

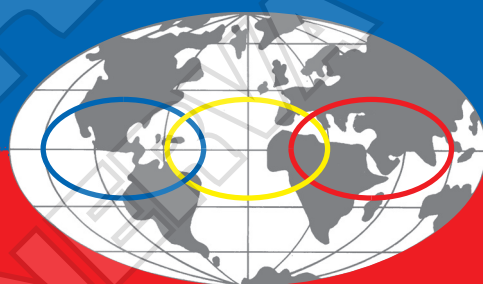
International Angiology

The Journal of Vascular Biology, Medicine, Surgery and Phlebology

OFFICIAL JOURNAL OF



**UNION
INTERNATIONALE
DE PHEBOLOGIE**



INTERNATIONAL UNION OF ANGIOLOGY



**CENTRAL
EUROPEAN
VASCULAR FORUM**

ZADOWOLENIE PACJENTÓW Z METOD LECZENIA ZAAWANSOWANEJ PRZEWLEKŁEJ CHOROBY ŻYLNEJ

J. CHUDEK, J. MIKOSIŃSKI, A. KOBIELSKI, A. HERING,
T. ALEKSIEJEW-KLESZCZYŃSKI, J. UMIŃSKI, T. ZUBILEWICZ,
W. KOBUSIEWICZ, M. IŁŻECKI, A. WOJTAK, J. STEC, T. URBANEK

ORYGINALNY ARTYKUŁ

Zadowolenie pacjentów z metod leczenia zaawansowanej przewlekłej choroby żyłnej

Jerzy CHUDEK^{1*}, Jacek MIKOSIŃSKI², Andrzej KOBIELSKI³, Artur HERING⁴
Tomasz ALEKSIEJEW-KLESZCZYŃSKI⁵, Jacek UMIŃSKI⁶, Tomasz ZUBILEWICZ⁷
Wojciech KOBUSIEWICZ⁷, Marek IŁŻECKI⁷, Andrzej WOJTAK⁷, Janusz STEC⁸, Tomasz URBANEK⁹

¹Katedra Patofizjologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska; ²Chirurgia naczyniowa jednego dnia, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Mikomed, Łódź, Polska; ³Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Bariatrycznej i Medycyny Ratunkowej w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska; ⁴Oddział Chorób Wewnętrznych i Angiologii, Szpital Zakonu Bonifratrów Św. Jana Grandego, Kraków, Polska; ⁵Chirurgia Naczyniowa Jednego Dnia, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Medyczne Chirurgia Naczyń, Kraków, Polska; ⁶Chirurgia Naczyniowa Jednego Dnia, Centrum Medyczne, Wrocław, Polska; ⁷Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska; ⁸Chirurgia Naczyniowa Jednego Dnia, Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Kol-Med, Tarnów, Polska; ⁹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

*Autor korespondujący: Jerzy Chudek, Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, Polska.
E-mail: chj@poczta.fm

STRESZCZENIE

KONTEKST: Celem jest ocena zadowolenia pacjentów z leczenia zaawansowanej przewlekłej choroby żyłnej (PChŻ) w codziennej praktyce klinicznej w Polsce oraz porównanie skuteczności różnych leków flebotropowych w procesie leczenia owrzodzeń żylnych.

METODOLOGIA: Siedemset osiemdziesięciordorodnych pacjentów z czynnym (N=441) lub zagojonym (N=339) owrzodzeniem żylnym wzięło udział w trwającym 6 tygodni nieinterwencyjnym badaniu obserwacyjnym z nierestrykcyjnymi kryteriami włączenia (typu „all-comers”).

WYNIKI: u 81,5% i 89,2% pacjentów stosowano odpowiednio terapię uciskową oraz leczenie lekami flebotropowymi: 31,2% wszystkich pacjentów poddanych było chirurgicznemu leczeniu niewydolności żyłnej, 61,3% było zadowolonych z chirurgicznych metod leczenia, 43% z terapii uciskowej, zaś 32,6% z leków flebotropowych — z najwyższym poziomem zadowolenia w grupie przyjmującej *Ruscus aculeatus* z HMC i kwasem askorbinowym (51,4%). Spośród 377 pacjentów z czynnym owrzodzeniem żylnym o powierzchni mniejszej niż 200 cm², stosujących terapię lekami flebotropowymi w ciągu 6-tygodniowego okresu obserwacji wyleczonych zostało 18,0%, a stan 66,6% się poprawił. Analiza logistycznej regresji wielorakiej wykazała, że terapia uciskowa (OR=2,74) oraz wielkość owrzodzenia ≤10 cm² (OR=2,70) zwiększały prawdopodobieństwo wyleczenia owrzodzenia. Żaden lek flebotropowy nie był lepszy niż pozostałe w procesie leczenia.

WNIOSKI: 1) Terapia uciskowa oraz lekami flebotropowymi jest szeroko stosowana wśród pacjentów cierpiących na zaawansowaną PChŻ. 2) Pacjenci są bardziej zadowoleni z chirurgicznego niż zachowawczego leczenia PChŻ. 3) Ponad połowa pacjentów z zaawansowaną postacią PChŻ przyjmujących *Ruscus aculeatus*, HMC i kwas askorbinowy jest zadowolona z osiągniętej poprawy. 4) *Ruscus aculeatus*, HMC i kwas askorbinowy wykazuje podobną skuteczność jak inne często stosowane w leczeniu owrzodzenia żylnego leki flebotropowe. 5) Pozytywne wyniki opisywanego tu badania można wyjaśnić skutkami działania *Ruscus aculeatus*, HMC i kwasu askorbinowego na żyły, naczynia włosowate i limfatyczne.

(Proszę cytować artykuł następująco: Chudek J, Mikosiński J, Kobielski A, Hering A, Aleksiejew-Kleszczyński T, Umiński J, et al. Patients' satisfaction with therapy methods of advanced chronic venous disease. *Int Angiol* 2016;35:98-107) [Artykuł w języku angielskim]

Słowa kluczowe: Samoocena wyników leczenia - Leki flebotropowe - *Ruscus aculeatus* - Terapia uciskowa - Owrzodzenia żyłne.

