump is stimulated. The exercises should be performed regularly when a patient remains in the sitting or standing position for prolonged periods, for example in the workplace or while travelling.

During rest, elevation of the lower limbs is recommended to promote blood flow and edema absorption. To achieve the effect, it seems sufficient to elevate the legs to 30° for 20 minutes three times a day, and position the limbs at 10° elevation during the night. Beneficial effects can also be achieved by cooling down the lower extremities, for example by taking a cold shower. The procedure relieves edema, reduces the venous filling time, weakens muscle contractions and alleviates the sensation of heavy legs and itching. Recommended sporting activities are those activating the venomuscular pump and the dynamics of muscle contractions. Among various sports, walking, jogging, cross-country skiing, swimming and cycling are usually advised. On the other hand, sunbathing, hot baths and sauna have a particularly adverse effect on the development of chronic venous insufficiency.

An improvement in venous system function can also be achieved through appropriate physical therapy: lower limb massage, lymphatic drainage with concurrent compression therapy, intermittent pneumatic compression and medical exercise therapy.

Compression therapy

Compression therapy is one of the main therapeutic modalities in the treatment of chronic venous insufficiency. Unfortunately, the method is still often ignored, both by some physicians and patients. Compression therapy involves using elastic materials in the form of compression stockings or bandage which actively compress the limbs both during rest and physical exercise. Elastic compression affects the veins by reducing their diameter, which often helps to restore normal venous valve function, reduces or eliminates reflux, improves blood flow, lowers the venous pressure and improves the functioning of the muscle and joint pump and reduces the volume of blood in the lower extremities. It also has an effect on the arteries, lymphatic vessels and tissues, producing a number of benefits such as the absorption of edema fluid and partial regression of some symptoms, for example lipodermatosclerosis. Consequently, compression therapy aims to relieve symptoms, and prevent and treat complications of venous disease, including the formation of varicose veins. The type and force of

aktywność fizyczna i wykonywanie ćwiczeń. Najprostszą metodą jest zwiększenie czasu chodzenia, podczas którego obniża się ciśnienie żylnie, zwiększa powrót żylny i reabsorpcja płynu tkankowego. Dodatkowe korzyści przynoszą ćwiczenia polegające na naprzemiennych ruchach prostowania grzbietu stopy i zginania części podeszwowej. W ten sposób pobudzona zostaje praca pompy mięśniowej. Takie ćwiczenia należy wykonywać regularnie podczas dłuższego bezruchu w postaci stojącej lub siedzącej, np. w pracy lub podczas podróży.

Podczas odpoczynku wskazane jest uniesienie kończyn dolnych, dzięki czemu następuje przyspieszenie przepływu krwi i wchłanianie obrzęków. Do osiągnięcia efektu wystarcza uniesienie nóg o 30° przez 20 minut 3 razy dziennie, a w nocy ułożenie kończyn z uniesieniem o 10°. Korzystne jest również okresowe oziębianie kończyn dolnych, np. poprzez zimny prysznic. Takie postępowanie zmniejsza obrzęki, skraca czas wypełniania się naczyń żylnych, osłabia skurcze mięśni, zmniejsza uczucie ciężkości i świąd. Zalecane są ćwiczenia sportowe, które aktywują pompę żylną-mięśniową i zwiększają dynamikę skurczów mięśni. Spośród różnych aktywności szczególnie często wymienia się chodzenie, jogging, narciarstwo biegowe, pływanie i jazdę na rowerze. Szczególnie niekorzystne w zakresie rozwoju przewlekłej niewydolności żylniej są ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe i wysoką temperaturę otoczenia oraz przebywanie w saunie.

Poprawę funkcji układu żylnego można też uzyskać poprzez odpowiednią fizykoterapię: masaż kończyn dolnych, drenaż limfatyczny z kompresjoterapią, przerywany ucisk pneumatyczny i gimnastykę leczniczą.

