

Zbigniew Krasiński¹, Joanna Błaszak¹, Beata Begier-Krasińska²

¹Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacznyniowej, Angiologii i Flebologii, Instytut Chirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wazoprotekcja układu naczyniowego w świetle aktualnych rekomendacji

Postęp w szeroko rozumianej terapii wielu chorób, rzadziej niż w przeszłości, związany jest z odkrywaniem nowych cząstek, częściej zaś wynika z analiz danych globalnych stosowanych leków, które są sprawdzane w wielu badaniach. Te dane i metaanalizy pozwalają wyciągać wnioski, a także korygować lub rozszerzać wskazania do stosowania preparatów w różnych jednostkach chorobowych. Na końcu tego procesu są ci, którzy systematyzują tę wiedzę i tworzą wytyczne dla praktyków. Takie przejrzyste zalecenia stanowią drogowskaz, znacznie uproszczony w stosunku do metaanaliz, i możemy się nimi posługiwać w codziennej praktyce. Postępowanie z pacjentami cierpiącymi na przewlekłe schorzenia układu żylnego jest często podejmowane przez lekarzy na podstawie subiektywnych decyzji, chorzy zaś kierują się wielokrotnie przekazem płynącym z reklam, przyjmując suplementy diety zamiast leków. W obu przypadkach często prowadzi to do wyboru nieoptymalnych strategii terapeutycznych. W medycynie opartej na badaniach naukowych (*evidence based medicine* – EBM) tworzenie wytycznych polega na porządkowaniu poziomu dowodów i określeniu mocy zaleceń. W niniejszym artykule przedstawiono systematyczne podejście do problemu farmakoterapii sulodeksem w chorobach układu żylnego, z za-

lecaniami opartymi na skumulowanych dowodach z literatury dotyczących jego stosowania. Wytyczne zostały omówione w 3 aspektach: zapobiegania żylny chorobie zakrzepowo-zatorowej, farmakoterapii przewlekłej choroby żylny i podawania sulodeksydu jako leku o działaniu wazoprotekcyjnym. Wytyczne, które będą omawiane w tym artykule, to dokumenty z 3 ostatnich lat: European Society for Vascular Surgery i International Angiology [1, 2]. Poziomy dowodów uwzględnianych w wymienionych wytycznych obejmują zakres A–C, a moc zaleceń przyjmuje wartość 1 lub 2 [2]. Poziom A (najwyższy) oznacza, że dowody pochodzą z dwóch lub więcej naukowo uzasadnionych randomizowanych badań (*randomized controlled trial* – RCT) lub przeglądów systematycznych i metaanaliz, których wyniki są jednoznaczne i mają bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej. Należy podkreślić, że dowody na poziomie A wskazują, że jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły nasze zaufanie do szacowanego efektu. Sulodeksyd to lek, który jest obecnie szeroko badany w różnych jednostkach chorobowych, a najnowsze wytyczne dotyczą chorych z COVID-19 [3]. Sulodeksyd jest oczyszczoną mieszaniną glikozaminoglikanów uzyskiwaną ze śluzówki jelit świńskich. Zawiera heparynę i siarczan dermatanu, które wy-

stępują naturalnie w glikokaliksie pokrywającym powierzchnię komórek śródbłonka, co może tłumaczyć dobrą tolerancję tego leku przez chorych. Jest aktywny biologicznie zarówno przy podaniu drogą pozajelitową, jak i doustną. Główną cechą tego preparatu stanowi wiązanie się z powierzchnią komórek śródbłonka naczyniowego.

Autorzy wytycznych, o których mowa, zachęcają do propagowania i wdrażania zaleceń w opiece nad dorosłymi chorymi obciążonymi ryzykiem zespołu pozakrzepowego czy do leczenia objawów przewlekłej niewydolności żyłnej [1, 2]. Zaleceń tych nie należy jednak traktować jako ustanowionego prawnie standardu opieki nad wszystkimi pacjentami, gdyż opracowane dokumenty zawierają jedynie wskazówki określające sposób postępowania, a proponowane w nich wskazówki powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu optymalnych decyzji w codziennej praktyce. Właściwa opieka nad konkretnym pacjentem zawsze będzie zależała od występujących u niego indywidualnych uwarunkowań, dostępnych i możliwych do zastosowania sposobów leczenia oraz wielu innych czynników, a decyzje dotyczące wdrażanego postępowania powinien za każdym razem podejmować lekarz prowadzący lub zespół lekarzy po konsultacji z pacjentem bądź – w razie potrzeby – z jego opiekunem.

