

**Autor(id):**

**Kuupäev:**

**Küsimus:** Kas kõigil alajäsemete veenilaiendite/kroonilise venoosse puudulikkuse patsientidel, kellele on venoosse puudulikkuse sümptomite vähendamiseks näidustatud ainult konservatiivne ravi, eelistada kompressioonravi vs venotoonikumeid vs soovitada elustiili muutmist vs kombinatsiooni eelnimetatutest?

**Kontekst:**

**Bibliograafia:**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kompressioonravi/veno-tonikumid/elustiili muutused	platseebo	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**Kroonilise venoosse puudulikkuse sümptomite dünaamika 24 nädalat pärast füüsilise treeningu programmi rakendamist**

2 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>a</sup>	suur <sup>b</sup>	väike	väga suur <sup>c</sup>	puudub	Hartmann et al 1997 (n=24) randomiseeritud kontrollitud uuringu eesmärk oli välja selgitada füüsiliste harjutuste, kompressioonravi ning külmavee protseduuride mõju venoossele vereringele varikoosiga patsientidel (haiguse raskusastet ei ole täpsustatud). Uuringus leiti, et 24 nädala pärast interventsiooni grupis vs kontrollgrupis oli oluliselt vähem patsiente, kellel esinesid järgmised KVP sümptomid: valu (vastavalt 16%-l vs 56%-l), krambid jalgades (19%-l vs 67%-l), sügelemine (11%-l vs 52%-l). Padberg et al 2004.a (n=30) randomiseeritud kontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata, kas füüsilised harjutused ja kompressioonravi parandavad venoosset vereringet KVP-ga haigetel (C4-C6). VCSS skoori alusel 24 nädala pärast ei olnud olulist erinevust (SD 0.8 +1.0 vs -0.3+-0.9, P=0.51) kahe grupi vahel	⊕⊕⊕⊕ VÄGA MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	------------------------	--------	--	--------------------	----------

**Alajäsemete turse KVP-ga (kroonilise venoosse puudulikkusega) patsientidel 1-6 kuu pärast (venoaktiivsed ravimid vs platseebo)**

13 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike	puudub	254/626 (40.6%)	356/619 (57.5%)	<b>suhteline risk (RR) 0.70</b> (0.63 kuni 0.78)	<b>173 vähem / 1,000</b> (213 vähem kuni 127 vähem)	⊕⊕⊕⊕ KESKINE	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----------------	-----------------	---	--	-----------------	----------

**Hüppeliigese ümbermõõt KVP-ga patsientidel 1-12 kuu pärast (venoaktiivsed ravimid vs platseebo)**

15 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d</sup>	väike	suur <sup>e</sup>	väike	puudub	1001	1009	-	<b>MD 4.27 madalam</b> (5.61 madalam kuni 2.93 madalam)	⊕⊕⊕⊕ MADAL	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	------	------	---	--	---------------	----------

**Elukvaliteet KVP-ga patsientidel (CEAP 2-5, kompressioonravi ei kasutatud) 6 kuud peale aminaftoni (75 mg), tarvitamist (skoori langus)**

1 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>f</sup>	väike	väike	suur <sup>g</sup>	puudub	15.4	5.4	-	<b>MD 10 madalam</b> (17.01 madalam kuni 2.99 madalam)	⊕⊕⊕⊕ MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	------	-----	---	---	---------------	----------

**Elukvaliteet 2-12 kuud peale kaltsiumi dobesilaati tarvitamist (CIVIQ skoori langus)**

2 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub			-	<b>MD 0.6 madalam</b> (2.15 madalam kuni 0.95 kõrgem) <sup>i</sup>	⊕⊕⊕⊕ KESKINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	---	---	-----------------	----------