Przewlekła choroba żylna (PChŻ) obejmująca uszkodzenia ścian naczyń żylnych. W konsekwencji zestaw objawów będących wynikiem pierwotnej lub wtórnej niewydolności zastawek żylnych oraz nadeiśnienie żyłne prowadzi do powstania żylaków, zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych,

obrzęku, zwłóknienia tkanki podskórnej (lipodermatosclerosis) i wreszcie do powstania owrzodzeń żylnych.¹

Postępujący, nieuleczalny charakter PChŻ oznacza w przypadku wielu pacjentów terapię trwającą dziesiątki lat. Na taką terapię składają się wzajemnie się uzupełniające leczenie zachowawcze oraz zabiegi chirurgiczne i interwencyjne. Leczenie zachowawcze przewlekłej choroby żyłnej obejmuje terapię uciskową, która wspiera niewydolne zastawki żyłne, oraz farmakoterapię (stosowanie leków flebotropowych – ang. VAD), która wzmacnia napięcie ścian żylnych oraz stan naczyń włosowatych,²⁻⁴ zapobiega powstaniu zapalenia,⁵⁻⁷ a także zwiększa drenaż limfatyczny,^{8,9} chroniąc mikrokrążenie. Zarówno terapia uciskowa, jak i przyjmowanie leków flebotropowych łagodzi objawy PChŻ i przyspiesza gojenie owrzodzeń żylnych.¹⁰⁻¹⁵ Przyspieszenia gojenia owrzodzeń dowiedziono w przypadku zmikronizowanej frakcji flawonowej (ang. *micronized purified flavonoid fraction* [MPFF]),^{11,12} sulodeksydu¹⁶ oraz wyciągu z nasion kasztanowca zwyczajnego (ang. *horse chestnut seeds extract* [HCSE])¹⁷ i terapii uciskowej.¹⁵ Ponadto wykazano, że leki flebotropowe korzystnie wpływają na jakość życia zależną od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life* [HRQoL]) u pacjentów z przewlekłą chorobą żylną.¹⁸ Dane dotyczące wpływu terapii uciskowej na wskaźnik HRQoL są niejednoznaczne.¹⁵

Zachodząca obecnie zmiana polegająca na przejściu z medycyny paternalistycznej na skoncentrowaną na pacjencie wymaga badania spojrzenia pacjenta na działania podejmowane w ramach zarządzania chorobą i na wyniki leczenia. W poprzednim badaniu wykazano, że terapia uciskowa stosowana jako środek pierwszego rzutu u pacjentów z owrzodzeniem żylnym nie jest akceptowana przez około jedną trzecią polskich pacjentów z czynnymi i wygojonymi owrzodzeniami żylnymi.¹⁹ Co więcej, nawet 37-42% pacjentów akceptujących terapię uciskową zgłasza brak poprawy w zakresie objawów PChŻ.^{20,21} W odróżnieniu od terapii uciskowej stosowanie leków flebotropowych jest ogólnie dobrze tolerowane. Jednakże zdaniem pacjentów pod względem łagodzenia objawów oraz poprawy jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) chirurgiczne leczenie niewydolności żyłnej jest skuteczniejsze niż leczenie zachowawcze.²² Stripping lub ablacja żyły odpiszczelowej (stosowane samodzielnie lub wraz z innymi formami terapii) są polecane jako skuteczna metoda zapobiegania nawrotom owrzodzeń żylnych,

która pozwala uzyskać zadowalający efekt kosmetyczny, zmniejsza obrzęki oraz ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył powierzchownych.

Samooceńca wyników leczenia (ang. *patient-reported outcome* [PRO]) jest rzadko stosowana w badaniach PChŻ. Niewiele zatem wiadomo na temat zadowolenia pacjentów z leczenia PChŻ, co stanowi istotny czynnik mogący negatywnie wpływać na stosowanie się przez pacjentów do zaleceń leczenia zachowawczego.

Cel badania

Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, którego celem jest ocena zadowolenia pacjentów z leczenia zaawansowanej przewlekłej choroby żyłnej w codziennej praktyce klinicznej. Duża grupa pacjentów z czynnymi owrzodzeniami zapewniła możliwość porównania skuteczności leków flebotropowych w procesie leczenia.

Materiały i metody

Siedemset osiemdziesięcioro dorosłych pacjentów z czynnymi lub zagojonymi owrzodzeniami żylnymi zostało zrekrutowanych przez placówki medyczne wykonujące zabiegi chirurgiczne jednego dnia w okresie od stycznia 2010 do grudnia 2013 roku. Pacjenci z historią owrzodzeń spowodowanych przez odniesione wcześniej obrażenia zostali wykluczeni z badania. Nie zastosowano żadnych innych kryteriów wykluczających. Badanie przeprowadzono w formie składającego się z dwóch wizyt, nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego, niespełniającego kryteriów eksperymentu medycznego, a zatem niewymagającego zgody Komisji Bioetycznej. Każdy pacjent wyraził świadomą zgodę na udział w badaniu.

Podczas pierwszej wizyty zadano pytania o dane demograficzne (wiek, płeć, miejsce zamieszkania, poziom wykształcenia, działalność zawodową, typ pracy, liczbę cięż, dane antropometryczne (wagę, wzrost), aktualnie stosowane środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, palenie, wiek, w którym pojawiła się PChŻ oraz pierwsze owrzodzenie, aktualny oraz największy rozmiar owrzodzenia (największego, jeśli występuje więcej niż jedno), głębokość i umiejscowienie owrzodzeń żylnych, czas trwania gojenia się aktualnego owrzodzenia (lub alternatywnie okres gojenia się ostat-

niego owrzodzenia wg klasyfikacji C₅), obecność objawów PChŻ (obrzęk, ból, skurcze), w przeszłości i obecnie stosowane metody leczenia (chirurgiczne leczenie żyłaków, terapia uciskowa i leki) oraz czterostopniowa, stworzona dla celów badania skala zadowolenia pacjenta z elementów terapii (leków flebotropowych, terapii uciskowej, leczenia chirurgicznego żyłaków: strippingu, przecięcia i miniflebektomii, endoskopowej podpowięziowej chirurgii perforatorów – SEPS, miniflebektomii, usuwania laserowego metodą *endovenous laser therapy* (EVLT), a pod koniec pierwszej wizyty terapii zalecanej pacjentowi (w tym farmakoterapii, terapii uciskowej oraz leczenia chirurgicznego żyłaków).

W czasie wizyty kontrolnej (drugiej), odbytej po 6±1 tygodniach, powtórzone zostały pytania dotyczące bieżących objawów i symptomów PChŻ, gojenia się owrzodzenia, stosowania się do zasad zalecanej terapii, a także zadowolenia pacjenta z zastosowanego leczenia

Analiza danych

Dane pochodzące od pacjentów z zagojonymi (C₅) oraz czynnymi (C₆) owrzodzeniami przeanalizowano osobno.²³ Zadowolenie z leczenia przeanalizowano osobno dla aktualnie stosowanej farmakoterapii (lekami flebotropowymi [VAD]), terapii uciskowej oraz chirurgicznego leczenia żyłaków, któremu pacjenci poddawani byli w przeszłości (wybór jednej z czterech możliwości: bardzo zadowolony/ zadowolony/ trudno powiedzieć/ niezadowolony). Kategorie „bardzo zadowolony” oraz „zadowolony” zgrupowano jako „zadowolony”, natomiast „trudno powiedzieć” oraz „niezadowolony” jako „niezadowolony”.

W kohorcie pacjentów z czynnymi owrzodzeniami główne punkty końcowe stanowiły: zagojenie się owrzodzeń żylnych, poprawienie się stanu owrzodzenia zdefiniowane jako zmniejszenie się obszaru objętego owrzodzeniem stwierdzone podczas drugiej wizyty.

Pacjenci z rozległymi owrzodzeniami (ponad 200 cm²), nieleczeni lekami flebotropowymi, a także niestosujący się do zaleceń dotyczących farmakoterapii zostali wykluczeni z analizy. Osobnej analizie poddani zostali pacjenci z większymi, a także z mniejszymi owrzodzeniami — nie większymi niż 10 cm².

