

dr n. med. Andrzej Wojtak
prof. dr. hab. n. med. Tomasz Zubilewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SPSK I
Kierownik Katedry: prof. dr. hab. n. med. Tomasz Zubilewicz

Przezskórne metody leczenia żylaków kończyn dolnych: bezpieczeństwo, skuteczność i wskazania

Żylaki kończyn dolnych (ŻKD) stanowią zarówno problem zdrowotny, jak i społeczny. U podstaw przewlekłej choroby żyłnej leży nadciśnienie żyłne, występowanie ŻKD zwiększa się wraz z wiekiem. W leczeniu stosuje się różne formy leczenia operacyjnego, kompresjoterapię oraz farmakoterapię. Coraz powszechniejsze stają się małoinwazyjne, przezskórne metody leczenia żylaków, zarówno termiczne jak i nietermiczne.

Żylaki kończyn dolnych (ŻKD), czyli kręte poszerzenia żył powierzchownych, są jednym z klinicznych objawów przewlekłej choroby żyłnej (PChŻ), którym mogą towarzyszyć dolegliwości, tj.: uczucie ciężkości nóg, skurcze, obrzęki obwodowe, bóle, pieczenie, swędzenie i różnego rodzaju parestezje. Kolejne możliwe etapy nieleczonej lub niewłaściwie leczonej niewydolności żyłnej to: zmiany troficzne skóry kończyn dolnych, wyprysk, stwardnienie tłuszczowe i owrzodzenia^[1]. W 70% przypadków zmiany żylakowe dotyczą najdłuższej żyły powierzchownej u ludzi, czyli żyły odpiszczelowej^[2]. W 6-stopniowej klasyfikacji przewlekłej choroby żyłnej CEAP z 1994 roku w jej aspekcie klinicznym ŻKD zostały zakwalifikowane jako drugi stopień tej klasyfikacji.

Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie żylaków wymienia się teorie dotyczące niewydolności zastawek żylnych, rozwoju nadciśnienia żylnego oraz refluksu, a także zmian struktury ściany żyłnej^[1].

Początkowo żylaki są problemem bardziej estetycznym, z czasem mogą jednak prowadzić do poważnych powikłań. Do czynników ryzyka powstawania żylaków zalicza się przede wszystkim: wiek, płeć, pozycję stojącą lub siedzącą w pracy, nadwagę, brak aktywności fizycznej, wielorództwo oraz przebytą zakrzepicę żył. Żylaki występują u 25-36% populacji kobiet oraz 10-28% mężczyzn w krajach europejskich^[3].

Jedną z bardziej efektywnych form leczenia żylaków kończyn dolnych są wszelakiego rodzaju metody operacyjnego ich usuwania. W zasadzie tradycyjne operacje chirurgiczne żylaków nie są już wykonywane, przede wszystkim z uwagi na ich inwazyjność, możliwe powikłania, konieczność hospitalizacji i dłuższej rekonwalescencji oraz słaby pooperacyjny efekt estetyczny. Wszystko to przyczyniło się w znacznej mierze do rozwoju małoinwazyjnych metod operacyjnych, mających na celu zmniejszenie powikłań pooperacyjnych, poprawę efektów estetycznych oraz szybki powrót do pełni zdrowia,

nawet bez konieczności przebywania na zwolnieniu lekarskim.

Jedną z pierwszych metod przezskórnego leczenia wewnątrzylowego PChŻ była wprowadzona w 1998 roku metoda termiczna, wykorzystująca użycie aplikatora generującego fale radiowe (ang. *RadioFrequency Ablation* – RFA). Metoda ta polega na wykorzystaniu prądu o wysokiej częstotliwości radiowej, który działa bezpośrednio na ścianę naczynia poprzez elektrody znajdujące się na końcu cewnika. Najczęściej wykorzystywane systemy to: *Closure Fast* oraz RFITT *Celon*. W systemie *Closure Fast* na końcu cewnika generowana jest wysoka temperatura rzędu 85-120°C, która skutkuje denaturacją kolagenu oraz zniszczeniem śródbłonka, co dalej wiąże się z zamknięciem naczynia i jego włóknieniem^[2]. Różnicą podstawową od EVLT jest niższa temperatura generowana na końcu cewnika, obliteracja naczynia następująca bez udziału rozgrzanej krwi oraz związany z tym mniejszy ból^[4]. Skuteczność tej metody sięga nawet do 99,6%^[5]. W technice RFITT *Celon* (ang. *RadioFrequency Induced ThermoTherapy*) uzyskuje się efekt koagulacji niskotemperaturowej (około 80°C), wykorzystującej fale o wysokiej częstotliwości. Precyzyjnie określona dawka energii zmniejsza ryzyko uszkodzeń struktur znajdujących się w sąsiedztwie niewydolnych pni żylnych (nerwów skórnych, naczyń limfatycznych, gruczołów skórnych). Skuteczność tej metody jest jednak niższa, szacuje się ją na około 90%^[6].

