

Kompleksowa opieka nad pacjentem z chorobą naczyń obwodowych tętnic i żył — rekomendacje zespołu ekspertów 2023

Arkadiusz Jawień¹ , Krzysztof J. Filipiak^{2, 3} , Adrian Doroszko⁴ , Tomasz Dzieciatkowski⁵ , Zbigniew Krasieński⁶ , Filip M. Szymański⁷ , Piotr Terlecki⁸ 

¹Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

²Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

⁵Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁶Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Instytut Chirurgii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa

⁸Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Słowa kluczowe: przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie, przewlekła choroba żylna, choroba naczyń obwodowych, COVID-19

Acta Angiol 2023; 29, 2: 1–60

Spis treści

1. Wprowadzenie — słowo wstępne od koordynatorów opracowania	3
2. Naczynia tętnicze	4
2.1. Tętnice: przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie — epidemiologia, czynniki ryzyka	4
2.2. Przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie — diagnostyka	5
2.3. Leczenie farmakologiczne pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem zagrażającym kończynie	9
2.3.1. Cilostazol	9
2.3.2. Naftidrofuryl	9
2.3.3. Pentoksyfilina	10
2.3.4. Sulodeksyd	10
2.3.5. Prostanoidy (prostaglandyny E1 i I2)	10
2.3.6. Hiperbaria	10

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. dr h.c. Arkadiusz Jawień, Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz, e-mail: ajawien@ceti.com.pl

Prof. dr hab. n. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie, pl. Plac Żelaznej Bramy 10, 00–136 Warszawa, e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.pl

Nadesłano: 08.05.2023

Przyjęto do druku: 30.05.2023

Data pierwszej publikacji: 04.08.2023

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

2.3.7. Terapia genowa	11
2.3.7.1. Czynniki wzrostu fibroblastów	11
2.3.7.2. Czynniki wzrostu hepatocytów (HGF)	11
2.3.8. Terapia komórkami macierzystymi	11
2.3.9. Nierewaskularyzacyjne zabiegi interwencyjne	11
2.3.9.1. Stymulacja rdzenia kręgowego	11
2.4. Leczenie rekonstrukcyjne przewlekłego niedokrwienia zagrażającego kończynie	11
2.4.1. Zabiegi chirurgiczne w zakresie tętnic kończyn dolnych	14
2.4.1.1. Niedrożność aortalno-biodrowa	14
2.4.1.1.1. Endarterektomia aorty i tętnic biodrowych	14
2.4.1.1.2. Pomostowanie aortalno jedno- lub dwuudowe	14
2.4.1.1.3. Pomostowanie biodrowo-udowe	14
2.4.1.1.4. Pomostowanie pozaanatomiczne	15
2.4.1.2. Niedrożność udowo-podkolanowa	15
2.4.1.2.1. Endarterektomia tętnicy udowej wspólnej z profundoplastyką	15
2.4.1.2.2. Pomostowanie udowo-podkolanowe	15
2.4.1.2.3. Sympatektomia lędźwiowa	16
2.4.1.2.4. Amputacje	16
2.4.2. Zabiegi wewnątrznaczyniowe w zakresie tętnic kończyn dolnych	16
2.4.2.1. Odcinek aortalno-biodrowy	17
2.4.2.2. Odcinek udowo-podkolanowy	17
2.4.2.3. Odcinek poniżej kolana	17
2.4.3. Zabiegi hybrydowe	18
3. Naczynia żyłne	18
3.1. Żyłki; przewlekła choroba żylna — epidemiologia, czynniki ryzyka	18
3.2. Diagnostyka przewlekłej choroby żyłnej	18
3.2.1. Badanie kliniczne	18
3.2.2. Badanie ślepym doplerem	19
3.2.3. Dupleksowe badanie ultrasonograficzne	21
3.2.4. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej	21
3.2.5. Flebografia rezonansu magnetycznego	21
3.2.6. Flebografia tomografii komputerowej	21
3.2.7. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa	21
3.3. Przewlekła choroba żylna — leczenie	22
3.3.1. Leczenie kompresyjne	22
3.3.2. Leczenie uciskowe w niewydolności układu żylnego powierzchownego	24
3.3.3. Leczenie uciskowe w zespole pozakrzepowym	24
3.3.4. Przerwany masaż pneumatyczny	24
3.3.5. Ćwiczenia — zmiana trybu życia	25
3.3.6. Drenaż ułożeniowy	25
3.3.7. Regulowana odzież uciskowa	25
3.3.8. Leczenie farmakologiczne	25
3.3.9. Produkty naturalne	26
3.3.10. Produkty syntetyczne	27
3.4. Leczenie zabiegowe przewlekłej choroby żyłnej	27
4. Ogólne zasady postępowania	31
4.1. Postępowanie nefarmakologiczne (palenie tytoniu, aktywność fizyczna, dieta) — choroba naczyń obwodowych	31
4.1.1. Uwagi ogólne	31
4.1.2. Zalecenia ogólne	31
4.1.2.1. Palenie tytoniu	31
4.1.2.2. Aktywność fizyczna	31
4.1.2.3. Dieta	31

4.2. Terapia hipotensyjna przy współistniejącej miażdżycy tętnic obwodowych	32
4.2.1. Uwagi ogólne	32
4.2.2. Farmakoterapia — zalecenia ogólne	32
4.2.3. Terapia nadciśnienia tętniczego a zaburzenia erekcji u chorych z chorobą naczyń obwodowych	34
4.2.4. Wartości docelowe	34
4.2.5. Terapia hipotensyjna — podsumowanie	35
4.3. Leczenie hipolipemizujące	35
4.4. Opieka hipoglikemizująca	40
4.5. Leczenie przeciwplatek i przeciwkrzepliwe	43
4.5.1. Scenariusz 1	43
4.5.2. Scenariusz 2	43
4.5.3. Scenariusz 3	43
4.5.4. Scenariusz 4	43
4.6. Leczenie przeciwzapalne	44
5. Pacjent z chorobą naczyń obwodowych w dobie COVID-19 i post-COVID. Rekomendacje testów, szczepienia	46
5.1. Diagnostyka zakażeń SARS-CoV-2 i choroby COVID-19	47
5.2. Szczepionki i szczepienia przeciwko COVID-19	49
5.3. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniach przeciwko COVID-19	49
5.4. Podsumowanie	52
6. Model zintegrowanej opieki nad pacjentem z chorobami naczyń obwodowych	52

I. WPROWADZENIE — SŁOWO WSTĘPNE OD KOORDYNATORÓW OPRACOWANIA

Leczenie pacjenta z chorobami naczyń obwodowych jest trudne, nie do końca dobrze zorganizowane, napotyka na wiele wyzwań diagnostycznych i terapeutycznych, a ponadto w dobie „długu pocovidowego” jest kolejnym wyzwaniem organizacyjno-logistycznym. W Polsce brakuje chirurgów naczyniowych, diagnostów chorób naczyń, a nawet prostego oddzielenia pacjentów z chorobami tętnic obwodowych od tych z chorobami żył i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Autorzy niniejszego dokumentu — przede wszystkim chirurdzy i internści — zdając sobie sprawę z potrzeby wypracowania dokumentu, który odpowiadałby obowiązującym wytycznym leczenia i wpisywał te wytyczne w polską specyfikę systemu ochrony zdrowia, podjęli się tego trudnego wyzwania.

W przygotowanym dokumencie omówiono epidemiologię, diagnostykę, leczenie zachowawcze i zabiegowe — osobno chorób tętnic i osobno chorób żył. Szczególny nacisk położono na leczenie uzupełniające, ponieważ polski pacjent z chorobami naczyń obwodowych to osoba najczęściej z dodatkowo współistniejącymi chorobami i rozpoznaniem, spośród których za najważniejsze dla ogólnego rokowania i efektywności przeprowadzonych zabiegów uznano: — cukrzycę,

- nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia lipidowe,
- współistniejące stany zapalne,
- niestosowanie się do zaleceń nefarmakologicznych i niewdrożenie takich zaleceń, jak:
 - zaprzestanie palenia tytoniu,
 - zwiększenie aktywności fizycznej,
 - stosowanie zbilansowanej, zdrowej diety,
 - walka z nadwagą i otyłością.

Każdy pacjent z chorobami naczyń obwodowych wymaga prawie zawsze przewlekłego leczenia przeciwplatekowego i/lub przeciwkrzepliwego, dlatego klasom tych leków poświęcono osobne podrozdziały. Na tym polu dokonał się bardzo istotny postęp, stąd też transponując europejskie zalecenia na grupę pacjentów z chorobami naczyń obwodowych, starano się rozpisać to na „scenariusze kliniczne”, wskazując Czytelnikom najczęściej obecnie rekomendowane schematy terapeutyczne.

Niemniej ważna jest także pamięć o niedawnej pandemii COVID-19. Co prawda, po 3 latach wydaje się, że wirus SARS-CoV-2 nie jest już taki groźny, ale pozostanie zapewne z nami już na zawsze. Setki milionów osób, które przechorowały COVID-19, miliardy podanych na świecie szczepień, a także miliony chorych, które zmarły, wskazują z jednej strony na rozmiar pandemii, z którą musieliśmy się zmierzyć, z drugiej jednak strony liczba pocovidowych powikłań i tzw. long covid narzuca konieczność wzmocnionej ochrony

chorych najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym również pacjentów z chorobami naczyń obwodowych. To dlatego właśnie w obecnej wersji naszego dokumentu umieszczono specjalny rozdział poświęcony pacjentom z chorobą naczyń obwodowych w dobie COVID-19 i zespołów post-COVID.

Publikacja naszego stanowiska zbiega się zresztą z ogólnoświatową dyskusją na temat prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów zarówno z ostrym COVID-19, jak i z zespołami post-COVID, których część objawów i symptomatologii klinicznej przypisuje się również powikłaniom mikrozakrzepowym i uogólnionej dysfunkcji czynnościowej i/lub morfologicznej (uszkodzenie glikokaliksu) śródbłonna. To dlatego w tej pierwszej sytuacji Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society of Thrombosis and Haemostasis*) w wytycznych zarekomendowało zupełnie nowy schemat doboru leków przeciwkrzepiających w COVID-19, wskazując po raz pierwszy wysoką klasę zaleceń dla sulodeksydu wśród pacjentów z dodatnim wynikiem testu niewymagających hospitalizacji [1]. Z uwagą przyglądamy się nowym, prospektywnym, randomizowanym badaniom klinicznym wskazującym, że niektóre objawy zespołów post-COVID można ograniczyć lub wyeliminować, stosując przewlekle ten lek (badanie *TUN-EndCOV study* opublikowane w 2022 r.) [2].

W podsumowaniu naszego dokumentu zaproponowano model zintegrowanej opieki nad pacjentem z chorobami naczyń obwodowych. Zdajemy sobie sprawę, że jest to tylko nasza wspólna, współautorów dokumentu, propozycja.

Gdyby jednak zaproponowane ścieżki postępowania, po ewentualnym dodatkowym dookreśleniu, znalazły uznanie płatnika, odpowiedzialnego za finansowanie publicznej ochrony zdrowia, to taka oferta byłaby atrakcyjną możliwością leczenia większości pacjentów z chorobami naczyń obwodowych. Chociaż kłopotliwe może się okazać rozgraniczenie kompetencji pomiędzy chirurgami naczyniowymi, angiologami, flebologami, a także lekarzami specjalistami, niezbędnymi do kompleksowego, prawidłowego leczenia tych chorych (m.in. diabetologów, kardiologów, hipertensjologów, nefrologów, internistów). Jest to wynikiem sytuacji, że w naszym kraju chorych do zabiegów chirurgicznych kwalifikują głównie chirurdzy naczyniowi, ale leczą przewlekle — najczęściej lekarze rodzinni. Ci ostatni jednak, zgodnie z wdrażaną reformą systemu ochrony zdrowia, będą mogli korzystać z opinii specjalistów dedykowanych poszczególnym praktykom lekarza rodzinnego, co może wpłynąć na poprawę, w naszej opinii, opieki nad tą szczególną grupą chorych, a być może nawet zwiększyć odsetek chorych kierowanych do chirurgów naczyniowych. Stąd wydaje się, że po-

trebny jest nam właśnie taki wspólny dokument, który opisywałby interdyscyplinarne postępowanie, wpisujące się w scenariusz kompleksowej poprawy opieki nad pacjentami z chorobą naczyń obwodowych w Polsce.

W imieniu zespołu Autorów:

Prof. dr hab. n. med. dr h.c. Arkadiusz Jawień
Prof. dr hab. n. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak

2. NACZYNNIA TĘTNICZE

2.1. Tętnice: przewlekłe niedokrwienie zagrożające kończynie — epidemiologia, czynniki ryzyka

Miażdżycy jest przewlekłą chorobą tętnic elastycznych i dużych tętnic mięśniowych, charakteryzującą się gromadzeniem blaszek miażdżycowych, a następnie erozją lub pękaniem niektórych z nich, tzw. blaszek „wrażliwych” lub „wysokiego ryzyka”.

U podłoża tej choroby leży złożony, wieloczynnikowy proces zapalny uszkodzenia ściany naczynia i powstawania blaszek miażdżycowych w wyniku dynamicznych czynników miejscowych i ogólnoustrojowych [3]. Miażdżycy jest najczęściej zlokalizowana w obszarach układu tętniczego, w których przepływ krwi jest zaburzony przez złożoność geometryczną, taką jak zagięcia lub rozgałęzienia tętnic. Obejmuje najczęściej aortę brzuszną i jej rozwidlenia, tętnice wieńcowe, tętnice odchodzące od łuku aorty oraz naczynia tętnicze kończyn dolnych [3].

Pierwszym krokiem w procesie powstawania miażdżycy jest dysfunkcja wrażliwego na przepływ krwi śródbłonna oraz chroniącego go i regulującego funkcję naczynia glikokaliksu (GCX, *glycocalyx*) [4, 5]. Glikokaliks komórek śródbłonna jest białkowo-glikozaminoglikanową, „włosopodobną” warstwą, która wyściela komórki śródbłonna (EC, *endothelial cells*) od wewnętrznej powierzchni ściany układu naczyniowego. Jest naładowany ujemnie i silnie uwodniony, składa się z różnych łańcuchów glikozaminoglikanów (GAGs, *glycosaminoglycans*), takich jak siarczan heparanu (HS, *heparan sulphate*), kwas hialuronowy (HA, *hyaluronic acid*) i siarczan chondroityny (CS, *chondroitin sulfate*) oraz rdzeni białkowych, do których GAGs są przytwierdzone i w ten sposób zakotwiczone w błonie komórkowej [4, 5].

Glikokaliks jest głównym czynnikiem wpływającym na funkcjonowanie komórek śródbłonna i tym samym na stan naczyń tętnicznych. Jest pierwszą linią obrony przed chorobami naczyniowymi, w tym miażdżycą tętnic [4, 5]. Najbardziej znanym przykładem znaczenia nienaruszonego GCX jest jego działanie jako fizycznej bariery dla wielu (potencjalnie szkodliwych) substancji we krwi, w tym cząstek lipoprotein o małej gęstości

(LDL, *low-density lipoprotein*), komórek zapalnych, takich jak monocyty, które ewoluują w makrofagi, oraz płytek krwi.

Glikokaliks działa jako bufor, przekazywając naprężenia sił ścinających i zarazem bariera, której pory blokują przenikanie dużych składników krwi, umożliwiając jednocześnie przenikanie białek osocza, takich jak albumina wielkości 7 nm, oraz mniejszych substancji rozpuszczalnych. Składniki proteoglikanowe GCX przenoszą informacje o warunkach przepływu krwi do wnętrza komórki śródbłonka, łącząc się z jego cytoszkieletem.

Komórki śródbłonka są zdolne do „wyczuwania” zmian sił hemodynamicznych i zmian biochemicznych przepływającej krwi. Dobrze znana odpowiedź śródbłonka na zmiany przepływu krwi polega na syntezie i uwalnianiu różnych substancji wazoaktywnych, w tym dominującego tlenku azotu rozszerzającego naczynia krwionośne. Tlenek azotu charakteryzuje się wieloma działaniami przeciwmiażdżycowymi w układzie sercowo-naczyniowym, takich jak: hamowanie agregacji płytek krwi, hamowanie nadmiernej proliferacji komórek mięśni gładkich, zapobieganie adhezji leukocytów i zdolność rozszerzania naczyń [6].

W warunkach zaburzonego przepływu krwi dochodzi do powstania cienkiej i niestabilnej warstwy GCX. Pojawia się upośledzenie produkcji tlenku azotu, redystrybucji połączeń międzykanałowych oraz zaburzeń komunikacji i utraty funkcji barierowej. Tak więc zaburzony przepływ predysponuje do rozwoju aterogenezy poprzez indukowanie dysfunkcji EC, podczas gdy laminarny przepływ chroni przed miażdżycą poprzez wzmożenie integralności śródbłonka [6, 7].

Utrata GCX powoduje, że śródbłonek odstawia cząsteczki adhezyjne dla płytek oraz leukocytów, umożliwiając tym ostatnim przechodzenie pod śródbłonek. Zwiększa się również przepuszczalność śródbłonka, co umożliwia cząsteczkom LDL na przechodzenie pod śródbłonek objętej procesem miażdżycowym tętnicy i ich utlenieniu, prowadząc do stopniowego narastania blaszki miażdżycowej oraz występowania zakrzepicy (aterotromboza) [4].

Chociaż utrata GCX koreluje z tworzeniem blaszek miażdżycowych, to sama integralność GCX nadal nie jest uważana za czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w warunkach klinicznych. Niemniej jednak wiadomo, że sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak nadciśnienie, starzenie się, cukrzyca i otyłość, uszkadzają GCX śródbłonka, co podkreśla znaczenie tej struktury śródbłonka w zaburzeniach sercowo-naczyniowych [7].

Nagromadzenie blaszek miażdżycowych powoduje, że ściana naczynia krwionośnego staje się sztywna. Blaszka ostatecznie może się stać niestabilna i pękać do światła tętnicy, tworząc skrzeplinę na powierzchni

ściany naczynia. Resztki blaszki miażdżycowej mogą czasem przemieszczać się z przepływającą krwią, powodując zatorowość naczyń tętnicznych w odległych miejscach [3].

2.2. Przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie — diagnostyka

Przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie (CLTI, *chronic limb-threatening ischemia*) definiuje się jako występowanie spoczynkowego bólu wywołanego niedokrwieniem, który może, ale nie musi, łączyć się z utratą tkanek (owrzodzenia, martwica) lub zakażeniem. Jeżeli występują owrzodzenia tętnicze, to są one zwykle bolesne i powikłane miejscowym zakażeniem i zapaleniem. Jeśli ból nie występuje, to należy wziąć pod uwagę neuropatię obwodową. U większości pacjentów zwykle można postawić diagnozę na podstawie zebranego wywiadu. Przewlekłe niedokrwienie kończyny dolnej powoduje dwa bardzo charakterystyczne rodzaje bólu: chromanie przestankowe i spoczynkowy ból niedokrwienny.

Badania nieinwazyjne naczyń krwionośnych pozostają ważne w diagnostyce chorób tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*). W wielu przypadkach są równie dokładne jak inwazyjne obrazowanie i mają tę zaletę, że są szybkie i niedrogie. Badanie przedmiotowe powinno obejmować:

- badanie tętna — 4-punktowe (na tętnicy udowej w okolicy pachwiny, tętnicy podkolanowej w dole podkolanowym, tętnicy grzbietowej stopy, będącej przedłużeniem tętnicy piszczelowej przedniej [UWAGA: u 8% zdrowych ludzi niewyczuwalnej] i piszczelowej tylnej za kostką przyśrodkową);
- osłuchiwanie głównie aorty i tętnic udowych — słyszalne szmery przy zwężeniu w zakresie 50–90%;
- ocenę zmian koloru i temperatury skóry na kończynach;
- obecność i lokalizację owrzodzeń lub zgorzeli.

Spośród badań laboratoryjnych należy uwzględnić morfologię krwi i badania biochemiczne. U wszystkich nowych pacjentów z CLTI trzeba wykonać:

- pełną morfologię krwi (hemoglobinę, hematokryt, leukocyty, płytki krwi);
- pomiar stężenia glukozy we krwi lub hemoglobiny glikowanej (HbA1c), mocznika, kreatyniny;
- profil lipidowy: LDL (cholesterol frakcji LDL), triglicerydy, HDL (cholesterol frakcji HDL);
- parametry krzepnięcia.

W początkowej ocenie wszystkich pacjentów z niedokrwienym bólem spoczynkowym lub ranami stosuje się system klasyfikacyjny (klasyfikacja WIfI) [8].

Populacja dla tej klasyfikacji obejmuje wszystkich pacjentów z:

Tabela 1. Klasyfikacja Wlfl. Opracowano na podstawie [8]

Komponent	Liczba punktów	Opis		
W (<i>wound</i>) Rana	0	Bez owrzodzeń (niedokrwienny ból spoczynkowy)		
	1	Małe, płytkie owrzodzenie w dystalnej części kończyny dolnej lub w obrębie stopy, bez martwicy		
	2	Głębsze wrzodzenie z odsłonięciem kości, stawu lub ścięgna ± zmiany martwicze ograniczone do palców stopy		
	3	Rozległe głębokie owrzodzenie, owrzodzenie pięty o pełnej grubości ± zajęcie kości piętowej ± rozległa martwica		
I (<i>ischemia</i>) Niedokrwienie		ABI	Ciśnienie w okolicy kostki [mm Hg]	Ciśnienie na paluchu lub TcPO ₂
	0	≥ 0,80	> 100	≥ 60
	1	0,60–0,79	70–100	40–59
	2	0,40–0,59	50–70	30–39
	3	< 0,40	< 50	< 30
fl (<i>foot infection</i>) Zakażenie stopy	0	Bez objawów podmiotowych/przedmiotowych zakażenia		
	1	Miejscowe zakażenie obejmujące tylko skórę i tkankę podskórną		
	2	Miejscowe zakażenie obejmujące tkanki głębsze niż skóra i tkanka podskórna		
	3	Zespół ogólnoustrojowej reakcji odpowiedzi zapalnej		

ABI (*ankle-brachial index*) — wskaźnik kostka–ramię; TcPO₂ (*transcutaneous measurement of oxygen pressure*) — pomiar przezskórny ciśnienia parcjalego tlenu

— niedokrwiennym bólem spoczynkowym, typowo w obrębie przodostopia, i z obiektywnie potwierdzonymi parametrami hemodynamicznymi (wskaźnik kostka–ramię [ABI, *ankle-brachial index*] < 0,40, ciśnienie w okolicy kostki < 50 mm Hg, ciśnienie na paluchu < 30 mm Hg, pomiar przezskórny ciśnienia parcjalego tlenu [TcPO₂, *transcutaneous measurement of oxygen pressure*] < 30 mm Hg);

— owrzodzeniem w przebiegu stopy cukrzycowej;
— niegojącym się owrzodzeniem kończyny dolnej lub stopy utrzymującym się przez ≥ 2 tygodnie lub martwicą dowolnej części kończyny dolnej lub stopy.

Dzięki klasyfikacji Wlfl można dokonać oceny ryzyka amputacji w tej populacji chorych. Ocenia się poszczególne składowe akronimu Wlfl, tj. W (*wound* — owrzodzenie), I (*ischaemia* — niedokrwienie) oraz fl (*foot infection* — zakażenie stopy).

Zestawienie komponentów wraz z odpowiednią liczbą punktów przedstawiono w tabeli 1 [8]. Na podstawie powyższych kryteriów można zaklasyfikować chorego do jednej z 4 grup ryzyka amputacji (od bardzo małego do dużego), w których jest oceniane ryzyko amputacji kończyny w ciągu roku oraz korzyści wynikające z zabiegu rewaskularyzacji — szczegóły na stronie internetowej: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(19\)30321-0/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(19)30321-0/fulltext)

Ryzyko amputacji kończyny po roku przedstawiono w tabeli 2 [8]. Korzyści wynikające z rewaskularyzacji (przy założeniu, że infekcja będzie kontrolowana)

przedstawiono w tabeli 3. Wyniki badań nieinwazyjnych mogą dostarczyć kluczowych informacji potwierdzających rozpoznanie, lokalizację i ciężkość krytycznego niedokrwienia kończyn (CLI, *critical limb ischemia*), a także wstępnej oceny lub planowania leczenia.

Mimo że CLTI jest rozpoznaniem klinicznym, to często wiąże się z obniżonym ciśnieniem tętniczym w okolicy kostki < 50 mm Hg lub ciśnieniem na paluchu < 30 mm Hg. U pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza z cukrzycą, ważne jest regularne badanie kliniczne. Nowoczesne nieinwazyjne badania pacjentów z chorobą tętnic obwodowych mają na celu:

- potwierdzenie obecności choroby;
- dostarczenie powtarzalnych danych klinicznych dotyczących nasilenia choroby;
- udokumentowanie lokalizacji i znaczenia hemodynamicznego zmian w drzewie naczyniowym;
- sporządzenie szczegółowego planu leczenia na wypadek konieczności interwencji.

Testy nieinwazyjne można powtarzać w czasie, co umożliwia śledzenie postępu choroby i wyników leczenia. Nieinwazyjną ocenę pacjentów z CLTI można podzielić na trzy ogólne kategorie technik:

- pomiary fizjologiczne lub hemodynamiczne;
- pomiary perfuzji tkankowej;
- obrazowanie anatomiczne.

Nieinwazyjne techniki oceny fizjologicznych parametrów ciśnienia i przepływu mogą zapewnić wstępną ocenę lokalizacji i ciężkości choroby tętnic. Ultrasono-

Tabela 2. Ryzyko amputacji w zależności od klasyfikacji Wfl. Opracowano na podstawie [8]

	Niedokrwienie – 0				Niedokrwienie – 1				Niedokrwienie – 2				Niedokrwienie – 3			
W – 0	BN	BN	N	Ś	BN	N	Ś	W	N	N	Ś	W	N	Ś	Ś	W
W – 1	BN	BN	N	Ś	BN	N	Ś	W	N	Ś	W	W	Ś	Ś	W	W
W – 2	N	N	Ś	W	Ś	Ś	W	W	Ś	W	W	W	W	W	W	W
W – 3	Ś	Ś	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3

BN — bardzo niskie (1. stopień kliniczny); N — niskie (2. stopień kliniczny); Ś — średnie (3. stopień kliniczny); W — wysokie (4. stopień kliniczny); W (wound) — owrzodzenie, I (ischaemia) — niedokrwienie; fl (foot infection) — zakażenie stopy

Tabela 3. Korzyści wynikające z rewaskularyzacji (przy założeniu, że infekcja będzie kontrolowana). Opracowano na podstawie [8]

	Niedokrwienie – 0				Niedokrwienie – 1				Niedokrwienie – 2				Niedokrwienie – 3			
W – 0	BN	BN	BN	BN	BN	N	N	Ś	N	N	Ś	Ś	Ś	W	W	W
W – 1	BN	BN	BN	BN	N	Ś	Ś	Ś	Ś	W	W	W	W	W	W	W
W – 2	BN	BN	BN	BN	Ś	Ś	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
W – 3	BN	BN	BN	BN	Ś	Ś	Ś	W	W	W	W	W	W	W	W	W
	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3	fl – 0	fl – 1	fl – 2	fl – 3

BN — bardzo niskie (1. stopień kliniczny); N — niskie (2. stopień kliniczny); Ś — średnie (3. stopień kliniczny); W — wysokie (4. stopień kliniczny); W (wound) — owrzodzenie, I (ischaemia) — niedokrwienie; fl (foot infection) — zakażenie stopy

grafia dopplerowska i pletyzmografia to dwie najczęściej stosowane metody hemodynamiczne do oceny pacjentów z CLI. Pomiar perfuzji tkankowej obejmuje techniki mikrokrążenia. Najczęściej są stosowane pomiary TcPO₂. Nieinwazyjne obrazowanie anatomiczne jest zwykle oparte na połączeniu obrazowania hemodynamicznego metodą Dopplera i ultrasonografii w trybie B. Badania nieinwazyjne przedstawiono w tabeli 4 [9].

Badanie kliniczne ma zasadnicze znaczenie, ale rozpoznanie musi być potwierdzone na podstawie testów obiektywnych. Ocena palpacyjna tętna powinna być systematyczna. Osłuchiwanie brzucha i/lub pachwin jest mało czułe. Oglądaniem można stwierdzić bledność skóry stopy w warunkach spoczynkowych, z wydłużeniem czasu powrotu zabarwienia (> 2 s) po ucisku palcem.

Podstawą rozpoznania CLTI jest badanie przedmiotowe, w tym zwłaszcza badanie tętna na kończynach. Ze względu na możliwość braku tętna u niektórych osób niezwiązany z miażdżycowym pochodzeniem choroby tętnic kończyn dolnych (LEAD, *lower extremity artery disease*), a także subiektywnym charakterem dolegliwości, w algorytmie postępowania diagnostycznego konieczne jest również uwzględnienie badań dodatkowych.

Oprócz oceny bólu i dystansu chromania przestankowego istotnym elementem badania podmiotowego są wywiady w kierunku innych miażdżycowych chorób układu krążenia, w tym choroby wieńcowej, udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu i przewlekłego niedokrwienia jelit, a także innych problemów dotyczących układu krążenia, takich jak: nadciśnienie

tętnnicze, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków) i niewydolność serca. Istotne znaczenie ma również ocena chorób współistniejących, otyłości, jak również nawyków pacjenta (aktywność ruchowa, palenie tytoniu, dieta z dużym spożyciem tłuszczów lub węglowodanów). Konieczna jest ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego rozpoznawanych głównie na podstawie badań laboratoryjnych, takich jak zaburzenia lipidowe, cukrzyca czy niewydolność nerek, które wpływają na progresję zmian niedokrwienych. W badaniu przedmiotowym poza oceną stanu miejscowego obowiązuje badanie tętna na kończynach dolnych w miejscach typowych (tętnica udowa, podkolanowa, grzbietowa stopy i piszczelowa tylna).

W celu obiektywizacji stopnia niedokrwienia poza oceną kliniczną są proponowane badania dodatkowe. Za najbardziej podstawową metodę uważa się pomiar ABI. Zmniejszenie wartości ABI koreluje ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Za wartość pozwalającą rozpoznać przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych przyjmuje się ABI ≤ 0,9 (wartości graniczne 0,9–1,0; wartości prawidłowe 1–1,4). W przypadku uzyskania różnych wartości podczas pomiarów na tętnicy grzbietowej stopy i piszczelowej tylnej tej samej kończyny do oceny w kierunku LEAD wykorzystuje się większą z tych wartości. U chorych ze zmianami prowadzącymi do wzrostu sztywności ścian tętnic, na przykład w przebiegu cukrzycy, można zaobserwować wzrost ABI powyżej 1,4 i parametr ten nie może być wtedy wykorzystywany do oceny nasilenia niedokrwienia. U pacjentów z cukrzycą i możliwym

Tabela 4. Nieinwazyjne metody diagnostyki naczyniowej. Opracowano na podstawie [9]

Metoda badania	Zalety metody	Ograniczenia metody
Wskaźnik kostka–ramię	Prosty, nieinwazyjny, szybki, szerokie zastosowanie, opłacalny Czuły pod kątem diagnostyki CLI Przydatny w monitorowaniu skuteczności leczenia CLI	Wskaźnik może być fałszywie zawyżony u pacjentów z cukrzycą, chorobą nerek i w podeszłym wieku Metoda pośrednia Nie zapewnia możliwości lokalizacji zmian chorobowych Nie pozwala na zobrazowanie patologii w obrębie tętnicy
Wskaźnik paluch–ramię	Prosty, niedrogi, szybki Przydatny w przypadku niewielkich zmian w obrębie tętnic Przydatny w przypadku niepodatnych na ucisk tętnic stopy	Ograniczona dokładność Wymaga starannych technik i małych mankietów do badania (nie jest stosowana powszechnie) Metoda pośrednia Nie zapewnia możliwości lokalizacji zmian chorobowych
Odcinkowy pomiar ciśnienia	Przydatny w początkowej ocenie lokalizacji zmian w przebiegu CLI Przydatny przy ustalaniu schematu postępowania terapeutycznego na podstawie lokalizacji Pozwala na prognozowanie rokowania dotyczącego gojenia rany i przeżycia kończyny Przydatny w monitorowaniu efektywności postępowania terapeutycznego	Niedokładny w przypadku sztywności tętnic stopy, jak również u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek Nie pozwala na bezpośrednie obrazowanie zmian chorobowych Przestarzała metoda oceny perfuzji
USG dopler z zastosowaniem fali ciągłej	Przydatny w początkowej diagnostyce lokalizacji zmian naczyniowych w przebiegu CLI, stopnia ich zaawansowania i progresji Dostarcza pomocniczych informacji w przypadku niepodatnych na ucisk naczyń Dostarcza informacji odnośnie lokalizacji zmian Przydatny w ocenie skuteczności rewaskularyzacji	Ograniczona czułość metody Ograniczona specyficzność głównie do diagnostyki zmian w odcinku aortalno-biodrowym Przestarzała metoda do oceny perfuzji Nie pozwala na bezpośrednie obrazowanie zmian chorobowych Ograniczona dokładność
Zapis objętości tętna	Wstępna diagnostyka CLI w pracowni naczyniowej Przydatny w przypadku diagnostyki u pacjentów ze sztywnością tętnic stopy, szczególnie pacjentów z cukrzycą (fotopletyzmografia) Przydatny do oceny perfuzji kończyny po rewaskularyzacji	Przestarzała metoda obarczona subiektywną oceną Pomiar perfuzji jakościowy, bez oceny wartości Ograniczona dokładność Pomiar może być nieprawidłowy przy niskiej objętości wyrzutowej serca Nie pozwala na ocenę lokalizacji i zobrazowanie zmian chorobowych

wzrostem sztywności ścian tętnic goleni parametrem, który pozwala na bardziej adekwatną ocenę ukrwienia kończyny, jest wskaźnik paluch-ramię (TBI, *toe-brachial index*). Pomiaru dokonuje się poprzez umieszczenie

mankietu na paluchu, a odczyt wartości ciśnienia jest możliwy dzięki zastosowaniu głowicy doplerowskiej fali ciągłej lub przetwornika pletyzmograficznego. Za nieprawidłowe uważa się wartości TBI poniżej 0,7.

U pacjentów z chromaniem przestankowym w celu zobiektywizowania dystansu pokonywanego bez bólu można wykonać próbę chodzenia na bieżni. Proponuje się, aby próbę tę wykonywać w wystandaryzowany sposób, z nachyleniem bieżni pod kątem 12 stopni oraz prędkością przesuwu 3,2 km/h. Pomiar TcPO₂ może mieć zastosowanie w ocenie zarówno występowania krytycznego niedokrwienia, jak i możliwości gojenia się ran na podłożu niedokrwienym. Inne metody, służące do oceny naczyń mikrokrążenia, w tym laserowa przepływometria dopplerowska (*laser Doppler flowmetry*) i kapilaroskopia, wykorzystywane są znacznie rzadziej, głównie w celach naukowych.

Kolejną grupą badań dodatkowych wykonywanych u chorych z LEAD są badania obrazowe. W większości przypadków uzasadnione jest badanie USG dupleks doppler (*duplex Doppler ultrasound*), pozwalające określić umiejscowienie i stopień zwężenia/niedrożności. W przypadku kwalifikacji do leczenia zabiegowego konieczna jest bardziej zobiektywizowana i pełniejsza ocena tętnic kończyn, w tym często także aorty i naczyń biodrowych. Badaniem pierwszego wyboru jest angiografia tomografii komputerowej, która w związku z koniecznością podania środka kontrastowego może stwarzać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w szczególności u pacjentów z już obecną dysfunkcją nerek. Alternatywną metodą jest angiografia metodą rezonansu magnetycznego (angio-MR). Badanie to jest jednak wciąż mniej dostępne, wymaga znacznie dłuższego czasu rejestracji obrazów i wiąże się także z ryzykiem powikłań związanych z podaniem środka kontrastowego. Angio-MR można wykonać bez podania środka kontrastowego, ale wiąże się to z gorszą wizualizacją zmian i większą liczbą artefaktów. Trudności diagnostyczne sprawia ocena małych naczyń, w tym obiektywna ocena naczyń łydek i stopy, zwłaszcza w przypadku obecności zwapnień ścian naczyń, na przykład u pacjentów z cukrzycą. Metodą referencyjną, która najlepiej obrazuje naczynia łydek i stopy (szczególnie w grupie pacjentów ze zmianami obwodowymi w przebiegu cukrzycy), pozostaje klasyczna angiografia.

Wykonanie angiografii po nakłuciu tętnicy obecnie jest uzasadnione przede wszystkim w sytuacjach, gdy jednocześnie ma być przeprowadzony zabieg terapeutyczny (rewaskularyzacyjny). Wyjątkiem jest wyżej wspomniana diagnostyka naczyń łydek i stopy u chorych na cukrzycę i ze zmianami obwodowymi, ponieważ inwazyjna angiografia pozwala na obrazowanie tego segmentu naczyniowego w znacznie skuteczniejszy sposób niż inne metody obrazowe [8].

2.3. Leczenie farmakologiczne pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem zagrażającym kończynie

Leczenie pacjentów z CLTI stanowi bardzo poważny problem kliniczny ze względu na ciężkość niedokrwienia i często gwałtownie postępujący charakter [10]. Niestety w większości wypadków brak możliwości zastosowania leczenia rewaskularyzacyjnego powoduje konieczność amputacji kończyny ze wskazań życiowych. Możliwość efektywnego leczenia zachowawczego ma istotne ograniczenia w tej grupie chorych, u większości z nich ma charakter uzupełniającej rekonstrukcję tętniczą [11, 12].

2.3.1. Cilostazol

Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy typu 3 (PDE3). Hamowanie aktywności PDE3 prowadzi do zwiększenia stężenia cyklicznego adenylo-3',5'-monofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine-3',5'-monophosphate*) w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i płytkach krwi, powodując zahamowanie ich agregacji. Lek ten został dobrze przebadany u pacjentów z chromaniem przestankowym, ale nie tak bardzo w przypadku CLTI. W jednym małym badaniu wykazano, że cilostazol poprawia przepływ w mikrokrążeniu i ciśnienie perfuzyjne skóry w kończynach objętych niedokrwieniem. Wobec braku badań z randomizacją u pacjentów z CLTI nie ma wystarczających dowodów na to, że cilostazol poprawia wyniki kliniczne w tej grupie pacjentów [13–19].