Leczenie uciskowe

Leczenie uciskowe należy do podstawowych form terapii przewlekłej niewydolności żylniej. Niestety wciąż ta metoda jest ignorowana, zarówno przez część lekarzy, jak i pacjentów. Stosuje się materiały elastyczne w postaci pończoch lub opasek, które wywołują ucisk w sposób czynny, zarówno podczas spoczynku, jak i wysiłku fizycznego. Ucisk elastyczny oddziałuje na żyły, zmniejszając ich średnicę, co często umożliwia przywrócenie prawidłowej funkcji zastawek żylnych, zmniejsza lub eliminuje refluks, przyspiesza przepływ krwi, obniża ciśnienie żylnie, poprawia działanie pompy mięśniowo-stawowej oraz zmniejsza objętość krwi w kończynach dolnych. Wpływa też na tętnice, naczynia limfatyczne i tkanki, co powoduje np. wchłanianie płynu obrzękowego i częściowe cofanie się m.in. *lipodermatosclerosis*. Dlatego celem leczenia uciskowego jest łagodzenie objawów podmiotowych, zapobieganie powstawaniu i leczenie powikłań choroby żylniej, w tym żyłaków. Rodzaj i siłę uci-

compression are selected on an individual basis. Varicose veins are treated by applying bandage with low extensibility in the morning. Before compression therapy is prescribed, patients should be suitably trained, as improperly applied bandage may cause side effects. In addition to bandage, elastic stockings and knitted compression stockings can also be used. Indications to elastic compression therapy include the feeling of heavy legs, working in the standing or sitting position, frequent travels, varicose veins, chronic venous insufficiency and post-thrombotic syndrome, lymphedema, post-surgical conditions, sclerotherapy of varicose veins and telangiectasia and deep or superficial vein thrombosis. Ulcers should be preferably treated with multilayer compression therapy which is recognized as the gold standard in the treatment of these disorders. Individually adjusted degree of compression and properly applied compression improve hemodynamic conditions in the venous circulation and microcirculation. According to experts in the treatment of venous ulcers, the required target pressure at the ankle is 40 mm Hg. Commercially available compression materials (tights, stockings, etc.) are offered in different classes of compression and for various applications. Based on the European standard applicable to compression materials, which is also valid in Poland, the following classification is used: Compression class 1: 20–30 mm Hg, Compression class 2: 30–40 mm Hg, Compression class 3: 40–50 mm Hg, Compression class 4: 50–60 mm Hg. The compression therapy of ulcers on the shins consists of two stages. In the first stage (healing phase), the target is to improve hemodynamic conditions in the venous circulation (elimination of venous hypertension and reduction of edema) and thus promote skin integrity and lead to ulceration healing. On account of higher hemodynamic efficacy of inelastic materials, bandages impregnated with zinc paste are often the preferred option at this stage. Similar efficacy can be achieved with multilayer systems. In the second stage (maintenance phase), the application of compression therapy prevents the recurrence of ulcers by maintaining venous pressure at the desired levels. Elastic compression therapy is the most commonly used modality in this phase. Progressive compression stockings (exerting a higher pressure on the calf than on the ankle) have been shown to be more effective than conventional graduated compression stockings (with higher pressure at the ankle level) in relieving pain and symptoms in the distal part of the limb; in addition, they are easier to put on.

Before selecting the method of compression therapy, the ankle-brachial index must be calculated. The selection of compression therapy requires ongoing monitoring by a physician and/or a qualified nurse. Absolute contraindications to compression therapy