Rok 1999 to moment wprowadzenia innej metody termicznej opierającej się na efekcie lasera – wewnątrznaczyniowej ablacji laserowej (ang. *EndoVenous Laser Treatment* – EVLT). Obecnie jest najczęściej używaną małoinwazyjną metodą leczenia żylaków kończyn dolnych na świecie^[7]. Efekt działania EVLT wiąże się z obliteracją żył osiowych układu powierzchownego przy pomocy energii generowanej przez światłowód lase-

rowy, który może doprowadzić do temperatury na końcu cewnika sięgającej nawet 1200°C. Zabieg ten wykonuje się po wcześniejszym miejscowym, tumescencyjnym znieczuleniu zmniejszającym znacznie absorpcję ciepła do struktur okołonaczyniowych. W trakcie ablacji laserowej energia cieplna przekazywana jest zarówno do krwi jak i ściany naczyń^[8]. Efektem stosowanej termoablacji jest obkurczanie się włókien kolagenu prowadzące do zwężania się niewydolnej żyły. Różnice stosowanego sprzętu wiążą się ze stosowaniem różnej generacji endowaskularnych laserów o różnej długości fali świetlnej: 810 nm, 980 nm, 1320 nm i 1460 nm. Laserem nowszej generacji jest urządzenie oparte na technologii fali o długości fali 1470 nm, której największym atutem jest brak nadmiernego wzrostu temperatury generowanej przez cewnik do ablacji oraz pełen automatyzm systemu, co pozwala dokładnie dawkować energię, szybkość wprowadzania i wycofywania włókna laserowego. Z kolei najnowszym osiągnięciem jest laser o długości fali świetlnej 1940 nm. Z punktu widzenia fizyki, im wyższy współczynnik absorpcji światła przez tkankę, tym większa jest ilość wytwarzanego ciepła i tym bardziej ograniczona strefa, w której wytwarzane jest to ciepło. Zaletą tego urządzenia jest to, iż działa na drugi co do wielkości pik absorpcji wody, teoretycznie zwiększając zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo procedury. W badaniu Viarengo et al. z 2017 roku z zastosowaniem lasera 1940 nm pierwotną ablację żyły osiągnięto w 100% przypadków^[9].

Powikłania po EVLT obejmujące uraz oparzeniowy skóry, stwardnienia w przebiegu żył, samoograniczające się zapalenie żył powierzchownych i pigmentację skóry, mieszczą się w zakresie od 0% do 15% przypadków^[10]. Poważne powikłania niezakrzepowe takie jak tętniakowate poszerzenie kikuta żyły odpiszczelowej, przetoka tętniczko-żylna i ostre zapalenie skóry są rzadko

zgłaszane^[11,12]. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) po EVLT wynosi od 0% do 7,7% w przypadku ablacji żyły odpiszczelowej wielkiej^[13] i od 0% do 5,7% w przypadku żyły odpiszczelowej małej^[14].

Zabiegi termicznej ablacji EVLT i RFA umożliwiają zamknięcie tylko głównych pni żył osiowych, co w większości przypadków wymaga uzupełnienia o zabieg miniflebektomii lub skleroterapii. Rasmussen i wsp. porównali metody wewnątrzżylnie termiczne z tradycyjnymi metodami chirurgicznymi wykazując ich wysoką skuteczność i szybszy powrót do zdrowia, a także niewielką przewagę RFA, związaną z mniejszym bólem po tego rodzaju zabiegu^[15].