Jednak w przypadku chorób żył ze względu na ilość różnych preparatów dostępnych na rynku należy zwrócić szczególną uwagę na te, które mają udokumentowaną wartość w leczeniu konkretnych schorzeń. W niniejszym artykule poruszono 3 zagadnienia związane z chorobami układu żylnego: z przewlekłą niewydolnością żylną i najbardziej jej zaawansowaną postacią, czyli owrzodzeniem żylnym goleni, oraz te dotyczące zapobiegania nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zapobieganie nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W wytycznych opublikowanych w „International Angiology” w 2020 roku poruszono szeroko problem nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zespołu pozakrzepowego (*post-thrombotic syndrome* – PTS), za który przyjmuje się grupę wspólnie występujących objawów klinicznych, będących następstwem przebytej zakrzepicy żył głębokich (*deep vein thrombosis* – DVT) [1]. Objawy podmiotowe i przedmiotowe PTS mogą występować w różnych kombinacjach i dotyczyć zwłaszcza kończyn dolnych. Należy podkreślić, że

na podstawie indywidualnej oceny nadal nie można wiarygodnie przewidzieć, u kogo rozwinie się lub nie rozwinie zespół pozakrzepowy [4]. W opinii autorów niniejszej publikacji wiedzę dotyczącą ryzyka PTS powinni posiadać także pacjenci. Moment wystąpienia objawów PTS jest także nieprzewidywalny i zespół ten obserwujemy w ciągu wielu miesięcy, a nawet kilku lat po przebyciu zakrzepicy. Do najczęstszych objawów zalicza się uczucie ciężkości, ból, obrzęk kończyny, często również zmiany troficzne i owrzodzenia. Są to objawy klasyczne dla przewlekłej niewydolności żyłnej (*chronic venous disease* – CVD).

Na podstawie danych epidemiologicznych szacuje się, że w populacji ogólnej DVT występuje w ciągu roku u 1–3 chorych na 1000 osób, z których u 20–50% rozwinie się PTS, zaś w 6–10% będzie objawiać się jako postać ciężka [5]. Dobrym przykładem demograficznym i epidemiologicznym są praktyki lekarzy rodzinnych, które w Polsce obejmują średnio opieką ok. 2000 pacjentów, co oznacza rocznie w tej populacji 2 chorych z PTS. Zapadalność na DVT jest porównywalna wśród kobiet i mężczyzn, zwłaszcza po 40. r.ż. Oznacza to, że większość chorych to raczej starsi ludzie (choć często w wieku produkcyjnym), u których objawy i dolegliwości związane z PTS w dużym stopniu wpływają na jakość życia, ograniczają ich mobilność i kontakty społeczne, a także powodują ogromne wydatki związane z leczeniem. Są też sporym obciążeniem dla budżetu opieki zdrowotnej. Dlatego niezmiernie ważne jest uchronienie pacjentów przed następstwami zakrzepicy żył kończyn dolnych (w tym przed jej nawrotem) nie tylko w kontekście pojedynczej osoby, ale także całego systemu opieki zdrowotnej. Należy zatem docenić wagę omawianych wytycznych, które zawierają najnowsze zalecenia dotyczące zapobiegania ponownej zakrzepicy i PTS [1, 2].

Obecnie mamy dowody na to, że istnieje wiele modyfikowalnych czynników ryzyka, które wskazują strategie mogące zmniejszyć ryzyko PTS. Tu należy podkreślić wagę odpowiednio dobranego i dostatecznie długo stosowanego leczenia farmakologicznego. Czynniki ryzyka wystąpienia PTS zgromadzono w tabeli 1. W tym kontekście ważną rolę odgrywa zapobieganie nawrotom i właściwe leczenie ŻChZZ.

Nie ulega wątpliwości, że najlepszą metodą zapobiegania PTS jest uniknięcie zachorowania na DVT, poprzez stosowanie właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej w sytuacjach zwiększonego ryzyka zachorowania na nią. W kontekście ryzyka

Tabela 1. Czynniki ryzyka zespołu pozakrzepowego [6–9]