skiu dobiera się indywidualnie. W terapii żylaków stosuje się opaski o małej rozciągliwości, nakładane rano. Przed zleceniem kompresjoterapii należy pacjenta przeszkolić, gdyż nieprawidłowo założona opaska może mieć działania niepożądane. Poza opaskami można też stosować pończochy elastyczne oraz pończochy uciskowe dziane. Do wskazań do leczenia uciskiem elastycznym zalicza się: uczucie ciężkości nóg, pracę w pozycji stojącej lub siedzącej, częste podróże, żylaki, przewlekłą niewydolność żylną i zespół pozakrzepowy, obrzęki limfatyczne, stan po zabiegu chirurgicznym, skleroterapię żylaków i teleangiektazji oraz zakrzepicę żył głębokich lub powierzchownych. W leczeniu owrzodzeń zaleca się kompresjoterapię wielowarstwową, która jest uznawana za złoty standard w leczeniu tych zaburzeń. Indywidualnie dobrany stopień ucisku i prawidłowo prowadzony ucisk poprawiają warunki hemodynamiczne w krążeniu żylnym i w mikrokrążeniu. Według ekspertów w terapii owrzodzeń żylnych konieczne jest uzyskanie ciśnienia 40 mm Hg na wysokości kostek. Gotowe materiały uciskowe (np. rajstopy, pończochy) mają oznaczone klasy ucisku i różne przeznaczenie. Europejski standard klasyfikacji ucisku, obowiązujący także w Polsce, jest następujący: I klasa ucisku 20–30 mm Hg, II klasa ucisku 30–40 mm Hg, III klasa ucisku 40–50 mm Hg, IV klasa ucisku 50–60 mm Hg. Kompresjoterapia owrzodzeń żylnych łydek odbywa się dwuetapowo. W pierwszym etapie (faza gojenia) poprawa warunków hemodynamicznych krążenia żylnego (zniesienie nadciśnienia żylnego i zmniejszenie obrzęków) ma stworzyć warunki sprzyjające integralności skóry i doprowadzić do wygojenia owrzodzenia. Ze względu na wyższą skuteczność hemodynamiczną materiału nieelastycznego na tym etapie często preferuje się bandaże impregnowane pastą cynkową. Podobną skuteczność mogą zapewnić systemy wielowarstwowe. W drugim etapie (faza podtrzymująca) stosowanie kompresjoterapii zapobiega nawrotom owrzodzeń przez podtrzymanie pożądanych wartości ciśnienia żylnego. Najczęściej stosuje się w tej fazie kompresjoterapię elastyczną. Stwierdzono, że progresywne pończochy o stopniowanym ucisku (wyższe ciśnienie na wysokości łydki w porównaniu z kostką) są skuteczniejsze niż tradycyjne pończochy o stopniowanym ucisku (wyższe ciśnienie na wysokości kostki) w łagodzeniu dolegliwości bólowych i objawów występujących w dystalnej części kończyny, są one również łatwiejsze do założenia.

Przed ustaleniem sposobu kompresjoterapii wyznacza się wskaźnik kostka–ramię. Dobór kompresjoterapii wymaga stałego nadzoru lekarza i/lub wykwalifikowanej pielęgniarki. Do bezwzględnych przeciwwskazań do kompresjoterapii należą: miażdżycowa choroba naczyń, niedociśnienie, choroby

include peripheral arterial disease stages II/IV and lymphangitis or subcutaneous tissue infection.

Pharmacological treatment

Drugs improving vascular function have been used for many years in the treatment of patients presenting with symptoms of chronic venous insufficiency at all stages of the disease, from C0 to C6 [16]. Medications from this group include saponins (horse chestnut extract, escin), benzopyrones (rutin and rutosides, micronized purified flavonoid fraction), other plant extracts including anthocyanins, proanthocyanidins, ginko biloba extracts, calcium dobesilate, benzarone, naftazone and sulodexide. The aim of treatment is to increase the tension of vein walls and seal the capillaries. The mechanism of action of the above-mentioned drugs is not completely understood, however they have been shown to reduce edema by decreasing the permeability of capillary walls and improving lymph outflow, vascular wall tension and microcirculation. They show the ability to inhibit leukocyte adhesion and migration, suppress the release of inflammatory mediators and the synthesis of prostaglandins. In addition, they produce antioxidative effects and reduce blood viscosity. They have also been shown to promote a decrease in erythrocyte aggregation and an increase in their deformation ability. Studies have demonstrated that treatment with drugs affecting vascular function clinically reduces the symptoms of edema, the feeling of heavy legs and night muscle cramps [17, 18]. According to the consensus statement of the *Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum* [19], phlebotropic drugs (diosmin, hesperidin, rutin or sulodexide) are indicated therapeutically from the earliest stages of chronic venous insufficiency on through the late stages of the disease. Drugs from other classes used in the treatment of chronic venous insufficiency include pentoxifylline, which reduces leukocyte activity, and acetylsalicylic acid, a drug inhibiting platelets and producing antiinflammatory effects. The drugs do not affect the vein walls [20].