Do metod termicznych małoinwazyjnego leczenia żylaków obejmujących nie tylko pnie główne żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej, ale również bocznicę i żylaki nawrotowe, zalicza się termiczną metodę ablacji żyłnej z zastosowaniem pary wodnej o temperaturze 110-140°C (ang. *Steam Vein Sclerosis – SVS*), której efektem działania jest zamknięcie światła żyły i zwłóknienie naczyń.

Badanie kliniczne LAST analizujące skuteczność metod ablacji termicznych EVLT i SVS w leczeniu niewydolności tylko żyły odpiszczelowej, wykazało ich porównywalną skuteczność po 12 tygodniach i po roku od operacji (92% w przypadku SVS i 96% w przypadku EVLT). Pacjenci operowani metodą ablacji z wykorzystaniem pary wodnej szybciej wracali do pracy i odczuwali mniejszy ból pooperacyjny^[16].

Techniką łączącą działanie mechanicznego uszkodzenia śródbłonna z jednoczesną skleroterapią, czyli wstrzyknięciem do wnętrza niewydolnej żyły środka chemicznego wywołującego zwłóknienie i zarośnięcie światła naczyń, jest mechaniczno-chemiczna ablacja wewnątrzżylna (MOCA)^[17]. Bardzo szybko obracająca się końcówka urządzenia ClariVein wywołuje reakcję polegającą na obliteracji naczyń krwionośnego

i zapewnia równomierny kontakt sklerozantu z wewnętrzną ścianą naczyń. Ramon i wsp. wykazali bardzo wysoką skuteczność ClariVein (96%) w 2-letnim okresie obserwacji^[18]. Inną zbliżoną metodą mechaniczno-chemicznej ablacji zapewniającą dobry efekt kosmetyczny i niski wskaźnik powikłań, jest nowa polska metoda z użyciem cewnika Flebo-griff, której skuteczność w obserwacji dwuletniej sięga 92%^[19].

Kolejną z nietermicznych metod leczenia żylaków kończyn dolnych jest system do chemicznej ablacji żył, opierający się na dożylnym podawaniu kleju cyjanoakrylowego, czego efektem jest reakcja zapalna i włóknienie żyły^[20]. W wielośrodkowym badaniu europejskim Proebstle i wsp. odnotowali 99,6% odsetek powodzeń^[21], zaś w randomizowanym badaniu porównującym dożylnie podawanie kleju z ablacją wysokiej częstotliwości radiowej stwierdzono, że wskaźnik zamknięcia w pierwszej grupie wynosi 100%^[22]. Szybkie zamknięcie żyły polimerem i minimalny czas zabiegu zapobiegają ZŻG i zatorowości płucnej (ZP). Bardzo szybkie tempo polimeryzacji powoduje szybkie zamknięcie połączenia odpiszczelowo-udowego, zaś zastosowanie odpowiedniego ucisku powyżej zmniejsza ryzyko przepływu materiału embolizacyjnego do układu żył głębokich. Co więcej, jako metoda nietermiczna nie generuje ona powikłań takich jak: oparzenia, hiperpigmentacja i parestezje. Fakt, że znieczulenie tumescencyjne nie jest wymagane, w dużej mierze skraca czas zabiegu i zwiększa komfort pacjenta po zabiegu^[21].

Jedną z najnowszych metod leczenia początkowych objawów niewydolności żyłnej, tj. żył siatkowatych, wenulektazji i teleangiektazji, jest metoda CLaCS będąca połączeniem kriolaseru i skleroterapii, z zastosowaniem urządzenia do wizualizacji takich naczyń, czyli *Vein Viewer*^[23].

Alternatywą termicznych ablacji głównych pni, czyli żyły odpiszczelowej i odstrzał-

kowej, jest zabieg echoskleroterapii – chemicznej ablacji polegający na wprowadzeniu pod kontrolą usg *doppler* do niewydolnych żył piany ze sklerozantu. Efektem tego zabiegu jest zamknięcie żyły. Skuteczność tych zabiegów nie jest jednakowoż wysoka. Wadą skleroterapii jest częstość nawrotów, ryzyko zakrzepicy żył głębokich, zakrzepowe zapalenie żył i związane z nimi przebarwienia. W literaturze wskaźnik sukcesu, zdefiniowany jako zamknięcie światła żyły odpiszczelowej, po 1 roku od skleroterapii, wynosi od 77,4% do 88%^[24].

