

**Beata Begier-Kraśńska<sup>1</sup>, Zbigniew Kraśński<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Instytut Chirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

# Farmakoterapia przewlekłej niewydolności żyłnej oczami lekarza POZ – na co zwrócić uwagę?

## Streszczenie

Podstawową zasadą leczenia przewlekłej choroby żyłnej (*chronic venous disease* – CVD), niezależnie od reprezentowanej specjalności, jest stosowanie postępowania zgodnego ze wskazaniami potwierdzonymi dowodami naukowymi. Zasada ta dotyczy wszystkich form leczenia, choć warto podkreślić, że w odczuciu społecznym najważniejsza jest w przypadku farmakoterapii. Dobezyłan wapnia (*calcium dobesilate* – CaD) według charakterystyki produktu leczniczego ma wskazania do stosowania w leczeniu objawowym. W ostatnio opublikowanych wytycznych dotyczących terapii CVD stwierdzono, że nie każdy lek działa na wszystkie objawy przedmiotowe i podmiotowe występujące w tej jednostce chorobowej, co potwierdzono także w najnowszych wytycznych *European Society for Vascular Surgery* (ESVS). Dobezyłan wapnia należy do leków, które mają najszersze spektrum w tym zakresie. W artykule omówiono skrótowo podstawowe informacje związane z CVD, przybliżając wskazania do stosowania leków wenoaktywnych oparte na najnowszych wytycznych europejskich, ze szczególnym uwzględnieniem CaD. Spośród leków wenoaktywnych CaD jest jednym z najbardziej rekomendowanych. Korzyści z jego stosowania zostały potwierdzone w badaniach naukowych. Zalecanie CaD na wczesnych etapach zaawansowania CVD może się przyczynić do poprawy jakości życia pacjentów i opóźnić postęp choroby.

## Słowa kluczowe

przewlekła choroba żylna, podstawowa opieka zdrowotna, *calcium dobesilate*

Przewlekła choroba żylna (*chronic venous disease* – CVD) ma wiele twarzy – od objawów podmiotowych, np. uczucia ciężkości nóg i kurczy, do objawów przedmiotowych, takich jak pajęczki i żyły siatkowate, żylaki, obrzęki kończyn dolnych, a w najbardziej zaawansowanych stadiach zmiany troficzne i owrzodzenia goleni. Definicja CVD uwzględnia kryterium czasowe, tzn. choroba musi trwać długo oraz wywoływać objawy podmiotowe i przedmiotowe wymagające diagnostyki lub leczenia. Przewlekła choroba żylna manifestująca się utrwalonymi objawami jest określana jako przewlekła niewydolność żylna (*chronic venous insufficiency* – CVI). Cechą różnicującą te dwie jednostki jest to, że CVI oznacza bardziej zaawansowane postaci CVD. W związku z powyższym CVI obejmuje takie objawy, jak: przebarwienia skóry, egzema, *lipodermatosclerosis* i *atrophie blanche* z wygojonymi lub czynnymi owrzodzeniami. Warto zatem już od początku uświadamiać pacjentom, że raczej jest to choroba na całe życie, i wdrażać leczenie na poziomie POZ. Objawy związane z CVI są bardzo rozpowszechnione i mają duży wpływ zarówno na indywidualny stan zdrowia pacjenta, ponoszone koszty, jak i system opieki zdrowotnej [1].

Dane epidemiologiczne wskazują, że w każdym gabinecie POZ będą pacjenci z CVD, więc wiedza na temat jej symptomatologii i leczenia przyda się na pewno każdemu lekarzowi rodzinnemu.

Przewlekła niewydolność żylna to z definicji utrwalone zaburzenie odpływu krwi żylną z kończyn dolnych, co ma implikacje praktyczne. Dla przykładu – w pandemii COVID-19 obowiązywały przepisy ograniczające możliwość przemieszczania się, a wiele osób w związku z wprowadzoną możliwością pracy zdalnej i hybrydowej nadal pracuje z domu. Prawdopodobnie większość z nich po kilku-kilkunastu godzinach ma objawy w postaci ciężkości nóg, obrzęków czy skurczów nocnych, czyli typowe dla CVD. Jeżeli te dolegliwości są spowodowane tylko brakiem ruchu i nieużywaniem pompy mięśniowej, to ustąpią w momencie powrotu do normalnej aktywności fizycznej. I to jest wiedza, którą należy przekazać pacjentom. U osób, u których objawy nie ustępują, powinniśmy podejrzewać CVD. Spora część chorych nie ma objawów widocznych gołym okiem, ale skarży się na skurcze nocne, bóle łydek pod koniec dnia lub tzw. objaw niespokojnych nóg [2].