In 2005, a systematic review of publications on the efficacy of pharmacological treatment of chronic venous insufficiency without ulcer symptoms (C0–C4) was carried out. Despite the lack of indisputable evidence on the efficacy of phlebotropic drugs, the usefulness of different substances in eliminating clinical symptoms was demonstrated. The analysis showed high efficiency of micronized purified flavonoid fraction, calcium dobesilate and rutosides in the reduction of edema, restless legs syndrome and muscle cramps [18, 21]. Similar clinical effects have been achieved with horse chestnut extracts [22–26]. Also, red-vine-leaf extract has been found to have the ability to reduce lower limb edema [27]. A number of clinical trials have

dźyca zarostowa tętnic w stadium II/IV i zapalenie naczyń limfatycznych lub zakażenie tkanki podskórnej.

Leczenie farmakologiczne

Leki wpływające na funkcję naczyń od wielu lat stosuje się u chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylną na wszystkich etapach choroby – od C0 do C6 [16]. Wśród tych preparatów wyróżnia się: saponiny (ekstrakt z orzechów kasztanowca, escyna), benzopirony (rutyna i rutozydy, zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa), inne wyciągi roślinne, takie jak antocyjany, proantocyjanidole, wyciągi z *ginko biloba*, dobesylan wapnia, benzaron, naftazon, sulodeksyd. Celem stosowania tych leków jest usprawnienie napięcia ściany naczynia żylnego i uszczelnienie włóściczek. Mechanizm działania powyższych leków nie jest całkowicie poznany, wykazano jednak ich pozytywny wpływ na redukcję obrzęków poprzez zmniejszenie przepuszczalności ścian naczyń włosowatych, poprawę odpływu limfy, napięcia ścian naczyń oraz mikrokrążenia. Mają one zdolność hamowania przylegania i migracji leukocytów, hamowania uwalniania mediatorów zapalnych i syntezy prostaglandyn. Działają ponadto antyutleniająco i zmniejszają lepkość krwi. Wykazano też ich wpływ na zmniejszanie agregacji erytrocytów i zwiększenie ich zdolności do odkształcania się. Stwierdzono, że stosowanie leków wpływających na funkcję naczyń klinicznie zmniejsza objawy obrzęku, uczucie ciężkości nóg i nocne skurcze [17, 18]. Konsensus *Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum* [19] zaleca stosowanie leków flebotropowych, takich jak diosmina, hesperydyna, rutyna, sulodeksyd, na wszystkich etapach przewlekłej niewydolności żylną, także najwcześniejszych. Lekami z innych grup stosowanymi w terapii przewlekłej niewydolności żylną są pentoksyfilina, która ma zdolność zmniejszania aktywności leukocytów, oraz kwas acetylosalicylowy, który hamuje płytki krwi i działa przeciwzapalnie. Leki te nie wpływają na ścianę żył [20].

W 2005 r. przeprowadzono systematyczny przegląd artykułów dotyczących skuteczności leczenia farmakologicznego przewlekłej niewydolności żylną bez objawów owrzodzeń (C0–C4). Mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności leków flebotropowych stwierdzono przydatność poszczególnych substancji w leczeniu objawów klinicznych. Analiza wykazała dużą skuteczność zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidowej, dobesylanu wapnia i rutozydów w redukcji obrzęków, objawu niespokojnych nóg i skurczów [18, 21]. Podobne efekty kliniczne osiągnęto, stosując wyciągi z kasztanowca [22–26]. Stwierdzono także, że wyciąg z czerwonych liści winorośli ma zdolność do zmniejszania obrzęku kończyn dolnych [27]. Przeprowadzono wiele badań