2.3.2. Naftidrofuryl

Naftidrofuryl jest silnym środkiem o działaniu antagonistycznym 5-hydroksytryptaminy typu 2 komórek mięśni gładkich, który powoduje zmniejszenie agregacji krwinek czerwonych i płytek krwi. Efekt ten występuje zarówno w krążeniu mózgowym, jak i obwodowym. Naftidrofuryl wykazuje silne właściwości spazmolityczne. W przeglądzie Cochrane obejmującej 8 badań z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*) zbadano dożylną podanie naftidrofurylu u 269 pacjentów. Leczenie miało tendencję do zmniejszania bólu spoczynkowego i ograniczenia martwicy skóry, ale nie było to statystycznie istotne. Stwierdzono, że badania mają niską jakość metodologiczną, z różnym stopniem nasilenia CLTI, różnym czasem trwania leczenia (3–42 dni) i różnymi miarami oceny skuteczności leczenia. Doprowadziło to do różnych punktów końcowych, które uniemożliwiały prawidłowe porównanie wyników. Tak więc obecnie nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania naftidrofurylu w leczeniu pacjentów z CLTI [20].

2.3.3. Pentoksyfilina

Pentoksyfilina jest pochodną ksantyny, która wraz z teofiliną i kofeiną należy do nieselektywnych inhibitorów fosfodiesterazy. W jednym z randomizowanych badań obejmującym 314 pacjentów stwierdzono istotne zmniejszenie bólu spoczynkowego, zaburzeń snu i zapotrzebowania na leki przeciwbólowe. W badaniu norweskim nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w zakresie poziomu bólu spoczynkowego i bezwzględny dystansie chromania przestankowego. W związku z tym brakuje obecnie spójnych dowodów, aby zalecać stosowanie pentoksyfiliny w leczeniu pacjentów z CLTI [21].

2.3.4. Sulodeksyd

Sulodeksyd jest mieszaniną glikozaminoglikanów zawierającą w 80% szybko wędrującą frakcję heparyny (FMH) i w 20% siarczan dermatanu, posiadający działanie przeciwzapalne, obniżające stężenie lipidów w osoczu oraz ochronne wobec komórek śródbłonna naczyniowego, zwłaszcza w warunkach hiperglikemii. Hamuje aktywację i agregację płytek krwi oraz zmniejsza stres oksydacyjny w leukocytach. W warunkach *in vitro* hamuje uwalnianie metaloproteinazy-9 oraz zmniejsza jej aktywność we krwi. Wykładnikiem działania przeciwzapalnego jest obniżenie we krwi stężenia cytokin: interleukiny-6, transformującego czynnika wzrostu beta 1 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. Choć lek ten wydaje się obiecujący ze względu na jego właściwości przeciwzakrzepowe i fibrynolityczne, zidentyfikowano pojedyncze badanie dotyczące jego zastosowania w leczeniu pacjentów z CLTI. Piaggese i wsp. stwierdzili, że zastosowanie sulodeksydu po wykonanej angioplastyce u chorych z krytycznym niedokrwieniem i cukrzycą może istotnie poprawiać jej wyniki poprzez usprawnienie funkcji mikrokrążenia [22]. Nie wykazano jednak lepszych wyników leczenia u pacjentów leczonych sulodeksydem w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie 6-miesięcznych poważnych amputacji czy częstości ponownych interwencji.

2.3.5. Prostanoidy (prostaglandyny E1 i E2)

Prostanoidy są uważane za opcję leczenia pacjentów z krytycznym niedokrwieniem, którzy nie kwalifikują się do zabiegu rewaskularyzacji, ale ich korzyść w tym zakresie jest nieoczywista.

Na podstawie metaanalizy oceniającej zastosowanie PGE1 w porównaniu z placebo w leczeniu 254 pacjentów z CLTI wykazano korzystne wyniki po 6 miesiącach dotyczące gojenia owrzodzeń lub zmniejszenia bólu (47,8% w porównaniu z 25,2% placebo) oraz zmniejszenia liczby poważnych amputacji lub zgonów (22,6% w porównaniu z 36,2% w grupie placebo. W opublikowanej w 2018 roku analizie Cochrane stwierdzono,

że chociaż wyniki dotychczas opublikowanych badań wskazują na istotny efekt przeciwbólowy oraz szybsze gojenie się owrzodzeń u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn, to jednak prostanoidy jako grupa nie miały istotnego wpływu na liczbę amputacji lub śmiertelność pacjentów w badanej grupie [23, 24].

2.3.6. Hiperbaria

Hiperbaria tlenowa (HBO, *hyperbaric oxygenation*) jest metodą leczenia polegającą na oddychaniu 100-procentowym tlenem pod ciśnieniem wyższym od lokalnego ciśnienia atmosferycznego w odpowiednio skonstruowanej komorze ciśnieniowej (zgodnie z definicją podaną przez Europejski Kodeks Dobrej Praktyki w Terapii Tlenem Hiperbarycznym). Ciśnienie wywierane na pacjenta w czasie terapii hiperbarycznej jest sumą ciśnienia atmosferycznego i ciśnienia panującego w komorze. Ciśnienie to wyraża się w atmosferach absolutnych (ATA). Atmosfera absolutna jest to suma ciśnienia atmosferycznego na poziomie morza i ciśnienia w komorze (tzw. ciśnienie na zaworach). Obecnie uważa się, że ciśnienie niezbędne do leczenia powinno wynosić co najmniej 1.4 ATA. Najczęściej stosowane jest ciśnienie o wartości 1.5–3.0 ATA [25, 26]. Leczenie tlenem hiperbarycznym:

- zwiększa dopływ tlenu do uszkodzonego obszaru;
- poprawia ukrwienie w obszarze uszkodzonym poprzez zwężenie naczyń centralnych, a zwiększenie przepływu przez tkanki uszkodzone (tzw. efekt Robin Hooda);
- zmniejsza obrzęk uszkodzonych tkanek;
- hamuje namnażanie się bakterii i zwiększa skuteczność antybiotykoterapii;
- aktywuje neoangiogenezę;
- powoduje proliferację fibroblastów i zwiększenie produkcji kolagenu;
- powoduje wzrost zależnej od granulocytów obojętnochłonności aktywności przeciwbakteryjnej;
- zwiększa aktywność osteoblastów i osteoklastów;
- zmniejsza okres półtrwania karboksyhemoglobiny;
- powoduje zmniejszenie objętości pęcherzyków gazu we krwi.

W 2015 roku opublikowano przegląd Cochrane dotyczący roli hiperbarii w gojeniu ran przewlekłych, obejmujący 12 badań i 577 pacjentów. Dziesięć z 12 badań dotyczyło jej wpływu na gojenie się owrzodzeń u pacjentów z cukrzycą [27]. W przeglądzie z 2015 roku stwierdzono, że HBO zwiększa szybkość gojenia się owrzodzeń po 6 tygodniach, ale nie w dłuższej obserwacji i bez znaczącej różnicy w ryzyku poważnej amputacji. Löndahl i wsp. [28] opisali grupę 94 pacjentów z nierekonstrukcyjną niedrożnością tętnic kończyn dolnych, u których całkowite wygojenie owrzodzenia wystąpiło u 52% pacjentów leczonych HBO w porów-

naniu z 29% w grupie kontrolnej po 12 miesiącach ($p < 0,02$). Hiperbaria odgrywa rolę w przyspieszaniu gojenia się owrzodzeń u pacjentów z cukrzycą z niegojącymi się owrzodzeniami neuropatycznymi i niedokrwieniem o niskim stopniu zaawansowania, którzy nie zareagowali na konwencjonalne sposoby leczenia, jednak nie zapobiega amputacji dużej kończyny i nie powinna być stosowana jako alternatywa dla rewaskularyzacji u pacjentów z CLTI [29–31].

2.3.7. Terapia genowa

2.3.7.1. Czynniki wzrostu fibroblastów

W badaniu TALISMAN stwierdzono, że współczynnik przeżycia bez amputacji (AFS, *amputation free score*) po roku wyniósł u 73% pacjentów leczonych plazmidem (czynnik wzrostu fibroblastów [FGF, *fibroblast growth factor*] w porównaniu z 48% u pacjentów otrzymujących placebo [32]. Całkowite wygojenie owrzodzenia po 6 miesiącach wystąpiło u 14% osób z grupy placebo i 20% osób z grupy leczonej [33]. Obserwacje te nie znalazły jednak potwierdzenia w badaniu fazy 3 — TAMARIS, w którym nie wykazano różnicy w zakresie AFS między badanymi grupami [34].

2.3.7.2. Czynniki wzrostu hepatocytów (HGF)

W kilku badaniach klinicznych oceniano plazmid (czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*) w leczeniu pacjentów z CLTI bez możliwości rewaskularyzacji [35]. Wczesne badania fazy 2 (NCT00189540, NCT00060892) wykazały, że terapia plazmidowym genem HGF może poprawić wyniki TcPO2 i zmniejszenia poziomu bólu u pacjentów z CLTI w porównaniu z placebo, ale nie spowodowało to poprawy w zakresie AFS [36, 37]. Obecnie nie ma zatwierdzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) terapii genowych do leczenia pacjentów z CLTI.

2.3.8. Terapia komórkami macierzystymi

Wyniki badań przedklinicznych na zwierzęcych modelach niedokrwienia kończyn tylnych wykazały, że komórki macierzyste wstrzyknięte domięśniowo w tylną kończynę mogą powodować poprawę w przepływie krwi w procesie angiogenezy. Wczesne badania na ludziach podobnie wykazały poprawę unaczynienia na leczonej kończynie, mierzoną za pomocą ABI, chociaż mechanizm, za pomocą którego to zachodzi u ludzi, jest nieznany [38, 39]. Terapie komórkowe można podzielić na autologiczne i allogeniczne [40]. Niedawno zakończono kilka badań fazy I i 2, w tym badania firmy Harvest Technologies (NCT00498069) i Biomet (NCT01049919). Oba te badania przedstawiają obiecujące wczesne wyniki badań fazy I z wykorzystaniem

autologicznych komórek jednojądrzastych szpiku kostnego (BMMNC) w leczeniu pacjentów z CLTI [41].

Iafrafi i wsp. przedstawili wyniki leczenia 97 pacjentów. U pacjentów leczonych domięśniowym koncentratem szpiku kostnego po 6 miesiącach współczynnik przeżycia bez amputacji wyniósł 64% w porównaniu z 65% w grupie kontrolnej [42].

W badaniu RESTORE-CLI po 12 miesiącach u 40% pacjentów leczonych ixmyelocel-T stwierdzono jedno lub więcej niepowodzeń leczenia (definiowanych jako zgon, poważna amputacja, podwojenie rozmiaru rany w stosunku do wartości początkowej lub nowo rozpoznana zgorzel) w porównaniu z 67% w grupie placebo [36]. Badania BALI i JUVENTAS nie wykazały istotnej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby amputacji, a wyniki drugorzędowe (wskaźniki ABI, TcPO2 i poziom bólu) były znacznie lepsze w grupie leczonej [43].

2.3.9. Nierewaskularyzacyjne zabiegi interwencyjne

2.3.9.1. Stymulacja rdzenia kręgowego

Stymulacja rdzenia kręgowego (SCS, *spinal cord stimulation*), pierwotnie stosowana w leczeniu bólu przewlekłego, została po raz pierwszy opisana przez Cooka i wsp. w leczeniu LEAD [44].

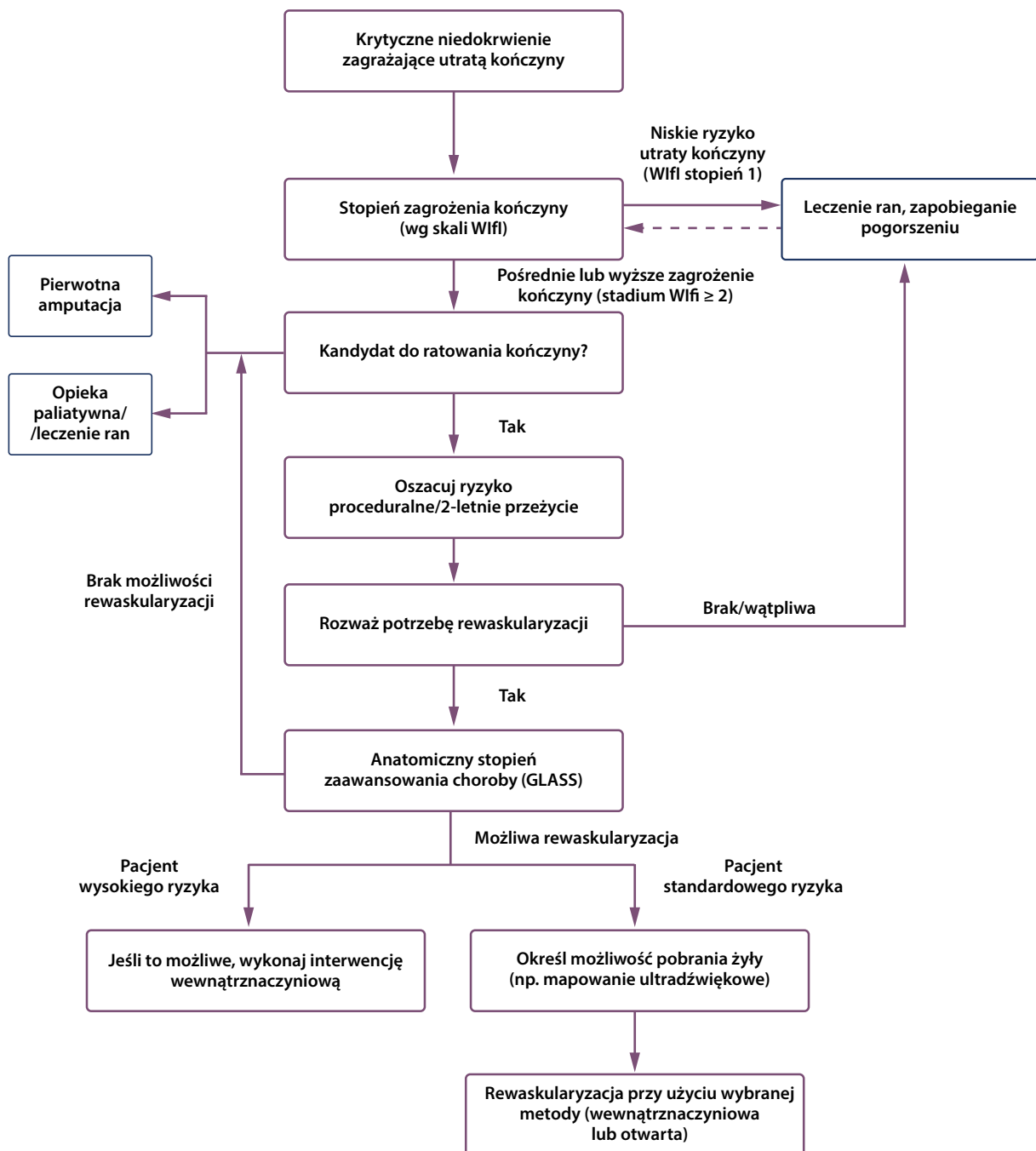
Aktywacja mikrokrążenia powoduje zwiększony przepływ włóśniczkowy, poprawiając wartości miejscowe TcPO2 i podnosząc temperaturę skóry.

W przeglądzie Cochrane przeanalizowano dane od 444 pacjentów z sześciu kontrolowanych badań oceniających zastosowanie SCS w CLTI. Ogólna jakość badań była dobra, a we wszystkich badaniach jako pierwszorzędowy punkt końcowy stosowano zachowanie kończyny przed amputacją (AFS po 12 miesiącach).

Stymulacja rdzenia kręgowego daje umiarkowany pozytywny wpływ na łagodzenie bólu i 11-procentową redukcję częstości amputacji w porównaniu z leczeniem zachowawczym po roku. Zaznaczono jednak, że korzyści wynikające z leczenia należy porównać z wysokimi kosztami i możliwymi powikłaniami.

2.4. Leczenie rekonstrukcyjne przewlekłego niedokrwienia zagrażającego kończynie

Przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynie jest najcięższą postacią choroby tętnic obwodowych, która wiąże się z wysoką śmiertelnością > 50% w ciągu 5 lat, a rokowanie dla ratowania kończyny jest złe bez rewaskularyzacji, ponieważ odsetek dużych amputacji po roku sięga 50%. Algorytm postępowania z pacjen-



Rycina 1. Algorytm postępowania z pacjentami z przewlekłym niedokrwieniem zagrażającym kończynie. Opracowano na podstawie [45]

tami z przewlekłym niedokrwieniem zagrażającym kończynie przedstawiono na rycinie 1.

Obecnie dostępne są dwa sposoby leczenia pacjentów z CLTI: endarterektomia lub pomostowanie chirurgiczne i przezskórna angioplastyka z użyciem stentu lub bez niego. Zwolennicy zabiegów wewnątrznaczyniowych podkreślają korzyści wynikające z mniej-

szej ich inwazyjności, skrócenia okresu hospitalizacji oraz istotnie mniejszej liczby poważnych powikłań. Wyniki pomostowania pod względem długości drożności i trwałości klinicznej są znacząco lepsze w porównaniu z angioplastyką.

W ostatnio opublikowanych wytycznych „Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic

Tabela 5. Klasyfikacja *Global Limb Anatomic Staging System (GLASS)* w odcinku aortalno-biodrowym. Opracowano na podstawie [45]

I	Zwężenie tętnicy biodrowej wspólnej i/lub zewnętrznej, przewlekła całkowita niedrożność tętnic biodrowej wspólnej lub zewnętrznej (nie obu), zwężenie aorty w odcinku podnerkowym; dowolna kombinacja wyżej wymienionych
II	Przewlekła całkowita niedrożność aorty; przewlekła całkowita niedrożność tętnic biodrowych wspólnych i zewnętrznych; ciężka rozsiażana choroba i/lub wąskie (< 6 mm) tętnice biodrowe wspólne i zewnętrzne; współistniejący tętniak; restenoza w stencie w odcinku aorto-biodrowym
Modyfikatory: A — brak istotnego zwężenia w CFA; B — istotne zwężenie w CFA (> 50%)	
Proponuje się uproszczony system oceny stopnia zaawansowania miażdżycy (odcinek aorto-biodrowy i CFA). Za kluczowy modyfikator uważa się hemodynamicznie istotną chorobę (> 50-procentowe zwężenie) CFA (A/B)	

CFA (*common femoral artery*) — tętnica udowa wspólna**Tabela 6.** Klasyfikacja *Global Limb Anatomic Staging System (GLASS)* w odcinku udowo-podkolanowym. Opracowano na podstawie [45]

Stopień 0	Łagodne lub nieistotne zwężenie (< 50%)
Stopień 1	Całkowita długość choroby w SFA (CFA < 1/3 (< 10 cm) Może obejmować pojedynczą CTO (< 5 cm), o ile nie obejmuje początkowego odcinka SFA Tętnica podkolanowa z łagodnym lub nieistotnym zwężeniem
Stopień 2	Całkowita długość choroby w SFA 1/3–2/3 (10–20 cm) Może obejmować całkowitą CTO < 1/3 (10 cm), o ile nie obejmuje początkowego odcinka SFA Ogniskowe zwężenie tętnicy podkolanowej < 2 cm nieobejmujące trifurkacji
Stopień 3	Całkowita długość choroby w SFA > 2/3 (> 20 cm) długości Może obejmować początkowy odcinek SFA < 20 cm lub CTO w pozostałym odcinku tętnicy o długości 10–20 cm Krótkie zwężenie tętnicy podkolanowej 2–5 cm, bez trifurkacji
Stopień 4	Całkowita długość niedrożności SFA > 20 cm Choroba w odcinku podkolanowym > 5 cm lub rozciągająca się do trifurkacji Dowolna CTO w odcinku podkolanowym

Trifurkację definiuje się jako podział tętnicy podkolanowej na tętnicę piszczelową przednią i pięń piszczelowo-strzałkowy. CFA (*common femoral artery*) — tętnica udowa wspólna; CTO (*chronic total occlusion*) — przewlekła całkowita okluzja; DFA (*deep femoral artery*) — tętnica głęboka uda; SFA (*superficial femoral artery*) — tętnica udowa powierzchowna**Tabela 7.** Klasyfikacja *Global Limb Anatomic Staging System (GLASS)* w odcinku poniżej kolan. Opracowano na podstawie [45]

Stopień 0	Łagodna choroba lub brak istotnej choroby w tętnicy należącej do drogi przepływu krwi
Stopień 1	Odcinkowe zwężenie tętnicy piszczelowej < 3 cm
Stopień 2	Zwężenie obejmujące 1/3 całkowitej długości naczynia Może obejmować odcinkową CTO (< 3 cm) Nie obejmuje pnia TP lub początkowego odcinka tętnicy piszczelowej
Stopień 3	Choroba do 2/3 długości naczynia CTO do 1/3 długości (może obejmować początek tętnicy piszczelowej, ale nie pięń piszczelowo-strzałkowy)
Stopień 4	Rozlane zwężenie > 2/3 całkowitej długości naczynia CTO > 1/3 długości naczynia (może obejmować początkowy odcinek) Dowolna CTO pnia piszczelowo-strzałkowego, jeśli droga przepływu krwi nie obejmuje ATA

ATA (*anterior tibial artery*) — tętnica piszczelowa przednia; CTO (*chronic total occlusion*) — przewlekła całkowita niedrożność; TP (*tibio-peroneal*) — piszczelowo-strzałkowy

Limb-Threatening Ischaemia” zaproponowano zastosowanie nowego podziału anatomicznego zmian miażdżycowych tętnic kończyn dolnych — *Global Limb Anatomic Staging System (GLASS)*, który przedstawiono w tabelach 5–8 [45].

Global Limb Anatomic Staging System jest nową klasyfikacją zaproponowaną przez autorów wytycznych Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS, *European Society for Vascular Surgery*), która opiera się na klinicznym podejściu do udroźnienia tę-

Tabela 8. Klasyfikacja *Global Limb Anatomic Staging System* (GLASS) na poziomie stopy. Opracowano na podstawie [45]

P0	Tętnica docelowa przechodzi za kostkę na stopę, prawidłowy łuk stopy
P1	Tętnica docelowa przechodzi za kostkę na stopę; niedrożność lub istotne zmiany obejmujące łuk stopy
P2	Brak tętnicy przechodzącej za kostkę na stopę

nic kończyny dolnej, uwzględniając obecność zmian miażdżycowych w tętnicach kończyny dolnej na wielu poziomach. Zawarta w niej strategia ma na celu oszacowanie skuteczności oraz trwałości ewentualnego zabiegu endowaskularnego [45].

Głównym celem leczenia wewnątrznaczyniowego jest doprowadzenie napływu krwi, optymalnie pulsacyjnego, do poziomu stopy. Na podstawie wysokiej jakości obrazów angiograficznych autorzy sugerują wybór jednej drogi przepływu krwi (TAP, *target arterial path*), która powinna objąć najmniej zmienioną miażdżycowo tętnicę goleni. Odcinek udowo-podkolanowy oraz tętnice goleni są oceniane w 4-stopniowej skali, co daje możliwość ustalenia ostatecznego stopnia zaawansowania zmian (stopień I, II, III) i przekłada się na trudność zabiegu rewaskularyzacji (ryzyko niepowodzenia zabiegu) oraz trwałość zabiegu, ocenianą jako drożność ustalonej drogi przepływu po roku. Dodatkowym czynnikiem modyfikującym jest obecność zaawansowanych zmian miażdżycowych, które podwyższają stopień zaawansowania o jeden.

Tętnice napływowe (odcinek aortalno-biodrowy oraz tętnice udowe wspólne) oceniane są oddzielnie w 2-stopniowej skali. Klasyfikacja obejmuje dodatkowo 3-stopniową ocenę tętnic stopy, jednak obecnie nie ma ona wpływu na ostateczny stopień zaawansowania zmian. Co istotne, niniejszy system nie uwzględnia możliwości udrożnienia więcej niż jednej tętnicy goleni.

2.4.1. Zabiegi chirurgiczne w zakresie tętnic kończyn dolnych

2.4.1.1. Niedrożność aortalno-biodrowa

Operacje rekonstrukcyjne niedrożności odcinka aortalno-biodrowego obejmują endarterektomię, pomost aortalno-jednodrowy lub dwuudowy oraz pomostowanie pozaanatomiczne — udowo-udowe lub pachowo-udowe.

2.4.1.1.1. Endarterektomia aorty i tętnic biodrowych

Endarterektomia jest zalecana u chorych z izolowaną długoodcinkową niedrożnością w osi aortalno-biodrowej, gdy ryzyko wszczepienia protezy naczyniowej jest zbyt duże, na przykład z powodu infekcji. Jest również metodą z wyboru w wypadku niedrożności tętnicy biodrowej zewnętrznej. Skuteczność leczenia jest bardzo dobra. Średnie 5-letnie wskaźniki drożności

wynoszą około 88,3% i zależą od przedoperacyjnego zaawansowania choroby. U chorych poddawanych operacji z powodu chromania przestankowego wyniki leczenia są lepsze i wynoszą 90,8%, natomiast w przydadku krytycznego niedokrwienia — 81,7%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi około 2,7% [46].

2.4.1.1.2. Pomostowanie aortalno jedno- lub dwuudowe

Pomostowanie naczyniowe stanowi szeroko rozpowszechnioną technikę leczenia zmian miażdżycowych odcinka aortalno-biodrowego. Polega na wytworzeniu przeszły pomiędzy dystalnym odcinkiem aorty brzusznej a tętnicami udowymi z wykorzystaniem protezy naczyniowej. W przypadku jednostronnej niedrożności tętnicy biodrowej wykonuje się pomost aortalno-udowy lub biodrowo-udowy.

Operację można przeprowadzić z dostępu przezbrzusznego lub pozaotrzewnowego. Laparotomia umożliwia łatwiejszy dostęp do miejsca zespolenia, co ma szczególnie ważne znaczenie przy podnerkowym poziomie niedrożności. Dostęp zaotrzewnowy, preferowany przez większość chirurgów, istotnie zmniejsza uraz pooperacyjny oraz liczbę powikłań ogólnych, a ograniczenia jego zastosowania dotyczą niewielkiej grupy pacjentów [47].

Wyniki leczenia są bardzo dobre. W 5-letniej obserwacji drożność pomostów aortalno-dwuudowych stwierdza się u 86–95% operowanych. Wyniki te są lepsze u pacjentów poddanych zabiegowi z powodu chromania przestankowego — 89,8% niż u chorych z krytycznym niedokrwieniem — 79,8%. Drożność pomostów oceniana po 10 latach od operacji wynosi 75–90%. Pomimo rozległości zabiegu przy często towarzyszących poważnych obciążeniach chorych ryzyko powikłań ogólnych wynosi 16%, a śmiertelność okołoperacyjna średnio 1–4% [48].

2.4.1.1.3. Pomostowanie biodrowo-udowe [49]

W związku z wysoką skutecznością zabiegów wewnątrznaczyniowych umożliwiającymi zaopatrywanie długoodcinkowych niedrożności tętnicy biodrowej operacja ta jest wykonywana coraz rzadziej. Wskazaniem do wykonania pomostu biodrowo-udowego jest niedrożność osi biodrowej przy zachowanym przepływie w aorcie i początkowym odcinku tętnicy biodrowej wspólnej. Powikłania miejscowe w postaci krwawienia pooperacyjnego występują w 5,7% przy-

padków. Analiza bibliograficzna wskazuje, że 5-letnie wskaźniki drożności protezy wynoszą około 85%. Podobnie jak w innych poddawanych operacjom odcinkach niedrożnych tętnic kończyn dolnych lepsze wyniki leczenia uzyskuje się u chorych operowanych z powodu chromania przestankowego niż krytycznego niedokrwienia kończyny. Śmiertelność okołooperacyjna wynosi 2,7% [50].

2.4.1.1.4. Pomostowanie pozaanatomiczne

W pomostach pozaanatomicznych tętnica doprowadzająca krew zaopatruje zwykle inną część ciała niż odchodząca od niej proteza naczyniowa. Zabieg stanowi alternatywę dla pacjentów, u których ryzyko przeprowadzenia anatomicznej rekonstrukcji jest zbyt duże, a próby leczenia wewnątrznaczyniowego okazały się nieskuteczne. Najczęściej wykonywane pomosty to: udowo-udowy (nadłonowy), podobojczykowo-jedno-udowy lub dwuudowy lub rzadziej obecnie stosowany — pomost biodrowo-udowy przez kanał zasłonowy.

Pomost nadłonowy jest wykonywany u pacjentów wymagających rekonstrukcji osi biodrowej, u których stwierdza się jednostronną niedrożność tętnicy biodrowej lub uprzednio wszczepionej protezy naczyniowej niepoddającej się próbie udrożnienia. Operacja tego typu może mieć charakter interwencyjny u chorych skrajnie obciążonych ogólnie jako operacja ratunkowa w krytycznym niedokrwieniu kończyny. Po 4 latach od zabiegu drożność pomostów wynosi 60–70%, a śmiertelność okołooperacyjna około 5% i w głównej mierze zależy od stanu ogólnego pacjenta [51].

Pomostowanie podobojczykowo-udowe lub dwuudowe stanowi alternatywę dla pacjentów, u których ryzyko operacyjne wykonania rekonstrukcji proksymalnego zespolenia w zakresie aorty brzusznej jest zbyt duże. Pomost jednostronny łączy tętnice po tej samej stronie, a w przypadku niedokrwienia obu kończyn dolnych istnieje możliwość wszczepienia protezy rozwidlonej. Operacje tego typu są wykonywane aktualnie sporadycznie z racji na rozwój technik wewnątrznaczyniowych oraz wysoką nawrotowość zakrzepicy sięgającą 60% w okresie 5-letnim.

2.4.1.2. Niedrożność udowo-podkolanowa

Niedrożność tętnicy udowej powierzchownej stanowi najczęstszą lokalizację miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Dominującym objawem jest chromanie przestankowe pochodzące z mięśni łydki, którego intensywność jest uzależniona od rozległości zmian miażdżycowych i wytworzonego w przebiegu choroby krążenia obocznego [52]. Występowanie wielopoziomowych niedrożności i zwężeń przyspiesza nasilenie stopnia niedokrwienia kończyny.

2.4.1.2.1. Endarterektomia tętnicy udowej wspólnej z profundoplastyką

W przypadku obecności istotnego hemodynamicznie zwężenia lub niedrożności tętnicy udowej wspólnej olbrzymie znaczenie dla ukrwienia kończyny ma przepływ przez tętnicę głęboką uda. Stanowi ona kluczową rolę w zaopatrywaniu naczyń krążenia obocznego. Endarterektomia tętnicy udowej wspólnej stanowi ważną alternatywę wobec pomostowania udowo-podkolanowego i zgodnie z licznymi doniesieniami pozostaje operacją z wyboru. W wypadku obejmowania przez zmiany miażdżycowe wejścia i dalszych odcinków tętnicy udowej głębokiej endarterektomię uzupełnia się profundoplastyką z użyciem łąty żyłnej lub protezowej. Często stosowaną techniką jest również wykorzystanie, w celu wytworzenia łąty, udrożnionego początkowego odcinka tętnicy powierzchownej uda. Wyniki odległe są bardzo dobre. Drożność tętnicy po jej udrożnieniu stwierdza się po 5 latach u 90% chorych. Śmiertelność pooperacyjna wiąże się głównie z ogólnymi obciążeniami pacjenta i wynosi około 5% [53].

2.4.1.2.2. Pomostowanie udowo-podkolanowe

Jeżeli zwężenie lub niedrożność tętnicy udowej ma długość > 25 cm, to rekanalizacja wewnątrznaczyniowa jest wciąż możliwa, ale lepszą drożność w długoterminowej obserwacji uzyskuje się w przypadku pomostowania chirurgicznego, zwłaszcza z wykorzystaniem żyły odpiszczelowej. Drożność po pomostowaniu udowo-podkolanowym powyżej kolana wynosi po 5 latach > 80% w przypadku pomostów z żyły odpiszczelowej (GSV, *great saphenous vein*) oraz 67% w przypadku pomostów protezowych. W przypadku rekonstrukcji poniżej kolana z użyciem protezy zaleca się zastosowanie kołnierza z łąty żyłnej w miejscu zespolenia, którego zastosowanie znacząco poprawia rokowanie co do czasu drożności pomostu. Najlepsze wyniki długoterminowej drożności mają pomosty wykonane z żyły własnej pacjenta — 88–90% po roku od operacji oraz 77–80% po 5 latach [54]. By-passy wykonane z materiałów syntetycznych cechują się gorszymi wskaźnikami drożności — 85–90% po roku i 57–73% po 5 latach. U części pacjentów istnieje konieczność wykonania pomostu obwodowego, z tętnicami piszczelowymi lub tętnicami stopy. Wykonanie zabiegu wymaga bardzo dużej staranności oraz dostępu do narzędzi mikrochirurgicznych. U chorych bez możliwości przeszłowania żylnego z CLTI akceptowalne jest użycie materiału sztucznego. Pięcioletnią wtórną drożność by-passów z politetrafluoroetylenem (PTFE) stwierdzono w 43% przypadków, a 66% operowanych uniknęło amputacji kończyny [55].

2.4.1.2.3. Sympatektomia lędźwiowa

W sytuacji postępującego CLTI i braku technicznej możliwości zabiegu rekonstrukcyjnego tętnic można rozważyć wykonanie sympatektomii lędźwiowej. Zabieg polega na usunięciu zwojów układu współczulnego L2–L4 z bezpośredniego dostępu zaotrzewnowego lub laparoskopii. Możliwą mniej inwazyjną techniką pozostaje wykonanie przezskórnej chemicznej lizy zwoju L3, kluczowego dla efektu klinicznego, 98 procentowym etanolem pod kontrolą fluoroskopii lub tomografii komputerowej.

W związku z rozwojem technik wewnątrznaczyniowych umożliwiających leczenie niedrożności na poziomie stopy oraz z powodu dyskusyjnych wyników leczenia niedokrwienia kończyn metoda ta w ostatnich latach straciła na znaczeniu. Ze względu na anatomiczną lokalizację zwojów lędźwiowych w okolicy dużych naczyń istnieje ryzyko ich uszkodzenia i wystąpienia zagrażającego życiu krwotoku. Uszkodzenie zwojów L1 i L2 może skutkować również czasowym upośledzeniem oddawania moczu i zaburzeniami erekcji. Zespół posympatektomijny charakteryzuje się piekącym bólem okolicy pośladków lub ud, który ma charakter przejściowy i zwykle ustępuje samoistnie po kilku tygodniach.

Sanni i wsp. stwierdzili, że dotychczasowe badania kliniczne z randomizacją nie wykazały żadnych obiektywnych korzyści dla pacjentów z CLTI [56].

W rzeczywistości większość badań kohortowych konsekwentnie wykazuje subiektywną poprawę u około 60% pacjentów w zakresie łagodzenia bólu i gojenia owrzodzeń. Ogólnie dane są ograniczone, ale nie ma dowodów sugerujących, że sympatektomia lędźwiowa zmniejsza ryzyko poważnych amputacji u pacjentów z CLTI.

2.4.1.2.4. Amputacje

W przypadku CLTI, zwłaszcza u chorych na cukrzycę, wykonanie niewielkiej amputacji jest często konieczne w celu usunięcia martwiczych tkanek [57]. Przed amputacją, o ile jest to możliwe, zaleca się zabieg rewaskularyzacji tętnic, aby poprawić ich ukrwienie i zwiększyć szansę na wygojenie rany pooperacyjnej.

Pacjentów z rozległą martwicą, postępującą zgorzelą i pogarszającym się stanem ogólnym należy pierwotnie zakwalifikować do dużej amputacji. Wysokość amputacji jest uzależniona od poziomu niedrożności tętnic, wieku i możliwości ich aktywnej rehabilitacji po operacji [58]. Zachowanie stawu kolanowego, zwłaszcza u ludzi młodych, daje im szansę na większą samodzielność i aktywność fizyczną po wygojeniu kikuta i jego zaprotezowaniu [59]. Chociaż amputacja jest powszechnie postrzegana jako świadectwo porażki terapeutycznej, należy pamiętać, że od jej prawidłowego

wykonania, wytworzenia funkcjonalnego kikuta, zależy dalsza jakość życia pacjenta po operacji.

2.4.2. Zabiegi wewnątrznaczyniowe w zakresie tętnic kończyn dolnych

Postęp technologiczny narzędzi wykorzystywanych do rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej systematycznie poszerza możliwości i wskazania wykorzystania tej techniki w leczeniu bardziej złożonych zmian zarezerwowanych dotychczas dla metod chirurgicznych lub pozostających do niedawna bez możliwości jakiegokolwiek leczenia rewaskularyzacyjnego pacjentów z CLTI. Podstawą leczenia wewnątrznaczyniowego jest angioplastyka balonowa bez użycia stentu lub z jego użyciem. Technika ta daje możliwość doboru właściwego cewnika balonowego w zależności od długości zmiany i szerokości naczyń.

Aktualnie dostępnych jest wiele różnych rodzajów balonów i stentów: balony niepokryte lekiem, balony lekowe (DEB, *drug-eluting balloon*), balony tnące, cryobalony, stenty stalowe, stenty kobaltowo-chromowe, stenty nitinolowe, stenty pokryte lekiem (DES, *drug-eluting stent*), stenty biodegradowalne czy stent-grafty obwodowe. Ze względu na mechanizm uwalniający wyróżnia się stenty rozprężalne na balonie i samorozprężalne [60].