Ze względu na znaczącą dysproporcję pomiędzy pacjentami leczonymi za pomocą *Ruscus aculeatus*, metylchalkonu hesperydyny (ang. *hesperidin methyl chal-*

cone [HMC]) i kwasu askorbinowego, a leczonymi za pomocą innych środków (HCSE oraz diosminę/MPFF) w analizie końcowej zastosowano grupę łączoną dla leczonych innymi środkami niż *Ruscus aculeatus* + HMC + kwas askorbinowy.

Do zarejestrowania stanu odżywienia posłużono się opracowaną przez WHO klasyfikacją wg wskaźnika BMI.

Analiza statystyczna

Dane przedstawione są jako średnia arytmetyczna z odchyleniem standardowym dla zmiennych ilościowych w rozkładzie normalnym lub mediana dla zmiennych w rozstępie międzykwartylowym bez rozkładu normalnego. Pozostałe dane to wartości absolutne lub procentowe.

Do porównania międzygrupowego zastosowano test chi kwadrat lub test chi kwadrat dla trendów (zmien-nych jakościowych) oraz analizę wariancji ANOVA.

Logistyczną regresję wieloraką (model krokowy wsteczny) zastosowano dla punktów końcowych: zagojonych owrzodzeń oraz owrzodzeń zagojonych lub z poprawą (łączony punkt końcowy), z wykorzystaniem potencjalnych zmiennych objaśniających: początkowa wielkość owrzodzenia (≤10 cm² vs. >10 cm²), głębokość (głębokie owrzodzenia — sięgające powięzi vs owrzodzenia powierzchowne), ocena terapii uciskowej podczas drugiej wizyty (Tak vs. Nie), wcześniejszy stripping żyły odpiszczelowej lub EVLT (Tak vs. Nie), typ stosowanych leków flebotropowych (*Ruscus aculeatus*, HMC, i kwas askorbinowy — Cyclo 3 Fort vs. inne — HCSE albo diosmina/MPFF), a także wieczorne występowanie obrzęku podudzia zgłoszone przez pacjenta podczas drugiej wizyty.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 10.0 PL (Stat-Soft Polska, Kraków, Polska) oraz Med-Calc 12.3.0.0 (Mariakerke, Belgia). P-wartości niższe niż 0,05 traktowano jako istotne statystycznie.

Wyniki

Charakterystyka badanej grupy

Spośród 780 pacjentów włączonych do badania u 441 występowało owrzodzenie czynne, natomiast

TABELA I.—Charakterystyka grupy badanych.

	Wszyscy (N.=780)	Zagojone owrzodzenia (N.=339)	Czynne owrzodzenia (N.=441)
Płeć społeczno-kulturowa, kobieta, N. (%)	545 (69,9)	250 (73,7)	295 (66,9)*
Wiek (w latach), średnia ± SD	67±12	68±11	66±13*
≤65 lat, N. (%)	356 (45,6)	139 (41,0)	217 (49,2)*
>65 lat, N. (%)	424 (54,4)	200 (59,0)	224 (50,8)*
Miejsce zamieszkania, N. (%)			
Obszary wiejskie	164 (21,0)	64 (18,9)	100 (22,7)
Miasto z populacją <50.000	94 (12,1)	40 (11,8)	54 (12,2)
Miasto z populacją 50.000-200.000	204 (26,1)	102 (30,1)	102 (23,1)
Miasto z populacją >200.000	318 (40,8)	133 (39,2)	185 (42,0)
Wykształcenie, N. (%)			
Podstawowe	164 (21,0)	73 (21,5)	91 (20,6)
Zawodowe	208 (26,7)	93 (24,5)	115 (26,1)
Średnie	300 (38,5)	134 (39,5)	166 (37,6)
Wyższe	108 (13,8)	39 (11,5)	69 (15,7)
Działalność zawodowa, N. (%)			
Czynni zawodowo	166 (21,3)	65 (19,2)	101 (22,9)
Bierni zawodowo	160 (20,5)	52 (15,3)	108 (24,5)**
Emeryci	454 (58,2)	222 (65,5)	232 (52,6)^
Rodzaj pracy, N. (%)			
Stojąca	205 (26,3)	73 (21,5)	132 (29,9)^
Siedząca	218 (27,9)	105 (31,0)	113 (25,6)
BMI (kg/m ²), średnia ± SD	28,3±5,0	28,1±4,6	28,4±5,3
Nadwaga, N. (%)	359 (46,0)	151 (44,5)	208 (47,2)
Otyłość, N. (%)	240 (30,8)	109 (32,2)	131 (29,7)
Ciąża, N. (%)	503 (92,3)	235 (94,0)	268 (90,8)
Liczba ciąż, średnia ± SD	2,3±1,1	2,2±1,0	2,4±1,2
Antykoncepcja hormonalna, N. (%)	15 (34,9)	5 (14,7)	10 (32,3)
Hormonalna terapia zastępcza, N. (%)	36 (7,2)	17 (7,1)	19 (7,2)
Obecnie pali, N. (%)	194 (24,9)	75 (22,1)	119 (27,0)
Paczkolata, średnia ± SD	27±15	25±14	28±16
Wiek pierwszego wystąpienia PChŻ (lata), średnia ± SD	46±17	44±16	47±17**
Czas trwania PChŻ (lata), średnia ± SD	21±14	24±14	19±14^
Wiek pierwszego wystąpienia owrzodzenia (lata), średnia ± SD	58±14	58±14	59±14
Czas trwania leczenia owrzodzenia (tyg.), średnia ± SD	116±13	115±11	117±15
Umieszczenie ostatniego/obecnego owrzodzenia, N. (%)			
Lewe podudzie	409 (52,4)	192 (56,6)	217 (49,2)*
Prawe podudzie	263 (33,7)	96 (28,3)	167 (37,9)**
Oba podudzia	108 (13,9)	51 (15,1)	57 (12,9)
Rozmiar owrzodzenia (cm ²), mediana (kwartyle)	5,2 (2,0-16,4)	4,0 (1,5-12,0)	6,0 (2,0-24,0)**
Owrzodzenia głębokie, N. (%)	75 (9,6)	15 (4,4)	60 (13,6)^
Objawy, N. (%)			
Obrzęk podudzi	700 (89,7)	292 (86,1)	408 (92,5)**
Znaczący obrzęk rano	532 (68,2)	219 (64,6)	313 (71,0)
Znaczący obrzęk wieczorem	700 (89,7)	292 (86,1)	408 (92,5)**
Ból	640 (82,1)	275 (81,1)	365 (82,8)
Skurcze	528 (67,7)	241 (71,1)	287 (65,1)
Aktualnie stosowana terapia			
Terapia uciskowa	636 (81,5)	268 (79,1)	368 (83,4)
Bandáže	300 (38,4)	63 (18,6)	237 (53,7)^
Pończochy	336 (43,1)	205 (60,5)	131 (29,7)^
Farmakoterapia	696 (89,2)	304 (89,7)	392 (88,9)
Diosmina/MPFF	302 (38,7)	114 (33,6)	188 (42,6)
HCSE	145 (18,6)	75 (22,1)	70 (15,9)
<i>Ruscus aculeatus</i> + HMC + kwas askorbinowy	249 (31,9)	115 (33,9)	134 (30,4)
Metody chirurgiczne	243 (31,2)	112 (33,0)	131 (29,7)
Stripping żyły odpiszczelowej lub EVLT	195 (25,0)	88 (25,9)	107 (24,3)
Inne metody	48 (6,2)	24 (7,1)	24 (5,4)

Istotna statystycznie różnica wobec grupy z zagojonym owrzodzeniem: *P<0,05; **P<0,01; ^P<0,001.