been conducted to evaluate the effect of sulodexide on the reduction of symptoms of chronic venous insufficiency. One of the prospective studies [28] has shown that 3 months of treatment with the drug significantly improves all objective and subjective symptoms and increases the quality of life of patients. Another study [29] has demonstrated a reduction of pain and edema, and an improvement in the quality of life. Also, a clinically important observation based on the studies conducted to date is that sulodexide may be effective not only in the treatment of every stage of chronic venous insufficiency, and particularly the early stages of the disease, but also in the prevention of chronic venous insufficiency progression [30].

More clinically advanced stages of chronic venous insufficiency (C5–C6) are treated with pentoxifylline in combination with or without compression therapy [31]. The substance is known to improve the rate of ulcer healing [32, 33].

Clinical studies have also shown that sulodexide has the ability to accelerate ulcer healing. Sulodexide combined with topical treatment and compression therapy has been proven to significantly improve the rate of healing of large ulcers, even of many years' duration [34–36]. The study findings have been reflected in the recommendations for the treatment of this stage of venous insufficiency issued by Polish and foreign scientific societies including the Polish Wound Management Association, American Venous Forum – AVF, American College of Chest Physician – ACCP and the *British Medical Journal* – BMJ [37–40].

To a limited extent, treatment with micronized purified flavonoid fraction in combination with compression therapy has also been shown to promote the healing of venous ulcers and reduce symptoms manifesting as the feeling of heavy legs. It is suggested, however, that the treatment should last a minimum of 6–12 months. The study results thus demonstrate the rationale of including the drug in ulcer therapy [41–44].

Several studies have shown a beneficial effect of acetylsalicylic acid, however, available data are insufficient to recommend the substance for the treatment of ulcers [45–47]. Escin, calcium dobesilate and rutosides have failed to demonstrate efficacy in ulcer healing.

Most medications are taken orally and some, like sulodexide, can be initially administered intramuscularly. Drug doses are strictly defined by the manufacturers, and patients should not use lower doses than the recommended dosage. The average duration of therapy has been set at 3 months, but it can be continued for a markedly longer period.

Other therapeutic options available on the pharmaceutical market include multiple topical preparations which can also be beneficial in eliminating

klinicznych oceniających wpływ sulodeksydu na redukcję objawów przewlekłej niewydolności żylniej. W jednym z badań prospektywnych [28] wykazano, że 3-miesięczna terapia tym lekiem znacząco zmniejsza objawy zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe oraz podnosi jakość życia chorych. W kolejnym badaniu [29] stwierdzono zmniejszenie bólu i obręzków oraz podwyższenie jakości życia. Z klinicznego punktu widzenia istotna jest również obserwacja wynikająca z prowadzonych badań, że sulodeksyd może być skuteczny nie tylko w leczeniu wszystkich stadiów przewlekłej niewydolności żylniej, zwłaszcza początkowych, lecz także w profilaktyce progresji choroby [30].

W bardziej zaawansowanych klinicznie stadiach przewlekłej niewydolności żylniej (C5–C6) stosuje się pentoksyfilingę, w skojarzeniu z kompresjoterapią lub bez kompresjoterapii [31]. Substancja ta ma zdolność przyspieszania gojenia owrzodzeń [32, 33].

W badaniach klinicznych wykazano także, że sulodeksyd przyspiesza gojenie owrzodzeń. Badania te dowiodły, że dodanie sulodeksydu do leczenia miejscowego i kompresjoterapii znacząco przyspiesza gojenie rozległych owrzodzeń, również wieloletnich [34–36]. Wyniki te znalazły odzwierciedlenie w rekomendacjach polskich i zagranicznych towarzystw naukowych dotyczących terapii tego stadium niewydolności żylniej, m.in. Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran, *American Venous Forum* (AVF), *American College of Chest Physician* (ACCP), *British Medical Journal* (BMJ) [37–40].