Czynniki predysponujące do wystąpienia CVD są dobrze poznane. Należą do nich obciążenia gene-

tyczne/rodzinne (nie ma jednego genu związanego z żylakami), wiek (im starszy, tym większe ryzyko), alkoholizm, stojąca lub siedząca statyczna pozycja pracy, ciąża i przebyte porody, płeć żeńska, stosowanie środków antykoncepcyjnych, zaburzenia hormonalne. Można też wyróżnić czynniki wywołujące lub nasilające CVD. Wśród nich są takie, które działają stopniowo (progresywnie), np. starzenie się; w krótkim czasie, np. ciąża; w sposób niezauważalny, np. przebyta zakrzepica żył głębokich (*deep vein thrombosis* – DVT), menopauza.

Pacjenci z CVD we wczesnym stadium (C<sub>0</sub>) mają objawy podmiotowe związane z chorobą (uczucie ciężkości w pozycji stojącej, zespół niespokojnych nóg, obrzęki, zwłaszcza wieczorem), ale nie występują u nich widoczne objawy kliniczne. Postęp choroby skutkuje rozwojem kolejnych jej stadiów, tj. teleangiektazji (C<sub>1</sub>), żylaków (C<sub>2</sub>), obrzęków (C<sub>3</sub>), hiperpigmentacji lub *lipodermatosclerosis* (C<sub>4</sub>) i najwyższej formy zaawansowania – owrzodzenia żylnego (zagojone C<sub>5</sub>, czynne C<sub>6</sub>).

W niedawno opublikowanym przeglądzie systematycznym na temat epidemiologii CVD [3] oszacowano, że w bardzo dużej populacji (ponad 300 tys.) dorosłych pacjentów z objawami CVD odsetki osób z kolejnymi stopniami zaawansowania choroby były następujące: C<sub>05</sub> – 9%, C<sub>1</sub> – 26%, C<sub>2</sub> – 19%, C<sub>3</sub> – 8%, C<sub>4</sub> – 4%, C<sub>5</sub> – 1%, C<sub>6</sub> – 0,4%. Łączna częstość występowania choroby w stadium C<sub>2</sub> była najwyższa w Europie (21%), a najniższa w Afryce (5,5%). Roczna częstość występowania CVD w stopniu zaawansowania C<sub>2</sub> wahała się od 0,2% do 2,3%. Szacuje się, że progresja dotyczy 31,9% pacjentów w średnim okresie obserwacji wynoszącym 13,4 roku. W przypadku żylaków (C<sub>2</sub>) progresję do żylnego owrzodzenia podudzi (*venous leg ulcers* – VLU) w ciągu 6 lat obserwuje się u co piątego chorego. Warto to podkreślić: co piąty chory z żylakami będzie miał owrzodzenie! Praktycznym wnioskiem z przytoczonych danych epidemiologicznych jest to, że duża część chorych z CVD jest w wieku produkcyjnym i ok. 1/4 ma tylko objawy podmiotowe, a więc często potrzebuje leków, które znoszą dolegliwości i umożliwiają normalne funkcjonowanie.

Coraz lepiej znamy patofizjologię CVD i w związku z tym możemy określić cele właściwego leczenia farmakologicznego. Należą do nich: zwiększenie przepływu żylnego, oddziaływanie na ściany naczyń krwionośnych – zwiększenie tonusu, zmniejszenie przepuszczalności, zredukowanie gotowości zakrzepowej w układzie chłonnym, ograniczenie niszczenia komórek śródbłonka.

Po wykluczeniu takich chorób, jak DVT, niedoczynność tarczycy, niewydolność krążenia czy róża, i uwzględnieniu faktu, że dostanie się do specjalisty często wymaga kilkumiesięcznego oczekiwania, należy przyjąć, że to na lekarzu rodzinnym spoczywa obowiązek zalecenia leczenia zachowawczego. Może ono być wystarczające i zupełnie zlikwidować objawy, jak również spowolnić lub zahamować postęp CVD. Na obniżenie ciśnienia w kończynach mają wpływ aktywność fizyczna, stosowanie kompresjoterapii, wyrobów uciskowych i elewacja kończyn w spoczynku. W wybranych przypadkach należy uwzględnić korektę masy ciała. Używanie wyrobów uciskowych powinno być obligatoryjne, jeśli nie ma przeciwwskazań. Synergistycznie działają leki flebotropowe, np. zawierające dobezytan wapnia (*calcium dobesilate* – CaD).