Po każdej wewnątrzżylniej ablacji, zarówno termicznej, jak i chemicznej (nietermicznej), powstaje w świetle żyły poablacyjna zakrzepica w układzie powierzchniowym, która różni się od ZZG tym, że jest zjawiskiem zaplanowanym i polega na kontrolowanym uszkodzeniu żyły. Klasyfikacja wewnątrzżylniej zakrzepicy indukowanej ciepłem (ang. *Endothermal Heat Induced Thrombosis* – EHIT) obejmuje 4 stopnie:

1. zakrzepica żylna nie przechodząca do układu żył głębokich,
2. nieokluzyjna zakrzepica żylna, przechodząca do układu żył głębokich i obejmująca średnicę żył mniejszą lub równą 50%,
3. nieokluzyjna zakrzepica żylna, przechodząca do układu żył głębokich i obejmująca średnicę żył powyżej 50%,
4. okluzyjna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej^[25].

Postępowanie przy podejrzeniu EHIT, oparte na zasadzie zdrowego rozsądku oraz opiniach ekspertów, polega na używaniu profilaktycznych dawek HDCz u chorych z trombofilią lub owrzodzeniami oraz dawek terapeutycznych HDCz w bardziej zaawansowanych stadiach EHIT 2-4.

Głównym celem leczenia PChŻ jest redukcja lub zniesienie nadciśnienia żylnego leżącego u podstaw jej patofizjologii. Oprócz

różnych metod leczenia operacyjnego omówionych powyżej jako metody alternatywne lub uzupełniające, stosuje się również kompresjoterapię, czyli leczenie uciskowe^[26] oraz stosuje się leki flebotropowe, zwiększające tonus ściany żylniej, normalizujące przepuszczalność kapilar włosowatych oraz hamujące uwalnianie mediatorów zapalnych. U osób z chorobą żylakową i obrzękami nietolerujących ucisku zaleca się układanie kończyn w pozycji uniesionej Trendelenburga. Zawężają się obecnie wskazania do stosowania leków wenoaktywnych, jednakże zaburzenia czynnościowe żył powierzchniowych obejmujące obrzęki, bóle, skurcze, uczucie zmęczenia kończyn i ich napięcia, mogą być skutecznie leczone z ich zastosowaniem. Obecnie w terapii PChŻ podkreśla się znaczenie leczenia kompleksowego, które polega na równoczesnym lub zamiennym stosowaniu i uzupełnianiu się różnych metod: kompresjoterapii, małoinwazyjnych metod operacyjnych i farmakoterapii. Jedną z możliwości leczniczych stosowanych w bardziej zaawansowanych formach PChŻ może być stosowanie sulodeksydu, co potwierdza badanie SUAVIS jako uzupełnienie leczenia miejscowego w gojeniu owrzodzeń^[27]. Wielokierunkowe i wielopłaszczyznowe działanie sulodeksydu obejmuje stabilizację objętości glikokaliksu, redukcję uwalniania chemokin i interleukin oraz hamowanie reakcji zapalnej komórek śródbłonka. Sulodeksyd jako jedyny z leków wenoaktywnych ma udowodnione działanie przeciwzakrzepowe w badaniu SURVET z 2015 roku^[28]. Ta mieszanina glikozaminoglikanów wykazuje istotne właściwości przeciwzakrzepowe, oparte na hamowaniu aktywnego czynnika Xa, pobudzaniu procesów fibrynolizy oraz hamowaniu agregacji płytek krwi.

Badania Andreozziego z 2012 roku sugerują, że leczenie sulodeksydem poprawia strukturę ścian żylnych zwiększając tonus żylny oraz zmniejszając ich rozszerzalność^[29].