Zwężenie lub niedrożność tętnicy można skutecznie leczyć samą przezskórną angioplastyką balonową, zwłaszcza jeżeli zmiana ma charakter koncentryczny i krótkoodcinkowy. Zmiany długoodcinkowe, silnie uwapnione oraz rozwarstwienie tętnicy, będące efektem nieskutecznej angioplastyki balonowej, powinny być leczone przy użyciu stentu. W leczeniu zmian o dużym stopniu uwapnienia zaleca się stosowanie metalowych stentów o dużej sile radialnej. W tętnicy biodrowej wspólnej, która nie jest narażona na działanie sił zewnętrznych, preferuje się stosowanie stentów rozprężalnych na balonie, które dodatkowo cechują się wysoką dokładnością implantacji. Z kolei w miejscach narażonych na ruch występują duże siły zewnętrzne działające na tętnicę (zgięcie/prostowanie, skracanie/wydłużanie, siły rotacyjne), w związku z czym są tam stosowane nitinolowe stenty samorozprężalne. Posiadają one mniejszą siłę radialną, ale są bardziej elastyczne oraz posiadają pamięć zaprojektowanego kształtu, co w tej lokalizacji ma decydujące znaczenie. Długie odcinki tętnic położonych w okolicach stawów (kolanowego, biodrowego) powinny być leczone przy użyciu stentów samorozprężalnych lub plecionych.

Stenty nitinolowe plecione lub połączone siateczką wykonaną z politetrafluoroetylenem (ePTFE) charakteryzują się doskonałą giętkością, odpornością na zginanie i złamanie, dlatego są stosowane w tętnicy podkolanowej.

Długoodcinkowe, silnie uwapnione zmiany miażdżycowe mogą być częściowo usuwane przy użyciu różnego rodzaju aterektomów lub lasera, tak aby umożliwić wytworzenie drogi dla wprowadzenia cewnika balonowego bądź stentu i skutecznego wewnątrznacyniowego udroźnienia tętnicy. Mechaniczne usunięcie zmian miażdżycowych skutkuje także lepszym efektem angioplastyki i zmniejszeniem konieczności użycia stentów (rzadziej występujące zwężenia rezydualne i rozwarstwienia po angioplastyce) [61].

2.4.2.1. Odcinek aortalno-biodrowy

W przypadku krótkiego zwężenia lub niedrożności (< 5 cm) tętnic biodrowych leczenie wewnątrznacyniowe zapewnia dobrą długoterminową drożność (90% w ciągu 5 lat) z niskim ryzykiem powikłań. Goode i wsp. wykazali, że pierwotne stentowanie może poprawić odsetek powodzenia technicznego i bardziej obniżyć liczbę powikłań u pacjentów z niedrożnością tętnicy biodrowej niż sama angioplastyka balonowa. Pierwotne stentowanie należy rozważyć również w przypadku zmian złożonych, takich jak silnie uwapnione, ekscentryczne, owrzodzone lub w blaszkach z samoistnym rozwarstwieniem. Stentowanie w porównaniu z angioplastyką balonową poprawia 3-letnią drożność o 26% [62].

W zmianach obejmujących dodatkowo tętnicę udową wspólną wskazana jest procedura hybrydowa obejmująca wykonanie endarterektomii w połączeniu z angioplastyką tętnicy biodrowej.

Jeżeli zmiany miażdżycowe mają bardziej zaawansowany charakter, obejmując aortę i jej rozwidlenie, nadal możliwe jest jej leczenie wewnątrznacyniowe. Rekonstrukcję naczyniową (CERAB, *covered endovascular reconstruction of aortic bifurcation*) wykonuje się przy użyciu stentów pokrywanych. W małej serii z 1- i 2-letnią obserwacją pierwotna ich drożność wynosiła odpowiednio 87% i 82% [63].

2.4.2.2. Odcinek udowo-podkolanowy

Angioplastyka tętnicy udowej powierzchownej jest metodą z wyboru w leczeniu zwężeń < 10 cm lub niedrożności < 5 cm długości. Leczenie bardziej nasilonych zmian pozostaje możliwe wewnątrznacyniowo, ale ze względu na znacznie lepszą długoterminową drożność przeszczepu naczyniowego, szczególnie przy użyciu żyły odpiszczelowej, ogranicza się do wąskiej grupy pacjentów, u których rekonstrukcja chirurgiczna wiąże się z ryzykiem wystąpienia groźnych powikłań [64].

Kasapis i wsp. [65] stwierdzili bardzo wysoką skuteczność angioplastyki balonowej w okresie rocznej obserwacji, która wyniosła 98–100% w grupie pacjentów ze zwężeniem i 81–94% w grupie z niedrożnością tętnicy i która wyraźnie spadała wraz z ciężkością niedo-

krwienia kończyn — odpowiednio 69–88% i 62–75%. Analogicznie wyniki 3-letnie wskazywały na obniżenie się wspomnianych parametrów do 61% i 48% w grupie pacjentów z chromaniem przestankowym oraz 43% i 30% w grupie z ciężkim niedokrwieniem kończyn.

Pierwotne stentowanie tętnicy udowej powierzchownej należy rozważyć w przypadku silnie uwapnionych, niestabilnych morfologicznie zmian miażdżycowych lub powstałemu rozwarstwieniu w wyniku angioplastyki balonowej. Pierwotne umieszczenie stentu nie jest zalecane w przypadku krótkich zmian, ponieważ nie zaobserwowano znaczącej różnicy pod względem wskaźnika drożności w porównaniu z angioplastyką balonową podczas długotrwałego okresu obserwacji [66].

W badaniu Zilver-PTX pierwotna drożność w przypadku stentów konwencjonalnych i uwalniających leki w okresie 5-letniej obserwacji wyniosła odpowiednio 43% i 66%. Poważnym ograniczeniem jest wykonanie angioplastyki z użyciem stentu w okolicy udowo-podkolanowej ze względu na dużą ruchomość tętnicy, co niekorzystnie wpływa na jego długoterminową drożność ze względu na możliwość wystąpienia mechanicznych uszkodzeń i złamań prowadzących do niedrożności [33].

Mimo że wskaźnik długoterminowej drożności chirurgicznego pomostowania jest znacznie lepszy niż angioplastyki, w omawianym odcinku angioplastyka ma wiele zalet pod względem znikomej urazowości, niewielkiej liczby okołozabiegowych powikłań oraz krótszego pobytu w szpitalu, które przemawiają za jej stosowaniem nawet w bardziej zaawansowanych zmianach. Jeśli drożność tętnicy pozostaje zachowana przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów z CLTI, to wystarcza to na wygojenie się ran i uchronienie kończyny przed amputacją [67].

2.4.2.3. Odcinek poniżej kolana

Zmiany miażdżycowe w tętnicach goleni często są obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku z towarzyszącą cukrzycą i przewlekłą niewydolnością nerek [68]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*)/ESVS leczenie wewnątrznacyniowe jest wskazane u pacjentów z krótkim dystansem chromania przestankowego niereagującym na leczenie zachowawcze oraz z CLTI [49]. Angioplastyka balonami niskoprofilowymi jest obecnie złotym standardem w leczeniu wewnątrznacyniowym miażdżycy tętnic poniżej kolana. Średnica cewnika balonowego nie powinna przekraczać 3 mm ze względu na ryzyko pęknięcia tętnicy, a jego długość musi obejmować cały zakres leczonego naczynia. W przypadku długich i mnogich zmian wykonanie zabiegu długim balonem skraca czas

zabiegu i ekspozycję na promieniowanie. Ze względu na charakterystyczny dla tętnic goleni długoodcinkowy charakter zmian i niewielką ich średnicę nie zaleca się stosowania stentów w tej lokalizacji. W przypadku uszkodzenia naczynia wymagającego jego wszczęcia preferuje się stenty krótkie, pokrywane lekiem.

Stały postęp techniczny oraz w zasadzie nieograniczona dostępność do wysokiej klasy narzędzi radiologicznych dostosowanych do niewielkich rozmiarów naczyń umożliwia skuteczne ich udrożnienie aż do poziomu stopy.

2.4.3. Zabiegi hybrydowe

Operacje otwarte i interwencje wewnątrznacyniowe można łączyć w przypadkach choroby wielopoziomowej. Coraz szersza dostępność oddziałów chirurgii naczyniowych do operacyjnych sal hybrydowych stwarza możliwość jednoczesowego wykonania zabiegu operacyjnego, optymalnego z punktu widzenia zaawansowania choroby.

Alternatywa hybrydowej chirurgii rekonstrukcyjnej łączy dobrze znane zalety otwartej chirurgii naczyniowej z małoinwazyjnymi zabiegami wewnątrznacyniowymi, aby zapewnić trwałe i bezpieczne rozwiązanie, które można dostosować do indywidualnych potrzeb pacjentów. Dzięki stosowaniu stałych systemów obrazowania w naczyniowej sali operacyjnej i stale rozwijającym się umiejętnościom chirurga naczyniowego pacjenci korzystają obecnie z kompleksowych procedur, które pozwalają na zmniejszenie urazu operacyjnego, skrócenie czasu hospitalizacji i jak wynika z badań, cechują się znacznymi oszczędnościami wynoszącymi prawie 50% w porównaniu z zabiegami etapowymi w różnych lokalizacjach [69].

3. NACZYNIA ŻYŁNE

3.1. Żyły: przewlekła choroba żylna — epidemiologia, czynniki ryzyka

Przewlekła choroba żylna (CVD, *chronic venous disease*) to termin obejmujący wszelkie długotrwałe nieprawidłowości morfologiczne lub czynnościowe dotyczące układu żylnego, manifestujące się objawami podmiotowymi i/lub przedmiotowymi wskazującymi na potrzebę podjęcia procesu diagnostycznego i leczniczego. Objawy podmiotowe CVD obejmują: ból, pulsowanie, ucisk, uczucie ciężkości, uczucie obrzęku, zmęczenie mięśni, swędzenie, skurcze, pieczenie, uczucie niespokojnych nóg, mrowienie lub chromanie żyłne, a także objawy wtórne i niezadowolone z wyglądu. Objawy przedmiotowe obejmują: telangiektazje, żyły siatkowate i żyłki, obrzęk oraz zmiany skórne, takie jak: pigmentacja, lipodermatoskleroza, atrofia *blanche*

(zanik biały), *corona phlebectatica*, egzema lub owrzodzenie [70]. Kwestią niewyjaśnioną ostatecznie jest to, czy pierwotne zmiany w ścianie żyły powodują wtórną niewydolność zastawek, czy też pierwotna niewydolność zastawek żylnych jest przyczyną zmian w budowie ściany żył i ich ostatecznego poszerzenia [71–73].

Nadciśnienie żyłne leży u podłoża patofizjologii CVD i jest związane z refluksem (cofanie się krwi przez niewydolne zastawki) lub rzadziej z niedrożnością światła żyły, z towarzyszącym jej zastojem krwi [70–73]. Obu powyższym zmianom towarzyszą zaburzenia w napięciu sił ścinających na styku bariery utworzonej przez przepływającą krew i gliokokaliks śródbłonna. Należy pamiętać, że sam już zastój żylny, nawet przy braku refluku, wytwarza obszary o niskim lub zerowym napięciu sił ścinających. Niskie lub zerowe napięcie sił ścinających, zaburzony lub nawet turbulentny przepływ, a zwłaszcza odwrócenie kierunku przepływu sprzyjają fenotypowi zapalnemu i zakrzepowemu śródbłonna naczyń żylnych [71, 72].

Wzrost żylnego ciśnienia hydrostatycznego w kończynach dolnych może powodować uszkodzenie śródbłonna żyły, uszkodzenie GCX, wzrost przepuszczalności komórek śródbłonna, aktywację cząsteczek adhezyjnych, naciekanie leukocytów i zapalenie żyły. Powyższym zmianom towarzyszy zwiększenie ekspresji enzymów proteolitycznych, w tym metaloproteinaz (MMPs, *matrix metalloproteinases*) odpowiedzialnych między innymi za degradację białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM, *extracellular matrix*) i dalsze uszkodzenie warstwy GCX [71, 72, 74].

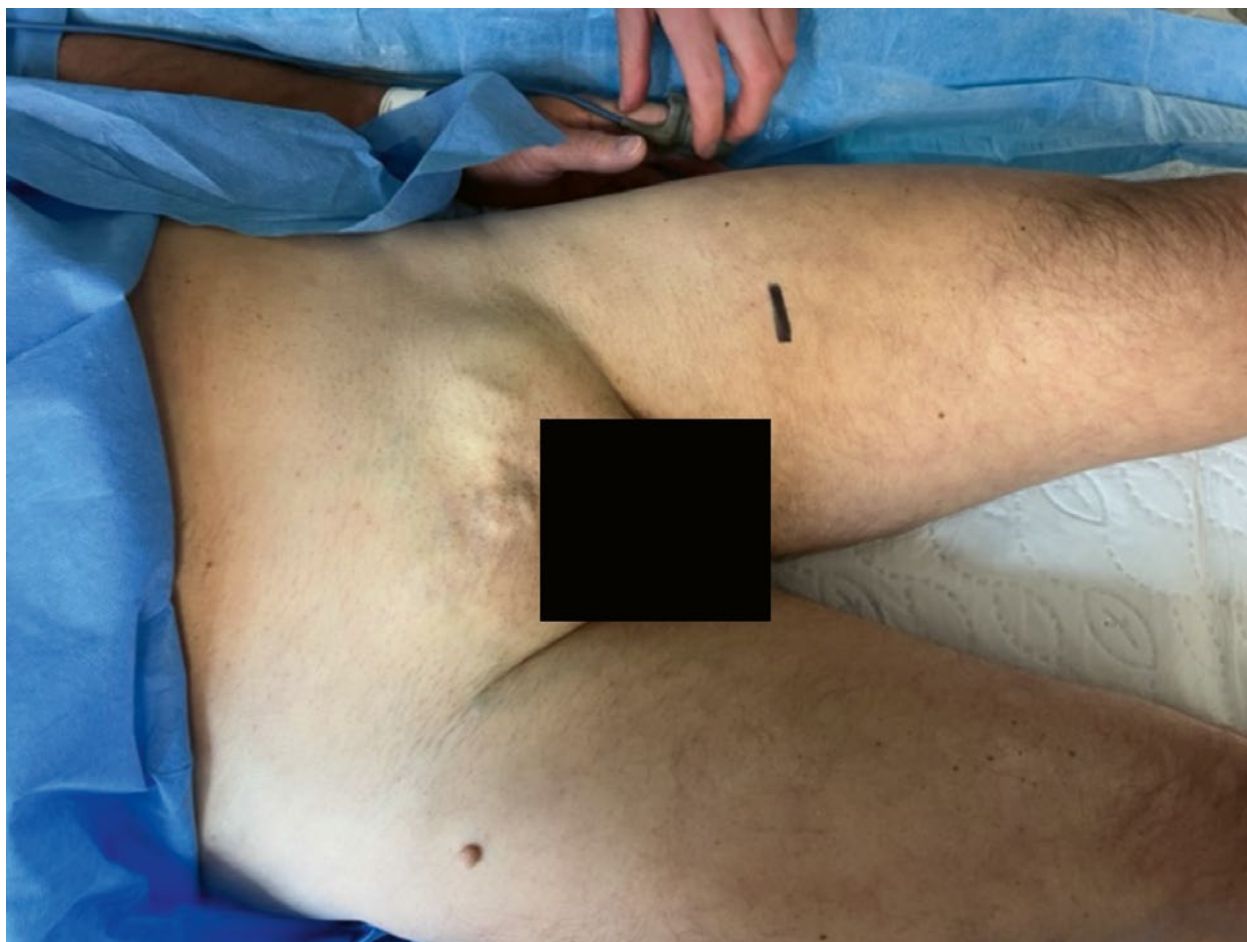
Kaskada zdarzeń zapalnych może powodować zmiany skórne, w tym przebarwienia skóry spowodowane odkładaniem hemosyderyny z rozpadłych erytrocytów. Nadmiar żelaza w dotkniętej chorobą skórze sprzyja tworzeniu się wolnych rodników i aktywacji MMPs, nasilając tym samym dalsze uszkodzenia tkanek i powodując progresję CVD w kierunku owrzodzenia żylnego goleni [72, 74–77].

3.2. Diagnostyka przewlekłej choroby żyłnej

W diagnostyce CVD ma zastosowanie wiele badań o różnej wartości — od badania przedmiotowego poprzez różne badania obrazowe i inne. Celem postępowania diagnostycznego jest potwierdzenie, że choroba ma charakter CVD i określenie stopnia jej zaawansowania.

3.2.1. Badanie kliniczne

Badanie kliniczne nie odbiega zasadniczo od kanonu klasycznego badania podmiotowego i przedmiotowego. Po zebraniu wywiadu, skupiającego się na objawach żył-



Rycina 2. Rozwinięte krążenie oboczne po przebytej zakrzepicy w odcinku biodrowo-udowym

nych, przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, alergiach i przyjmowanych lekach, należy, jeśli jest to tylko możliwe, zbadać chorego w pozycji stojącej. Zadaniem lekarza jest znalezienie objawów klinicznych CVD, w tym także śladów po zbiegach na układzie żylnym lub objawów rozwiniętego krążenia obocznego po przebytej zakrzepicy w odcinku biodrowo-udowym (ryc. 2). Ocenia się również inne możliwe przyczyny dolegliwości i objawów klinicznych pochodzące z kończyn dolnych, takie jak LEAD, patologie kostno-stawowe lub neurologiczne (zaniki mięśniowe, niedowłady, upośledzona ruchomość), obwód obu kończyn dolnych w okolicy kostek i łydek. Do dokumentacji chorego można dołączyć zdjęcia w celu późniejszego porównania, w szczególności zmian skórnych.

3.2.2. Badanie ślepych doplerem

Ręczny dopler fali ciągłej nie dostarcza zbyt wielu informacji na temat morfologii żył, ma niską niezawodność w wykrywaniu niedrożności lub refluksu w żyłach głębokich i nie ma zastosowania w planowaniu przedoperacyjnym. Nadaje się natomiast do potwierdzenia

lub wykluczenia LEAD przez pomiar ciśnienia na kostce i ocenę ABI [78].

Całość badania klinicznego można zawrzeć w obiektywnej ocenie stopnia ciężkości CVD — Skali Klinicznej Nasilenia Zmian Żylnych (VCSS, *Venous Clinical Severity Score*) opartej na 10 deskryptorach/cechach (identyfikatorach), do których należą: ból, żylaki, obrzęk, przebarwienia, zapalenie, stwardnienie, liczba owrzodzeń, czas trwania owrzodzenia, wielkość owrzodzenia i kompresjoterapii. Do stopniowania ciężkości użyto skali od 0 do 3 (brak, łagodny, umiarkowany, ciężki) (tab. 9). Wydaje się, że skala VCSS jest bardziej przydatna do oceny zmian i wyników leczenia niż kliniczna komponenta klasyfikacji CAEP [74].

W skali tej cechą, którą należy rozumieć szeroko, jest ból, ale także takie dolegliwości, jak: uczucie ciężkości kończyn dolnych, zmęczenie, pieczenie, świąd. Za żylaki przyjęto zmienione żyły, gdy średnica ich wynosiła 3 mm lub więcej w pozycji stojącej. Obrzęki żyłne powinny mieć etiologię żylną, na co mogą wskazywać takie objawy, jak pojawianie się obrzęku pod koniec dnia i w pozycji stojącej czy obecność żylaków. Za istotne należy uznać te obrzęki, które pojawiają się

Tabela 9. Skala kliniczna stopnia ciężkości przewlekłej niewydolności żyłnej — *Venous Clinical Severity Score* Opracowano na podstawie [74]

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

codziennie. Pigmentacja skóry musi być pochodzenia żylnego. Zapalenie oznacza rumień, zapalenie tkanki łącznej, wyprysk żylny i zapalenie skóry. Stwardnienie pochodzenia żylnego odnosi się do skóry i tkanki podskórnej, w tym przewlekłe zmiany związane z włóknieniem, *atrophie blanche* i *lipodermatosclerosis*. Za czas owrzodzenia przyjmuje się najdłuższe trwające aktywne owrzodzenie, natomiast za wymiar aktywnego owrzodzenia uznaje się to, które ma największy wymiar średnicy lub powierzchnię u pacjentów z wieloma owrzodzeniami.

Diagnostyka opiera się na zebraniu wywiadu i badaniu przedmiotowym, które uzupełnia się badaniami nieinwazyjnymi oraz rzadko inwazyjnymi. Najważniejszą techniką, którą można uznać za metodę referencyjną, jest obecnie dopplerowskie badanie dupleksowe, podwójne (USG dupleks Doppler) [79, 80]. Charakteryzuje się ono wysoką czułością i nieinwazyjnością. Podstawą tej metody jest badanie ultrasonograficzne w prezencji B połączone z badaniem dopplerowskim z podwójnym obrazowaniem, tak zwane badanie dupleks. Pozwala ono na ustalenie stosunków anatomicznych w układzie żylnym i wykonanie badania dopplerowskiego w ściśle określonym miejscu naczynia, z zachowaniem wszystkich niezbędnych dla wiarygodności wyniku warunków, a tym samym na ocenę drożności oraz wydolności zastawek. Rozwinięciem tej metody jest badanie z użyciem kolorowego obrazowania, w którym dokonuje się pomiaru doplerow-

skiego na określonej powierzchni obrazu prezentacji B, przyporządkowując kierunkowi i prędkości przepływu krwi określony kolor. Do badania ultrasonograficznego układu żylnego kończyn dolnych przydatne są głowice liniowe o częstotliwości 5–13 MHz. Badanie ultrasonograficzne układu powierzchownego wykonuje się w pozycji stojącej. Układ głęboki można badać również w pozycji leżącej, chociaż łatwiejsze wydaje się zachowanie pozycji stojącej. Przyciskając głowicę w przekroju poprzecznym do żyły udowej, powoduje się w warunkach fizjologicznych całkowite jej spłaszczenie, co oznacza brak obecności skrzepliny w świetle naczynia. Na podobnej zasadzie można wykazać brak skrzeplin w świetle wszystkich naczyń żylnych układu głębokiego i powierzchownego, które uwidocznia się w czasie badania w obrębie kończyn. Natomiast niemożność spłaszczenia żyły lub niecałkowite jej spłaszczenie może świadczyć o zakrzepicy w układzie żylnym. Po ocenie drożności pni żylnych przystępuje się do oceny wydolności układu zastawkowego. W tym celu stosuje się prezentację B połączoną z pomiarem doplerowskim. Już sama prezentacja B wystarczy niekiedy do oceny zastawki, która przy dobrej jakości obrazu uwidacznia jej płatkę. Wykonanie próby Valsalvy powoduje widoczne zamknięcie „zdrowej” zastawki, a żyła zlokalizowana dogłównie zwiększa swoją średnicę. Używając podczas tej próby pomiaru doplerowskiego obwodowo w stosunku do zastawki, rejestruje się w przypadku jej niewydolności patolo-

giczny przepływ wsteczny trwający powyżej 0,5 s, czyli refluks. Używając ultrasonografii z podwójnym obrazowaniem, obserwuje się zmiany koloru, co ułatwia ocenę odzwierciedlającą zmianę kierunku przepływu krwi. Do oceny refluksu stosuje się, oprócz próby Valsalvy, ucisk obwodowy wymuszający dosercowy przepływ krwi żyłnej. Ten manewr ma zastosowanie standardowo w ocenie układu żył głębokich i powierzchownych w obrębie goleni. Za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej można określić wydolność wszystkich zastawek w obrębie kończyny oraz wyznaczyć stopień refluksu w układzie żył powierzchownych i głębokich. Refluks ten dzieli się na 4 stopnie, czyli: I° — do poziomu połowy uda, II° — do poziomu stawu kolanowego, III° — do połowy goleni, IV° — do poziomu kostki przyśrodkowej.

Obecnie zdecydowanie rzadziej wykonuje się badanie fotoplezmozograficzne czy pletyzmografię powietrzną. Zastosowanie w wybranych przypadkach może mieć flebografia w tomografii komputerowej lub w nuklearnym rezonansie magnetycznym.

Do badań inwazyjnych wykorzystuje się klasyczną flebografię zstępującą i wstępującą, bezpośredni pomiar ciśnienia żylnego i ultrasonografię wewnątrznaczyniową.

3.2.3. Dupleksowe badanie ultrasonograficzne

Dupleksowe badanie ultrasonograficzne (DUS, *duplex-scan*) kończyn dolnych jest badaniem diagnostycznym z wyboru u pacjentów z CVD. Prawidłowo wykonane dostarcza informacji o anatomii żył, drożności, patologii ściany żył i przepływie. Badanie morfologiczne żył głębokich i ocenę prawidłowego przepływu fazowego w żyłę udowej wspólnej (CFV, *common femoral vein*) można przeprowadzić w pozycji leżącej. Dupleksowe badanie ultrasonograficzne należy wykonywać w pozycji stojącej z lekko ugiętym kolanem badanej nogi, aby ocenić obecność lub braku refluksu. Refluks należy wywołać od góry za pomocą na przykład próby Valsalvy lub przez ręczny ucisk uda, łydki lub stopy. Próba Valsalvy jest zwykle stosowana do oceny połączenia odpiszczelowo-udowego (SF), *sapheno-femoral junction*). Najczęściej stosowane wartości graniczne dla czasu trwania refluksu to 1 sekunda dla refluksu w CFV, żyłę udowej (FV, *femoral vein*) i żyłę podkolanowej (POPV, *popliteal vein*) oraz 0,5 sekundy w żyłach powierzchownych i perforatorach. W DUS można ocenić także kierunek refluksu, długość naczynia pniowego z refluksiem oraz średnicę pnia żyły odpiszczelowej, którą należy mierzyć w pozycji stojącej, w miejscu bez ogniskowego poszerzenia (dla GSV w odległości ok. 15 cm od SF). Każde badanie należy opisać w standaryzowany sposób [79–81].

3.2.4. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej

W przypadku podejrzenia w badaniu klinicznym patologii żyłnej dotyczącej odcinka biodrowo-udowego (duży obrzęk jednostronny, zagojone lub aktywne owrzodzenie, krążenie oboczne na przedniej ścianie brzucha) lub na podstawie specyficznych wyników badania DUS kończyn dolnych (brak przepływu fazowego w CFV lub zmiany pozakrzepowe w układzie głębokim) kolejnym krokiem diagnostycznym jest wykonanie dodatkowego DUS jamy brzusznej. Chorych kładziemy na plecach i badamy żyły główne dolne (IVC, *inferior vena cava*) i biodrowe w celu wykrycia potencjalnego ucisku lub niedrożności oraz oceny kierunku i prędkości przepływu. Obecność krążenia obocznego, brak przepływu fazowego w CFV i zmiany prędkości przepływu mogą wskazywać na niedrożność układu głębokiego powyżej. Stosunek prędkości (maksymalna prędkość przez przeszkodę/maksymalna prędkość przed przeszkodą) $\geq 2,5$ jest najlepszym kryterium wykrywania znacznych niedrożności odpływu żylnego w żyłach biodrowych. Przy podejrzeniu patologii w obrębie układu żylnego miednicy bada się lewą żyłę nerkową, żyły gonadalne, okołomaciczne i okołopochwowe oraz dopływy z żyły biodrowej wewnętrznej [79–81].

3.2.5. Flebografia rezonansu magnetycznego

Flebografia rezonansu magnetycznego (MRV, *magnetic resonance venography*) może dostarczyć informacji o układzie żylnym, które są wzmacnione przez rekonstrukcję 3D. Pozwala ona również na dynamiczną ocenę prędkości i objętości. Flebografia rezonansu magnetycznego może uwidoczniać niedrożność żył głębokich, bliznowacenie ściany żyły i jej światła (zwłóknienie pozakrzepowe), a także krążenie oboczne i żyłaki [82–84].

3.2.6. Flebografia tomografii komputerowej

Flebografia tomografii komputerowej (CTV, *computed tomography venography*) jest bardziej dostępna niż MRV, jednak wymaga użycia kontrastu jodowego i promieniowania jonizującego, co jest niekorzystne w porównaniu z MRV.

Należy zaznaczyć, że badania z użyciem kontrastu w układzie tętniczym — angiografia została uznana za „złoty standard” w diagnostyce makroskopowej patologii naczyń, jednak w przypadku CVD flebografia nie została odpowiednio zwalidowana.

3.2.7. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

Odkąd leczenie wewnątrznaczyniowe stało się dostępne w przypadku przewlekłej niedrożności żyłnej, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS, *intravascular ultrasound*) wypiera flebografię. Należy jednak podkreślić, że żadna z obecnie dostępnych metod obra-

zowania nie została zwalidowana pod kątem klinicznie istotnych CVD. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, technologia opracowana w latach 70. XX wieku, opiera się na przetwornikach piezoelektrycznych umieszczonych na końcu cewników wewnątrznaczyniowych, które mogą wytwarzać wysokiej jakości obrazowanie przekroju poprzecznego światła naczynia.

W badaniu IVUS można ocenić światło naczynia i jego ścianę, lokalizację i typ patologii oraz otaczającą tkankę lub inne naczynia w pobliżu. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa może pomóc w potwierdzeniu zwężenia i jego wpływu na naczynie, może pomóc w obejrzeniu sąsiednich struktur. Pozwala również na ilościową ocenę średnicy naczynia.

W ciągu ostatniej dekady IVUS stała się coraz bardziej użytecznym badaniem patologii żył głębokich. Podobnie jak CTV i MRV, IVUS dokładnie określa średnicę światła poprzecznego i pole powierzchni żył głębokich. Jednak dodatkowo może zidentyfikować subtelne zmiany w świetle naczynia i nieprawidłowości ściany żyły, które mogą pozostać niejasne, jeśli są stosowane inne techniki obrazowania. Wykazano, że jest ona bardziej czuła niż flebografia w wykrywaniu uszkodzeń żył głębokich. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa okazała się bardziej czuła niż flebografia w identyfikacji i ocenie ilościowej zmian niedrożności żyły biodrowo-udowej. Jest jednak ona metodą inwazyjną i może być stosowana tylko wtedy, gdy uzyska się przejście przewodnikiem przez zmianę docelową.

Główne ścieżki diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem CVD kończyn dolnych przedstawiono na rycinie 3 [74].

3.3. Przewlekła choroba żylna — leczenie

Zachowawcze leczenie CVD ma na celu zmniejszenie ciśnienia w układzie żylnym kończyny, eliminację obrzęków i stanów zapalnych oraz poprawienie działania pompy mięśniowej. W leczeniu zachowawczym CVD stosuje się 4 sposoby postępowania, które nie są dla siebie alternatywą, lecz mogą, a często powinny być stosowane razem:

- leczenie uciskiem (kompresjoterapia),
- drenaż ułożeniowy,
- ćwiczenia fizyczne (fizykoterapia),
- leczenie farmakologiczne.

3.3.1. Leczenie kompresyjne

Opisano tylko informacje dotyczące leczenia kompresyjnego kończyn z zaawansowaniem klinicznym klasa C0₅–C5s, z wykluczeniem zespołu pozakrzepowego i aktywnego owrzodzenia (C6). Jest ono określane również mianem terapii uciskowej lub kompresjoterapii.

Dostępne są następujące wyroby medyczne stosowane w leczeniu uciskowym:

- bandaże uciskowe elastyczne i nieelastyczne;
- elastyczne pończochy uciskowe (ECS, *elastic compression stockings*);
- urządzenia do przerywanej pneumatycznej kompresjoterapii (IPC, *intermittent pneumatic compression*);
- regulowana odzież uciskowa (ACG, *adjustable compression garment*);

Stosowanie ucisku powoduje redukcję żylnego refluksu w układzie powierzchownym, a jeżeli jest on odpowiednio silny, także redukcję refluksu z niewydolnych perforatorów oraz układu głębokiego. Wpływa to na poprawę wydajności pompy mięśniowej [85].

Stosowanie kompresji ma na celu:

- zapobieganie i redukcję obrzęków i stanów zapalnych, co wymaga zastosowania stosunkowo niskich ciśnień [86–88];
- wpływ na hemodynamikę układu żylnego w celu zmniejszenia refluksu żylnego i zwiększenia wydajności pompy mięśniowej, co wymaga zmniejszenia objętości naczyń żylnych zarówno w pozycji stojącej, jak i podczas chodzenia, w tym przypadku wymagane są większe ciśnienia;
- wpływ na poprawę powrotu żylnego poprzez efekt uzyskany przy użyciu sztywnego materiału kompresyjnego powodujący gwałtowny wzrost kompresji podczas rozszerzania się mięśni łydek.

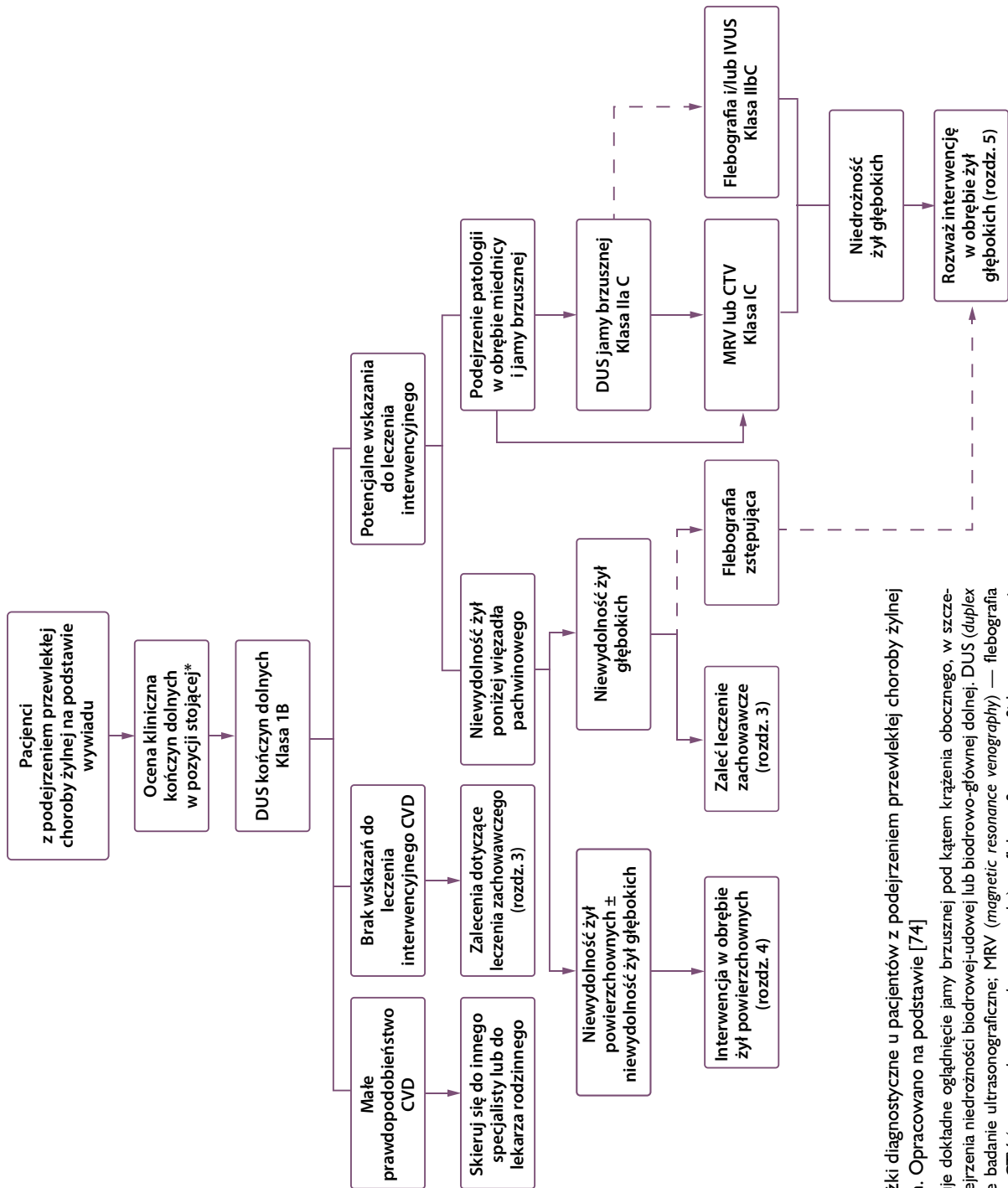
Przy prawidłowo stosowanym leczeniu kompresyjnym obserwuje się efekt w postaci:

- zmniejszenia obrzęku;
- zmniejszenia objętości krwi żylniej;
- zwiększenia prędkości przepływu żylnego;
- przemieszczenia krwi do przedziałów centralnych;
- zmniejszenie refluksu żylnego;
- poprawy działania pompy mięśniowej;
- zwiększonego przepływu tętniczego krwi;
- poprawy mikrokrążenia;
- zwiększonego drenażu limfatycznego;
- wpływu na budowę ultrastrukturalną ściany żylniej i cytokiny.

Do uzyskania oczekiwanego efektu stosowania kompresjoterapii niezbędny jest odpowiedni *compliance* (dostosowanie się do leczenia) ze strony chorych.

W zależności od rozciągliwości są 3 różne rodzaje bandażów. Bandaże rozciągliwe (*long stretch bandages* — elastyczne) rozciągają się o ponad 100% ich pierwotnej długości, nierozciągliwe (*shortstretch bandages*) rozciągają się do mniej niż 100% i sztywne bandaże (*stiff bandages*), takie jak bandaże z dodatkiem gipsu cynkowego (*Unna's boot*) nie rozciągające się w ogóle. Dwa ostatnie rodzaje są nazywane nieelastycznymi.

Cechą dobrej kompresji przy użyciu bandażu jest zapewnienie wystarczająco wysokiego maksymalnego



Rycina 3. Główne ścieżki diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem przewlekłej choroby żyłnej (CVD) kończyn dolnych. Opracowano na podstawie [74]

*Badanie kliniczne obejmuje dokładne oglądnięcie jamy brzusznej pod kątem krążenia obocznego, w szczególności w przypadku podejrzenia niedrożności biodrowej-udowej lub biodrowo-główniej dolnej; DUS (duplex ultrasound) — dwupleksowe badanie ultrasonograficzne; MRV (magnetic resonance venography) — flebografia rezonansu magnetycznego; CTV (computed tomography venography) — flebografia tomografii komputerowej; IVUS (intravascular ultrasound) — ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

ciśnienia podczas chodzenia („ciśnienie robocze” — *high-pressure peak during walking* [“working pressure”]) dla wywarcia efektu masowania, jednocześnie ciśnienie spoczynkowe musi być tolerowane przez chorego. Bandaże często tracą ciśnienie po zabandażowaniu ze względu na zmniejszenie obrzęku. Dlatego początkowo należy nakładać bandaże przy stosunkowo wysokim ciśnieniu, a kiedy ciśnienie spadnie, należy je przebandażować [89, 90].