BMI: Body Mass Index; PChŻ: przewlekłej choroby żyłnej; MPFF: zmikronizowanej frakcji flawonowej; HCSE: wyciągu z nasion kasztanowca zwyczajnego; HMC: hesperydyny metylowy chalkon; EVLT: *endovenous laser therapy*.

u 339 owrzodzenie zagojone (Tabela I). Ponad połowa grupy badanych była w wieku przekraczającym 65 lat i zawodowo nieaktywna lub na emeryturze. Zaledwie jedną piątą stanowili mieszkańcy obszarów wiejskich. 54% uczestników badania zadeklarowało wykonywa-

nie pracy stojącej lub siedzącej. Otyłość stwierdzono u 30,8% populacji. Średni wiek pierwszego wystąpienia PChŻ wynosił 46 ± 17 lat. Pierwsze owrzodzenia żyłne pojawiły się w wieku 58 ± 14 , a średnia wielkość owrzodzenia wynosiła 5,2 cm². Istotne różnice stwierdzono

TABELA II.— Zadowolenie z aktualnie stosowanego leczenia.

	Wszyscy N. (%)	Zagojone owrzodzenia N. (%)	Czynne owrzodzenia N. (%)	Poziom istotności statystycznej owrzodzenie zagojone vs. czynne N. (%)
Terapia uciskowa	636	268	368	
Zadowolony	273 (43,0)	139 (51,9)	134 (36,4)	P<0,001
Niezadowolony	363 (57,0)	129 (48,1)	234 (63,6)	
Bandaże	300	63	237	
Zadowolony	92 (30,6)	20 (31,7)	72 (30,4)	P=0,96
Niezadowolony	208 (69,4)	43 (68,3)	165 (69,6)	
Pończochy	336	205	131	
Zadowolony	181 (53,9)	119 (58,0)	62 (47,3)	P=0,07
Niezadowolony	155 (66,1)	86 (42,0)	69 (52,7)	
Farmakoterapia	696	304	392	
Zadowolony	227 (32,6)	115 (37,8)	112 (28,6)	P=0,01
Niezadowolony	469 (67,4)	189 (62,2)	280 (71,4)	
Diosmina/MPFF	302	114	188	
Zadowolony	64 (21,2)	30 (26,3)	34 (18,1)	P=0,12
Niezadowolony	238 (78,8)	84 (73,7)	154 (91,9)	
HCSE	145	75	70	
Zadowolony	35 (24,1)	19 (25,3)	16 (22,9)	P=0,88
Niezadowolony	110 (75,9)	56 (74,7)	54 (77,1)	
<i>R. aculeatus</i> + HMC + kwas askorbinowy	249	115	134	
Zadowolony	128 (51,4)	66 (57,4)	62 (46,3)	P=0,10
Niezadowolony	121 (48,6)	49 (42,6)	72 (53,7)	
Leczenie chirurgiczne niewydolności żyłnej	243	112	131	
Zadowolony	149 (61,3)	67 (59,8)	82 (62,6)	P=0,76
Niezadowolony	94 (38,7)	45 (40,2)	49 (37,4)	
Stripping GSV lub EVLT	195	88	107	
Zadowolony	119 (61,0)	52 (59,1)	67 (62,6)	P=0,73
Niezadowolony	76 (39,0)	36 (40,9)	40 (27,4)	
Inne metody	48	24	24	
Zadowolony	30 (62,5)	15 (62,5)	15 (62,5)	P=1,00
Niezadowolony	18 (37,5)	9 (37,5)	9 (37,5)	

MPFF: zmikronizowanej frakcji flawonowej; HCSE: wyciągu z nasion kasztanowca zwyczajnego; HMC: hesperydyny metylowy chalkon; GSV: *great saphenous vein*; EVLT: *endovenous laser therapy*.



Ilustracja 1.— Zadowolenie z metod leczenia u 780 pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą żylną (z owrzodzeniami zagojonymi lub czynnymi).

TABELA III.—Objawy przewlekłej choroby żyłnej w zależności od stosowanych leków flebotropowych.

	Diosminy / MPFF N. (%)	HCSE N. (%)	<i>Ruscus aculeatus</i> + HMC + kwas askorbinowy N. (%)	Poziom istotności
Czynne owrzodzenia				
Pierwsza wizyta	188	70	134	
Obrzęk podudzi				
Obrzęk rano	135 (71,8)	49 (70,0)	92 (68,7)	NS
Obrzęk wieczorem	181 (96,3)	62 (88,6)	118 (88,1)	P=0,04 D vs. HCSE
Ból	167 (88,8)	56 (80,0)	103 (76,9)	P=0,009 D vs. Ra
Skurcze	132 (70,2)	45 (64,3)	77 (57,5)	P=0,007 D vs. Ra
Druga wizyta	100	21	203	P=0,02 D vs. Ra
Obrzęk podudzi				
Obrzęk rano	50 (50,0)^	5 (23,8)^	99 (48,8)^	P=0,05 HCSE vs. Ra
Obrzęk wieczorem	88 (88,0)*	13 (61,9)*	178 (87,7)	NS
Ból	85 (85,0)	14 (66,7)	143 (70,4)	P=0,009 D vs. Ra
Skurcze	61 (61,0)	11 (52,4)	85 (41,9)**	P=0,003 D vs. Ra
Zagojone owrzodzenia				
Pierwsza wizyta	114	75	115	
Obrzęk podudzi				
Obrzęk rano	76 (66,7)	46 (61,3)	67 (58,3)	NS
Obrzęk wieczorem	102 (89,5)	64 (85,3)	92 (80,0)	NS
Ból	90 (78,9)	55 (73,3)	91 (79,1)	NS
Skurcze	81 (71,1)	53 (70,7)	73 (63,5)	NS
Druga wizyta	66	27	272	
Obrzęk podudzi				
Obrzęk rano	31 (47,0)^	12 (44,4)	117 (43,0)**	NS
Obrzęk wieczorem	63 (95,5)	14 (51,9)^	216 (79,4)	P=0,004 D vs. Ra
Ból	51 (77,3)	5 (18,5)^	180 (66,2)*	P=0,001 HCSE vs. Ra
Skurcze	47 (71,2)	9 (33,3)**	131 (48,2)**	P=0,001 D vs. Ra

Istotna statystycznie różnica wobec pierwszej wizyty: *P<0,05; **P<0,01; ^P<0,001.