Obecne w momencie wystąpienia epizodu ZŻG	Związane z leczeniem ostrej ZŻG	Obecne po epizodzie ZŻG
<ul style="list-style-type: none"> – wiek (ryzyko rośnie z wiekiem) – BMI (zwiększone BMI lub otyłość) – niewydolność żylna przed epizodem ZŻG – proksymalna ZŻG (szczególnie dotycząca żył biodrowych lub żył udowych) 	<ul style="list-style-type: none"> – nieadekwatne leczenie przeciwkrzepliwe (np. odsetek czasu, gdy INR pozostaje poniżej przedziału terapeutycznego > 50%) podczas pierwszych 3 miesięcy – leczenie VKA 	<ul style="list-style-type: none"> – nawrotowa ZŻG po tej samej stronie – przetrwałe objawy ZŻG miesiąc po rozpoznaniu – przetrwała skrzeplina stwierdzana w USG 3–6 miesięcy po epizodzie ZŻG – zwiększone stężenie D-dimeru

wystąpienia PTS patomechanizm powstania zakrzepicy żyłnej (niesprowokowana czy wywołana przemijającym czynnikiem ryzyka zakrzepowego) najprawdopodobniej nie odgrywa roli [10]. Jednak należy podkreślić, że PTS jest następstwem nie tylko objawowej DVT, ale również bezobjawowej.

Na powstanie PTS mają wpływ również dobór leków i prowadzenie chorych z zakrzepicą żylną. Dobrym i udowodnionym przykładem są pacjenci leczeni antagonistą witaminy K (*vitamin K antagonist* – VKA). Ryzyko rozwoju zespołu pozakrzepowego w tej grupie chorych zwiększa się, jeśli leczenie DVT podczas pierwszych 3 miesięcy stosowania VKA jest niewłaściwie prowadzone. Utrzymywanie się znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (*international normalized ratio* – INR) na poziomie subterapeutycznym przyczynia się do wystąpienia PTS [11, 12]. Wczesna i bardziej rozległa rekanalizacja występuje, gdy DVT jest leczona lekami przeciwzakrzepowymi z grupy anty-Xa, takimi jak heparyna drobnocząsteczkowa (*low-molecular-weight heparin* – LMWH) lub niektóre leki z grupy bezpośrednich inhibitorów krzepnięcia. Może to korzystnie wpływać na zmniejszenie częstości występowania PTS w porównaniu z leczeniem przeciwzakrzepowym za pomocą VKA.

Nie tylko dobór właściwych preparatów w leczeniu ostrej fazy DVT jest ważny. Obecnie zwraca się uwagę na potrzebę przedłużonej profilaktyki przy uwzględnieniu bilansu ryzyka nawrotu DVT oraz potencjalnego ryzyka krwawienia. Wykazano, że nawrót zakrzepicy w tej samej kończynie zwiększa ryzyko PTS w różnych populacjach nawet 10-krotnie, prawdopodobnie wskutek dalszego uszkodzenia zastawek żylnych lub nasilenia zaburzeń przepływu krwi [13–16].

W celu zapobiegania nawrotowi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po pierwszym epizodzie niesprowokowanej proksymalnej DVT kończyn dolnych lub zatorowości płucnej, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest małe albo umiarkowane, zaleca się leczenie przewlekłe, polegające na bezterminowej antykoagulacji.

Przełomowe w tym względzie wydają się wyniki badania SURVET, które obejmowało populację dorosłych chorych po pierwszym epizodzie samoistnej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) lub zatorowości płucnej (ZP), leczonych VKA przez 3–12 miesięcy. U wszystkich pacjentów jednocześnie stosowano pończochy uciskowe o 2. stopniu ucisku. Przedłużone doustne leczenie sulodeksydem podawanym w dawce 500 j. LSU 2 razy/dobę przez 2 lata, z jednoczesną kompresjoterapią, zmniejszyło ponaddwukrotnie częstość występowania nawrotów incydentów zakrzepowo-zatorowych, nie powodując jednocześnie istotnego ryzyka dla bezpieczeństwa chorych [17].

Jeśli występuje duże lub bardzo duże ryzyko powikłań krwotocznych, wskazane jest ograniczenie czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego do 3 miesięcy lub szukanie rozwiązań alternatywnych (np. włączenie sulodeksydu). W jednym z badań porównano sulodeksyd z kwasem acetylosalicylowym oraz standardowym leczeniem (terapia uciskowa, regularne ćwiczenia fizyczne, kontrola czynników ryzyka i masy ciała) w prewencji PTS. W ciągu 5 lat obserwacji stwierdzono najmniejsze ryzyko rozwoju PTS w grupie otrzymującej sulodeksyd w porównaniu ze standardowym leczeniem i ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego (odpowiednio 12,17% vs 18,23% vs 23,5%; $p < 0,05$) [18]. Należy pamiętać także o właściwościach sulodeksydu, których nie mają klasyczne leki przeciwkrzepliwe. Należy do nich działanie wenoaktywne. Jak już wspomniano, zapobieganie DVT i jej nawrotom jest najważniejszym sposobem prewencji PTS, mając także na względzie przewlekłą chorobę żylną występującą przed zakrzepicą jako czynnik ryzyka tego zespołu. U wszystkich chorych przewlekłe leczonych przeciwkrzepliwie należy okresowo (np. co 6–12 miesięcy) oceniać wskazania do kontynuacji tego leczenia i dalsze zalecenia ustalać indywidualnie, po uzgodnieniu z pacjentem (wyraźnie trzeba podkreślić świadomy udział chorego), biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy oraz powikłań