Warunkiem powodzenia takiego postępowania jest odpowiednie dobranie stopnia ucisku, a także indywidualne dobranie rozmiaru pończoch. Do wyboru są podkolanówki, pończochy do połowy uda, pończochy do końca uda, rajstopy oraz rajstopy dla kobiet w ciąży. Klasy kompresji określa ciśnienie na poziomi kostki. W Niemczech stosuje się klasę kompresji (RAL-GZ 387: 2000):

- I: 18–21 mmHg;
- II: 23–32 mmHg;
- III: 34–46 mmHg;
- IV: > 46 mmHg.

Zapisywane wyroby uciskowe powinny całkowicie obejmować chory obszar kończyny, na przykład u chorych z objawami na przebiegu całej żyły odpiszczelowej nie wolno zalecać kolanówek. Bardzo ważny jest również stopień kompresji dobrany w zależności od objawów podmiotowych i klinicznych [91–97].

I klasa kompresji (łagodne działanie powierzchniowe):

- profilaktyka u chorych z ryzykiem rozwoju patologii żyłnej;
- ociążałość i męczliwość kończyn;
- rozwój drobnych żylaków podczas ciąży.

II klasa kompresji (umiarkowane działanie powierzchniowe):

- bóle kończyn dolnych;
- żylaki z towarzyszącymi obrzękami;
- obrzęki pourazowe;
- po zagojeniu małych owrzodzeń żylakowych;
- po obliteracji oraz po operacji żylaków jako kontynuacja leczenia;
- po przebytych zakrzepowym zapaleniu żył powierzchniowych;
- powiększanie się żylaków u kobiet ciężarnych;
- CVD I i II.

III/IV klasa kompresji (działanie na układ powierzchniowy i głęboki):

- CVD II i III stopień;
- bardzo duże żylaki z towarzyszącym obrzękiem;
- po wygojeniu znacznych owrzodzeń;
- nawracające owrzodzenia goleni;
- odwracalne obrzęki limfatyczne.

IV klasa kompresji (mocne działanie na układ głęboki):

- ciężki zespół pozakrzepowy;
- nieodwracalne obrzęki limfatyczne.

3.3.2. Leczenie uciskowe w niewydolności układu żylnego powierzchownego

Leczenie uciskowe w niewydolności układu żylnego powierzchownego na poziomie dużych naczyń ma na celu przywrócenie różnicy ciśnień między układem powierzchownym i głębokim na poziomie żył przesywających, co prowadzi do poprawienia działania pompy mięśniowej. W takim postępowaniu można stosować bandaże elastyczne, nieelastyczne oraz pończochy elastyczne.

Wybór rodzaju bandaża jest uwarunkowany od tego, czy chory wypoczywa, czy też wykonuje wysiłek fizyczny. Podczas wysiłku powinno się stosować bandaż nieelastyczny w celu utrzymania większego ciśnienia w żyłach powierzchownych w stosunku do żył głębokich, tak aby krew płynęła z układu powierzchownego do układu głębokiego. Rodzaj bandaża nie ma znaczenia, jeśli chory przebywa w pozycji stojącej lub wypoczywa, ponieważ bandażowanie w tym wypadku ma na celu zmniejszenie średnicy niewydolnej żyły powierzchownej (żylaka) [85, 98].

3.3.3. Leczenie uciskowe w zespole pozakrzepowym

Podstawą leczenia w tym przypadku jest stopniowany ucisk elastyczny przy użyciu bandażu bądź pończoch elastycznych, przy czym po zakrzepicy powyżej stawu kolanowego należy stosować tylko pończochy. Dobór stopnia ucisku jest indywidualny w zależności od nasilenia objawów [99–101].

3.3.4. Przerwany masaż pneumatyczny

Przerwany masaż pneumatyczny (IPC) ma zastosowanie w prewencji zakrzepicy żył głębokich, leczeniu obrzęków limfatycznych, a w przypadku zespołu pozakrzepowego jest leczeniem uzupełniającym dla leczenia miejscowego i kompresjoterapii przy użyciu pończoch czy bandażu oraz redukuje towarzyszący obrzęk. Ma również zastosowanie w grupie chorych, którzy wymagają tak wysokiego poziomu kompresji, że nie jest on dobrze tolerowany lub wywołuje niedokrwienie tętnicze. Potwierdzono przydatność IPC w redukcji zastoju żylnego a także jego pozytywny wpływ na wzmożenie procesów fibrylizacji i zmniejszenie adhezji krwinek białych.

Wyróżnia się następujące przeciwwskazania do leczenia uciskowego:

- niedokrwienie miażdżycowe kończyn dolnych z ABI < 0,6 i/lub ciśnienie przy kostce < 60 mmHg;

- rewaskularyzacje tętnic pozaanatomiczne lub powierzchniowo położone pomosty tętnicze w miejscu zamierzonej kompresji;
- ciężka niewydolność serca (IV klasa NYHA);
- niewydolność serca (III klasa NYHA) i rutynowe stosowanie urządzenia uciskowego bez monitorowania klinicznego i hemodynamicznego;
- potwierdzona alergia na materiał stosowany w wyrobach kompresyjnych;
- ciężka neuropatia cukrzycowa z utratą czucia lub mikroangiopatią z ryzykiem martwicy skóry;
- świeża zakrzepica żylna;
- rozległe stany zapalne skóry.

3.3.5. Ćwiczenia — zmiana trybu życia

Ćwiczenia to forma leczenia, która jest uwarunkowana w dużym stopniu świadomością pacjenta co do istoty choroby oraz celu wykonywanych ćwiczeń, jakim jest poprawa przepływu obwodowego poprzez zwiększenie powrotu żylnego. Najważniejszą rolę w patologii żylniej odgrywa tak zwane obwodowe serce żylnie lub inaczej tak zwana pompa mięśniowa. Zwiększenie jej wydajności uzyskuje się przez naprzemienne skurcze i rozkurcze mięśni kończyn dolnych, dlatego wskazane są biegi, spacerowanie, pływanie, jazda na rowerze. Tłoczące działanie serca jako pompy (*vis a tergo*) można poprawić, podnosząc naszą ogólną sprawność i wydolność organizmu. Drugą siłą — ssące działanie prawego serca (*vis a fronte*) — można poprawić podobnie jak poprzednią (tłoczące działanie serca jako pompy [*vis a tergo*]), oraz wykonując ćwiczenia oddechowe. Nie należy uprawiać sportów utrudniających powrót żylny, na przykład podnoszenie ciężarów. Ważna jest także zmiana trybu życia, czyli unikanie dłuższego stania lub siedzenia oraz walka z nadwagą. Konieczne bywa także poprawienie podparcia podeszwy i zmiana obciążenia stóp poprzez dobranie odpowiedniego obuwia.

3.3.6. Drenaż ułożeniowy

Choremu należy zalecić spanie w łóżku, którego obwodowa część jest uniesiona o około 30 cm, a także okresowy odpoczynek w ciągu dnia z kończynami uniesionymi powyżej poziomu serca.

Leczenie farmakologiczne jest ważną składową leczenia zachowawczego przewlekłej niewydolności żylniej (CVI, *chronic venous insufficiency*) i obecnie nie ma wątpliwości co do wskazań i korzyści płynących z zastosowania tego typu leczenia u chorych z chorobami układu żylnego.

Coraz lepiej jest znana patofizjologia CVD, a w związku z tym można określić cele, jakie ma spełniać właściwe leczenie farmakologiczne. Należą do nich:

- zwiększenie opróżniania żył;

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

3.3.7. Regulowana odzież uciskowa

Regulowana odzież uciskowa jest wykonana ze sztywnego materiału z samoprzylepnymi paskami, zwykle nakładanego od kostki do kolana. Paski mogą być rozciągnięte i dopasowane wokół nogi. Im bardziej są one rozciągnięte, tym wyższe jest ciśnienie kompresji. Terapia uciskowa obejmująca ECS, bandaże nieelastyczne (IB, *inelastic bandage*) i ACG jest skuteczna w leczeniu obrzęków. Elastyczne pończochy uciskowe z uciskiem na poziomie 23–32 mmHg porównano z IB wywierającymi ucisk około 60 mmHg. Bandaże nieelastyczne były bardziej skuteczne w zmniejszaniu obrzęku po 48 godzinach, przewaga ta nie była już widoczna po 7 dniach. Oznacza to, że ECS są prawie tak samo skuteczne jak IB w zmniejszaniu obrzęku związanego z CVD. Założenie jednoczesowe ECS i ACG odnosi efekt synergiczny i okazuje się równie skuteczne lub skuteczniejsze w zmniejszeniu obrzęku żylnego w porównaniu z IB.

3.3.8. Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne jest ważną składową leczenia zachowawczego CVI i obecnie nie ma wątpliwości co do wskazań i korzyści płynących z zastosowania tego typu leczenia u osób z chorobami układu żylnego.

Cele leczenia farmakologicznego [102–106]:

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

Należy zaznaczyć, że żylaki, obrzęki, długotrwałe stanie czy siedzenie bez ruchu, na przykład długie podróże, praca na komputerze są czynnikami ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Wśród leków stosowanych w CVI można wyróżnić grupę leków o działaniu flebotropowym lub wenoaktywnym (VADs, *venoactive drugs*) oraz drugą grupę umownie nazwaną lekami o działaniu objawowym, do których należą między innymi leki moczopędne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Leki we-

Tabela 10. Wpływ leków o działaniu flebotropowym lub wenoaktywnym na objawy kliniczne przewlekłej choroby żylniej. Opracowano na podstawie [109]

Objawy	Ruszczyk	MPFF	Calcium dobesilate	Wyciąg z kasztanowca	Hydroksyety lorutozydy	Ekstrakt z liści czerwonej winorośli	Sulodeksyd
Ból	•	•	•	•	•	•	•
Ciężkość nóg	•	•	•		•		•
Zmęczenie	•		•				
Uczucie obrzęku	•	•					•
Skurcze	•	•	•		•		•
Parestezje	•	•	•				
Świąd			•	•			
Obrzęk	•	•	•	•		•	

MPFF (micronized purified flavonoid fraction) — zmikronizowana, oczyszczona frakcja flawonoidowa

noaktywne działające profilaktycznie i leczniczo na następstwa CVI powinny być stosowane nie zamiast, lecz jako uzupełnienie leczenia bezpośredniego. Ich oddziaływanie na mikrokążenie powoduje zapobieganie lub zmniejszenie powstawania obrzęków oraz odczynów zapalnych, a także towarzyszących dolegliwości bólowych. Często zdarza się, że pacjenci są bardziej zdyscyplinowani w kwestii zażywania leków niż noszenia pończoch. Głównymi mechanizmami działania VAD są zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie aktywności mediatorów zapalnych i poprawa tonusu żylnego [107, 108].

Na podstawie przeglądów Cochrane dotyczących badań VADs w 2016 roku i w 2020 roku [104, 105] potwierdzono, że VADs, w porównaniu z placebo, mogą korzystnie wpływać na zmniejszenie obrzęków i na niektóre objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z CVD, takie jak ból, skurcze, niespokojność nóg, uczucie obrzęku, parestezje i zaburzenia troficzne. Wpływy VADs na objawy kliniczne CVD przedstawiono w tabeli 10 [109].

Farmakoterapia jest sposobem postępowania stanowiącym ważną, lecz nie jedyną możliwość leczenia zachowawczego. Jest to tylko leczenie wspomagające, nie może więc zastąpić innych metod leczenia CVI; powinna być zalecana po dokładnej ocenie stanu układu żylnego oraz według ściśle określonych wskazań.

Leki wenoaktywne można podzielić na wiele sposobów, choć ze względów praktycznych wyróżnia się dwie grupy:

- preparaty naturalne,
- preparaty syntetyczne.

3.3.9. Produkty naturalne

Większość VADs jest pochodzenia roślinnego. Składają się one z czystych substancji, wyciągów ro-

ślinnych, z syntetycznych cząsteczek wzorowanych na naturalnych molekułach, z połączenia kilku aktywnych substancji lub z wyciągów roślinnych o budowie niedokładnie poznanej. Są to:

1. Benzopirony:

- alfa benzopirony;
- kumaryny;
- eskuletyn;
- dikumarol (doustne antykoagulanty);
- gamma-benzopirony (flawonoidy);
- flawony i flawonole: diosmina, kempferol, diosmetyna, kwercetyna;
- rutyna i pochodne, rutozydy;
- flawany i flawanony: hesperydyna, hesperytyna, katechina.

2. Saponiny

- escyna, wyciągi z kasztanowca (proescygenin, kryptoescyny);
- wyciągi ruszczyka kolczastego (*Ruscus*), *Centella asiatica* (wąkrotki azjatyckiej).

3. Wyciągi z innych roślin

- antocyjanosydy — wyciągi z jeżyn;
- proantocyjanidole — wyciągi z nasion winogronowych;
- *Ginko biloba* (terpeny i flawonoidy).

Wyżej wymienione substancje mogą występować wspólnie jako preparaty złożone.

— **Diosmina** — naturalny bioflawonoid wyizolowany z owoców cytrusowych, obecnie otrzymywany syntetycznie. Działa ochronnie na naczynia krwionośne oraz zwiększa tonus żylny (2-krotnie silniej niż trokserutyna) przez wydłużenie działania noradrenaliny w ścianie żyły. Przywraca naczyniom włosowatym prawidłową przepuszczalność poprzez hamowanie uwalniania mediatorów zapalenia (prostaglandyny i wolne rodniki), zwalczając tym samym odczyn zapalny, zmniejsza

obrzęki i chroni mikrokrążenie. Zwiększa przepływ limfatyczny [110].

— **Hesperydyna** — zawarta między innymi w owocach pomarańczy, liściach mięty pieprzowej, zaliczana do tak zwanych bioflawonoidów o właściwościach kapilarnego czynnika witaminowego P.

— **Rutyna i pochodne** — zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych (zwłaszcza włosniczek), w dużych dawkach poprawia warunki reologiczne poprzez ułatwienie deformacji erytrocytów oraz wpływ na agregację płytek krwi i erytrocytów. Zwiększa napięcie ścian naczyń żylnych oraz zmniejsza obrzęki, a także zwiększa odporność mechaniczną naczyń włosowatych;

— **Esculina** — ma działanie uszczelniające ściany naczyń włosowatych;

— **Dihydroergokrystyna** — półsyntetyczny alkaloid sporyszu zwiększa napięcie ścian naczyń żylnych, rozszerzając jednocześnie tętnice obwodowe, zwiększając tym samym perfuzję w naczyniach obwodowych kończyn;

— **Escyna** — saponina zawarta w wyciągu z nasion kasztanowca (*hippocastani extract*), ma działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe;

— **Sulodeksyd** to oczyszczona mieszanina glikozaminoglikanów uzyskiwana ze śluzówki jelit świńskich, zawiera heparynę szybko przemieszczającą się w polu elektroforezy (80%) i siarczan dermatanu (20%). Jest lekiem o działaniu pleiotropowym. Wyniki wielu dotychczasowych badań klinicznych wykazały wielokierunkowy wpływ sulodeksydu na układ hemostazy, zmniejszenie generacji trombiny, działanie profibrynolityczne i hamowanie generacji mikrocząstek o działaniu prokoagulacyjnym. Udokumentowano również jego wpływ na normalizację parametrów w lepkości krwi i stężenia lipidów. Co ważne, sulodeksyd działa protekcyjnie na śródbłonek naczyniowy. Wykazuje wiele właściwości biologicznych, takich jak: ochrona struktury i funkcji śródbłonna naczyniowego, zdolność do regulowania interakcji między komórkami krwi a śródbłonkiem, przeciwdziałanie naczyniowym zmianom zapalnym czy proliferacyjnym. Sulodeksyd powoduje również odbudowę glikokaliksu na powierzchni komórek śródbłonna, dzięki czemu zyskuje miano leku wazoprotekcyjnego. Wazoprotekcyjnego efektu działania sulodeksydu dowodzi nie tylko jego skuteczność kliniczna w eliminacji objawów CVD, w tym również obrzęku czy też owrzodzeń żylnych goleni, ale także pluripotencjalne działanie wykazujące skuteczność w leczeniu innych schorzeń związanych z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego. Skuteczność kliniczną sulodeksydu udokumentowano w różnych schorzeniach naczyniowych, między innymi w złagodzeniu objawów w CVD, w przyspieszeniu gojenia owrzodzeń żylnych kończyn dolnych, w żyłnej chorobie zakrzepowo-

-zatorowej, w chromaniu przestankowym u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym po zawale serca oraz w nefropatii cukrzycowej [107, 109]. Działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy, hamowanie reakcji zapalnej, jak również inne pluripotencjalne właściwości sulodeksydu otwierają nowe perspektywy w leczeniu chorób układu żylnego oraz innych patologii naczyń obwodowych dotyczących zarówno tętnic, jak i mikrokrążenia.

3.3.10. Produkty syntetyczne

— **Dobesylan wapnia** — zmniejsza przepuszczalność włosniczek, działa antagonistycznie do endogennej histaminy, serotoniny, bradykininy. Usprawnia obwodowe krążenie żyłne i zapobiega zastojowi krwi.

— **Tribenozyd** — pochodna glukofuranozydu o działaniu przeciwzapalnym podobnym do hydrokortyzonu. Jest antagonistą histaminy, acetylocholin, bradykininy, serotoniny, hamuje reakcję antygen–przeciwciała. Zwiększa dynamikę krążenia żylnego, wzmagając napięcie ścian żył i zmniejszając zastój.

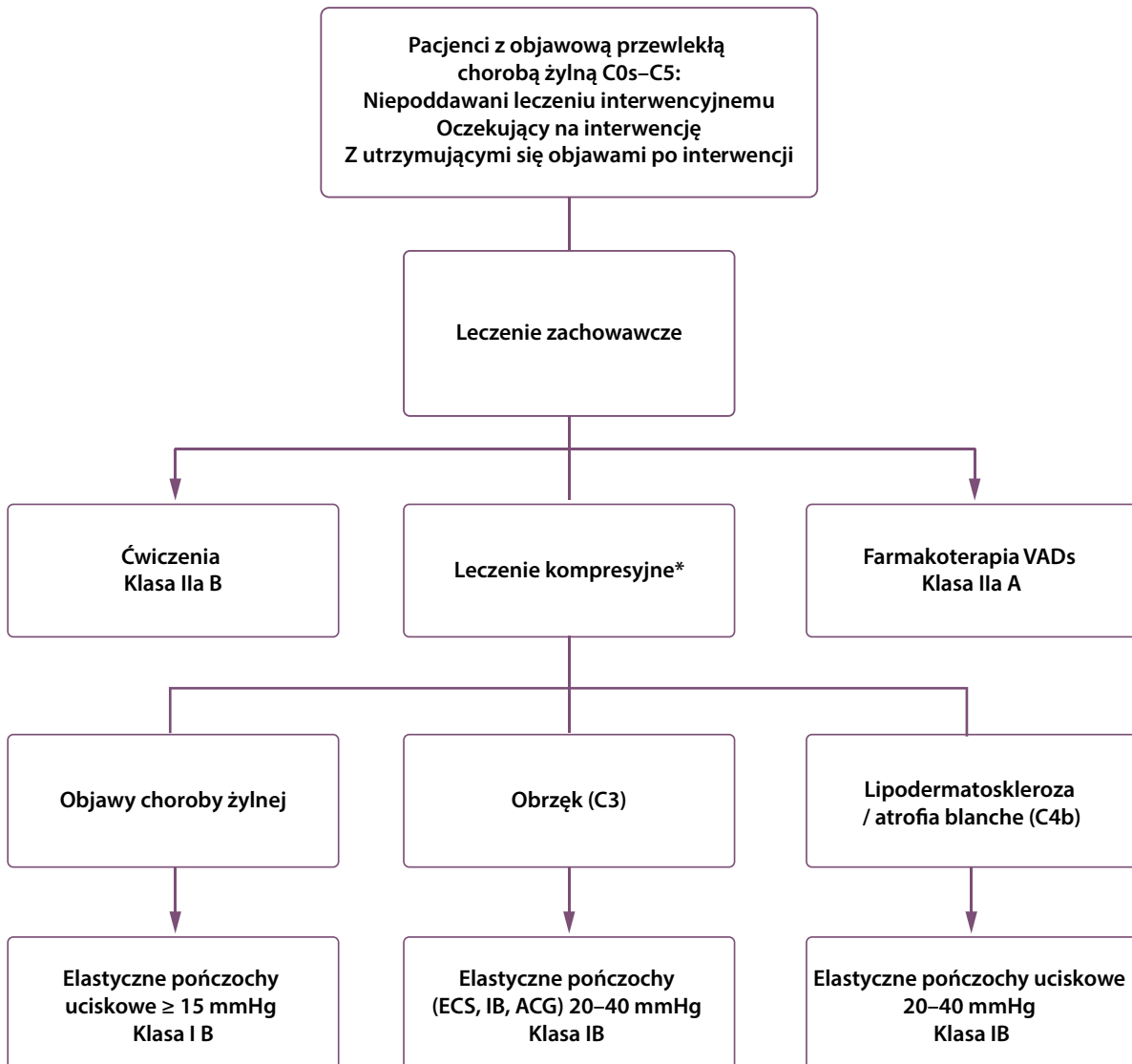
Przewlekła choroba żylna w 80% przypadków jest podatna na leczenie zachowawcze. Trzeba jednak pamiętać, że u części chorych leczenie to należy wspomóc leczeniem chirurgicznym lub skleroterapią.

Zgodnie z wytycznymi *American Venous Forum* sugeruje się stosowanie VADs (diosminy, hesperydyny, rutozydów, sulodeksydu, zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonowej) u chorych z bólem i obrzękiem kończyn dolnych spowodowanym CVD w krajach, gdzie leki te są dostępne (zalecenie 2B). W wytycznych ESVS odnoszących się do grupy chorych z objawową CVD, którzy nie są leczeni interwencyjnie lub oczekują na interwencję, a także u pacjentów z utrzymującymi się objawami i/lub obrzękami po zabiegach zaleca się VADs dla zmniejszenia objawów żylnych CVD i obrzęku — poziom dowodów A, klasa zaleceń IIa [107].

Podsumowanie leczenia zachowawczego przedstawiono na schemacie zaadoptowanym z najnowszych wytycznych ESVS (ryc. 4) [107].

3.4. Leczenie zabiegowe przewlekłej choroby żyłnej

Chirurgiczny stripping połączony z wysokim podwiązaniem GSV lub odstrzałkowej (SSV, *small saphenous vein*) uzupełniony flebektomią żyłaków pozostawał przez lata złotym standardem leczenia pacjentów z żyłkami kończyn dolnych. Leczenie chirurgiczne, pomimo bardzo dobrych wyników, wymaga jednak znieczulenia ogólnego lub przewodowego i wiąże się zwykle z kilkutygodniową rekonwalescencją. Dochodzi do tego również możliwość wystąpienia poważnych



Rycina 4. Zachowawcze postępowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą żylną kończyn dolnych. Opracowano na podstawie [107]

*Leczenie uciskowe wymaga ciśnienia w kostce > 60 mmHg i wskaźnika kostka-ramię $> 0,6$. ECS (*elastic compression stockings*) — elastyczne pończochy uciskowe; IB (*inelastic bandages*) — bandaże nieelastyczne; ACG (*adjustable compression gourmet*) — regulowana odzież uciskowa; VADs (*venoactive drugs*) — leki wenoaktywne

powikłań, jak uszkodzenia nerwów czy zakażenie rany pooperacyjnej. Operację można przeprowadzić w znieczuleniu nerwu udowego lub tumescencji, co zmniejsza liczbę powikłań. Ograniczenie zabiegu tylko do samego podwiązania ujścia cechuje większa liczba nawrotów [111].

Obserwowany od 30 lat rozwój technik wewnątrzżylnych spowodował, iż w większości krajów Europy Zachodniej i Ameryki operacje chirurgiczne zostały niemal całkowicie zastąpione zabiegami przezskórnymi [112]. Ablacje termiczne (laserowa — EVLA [*endovenous laser ablation*] i falami radiowymi — RFA

[*radiofrequency ablation*] posiadają silne rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych w leczeniu pacjentów z niewydolnością pniową żył odpiszczelowych i są preferowane w porównaniu z leczeniem chirurgicznym i skleroterapią [113]. W przypadku leczenia niewydolności SSV metody te powinny być rozważane, a miejsce nakłucia żyły nie powinno być niższe niż w połowie goleni.

Do technik termicznych zalicza się wewnątrzżylną EVLA, RFA, ablację parą wodną (SVS, *steam vein sclerosis*) oraz wprowadzoną w ostatnim czasie ablację mikrofalami (EMA, *endovenous microwave ablation*). Ablacja

laserowa i RFA są obecnie najczęściej wykonywanymi procedurami w leczeniu CVI.

Ze względu na możliwe efekty uboczne oddziaływania energii cieplnej na sąsiadujące tkanki metody termiczne wymagają starannego wykonania znieczulenia tumescyjnego. Poza działaniem przeciwbólowym redukuje ono przewodzenie ciepła, chroni skórę i okoliczne nerwy przed poparzeniem. Obecność płynu otaczającego operowaną żyłę wywołuje miejscowy ucisk, prowadząc do obkurczenia naczynia, zwiększa skuteczność ablacji, poprawia hemostazę oraz zmniejsza częstość tworzenia się krwaków. Do tumescencji standardowo stosuje się roztwór Kleina.

Wprowadzone modyfikacje techniczne związane z zastosowaniem laserów o dłuższych falach oraz włókien pierścieniowych spowodowały, że wyniki leczenia metodą EVLA są porównywalne lub przewyższają inne metody ablacji, zwłaszcza w zakresie efektów długoterminowych [114]. Van der Bos w 5-letniej obserwacji wykazała 95,4-procentową skuteczność leczenia tą metodą [115]. Technika ta była bardziej skuteczna niż RFA (79,9%), stripping (75,7%) i skleroterapia pianą (73,5%). W badaniu Varico 2 stwierdzono 96,2-procentową skuteczność techniki RFA i 96,7-procentową EVLA po 5 latach obserwacji. W innym badaniu Proebstle i wsp. określił 3-letnią skuteczność RFA przy zastosowaniu urządzenia ClosureFAST na 92,6% [116].

W pierwszych doniesieniach dotyczących ablacji SSV ilość rekanalizacji wynosiła aż 30% w czasie 6-miesięcznej obserwacji. Modyfikacja techniki między innymi poprzez zwiększenie ilości impulsów pary na centymetr leczonej żyły znacząco poprawiła wyniki leczenia. W 2013 roku Milleret opublikował swoje 12-miesięczne obserwacje, oceniając skuteczność zabiegu na 92% [117]. Analogiczne wyniki stwierdzono w rocznej obserwacji pacjentów w badaniu Last w porównaniu z 96% żył poddanych ablacji laserowej [115].

Najmniej danych pochodzi z badań nad efektem ablacji mikrofalami. Subwongcharoen i wsp. przeprowadzili pierwsze badanie na modelu świńskim, wykazując, że EMA powodowała skuteczne uszkodzenie termiczne wszystkich warstw ściany żyłnej i tętniczej [118]. Ta sama grupa badawcza przedstawiła wyniki leczenia 20 pacjentów z refluksem w zakresie GSV poddanych EMA. Stwierdzono 100-procentową niedrożność żył po tygodniu i 65-procentową odpowiednio po 6 miesiącach i roku obserwacji. Yang i wsp. w 2020 roku w prospektywnym, wielośrodkowym badaniu stwierdzili po roku u 139 pacjentów 100-procentową skuteczność zabiegu. Z powodu niewielkiej liczby dotychczasowych badań wskazane jest ich kontynuowanie zwłaszcza w porównaniu z innymi metodami leczenia [119].

Powikłania po ablacjach termicznych zdarzają się rzadko. Najczęściej mają charakter miejscowy i prze-

mijający [120]. W 3-letnim badaniu pacjentów leczonych systemem Venefit większość powikłań pojawiła się i ustąpiła w przeciągu pierwszego tygodnia od operacji. Zasinienia zaobserwowano w 5,8% przypadków, rumień w 5,2% przypadków, krwiaki w 1,4% przypadków oraz zakrzepicę żył powierzchownych w 1,0% przypadków. Po pierwszym tygodniu parestezie występowały u 3,4%, a hiperpigmentacje u 2,4% pacjentów. Po 36 miesiącach objawy te pozostawały jedynie u 0,4% spośród nich. Nie odnotowano poważnych powikłań w postaci zakrzepicy żył głębokich czy zatorowości płucnej [121]. Wprowadzenie włókien radialnych oraz lasera o długości fali 1470 nm istotnie zmniejszyło liczbę powikłań w tej grupie ablacji. W 2018 roku opublikowano wyniki wspomnianego już badania Varico 2, w którym porównywano wyniki leczenia niewydolnych żył odpiszczelowych przy zastosowaniu RFA z EVLA o długości 1470 nm i włóknem radialnym [122]. Obecność krwiaków stwierdzono u 14,9% pacjentów w grupie stosującej RFA i 18,7% w grupie stosującej EVLA oraz przejściowe parestezie odpowiednio u 1,8% (RFA) i 2,3% (EVLA) operowanych. Nie stwierdzono istotnych różnic w nasileniu bólu pooperacyjnego. Blisko 70% operowanych w obu grupach nie przyjmowało żadnych środków przeciwbólowych. Powrót do codziennej aktywności wynosił dzień, niezależnie od zastosowanej metody. Zakrzepicę wywołaną ciepłem endotermicznym (EHIT, *endothermal heat-induced thrombosis*) stwierdzono odpowiednio u 3% operowanych przy użyciu RFA i 0,9% przy użyciu EVLA.

U pacjentów leczonych parą wodną w przeciągu pierwszego miesiąca po zabiegu najczęściej obserwuje się wybroczyny (60–70%), zakrzepicę żył powierzchownych (8,5%), hiperpigmentację (4,6%), rzadziej infekcję skóry (0,9%) i parestezie (0,9%). W badaniu Last stwierdzono porównywalną częstość występowania zakrzepicy żył powierzchownych po 2 tygodniach w porównaniu z grupą leczoną przy użyciu lasera. U 2,8% pacjentów po ablacji SSV zakrzepica żył powierzchownych utrzymywała się w 12. tygodniu obserwacji, a u 2 pacjentów stwierdzono uszkodzenie nerwu [123].

Możliwość wystąpienia powikłań związanych z energią termiczną oraz brak konieczności ponoszenia wysokich kosztów zakupu urządzeń zasilających spowodowały coraz większe zainteresowanie zabiegami nietermicznymi.

Skleroterapia jest jednym z najprostszyc sposobów leczenia żylaków kończyn dolnych, nietermicznym, polegającym na wstrzyknięciu do światła żyły środków obliterujących w postaci płynnej lub piany. Najczęściej obecnie stosowanymi sklerozantami są: polidokanol (POL) i siarczan sodowy tetracylu (STS) [124]. Korzyści wynikające z zastosowania piany nad formą płynną

wiążą się z dłuższym czasem kontaktu leku ze ścianą naczynia, pełniejszym jego wypełnieniem, co zwiększa skuteczność oddziaływania sklerozantu. Piana jest również dobrze widoczna w obrazie ultrasonograficznym, co umożliwia kontrolę nad przebiegiem zabiegu. Może on być wykonany z bezpośredniego nakłucia naczynia (pod kontrolą wzroku, transluminescencji lub aparatu USG), z użyciem wenflonu lub wprowadzonego do żyły cewnika (skleroterapia przezcewnikowa). Interesującą odmianą skleroterapii przezcewnikowej jest zastosowanie cewnika Sclerosafe, który umożliwia jednoczesowe z podawaniem sklerozantu odsysanie krwi. Opróżnienie naczynia zwiększa efektywność reakcji zapalnej w ścianie żyły wywołanej obliteracją. Do zalet skleroterapii zalicza się krótki czas trwania zabiegu, znikomą bolesność, natychmiastowy powrót do codziennej aktywności oraz niski koszt zabiegu [125]. Niestety, na podstawie wyników licznych badań wykazano jednak znacząco słabszą jej efektywność w leczeniu niewydolności pniowych w porównaniu z ablacjami termicznymi i strippingiem [126]. W obserwacji jednorocznej Yamaki i wsp. stwierdzili 68-procentową niedrożność niewydolnej żyły odpiszczelowej, poddanej obliteracji przy użyciu piany, i tylko 17,5-procentową niedrożność niewydolnej żyły odpiszczelowej przy użyciu płynu [127]. Devereux i wsp. [128] stwierdzili podobną — 73,9-procentową skuteczność obliteracji przezcewnikowej z użyciem tumescencji. Powikłania po skleroterapii najczęściej mają charakter miejscowy. Z analizy 69 badań klinicznych wynika, że prawie 26% leczonych skarży się na ból w miejscu iniekcji, natomiast przebarwienia, hiperpigmentacja lub matting (niebieskavo-czerwony siniak) występują u około 18% pacjentów. U blisko 5% chorych dochodzi do zapalenia żył powierzchownych, 4,2% zgłasza bóle głowy, a 1,4% zaburzenia widzenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane, jak zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, martwica skóry w miejscu iniekcji czy piodermia zgorzelinowa występują u < 1% leczonych.

Ablacja mechaniczno-chemiczna jest metodą hybrydową polegającą na synergistycznym oddziaływaniu mechanicznego uszkodzenia ściany żyły z jednoczesnym chemicznym działaniem sklerozantu. Ze względu na brak udziału energii termicznej nie wymaga znieczulenia tumescencyjnego [129]. W 2012 roku Elias i wsp. po raz pierwszy przedstawili swoje półroczne obserwacje z użyciem systemu Clarivein, stwierdzając 96,7-procentową niedrożność żyły odpiszczelowej poddanej ablacji i tylko jedną rekanalizację [130]. W kolejnych latach ukazało się wiele publikacji, w których określono skuteczność metody odpowiednio na 86–94% w obserwacji jednorocznej, 91% — obserwacji 2-letniej i 87% — obserwacji 3-letniej [122, 131–133]. Podobne wyniki w cyklu 3 publikacji przedstawił zespół Zubilewicz

i Iłżeckiego dotyczące zastosowania polskiego systemu Flebogrif, którego skuteczność w obserwacji 3-letniej autorzy określili na poziomie 92%. Poza porównywalną z innymi urządzeniami wysoką skutecznością Flebogrif cechuje prosta budowa, niska cena oraz szybka krzywa uczenia [134–136].

Ablacje mechaniczno-chemiczne wykazują co prawda mniejszą skuteczność w porównaniu z ablacjami termicznymi, nie powodują jednak charakterystycznych dla tych drugich powikłań, takich jak oparzenia czy uszkodzenia nerwów [137]. Większość z potencjalnych powikłań ma charakter miejscowy i przemijający w postaci stwardnień (17%), hiperpigmentacji (7%), krwaków (14%) oraz zakrzepicy żył powierzchownych (12%) [138, 139].

Ablacja z użyciem kleju cyjanoakrylowego, podobnie jak pozostałe techniki tej grupy zabiegów, nie wymaga tumescencji jako jedyna z metod pozabiegowej kompresjoterapii. Almeida i wsp. przedstawili wyniki 3-letniej obserwacji obejmującej 36 pacjentów poddanych zabiegowi z użyciem systemu VenaSeal. Wskaźnik niedrożności wynosił odpowiednio 92% po roku i 2 latach oraz 94,7% po 3 latach. U jednego pacjenta stwierdzono zakrzepicę żył głębokich niezwiązaną jednak w opinii autorów z techniką zabiegu [140]. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu eSCOPE stwierdzono roczną 92-procentową skuteczność zabiegu. U jednego pacjenta wystąpiła zakrzepica postępująca do żyły udowej, którą skutecznie leczono przy zastosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej. W dwóch innych badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ablacji klejem w porównaniu z EVLA i RFA stwierdzono zbliżone wyniki w obserwacji jedno- i 2-letniej [141]. Powikłania po ablacji klejem również zdarzają się rzadko i zwykle ograniczają się do powstawania krwaków (6,8%) i zakrzepicy żył powierzchownych (4,33%). Do hiperpigmentacji i zakrzepicy żył głębokich dochodzi u około 1% operowanych [116, 142, 143].

W ostatnich latach pojawiła się innowacyjna metoda leczenia polegająca na zastosowaniu zewnętrznego źródła energii ultradźwiękowej — Sonovein (HIFU, *high intensity focused ultrasound*). W metodzie tej są wykorzystywane ultradźwięki o wysokiej intensywności. Wiązka ultradźwiękowa zostaje skumulowana na żyłę, prowadząc do jej zamknięcia. Urządzenie pozwala na zastosowanie tej metody bez jakichkolwiek ograniczeń, niezależnie od wielkości naczynia czy jego położenia. Wyniki leczenia wymagają jednak przeprowadzenia dalszych badań na większej liczbie chorych [144].

4. OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA

4.1. Postępowanie niefarmakologiczne (palenie tytoniu, aktywność fizyczna, dieta) — choroba naczyń obwodowych

4.1.1. Uwagi ogólne

Postępowanie niefarmakologiczne u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) stanowi integralny element terapii i przekłada się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawę rokowania oraz jakości życia. Zmniejszenie presji modyfikowalnych czynników ryzyka może spowolnić progresję miażdżycy, a w dalszej perspektywie odroczyć wystąpienie jej powikłań [145]. Występowanie PAD łączy się z co najmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

4.1.2. Zalecenia ogólne

W przypadku rozpatrywania grup pacjentów z wszelkimi chorobami o podłożu miażdżycowym leczenie niefarmakologiczne polega na szeroko rozumianej modyfikacji stylu życia. Zwykle odnosi się do zaprzestania palenia tytoniu, zwiększenia wysiłku fizycznego oraz modyfikacji diety i normalizacji masy ciała. Należy zmniejszyć spożycie kalorii i jednocześnie zwiększyć wydatek energetyczny u osób z nadwagą i/lub otyłością brzuszczą [146].

Skuteczność poszczególnych typów interwencji w odniesieniu do określonych manifestacji miażdżycy w różnych łóżyskach naczyniowych jest trudniejsza do zbadania w kontekście badań klinicznych z randomizacją niż terapię lekową ze względu chociażby na różny stopień stosowania się badanych pacjentów do zaleceń. Istnieją jednak przesłanki do preferowania pewnych rodzajów interwencji i stawiania ich ponad innymi.