MPFF: zmikronizowanej frakcji flawonowej; HCSE: wyciągu z nasion kasztanowca zwyczajnego; HMC: hesperydyny metylowy chalkon; D: diosminy; Ra: *Ruscus aculeatus*; NS: nieistotne statystycznie.

w charakterystyce grup badanych z owrzodzeniami zagojonymi i czynnymi (Tabela I). Mimo że pierwsze owrzodzenia pojawiły się w tym samym wieku, występowała 3-letnia różnica w okresie pierwszego wystąpienia PChŻ. Zgłoszony największy rozmiar owrzodzenia w grupie pacjentów z owrzodzeniem czynnym był większy i częściej także głęboki. Częstość występowania wieczornego obrzęku kończyn dolnych była większa u pacjentów z czynnymi owrzodzeniami.

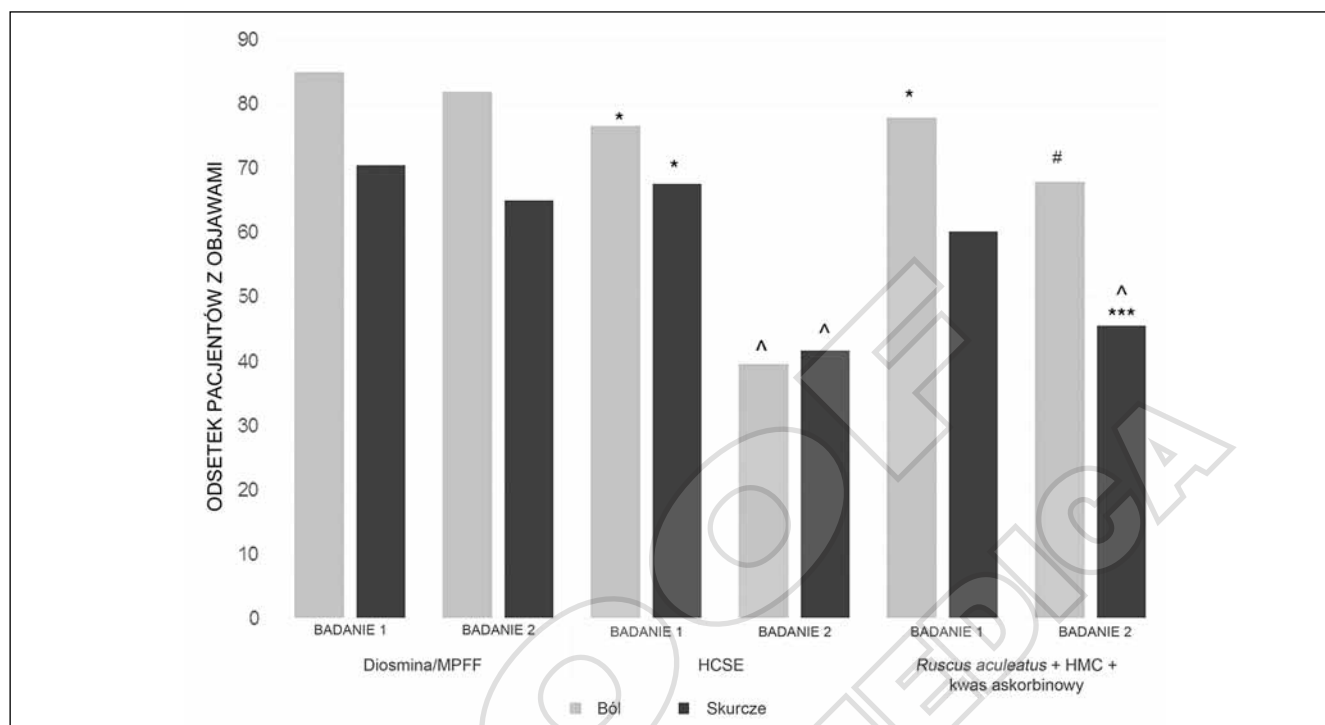
Metody leczenia

Terapia uciskowa (zgłoszona przez lekarzy jako zgodna z terapią uciskową) stosowana była u 81,5% pacjentów (Tabela I). Pacjenci z czynnymi owrzodzeniami częściej stosowali bandaż niż pończochy, podczas gdy pacjenci z zagojonym owrzodzeniem chętniej stosowali pończochy (OR=5,89 [4,14-8,39]). Prawie 90% pacjentów z zagojonymi i czynnymi owrzodze-

niami przyjmowało leki flebotropowe. Jedna trzecia pacjentów przyjmowała *Ruscus aculeatus*, HMC i kwas askorbinowy (Cyclo 3 Fort, Laboratoires Pierre Fabre, Paryż, Francja); 31,2% pacjentów poddawanych było wcześniej chirurgicznemu leczeniu żyłaków, najczęściej w postaci strippingu żyły odpiszczelowej (ang. *great saphenous vein* [GSV]).

Zadowolenie z leczenia

Pacjenci byli najczęściej zadowoleni z chirurgicznych metod leczenia żyłaków (61,3%); 43% było zadowolonych ze stosowania terapii uciskowej, zaś 32,6% z przyjmowania leków flebotropowych, szczególnie *Ruscus aculeatus*, HMC i kwasu askorbinowego (Cyclo 3 Fort) (Tabela II, Ilustracja 1). Zadowolenie z terapii uciskowej (stosowania pończoch) i farmakoterapii było większe wśród pacjentów z zagojonymi owrzodzeniami żylnymi niż wśród tych z owrzodzeniami czynnymi.



Ilustracja 2.—Częstość występowania bólu i skurczów u pacjentów leczonych za pomocą różnych leków flebotropowych podczas pierwszej i drugiej wizyty u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością żylną (owrzodzeniami zagojonymi lub czynnymi). Istotna statystycznie różnica wobec grupy przyjmującej diosminę/MPFF.

* $P < 0,05$; *** $P < 0,001$; oraz wobec pierwszej wizyty # $P < 0,01$; ^ $P < 0,001$.

mi. Pacjenci z owrzodzeniami czynnymi i zagojonymi wyrażali podobne zadowolenie z metod chirurgicznych.

Objawy u pacjentów leczonych lekami flebotropowymi

Częstość występowania porannego obrzęku podudzi była podobna u pacjentów przyjmujących diosminę i *Ruscus aculeatus* wraz z HMC i kwasem askorbinowym (Cyclo 3 Fort) (Tabela III). Zarazem częstość występowania wieczornego obrzęku była niższa u pacjentów przyjmujących *Ruscus aculeatus* z HMC i kwasem askorbinowym (Cyclo 3 Fort) niż u pacjentów przyjmujących diosminę/MPFF, szczególnie podczas pierwszego badania u pacjentów z czynnym owrzodzeniem i drugiego badania u pacjentów z owrzodzeniem zagojonym. Bóle i skurcze były rzadsze w grupie przyjmującej *Ruscus aculeatus* z HMC i kwasem askorbinowym (Cyclo 3 Fort) niż u pacjentów leczonych diosminą/MPFF (Ilustracja 2). Grupa pacjentów leczonych HCSE na etapie drugiej wizyty była niewielka i w rezultacie niereprezentatywna.