krwotocznych [19]. W tym miejscu należy przytoczyć wytyczne, w których pojawia się pierwszy dowód o randze A, oznaczający, jak już wspomniano, najwyższy poziom dowodów naukowych. Ponieważ jedną z metod prewencji ponownej zakrzepicy i powstania zespołu pozakrzepowego jest przedłużona farmakoterapia ZŻG prowadzona na podstawie oceny ryzyka nawrotu choroby i ryzyka krwawienia, to w celu zmniejszenia liczby nawrotów zaleca się wydłużenie terapii ŻChZZ z zastosowaniem rywaroksabanu, apiksabanu i sulodeksydu – poziom dowodów A [1].

Farmakoterapia przewlekłej choroby żyłnej

Drugie zalecenie, w którym znajduje się poziom dowodów A dla sulodeksydu, odnosi się do stosowania go u chorych z objawami przewlekłej choroby żyłnej, a zalicza się do nich bóle i kurcze nóg, uczucie ciężkości, obrzęki oraz chromanie żyłne [2]. Wpływ sulodeksydu na niektóre z tych objawów opublikowano w metaanalizie w 2020 roku [20].

W patofizjologii przewlekłej choroby żyłnej nadciśnienie żyłne jest uważane za kluczowy objaw mający wpływ na makrokrążenie, natomiast stan zapalny, dysfunkcja śródbłonna i zmiany macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywają kluczową rolę w postępie przewlekłej choroby żyłnej, a także mogą być jej przyczyną [21, 22].

Postępowanie farmakologiczne jest ważną składową leczenia zachowawczego przewlekłej niewydolności żyłnej i nie ma wątpliwości co do wskazań oraz korzyści płynących z zastosowania tego typu postępowania u osób z chorobami układu żylnego. Stosowanie sulodeksydu, mające na celu prewencję lub leczenie nadciśnienia żylnego i zahamowanie kaskady zapalnej, może spowolnić lub zapobiec postępującemu pogorszeniu funkcjonowania układu żylnego i zmniejszyć ryzyko powikłań związanych z jego przewlekłą chorobą, a zwłaszcza z owrzodzeniami goleni [21-23].

Wyniki badań klinicznych wykazały wielokierunkowy wpływ sulodeksydu na układ hemostazy, zmniejszenie generacji trombin, działanie profibrinolityczne i hamowanie generacji mikrocząstek o działaniu prokoagulacyjnym. Udokumentowano również jego wpływ na normalizację parametrów lepkości krwi i stężenia lipidów. Podkreśla się rolę sulodeksydu w działaniu protekcyjnym na śródbłonek naczyń. Jego właściwości biologiczne, takie jak ochrona struktury i funkcji śródbłonna naczyniowego, zdolność do regulowania interakcji między

komórkami krwi a śródbłonkiem, odbudowa glikokaliksu, przeciwdziałanie naczyniowym zmianom zapalnym czy proliferacyjnym, mają udowodnione działanie wazoprotekcyjne. Ma to odzwierciedlenie w korzystnym wpływie sulodeksydu na objawy CVD. Omawiany lek wykazuje korzystne działanie na główne objawy przewlekłej choroby żyłnej, takie jak ból, skurcze, uczucie ciężkości i uczucie obrzęku oraz całkowite nasilenie objawów. Zmniejsza również parametry stanu zapalnego u chorych z CVD. Dlatego w wytycznych European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 z poziomem dowodów A znalazło się zalecenie, że w przypadku pacjentów z objawową przewlekłą chorobą żylną, którzy nie są poddani leczeniu interwencyjnemu, oczekują na interwencję lub mają utrzymujące się objawy i/lub obrzęk, należy rozważyć farmakoterapię lekami wenoaktywnymi (np. sulodeksydem), w celu zmniejszenia objawów choroby żyłnej i obrzęków, na podstawie dostępnych dowodów dla każdego poszczególnego leku [2].