Jeżeli takie leczenie jest nieskuteczne lub nie zadowala chorego, a są wskazania potwierdzone badaniem USG dopplerowskim, należy zaproponować leczenie inwazyjne (konsultacja specjalistyczna), ale niekoniecznie przerywać podawanie leków flebotropowych. Zawsze powinno się uwzględnić anatomię i patofizjologię, a także preferencje pacjenta. Oczywiście, aby odnieść sukces terapeutyczny, musi być spełniony warunek bezwzględny, tzn. chory musi się stosować do zaleceń lekarza (tzw. *compliance*). Jak wspomniano powyżej, za jedną z podstawowych metod leczenia uważa się kompresjoterapię z użyciem wyrobów uciskowych. Badania przeprowadzone w Polsce 15 lat temu na dużej grupie chorych ze wskazaniami do terapii uciskowej wykazały, że jedynie 18,9% kobiet i 15,3% mężczyzn przestrzegało zaleceń [4]. W innym badaniu wykazano, że tylko 21% badanych codziennie używało pończoch, a 12% nosiło pończochy przez większość dni [5]. W analizie obejmującej ponad 3 tys. chorych wśród przyczyn niestosowania się do zaleceń kompresjoterapii znalazły się następujące: nie udało się określić powodu (30%), brak zaleceń lekarza pierwszego kontaktu (25%), brak poprawy (14%), pogorszenie ukrwienia (13%), pocenie się (8%), swędzenie (2%), przyczyny kosmetyczne (2%), koszty (2%). W innej polskiej obserwacji pończochy uciskowe stosowało 25,6% badanych (27,9% kobiet i 20,3% mężczyzn) i tylko 18,7% leczonych przez lekarza pierwszego kontaktu. Stosowanie i aprobatę tego sposobu leczenia były zależne od wieku (18,1% w grupie 40 lat, 25,6% w grupie 40–65 lat i 30,3% w wieku powyżej 65 lat) i wzrastały wraz ze stopniem zaawansowania CVD (od 10,5% w C<sub>0</sub> do 52,0% w C<sub>6</sub>) [6].

Wnioski praktyczne z powyższych danych to powszechność występowania CVD związana m.in. ze starzeniem się społeczeństwa, zmianami w nawykach żywieniowych i mniejszą aktywnością ruchową oraz niechęć do stosowania wyrobów uciskowych. Powinno to skłaniać do wysoce selektywnego i bardzo spersonalizowanego doboru terapii już na poziomie gabinetów lekarzy rodzinnych. Opublikowano wiele dużych badań, na podstawie których szacuje się, że na świecie CVD rozpoznaje się u 84% dorosłych pacjentów lekarzy POZ (średnia wieku 50,6 roku). W tej populacji 64% chorych zaklasyfikowano do grupy C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>, a 20% do grupy C<sub>0s</sub> [7]. Jak wynika z tych obserwacji, chorzy z CVD są w dużej części w wieku produkcyjnym i ok. 1/4 ma tylko objawy podmiotowe, więc często potrzebują oni leków umożliwiających normalne funkcjonowanie przez uwolnienie od dolegliwości. Patofizjologia CVI jest dość dobrze poznana, a w związku z tym możemy określić cele, jakie ma spełniać właściwe leczenie farmakologiczne. Są to przede wszystkim 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.

Leki flebotropowe mają określone wskazanie, tj. zaburzenia czynnościowe układu żylnego kończyn dolnych (ból, uczucie ciężkości i zmęczenia, nocne kurcze) oraz zapobieganie i leczenie niestwardniających obrzęków podudzi. Ta grupa farmaceutyków wpływa na zmiany w obrębie naczyń włosowatych, przywracając ich normalną przepuszczalność, powodując zmniejszenie ilości płynu śródmiąższowego, poprawę drenażu chłonnego i w ten sposób zmniejszenie obrzęku limfatyczno-żylnego i dynamicznego przepełnienia układu chłonnego w zaawansowanych stadiach CVI. Dzięki temu ich działanie przerywa błędne koło istniejące w CVI.