W ograniczonym stopniu wykazano również lepsze gojenie owrzodzeń żylnych po zastosowaniu zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidów w skojarzeniu z kompresjoterapią. W trakcie leczenia stwierdzono redukcję uczucia ciężkich nóg. Sugeruje się jednak, aby leczenie trwało przynajmniej 6–12 miesięcy. Wyniki potwierdzają słuszność uzupełniania terapii owrzodzeń o zastosowanie tego leku [41–44].

W kilku badaniach wykazano korzystny efekt stosowania kwasu acetylosalicylowego, jednak są to niewystarczające dane, aby rekomendować tę substancję w leczeniu owrzodzeń [45–47]. Nie stwierdzono skuteczności escyny, dobesylanu wapnia i rutozydów w gojeniu owrzodzeń.

Większość leków stosuje się doustnie, niektóre, takie jak sulodeksyd, mogą być początkowo stosowane domięśniowo. Dawkowanie leków jest ściśle określone przez producentów, nie należy stosować dawek mniejszych od zalecanych. Czas trwania leczenia ustalono na średnio 3 miesiące, ale można stosować je znacznie dłużej.

Na rynku farmaceutycznym dostępne są również liczne preparaty miejscowe, częściowo pomocne w leczeniu obręzków, objawów ciężkości nóg i bo-

edema, feeling of heavy legs and pain. Drugs traditionally used in the treatment of chronic venous insufficiency include gels containing phlebotropic substances (escin, troxerutin) or heparin. However, the efficacy of these drugs in reducing the symptoms of the disease is poorly documented. Topically applied escin and rutin derivatives have been found to increase the elasticity of skin capillaries [48].

Another option available for the treatment of ulcers is the use of systemic antibiotics. It is currently thought that they affect neither the rate of ulcer healing nor the bacterial flora of the lesions. Consequently, they should only be used in the treatment of cellulitis and general symptoms of infection [37, 49].

It should be stressed that the underlying cause of all symptoms of CVI are disorders of the venous system. As a result, causal treatment is always required, and pharmacological management serves only as adjunct therapy often contributing to the final outcome of treatment.

CONCLUSIONS

The article presents basic information related to the epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and conservative treatment, compression therapy and pharmacological treatment of symptoms of chronic venous insufficiency, which seems to be useful in everyday dermatological practice. Chronic venous insufficiency is a very common clinical problem, so familiarity with the symptoms and ability to make correct diagnostic and therapeutic decisions are of key importance. Each patient diagnosed with symptoms of chronic venous insufficiency requires treatment based on cooperation between the general practitioner, dermatologist and vascular surgeon.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

References Piśmiennictwo

1. Clarke G.H., Vasdekis S.N., Hobbs J.T., Nicolaidis A.N.: Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992, 111, 402-408.
2. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Jaisson S., Fabiani J.N., Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M.: Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells. *Circulation* 2002, 106, 479-483.
3. Lim C.S., Davies A.H.: Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg* 2009, 96, 1231-1242.
4. Raffetto J.D., Khalil R.A.: Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008, 23, 85-98.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2003, 23, 168-175.
6. Szmítka P.E., Wang C.H., Weisel R.D., de Almeida J.R., Anderson T.J., Verma S.: New markers of inflammation and endothelial cell activation: part I. *Circulation* 2003, 108, 1917-1923.
7. Carrasco O.F., Ranero A., Hong E., Vidrio H.: Endothelial function impairment in chronic venous insufficiency: effect of some cardiovascular protectant agents. *Angiology* 2009, 60, 763-771.
8. Constans J., Conri C.: Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2006, 368, 33-47.

lesności. Żele zawierające leki flebotropowe (escynę, trokserutynę) lub heparynę należą do leków tradycyjnie stosowanych w przewlekłej niewydolności żylniej. Ich efektywność w zmniejszaniu objawów tej choroby jest jednak słabo udokumentowana. Wykazano, że escyna stosowana miejscowo i pochodne rutyny zwiększają elastyczność naczyń włosowatych skóry [48].