Wpływ leków wenoaktywnych na różne objawy choroby żyłnej i obrzęki przedstawia tabela 2.

Owrzodzenia żyłne (*venous ulcer* – VU) kończyn dolnych są najbardziej zaawansowanym stadium przewlekłej niewydolności żyłnej. Europejskie badania epidemiologiczne wykazują, że częstość występowania niezagojonych owrzodzeń o etiologii żyłnej ocenia się na około 0,3% populacji dorosłych w krajach zachodnich, zaś częstość występowania wygojonych owrzodzeń jest od 2 do 4 razy większa. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem: u 60% pacjentów pierwsze owrzodzenie kończyn dolnych rozwija się po 50. r.ż., a 1,5%–2,5% starszych ludzi (> 80. r.ż.) ma otwarte owrzodzenia [24]. Na tej podstawie można przyjąć, że w Polsce jest od 50 tys. do ponad 100 tys. chorych z tak zaawansowaną niewydolnością żylną. Sulodeksyd przyspiesza leczenie owrzodzeń żylnych podudzi poprzez specyficzne hamowanie enzymów proteolitycznych (MMPs) i hamowanie szlaków zapalnych. Ma również właściwości aktywujące fibrynolizę dzięki zwiększeniu aktywacji plazminogenu i zmniejszeniu aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu. Przyjęcie koncepcji zapalnej i poznanego mechanizmu działania sulodeksydu może tłumaczyć jego skuteczność w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej, zwłaszcza z owrzodzeniami.

Opublikowano 5 randomizowanych badań klinicznych z użyciem sulodeksydu w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni [25-29].

Tabela 2. Wpływ leków wenoaktywnych na różne objawy choroby żyłnej i obrzęki [2]

Objawy	Ruszczyk	MPFF	Calcium dobesilate	Wyciąg z kasztanowca	hydroksyetylorutozydy	Ekstrakt z liści czerwonej winorośli	Sulodeksyd
ból	●	●	●	●	●	●	●
ciężkość nóg	●	●	●		●		●
zmęczenie	●		●				
uczucie obrzęku	●	●					●
skurcze	●	●	●		●		●
parestezje	●	●	●				
świąd			●	●			
obrzęk	●	●	●	●		●	

MPFF – zmikronizowana, oczyszczona frakcja flawonoidowa

Wyniki tych RCT pozwalają jednoznacznie rekomendować ten preparat w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni.

Trzecia rekomendacja z poziomem dowodów A dla sulodeksydu pojawia się w wytycznych ESVS 2022, zgodnie z którymi u pacjentów z czynnym owrzodzeniem żylnym goleni zaleca się rozważenie terapii przy użyciu zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidowej, hydroksyetylorutozydów, pentoksyfiliny lub sulodeksydu jako uzupełnienie kompresjoterapii i miejscowego leczenia rany, w celu poprawy gojenia owrzodzeń [2].

Sulodeksyd jako lek wazoprotekcyjny

Poznane właściwości sulodeksydu tłumaczą tak szerokie spektrum jego zastosowań. Jego aktywność przeciwzapalna i wpływ na zachowanie prawidłowej funkcji śródbłonna, utrzymanie równowagi między metaloproteinazami macierzy komórkowej i ich inhibitorami sugerują, że leczenie tym preparatem może zmniejszyć zmiany patofizjologiczne powodujące rozwój i postępowanie przewlekłej choroby żyłnej lub im zapobiec [30]. To pozwala uznać sulodeksyd za preparat nie tylko wenoaktywny, ale szerzej nadać mu miano leku o działaniu wazoprotekcyjnym.

Podsumowując: we wszystkich przytoczonych wytycznych opracowanych na podstawie najnowszych badań i opartych na EBM podkreśla się rolę prawidłowo stosowanej farmakoterapii przedłużonej w kontekście ryzyka krwawień i ryzyka nawrotu DVT, która również ma na celu zapobieganie powstaniu PTS, a także leczenie CVD.

Wyniki wielu RCT przyczyniły się do tego, aby z całą mocą dowodów naukowych trzykrotnie rekomendować sulodeksyd z poziomem dowodów A: w le-

czeniu objawów CVD, w tym także leczeniu owrzodzeń żylnych goleni oraz w przewlekłym leczeniu przeciwzakrzepowym, jako jedyny lek wśród preparatów wenoaktywnych. Jego szczególne właściwości powodują, że może być zalecany we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego przewlekłej niewydolności żyłnej nie tylko jako lek wenoaktywny, ale również jako wazoprotekcyjny.