Warto podkreślić, że preparaty flebotropowe, działające profilaktycznie i leczniczo na następstwa CVI, powinny być stosowane nie zamiast, lecz jako uzupełnienie leczenia bezpośredniego. Ich wpływ na mikrokrążenie ma na celu zapobieganie powstawaniu lub zmniejszenie obrzęków oraz odczynów zapalnych, jak również towarzyszących dolegliwości bólowych. Argumentem za stosowaniem leczenia farmakologicznego jest fakt, że pacjenci są bardziej zdyscyplinowani w kwestii zażywania leków niż noszenia pończoch. Niemniej trzeba podkreślić, że jest to tylko leczenie wspomagające, które nie może

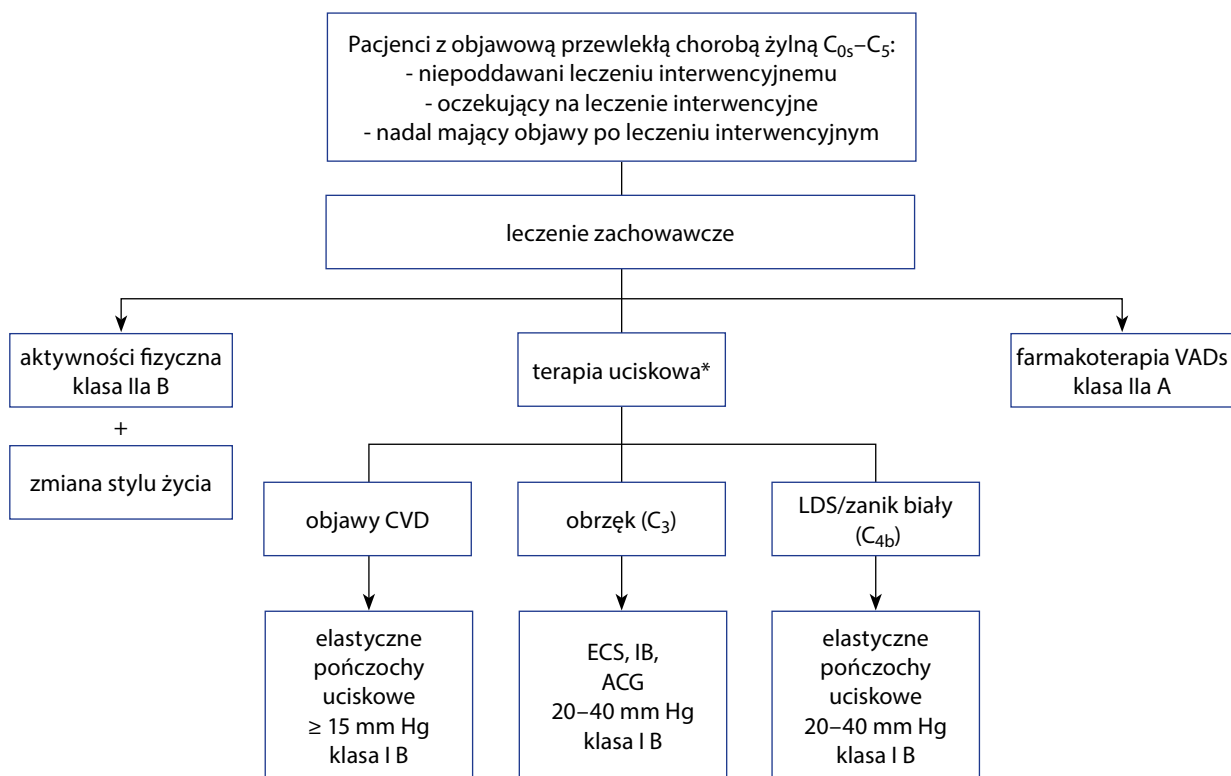
zastąpić innych metod terapii CVD. Jego stosowanie musi być zalecane po dokładnej ocenie stanu układu żylnego oraz według ściśle określonych wskazań. Ważne jest, że leczenie farmakologiczne może być stosowane na każdym etapie CVD.