Omawiając leczenie owrzodzeń, należy również wymienić antybiotyki stosowane ogólnie. Obecnie uważa się, że nie wpływają one na szybkość gojenia owrzodzeń ani na florę bakteryjną zmian. Leki te należy stosować wyłącznie w przypadku zapalenia tkanki podskórnej i przy ogólnych objawach infekcji [37, 49].

Należy wyraźnie zaznaczyć, że powodem powstania wszystkich objawów przewlekłej niewydolności żylniej są zaburzenia w układzie żylnym, dlatego zawsze konieczne jest leczenie przyczynowe, a postępowanie farmakologiczne stanowi jedynie terapię uzupełniającą, często wspomagającą końcowe efekty leczenia.

PODSUMOWANIE

W artykule przedstawiono podstawowe informacje w zakresie epidemiologii, patogenezy, obrazu klinicznego, diagnostyki oraz leczenia zachowawczego, kompresjoterapii i terapii farmakologicznej objawów przewlekłej niewydolności żylniej, które wydają się przydatne w codziennej praktyce dermatologicznej. Przewlekła niewydolność żylna jest bardzo częstym problemem klinicznym, dlatego należy znać objawy i umieć podjąć właściwe decyzje diagnostyczno-terapeutyczne. W każdym przypadku rozpoznania objawów przewlekłej niewydolności żylniej konieczna jest współpraca pomiędzy lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej, dermatologiem i chirurgiem naczyniowym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

9. **Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Badier-Commander C., Kern P., Fabiani J.N., Verbeuren T.J., et al.**: Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. *J Vasc Res* 2001, 38, 560-568.
10. **Raffetto J.D., Mannello F.**: Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol* 2014, 33, 212-221.
11. **Kucukguven A., Khalil R.A.**: Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets* 2013, 14, 287-324.
12. **Sansilvestri-Morel P., Fioretti F., Rupin A., Senni K., Fabiani J.N., Godeau G., et al.**: Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? *Clin Sci (Lond)* 2007, 112, 229-239.
13. **Meyer F.J., Burnand K.G., Abisi S., TeKoppele J.M., van Els B., Smith A., et al.**: Effect of collagen turnover and matrix metalloproteinase activity on healing of venous leg ulcers. *Br J Surg* 2008, 95, 319-325.
14. **Norgauer J., Hildenbrand T., Idzko M., Panther E., Bandemir E., Hartmann M., et al.**: Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2002, 147, 1180-1186.
15. **Gschwandtner M.E., Ehringer H.**: Microcirculation in chronic venous insufficiency. *Vasc Med* 2001, 6, 169-179.
16. **Ramelet A.A., Boisseau M.R., Allegra C., Nicolaidis A., Jaeger K., Carpentier P., et al.**: Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorrhol Microcirc* 2005, 33, 309-319.
17. **Eberhardt R.T., Raffetto J.D.**: Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005, 111, 2398-2409.
18. **Martinez M.J., Bonfill X., Moreno R.M., Vargas E., Capella D.**: Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 3, CD003229.
19. **Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof B.G., Gillespie D.L., Gloviczki M.L., et al.**: 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, 2-48.
20. **Wittens C., Davies A.H., Baekgaard R., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S., et al.**: 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, 678-737.
21. **Ramelet A.A., Boisseau M.R., Allegra C., Nicolaidis A., Jaeger K., Carpentier P., et al.**: Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorrhol Microcirc* 2005, 33, 309e19.
22. **Pittler M.H., Ernst E.**: Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 11, CD003230.
23. **Jantet G.**: Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 2002, 53, 245-256.
24. **Danielsson G., Jungbeck C., Peterson K., Norgren L.**: A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, 23, 73-76.
25. **Gohel M.S., Davies A.H.**: Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2009, 7, 303-308.
26. **Rabe E., Jaeger K.A., Bulitta M., Pannier F.**: Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2011, 26, 162-168.
27. **Rabe E., Stucker M., Esperester A., Schafer E., Ottilinger B.**: Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency: results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011, 41, 540-547.
28. **Elleuch N., Zidi H., Bellamine Z., Hamadane A., Guerchi M., Jellazi N.; CVD study investigators**: Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv Ther* 2016, 33, 1536-1549.
29. **Bogachev V.I., Golovanova O.V., Malysheva I.N.**: Efficacy of sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the ACCORD trial. *Angiol Sosud Khir* 2017, 23, 83-88.
30. **Andreozzi G.M.**: Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012, 12, 73-81.
31. **Jull A.B., Arroll B., Parag V., Waters J.**: Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12, CD001733.
32. **Dale J.J., Ruckley C.V., Harper D.R., Gibson B., Nelson E.A., Prescott R.J.**: Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Br Med J* 1999, 319, 875-878.
33. **Falanga V., Fujitani R.M., Diaz C., Hunter G., Jorizzo J., Lawrence P.F., et al.**: Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen* 1999, 7, 208-213.
34. **Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G., Aloisi D., Palazzini E., Zamboni V.; Venous arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group**: Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002, 87, 947-952.
35. **Kucharzewski M., Franek A., Koziol H.**: Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003, 32, 115-120.
36. **Gacka M., Mastek J., Adamiec R.**: Aktywność zakrzepowa i fibrynolityczna u pacjentów z owrzodzeniem żylnym podudzi podczas skojarzonego leczenia sulodeksydem. *Przegl Fleb* 2004, 12, 97-100.
37. **Jawień A., Szewczyk M.T., Kaszuba A., Gaciong Z., Krasieński Z., Wroński J., et al.**: Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran* 2011, 8, 59-80.
38. **Mosti G., De Maeseener M., Cavezzi A., Parsi K., Morrison N., Nelzen O., et al.**: Society for Vascular Surgery and American Venous Forum Guidelines on the management of venous leg ulcers: the point of view of the International Union of Phlebology. *Int Angiol* 2015, 34, 202-218.
39. **Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comerota A.J.**: Antithrombotic therapy for venous thromboembolism disease: American College of Chest Physicians: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8th edition. *Chest* 2008, 133, 454-545.