Ofensywa różnych form minimalnie inwazyjnego leczenia żyłaków kończyn dolnych, wykorzystujących zwłaszcza różne formy ablacji termicznej, niesie ze sobą możliwość występowania powikłań, tj. dolegliwości bólowych, krwiaków i przebarwień skóry, pieczenia, niedoczulicy lub przeczulicy, które z czasem stopniowo się zmniejszają^[4,7,30]. Najczęściej występującymi dolegliwościami są parestezje i dyzestezje. Parestezje to często uczucie mrowienia, zaś dyzestezje to nieprawidłowe odczucie manifestujące się jako drętwienie, mrowienie, uczucie przebiegania prądu lub zimna. W trakcie operacji wewnątrzżylnych uraz nerwów czuciowych może się zdarzyć po wprowadzeniu cewnika do ablacji, przy znieczuleniu lub po prostu od energii cieplnej. Metody termiczne generują wysoką energię, która może powodować oparzenia skóry, czemu można zapobiegać poprzez zmianę trybu lasera z emisji ciągłej na przerywaną, skrócenie czasu ekspozycji skóry na bezpośrednie ciepło oraz stosowane znieczulenie tumescencyjne zapewniające ochronę przed bólem i ochładzające struktury otaczające żyły osiowe. Badania wskazują, że znieczulenie tumescencyjne zmniejsza neurologiczne uszkodzenia termiczne, działając jako środek ochronny i chłodzący otaczające obszary^[7,30]. Wadą tych metod jest możliwość uszkodzenia struktur nerwowych leżących w bezpośrednim sąsiedztwie żyły odpiszczelowej i odstrzałkowej. Szczególnie podatne są na uszkodzenie lub podrażnienie są włókna nerwu udowo-goleniowego, a zwłaszcza gałęzi skórnych przyśrodkowych goleni, do których może dojść także w trakcie uzupełniających powyższe leczenie zabiegów miniflebektomii. Z uwagi na bezpośrednie sąsiedztwo żyły odpiszczelowej i nerwu udowo-goleniowego, zabiegi ablacji termicznej w odcinku goleniowym obarczone są ryzykiem zaburzenia przewodnictwa czuciowego tego nerwu. Pacjenci po tych zabiegach jednocześnie oczekują bardzo szybkiej

poprawy i zapewnienia im kompleksowej opieki, co wynika prawdopodobnie z ambulatoryjnego i małoinwazyjnego charakteru tych zabiegów.

Jedną z form terapii tego typu dolegliwości może być stosowanie złożonych preparatów zawierających połączenie substancji, których działanie wywiera wpływ na regenerację struktur nerwowych. Zaliczyć do nich można: witaminy z grupy B, witaminę E, mikroelementy, kwas α -liponowy, γ -linolenowy oraz honokiol. Wskazaniem do stosowania witamin z grupy B jako leku pomocniczego w leczeniu schorzeń nerwów obwodowych różnego pochodzenia, są stany zapalne nerwów obwodowych, polineuropatia, nerwoból i różnego rodzaju stany pourazowe^[31]. Honokiol jest związkiem o działaniu plejotropowym, uzyskiwanym z wielu gatunków magnolii rozpowszechnionej głównie w krajach azjatyckich. Na szczególną uwagę zasługuje jego biologiczne działanie, a mianowicie: przeciwzapalne, antyoksydacyjne, anksjolityczne oraz przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Podkreśla się również łatwość przechodzenia tego związku przez barierę krew–mózg, co wiąże się z jego pozytywnym wpływem na komórki nerwowe, czyli działaniem neuroprotektynym^[32]. Mechanizm ten wiąże się prawdopodobnie z odbudowywaniem połączeń pomiędzy strukturami nerwowymi, co sugeruje jego aktywność neurotropową. Honokiol wywiera również działanie przeciwbólowe, co w części związane jest z hamowaniem procesów zapalnych poprzez zmniejszanie aktywności tlenu azotu^[33], cyklooksygenazy oraz czynnika NF- κ B^[34]. Wszystkie te cechy honokiolu dają podstawy do stosowania go w połączeniu z innymi substancjami w leczeniu u ludzi różnych stanów bólowych o podłożu zapalnym, nie wykazując przy tym działań niepożądanych^[35].