W ostatnim czasie opublikowano szereg dokumentów, które ułatwiają wybranie właściwego leczenia farmakologicznego CVD. To niezmiernie ważne, ponieważ w aptekach jest mnóstwo preparatów, a reklamy sugerują ich korzystny wpływ na układ żylny. W leczeniu objawowym CVD stosuje się preparaty określane mianem leków flebotropowych lub wenoaktywnych (*venoactiv drugs* – VADs) [7, 8]. Należy podkreślić, że w ich przypadku nie ma efektu grupy – różne leki flebotropowe mogą różnie wpływać np. na obrzęki czy kurcze nocne. Zalecenia mówią o przydatności całej grupy leków wenoaktywnych w leczeniu objawowym CVD, choć wyjątkiem jest stopień 6 w klasyfikacji CEAP, gdzie zdecydowanie rekomenduje się tylko kilka z nich [7, 8]. Ścieżkę decyzyjną postępowania w leczeniu CVD na podstawie wytycznych *European Society for Vascular Surgery* (ESVS) z 2022 r. przedstawiono na rycinie 1 [8].

Kiedy należy leczyć chorego z CVD w gabinecie POZ, czyli zachowawczo, a kiedy skierować go do

chirurga? Pomocą w odpowiedzi na to pytanie jest dobrze zebrany wywiad: Czy żylaki/CVD sprawiają choremu ból lub są problemem kosmetycznym? Czy chory w jakiejś perspektywie ma przejść duży zabieg chirurgiczny? Czy występują powikłania w postaci zakrzepic w żyłach lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa? Jaki jest stopień zaawansowania CVD, czy chory miał lub ma owrzodzenie związane z tą chorobą? Równie ważnymi przesłankami do konsultacji chirurgicznej są rodzinne występowanie żylaków, planowanie ciąży czy terapia hormonalna, w tym antykoncepcja. Dobrym przykładem jest chirurgia ortopedyczna, ponieważ istnieje silny związek między żylakami a żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w populacji ogólnej. Żylaki są związane ze zwiększoną częstością występowania DVT 5–7 razy i zatorowości płucnej (*pulmonary embolism* – PE) 1,7 razy. Müller-Bühl i wsp. w badaniu z 2012 r. odnotowali 5,6% epizodów DVT u chorych z żylakami i 0,9% u chorych bez tych zmian [9]. Żylaki kończyn dolnych są jednym z najczęstszych czynników ryzyka wystąpienia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową u ortopedycznych pacjentów chirurgicznych [10].

W leczeniu zachowawczym CVD stosuje się cztery sposoby postępowania, które nie są dla siebie alter-



**Rycina 1.** Schemat postępowania w leczeniu przewlekłej choroby żylną na podstawie wytycznych ESVS z 2022 r. [8]

\*Terapia uciskowa wymaga ciśnienia na wysokości kostki > 60 mm Hg i wskaźnika kostka-ramię > 0,6.

LDS – lipodermatoskleroza, ECS – elastyczne pończochy uciskowe, IB – bandaże nieelastyczne, ACG – regulowana odzież uciskowa, VADs – leki wenoaktywne.

natywą, lecz mogą, a często powinny być wykorzystywane razem. Należą do nich: leczenie uciskiem (kompresjoterapia), drenaż ułożeniowy (odpoczywanie z kończynami powyżej poziomu serca), ćwiczenia fizyczne (fizjoterapia) oraz leczenie farmakologiczne. Z całą mocą należy podkreślić, że mówimy tu o lekach, a nie o suplementach diety, które często przez brak odpowiedniego efektu leczniczego zniechęcają pacjentów do farmakoterapii. Powyższe metody uzupełniają się wzajemnie i należy w tym zakresie edukować chorych z CVD. Wskazane jest monitorowanie dwukierunkowe – z jednej strony progresji choroby, a z drugiej skuteczności zalecanej terapii. Można to robić, dokumentując poprawę w zakresie oznak i objawów, a także jakości życia oraz parametrów morfologicznych i czynnościowych żył. Wynik leczenia CVD zależy w dużym stopniu od obrazu klinicznego. Należy zawsze brać pod uwagę preferencje chorych i akceptację różnych metod leczenia.