40. Nelson A.: Venous leg ulcers. *Clin Evid* 2011, 2011, 1902.
41. Gliński W., Chodyncka B., Roszkiewicz J., Bogdanowski T., Lecewicz-Torun B., Kaszuba A., et al.: The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled randomised study. *Phlebology* 1999, 14, 151-157.
42. Roztocil K., Stvrtinova V., Strejcek J.: Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003, 22, 24-31.
43. Scallan C., Bell-Syer S.E., Aziz Z.: Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 5, CD006477.
44. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A.: Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, 30, 198-208.
45. Layton A.M., Ibbotson S.H., Davies J.A., Goodfield M.J.: Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994, 344, 164-165.
46. Ibbotson S.H., Layton A.M., Davies J.A., Goodfield M.J.: The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol* 1995, 132, 422-426.
47. del Rio Sola M.L., Antonio J., Fajardo G., Vaquero Puerta C.: Influence of aspirin therapy in the ulcer associated with chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2012, 26, 620-629.
48. Cesarone M.R., Ricci A., Di Renzo A., Belcaro G., Dugall M.: Efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel on capillary fragility. *Angiology* 2004, 55 (Suppl. 1), 23-25.
49. O'Meara S., Al-Kurdi D., Ologun Y., Ovington L.G.: Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 1, CD003557.

Received: 14.03.2018

Accepted: 10.06.2018

Otrzymano: 14.03.2018 r.

Zaakceptowano: 10.06.2018 r.

How to cite this article

Narbutt J., Bowszyc-Dmochowska M., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Krasowska D., Kręcisz B., Lesiak A., Lis-Święty A., Maj J., Nowicki R.J., Owczarek W., Placek W., Reich A., Rudnicka L.: Chronic venous insufficiency – pathogenesis, diagnosis and pharmacological treatment. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2018, 105, 486–497. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.78070>.