Kontynuacja leczenia lekami flebotropowymi wiązała się ze zmniejszoną częstością występowania porannego obrzęku zarówno u pacjentów z czynnymi, jak i zagojonymi owrzodzeniami (Tabela III). Częstość występowania obrzęku wieczornego zmniejszyła się wyłącznie u pacjentów poddawanych dalszemu leczeniu za pomocą HCSE i diosminy/MPFF w grupie z owrzodzeniem czynnym oraz za pomocą HCSE w grupie z owrzodzeniem zagojonym. Ponadto pacjenci przyjmujący *Ruscus aculeatus* wraz z HMC i kwasem askorbinowym rzadziej zgłaszali skurcze (w obu grupach) i bóle (w grupie pacjentów z czynnym owrzodzeniem), w przeciwieństwie do tych przyjmujących diosminę/MPFF. Spadek zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości bólowych i częstości skurczów zanotowano w przypadku przyjmujących HCSE pacjentów z zagojonymi owrzodzeniami.

Gojenie się owrzodzeń

W czasie krótkiego, 6-tygodniowego okresu obserwacji (pomiędzy pierwszym i drugim badaniem) 377

TABELA IV.— *Efekty terapii w grupie pacjentów z czynnymi owrzodzeniami, przestrzegających zaleceń terapii z wykorzystaniem Ruscus aculeatus + HMC + kwasu askorbinowego wobec diosminy / zmikronizowanej frakcji flawonowej (MPFF) wobec wyciągu z nasion kasztanowca zwyczajnego (HCSE). Po wykluczeniu pacjentów z owrzodzeniem o powierzchni większej niż 200 cm².*

	Diosminy / MPFF (N.=109)	HCSE (N.=24)	<i>Ruscus aculeatus</i> + HMC + kwas askorbinowy (N.=244)	Poziom istotności
Terapia uciskowa, N. (%)	81 (74,3)	21 (87,5)	229 (93,8)	<0,001 (D vs. Ra)
Przebyte chirurgiczne leczenie niewydolności żylniej, N. (%)	23 (21,1)	9 (37,5)	58 (23,8)	NS
Pierwotna wielkość owrzodzenia (cm ²)	15,4 (10,2-20,6)	12,4 (7,4-11,9)	18,5 (14,7-22,3)	NS
Owrzodzenia ≤10 cm ² , N. (%)	81 (74,3)	13 (54,2)	157 (64,3)	0,08 (D vs. Ra) 0,09 (D vs. HCSE)
Owrzodzenia >10 cm ² , N. (%)	28 (25,7)	11 (45,8)	87 (35,7)	0,08 (D vs. Ra) 0,09 (D vs. HCSE)
Głębokie owrzodzenia, N. (%)	11 (10,1)	6 (25,0)	35 (14,3)	NS
Wyniki				
Okres obserwacji (tygodnie)	6 (5-6)	6 (4-7)	6 (6-7)	NS
Zagojone owrzodzenia, N. (%)	19 (17,4)	2 (8,3)	47 (19,3)	NS
Owrzodzenia ≤10 cm ² , N. (%)	18 (22,2)	1 (7,7)	38 (17,8)	NS
Owrzodzenia >10 cm ² , N. (%)	1 (3,6)	1 (9,1)	9 (10,3)	NS
Poprawa stanu owrzodzenia, N. (%)	78 (71,6)	18 (75,0)	155 (63,5)	NS
Zmniejszenie wielkości owrzodzenia (cm ²)	6,4 (3,5-9,3)	8,7 (2,6-14,8)	7,5 (5,6-9,4)	NS
Brak zmiany stanu owrzodzenia, N. (%)	12 (11,0)	4 (16,7)	42 (17,2)	NS

MPFF: zmikronizowanej frakcji flawonowej; HCSE: wyciągu z nasion kasztanowca zwyczajnego; HMC: hesperydyny metylowy chalkon; D: diosminy; Ra: *Ruscus aculeatus*; NS: nieistotne statystycznie.

TABELA V.— *Efekty terapii w grupie pacjentów z czynnymi owrzodzeniami, przestrzegających zaleceń terapii z wykorzystaniem Ruscus aculeatus wobec pozostałych środków flebotropowych. Po wykluczeniu pacjentów z owrzodzeniem o powierzchni większej niż 200 cm².*

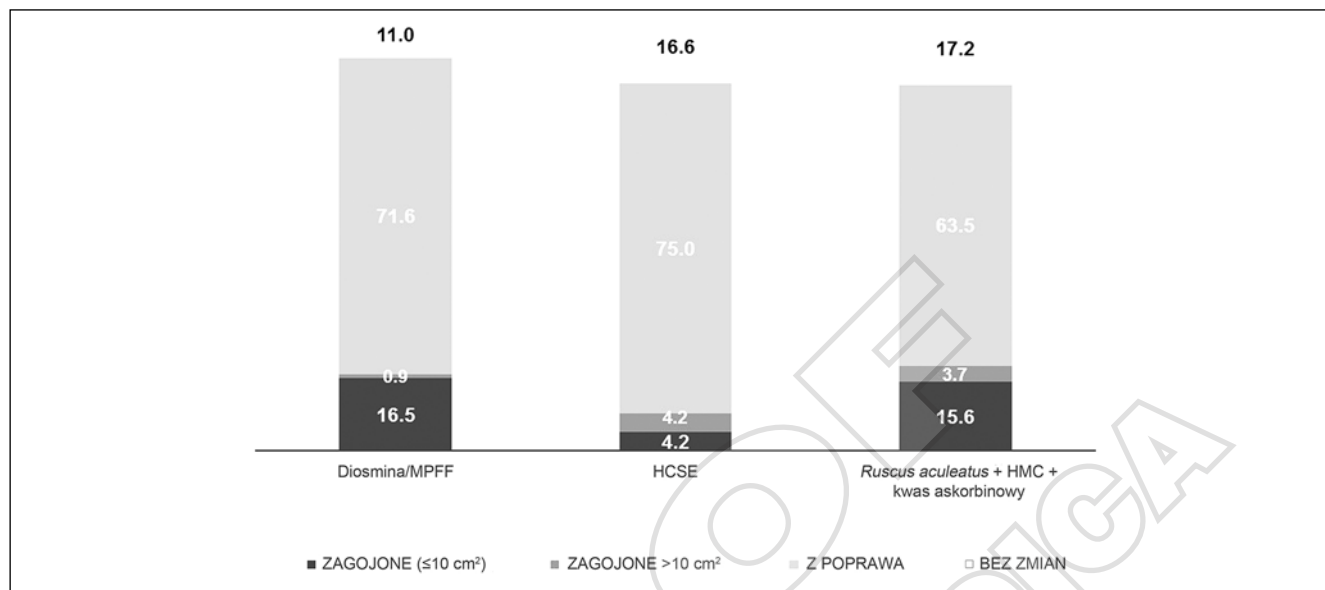
	Inne leki flebotropowe (N.=133)	<i>Ruscus aculeatus</i> + HMC + kwas askorbinowy (N.=244)	Poziom istotności
Wiek (lata)	65 (63-68)	66 (64-68)	NS
Pierwotna wielkość owrzodzenia (cm ²)	15,4 (10,0-20,8)	18,5 (14,7-22,3)	NS
Owrzodzenia ≤10 cm ² , N. (%)	94 (70,7)	157 (64,3)	NS
Owrzodzenia >10 cm ² , N. (%)	39 (29,3)	87 (35,7)	NS
Głębokie owrzodzenia, N. (%)	17 (12,8)	35 (14,3)	NS
Przebyte leczenie chirurgiczne	32 (24,1)	58 (23,8)	NS
Terapia uciskowa, N. (%)	102 (76,7)	229 (93,8)	<0,001
Wyniki			
Okres obserwacji (tygodnie)	6 (6-7)	6 (6-7)	NS
Zagojone owrzodzenia, N. (%)	21 (15,8)	47 (19,3)	NS
Owrzodzenia ≤10 cm ² , N. (%)	19 (20,2)	38 (17,8)	NS
Owrzodzenia >10 cm ² , N. (%)	2 (5,1)	9 (10,3)	NS
Poprawa stanu owrzodzenia, N. (%)	96 (72,2)	155 (63,5)	0,04
Zmniejszenie wielkości owrzodzenia (cm ²)	7,5 (3,8-11,3)	7,5 (5,6-9,4)	NS
Brak zmiany stanu owrzodzenia, N. (%)	16 (12,0)	42 (17,2)	NS