Często się zdarza, że pacjenci są bardziej zdyscyplinowani w kwestii zażywania leków niż noszenia pończoch. Główny mechanizm działania VADs to zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie aktywności mediatorów zapalnych i poprawa tonusu żylnego. Należy podkreślić, że jest to tylko leczenie wspomagające, które nie może zastąpić innych metod terapii CVD, więc powinno być zalecane po dokładnej ocenie stanu układu żylnego oraz według ściśle określonych wskazań. Można się posłużyć aktualną interpretacją działania poszczególnych leków na objawy przedmiotowe i podmiotowe opublikowaną w dwóch ważnych dokumentach: *Management of chronic venous disorders of the lower limbs* oraz *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management*

*of chronic venous disease of the lower limbs* [7, 8]. Autorzy tych wytycznych, opartych na dowodach naukowych, podsumowali dotychczasowe metaanalizy, skutecznie wykluczając badania niewiarygodne. W efekcie uzyskano spójne dane potwierdzające znaczenie VADs w leczeniu CVI w monoterapii we wczesnych stadiach choroby lub w terapii skojarzonej z zabiegami interwencyjnymi w zaawansowanych stadiach. Wpływ VADs na objawy podmiotowe związane z CVD zestawiono w tabeli 1 [8].

Z praktycznego punktu widzenia najbardziej formalne i obiektywne wnioski można wyciągnąć z przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących leków używanych w CVD. Metaanalizy miały największy wpływ na tworzenie wytycznych ESVS 2022 [8, 11].

Przydatność CaD w leczeniu CVD potwierdziło wiele przeprowadzonych badań. *Calcium dobesilate* zwiększa napięcie naczyń żylnych i ma właściwości antyoksydacyjne [12–14]. Stwierdzono, że obrzęki obserwowane w przebiegu CVD patofizjologicznie są związane nie tylko z nadmierną przepuszczalnością wynikającą z podwyższonego ciśnienia w mikronaczyniach. Wykazano znaczenie mechanizmów zapalnych w patologicznej przepuszczalności ściany naczyń, w tym wpływu neutrofilów na śródbłonek. Polega on na ich aktywacji, przyleganiu i migracji oraz uwalnianiu reaktywnych form tlenu [15–19]. Dobezytan wapnia jako przeciwutleniacz i lek o działaniu przeciwzapalnym hamuje powstawanie obrzęku, zmniejszając przepuszczalność naczyń włosowatych [20].

Metaanaliza Ciapponi z 2004 r. obejmowała systematyczny przegląd skuteczności leczenia CaD w odniesieniu do poszczególnych objawów. Uwzględniono w niej wyniki 7 badań klinicznych

**Tabela 1.** Wpływ leków wenoaktywnych na różne objawy przewlekłej choroby żylniej [8]

Objaw	Dobezytan wapnia	Wyciągi z ruszczyka	MPFF	Wyciąg z nasion kasztanowca (escyna)	Okserutyna	Ekstrakt z liści czerwonych winogron	Sulodeksyd
ból	+	+	+	+	+	+	+
uczucie ciężkości	+	+	+		+		+
uczucie zmęczenia	+	+					
uczucie obrzęku		+	+				+
kurcze	+	+	+		+		+
parestezje	+	+	+				
świąd	+			+			
obrzęk	+	+	+	+		+	

MPFF – zmikronizowana, oczyszczona frakcja flawonowa.