**Kõrvaltoimete esinemine venoaktiivsete ainete tarvitamisel KVP-ga patsientidel 1-12 kuu pärast**

34 <sup>2</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>j</sup>	väike	suur <sup>k</sup>	väike	puudub	329/2080 (15.8%)	249/1974 (12.6%)	<b>suhteline risk (RR)</b> <b>1.21</b> (1.05 kuni 1.40)	<b>26 rohkem / 1,000</b> (6 rohkem kuni 50 rohkem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	------------------	------------------	---	---	---------------	----------

**Valu esinemine MPFF tarvitamise järgselt kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel 2-4 kuu pärast**

3 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>l</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes metaanalüüsis, kus on uuritud valu esinemist MPFF tarvitamise järgselt kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel, on leitud, et valu esines oluliselt vähem MPFF tarvinud haigete grupis (SMD -0,25, 95% CI -0,38 kuni -0,11, N=839).			⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	------------------	----------

**Raskustunde esinemine kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgelt 2 kuu pärast**

3 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>l</sup>	väike	väike	väike	puudub	26/142 (18.3%)	74/141 (52.5%)	<b>suhteline risk (RR)</b> <b>0.35</b> (0.24 kuni 0.51)	<b>341 vähem / 1,000</b> (399 vähem kuni 257 vähem)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	---	--	------------------	----------

**Turse esinemine kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgelt 1-2 kuu pärast**

3 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	28/134 (20.9%)	70/133 (52.6%)	<b>suhteline risk (RR)</b> <b>0.39</b> (0.27 kuni 0.56)	<b>321 vähem / 1,000</b> (384 vähem kuni 232 vähem)	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	---	--	---------------	----------

**Krampide esinemine kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgselt 1-2 kuu pärast**

2 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>l</sup>	väike	väike	suur <sup>m</sup>	puudub	11/55 (20.0%)	26/64 (40.6%)	<b>suhteline risk (RR)</b> <b>0.51</b> (0.29 kuni 0.92)	<b>199 vähem / 1,000</b> (288 vähem kuni 32 vähem)	⊕⊕○○ MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	---------------	---	---	---------------	----------

**Jalgade punetus kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgelt 1-2 kuu pärast**

2 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>l</sup>	väike	väike	väike	puudub	Ühes metaanalüüsis, kus on uuritud jalgade punetuse esinemist MPFF tarvitamise järgselt kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel, on leitud, et jalgade punetust esines oluliselt vähem MPFF tarvinud haigete grupis (SMD -0,32, 95% CI -0,56 kuni -0,07, N=254).			⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	------------------	----------

**Elukvaliteedi muutus kroonilise venoosse puudulikkusega patsientidel MPFF tarvitamise järgselt mõõdetuna CIVIQ skoori abil 1-4 kuu pärast**

2 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>l</sup>	väike	väike	väike	puudub	Kahe uuringu põhjal tehtud metaanalüüs näitas, et elukvaliteet paranes oluliselt MPFF tarvinud haigete grupis (SMD= -0,21, 95% CI -0,37 kuni -0,04, N=601)			⊕⊕⊕○ KESKMINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	------------------	----------

**Sümptomite dünaamika kompressioonravi foonil (jälgimisperiood 4 nädalat kuni 8 nädalat) KVP-ga patsientidel (ilma haavandita)**

4 <sup>4</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>n</sup>	suur <sup>o</sup>	väike	väike	puudub	Süstemaatilises ülevaates analüüsi varikoosiga patsientide sümptomite dünaamikat kompressioonravi foonil. Neli uuringut (Anderson 1990 N=72; Chant 1985 N=104; Jones 1980 N=30; Jungbeck 1997 N=37) vastasid kriteeriumitele. Kuna sümptomite hindamise süsteem oli erinev ning andmed heterogeensed, siis meta-analüüsi ei olnud võimalik teostada. Kõikides uuringutes subjektiivsed sümptomid vähenesid kompressioonravi foonil. Jungbeck 1997 uuringus keskmine VAS punktisumma I klassi kompressioonravi grupis vähenes 28,2% ning II klassi kompressioonravi grupis 31,3%. Anderson 1990 uuringus ei olnud olulist erinevust VAS skooride osas uuringu gruppide vahel. Kuigi Paroveni ja kompressioonravi kombinatsioon vähendas sümptomeid võrreldes platseeboga. Nt turse osas keskmine VAS skoor platseebo grupis oli 35,3 ning grupis, mis tarvitas Paroveni kombinatsioonis kompressioonraviga, oli see 32,4. Chant 1985 uuringus leiti, et 30 kuni 40mmHg kompressioonravi grupis 42 patsienti 53st täheldasid sümptomite vähenemist.	⊕⊕⊕⊕ VÄGA MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	------------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	-----------------------	----------