HMC: hesperydyny metylowy chalkon; NS: nieistotne statystycznie.

pacjentów z czynnym owrzodzeniem żylnym poddawanych było terapii lekami flebotropowymi i cierpiało na owrzodzenie nieprzekraczające 200 cm². U 68 (18,0%) z nich — 57 z owrzodzeniem mniejszym, czyli ≤10 cm² (22,7%), oraz 11 z większym, czyli >10 cm² (8,7%) — owrzodzenia żylna zostały wyleczone, a u 251 osób (66,6%) ich stan się poprawił. Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stosowaniem leków flebotropo-

wych konkretnego typu i skutecznością leczenia (Tabela IV, V, Ilustracja 3). Należy zauważyć, że początkowy obszar objęty owrzodzeniem był większy, jednak nie znacząco, wśród pacjentów przyjmujących *Ruscus aculeatus*, HMC i kwas askorbinowy (Cyclo 3 Fort) niż u pozostałych. Mogło mieć to wpływ na tempo poprawy (Tabela V).

Analiza logistycznej regresji wielorakiej wykazała,



Ilustracja 3.—Porównanie leczenia owrzodzeń żylnych u pacjentów przyjmujących różne leki flebotropowe. Nie stwierdzono istotnej zależności statystycznej.

że terapia uciskowa ($OR=2,74$ [$1,12-6,71$]; $P=0,03$) oraz wielkość owrzodzenia $\leq 10 \text{ cm}^2$ ($OR=2,70$ [$1,28-5,56$]; $P=0,009$) zwiększały prawdopodobieństwo zagojenia. Typ stosowanych leków flebotropowych został wyłączony z modelu wstecznego. Podobny model regresji dla łączonego punktu końcowego (zagojone owrzodzenie lub zmniejszenie jego wielkości) uwzględnił stosowanie terapii uciskowej ($OR=5,03$ [$1,70-14,88$]; $P=0,004$), rozmiar owrzodzenia $\leq 10 \text{ cm}^2$ ($OR=5,00$ [$2,00-12,59$]; $P<0,001$) oraz jego głębokość ($OR=0,21$ [$0,05-0,81$]; $P=0,02$). Typ stosowanych leków flebotropowych został wyłączony z regresji wstecznej.

Dyskusja

Wyniki opisanego badania dowodzą, że pacjenci z owrzodzeniem czynnym oraz zagojonym często korzystają z terapii uciskowej (81,5%) oraz leków flebotropowych (89,2%), jednak niespełna połowa z nich (43%) jest zadowolona z metody uciskowej, a tylko jedna trzecia z (32,6%) z przyjmowania leków flebotropowych. Zadowolenie z farmakoterapii było większe u pacjentów z owrzodzeniem zagojonym niż z czynnym.

Wcześniejsze badania wykazały, że terapia uciskowa opisywana była przez 70% pacjentów cierpiących na

PChŻ jako niekomfortowa.²⁴ Większe trudności związane ze stosowaniem bandażu w porównaniu ze stosowaniem pończoch dodatkowo obniżały zadowolenie pacjentów z tej odmiany terapii. Spostrzeżenia te zostały potwierdzone przez wyniki naszego badania. Zaledwie 30% pacjentów było zadowolonych ze stosowania bandażu, zarówno w grupie z czynnymi, jak i wyleczonymi owrzodzeniami.

Zaskoczenie stanowi fakt, że zadowolenie pacjentów ze stosowania leków flebotropowych było niższe niż odnotowane w przeszłości. Zaledwie jedna piąta pacjentów była zadowolona ze stosowania diosminy/MPFF. Tymczasem Amato *et al.* stwierdzili poziom zadowolenia z MPFF rzędu 95%, zaś z niezmikronizowanej diosminy rzędu 80% pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną bez owrzodzenia żylnego.²⁵ Zaobserwowaną różnicę można częściowo wyjaśnić różnicami populacyjnymi, w tym stanem rozwoju choroby.

Co interesujące zadowolenie z leku Cyclo 3 Fort (*Ruscus aculeatus*, HMC i kwas askorbinowy) było wyraźnie większe niż z diosminy/MPFF czy HCSE (51,4 vs. 21,2 vs. 24,1%). Większe zadowolenie może wynikać z potrójnego działania leku Cyclo 3 Fort, który wpływa na żyły, naczynia włosowate i naczynia limfatyczne, wykazując dużą skuteczność w zmniejszaniu obrzęku, odczuć bólowych i skurczów.^{13, 26}

Wyniki naszego badania obserwacyjnego dowodzą, że Cyclo 3 Fort wykazuje podobną skuteczność, jak inne często stosowane leki flebotropowe (HCSE i diosmina/MPFF) w przyspieszaniu gojenia owrzodzenia żylnego. Przedstawione dane są pośrednie i słabe, ponieważ pochodzą z nierandomizowanego badania obserwacyjnego. Jednakże jakość obecnie dostępnych dowodów na skuteczność leczenia owrzodzenia żylnego przez MPFF jest umiarkowana — 1B.²⁷ Co więcej, dane sugerujące, że HCSE pozytywnie wpływa na gojenie się owrzodzenia żylnego, pochodzą z małego, 12-tygodniowego badania obserwacyjnego.¹⁷ Naszym zdaniem wyniki uzyskane w tym badaniu uzasadniają zastosowanie środka Cyclo 3 Fort jako elementu terapii owrzodzenia żylnego, obok pielęgnacji ran i terapii uciskowej.