(CaD vs placebo), w których łącznie uczestniczyło 778 chorych. Dobrezylan wapnia podawany doustnie przez 4 tygodnie istotnie zmniejszył nasilenie objawów podmiotowych związanych z CVD, takich jak kurcze nocne i uczucie dyskomfortu. Największe subiektywne korzyści w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych, uczucia ciężkości i obrzęku kończyn osiągnęli pacjenci z najbardziej zaawansowanymi zmianami w przebiegu CVD (stopień C<sub>5</sub> i C<sub>6</sub> według CEAP). Warto podkreślić, że metaanaliza dostępnych wyników badań nie wykazała, aby dawka 1000 mg na dobę CaD była mniej skuteczna od dawki 1500 mg. Działania niepożądane odnotowano u 0–39% chorych (w zależności od analizowanej populacji), z podobną częstością w grupie przyjmującej lek i w grupie otrzymującej placebo [21]. Rabe i wsp. opublikowali dane z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania na grupie 256 chorych (C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub> według CEAP). W trakcie badania pacjenci przez 8 tygodni otrzymywali CaD w dawce 3 razy dziennie 500 mg (132 chorych) lub placebo (124 chorych). Skuteczność leku oceniono na podstawie zmiany objętości kończyn dolnych i redukcji objawów podmiotowych, tj. bólu, uczucia zmęczenia lub ciężkości kończyn, mrowienia, świądu i kurczy. Pomiary wolumetryczne wykazały istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) redukcję objętości kończyn w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo, w której obserwowano przyrost objętości [22]. Najnowsza metaanaliza Martinez-Zapata i wsp. z 2016 r. dotycząca stosowania CaD w CVD wykazała wyższą skuteczność CaD względem placebo w leczeniu obrzęków – większa redukcja obwodu łydki [23]. Dobrezylan wapnia w rzadkich przypadkach może powodować agranulocytozę, związaną prawdopodobnie z reakcją nadwrażliwości. Agranulocytoza może się objawiać wysoką gorączką, zakażeniami w obrębie jamy ustnej (zapaleniem gardła i migdałków), stanami zapalnymi w obrębie odbytu i narządów płciowych. Należy poinformować pacjenta, że w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania CaD powinien się skontaktować z lekarzem. Wystąpienie wymienionych objawów jest wskazaniem do odstawienia produktu leczniczego i wykonania badania morfologii krwi z rozmazem. Podsumowując – jednym z najbardziej rekomendowanych leków wenoaktywnych wykorzystywanych w leczeniu objawów CVD jest *calcium dobesilate*. Korzyści z jego stosowania zostały potwierdzone w badaniach naukowych. Zalecanie CaD na wczesnych etapach zaawansowania CVD może się

przyczynić do poprawy jakości życia w tej grupie chorych i opóźnić postęp choroby.

#### Piśmiennictwo

1. Krasiński Z, Krasińska B. Leczenie wczesnego stadium zaawansowania przewlekłej choroby żyłnej – standardy postępowania w 2023. *Pol Przegl Chir* 2023; 95: 64-69.
2. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM i wsp. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3: 18-26.
3. Salim S, Machin M, Patterson B i wsp. Global epidemiology of chronic venous disease: a systematic review with pooled prevalence analysis. *Ann Surg* 2021; 274: 971-976.
4. Chudek J. Diasmin efficacy and tolerance in the therapy of chronic venous insufficiency in daily clinical practice. *Probl Med Rodz* 2008; 10: 45-51.
5. 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.
6. Ziaja D, Kocełak P, Chudek J, Ziaja K. Compliance with compression stockings in patients with chronic venous disorders. *Phlebology* 2011; 26: 353-360.
7. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N i wsp. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int Angiol* 2018; 37: 181-254.
8. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T i wsp. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022; 63: 184-267.
9. Müller-Bühl U, Leutgeb R, Engeser P i wsp. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa* 2012; 41: 360-365.
10. ICM-VTE General Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: General. *J Bone Joint Surg Am* 2022; 104 (Suppl. 1): 4-162. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am* 2022; 104: e69.
11. Krasiński Z, Błaszak J, Begier-Krasińska A. Wazoprotekcja układu naczyniowego w świetle aktualnych rekomendacji. *Lekarz POZ* 2022; 8: 297-302.
12. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 205-212.
13. Alda O, Valero MS, Pereboom D i wsp. In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. *Phlebology* 2011; 26: 332-337.
14. Tinsley JH, Wu MH, Ma W i wsp. Activated neutrophils induce hyperpermeability and phosphorylation of adherens junction proteins in coronary venular endothelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 24930-24934.
15. He P, Wang J, Zeng M. Leukocyte adhesion and microvessel permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1686-H1694.
16. DiStasi MR, Ley K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability. *Trends Immunol* 2009; 30: 547-556.
17. Curry FR, Noll T. Spotlight on microvascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 195-197.
18. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res* 2010; 87: 281-90.

19. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998; 358: 213-220.
20. Hannaert P, Brunet J, Farine JC, Garay RP. Antioxidant – angioprotective actions of calcium dobesilate in diabetic rats. *Int J Angiol* 1999; 8: 2-4.
21. Ciapponi A, Laffaire E, Roque M. Calcium dobesilate for chronic venousinsufficiency: a systematic review. *Angiology* 2004; 55: 147-154.
22. Rabe E, Jaeger KA, 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.
23. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM i wsp. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003229.

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasiński  
Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej,  
Angiologii i Flebologii,  
Instytut Chirurgii  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
ul. Długa ½  
61-848 Poznań  
e-mail: zbigniew.krasinski@gmail.com