4.1.2.1. Palenie tytoniu

Palenie jest związane z rozwojem miażdżycy we wszystkich łóżyskach naczyniowych i obecnie jest uznawane za najsilniejszy czynnik predykcyjny progresji LEAD i wystąpienia chromania przestankowego i zaprzestanie palenia tytoniu prowadzi do zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności z tego powodu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą naczyń mózgowych i LEAD [147]. U pacjentów z chromaniem przestankowym kontynuacja palenia tytoniu pogarsza historię naturalną choroby i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem amputacji. U osób palących z rozpoznaną LEAD częstość dużych amputacji wynosi 6–11%, u osób niepalących amputacje są sporadyczne. Osoby palące mają także

wyższy wskaźnik występowania niepowodzeń leczenia zabiegowego.

4.1.2.2. Aktywność fizyczna

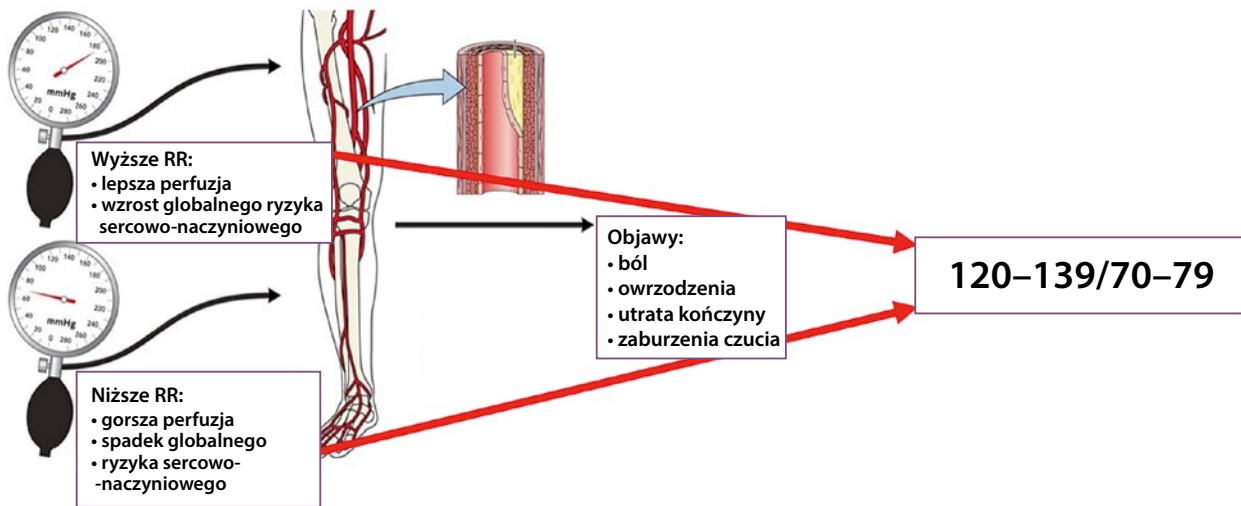
Wytyczne ESC z 2021 roku dotyczące prewencji sercowo-naczyniowej zalecają ograniczenie siedzącego trybu życia w ciągu dnia i zwiększenie ilości nawet niewielkiego wysiłku fizycznego w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności. Zaleca się, aby dorośli w każdym wieku starali się przez co najmniej 150–300 minut tygodniowo wykonywać aerobowy wysiłek fizyczny o umiarkowanej intensywności lub 75–150 minut tygodniowo o intensywnym natężeniu, aby zredukować śmiertelność całkowitą, sercowo-naczyniową i chorobowość. W przypadku osób, które nie są w stanie podjąć takiego wysiłku, zaleca się, aby pozostawali tak aktywni, jak pozwalają na to ich możliwości i stan zdrowia. Wykonywanie ćwiczeń oporowych, oprócz ćwiczeń aerobowych, jest zalecane przez 2 lub więcej dni w tygodniu w celu zmniejszenia śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny.

Odrębnym zagadnieniem jest trening marszowy u pacjentów z LEAD i objawami chromania przestankowego. W tej grupie chorych leczenie wysiłkiem jest skuteczne, zmniejsza objawy, poprawia jakość życia oraz wydłuża maksymalny dystans chodu. Nadzorowane leczenie wysiłkiem fizycznym jest bezpieczne i przed jego rozpoczęciem nie jest wymagana rutynowa przesiewowa ocena w kierunku chorób serca. Wprawdzie leczenie wysiłkiem jest przeciwwskazane u pacjentów z CLTI, ale można je rozważyć po udanej rewaskularyzacji [148]. Regularny trening fizyczny jest także istotny w kontekście częstego współwystępowania LEAD z innymi chorobami o podłożu miażdżycowym i szacowanym przynajmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych z LEAD.

4.1.2.3. Dieta

Powinno się stosować dietę śródziemnomorską lub DASH z jednoczesnym ograniczeniem spożycia cukrów prostych (< 10% podaży energetycznej), nasyconych kwasów tłuszczowych (< 10% podaży energetycznej) i soli w diecie (< 5 g/d.), a zwiększeniem spożycia warzyw i owoców, produktów z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi, w tym ryb morskich i orzechów (do 30 g dziennie) oraz niskotłuszczowych produktów nabiałowych.

Spożycie alkoholu nie powinno przekraczać 100 g/tydzień w przeliczeniu na czysty etanol, przy czym powinno być ono rozłożone równomiernie w ciągu tygodnia. U chorych na cukrzycę typu 2 wykazano związek spożycia około 4 filiżanek kawy dziennie ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego [149]. Z kolei w metaanalizie 18 badań obserwacyjnych



Rycina 5. Kontrola ciśnienia tętniczego a ryzyko pogorszenia perfuzji kończyny vs. wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Opracowano na podstawie [150]

stwierdzono, że zwiększenie spożycia kawy lub herbaty może zmniejszyć częstość występowania cukrzycy *de novo* [151]. Odmienne dane dotyczą kawy niefiltrowanej — parzonej po turecku lub gotowanej — ze względu na zwiększoną ekstrakcję kafestolu i kaweolu sprzyjającą one wzrostowi stężenia cholesterolu frakcji LDL. Może się to wiązać ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, co obserwowano jednak przy spożyciu przynajmniej 9 tak przygotowywanych napojów dziennie [152, 153].

4.2. Terapia hipotensyjna przy współistniejącej miażdżycy tętnic obwodowych

4.2.1. Uwagi ogólne

Terapia hipotensyjna u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych wzbudza niekiedy obawy o ryzyko pogłębienia niedokrwienia i w efekcie wzrost (zamiast spadku) prawdopodobieństwa udaru mózgu czy amputacji krytycznie niedokrwionej kończyny (ryc. 5). W rzeczywistości, wyważony cel terapeutyczny [154] powinien łączyć korzyść z optymalizacji kontroli ciśnienia z brakiem ryzyka nasilenia niedokrwienia (ryc. 6). Leczenie hipotensyjne zmniejsza istotnie ryzyko udaru mózgu, zawału serca, powikłań naczyniowych cukrzycy, przewlekłej choroby nerek (a także tempo jej progresji), co w perspektywie długoterminowej znamienne przekłada się na poprawę rokowania odległego.

Pacjenci z PAD podczas każdej wizyty lekarskiej powinni mieć wykonany pomiar BP, preferencyjnie na obu kończynach górnych. W przypadku rozpoznania LEAD istotnym uzupełnieniem jest ocena ABI. W razie

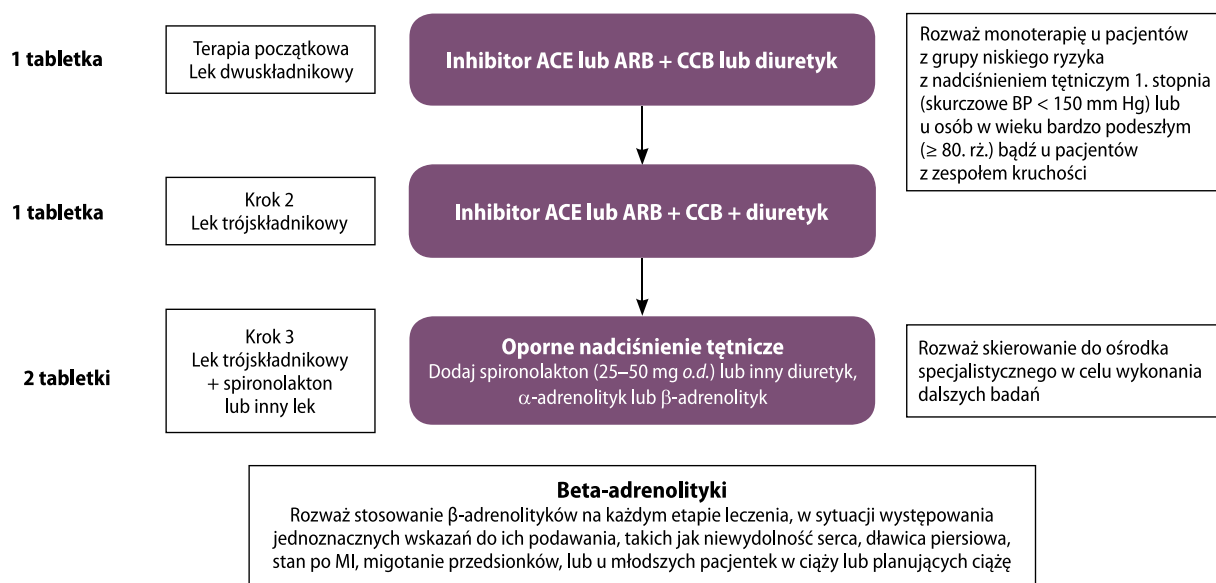
trudności z osiągnięciem docelowych wartości BP, rozbieżnościami pomiędzy pomiarami gabinetowymi a wynikami z samokontroli, należy wykonać 24-godzinne monitorowanie BP (24h-ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Z uwagi na możliwość współistnienia zmian miażdżycowych w obrębie drobnych naczyń, w tym mikrokrazenia siatkówki, u wszystkich pacjentów z LEAD powinno się wykonywać raz w roku 24h-ABPM w celu określenia stopnia kontroli oraz profilu dobowego BP (ryzyko zbyt dużych spadków ciśnienia w nocy, zwłaszcza u chorych ze współistniejącą jaskrą).

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego u pacjenta dotąd nieleczzonego opiera się na potwierdzeniu wartości powyżej normy w pomiarze gabinetowym (*office*), ambulatoryjnym pomiarze 24-godzinny (*ambulatory*) lub samodzielnych domowych pomiarach pacjenta (*home*), co przedstawiono w tabeli 11.

4.2.2. Farmakoterapia — zalecenia ogólne

Zalecenia dotyczące postępowania nefarmakologicznego w zakresie diety są zbliżone do zasad ogólnych postępowania w dyslipidemii i miażdżycy i szerzej zostały omówione w odrębnym podrozdziale. Rekomendacje dotyczące aktywności fizycznej zostały wyszczególnione w podrozdziale dotyczącym postępowania nefarmakologicznego w LEAD i są w dużej mierze zbieżne z zaleceniami u chorych z nadciśnieniem tętniczym [155].

Zasady farmakoterapii są zbliżone do rekomendacji w niepowikłanym samoistnym nadciśnieniu tętniczym. W przypadku choroby naczyniowej mózgu, w tym miażdżycy tętnic dogłowych czy przewlekłej choroby nerek — należy rozpoczynać terapię od połączenia inhibi-



Rycina 6. Podstawowa strategia farmakoterapii u osób z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Podstawowy algorytm jest także odpowiedni dla większości pacjentów z HMOD, chorobą naczyniowo-mózgową, cukrzycą lub PAD; ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonistę receptora angiotensyny; BP — ciśnienie tętnicze; CCB — antagonistę wapnia; HMOD — powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym; MI — zawał serca; o.d. — omni die (każdego dnia); PAD — choroba tętnic obwodowych. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018 oraz 2023). Opracowano na podstawie [156, 157]

Tabela 11. Kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Opracowano na podstawie [156]

Rodzaj pomiarów ciśnienia tętniczego	SBP (skurczowe ciśnienie tętnicze) [mmHg]		DBP (rozkurczowe ciśnienie tętnicze) [mmHg]
OBPM	≥ 140	i/lub	≥ 90
ABPM:			
— w okresie czuwania (w ciągu dnia)	≥ 135	i/lub	≥ 85
— w okresie spoczynku (w ciągu nocy)	≥ 120	i/lub	≥ 70
— 24-godzinne (uśrednione)	≥ 130	i/lub	≥ 80
HBPM	≥ 135	i/lub	≥ 85

OBPM (*office blood pressure measurement*) — pomiar ciśnienia w gabinecie lekarskim; ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — całodobowe monitorowanie ciśnienia; HBPM (*home blood pressure monitoring*) — pomiar ciśnienia tętniczego w domu

tora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting-enzyme*) lub antagonisty receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym (szczególnie w razie obserwowanej tendencji do retencji płynów). Wyniki kilku metaanaliz wskazują na wyższość inhibitorów ACE nad sartanami w aspekcie redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w grupach z wyjściowo wysokim ryzykiem. Dlatego też, zgodnie z wytycznymi, między innymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych,

inhibitory ACE powinny być bardziej preferowane niż sartany. W przypadku dihydropirydynowych antagonistów wapnia obecnie są preferowane długodziałające i obciążone najmniejszym ryzykiem działań niepożądanych lerkandipina i lacidipina, natomiast w przypadku współistniejącej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) bezpiecznym wyborem jest amlodypina, jeśli pozostałe leki o znaczeniu rokowniczym, stosowane w maksymalnych dawkach, okażą się niewystarczające do uzyskania prawidłowej kontroli ciśnienia.

Zamianę tiazydopodobnego diuretyku na pętlowy należy dokonać dopiero w sytuacji znacznej dysfunkcji

nerek (eGFR [*estimation glomerular filtration ratio*] < 30 ml/min) oraz u chorych z tendencją do utrzymywania się obrzęków opornych na dotychczasowe leczenie. Wówczas są preferowane leki długodziałające o zrównoważonym działaniu diuretycznym, jak torasemid.

Z uwagi na stosowaną polipragmazję warto rozważyć redukcję liczby tabletek zlecanych choremu do przyjmowania w ciągu doby, stosując preparaty złożone (*polypill*). W przypadku braku skuteczności połączenia dwóch leków należy wdrożyć trójlekowy schemat terapeutyczny polegający na połączeniu przedstawicieli wszystkich trzech grup, preferencyjnie w jednej tablecie. W sytuacji gdy okaże się on niewystarczający do uzyskania optymalnej kontroli nadciśnienia, mimo stosowania maksymalnych dawek leków, należy rozpoznać oporne nadciśnienie tętnicze, kierując chorego do diagnostyki kardiologicznej przyczyn oporności i równocześnie podejmując próbę jego normalizacji, dołączając czwarty lek, którym powinien być jeden z przedstawicieli następujących grup:

- antagonistę receptora mineralokortykoidów (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonists*) — eplerenon lub spironolakton;
- alfa-adrenolityk — najczęściej doksazosyna o przedłużonym działaniu;
- beta-adrenolityk (który może być dołączony na każdym etapie, jeśli tylko zaistnieją swoje wskazania); warto zauważyć, że spoczynkowa tachykardia > 80/min została uznana za dodatkowy silny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego i w związku z tym powinna być niezależnie korygowana.

Wybór czwartego leku hipotensyjnego powinien być w miarę możliwości uzasadniony schorzeniami współwystępującymi — na przykład alfa-adrenolityki powinny być preferowane u chorych z przerostem prostaty, natomiast są one przeciwwskazane w przypadku HFrEF, z kolei MRA — preferowane w przypadku HFrEF — nie stanowią optymalnego leczenia w przypadku zaawansowanej przewlekłej choroby nerek.

Omawiając terapię nadciśnienia tętniczego u chorego z LEAD, należy jednoznacznie obalić wciąż jeszcze funkcjonujący mit dotyczący ryzyka pogorszenia ukrwienia kończyny w przypadku włączenia do terapii beta-adrenolityków [155]. Jak wykazano w dwóch metaanalizach, nie powodują one nasilenia objawów chromania przestankowego, ani nie zwiększają ryzyka krytycznego niedokrwienia, natomiast wobec istnienia bezwzględnych wskazań do ich stosowania z powodu schorzeń współistniejących (a w szczególności w HFrEF) znacząco poprawiają rokowanie odległe. Dlatego można je stosować u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i LEAD przy współistnieniu specyficznych wskazań. Co ważne, obowiązujące wytyczne postępowania w CLTI jednoznacznie podkreślają, że beta-ad-

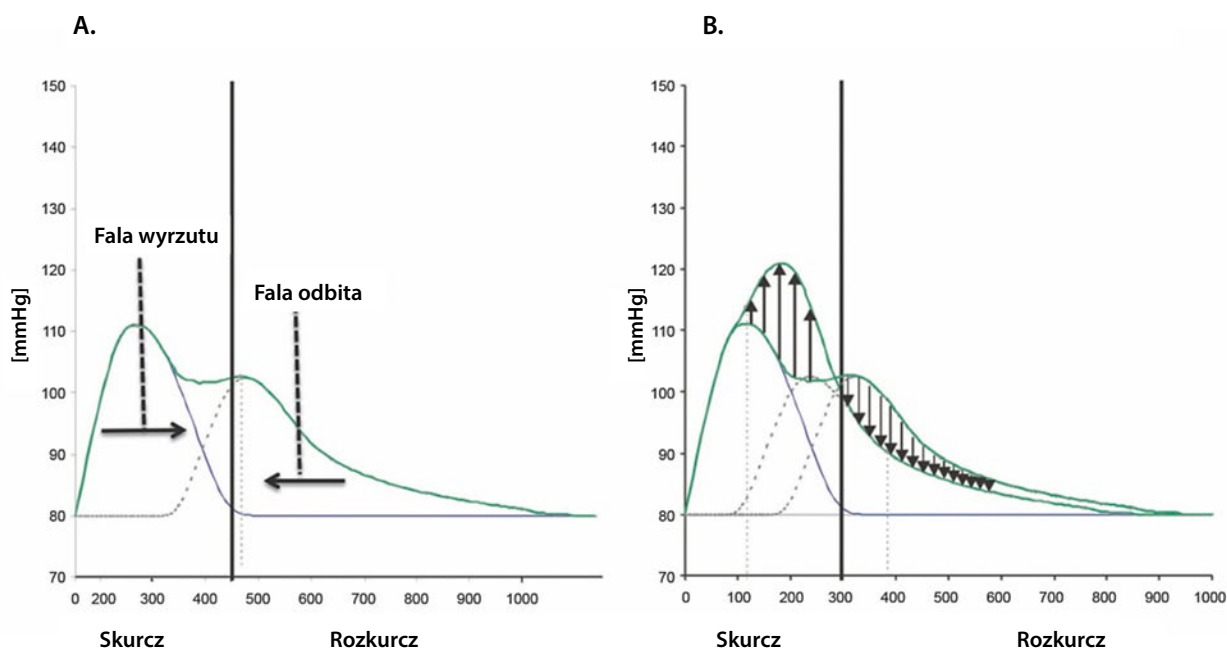
renolityki, zwłaszcza te o działaniu wazodylatacyjnym (nebiwolol, karwedilol) [158], mogą wydłużać dystans chromania przestankowego i poprawiać stan kliniczny [159]. Zważywszy na zalecenie bezterminowego ich przyjmowania u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym czy HFrEF, modyfikacja wspomnianych wcześniej zaleceń stanowi bardzo korzystną zmianę podejścia do tej grupy leków [156], umożliwiając ich zastosowanie bez obaw i przeciwwskazań u osób z licznymi schorzeniami przewlekłymi powszechnie współwystępującymi szczególnie u osób starszych.

4.2.3. Terapia nadciśnienia tętniczego a zaburzenia erekcji u chorych z chorobą naczyń obwodowych

Obecnie uważa się, że proponowana według wytycznych [160] terapia nadciśnienia oparta na połączeniu inhibitora ACE, ewentualnie sartanu, z dihydropirydynowym antagonistą wapnia, a w razie konieczności dołączeniem neutralnego metabolicznie tiazydopodobnego diuretyku (indapamidu lub chlortalidonu zamiast hydrochlorotiazidu), nie powinna indukować zaburzeń erekcji (ED, *erectile dysfunction*) u osób bez dysfunkcji seksualnej, działając wazodylatacyjnie, natomiast u chorych z ED — skutek redukcji ryzyka kardiometabolicznego i wspomnianego działania naczyniorozszerzającego — może poprawiać sprawność seksualną. W przypadku schorzeń towarzyszących wymagających zastosowania leku beta-adrenolitycznego (m.in. przewlekły zespół wieńcowy, tachyarytmie, HFrEF) należy preferować leki kardioselektywne (nebiwolol), a zwłaszcza wywierające działanie wazodylatacyjne (nebiwolol lub karwedilol). Jeśli istnieje konieczność dołączenia MRA, między innymi w przebiegu niewydolności serca czy opornego nadciśnienia tętniczego, rozsądnym wydaje się preferowanie eplerenonu, zamiast spironolaktonu. Pogorszenie funkcji seksualnych u pacjenta z zaawansowaną miażdżycą może wskazywać na progresję zmian w odcinku aortalno-biodrowym i w związku z tym wymaga dodatkowo wnikliwej diagnostyki obrazowej i oceny klinicznej.

4.2.4. Wartości docelowe

Starzenie się organizmu jest nierozzerwalnie związane ze wzrostem sztywności tętnic, a wraz z utratą elastyczności ściany naczynia dochodzi do szybszego wzrostu ciśnienia w okresie wyrzutu (brak elastyczności) oraz do spadku ilości energii oddawanej strumieniowi krwi płynącej, uprzednio skumulowanej w jego odkształceniu podczas fazy wyrzutu. Odpowiada to za częste występowanie tak zwanego izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób starszych, ale także w przebiegu zaawansowanej rozsianej miażdżycy (ryc. 7). Obserwowany wówczas wzrost ciśnienia tętna



Rycina 7. Zmiana elastyczności tętnic w zależności o wieku a wzrost ciśnienia tętna i rozwój izolowanego nadciśnienia skurczowego. **A.** Osoba młoda, zachowana elastyczność tętnic. **B.** Osoba starsza, sztywne naczynia. Opracowano na podstawie [161, 162]

nierozzerwalnie wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przypadku wystąpienia istotnego zwężenia tętnicy faza rozkurczowa odpowiada za znaczną część przepływu krwi przez zwężenie i tym samym utrzymanie wystarczającej perfuzji obwodowej. Dlatego też zarówno zbyt liberalne, jak i zbyt agresywne obniżenie BP może się wiązać ze wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nadając w tym aspekcie wartościom ciśnienia skurczowego i rozkurczowego kształt krzywej J.

Zalecenia PTNT z 2019 roku [160] oraz ESC/ESH z 2018 roku, a także ESH z 2023 roku [157], jako cel leczenia po rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego przyjęły BP poniżej 140/90 mm Hg. Jednak u większości pacjentów, przy dobrej tolerancji leczenia, należy dalej obniżać ciśnienie, do wartości w zakresie 120–130/70–80 mmHg, natomiast u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub po 65. roku życia bardziej liberalnie — docelowe BP powinno wynosić 130–139/70–80 mmHg [163].

4.2.5. Terapia hipotensyjna — podsumowanie

Terapia hipotensyjna u pacjenta z miażdżycą tętnic obwodowych powinna uwzględniać holistycznie profil współistniejących schorzeń układu sercowo-naczyniowego, traktując nadciśnienie jako chorobę towarzyszącą. Podejmując decyzję o optymalizacji terapii pacjenta, gdzie nadciśnienie tętnicze jest jedy-

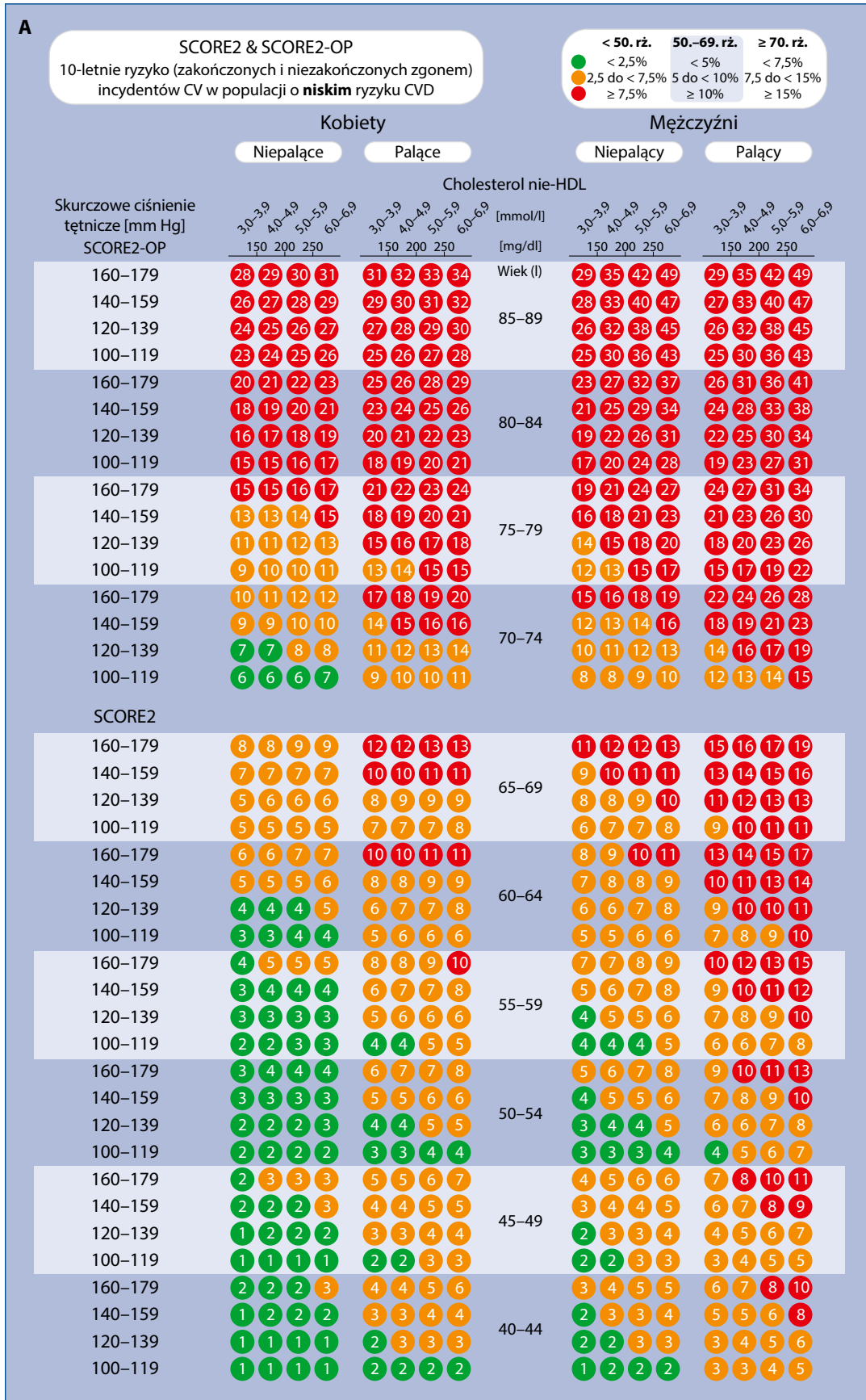
nie jednym z wielu elementów eskalujących ryzyko, należy preferować leki o znaczeniu rokowniczym przy konkretnych współistniejących schorzeniach. Dążąc do optymalizacji schematu terapeutycznego, warto minimalizować zapotrzebowanie na leki objawowe, których stosowanie nie przekłada się na długość życia i chorobowość pacjenta.

4.3. Leczenie hipolipemizujące

W dobie pandemii COVID-19 zaobserwowano istotny spadek wykonywanych badań biochemicznych, w tym lipidogramów. Należy przypomnieć, że obecnie zaleca się rutynowe badanie lipidogramu u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 40. rok życia w przypadku mężczyzn, a w przypadku kobiet przebyły menopauzę lub skończyły 50. rok życia.

Do oceny ryzyka zgodnie z nowymi, aktualnie obowiązującymi wytycznymi zaleca się nową skalę SCORE2, która została po raz pierwszy zaproponowana w wytycznych ESC 2021 dotyczących prewencji chorób serca i naczyń 2021 [164]. W dokumencie zawarto 4 formularze różniące się wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryc. 8 A–D).

Po oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego należy odpowiednio zaplanować interwencję. Podstawowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, uzależnionego



B

SCORE2 & SCORE2-OP
10-letnie ryzyko (zakończonych i niezakończonych zgonem) incydentów CV w populacji o **umiarkowanym** ryzyku CVD

Kobiety **Mężczyźni**

Niepalące Palące Niepalący Palący

Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] Cholesterol nie-HDL [mmol/l] Wiek (l)

SCORE2-OP [mg/dl]

3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 150 200 250 150 200 250 150 200 250 150 200 250

160-179 37 39 40 42 41 43 44 46 37 45 53 62 37 45 53 61

140-159 35 36 38 39 39 40 42 43 36 43 51 59 35 43 51 59

120-139 32 34 35 37 36 38 39 41 34 41 49 57 34 41 48 57

100-119 30 32 33 34 34 35 37 38 32 39 47 55 32 39 46 55

160-179 27 28 30 31 34 35 37 39 30 35 41 47 34 40 46 53

140-159 24 25 27 28 30 32 33 35 27 32 37 43 31 36 42 48

120-139 21 22 24 25 27 28 30 31 25 29 34 40 28 33 38 44

100-119 19 20 21 22 24 25 27 28 22 26 31 36 25 30 35 40

160-179 19 20 21 23 27 29 30 32 24 27 31 35 31 35 39 44

140-159 16 17 18 19 24 25 26 28 21 23 27 30 27 30 34 38

120-139 14 15 15 16 20 21 22 24 17 20 23 26 23 26 29 33

100-119 12 12 13 14 17 18 19 20 15 17 19 22 19 22 25 29

160-179 13 14 15 16 22 23 25 26 19 21 23 25 28 31 34 36

140-159 11 11 12 13 18 19 20 22 15 17 18 20 23 25 28 30

120-139 9 9 10 11 15 16 17 18 12 13 15 16 19 20 22 24

100-119 7 7 8 8 12 13 13 14 10 11 12 13 15 16 18 20

SCORE2

160-179 10 10 11 12 15 16 17 18 14 15 17 18 20 22 23 25

140-159 8 9 9 9 13 13 14 15 12 13 14 15 17 18 20 21

120-139 7 7 7 8 10 11 12 12 10 11 12 13 14 15 17 18

100-119 5 6 6 6 9 9 9 10 8 9 10 10 12 13 14 15

160-179 7 8 8 9 12 13 14 15 11 12 13 15 17 18 20 22

140-159 6 6 7 7 10 11 11 12 9 10 11 12 14 15 17 18

120-139 5 5 5 6 8 9 9 10 7 8 9 10 11 13 14 15

100-119 4 4 4 5 6 7 7 8 6 7 7 8 9 10 11 12

160-179 5 6 6 7 10 11 11 12 9 10 11 12 14 16 17 20

140-159 4 4 5 5 8 8 9 10 7 8 9 10 11 13 14 16

120-139 3 3 4 4 6 7 7 8 5 6 7 8 9 10 11 13

100-119 3 3 3 3 5 5 6 6 4 5 6 6 7 8 9 10

160-179 4 4 5 5 8 8 9 10 7 8 9 10 11 13 15 17

140-159 3 3 4 4 6 6 7 8 5 6 7 8 9 10 12 14

120-139 2 2 3 3 5 5 6 6 4 5 5 6 7 8 9 11

100-119 2 2 2 2 3 4 4 5 3 4 4 5 5 6 7 8

160-179 3 3 3 4 6 7 8 9 5 6 7 8 9 11 13 15

140-159 2 2 3 3 5 5 6 6 4 5 5 6 7 8 10 12

120-139 2 2 2 2 3 4 4 5 3 4 4 5 5 7 8 9

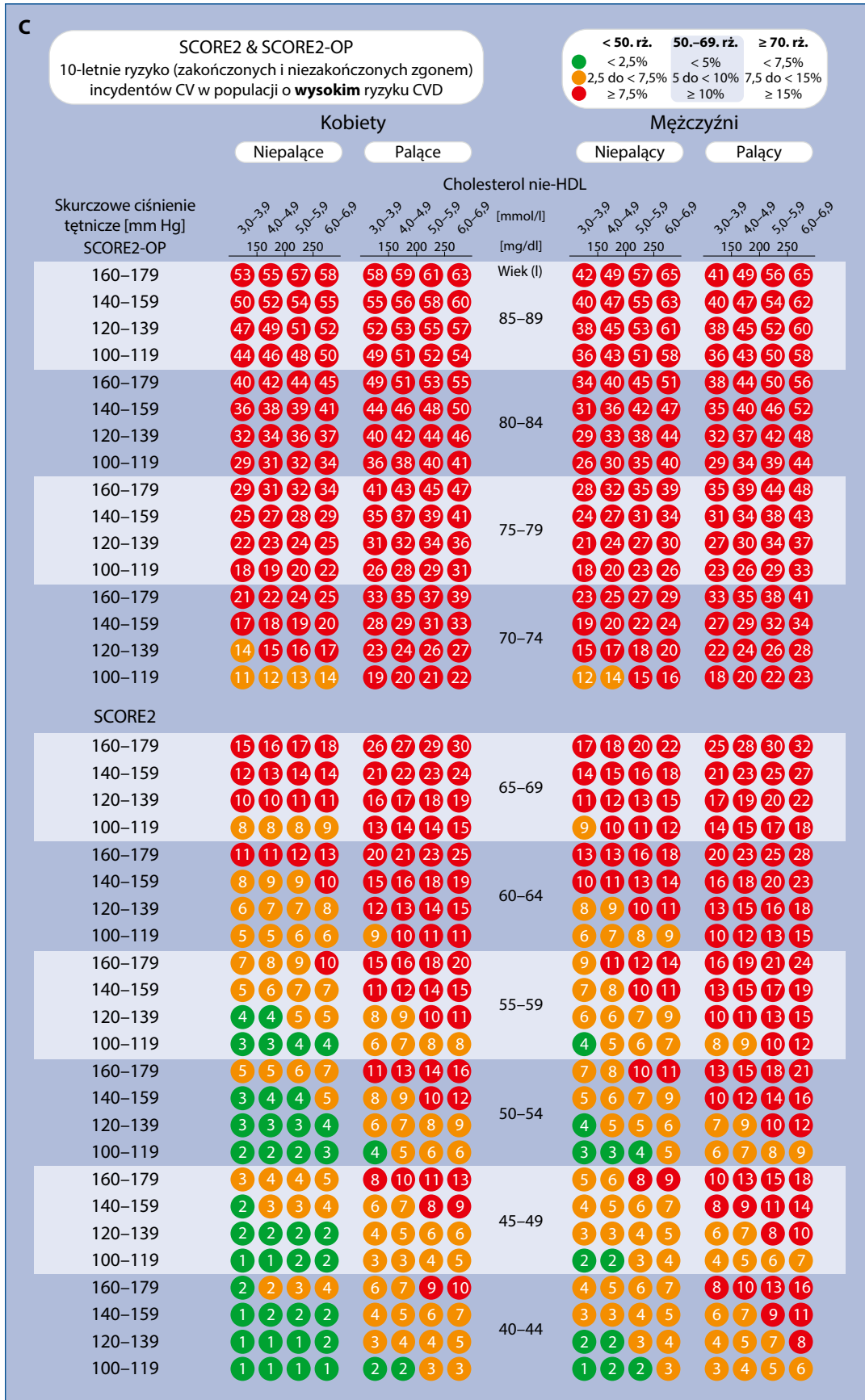
100-119 1 1 1 2 3 3 3 4 2 3 3 4 4 5 6 7

160-179 2 2 3 3 5 5 6 7 4 5 6 7 8 9 11 13

140-159 1 2 2 2 3 4 5 5 3 4 4 5 6 7 8 10

120-139 1 1 1 2 3 3 3 4 2 3 3 4 4 5 6 8

100-119 1 1 1 1 2 2 2 3 2 2 2 3 3 4 5 6



D

SCORE2 & SCORE2-OP
10-letnie ryzyko (zakończonych i niezakończonych zgonem) incydentów CV w populacji o **bardzo wysokim** ryzyku CVD

Kobiety **Mężczyźni**

Niepalące Palące Niepalący Palący

Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] Cholesterol nie-HDL [mmol/l] [mg/dl]

SCORE2-OP 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9

150 200 250 150 200 250 [mg/dl] 150 200 250 150 200 250

Wiek (l)	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9
160-179	62	63	64	65	65	66	67	68	49	54	59	64	49	54	59	64
140-159	60	61	62	63	63	64	65	66	48	53	58	63	48	53	58	63
120-139	58	59	60	61	61	62	63	65	47	52	56	61	47	52	56	61
100-119	56	57	58	60	59	60	61	63	46	50	55	60	46	50	55	60
85-89	53	54	55	57	59	60	62	63	44	48	52	56	47	51	55	59
80-84	50	51	52	54	56	57	59	60	42	46	49	53	45	49	52	56
75-79	47	48	49	51	53	54	56	57	40	43	47	51	43	46	50	54
70-74	44	45	47	48	50	51	53	54	38	41	45	48	40	44	48	51
65-69	44	46	47	48	53	55	56	58	40	42	45	48	45	48	51	54
60-64	41	42	43	45	49	51	52	53	37	39	42	44	42	44	47	50
55-59	37	39	40	41	46	47	48	49	34	36	39	41	39	41	44	47
50-54	34	35	36	37	42	43	44	46	31	33	36	38	36	38	41	43
45-49	37	38	39	41	48	49	51	52	35	37	39	40	43	45	47	49
40-44	33	34	35	36	43	44	46	47	32	33	35	36	39	41	42	44
35-39	29	30	31	32	39	40	41	43	28	30	31	33	35	36	38	40
30-34	26	27	28	29	34	36	37	38	25	26	28	29	31	33	34	36
SCORE2																
65-69	27	28	30	31	41	42	44	46	26	28	30	32	36	39	42	44
60-64	22	23	24	26	34	36	37	39	22	24	26	27	31	33	36	38
55-59	18	19	20	21	28	30	31	33	18	20	21	23	26	28	30	33
50-54	15	16	16	17	23	24	26	27	15	17	18	19	22	24	26	28
45-49	20	21	22	24	33	35	37	39	20	23	25	27	31	33	36	40
40-44	16	17	18	19	27	29	30	32	17	19	20	22	25	28	31	33
35-39	12	13	14	15	22	23	25	26	14	15	17	18	21	23	25	28
30-34	10	11	11	12	17	18	20	21	11	12	14	15	17	19	21	23
25-29	14	15	17	18	26	28	31	33	16	18	20	23	25	28	32	35
20-24	11	12	13	14	21	23	24	26	13	14	16	18	21	23	26	29
15-19	8	9	10	11	16	18	19	21	10	11	13	15	17	19	21	24
10-14	7	7	8	9	13	14	15	16	8	9	10	12	13	15	17	19
5-9	10	11	12	14	21	23	25	28	12	14	16	19	21	24	28	31
0-4	8	9	9	11	16	18	19	22	10	11	13	15	17	19	22	25
<0	6	6	7	8	12	13	15	17	7	9	10	12	13	15	17	20
<<0	4	5	5	6	9	10	11	13	6	7	8	9	10	12	14	16
<<<0	7	8	9	10	16	18	21	23	9	11	13	16	17	20	24	28
<<<<0	5	6	7	8	12	14	15	17	7	8	10	12	13	16	18	22
<<<<<0	4	4	5	6	9	10	12	13	5	6	8	9	10	12	14	17
<<<<<<0	3	3	4	4	7	8	9	10	4	5	6	7	8	9	11	13
<<<<<<<0	5	6	7	8	13	15	17	19	7	9	11	13	14	17	20	24
<<<<<<<<0	4	4	5	6	9	11	12	14	5	6	8	10	11	13	16	19
<<<<<<<<<0	3	3	3	4	7	8	9	10	4	5	6	7	8	10	12	14
<<<<<<<<<<0	2	2	2	3	5	6	6	7	3	4	4	5	6	7	9	11

Rycina 8. Skala oceny ryzyka SCORE2 & SCORE2-OP: A. Niskie ryzyko; B. Umiarkowane ryzyko; C. Wysokie ryzyko; D. Bardzo wysokie ryzyko (źródło Europejskie wytyczne prewencji ESC 2021 [145]); SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) — skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; CV (cardiovascular) — sercowo-naczyniowa; CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego; nie-HDL (non-high-density lipoproteins) — lipoproteiny inne niż o wysokiej gęstości

od ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta [165]. Wyniki najnowszych badań wskazują, że osiągane bardzo istotne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Za cel drugorzędowy, po osiągnięciu docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, należy uznać osiąganie docelowego stężenia cholesterolu nie-HDL. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że zarówno w grupie kobiet, jak i w grupie mężczyzn obserwuje się istotny wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu nie-HDL. Docelowe wartości zarówno celu pierwszorzędowego, jak i celów dodatkowych zaprezentowano w tabeli 12 [165].