Niezależnie od cytowanych rekomendacji w chorobach żył należy pamiętać, że sulodeksyd ma również zarejestrowane wskazania w chorobie tętnic kończyn dolnych (*lower extremity artery disease* – LEAD). W badaniach klinicznych i metaanalizach wykazano korzystny wpływ sulodeksydu na wydłużenie bezbólowego oraz całkowitego dystansu pokonywanej drogi [31, 32]. Na koniec należy podkreślić plejotropowy mechanizm działania sulodeksydu, tj. przeciwzapalny, poprawiający reologię, wpływający korzystnie na profil lipidowy, przeciwzakrzepowy i profibrinolityczny oraz działanie ochronne na śródbłonek naczyń, dzięki czemu zyskuje sobie miano leku wazoprotekcyjnego.

Piśmiennictwo

1. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N i wsp. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol* 2020 Jun; 39(3): 175-240. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32214074.
2. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T i wsp. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022 Feb; 63(2): 184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35027279.
3. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. <https://doi.org/10.1111/jth.15808> – w trakcie publikacji.
4. Kahn SR. Frequency and determinants of the post-thrombotic syndrome after venous thromboembo-

- lism. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006; 12: 299-303.
5. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia zespołu pozakrzepowego. MP/3/2018 – publikacja 19 lutego 2019, aktualizacja 31 grudnia 2020.
 6. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M i wsp. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014 Oct 28; 130(18): 1636-61.
 7. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S i wsp. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 144-53.
 8. Rabinovich A, Kahn SR. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124(7-8): 410-6. Epub 2014 May 23.
 9. Galanaud JP, Bertolotti L, Amitrano M i wsp. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2018; 118: 320-8. DOI <https://doi.org/10.1160/TH17-08-0598>.
 10. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR i wsp. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2075-81.
 11. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M i wsp. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 939-42.
 12. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ i wsp. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2039-44.
 13. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M i wsp. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 939-42.
 14. Kahn SR, Shrier I, Julian JA i wsp. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698-707.
 15. Labropoulos N, Jen H, Gasparis AP i wsp. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history. *Ann Surg* 2010; 251: 749-53.
 16. Bouman AC, Smith JJM, Ten Cate H i wsp. Markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in relation to post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1532-8.
 17. Andreozzi GM i wsp. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the SURVET Study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Circulation* 2015; 132: 1891-977.
 18. Luzzi R, Belcaro G, Dugall M i wsp. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014 Sep; 20(6): 594-9.
 19. Kearon C, Akl EA, Ornelas J i wsp. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
 20. Bignamini AA, Matuška J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther* 2020 Mar; 37(3): 1013-33. doi: 10.1007/s12325-020-01232-1. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31989486; PMCID: PMC7089759.
 21. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD i wsp. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006 Aug 3; 355(5): 488-98.
 22. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005 Sep-Oct; 56(1): 11-9.
 23. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schonbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008 Jan; 47(1): 183-92.
 24. Krasieński Z, Krasieńska B, Pawlaczyk K i wsp. The role of pharmacotherapy in the treatment of venous leg ulcers. *Acta Angiol* 2010; 16(4): 145-57.
 25. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P i wsp. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883-9.
 26. Pinto A, Corrao S, Galati D i wsp. Sulodexide versus calcium heparin in the medium-term treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Angiology. The Journal of Vascular Diseases* 1997; 48: 805-11.
 27. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G i wsp. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
 28. Kucharzewski M, Franek A, Koziol H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115-20.
 29. Zou Y-X, Feng X, Jing Z-P. Efficacy and safety of sulodexide in the treatment of venous ulcers of leg. *Pharm Care Res (Yaoyue F, Yu Y)* 2007; 7: 22-240.
 30. Mannello F, Raffetto JD. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res* 2011 Feb; 3(2): 149-58.
 31. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G i wsp. Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002; 23(13): 1057-65. doi: 10.1053/euhj.2001.3033, indexed in Pubmed: 12093059.
 32. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B i wsp. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res* 1996; 24(5): 389-406. doi: 10.1177/030006059602400501, indexed in Pubmed: 8895043.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasieński
 Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrznej, Angiologii i Flebologii
 Instytut Chirurgii
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań
 e-mail: zbigniew.krasinski@gmail.com