Pacjenci byli bardziej zadowoleni z zabiegów chirurgicznych, głównie strippingu GSV i EVLT. Z powyższych metod, niezależnie od stanu owrzodzenia, zadowolonych było 61% pacjentów. Według opublikowanych badań pacjentów z PChŻ zadowolenie z klasycznego strippingu oraz zabiegów wewnątrznaczyniowych w krótkim czasie po zabiegu wyraża około 96-98% pacjentów.²⁸⁻³⁰ Jednak zadowolenie to zdaje się zmniejszać z czasem, wraz z nawrotem żylaków. Według Khryshchanovicha *et al.* 57,9% pacjentów określiło wyniki jako mieszczące się w przedziale od doskonałych do zadowolających 30 miesięcy po zabiegu.³¹ Pomimo obserwowanego zahamowania rozwoju choroby oraz przyspieszenia procesu gojenia u pacjentów z owrzodzeniem żylnym i często występującymi zmianami otaczającej tkanki typu lipodermatosklerosis, efekt kosmetyczny nie jest w pełni zadowolający.

Ograniczenia badania

Główne ograniczenie dotyczące wyników badania wynika z jego obserwacyjnego charakteru. Nie możemy wykluczyć, że udział w badaniu zwiększył wykorzystanie preparatu Cyclo 3 Fort przez badanych, szczególnie zaś tych niezadowolonych z wcześniej stosowanych leków flebotropowych.

Wnioski

1. Terapia uciskowa oraz lekami flebotropowymi jest szeroko stosowana wśród pacjentów cierpiących na

zaawansowaną PChŻ w codziennej praktyce klinicznej w Polsce.

2. Pacjenci są bardziej zadowoleni z chirurgicznego niż zachowawczego leczenia zaawansowanej przewlekłej choroby żylniej.

3. Ponad połowa pacjentów z zaawansowaną postacią PChŻ przyjmujących *Ruscus aculeatus*, HMC i kwas askorbinowy jest zadowolona z osiągniętej poprawy.

4. *Ruscus aculeatus*, HMC i kwas askorbinowy wykazuje podobną skuteczność jak inne często stosowane w leczeniu owrzodzenia żylnego leki flebotropowe.

5. Pozytywne wyniki opisywanego tu badania można wyjaśnić skutkami działania *Ruscus aculeatus*, HMC i kwasu askorbinowego na żyły, naczynia włosowate i limfatyczne.

Piśmiennictwo

1. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 2005;15:175-84.
2. Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, Leon M, Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997;48:45-9.
3. Cospite M, Dominici A. Double-blind study of the pharmacodynamics and clinical activities of 5683SE in venous insufficiency. *Int Angiol* 1989; 8(Suppl 4):41-4.
4. Svensjö E, Bouskela E, Cyrino FZ, Bougaret S. Antipermeability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17:385-8.
5. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg* 2000;31:456-61.
6. Huang YL, Kou JP, Ma L, Song JX, Yu BY. Possible mechanism of the anti-inflammatory activity of ruscogenin: role of intercellular adhesion molecule-1 and nuclear factor-kappaB. *J Pharmacol Sci* 2008;108:198-205.
7. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. The inflammatory reaction during venous hypertension in rats. *Microcirculation* 2000;7:41-52.
8. McHale NG, Hollywood MA. Control of lymphatic pumping: of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1994;9(Suppl 1):23-5.
9. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Effects of *Ruscus* extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:221-4.
10. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. *Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids*. *Angiology* 2002;53:245-56.
11. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, Ouvry P, Zuccarelli F, Debure C, *et al.* Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology* 1997;48:77-85.
12. Gliński W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz-Toruń 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;14:151-7.

13. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003;22:250-62.
14. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003230.
15. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000265.
16. 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 leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002;87:947-52.
17. Leach MJ, Pincombe J, Foster G. Using horsechestnut seed extract in the treatment of venous leg ulcers: a cost-benefit analysis. *Ostomy Wound Manage* 2006;52:68-78.
18. Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, Beserra J, Nering G, Aun R. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology* 2013;29:454-60.
19. Ziaja D, Kocelak P, Chudek J, Ziaja K. Compliance with compression stockings in patients with chronic venous disorders. *Phlebology* 2011;26:353-60.
20. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg* 2007;21:790-5.
21. Lurie F, Kistner RL. Trends in patient reported outcomes of conservative and surgical treatment of primary chronic venous disease contradict current practices. *Ann Surg* 2011;254:363-7.
22. Michaels JA, Campbell WB, Brazier JE, Macintyre JB, Palfreyman SJ, Ratcliffe J, Rigby K. Randomised clinical trial, observational study and assessment of cost-effectiveness of the treatment of varicose veins (REACTIV trial). *Health Technol Assess* 2006;10:1-196.
23. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, *et al.* Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.
24. Reich-Schupke S, Murmann F, Altmeyer P, Stücker M. Quality of life and patients' view of compression therapy. *Int Angiol* 2009;28:385-93.
25. Amato C. Advantage of a micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) in comparison with a nonmicronized diosmin. *Angiology* 1994;45(6 Pt 2):531-6.
26. Guex JJ, Enriquez Vega DM, Avril L, Boussetta S, Taïeb C. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder - impact of oral Ruscus aculeatus-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment - QUALITY Study'. *Phlebology* 2009;24:157-65.
27. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:117-25.
28. Agus GB, Mancini S, Magi G. The first 1000 cases of Italian Endovenous-laser Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999-2003 period. *Int Angiol* 2006;25:209-15.
29. Murli NL, Navin ID. Classical varicose vein surgery in a diverse ethnic community. *Med J Malaysia* 2008;63:193-8.
30. Vasquez MA, Wang J, Mahathanaruk M, Buczkowski G, Sprehe E, Dosluoglu HH. The utility of the Venous Clinical Severity Score in 682 limbs treated by radiofrequency saphenous vein ablation. *J Vasc Surg* 2007;45:1008-14.
31. Khryshchanovich VI, Tret'iak SI, Romanovich AV, Baranov EV, Prokhorova IV. [Assessment of quality of life in patients with recurrent varicosity]. *Angiol Sosud Khir* 2010;16:93-6 [Article in Russian].

Artykuł został przedstawiony podczas 16 dorocznego zjazdu European Venous Forum w Sankt Petersburgu (2-4 lipca 2015).

Podziękowania.—Przedstawione tu badanie zostało sfinansowane przez firmę farmaceutyczną Pierre Fabre Medicament Polska i przeprowadzone przez firmę Europharma Rachtan Co. Ltd., które zapewniła pomoc w obszarze usług medycznych (<http://www.europharma.edu.pl/eng/>). Badanie zaprojektował dr Jerzy Chudek, a właścicielem praw autorskich jest Europharma Rachtan Co. Ltd.

Data pierwszej publikacji online artykułu: 25 września 2015. - Data przyjęcia maszynopisu: 23 września 2015. - Data wpłynięcia maszynopisu: 8 sierpnia 2015.