Wszystkich pacjentów obowiązują te same zasady leczenia hipolipemizującego, niezależnie od tego, czy są leczeni zachowawczo, przygotowujący do zabiegu operacyjnego czy wewnątrznaczyniowego lub też są leczeni w prewencji pierwotnej lub wtórnej (z czynnikami ryzyka, po zabiegu, po incydencie sercowo-naczyniowym, po amputacji). O ile pacjenci z chorobą żył obwodowych mogą należeć do wszystkich kategorii ryzyka, pacjenci z chorobą tętnic obwodowych to chorzy z bardzo i ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [163].

Statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii (ryc. 9). Stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie z roku na rok wzrasta. Leki te zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetywnie aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a ich wpływ na redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najsukcesowniej działające hipolipemizujące mają: rosuwastatyna i atorwastatyna. Niestety nadal, szczególnie w grupie pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, zbyt mały odsetek chorych otrzymuje statynę (ryc. 10) [166]. Należy także zauważyć, że mimo ogromnej skuteczności, wyłącznie leczenie — nawet najsilniejszymi statynami — nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów. Niestety problem jest jeszcze bardziej istotny, ponieważ każdy pacjent z chorobą tętnic obwodowych powinien od samego początku być leczony statyną w połączeniu z ezetimibem [8]. Kolejną metodą leczenia, na którą trzeba z pewnością z roku na rok zwracać coraz baczniejszą uwagę, jest stosowanie inhibitorów konwertazy probiałkowej subtilizyny/

/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) lub modulatorów PCSK9.

Po osiągnięciu docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL należy uznać osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu nie-HDL. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że zarówno w grupie kobiet, jak i w grupie mężczyzn obserwuje się istotny, liniowy wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem stężenia nie-HDL. W leczeniu dietetycznym dyslipidemii aterogennej/hipertriglicydemii należy ograniczać spożycie alkoholu, węglowodanów, zwłaszcza prostych, oraz zalecić redukcję masy ciała u osób otyłych. W ciężkiej hipertriglicydemii, ze względu na obecność chylomikronów, trzeba istotnie ograniczyć spożycie tłuszczu każdego rodzaju. W tej grupie chorych optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest dodanie do standardowej terapii hipolipemizującej fenofibratu, co ułatwia osiągnięcie drugorzędowego celu terapii, jakim jest normalizacja stężenia cholesterolu nie-HDL. Ostatnio opublikowane wyniki badania ACCORDION sugerują możliwy wpływ fenofibratu dodanego do statyny na zmniejszenie wieloletniej śmiertelności całkowitej u chorych na cukrzycę [167].

Wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy z 2021 roku wykazały korzystny wpływ stosowania statyn na zmniejszenie zapotrzebowania na stosowanie mechanicznej wentylacji oraz zmniejszenie śmiertelności u pacjentów w przebiegu COVID-19 [168].

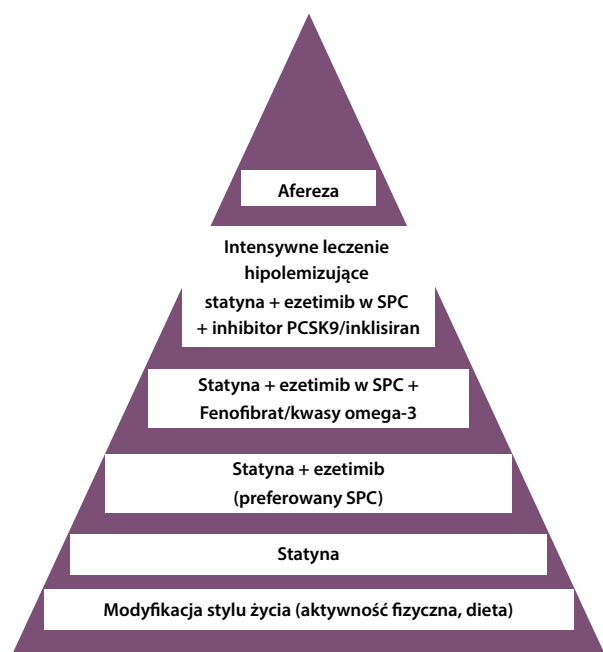
Podsumowując, pacjenci z patologią naczyń na obwodzie są leczeni nieoptymalnie. Szczególnie dotyczy to pacjentów z chorobą tętnic obwodowych. Nieleczenie lub nieosiągnięcie docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL jest związane z większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, śmiertelności oraz amputacji. Wartości cholesterolu frakcji LDL ≥ 100 mg/dl, nawet pomimo optymalnego wewnątrznaczyniowego leczenia zabiegowego, istotnie zwiększają ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej. U każdego pacjenta z patologią żył, tętnic lub współwystępowania tych dwóch patologii razem konieczna jest stała kontrola lipidogramów, modyfikacja stylu życia wraz z farmakoterapią umożliwiającą osiągnięcie zarówno docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL, jako celu pierwszorzędowego, jak i cholesterolu nie-HDL, przy których ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest najmniejsze.

4.4. Opieka hipoglikemizująca

Wszyscy pacjenci z chorobą miażdżycową naczyń obwodowych, według aktualnych wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) [169],

Tabela 12. Docelowe wartości celu pierwszorzędowego (cholesterolu frakcji LDL), celu drugorzędowego (cholesterolu nie-HDL) i celu dodatkowego, jakimi są wartości triglicerydów. Opracowano na podstawie [165]

Kategoria ryzyka	Cel I-rzędowy — cholesterol frakcji LDL	Cel II-rzędowy — cholesterol nie-HDL	Cel dodatkowy — triglicerydy
Ekstremalnie wysokie	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)	< 65 mg/dl	< 150 mg/dl
Bardzo wysokie	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 85 mg/dl	< 150 mg/dl
Wysokie	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 100 mg/dl	< 150 mg/dl
Umiarkowane	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 130 mg/dl	< 150 mg/dl
Niskie	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 145 mg/dl	< 150 mg/dl

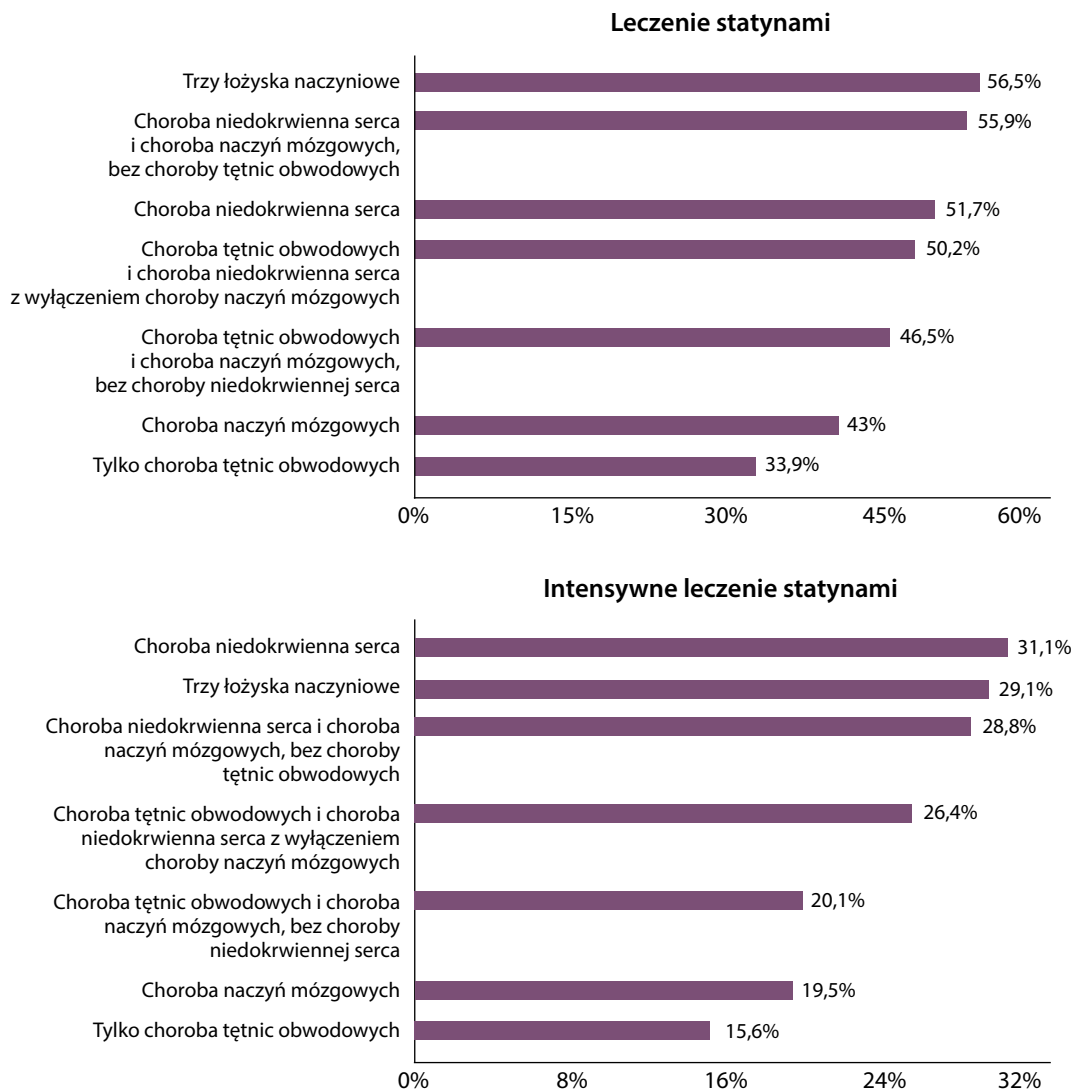
**Rycina 9.** Piramida farmakoterapii hipolipemizującej. IV Deklaracja Sopocka Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; SPC (*single-pill combinations*) — lek złożony zawierający statynę i ezetimib; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9. Opracowano na podstawie [165]

jeżeli zdiagnozowano u nich cukrzycę, *a priori* kwalifikują się do podgrupy ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową na bazie miażdżycowej. Oznacza to, że:

— W pierwszym rzucie leczenia cukrzycy **powinni otrzymać inhibitor kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (SGLT-2, *sodium/glucose cotransporter 2*) (lek z grupy flozyn: empagliflozynę, dapagliflozynę, kanagliflozynę)** lub

agonistę receptora glukagonopodobnego typu I (GLP-1, *glucagon-like peptide-1 agonist*) w zastrzyku podskórnym albiglutid, dulaglutid, eksena-tid, liraglutid, liksysenatid, semaglutid, ewentualnie w preparacie doustnym semaglutid. Jeżeli wcześniej przyjmowali metforminę (np. z powodu nietolerancji węglowodanów) i nie mają do niej przeciwwskazań, lek pierwszego rzutu dołącza się do metforminy;

- W drugim rzucie leczenie dołącza się **metforminę**;
- W trzecim rzucie leczenia dołącza się agonistę receptora GLP-1 w zastrzyku (dla osób, które otrzymały już inhibitor SGLT-2) lub inhibitor SGLT-2 (dla osób, które otrzymały w pierwszym rzucie agonistę receptora GLP-1);
- W kolejnych rzutach, przy nadal niesatysfakcjonującej kontroli glikemii, do powyższych trzech leków można dołączyć: lek z grupy doustnych inkretynomimetyków — **inhibitorów enzymu dipeptydylopeptydazy (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*)** (doustne leki z grupy tzw. gliptyn — rzadko — tylko dla osób, które nie otrzymują agonistów receptora GLP-1, niektóre z tych leków mogą zwiększyć ryzyko niewydolności serca — uwaga na sakasagliptynę), **insulinę bazową, tiazolidinedion** (jedyne leki — pioglitazon — nie stosować przy ryzyku niewydolności serca) lub ostatni wybór, leki o najgorszym profilu metabolicznym, nadal nadużywane w Polsce, najstarsze i obciążone największą liczbą działań niepożądanych — **pochodne sulfonylomocznika**;
- **Insulinoterapię**, analogi insulinowe w celu poprawy jakości leczenia i unikania hipoglikemii — stosuje się jak w innych grupach pacjentów;
- Za poziom **wyrównania glikemii** przyjmuje się: wartości HbA1C < 7% u większości pacjentów; bardziej rygorystyczne podejście (< 6,5%) stosuje się tylko



Rycina 10. Odsetek pacjentów z chorobą tętnic obwodowych leczonych hipolipemizująco. Opracowano na podstawie [166]

w cukrzycy niedawno rozpoznanej oraz u niektórych pacjentów z cukrzycą typu I. Pacjenci z chorobami naczyń obwodowych to najczęściej pacjenci z wieloletnią cukrzycą, jej powikłaniami, innymi chorobami współistniejącymi, większym ryzykiem groźnych incydentów hipoglikemii, dlatego zadowoli w tej grupie także osiągnięcie $HbA1C < 8\%$ i można je również uznać w tej podgrupie za dobre wyrównanie cukrzycy; — W najnowszych wytycznych kardiologicznych podkreśla się szczególną rolę inhibitorów SGLT2 (flozyn), które mogą być podawane nie tylko w cukrzycy typu 2, mają wyraźne działanie spowalniające niewydolność nerek oraz zapobiegają i leczą niewydolność serca. Dlatego też u każdego pacjenta z cukrzycą w celu prewencji niewydolności serca zaleca się stosowanie

którejkolwiek z pięciu flozyn (**dapagliflozyny, empagliflozyny, ertugliflozyny, kanagliflozyny, sotagliflozyny**), a w przypadku współistnienia i rozpoznania niewydolności serca — jednej z dwóch zarejestrowanych w tym wskazaniu flozyn (**dapagliflozyny, empagliflozyny**). Flozynami o szczególnie udowodnionym profilu nefroprotekcijnym są z kolei: dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, a spośród nich — kanagliflozynę — można obecnie podawać nawet przy bardzo niskich wartościach GFR, u pacjentów w stanie przeddializacyjnym. Plejotropowe działanie flozyn (inhibitorów SGLT2) powoduje, że można uznać je za najważniejsze leki przeciwcukrzycowe u każdego pacjenta z obwodowymi chorobami naczyń [170–173].

4.5. Leczenie przeciwplateletowe i przeciwkrzepliwe

- Leczenie przeciwplateletowe i przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych jest częścią leczenia zachowawczego, przygotowawczego do zabiegu i jest stosowane w okresie pooperacyjnym/pozabiegowym. Rekomendacje dotyczące tego leczenia nie zmieniły się zasadniczo od czasu poprzednich rekomendacji ekspertów. Strategie leczenia obejmują:
- pojedyncze leczenie przeciwplatetowe (SAPT, *single antiplatelet therapy*);
 - podwójne leczenie przeciwplatetowe (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) lub leczenie małymi, naczyniowymi dawkami nowych leków przeciwkrzepliwych (riwaroksaban);
 - odrębne schematy leczenia po zabiegu operacyjnym lub wewnątrznaczyniowym w obrębie kończyn dolnych;
 - odrębne schematy leczenia tej podgrupy pacjentów w przypadku współistnienia wskazań do przewlekłej terapii przeciwkrzepliwej (sztuczna zastawka serca, migotanie przedsionków, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u części pacjentów).
- Poniżej omówiono te cztery scenariusze kliniczne.

4.5.1. Scenariusz 1

Leczenie typu SAPT jest stosowane w przypadku występowania objawów klinicznych lub odległych, po przebytej rewaskularyzacji. Wykorzystywany jest **kwas acetylosalicylowy (ASA, acetylsalicylic acid)** w dawkach 75–100 mg/24 h lub **klopidogrel** 75 mg/24 h. Obecnie przeważa opinia o większym efekcie protekcyjnym klopidogrelu nad ASA [174] i to on powinien być preferowany w tym scenariuszu. Brak przekonujących danych na wyższość nowych leków przeciwplatetowych (**prasugrel, tikagrelor**) nad klopidogrelem w modelu pojedynczego leczenia przeciwplatekowego w grupie pacjentów z chorobą naczyń obwodowych, tak więc leczenie takie stosuje się jedynie w wybranych przypadkach, u pacjentów ze współistniejącymi zespołami wieńcowymi i po ostrych zespołach wieńcowych według osobnych wskazań kardiologicznych. Można indywidualnie rozważyć optymalizację postępowania SAPT i dołączenie sulodeksydu.

4.5.2. Scenariusz 2

Nie ma aktualnie danych na rutynowe postępowanie dwulekowe w terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) w dyskutowanej grupie pacjentów. Wyniki zakończonych badań klinicznych nie wskazują na wyższość podawania DAPT nad SAPT. Rutynowe postępowanie DAPT zwiększa ryzyko krwawień. Istnieją dane, które wskazują na korzyści z zastosowa-

nia **ASA 100 mg** w połączeniu z **riwaroksabanem 2 × 2,5 mg** w podgrupie pacjentów z chorobą naczyń obwodowych. Postępowanie takie można rozważyć u pacjentów ze współistniejącymi: przewlekłymi zespołami wieńcowymi, cukrzycą, innymi czynnikami ryzyka, jednak należy być przekonanym, że osoby te nie należą jednocześnie do grupy zwiększonego ryzyka krwawień. Jeżeli należą, można rozważyć terapię jednym lekiem przeciwplatekowym (preferencja klopidogrelu) z optymalizacją i ewentualnym dołączeniem sulodeksydu [163].

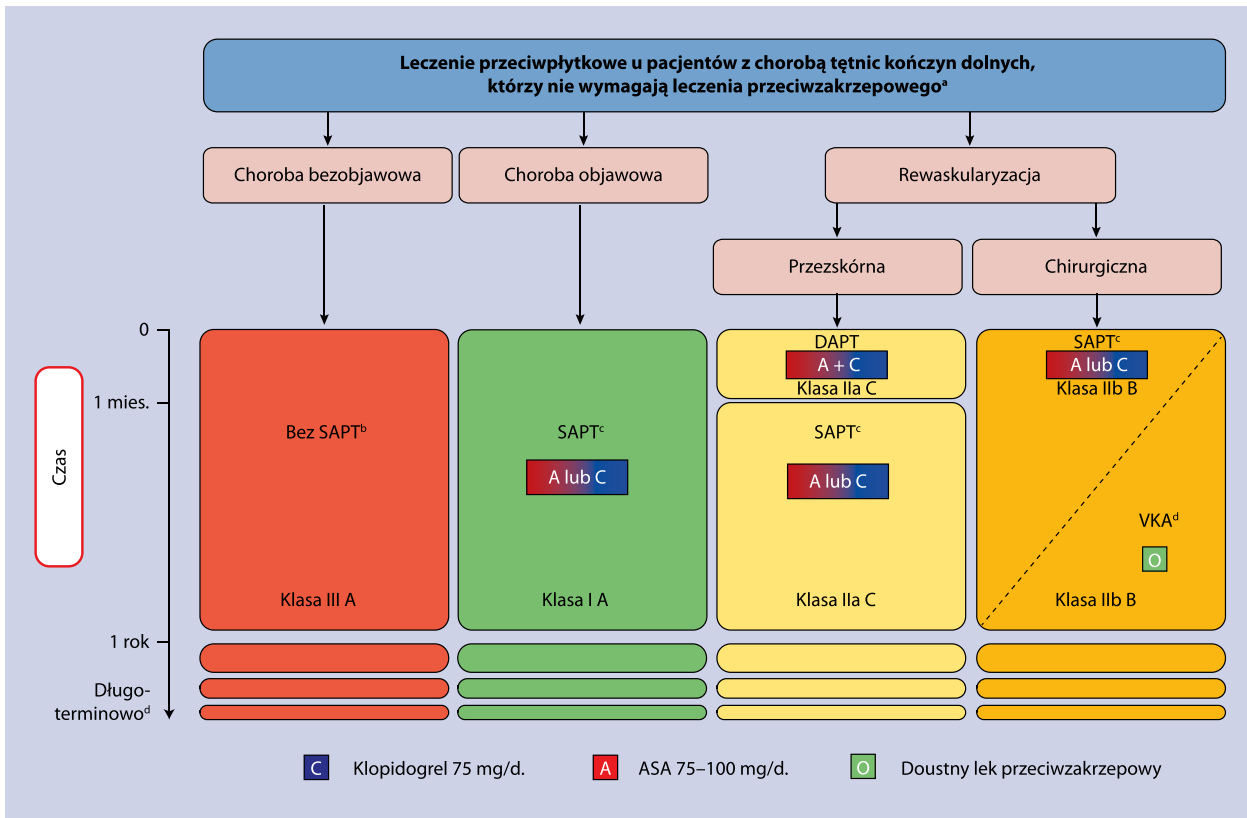
4.5.3. Scenariusz 3

Po operacji pomostowania tętnic kończyn dolnych można zastosować schemat leczenia **klopidogrelem** lub — w przypadku akceptowalnego ryzyka krwawień — **ASA z riwaroksabanem** w dawce naczyniowej (2 × 2,5 mg) — do indywidualnej decyzji operatora, ale nie dłużej niż miesiąc. W przypadku leczenia jednym lekiem przeciwplatekowym (schemat SAPT) można rozważyć dołączenie sulodeksydu. Po leczeniu wewnątrznaczyniowym w chorobach naczyń obwodowych rutynowo zaleca się DAPT przez co najmniej miesiąc po interwencji niezależnie od rodzaju stentu. Możliwa jest nawet terapia trójskładnikowa: **ASA, riwaroksaban z klopidogrelem**, ale dobierana indywidualnie, jedynie u niektórych pacjentów. Podwójne leczenie przeciwplatekowe stosuje się nieco dłużej po stentowaniu tętnic poniżej kolana, chociaż brakuje szerszych badań randomizowanych na ten temat. Leczenie poniżej pachwiny testowano w prospektywnej obserwacji, nie stwierdzając potrzeby intensywniejszego czy dłuższego leczenia. Długotrwałe leczenie może być prowadzone według schematu **ASA + riwaroksaban 2 × 2,5 mg**, ale tylko w grupie bez podwyższonego ryzyka krwawienia. W przypadku wysokiego ryzyka krwawienia rekomenduje się klopidogrel. Można do niego dołączyć sulodeksyd [163].

4.5.4. Scenariusz 4

Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia przeciwkrzepegowego nie potrzebują leczenia przeciwplatekowego, ale wyłącznie podawania optymalnych dawek nowych leków przeciwkrzepliwych, jeżeli są do tego wskazania. Leczenie można kontynuować dożywotnio lub stosować przez określony czas lub — w przypadku bardzo wysokiego ryzyka krwawienia — przechodzić po pewnym czasie na sulodeksyd [163].

Schematy leczenia przeciwplatekowego rekomendowane w ostatnich wytycznych ESC z 2017 roku dla pacjentów niewymagających leczenia przeciwkrzepliwego (ryc. 11) oraz pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwkrzepegowego (ryc. 12) przedstawiono poniżej.



Rycina 11. Wytyczne *European Society of Cardiology* dotyczące leczenia przeciwplateletkowego pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych, niewymagających leczenia przeciwkrzepliwego (źródło [148])

ASA (*acetylosalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójne leczenie przeciwplateletkowe; SAPT (*single antiplatelet therapy*) — pojedyncze leczenie przeciwplateletkowe; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonistę witaminy K

^aNp. z powodu współistniejącego migotania przedsionków lub wszczepionej mechanicznej protezy zastawkowej

^bSAPT należy rozważyć w przypadku współistnienia innej choroby o etiologii miażdżycowej (np. choroby wieńcowej)

^cDAPT można rozważyć u pacjentów po niedawnym ostrym zespole wieńcowym i/lub przełskórnej interwencji wieńcowej

(< 1 roku), po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, z wielonaczyniową chorobą wieńcową u pacjentów z cukrzycą po niepełnej rewaskularyzacji

^dDowody są słabe, a ryzyko krwawienia zwiększa się 2-krotnie w porównaniu z SAPT

^eTj. dopóki leczenie jest dobrze tolerowane.

W najnowszych, kardiologicznych, europejskich zaleceniach prewencyjnych dla osób z chorobą naczyń obwodowych z 2021 roku podkreślono, że:

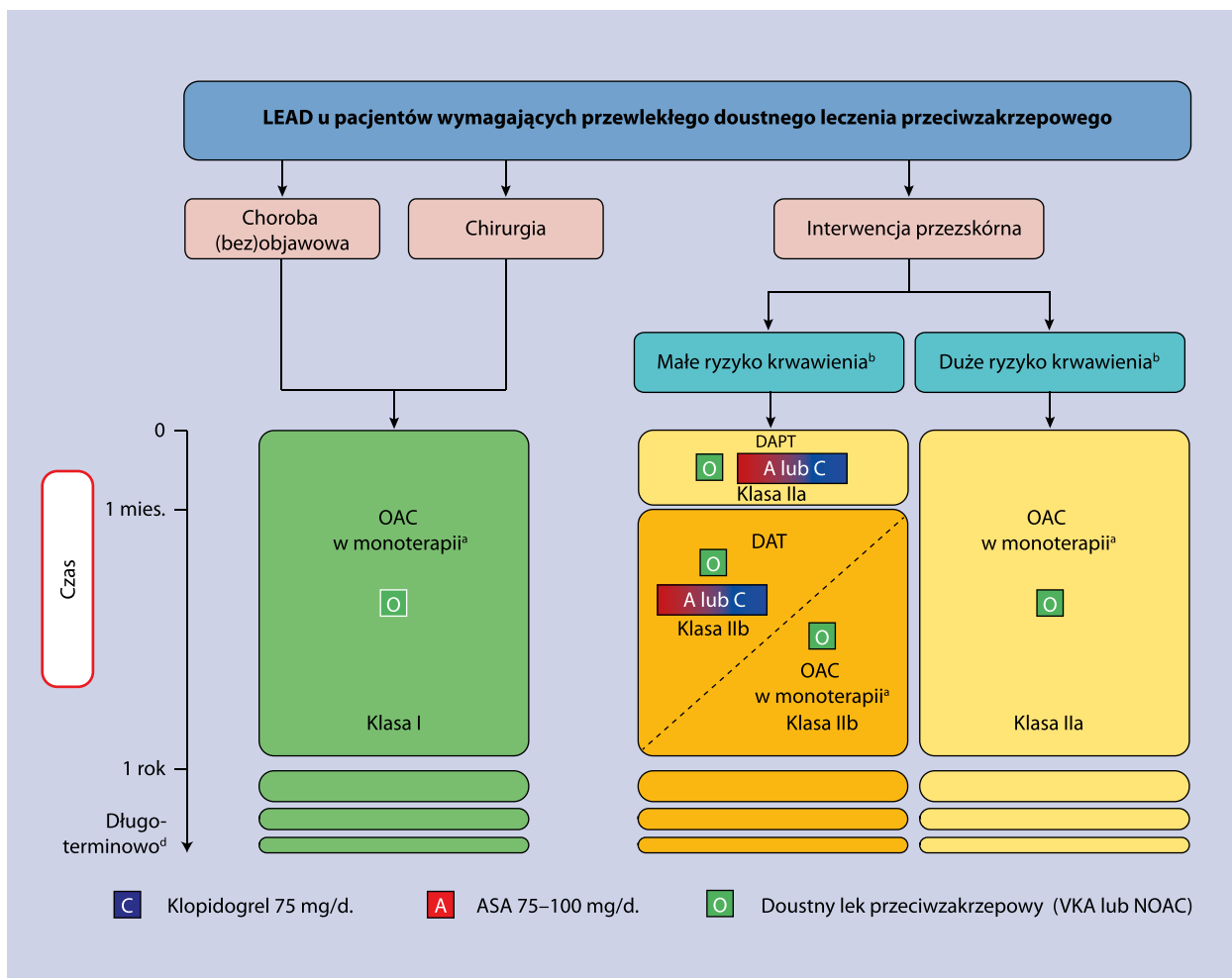
- leczenie przeciwplateletkowe jest wskazane tylko u objawowych pacjentów;
- leczenie ASA w dawce 100 mg z riwaroksabanem 2 x 2,5 mg jest przeznaczone tylko dla przewlekłe objawowych pacjentów z LEAD i cukrzycą, bez wysokiego ryzyka krwawienia, klasyfikując takie leczenie jako klasę zaleceń IIb (tylko wybrani pacjenci, indywidualne rozważenie).

W kontekście leczenia przeciwplateletkowego i przeciwkrzepliwego u pacjentów z LEAD w czasach post-COVID, u osób, które przebyły zakażenie wirusem SARS-CoV-2, rozważa się poszukiwanie leków zmniejszających uszkodzenie śródbłonna, odbudowujących jego ochronną warstwę (glikokaliks), mających działanie przeciwzapalne. Jedną z koncepcji i postulowanych

poszukiwań leków o takich właściwościach — jednej, dwóch, trzech czy czterech cechach, zaprezentowano na rycinie 13. Warto zwrócić uwagę, iż wszystkie pożądane, wymienione powyżej właściwości, prezentuje sulodeksyd (ryc. 13).

4.6. Leczenie przeciwzapalne

Wszyscy pacjenci z LEAD pochodzenia miażdżycowego mają podniesione parametry zapalne, świadczące o zwiększonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych, przyspieszonych procesach miażdżycowych, gotowości do destabilizacji istniejących zmian miażdżycowych. Wygaszenie procesów zapalnych zarówno przez eliminację ognisk zapalnych (choroby przyzębia, infekcje laryngologiczne — najczęściej zatok przynosowych, urologiczne, ginekologiczne u kobiet), ale i przez zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie nadwagi,



Rycina 12. Wytyczne *European Society of Cardiology* dotyczące leczenia przeciwplatekowego pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych, wymagających leczenia przeciwkrzepliwego (źródło [148])

ASA (*acetylosalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójne leczenie przeciwkrzepliwie (przeciwplatekowe + przeciwzakrzepowe); LEAD (*lower extremity artery disease*) — choroba tętnic kończyn dolnych; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) — doustny lek przeciwzakrzepowy nienależący do grupy antagonistów witaminy K; OAC (*oral anticoagulant*) — doustny lek przeciwzakrzepowy; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonist witaminy K

^aDAPT można rozważyć u pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów niedokrwiennych, zdefiniowanej jako wcześniejsza zakrzepica w stenozie, ostre niedokrwienie kończyny w trakcie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego lub współistniejąca choroba wieńcowa (niedawny ostry zespół wieńcowy, po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, wielonaczyniowa choroba wieńcowa u pacjentów z cukrzycą po niepełnej rewaskularyzacji)

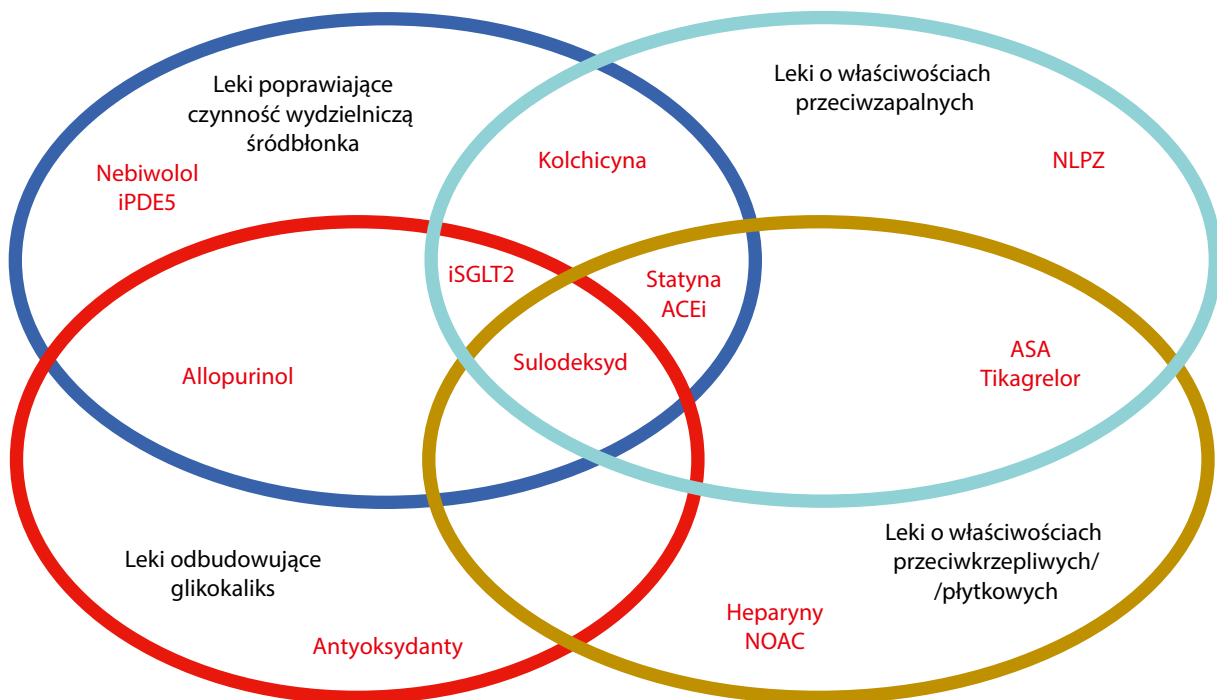
^bW porównaniu z ryzykiem udaru mózgu/CTLI z powodu zamknięcia stentu/pomostu

^cTj. dopóki leczenie jest dobrze tolerowane

może poprawiać rokowanie pacjentów i zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe [175]. Do leczenia przeciwzapalnego, rozumianego jako prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie służą: **glikosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne**, inne substancje o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym znane od lat na różnych polach medycyny (metotreksat). Obecnie: — Jedynym powszechnie stosowanym lekiem przeciwzapalnym u pacjentów z chorobami miażdżycowymi naczyń są **statyny** [175, 176]. Statyny obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL (w rozważanej grupie pacjentów docelowa wartość cholesterolu frakcji

LDL wynosi < 55 mg/dl), ale nawet przy osiągnięciu celu lipidowego zaleca się stosowanie statyn z tego powodu, niezależnie od stężenia cholesterolu.

— Drugim lekiem przeciwzapalnym dopuszczonym niedawno do stosowania w prewencji wtórnej u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, zwłaszcza u tych, u których kolejne zdarzenia sercowo-naczyniowe (udar mózgu, zawał serca, niestabilność wieńcowa, niedokrwienie kończyny, konieczność jakiegokolwiek rewaskularyzacji) występują pomimo intensywnej terapii farmakologicznej, jest **kolchicina** [175, 177]. Lek ten podawany w małych



Rycina 13. Koncepcja poszukiwania leków spełniających paradygmat co najmniej 4 właściwości: przywracających prawidłową czynność śródbłonna po przebyciu COVID-19, leków przeciwkrzepliwych/przeciwpłytkowych (ASA — kwas acetylosalicylowy, tikagrelor, heparyny, NOAC — doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K), przeciwzapalnych (NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne), leków poprawiających czynność wydzielniczą śródbłonna, leków odbudowujących glikokaliks. Wspólne części zbiorów obrazują spełnianie kilku cech równocześnie; inhibitory SGLT2 (*sodium/glucose cotransporter 2*) — inhibitor kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (flozyny); inhibitor ACE (*angiotensin-converting-enzyme*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; inhibitory (PDE5, *phosphodiesterase type 5 inhibitor*) — inhibitory fosfodiesterazy 5

dawkach (0,5 mg dziennie) może być indywidualnie rozważany u wybranych chorych.