W leczeniu zaburzeń struktur nerwowych znajdują również zastosowanie nie-

które niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT), które nie są wytwarzane w organizmie ludzkim: kwas linolowy (LA) oraz α -liponowy (ALA). Innym związkiem należącym do NNKT, będącym omega-6 wielonienasyconym kwasem tłuszczowym, jest kwas γ -linolenowy (GLA) który powstaje w wyniku działania Δ -6 desaturazy i jest pierwszym produktem w przemianie kwasu linolowego. Suplementacja GLA potwierdziła jego efektywność w grupie pacjentów z neuropatią cukrzycową. W badaniu klinicznym w porównaniu do placebo wykazano znaczącą poprawę siły mięśniowej, odruchów ścięgnistych, odczuwania zimna i ciepła czy czucie powierzchowne, w porównaniu z placebo^[36]. Ponadto podawanie GLA może normalizować poziom kwasów tłuszczowych i zmniejsza produkcję mediatorów zapalnych w aksonach z czym można spotkać się w procesach neurodegeneracyjnych. Poprzez konwersję do prostaglandyny E1 (PGE1), GLA ma działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, antyproliferacyjne oraz obniżające poziom lipidów oraz miorelaksacyjne. Połączenie suplementacji ALA i GLA okazało się skutecznym narzędziem w zmniejszaniu objawów zespołu cieśni nadgarstka^[37]. ALA znajduje zastosowanie w leczeniu wielu zaburzeń charakteryzujących się przewlekłym stresem oksydacyjnym^[38]. Wykazano, że zmniejsza on peroksydację lipidów nerwów obwodowych i centralnego układu nerwowego, normalizuje produkcję jądrowych czynników transkrypcyjnych, takich jak NF- κ B, wywołany akumulacją wolnych rodników oraz poprawia lokalny przepływ krwi. Ponadto ALA zwiększa absorpcję tlenu i poprawia metabolizm struktur nerwowych ogólnie oraz zwiększa prędkości przewodzenia bodźców nerwowych^[39].

W ciągu ostatnich 2 dekad sposób leczenia pacjentów z objawami PChŻ uległ ogromnemu postępowi w porównaniu z poprzednim stuleciem, tradycyjnie opartym na

zabiegach chirurgicznych. Techniki wewnętrzne, od początkowo skleroterapii pianowej, różnych metod ablacji termicznej i nietermicznej, cechuje bardzo szybki rozwój i tendencja do coraz to mniej inwazyjnych technologii zapewniających większe bezpieczeństwo pacjentów. Zaburzenia czucia o charakterze parestezji i dyzestezji mogą mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentów i stają się czasami problemem większej wagi niż możliwy nawrót żylaków po operacji wewnętrznej, co stwarza konieczność poszukiwań w tym celu skutecznych środków leczniczych.

Piśmiennictwo:

1. Perrin M et al. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41, 117e125.
2. García-Madrid C, Pastor Manrique JO, Gómez-Blasco F, Planell ES. Update on endovenous radiofrequency closure ablation of varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 281-291.
3. Grzela T., Jawień A.: Epidemiologia Przewlekłej Niewydolności Żylnej. *Przewodnik Lekarza*. 2004, 8, 29-32.
4. Shepherd AC, Gohel MS, Lim CS, et al. Pain following 980-nm endovenous laser ablation and segmental radiofrequency ablation for varicose veins: a prospective observational study. *Vasc Endovascular Surg* 2010; 44: 212-216.
5. Proebstle TM, Vago B, Alm J, et al. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg* 2008; 47: 151-156.
6. Camci M, Harnoss B, Akkersdijk G. Effectiveness and tolerability of bipolar radiofrequency-induced thermotherapy for the treatment of incompetent saphenous veins. *Phlebologie* 2009; 38: 5-11.
7. van den Bos RR, de Maeseneer MMG. Endovenous thermal ablation for varicose veins: strengths and weaknesses. *Phlebology* 2012; 19(4): 163-169.
8. Beale RJ, Mavor AI, Gough MJ. Minimally invasive treatment for varicose veins: A review of endovenous laser treatment and radiofrequency ablation. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3(4): 188-197.
9. Viarengo LMA, Viarengo G, Martins AM, Mancini MW, Lopes LM. Medium and long-term outcomes of endovenous treatment of varicose veins with a 1940nm diode laser: critical analysis and technical considerations. *J Vasc Bras*. 16(1):23-30.
10. Eidson JL, Shepherd LG, Bush RL. Aneurysmal dilatation of the great saphenous vein stump after endovenous laser ablation. *J Vasc Surg*, 48 (2008), 1037-1039.