- Kolejne, specyficzne leki przeciwzapalne (**kanakinumab**) o potencjalnym działaniu wazo-, kardio- i onko-prewencyjnym nie są obecnie rekomendowane i dostępne komercyjnie, a koszty leczenia są trudno akceptowalne.
- Wiele innych leków kardiologicznych, poza statynami, wywierając bezpośredni, korzystny wpływ na śródbłonek naczyń (poprawa jego czynności wydzielniczej, generowanie tlenu azotu, wyższych stężeń bradykininy, działanie przeciwpłytkowe, przeciwkrzepliwie i profibrynolityczne), może pośrednio działać przeciwzapalnie (np. **leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron, nebiwolol, inhibitory fosfodiesterazy typu 5**) [178].
- Wiele leków przeciwpłytkowych i przeciwkrzepliwych wywiera efekty przeciwzapalne, jednak ich ordynacja musi pozostawać w zgodzie z zaleceniami, a stosowanie ich wykraczające poza ścisłe wskazania może narażać pacjentów na powikłania krwotoczne. Dlatego indywidualnie można, rozważając potrzebę

działania przeciwzapalnego i poprawiającego funkcję śródbłonna naczyniowego, rozważyć jedynie zastosowanie leków łagodnie działających przeciwkrzepliwie, które mogą, zgodnie z wytycznymi ESC, umożliwić przedłużenie leczenia przeciwzakrzepowego (**sulodeksyd**) [178, 179], po okresie obligatoryjnego stosowania leków przeciwkrzepliwych, i pomocniczo, przy współistnieniu wielu czynników ryzyka (czynniki ryzyka zakrzepicy, cukrzyca).

5. PACJENT Z CHOROBAŃ NACZYŃ OBWODOWYCH W DOBIE COVID-19 I POST-COVID. REKOMENDACJE TESTÓW, SZCZEPIONIA

Choroba COVID-19 jest spowodowana zakażeniem wywołanym przez koronawirusa typu 2, powodującego ciężki ostry zespół oddechowy (SARS-CoV-2). Po raz pierwszy patogen ten wykryto w grudniu 2019 roku wśród grupy pacjentów zgłaszających się z zapaleniem płuc o nieznannej etiologii w chińskim mieście Wuhan, prowincji Hubei. W dniu 11 marca 2020 roku został

ogłoszony stan pandemii przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), a do końca 2022 roku na całym świecie zgłoszono ponad 650 milionów przypadków, z czego blisko 7 milionów zakończyło się zgonem [180]. W przebiegu COVID-19 współczynnik reprodukcyjności (R_0), który jest liczbą wtórnych zakażeń spowodowanych bezpośrednio przez jedną zakażoną osobę w populacji, w której wszystkie są podatne na infekcję, szacowano początkowo na 2–3, chociaż w przypadku nowych wariantów genetycznych wirusa („Delta” lub „Omicron”) może sięgać on nawet 7–9 (ryc. 14). Podobnie jak inne koronawirusy o potencjale epidemicznym: SARS-CoV-1 i MERS-CoV, SARS-CoV-2 należy do rodzaju *Betacoronavirus* wywodzącego się z rodziny *Coronaviridae*. Jest to wirus, którego materiałem genetycznym jest niesegmentowane, jednoniciowe RNA o polarności dodatniej (+), o długości około 29,9 kb, czemu towarzyszy ogromna różnorodność genomowa [181].

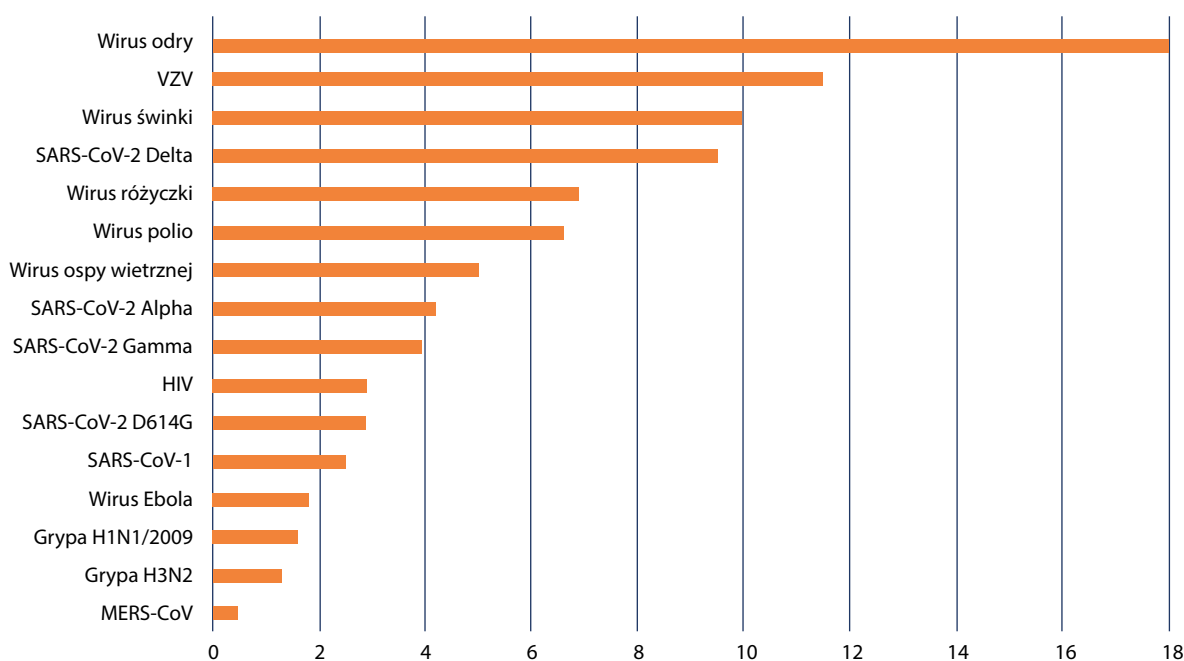
Obraz kliniczny zakażeń SARS-CoV-2 jest niezwykle zmienny. Na podstawie analizy obejmującej 44 672 pacjentów z dodatnimi wynikami COVID-19 w Chinach stwierdzono, że 81% miało łagodne cechy zakażenia dróg oddechowych, 4,7% było w stanie krytycznym (niewydolność oddechowa, wstrząs septyczny i/lub dysfunkcja/niewydolność wielonarządowa), natomiast śmiertelność wyniosła 2,3%. Pacjenci wymagający opieki na oddziałach intensywnej opieki byli zazwyczaj znacznie starsi (mediana wieku 66 lat vs. 51 lat) niż ci, którzy nie wymagali hospitalizacji. Od początku pan-

demii stwierdzano, że zakażenia SARS-CoV-2 często wiążą się z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, czyli uszkodzeniem mięśnia sercowego czy zapaleniem mięśnia sercowego (36% spośród 2736 pacjentów), powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi (25% spośród 81 pacjentów), niewydolnością serca i kardiomiopatią (23% spośród 191 pacjentów), arytmiami (16,7% spośród 138 pacjentów) oraz ostrymi zespołami wieńcowymi (0,96% spośród 4702 pacjentów) [182]. Ponadto powikłania pochorobowe mogą się utrzymywać przez kilka miesięcy po początkowym zakażeniu, w tym, co zostało określone jako zespół long-COVID lub też post-COVID. Wszystko to powoduje, iż osoby z chorobami serca oraz naczyń tętniczych i żylnych znajdują się w grupie szczególnego ryzyka ciężkiego przebiegu i potencjalnych powikłań COVID-19 [183].

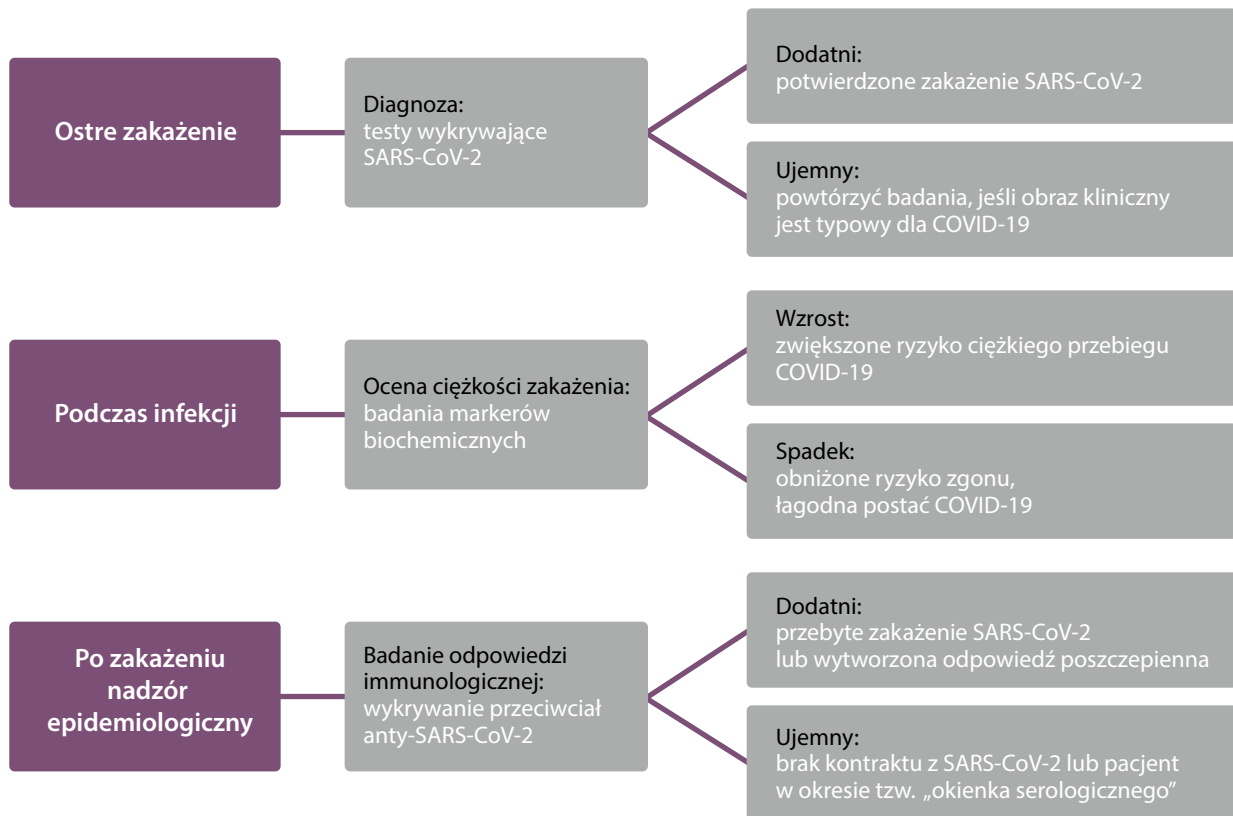
5.1. Diagnostyka zakażeń SARS-CoV-2 i choroby COVID-19

Podjęcie ostrego zakażenia SARS-CoV-2 do początku 2022 roku było diagnozowane przede wszystkim w laboratoriach klinicznych z użyciem testów, które wykrywają obecność wybranych genów nowego koronawirusa i/lub wyselekcjonowanych białek wirusowych (antygenów) (ryc. 15).

Od początku pandemii do chwili obecnej opracowano wiele technik biologii molekularnych, które mogłyby służyć do wykrywania genomu SARS-CoV-2. Najważniejszą z nich, która jednocześnie stanowi



Rycina 14. Wartości współczynnika reprodukcyjności (R_0) dla różnych wirusów



Rycina 15. Zasady diagnostyki COVID-19

swoisty „złoty standard” diagnostyczny, zalecany przez większość krajów, jest reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR, polymerase chain reaction) w czasie rzeczywistym połączona z odwrotną transkrypcją (RT-qPCR, *real-time-quantitative polymerase chain reaction*), ukierunkowana na różne geny koronawirusa. Powodzenie procedury diagnostycznej zależy w dużej mierze od pobrania odpowiednich próbek klinicznych z właściwego miejsca w stosownym momencie infekcji. Wstępne badania dotyczące biodystrybucji SARS-CoV-2 w różnych próbkach pobieranych od pacjentów podczas wybuchu epidemii w Chinach wykazały największe prawdopodobieństwo dodatniego wyniku PCR w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*) (93%), a następnie w płwocinie (72%), wymazach z nosa (63%), wymazach z gardła (32%) oraz próbkach kału (29%). Kolejne badania pozwoliły na stwierdzenie, że próbki wirusa w płwocinie i wymazie z gardła osiągały swój szczyt około 5–6 dni po rozpoczęciu objawów klinicznych [184, 185].

Wraz z rozprzestrzenianiem się pandemii COVID-19 również wzrosło zapotrzebowanie na testy serologiczne służące do wykrywania wirusowych antygenów. Testy serologiczne są dostępne w różnych formatach, z których najpopularniejszymi typami są testy immunochemiczne czy immunoenzymatyczne, chociaż

obecnie najczęściej są wykorzystywane testy immunochromatograficzne ze względu na ich szybkość i łatwość testowania. Na rynku wciąż istnieje niestety tylko ograniczona liczba w pełni certyfikowanych testów służących do wykrywania antygenów SARS-CoV-2. Stosuje się w nich przede wszystkim technikę immunochromatograficzną (LFIA, *lateral flow immunoassay*), ale rzadziej również metody immunoenzymatyczne (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Zasada działania szybkich testów kasetkowych, opierających się na metodzie immunochromatograficznej, polega na naniesieniu na pasek membrany nitrocelulozowej umieszczonej w plastikowej kasetce, na której to membranie są nanoszone specyficzne przeciwciała skierowane przeciwko antygenom koronawirusa SARS-CoV-2. W momencie gdy w badanej próbce obecny jest antygen koronawirusa, powstaje barwny kompleks przeciwciało–antygen SARS-CoV-2–koniugat przeciwciała ze złotem koloidalnym, co powoduje wytworzenie barwnego prążka testowego. Jego brak w strefie testowej świadczy o nieobecności antygenów koronawirusa w badanej próbce. Ekstrakt przemieszcza się dalej wzdłuż płytki i w strefie kontrolnej powoduje wytworzenie prążka kontrolnego C, którego obecność świadczy o prawidłowym wykonaniu testu. Upowszechnienie tak stosunkowo czulej i szybkiej

metody znacząco ułatwiło przesiewowe wykrywanie choroby COVID-19, analogicznie do algorytmów stosowanych w diagnostyce zakażeń wirusami grypy. Znacząco ułatwia ona wykonanie badań przesiewowych w warunkach domowych lub w aptekach; przy czym warto zaznaczyć, że w Polsce nawet dodatnie wyniki uzyskane w ten sposób nie mogą być formalnie zarejestrowane w statystykach zakażeń SARS-CoV-2. Wyraźnie także trzeba podkreślić, że żadne dotychczasowe rekomendacje naukowych towarzystw krajowych czy międzynarodowych NIE ZALECAJĄ oznaczania poziomu przeciwciał anty-SARS-CoV-2. Nie są znane korelaty pomiędzy ich poziomem w surowicy a wartością ochronną przed zakażeniem koronawirusem. Z tego też powodu są one wyłącznie wyznacznikiem styczności z SARS-CoV-2 i nie mają formalnego znaczenia diagnostycznego [186].

5.2. Szczepionki i szczepienia przeciwko COVID-19

Biorąc pod uwagę znaczenie choroby COVID-19 dla zdrowia publicznego oraz tempo zakażeń SARS-CoV-2 na całym świecie, zaistniała pilna potrzeba opracowania szczepionek oraz specyficznych leków przeciwko SARS-CoV-2. Z poprzednich badań nad koronawirusami o potencjale epidemicznym, jak SARS-CoV-1 i MERS-CoV, wiadomo, że białko S (*spike protein*), znajdujące się na „kolcach” występujących na powierzchni wirusa stanowi bardzo dobry cel dla potencjalnych szczepionek [186]. U koronawirusów SARS-CoV-1 i SARS-CoV-2 białko to oddziałuje z receptorem ACE2, a przeciwciała skierowane przeciwko białku S mogą zakłócać to wiązanie, neutralizując w ten sposób wirusa. Opierając się na wiedzy dotyczącej zakażeń SARS-CoV-1, opracowano i przetestowano kilka szczepionek na modelach zwierzęcych, w tym preparaty oparte na rekombinowanym białku S, szczepionki atenuowane i całkowicie inaktywowane oraz szczepionki wektorowe i mRNA (ryc. 16).

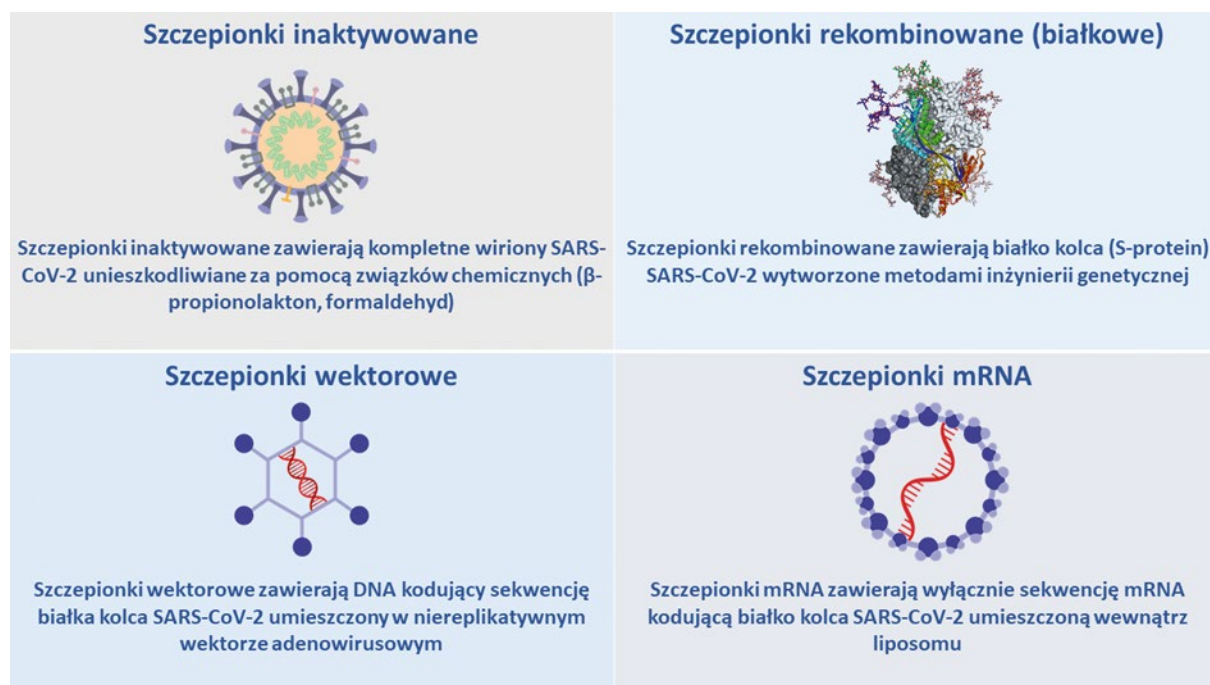
Według stanu na koniec 2022 roku na terenie Unii Europejskiej jest zarejestrowanych 6 różnych szczepionek przeciwko COVID-19, o różnej skuteczności i mechanizmie działania (tab. 13).

Ponieważ starsze osoby oraz pacjenci z chorobami współistniejącymi ciężiej przechodzą COVID-19, niezwykle ważne jest, aby szczepionki chroniły zwłaszcza ten segment populacji. Niestety, seniorzy zwykle słabiej reagują na szczepienia z powodu starzenia się układu immunologicznego, co w wyniku obserwacji klinicznych oraz pojawiania się kolejnych wariantów genetycznych SARS-CoV-2 wymusiło podawanie kolejnych dawek szczepionek przypominających — tzw. „boosterów” — w tej grupie wiekowej.

Cechą charakterystyczną dla SARS-CoV-2 jest jego wysoka zmienność genetyczna, skutkująca powstawaniem ogromnej liczby mutacji, które otrzymują własne nazwy. Wyróżniają je przede wszystkim zmiany sekwencji genetycznej kodującej białko S, a dokładniej jego miejsca wiążącego receptor, czyli najważniejszego regionu determinującego seroneutralizację. Mutacje te są niezwykle niepokojące, ponieważ mogą utrudniać rozpoznawanie antygeny SARS-CoV-2 przez przeciwciała powstające w wyniku zaszczepienia [187]. Spowodowało to znaczące obniżenie skuteczności pierwotnych wariantów szczepionek firmy AstraZeneca i Johnson&Johnson oraz wymusiło „uaktualnienie” preparatów mRNA firm Pfizer/BioNTech i Moderna o aktualne sub-warianty genetyczne BA.1 i BA.4/BA.5 linii Omicron. Zgodnie z komunikatem Ministerstwa Zdrowia od 16 września 2022 roku szczepienia drugą dawką przypominającą są wykonywane szczepionką mRNA o zaktualizowanym składzie dla wariantu Omicron. Szczepionki dostosowane do wariantu Omicron są rekomendowane i mogą być stosowane jako dawki przypominające u osób, które ukończyły 12 rok życia z zachowaniem co najmniej 3-miesięcznego odstępu od szczepienia podstawowego lub podania dawki przypominającej [188].


5.3. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniach przeciwko COVID-19

Wdrożenie na całym świecie powszechnych szczepień przeciwko COVID-19, zwłaszcza nowatorskimi preparatami mRNA oraz szczepionkami wektorowymi, spowodowało dyskusję na temat ich potencjalnych objawów niepożądanych. Nadmierny rozgłos uzyskały w pierwszej połowie 2021 roku potencjalne powikłania zakrzepowo-zatorowe po podawaniu szczepionek wektorowych. Są one niezwykle rzadkie, a ich mechanizm jest bardzo podobny do mechanizmu małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*). Z uwagi na brak historii przyjmowania heparyny u pacjentów, u których wystąpiło to zjawisko, nowe powikłanie nazwano immunologiczną zakrzepicą z trombocytopenią indukowaną szczepionką (VITT, *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*). Jego mechanizm jest podobny — tak jak w HIT występuje również łączenie się heparyny z czynnikiem płytkowym 4 (PF4) i wzrost aktywności zakrzepowej, jednak w tym przypadku czynnikiem indukującym nie jest heparyna. Ponieważ zjawisko VITT jest nowe, wciąż nie wiadomo, co jest jego przyczyną i dlaczego występuje częściej u osób przed 60. rokiem życia, a zwłaszcza u kobiet [188]. Wykazano także nieznacznie zwiększone ryzyko małopłytkowości po szczepieniu preparatem Vaxzevria, gdzie współczynnik zachorowalności wyniósł



Rycina 16. Rodzaje szczepionek przeciwko COVID-19

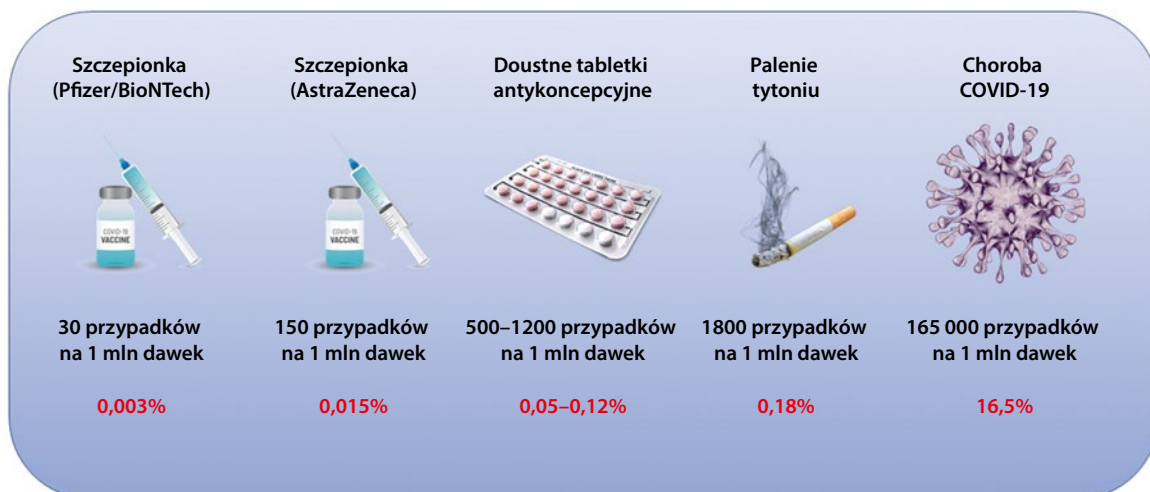
Tabela 13. Szczepionki przeciwko COVID-19 zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej (stan wiedzy na 06.12.2022 r.)

	Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	Spikevax (Moderna)	Vaxzevria (AstraZeneca)	COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen)	Nuvaxovid (Novavax)	Valneva COVID-19 Vaccine (Valneva)
Mechanizm działania	Szczepionka mRNA	Szczepionka mRNA	Szczepionka wektorowa oparta na niereplikatywnym adenowirusie zwierzęcym	Szczepionka wektorowa oparta na niereplikatywnym adenowirusie ludzkim	Szczepionka rekombinowana, podjednostkowa	Szczepionka inaktywowana
Grupy wiekowe (wg ChPL)	Od 6 m.ż.	Od 6 m.ż.	Od 18 r.ż.	Od 18 r.ż.	Od 18 r.ż.	18–50 r.ż.
Liczba dawek	2	2	2	1 (2?)	2	2
Odstęp między dawkami (wg ChPL)	21 dni	28 dni	4–12 tygodni	–	21 dni	28 dni
Skuteczność ochrony przed hospitalizacją z powodu COVID-19	63–96% (w zależności od wariantu wirusa)	69–94% (w zależności od wariantu wirusa)	42–83% (w zależności od wariantu wirusa)	~77% (w zależności od wariantu wirusa)	61–89% (w zależności od wariantu wirusa)	55–86% (w zależności od wariantu wirusa)

I,33. Jednak w tej samej populacji ryzyko większości z tych zdarzeń było znacznie wyższe i przedłużone po samym zakażeniu SARS-CoV-2 niż w wyniku szczepienia (ryc. 17).

W drugiej połowie 2021 roku pojawiły się doniesienia o sporadycznych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego czy zapaleniu osierdzia, jako efekcie

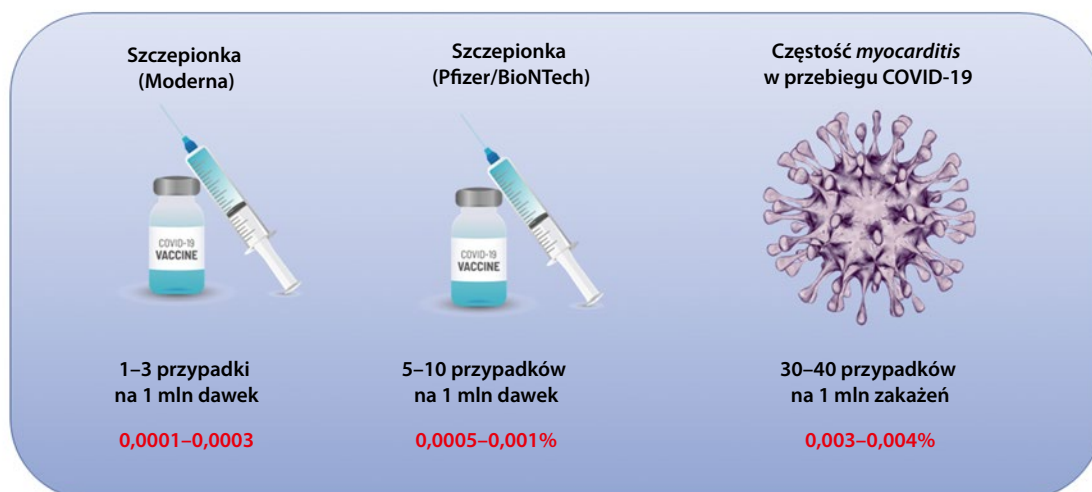
ubocznym szczepionek przeciw COVID-19 opartych na technologii mRNA, a zjawisku występującym szczególnie u młodych mężczyzn po podaniu drugiej dawki szczepionki. Jednak, jak wykazały wyniki dalszych badań, częstość występowania ostrego zapalenia mięśnia sercowego/zapalenia osierdzia po szczepieniach przeciwko COVID-19 jest niezwykle niska i wynosi



Rycina 17. Częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych po szczepieniu przeciwko COVID-19 w porównaniu z innymi grupami populacyjnymi

2–20 na 100 000 osób zaszczepionych, natomiast bezwzględna liczba przypadków zapalenia mięśnia sercowego wynosi 1–10 na milion po szczepieniu przeciwko COVID-19 w porównaniu z 40 na milion po zakażeniu SARS-CoV-2 (ryc. 18). Pacjenci zgłaszają się do lekarza z bólem w klatce piersiowej, dusznością i gorączką. Większość z nich ma podwyższoną aktywność enzymów sercowych i uniesienie odcinka ST w elektrokardiogramie. Notowane stany zapalne serca, związane ze

szczepionkami przeciwko COVID-19, są w większości przypadków przejściowe i samoograniczające się. Zastanawiające jest to, że praktycznie nie obserwuje się ich po podawaniu pierwszej czy drugiej dawki przypominającej. Tak więc szczepienia przeciwko COVID-19 są zalecane we wszystkich grupach wiekowych ze względu na ogólne korzyści zapobiegania hospitalizacji i ciężkim następstwom zakażeń SARS-CoV-2 [189].



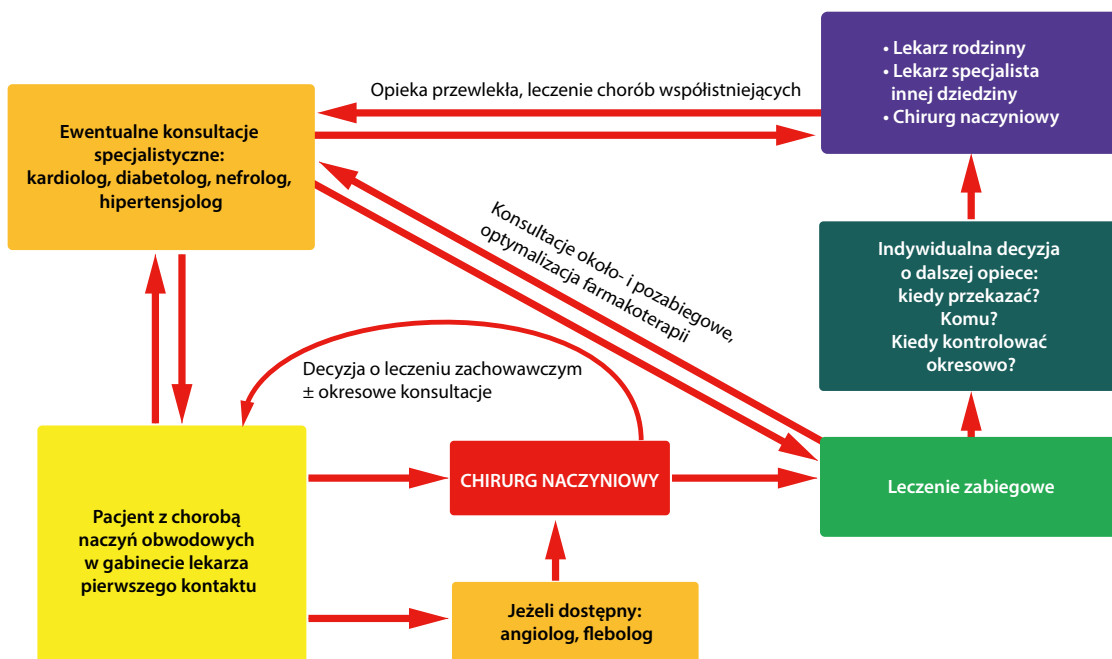
Rycina 18. Częstość przypadków zapalenia mięśnia sercowego po szczepieniach szczepionkami przeciwko SARS-CoV-2

5.4. Podsumowanie

Ogromna liczba zakażeń SARS-CoV-2 na całym świecie oraz pojawiające się kolejne warianty genetyczne koronawirusa powodują, że szczepienia przeciwko COVID-19 powinny być powszechnie wykorzystywane, zwłaszcza w grupach osób z chorobami współistniejącymi. Dopóki nie dysponujemy w Polsce powszechnym dostępem do refundowanych doustnych leków prze-

ciwirusowych, które moglibyśmy wykorzystywać w terapii zakażeń SARS-CoV-2, aktualne szczepienia wciąż pozostają najlepszym sposobem kontroli pandemii COVID-19.

6. Model zintegrowanej opieki nad pacjentem z chorobami naczyń obwodowych (ryc. 19)



Rycina 19. Model zintegrowanej opieki nad pacjentem z chorobami naczyń obwodowych — najczęstsza optymalna ŚCIEŻKA PACJENTA (schemat należy czytać kolorami — od „żółtego” do „fioletowego”; decyzje indywidualizować)

Piśmiennictwo

- Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2214–2225, doi: [10.1111/jth.15808](https://doi.org/10.1111/jth.15808), indexed in Pubmed: [35906716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906716/).
- Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 866113, doi: [10.3389/fcvm.2022.866113](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.866113), indexed in Pubmed: [35647070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35647070/).
- Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6), doi: [10.3390/ijms23063346](https://doi.org/10.3390/ijms23063346), indexed in Pubmed: [35328769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328769/).
- Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The endothelial glyco-calyx: a possible therapeutic target in cardiovascular disorders. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 897087, doi: [10.3389/fcvm.2022.897087](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897087), indexed in Pubmed: [35647072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35647072/).
- Mitra R, O'Neil GL, Harding IC, et al. Glycocalyx in atherosclerosis-relevant endothelium function and as a therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19(12): 63, doi: [10.1007/s11883-017-0691-9](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0691-9), indexed in Pubmed: [29127504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29127504/).
- Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest.* 2005; 85(1): 9–23, doi: [10.1038/labinvest.3700215](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700215), indexed in Pubmed: [15568038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15568038/).
- Banerjee S, Mwangi J, Stanley T, et al. Regeneration and assessment of the endothelial glycocalyx to address cardiovascular disease. *Industrial & Engineering Chemistry Research.* 2021; 60(48): 17328–17347, doi: [10.1021/acs.iecr.1c03074](https://doi.org/10.1021/acs.iecr.1c03074).

8. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS). Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 58(1S): S1–S109.e33, doi: [10.1016/j.ejvs.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006), indexed in Pubmed: [31182334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182334/).
9. Cao P, Eckstein HH, De Rango P, et al. Chapter II: Diagnostic methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 42 Suppl 2: S13–S32, doi: [10.1016/S1078-5884\(11\)60010-5](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(11)60010-5), indexed in Pubmed: [22172470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172470/).
10. Dabrh AA, Steffen M, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015; 62(6): 1642–1651.e3, doi: [10.1016/j.jvs.2015.07.065](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.065), indexed in Pubmed: [26391460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391460/).
11. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(1): CD001800–12, doi: [10.1002/14651858.CD001800.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3), indexed in Pubmed: [26730878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26730878/).
12. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta.* 2011; 412(17–18): 1493–1514, doi: [10.1016/j.cca.2011.04.038](https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.04.038), indexed in Pubmed: [21575619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575619/).
13. Iftikhar O, Oliveros K, Tafur AJ, et al. Prevention of femoropopliteal in-stent restenosis with cilostazol: a meta-analysis. *Angiology.* 2016; 67(6): 549–555, doi: [10.1177/0003319715604768](https://doi.org/10.1177/0003319715604768), indexed in Pubmed: [26390878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26390878/).
14. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation.* 2013; 127(23): 2307–2315, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711), indexed in Pubmed: [23652861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652861/).
15. Miyashita Y, Saito S, Miyamoto A, et al. Cilostazol increases skin perfusion pressure in severely ischemic limbs. *Angiology.* 2011; 62(1): 15–17, doi: [10.1177/0003319710371619](https://doi.org/10.1177/0003319710371619), indexed in Pubmed: [20504836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20504836/).
16. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, doi: [10.1002/14651858.cd003748.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd003748.pub4), indexed in Pubmed: [25358850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358850/).
17. Soga Y, Iida O, Hirano K, et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011; 54(6): 1659–1667, doi: [10.1016/j.jvs.2011.06.024](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.06.024), indexed in Pubmed: [21872419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872419/).
18. Soga Y, Takahara M, Iida O, et al. Efficacy of Cilostazol for Below-the-Knee Artery Disease after Balloon Angioplasty in Patients with Severe Limb Ischemia (CABBAGE Trial). *Ann Vasc Surg.* 2017; 45: 22–28, doi: [10.1016/j.avsg.2017.05.029](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.05.029), indexed in Pubmed: [28600024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600024/).
19. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(19): 2411–2420, doi: [10.1001/jama.288.19.2411](https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2411), indexed in Pubmed: [12435254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435254/).
20. Smith FB, Bradbury A, Fowkes G, et al. Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2012(2): CD002070, doi: [10.1002/14651858.CD002070](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002070), indexed in Pubmed: [10796677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796677/).
21. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(8): 1567–1572, doi: [10.1016/j.jacc.2006.03.067](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.067), indexed in Pubmed: [17045889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045889/).
22. Piaggese A, Abbruzzese L, Mattaliano C, et al. Sulodexide as adjunctive therapy in diabetic foot patients with critical limb ischemia treated with percutaneous transluminal angioplasty. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014; 13(2): 103–109, doi: [10.1177/1534734614534442](https://doi.org/10.1177/1534734614534442), indexed in Pubmed: [24861092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24861092/).
23. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1): CD006544, doi: [10.1002/14651858.CD006544.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006544.pub2), indexed in Pubmed: [20091595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091595/).
24. Vietto V, Franco JVa, Saenz V, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1(1): CD006544, doi: [10.1002/14651858.CD006544.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006544.pub3), indexed in Pubmed: [29318581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318581/).
25. Knefel G, et al. Podstawy hiperbarycznej terapii tlenowej: Leczenie Ran. 2006; T3 z.; 3: 83–93.
26. Szymańska B, Knefel G, Kawecki M. Kliniczne aspekty hiperbaryi tlenowej. *Wiadomości Lekarskie* 2006; LIX: 1–2.
27. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2015(4): CD004123, doi: [10.1002/14651858.CD004123.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004123.pub3), indexed in Pubmed: [22513920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513920/).
28. Löndahl M, Fagher K, Katzman P. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of diabetic foot disease? *Curr Diab Rep.* 2011; 11(4): 285–293, doi: [10.1007/s11892-011-0194-y](https://doi.org/10.1007/s11892-011-0194-y), indexed in Pubmed: [21534014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21534014/).
29. Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25(6): 513–518, doi: [10.1053/ejvs.2002.1911](https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1911), indexed in Pubmed: [12787692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12787692/).
30. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care.* 1996; 19(12): 1338–1343, doi: [10.2337/diacare.19.12.1338](https://doi.org/10.2337/diacare.19.12.1338), indexed in Pubmed: [8941460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8941460/).
31. Murad M, Altayar O, Bennett M, et al. Using GRADE for evaluating the quality of evidence in hyperbaric oxygen therapy clarifies evidence limitations. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67(1): 65–72, doi: [10.1016/j.jclinepi.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.08.004), indexed in Pubmed: [24189086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24189086/).
32. Baumgartner I, Chronos N, Comerota A, et al. Local gene transfer and expression following intramuscular administration of FGF-1 plasmid DNA in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther.* 2009; 17(5): 914–921, doi: [10.1038/mt.2009.24](https://doi.org/10.1038/mt.2009.24), indexed in Pubmed: [19240689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19240689/).
33. Darling J, McCallum J, Curran T, et al. RR20. Consequences of Failed Tibial Endovascular Intervention. *J Vasc Surg.* 2014; 59(6), doi: [10.1016/j.jvs.2014.03.223](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.223).

34. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, et al. TAMARIS Committees and Investigators. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011; 377(9781): 1929–1937, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60394-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60394-2), indexed in Pubmed: [21621834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621834/).
35. Powell RJ, Marston WA, Berceci SA, et al. Cellular therapy with lxmylecel-T to treat critical limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther*. 2012; 20(6): 1280–1286, doi: [10.1038/mt.2012.52](https://doi.org/10.1038/mt.2012.52), indexed in Pubmed: [22453769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453769/).
36. Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2008; 118(1): 58–65, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727347](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727347), indexed in Pubmed: [18559703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559703/).
37. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther*. 2010; 17(9): 1152–1161, doi: [10.1038/gt.2010.51](https://doi.org/10.1038/gt.2010.51), indexed in Pubmed: [20393508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393508/).
38. Murphy M, Ross C, Kibbe M, et al. Administration of autologous bone marrow cells for limb salvage in patients with critical limb ischemia: results of the multi-center phase III MOBILE trial. New Orleans, La: American Heart Association Scientific Sessions. 2016.
39. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011; 53(6): 1565–1567.e1, doi: [10.1016/j.jvs.2011.01.074](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.074), indexed in Pubmed: [21514773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514773/).
40. Losordo D, Kibbe M, Mendelsohn F, et al. A Randomized, Controlled Pilot Study of Autologous CD34+ Cell Therapy for Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5(6): 821–830, doi: [10.1161/circinterventions.112.968321](https://doi.org/10.1161/circinterventions.112.968321), indexed in Pubmed: [23192920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192920/).
41. Pignon B, Sevestre MA, Kanagaratnam L, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation and its impact on the outcome of patients with critical limb ischemia- results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ J*. 2017; 81(11): 1713–1720, doi: [10.1253/circj.CJ-17-0045](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0045), indexed in Pubmed: [28603176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603176/).
42. lafrati MD, Hallett JW, Geils G, et al. Early results and lessons learned from a multicenter, randomized, double-blind trial of bone marrow aspirate concentrate in critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011; 54(6): 1650–1658, doi: [10.1016/j.jvs.2011.06.118](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.06.118), indexed in Pubmed: [22019148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019148/).
43. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens REG, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial. *Circulation*. 2015; 131(10): 851–860, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012913](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012913), indexed in Pubmed: [25567765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567765/).
44. Cook AW, Oygur A, Baggenstos P, et al. Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med*. 1976; 76(3): 366–368, indexed in Pubmed: [1062688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1062688/).
45. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019; 48(Suppl 102): 1–79, doi: [10.1024/0301-1526/a000834](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000834), indexed in Pubmed: [31789115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31789115/).
46. Zaag ESv, Legemate DA, Prins MH, et al. Angioplasty or Bypass for Superficial Femoral Artery Disease? A Randomised Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 28(2): 132–137, doi: [10.1016/j.ejvs.2004.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.04.003), indexed in Pubmed: [15234692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15234692/).
47. Chiu KWH, Davies RSM, Nightingale PG, et al. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 39(4): 460–471, doi: [10.1016/j.ejvs.2009.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.12.014), indexed in Pubmed: [20303805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303805/).
48. Bredahl K, Jensen LP, Schroeder TV, et al. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2015; 62(1): 75–82, doi: [10.1016/j.jvs.2015.02.025](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.02.025), indexed in Pubmed: [26115920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115920/).
49. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Kardiol Pol*. 2017; 75(11): 1065–1160, doi: [10.5603/KP.2017.0216](https://doi.org/10.5603/KP.2017.0216), indexed in Pubmed: [29589371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589371/).
50. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, et al. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2016; 63(1): 244–53.e11, doi: [10.1016/j.jvs.2015.07.068](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.068), indexed in Pubmed: [26372187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372187/).
51. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of alternate autologous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg*. 2005; 42(3): 449–455, doi: [10.1016/j.jvs.2005.05.031](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.05.031), indexed in Pubmed: [16171586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16171586/).
52. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015; 61(3 Suppl): 2S–41S, doi: [10.1016/j.jvs.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009), indexed in Pubmed: [25638515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638515/).
53. Kontopodis N, Lioudaki S, Chronis C, et al. The Use of the profunda femoral artery as the sole target vessel to bypass aortoiliac disease in patients with critical limb ischemia and concomitant unreconstructable infrainguinal disease. *Ann Vasc Surg*. 2018; 48: 45–52, doi: [10.1016/j.avsg.2017.10.011](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.10.011), indexed in Pubmed: [29217446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217446/).
54. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg*. 2013; 57(1): 242–253, doi: [10.1016/j.jvs.2012.07.038](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.07.038), indexed in Pubmed: [23159476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159476/).
55. Okuno S, Iida O, Iida T, et al. Comparison of clinical outcomes between endovascular therapy with self-expandable nitinol stent and femoral-popliteal bypass for Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II C and D Femoropopliteal Lesions. *Ann Vasc Surg*. 2019; 57: 137–143, doi: [10.1016/j.avsg.2018.09.024](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.09.024), indexed in Pubmed: [30500627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500627/).
56. Sanni A, Hamid A, Dunning J. Is sympathectomy of benefit in critical leg ischaemia not amenable to revascularisation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005; 4(5): 478–483, doi: [10.1510/icvts.2005.115410](https://doi.org/10.1510/icvts.2005.115410), indexed in Pubmed: [17670461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17670461/).

57. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141(6): 421–431, doi: [10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007), indexed in Pubmed: [15381515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15381515/).
58. Karam J, Shepard A, Rubinfeld I. Predictors of operative mortality following major lower extremity amputations using the National Surgical Quality Improvement Program public use data. *J Vasc Surg.* 2013; 58(5): 1276–1282, doi: [10.1016/j.jvs.2013.05.026](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.05.026), indexed in Pubmed: [23830311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830311/).
59. Ali MM, Loretz L, Shea A, et al. A contemporary comparative analysis of immediate postoperative prosthesis placement following below-knee amputation. *Ann Vasc Surg.* 2013; 27(8): 1146–1153, doi: [10.1016/j.avsg.2012.10.031](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.10.031), indexed in Pubmed: [23972636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972636/).
60. Setacci C, de Donato G, Teraa M, et al. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 42 Suppl 2: S43–S59, doi: [10.1016/S1078-5884\(11\)60014-2](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(11)60014-2), indexed in Pubmed: [22172473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172473/).
61. Zlatanovic P, Mahmoud AA, Cinara I, et al. Comparison of long term outcomes after endovascular treatment versus bypass surgery in chronic limb threatening ischaemia patients with long femoropopliteal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 61(2): 258–269, doi: [10.1016/j.ejvs.2020.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.11.009), indexed in Pubmed: [33334672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334672/).
62. Goode SD, Cleveland TJ, Gaines PA, et al. STAG trial collaborators. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg.* 2013; 100(9): 1148–1153, doi: [10.1002/bjs.9197](https://doi.org/10.1002/bjs.9197), indexed in Pubmed: [23842828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842828/).
63. Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, et al. Editor's choiced first results of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation (CERAB) technique for aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50(5): 638–647, doi: [10.1016/j.ejvs.2015.06.112](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.06.112), indexed in Pubmed: [26343310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343310/).
64. Aihara H, Soga Y, Mii S, et al. RECANALISE Registry Investigators. Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease. *Circ J.* 2014; 78(2): 457–464, doi: [10.1253/circj.cj-13-1147](https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-1147), indexed in Pubmed: [24292129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292129/).
65. Kaspis C, Henke PK, Chetcuti SJ, et al. Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009; 30(1): 44–55, doi: [10.1093/eurheartj/ehn514](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn514), indexed in Pubmed: [19028778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19028778/).
66. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* ;39(9):763-816. 2018; 39(9): 763–816, doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095), indexed in Pubmed: [28886620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/).
67. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. Correction to: 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(12): 791–792, doi: [10.1161/cir.0000000000000502](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000502), indexed in Pubmed: [28320816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320816/).
68. Lane R, Ellis B, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7): CD000990, doi: [10.1002/14651858.CD000990.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000990.pub3), indexed in Pubmed: [25037027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037027/).
69. Pasek J, Cieślak G, Sieroń A. Combined therapy in the treatment of mixed etiology leg ulcer – case report. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; Volume 14: 1915–1921, doi: [10.2147/tcrm.s176321](https://doi.org/10.2147/tcrm.s176321), indexed in Pubmed: [30349270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349270/).
70. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018; 37(3): 181–254, doi: [10.23736/S0392-9590.18.03999-8](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8), indexed in Pubmed: [29871479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871479/).
71. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(5): 488–498, doi: [10.1056/NEJMra055289](https://doi.org/10.1056/NEJMra055289), indexed in Pubmed: [16885552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885552/).
72. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6), doi: [10.3390/ijms19061669](https://doi.org/10.3390/ijms19061669), indexed in Pubmed: [29874834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874834/).
73. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41(1): 117–125, doi: [10.1016/j.ejvs.2010.09.025](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.025), indexed in Pubmed: [21126890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126890/).
74. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. 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(2): 184–267, doi: [10.1016/j.ejvs.2021.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024), indexed in Pubmed: [35027279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027279/).
75. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018; 46: 380–393, doi: [10.1016/j.avsg.2017.06.131](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131), indexed in Pubmed: [28688874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688874/).
76. Kamel M. Pathophysiology of edema in patients with chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2020; 27(1): 3–10.
77. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel Plus.* 2021; 5, doi: [10.20517/2574-1209.2021.16](https://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.16), indexed in Pubmed: [34250453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250453/).
78. Rautio T, Perälä J, Biancari F, et al. Accuracy of hand-held Doppler in planning the operation for primary varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 24(5): 450–455, doi: [10.1053/ejvs.2002.1734](https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1734), indexed in Pubmed: [12435347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435347/).
79. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg.* 2003; 38(4): 793–798, doi: [10.1016/s0741-5214\(03\)00424-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00424-5), indexed in Pubmed: [14560232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14560232/).
80. Mendoza E, Blättler W, Amsler F. Great saphenous vein diameter at the saphenofemoral junction and proximal thigh as parameters of venous disease class. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*

- 2013; 45(1): 76–83, doi: [10.1016/j.ejvs.2012.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.10.014), indexed in Pubmed: [23219416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219416/).
81. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs-UIP consensus document. Part I. Basic principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31(1): 83–92, doi: [10.1016/j.ejvs.2005.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.07.019), indexed in Pubmed: [16226898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16226898/).
 82. Arnoldussen CW, de Graaf R, Wittens CHA, et al. Value of magnetic resonance venography and computed tomographic venography in lower extremity chronic venous disease. *Phlebology.* 2013; 28 Suppl 1: 169–175, doi: [10.1177/0268355513477785](https://doi.org/10.1177/0268355513477785), indexed in Pubmed: [23482555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482555/).
 83. Uhl JF. Three-dimensional modelling of the venous system by direct multislice helical computed tomography venography: technique, indications and results. *Phlebology.* 2012; 27(6): 270–288, doi: [10.1258/phleb.2012.012J07](https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012J07), indexed in Pubmed: [23155152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23155152/).
 84. Helyar VG, Gupta Y, Blakeway L, et al. Depiction of lower limb venous anatomy in patients undergoing interventional deep venous reconstruction-the role of balanced steady state free precession MRI. *Br J Radiol.* 2018; 91(1082): 20170005, doi: [10.1259/bjr.20170005](https://doi.org/10.1259/bjr.20170005), indexed in Pubmed: [29076743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076743/).
 85. Kakkos SK, Timpilis M, Patrinos P, et al. Acute effects of graduated elastic compression stockings in patients with symptomatic varicose veins: a randomised double blind placebo controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55(1): 118–125, doi: [10.1016/j.ejvs.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.10.004), indexed in Pubmed: [29129457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129457/).
 86. Mosti G, Cavezzi A, Partsch H, et al. Adjustable velcro compression devices are more effective than inelastic bandages in reducing venous edema in the initial treatment phase: a randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50(3): 368–374, doi: [10.1016/j.ejvs.2015.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.014), indexed in Pubmed: [26160211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160211/).
 87. Mosti G, Partsch H. Bandages or Double Stockings for the Initial Therapy of venous oedema? A randomized, controlled pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 46(1): 142–148, doi: [10.1016/j.ejvs.2013.04.015](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.04.015), indexed in Pubmed: [23683393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683393/).
 88. Mosti G, Picerni P, Partsch H. Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema. *Phlebology: The Journal of Venous Disease.* 2011; 27(6): 289–296, doi: [10.1258/phleb.2011.011038](https://doi.org/10.1258/phleb.2011.011038), indexed in Pubmed: [22090466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090466/).
 89. Mosti G, Partsch H. Occupational leg oedema is more reduced by antigraduated than by graduated stockings. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 45(5): 523–527, doi: [10.1016/j.ejvs.2013.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.01.032), indexed in Pubmed: [23433949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433949/).
 90. Mosti G, Partsch H. Improvement of venous pumping function by double progressive compression stockings: higher pressure over the calf is more important than a graduated pressure profile. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 47(5): 545–549, doi: [10.1016/j.ejvs.2014.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.01.006), indexed in Pubmed: [24524814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24524814/).
 91. Ayala Á, Guerra JD, Ulloa JH, et al. Compliance with compression therapy in primary chronic venous disease: Results from a tropical country. *Phlebology.* 2019; 34(4): 272–277, doi: [10.1177/0268355518798153](https://doi.org/10.1177/0268355518798153), indexed in Pubmed: [30189813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189813/).
 92. Buset CS, Fleischer J, Kluge R, et al. Compression stocking with 100% donning and doffing success: an open label randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 61(1): 137–144, doi: [10.1016/j.ejvs.2020.09.027](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.027), indexed in Pubmed: [33129680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129680/).
 93. Kankam HKN, Lim CS, Fiorentino F, et al. A summation analysis of compliance and complications of compression hosiery for patients with chronic venous disease or post-thrombotic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55(3): 406–416, doi: [10.1016/j.ejvs.2017.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.11.025), indexed in Pubmed: [29329662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29329662/).
 94. Lurie F, Schwartz M. Patient-centered outcomes of a dual action pneumatic compression device in comparison to compression stockings for patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017; 5(5): 699–706.e1, doi: [10.1016/j.jvsv.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.06.003), indexed in Pubmed: [28818225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818225/).
 95. Riebe H, Korschake W, Haase H, et al. Advantages and disadvantages of graduated and inverse graduated compression hosiery in patients with chronic venous insufficiency and healthy volunteers: A prospective, mono-centric, blinded, open randomised, controlled and cross-over trial. *Phlebology.* 2018; 33(1): 14–26, doi: [10.1177/0268355516682885](https://doi.org/10.1177/0268355516682885), indexed in Pubmed: [27932625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932625/).
 96. Sippel K, Seifert B, Hafner J. Donning devices (foot slips and frames) enable elderly people with severe chronic venous insufficiency to put on compression stockings. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 49(2): 221–229, doi: [10.1016/j.ejvs.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.11.005), indexed in Pubmed: [25579875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579875/).
 97. Uhl JF, Benigni JP, Chahim M, et al. Prospective randomized controlled study of patient compliance in using a compression stocking: Importance of recommendations of the practitioner as a factor for better compliance. *Phlebology.* 2018; 33(1): 36–43, doi: [10.1177/0268355516682886](https://doi.org/10.1177/0268355516682886), indexed in Pubmed: [27940899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940899/).
 98. Palfreyman SJ, Michaels JA. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology.* 2009; 24 Suppl 1: 13–33, doi: [10.1258/phleb.2009.09s003](https://doi.org/10.1258/phleb.2009.09s003), indexed in Pubmed: [19307438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307438/).
 99. Frulla M, Marchiori A, Sartor D, et al. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2017; 93(01): 183–185, doi: [10.1055/s-0037-1616166](https://doi.org/10.1055/s-0037-1616166).
 100. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med.* 2001; 161(17): 2105–2109, doi: [10.1001/archinte.161.17.2105](https://doi.org/10.1001/archinte.161.17.2105), indexed in Pubmed: [11570939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11570939/).
 101. Vandongen YK, Stacey MC. Graduated compression elastic stockings reduce lipodermatosclerosis and ulcer recurrence. *Phlebology.* 2000; 15(1): 33–37, doi: [10.1007/s005230070035](https://doi.org/10.1007/s005230070035).
 102. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol.* 2012; 31(4): 310–315, indexed in Pubmed: [22801396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801396/).
 103. Benigni JP, Uhl JF, Balet F, et al. Evaluation of three different devices to reduce stasis edema in poorly mobile nursing home patients. *Int Angiol.* 2018; 37(4): 322–326, doi: [10.23736/S0392-9590.18.03928-7](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03928-7), indexed in Pubmed: [29521485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521485/).
 104. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Simancas-Racines D, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11(11): CD003229, doi: [10.1002/14651858.CD003229.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229.pub4), indexed in Pubmed: [33141449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141449/).
 105. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Databa-*

- se Syst Rev. 2016; 4(4): CD003229, doi: [10.1002/14651858.CD003229.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229.pub3), indexed in Pubmed: [27048768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048768/).
106. Williams KJ, Ravikumar R, Gaweesh AS, et al. A review of the evidence to support neuromuscular electrical stimulation in the prevention and management of venous disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906: 377–386, doi: [10.1007/5584_2016_128](https://doi.org/10.1007/5584_2016_128), indexed in Pubmed: [27620314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27620314/).
 107. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. 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(2): 184–267, doi: [10.1016/j.ejvs.2021.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024), indexed in Pubmed: [35027279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027279/).
 108. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol.* 2020; 39(3): 175–240, doi: [10.23736/S0392-9590.20.04388-6](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04388-6), indexed in Pubmed: [32214074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214074/).
 109. Krasiński Z, Błaszak J, Begier-Krasińska B. Wazoprotekcja układu naczyniowego w świetle aktualnych rekomendacji. *Lekarz POZ.* 2022; 4: 297–302.
 110. Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018; 37(2): 143–154, doi: [10.23736/S0392-9590.18.03975-5](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5), indexed in Pubmed: [29385792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385792/).
 111. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, 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(6): 678–737, doi: [10.1016/j.ejvs.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007), indexed in Pubmed: [25920631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920631/).
 112. Biemans A, Kockaert M, Akkersdijk G, et al. Comparing endovenous laser ablation, foam sclerotherapy, and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *J Vasc Surg.* 2013; 58(3): 727–734.e1, doi: [10.1016/j.jvs.2012.12.074](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.12.074), indexed in Pubmed: [23769603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769603/).
 113. Eklof Bo, Perrin M, Delis KT, et al. American Venous Forum, European Venous Forum, International Union of Phlebology, American College of Phlebology, International Union of Angiology. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009; 49(2): 498–501, doi: [10.1016/j.jvs.2008.09.014](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.09.014), indexed in Pubmed: [19216970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19216970/).
 114. Mendes-Pinto D, Bastianetto P, et al. Cavalcanti Bragalyra L. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein comparing 1920-nm and 1470-nm diode laser. *Int Angiol.* 2016; 35: 599–604, indexed in Pubmed: [26418143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418143/).
 115. van den Bos RR, Malskat WSJ, De Maeseneer MGR, et al. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus steam ablation (LAST trial) for great saphenous varicose veins. *Br J Surg.* 2014; 101(9): 1077–1083, doi: [10.1002/bjs.9580](https://doi.org/10.1002/bjs.9580), indexed in Pubmed: [24981585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981585/).
 116. Proebstle T, Alm J, Dimitri S, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3(1): 2–7, doi: [10.1016/j.jvsv.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.001), indexed in Pubmed: [26993674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993674/).
 117. Milleret R, Huot L, Nicolini P, et al. Great saphenous vein ablation with steam injection: results of a multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 45(4): 391–396, doi: [10.1016/j.ejvs.2013.01.027](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.01.027), indexed in Pubmed: [23410966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23410966/).
 118. Subwongcharoen S, Praditphol N, Chitwiset S. Endovenous microwave ablation of varicose veins: in vitro, live swine model, and clinical study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009; 19(2): 170–174, doi: [10.1097/SLE.0b013e3181987549](https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181987549), indexed in Pubmed: [19390287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19390287/).
 119. Yang D, Vandongen YK, Stacey MC. Effect of exercise on calf muscle pump function in patients with chronic venous disease. *Br J Surg.* 1999; 86(3): 338–341, doi: [10.1046/j.1365-2168.1999.00993.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.00993.x), indexed in Pubmed: [10201775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10201775/).
 120. Sufian S, Arnez A, Labropoulos N, et al. Endovenous heat-induced thrombosis after ablation with 1470nm laser: Incidence, progression, and risk factors. *Phlebology.* 2015; 30(5): 325–330, doi: [10.1177/0268355514526588](https://doi.org/10.1177/0268355514526588), indexed in Pubmed: [24609619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24609619/).
 121. Kurihara N, Hirokawa M, Yamamoto T. Postoperative venous thromboembolism in patients undergoing endovenous laser and radiofrequency ablation of the saphenous vein. *Ann Vasc Dis.* 2016; 9(4): 259–266, doi: [10.3400/avd.0a.16-00087](https://doi.org/10.3400/avd.0a.16-00087), indexed in Pubmed: [28018495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018495/).
 122. Lawson JA, Gauw SA, van Vlijmen CJ, et al. Prospective comparative cohort study evaluating incompetent great saphenous vein closure using radiofrequency-powered segmental ablation or 1470-nm endovenous laser ablation with radial-tip fibers (Varico 2 study). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018; 6(1): 31–40, doi: [10.1016/j.jvsv.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.06.016), indexed in Pubmed: [29248107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248107/).
 123. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2009; 49(1): 230–239, doi: [10.1016/j.jvs.2008.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.030), indexed in Pubmed: [18692348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692348/).
 124. Eckmann DM. Polidocanol for endovenous microfoam sclerosant therapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009; 18(12): 1919–1927, doi: [10.1517/13543780903376163](https://doi.org/10.1517/13543780903376163), indexed in Pubmed: [19912070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912070/).
 125. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, et al. Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology.* 2014; 29(6): 338–354, doi: [10.1177/0268355513483280](https://doi.org/10.1177/0268355513483280), indexed in Pubmed: [23559590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559590/).
 126. Baccellieri D, Apruzzi L, Ardita V, et al. Early results of mechanochemical ablation for small saphenous vein incompetency using 2% polidocanol. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021; 9(3): 683–690, doi: [10.1016/j.jvsv.2020.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.09.001), indexed in Pubmed: [32916372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32916372/).
 127. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *J Vasc Surg.* 2008; 47(3): 578–584, doi: [10.1016/j.jvs.2007.11.026](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.11.026), indexed in Pubmed: [18295109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295109/).
 128. Devereux N, Recke AL, Westermann L, et al. Catheter-directed foam sclerotherapy of great saphenous veins in combination with pre-treatment reduction of the diameter employing the principals of perivenous tumescent local anesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 47(2): 187–195, doi: [10.1016/j.ejvs.2013.10.017](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.10.017), indexed in Pubmed: [24268395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268395/).

129. M.D. AS. Mechano-chemical endo-venous ablation of varicose veins with flebogrif occlusion catheter. *Med J Cairo Univ.* 2019; 87(9): 3749–3754, doi: [10.21608/mjcu.2019.69943](https://doi.org/10.21608/mjcu.2019.69943).
130. Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology.* 2012; 27(2): 67–72, doi: [10.1258/phleb.2011.010100](https://doi.org/10.1258/phleb.2011.010100), indexed in Pubmed: [21803800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803800/).
131. Khor SN, Lei J, Kam JW, et al. ClariVein™ - One year results of mechano-chemical ablation for varicose veins in a multi-ethnic Asian population from Singapore. *Phlebology.* 2018; 33(10): 687–694, doi: [10.1177/0268355518771225](https://doi.org/10.1177/0268355518771225), indexed in Pubmed: [29690839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29690839/).
132. van Eekeren RR, Boersma D, Elias S, et al. Endovenous mechanochemical ablation of great saphenous vein incompetence using the ClariVein device: a safety study. *J Endovasc Ther.* 2011; 18(3): 328–334, doi: [10.1583/11-3394.1](https://doi.org/10.1583/11-3394.1), indexed in Pubmed: [21679070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679070/).
133. Witte ME, Zeebregts CJ, de Borst GJ, et al. Mechanochemical endovenous ablation of saphenous veins using the ClariVein: A systematic review. *Phlebology.* 2017; 32(10): 649–657, doi: [10.1177/0268355517702068](https://doi.org/10.1177/0268355517702068), indexed in Pubmed: [28403687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403687/).
134. Iłżecki M, Terlecki P, Przywara S, et al. Single-centre experience with mechanochemical ablation of insufficient veins with the Flebogrif® catheter in a 36-month follow-up. *Phlebological Review.* 2021; 29(1): 32–37, doi: [10.5114/pr.2021.106880](https://doi.org/10.5114/pr.2021.106880).
135. Iłżecki M, Terlecki P, Przywara S, et al. The novel minimally invasive mechano-chemical technique of the saphenous vein ablation. Our center experience: results of 24 months follow-up. *Acta Angiologica.* 2019; 25(3): 127–132, doi: [10.5603/aa.2019.0008](https://doi.org/10.5603/aa.2019.0008).
136. Zubilewicz T, Terlecki P, Terlecki K, et al. Application of endovenous mechanochemical ablation (MOCA) with Flebogrif™ to treat varicose veins of the lower extremities: a single center experience over 3 months of observation. *Acta Angiologica.* 2017; 22(4): 137–142, doi: [10.5603/aa.2016.0012](https://doi.org/10.5603/aa.2016.0012).
137. Boersma D, van Eekeren RR, Kelder HJC, et al. Mechanochemical endovenous ablation versus radiofrequency ablation in the treatment of primary small saphenous vein insufficiency (MESSI trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 421, doi: [10.1186/1745-6215-15-421](https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-421), indexed in Pubmed: [25354769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354769/).
138. Holewijn S, Eekeren Rv, Vahl A, et al. Two-year results of a multicenter randomized controlled trial comparing Mechanochemical endovenous Ablation to RADiOfrequeNcy Ablation in the treatment of primary great saphenous vein incompetence (MARADONA trial). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019; 7(3): 364–374, doi: [10.1016/j.jvsv.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.12.014), indexed in Pubmed: [31000063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000063/).
139. Mohamed AH, Leung C, Wallace T, et al. A randomized controlled trial of endovenous laser ablation versus mechanochemical ablation with ClariVein in the management of superficial venous incompetence (LAMA Trial). *Ann Surg.* 2021; 273(6): e188–e195, doi: [10.1097/SLA.0000000000003749](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003749), indexed in Pubmed: [31977509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977509/).
140. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay EG, et al. Three-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3(1): 125, doi: [10.1016/j.jvsv.2014.10.025](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.10.025), indexed in Pubmed: [26993714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993714/).
141. van Eekeren RR, Boersma D, Holewijn S, et al. Mechanochemical endovenous ablation versus RADiOfrequeNcy ablation in the treatment of primary great saphenous vein incompetence (MARADONA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 121, doi: [10.1186/1745-6215-15-121](https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-121), indexed in Pubmed: [24726004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726004/).
142. Bozkurt AK, Yılmaz MF. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology.* 2016; 31(1 Suppl): 106–113, doi: [10.1177/0268355516632652](https://doi.org/10.1177/0268355516632652), indexed in Pubmed: [26916777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916777/).
143. Dimech AP, Cassar K. Efficacy of cyanoacrylate glue ablation of primary truncal varicose veins compared to existing endovenous techniques: a systematic review of the literature. *Surg J (N Y).* 2020; 6(2): e77–e86, doi: [10.1055/s-0040-1708866](https://doi.org/10.1055/s-0040-1708866), indexed in Pubmed: [32577526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32577526/).
144. Whiteley MS. High intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of varicose veins and venous leg ulcers - a new non-invasive procedure and a potentially disruptive technology. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36(3): 509–512, doi: [10.1080/03007995.2019.1699518](https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1699518), indexed in Pubmed: [31775537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775537/).
145. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: [34458905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/).
146. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 140–205, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014), indexed in Pubmed: [31591002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591002/).
147. Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012; 380(9859): 2224–2260, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61766-8), indexed in Pubmed: [23245609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245609/).
148. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018; 39(9): 763–816, doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095), indexed in Pubmed: [28886620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/).
149. Huxley R, Lee CM, Barzi F, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009; 169(22): 2053–2063, doi: [10.1001/archinternmed.2009.439](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.439), indexed in Pubmed: [20008687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008687/).

150. Fudim M, Jones WS. New curveball for hypertension guidelines? *Circulation*. 2018; 138(17): 1815–1818, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036409](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036409), indexed in Pubmed: 30354668.
151. Bidel S, Hu G, Qiao Q, et al. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(11): 2618–2626, doi: [10.1007/s00125-006-0435-9](https://doi.org/10.1007/s00125-006-0435-9), indexed in Pubmed: 17019600.
152. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2017; 359: j5024, doi: [10.1136/bmj.j5024](https://doi.org/10.1136/bmj.j5024), indexed in Pubmed: 29167102.
153. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, et al. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(18): 1986–1993, doi: [10.1177/2047487320914443](https://doi.org/10.1177/2047487320914443), indexed in Pubmed: 32320635.
154. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, et al. Association of blood pressure measurements with peripheral artery disease events. *Circulation*. 2018; 138(17): 1805–1814, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033348](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033348), indexed in Pubmed: 29930023.
155. Paravastu SC, Mendonca DA, Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 9: CD005508, doi: [10.1002/14651858.CD005508.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005508.pub3), indexed in Pubmed: 24027118.
156. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36(10): 1953–2041, doi: [10.1097/hjh.0000000000001940](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001940), indexed in Pubmed: 30234752.
157. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. Authors/Task Force Members: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480), indexed in Pubmed: 37345492.
158. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, et al. -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011; 58(2): 148–154, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169), indexed in Pubmed: 21646599.
159. Soga Y, Iida O, Takahara M, et al. Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22(5): 481–489, doi: [10.5551/jat.27359](https://doi.org/10.5551/jat.27359), indexed in Pubmed: 25445890.
160. Tykarski A, Filipiak K.J., Januszewicz A. et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019; 5(1): 1–86.
161. Gurovich AN, Braith RW. Pulse wave analysis and pulse wave velocity techniques: are they ready for the clinic? *Hypertens Res*. 2011; 34(2): 166–169, doi: [10.1038/hr.2010.217](https://doi.org/10.1038/hr.2010.217), indexed in Pubmed: 21107336.
162. Gurovich AN, Braith RW. Pulse wave analysis and pulse wave velocity techniques: are they ready for the clinic? *Hypertens Res*. 2011; 34(2): 166–169, doi: [10.1038/hr.2010.217](https://doi.org/10.1038/hr.2010.217), indexed in Pubmed: 21107336.
163. Jawień A, Filipiak KJ, Bręborowicz A. Rekomendacje dotyczące postępowania w chorobie tętnic kończyn dolnych (LEAD) na podstawie wytycznych ESVS/ESC 2017 — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2020; 17(1): 1–54.
164. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM. Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej. *Kardiol Pol*. 2021; 79(Supp. V): 1–122.
165. Szymański F, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopocka. *Choroby Serca i Naczyń*. 2021; 18(3): 95–120, doi: [10.5603/chsin.2021.0011](https://doi.org/10.5603/chsin.2021.0011).
166. Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL, et al. Atherosclerotic risk and statin use among patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(3): 251–264, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.048), indexed in Pubmed: 32674789.
167. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 28, doi: [10.1186/s12933-020-01002-x](https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x), indexed in Pubmed: 32138746.
168. Wu KS, Lin PC, Chen YS, et al. The use of statins was associated with reduced COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2021; 53(1): 874–884, doi: [10.1080/07853890.2021.1933165](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1933165), indexed in Pubmed: 34096808.
169. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019; 41(2): 255–323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486), indexed in Pubmed: 31497854.
170. Gager GM, Gelbenegger G, Jilma B, et al. Cardiovascular outcome in patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 691907, doi: [10.3389/fcvm.2021.691907](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.691907), indexed in Pubmed: 34336954.
171. Gager GM, von Lewinski D, Sourij H, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on ion homeostasis and oxidative stress associated mechanisms in heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2021; 143: 112169, doi: [10.1016/j.biopha.2021.112169](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112169), indexed in Pubmed: 34560555.
172. Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 Inhibitors, all-cause mortality, and cardiovascular outcomes in adults with type 2 diabetes: a bayesian meta-analysis and meta-regression. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(18): e019918, doi: [10.1161/JAHA.120.019918](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019918), indexed in Pubmed: 34514812.
173. Wicik Z, Nowak A, Jarosz-Popek J, et al. Characterization of the SGLT2 interaction network and its regulation by SGLT2 inhibitors: a bioinformatic analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 901340, doi: [10.3389/fphar.2022.901340](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.901340), indexed in Pubmed: 36046822.
174. Gasecka A, Konwerski M, Pordzik J, et al. Switching between P2Y antagonists - from bench to bedside. *Vascul Pharmacol*.

- 2019; 115: 1–12, doi: [10.1016/j.vph.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.01.003), indexed in Pubmed: [30685502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685502/).
175. Tomaniak M, Filipiak KJ. Anti-inflammatory therapy in the treatment of cardiovascular diseases. *Kardiol Pol.* 2015; 73(12): 1295–1303, doi: [10.5603/KPa.2015.0191](https://doi.org/10.5603/KPa.2015.0191), indexed in Pubmed: [26412468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412468/).
176. Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, et al. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015; 15(1): 1–11, doi: [10.1007/s40256-014-0094-z](https://doi.org/10.1007/s40256-014-0094-z), indexed in Pubmed: [25369900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369900/).
177. Filipiak KJ, Surma S. Is colchicine the holy grail for treating inflammation and reducing cardiovascular risk? *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2021; 10: 200106, doi: [10.1016/j.ijcrp.2021.200106](https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2021.200106), indexed in Pubmed: [35112118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35112118/).
178. Pompilio G, Monreal M, Pesavento R, et al. Meta-analyses of sulodexide and other drugs in prevention and treatment of post-thrombotic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26(24): 9372–9381, doi: [10.26355/eurrev_202212_30688](https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30688), indexed in Pubmed: [36591846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36591846/).
179. Bednarz K, Borek A, Drzymala F, et al. Pharmacological protection of vascular endothelium in acute COVID-19. *J Physiol Pharmacol.* 2022; 73(2), doi: [10.26402/jpp.2022.2.01](https://doi.org/10.26402/jpp.2022.2.01), indexed in Pubmed: [35988926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988926/).
180. [https://www.worldometers.info/coronavirus/\[06.12.2022\]](https://www.worldometers.info/coronavirus/[06.12.2022]).
181. Golke A, Piekarska K, Dzieciatkowski T. Coronaviruses — a new old menace. *Postepy Biochem.* 2020; 66(4): 303–308, doi: [10.18388/pb.2020_357](https://doi.org/10.18388/pb.2020_357), indexed in Pubmed: [33470077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470077/).
182. Dzieciatkowski T, Szarpak L, Filipiak KJ, et al. COVID-19 challenge for modern medicine. *Cardiol J.* 2020; 27(2): 175–183, doi: [10.5603/CJ.a2020.0055](https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0055), indexed in Pubmed: [32286679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286679/).
183. Shukla AK, Misra S. An overview of post COVID sequelae. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022; 33(6): 715–726, doi: [10.1515/jbcpp-2022-0057](https://doi.org/10.1515/jbcpp-2022-0057), indexed in Pubmed: [35428040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35428040/).
184. <https://www.aotm.gov.pl/media/2022/03/Diagnostyka-COVID-19-Aktualizacja-Zalecen-wersja-3.0-25-lutego-2022-r.pdf> [06.12.2022].
185. Dzieciatkowski T. Aktualne zasady diagnostyki wirusologicznej COVID-19, zespołów long-COVID oraz post-COVID. *Terapia.* 2022; 1(408): 11–16.
186. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2021; 71: 111–116, doi: [10.1016/j.coi.2021.07.003](https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.003), indexed in Pubmed: [34330017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330017/).
187. Mahilkar S, Agrawal S, Chaudhary S, et al. SARS-CoV-2 variants: Impact on biological and clinical outcome. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 995960, doi: [10.3389/fmed.2022.995960](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.995960), indexed in Pubmed: [36438034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36438034/).
188. Saluja P, Amisha F, Gautam N, et al. A systematic review of reported cases of immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel).* 2022; 10(9), doi: [10.3390/vaccines10091444](https://doi.org/10.3390/vaccines10091444), indexed in Pubmed: [36146522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36146522/).
189. Furqan M, Chawla S, Majid M, et al. COVID-19 vaccine-related myocardial and pericardial inflammation. *Curr Cardiol Rep.* 2022; 24(12): 2031–2041, doi: [10.1007/s11886-022-01801-6](https://doi.org/10.1007/s11886-022-01801-6), indexed in Pubmed: [36441403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36441403/).