11. Timperman PE. Arteriovenous fistula after endovenous laser treatment of the short saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol*, 15 (2004), 625-627.
12. Dunst KD, Huemer GM, Wayand W, Shamiyeh A. Diffuse phlegmonous phlebitis after endovenous laser treatment of the greater saphenous vein. *J Vasc Surg*, 43 (2006), 1056-1058.
13. Gibson KD, Ferris BL, Polissar N, Neradilek B, Pepper D. Endovenous laser treatment of the short saphenous vein: Efficacy and complications. *J Vasc Surg*, 45 (2007), 795-803.
14. Kontothanassis D, Di Mitri R, Ferrari RS, Zambrini, Camporese G, Gerard JL, Labropoulos N. Endovenous laser treatment of the small saphenous vein. *J Vasc Surg*, 49 (2009), 973-979.
15. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011; 98: 1079-1087.
16. van den Bos RR, Malskat WSJ, De Maeseneer MG, 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): 1077-83.
17. Bishawi M, Bernstein R, Boter M, et al. Mechanochemical ablation in patients with chronic venous disease: A prospective multicenter report. *Phlebology* 2013; 29(6): 397-400.
18. Ramon, R.J.P, van Eekeren, RR., Boersma, D., Hellewijn, S., Werson, D., de Vries, JP., & Reijnen, M. Mechanochemical endovenous ablation for the treatment of great saphenous vein insufficiency. *J Vasc Surg: Venous and Lymphatic Disorders*, Vol. 2 (3), pp. 282 - 288.
19. 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 Angiol*, 4, 137-142.
20. McHugh, S.M., Leahy, A.L. What next after thermal ablation for varicose veins: non-thermal ablation?. *Surgeon*. 2014;12:237-238.
21. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 3 (2015), 2-7.
22. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*, 61 (2015), 985-994.
23. Mujadzic M., Ritter EF, Given KS. A Novel Approach for the Treatment of Spider Veins. *Aesthet Surg J*. 2015; 35(7): NP221-NP229.
24. Gonzalez-Zeh R, Armisen R, Barahone S. Endovenous laser and echo-guided foam ablation in great saphenous vein reflux: one-year follow-up results. *J Vasc Surg*. 2008;48:940-6.
25. Pasariello F. Post Ablation Superficial Thrombus Extension (PASTE) as a consequence of endovenous ablation. An up-to-date review. *Reviews in Vascular Medicine* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvm.2014.01.003>.
26. Huang, T.W., Chen, S.L., Bai, C.H. et al. The optimal duration of compression therapy following varicose vein surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013; 45: 397-402.
27. Coccheri, S., Scondotto, G., Agnelli, G., Aloisi, D., Palazzini, E., Zamboni, V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers, Thrombosis and Haemostasis, 2002; 87: 947-952.
28. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132(20): 1891-1897.
29. Andreozzi, G.M. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012; 12: 73-81.
30. Pannier F, Rabe E, Rits J, et al. Endovenous laser ablation of great saphenous veins using a 1470 nm diode laser and the radial fibre – follow-up after six months. *Phlebology* 2011; 26: 35-9.
31. Bhavani J, Lian LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016, v.57(2).
32. Lin JW, Chen JT, Hong CY, Lin YL, Wang KT, Yao CJ et al. Honokiol traverses the blood-brain barrier and induces apoptosis of neuroblastoma cells via an intrinsic bax-mitochondrion- cytochrome c-caspase protease pathway. *Neuro Oncol* 14(3): 302-314.
33. Li CY, Chao LK, Wang SC, Chang HZ, Tsai ML, Fang SH et al. Honokiol inhibits LPS-induced maturation and inflammatory response of human monocyte-derived dendritic cells. *J Cell Physiol* 226(9): 2338-2349.
34. Murakami Y, Kawata A, Seki Y, Koh T, Yuhara K, Maruyama T et al. Comparative inhibitory effects of magnolol, honokiol, eugenol and bis-eugenol on cyclooxygenase-2 expression and nuclear factor-kappa B activation in RAW264.7 macrophage-like cells stimulated with fibriae of *Porphyromonas gingivalis*. *In vivo* 26(6): 941-950.
35. Kochanowski J. Honokiol – potencjalne możliwości zastosowania w chorobach układu nerwowego. *Neurol Prakt*, 2017, 6: 1-4.
36. Keen H, Payan J, Allawi J, et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993;16:8-15.
37. Fan YY, Chapkin RS. Importance of dietary gammalinolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr* 1998; 128: 1411-1414.
38. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hageb TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1135-1146.
39. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 173-189.