**Sümptomite vähenemine kompressioonravi järel (kompressioonsukad 30 mmHg 6 nädala jooksul)**

1 <sup>5</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur <sup>p</sup>	väike	väike	suur <sup>q</sup>	puudub	Ühe randomiseeritud kontrollitud uuringu eesmärk oli hinnata sümptomaatiliste retikulaarsete veenide ja telangiektaasiatega patsientide elukvaliteedi muutust kompressioonravi vs skleroteraapia järgselt. Uuringus osales 58 patsienti (naised; keskmine vanus 46,9 ja 43,6; keskmine VDS 4,7 ja 4,6; laienuvad retikulaarsete veenide või telangiektaasiatega ilma põhitüve/süvasüsteemi refluksi). Patsiendid randomiseeriti kahte gruppi: kompressioonravi 30mmHg vähemalt 6 nädalat või skleroteraapia(0,1% või 0,2% Sotradeacol (proksimaalselt distaalsele alustades retikulaarsetest veenidest, järgmiselt telangiektaasiad). Kompressioonravi järgselt kõik patsiendid said skleroteraapia. Tulemused hinnati kompressioonravi järgselt (6 nädala möödudes), retikulaarsete veenide skleroteraapia, telangiektaasiate skleroteraapia järgselt ning 12 kuu pärast. Sümptomeid hinnati modifitseeritud Aberdeeni küsimustiku abil. Uuringu alguses kompressioonravigrupis valu keskmine punktiskoor oli 3,4; 6 nädala pärast 2,5 punkti (P<0,5). Turse vastavalt: 2,3 ja 2,0 (p väärtus teadmata). Krambid - 2,8 ; 2,0 (p<0,5). Sümptomid rahuolekus: 3,3 ja 2,2 (p<0,5). Vaulikkus - 4,4 ja 3,1 (P<0,0001).	⊕⊕⊕⊕ VÄGA MADAL	CRITICAL
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	-----------------------	----------

**Valu ja raskusetunne jalgades progressiivse vs degressiivse (30 mmHg) kompressioonravi foonil (jälgimisperiod 3 kuud)**

1 <sup>6</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Üks randomiseeritud kontrollitud uuringus (N=401, CEAP 2b kuni C5) leiti, et valu ja raskusetunnet esines oluliselt vähem progressiivse kompressioonravi saanud patsientide grupis (59,6) vs degressiivse kompressioonravi grupis 70% (RR=1.18, 95% CI 1.02-1.37, p=0,03).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	----------

**Üldise düskomforti esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompressioonravi vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus on vaadatud I kompressioonravi mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus on leitud, et jälgimisperiodi lõpus üldine düskomfort hinnatud VAS skaala järgi I kompressioonravi saanud grupis oli madalam (p=0,01): 1,4 +/- 1,8 (kompressioonravi grupis); 2,9 +/- 2,1 (kontrollravi grupis).	⊕⊕⊕⊕ KESKMINNE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	-------------------	----------

**Valu esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompressioonravi vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus on vaadatud I kompressioonravi mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus leiti, et jälgimisperiodi lõpus valu vähenes 55,7%-l patsientidest interventsioonigrupist ning 30,2%-l patsientidest kontrollgrupist. 39%-l interventsioonigrupist ei olnud muutust valu osas ning 4,9% esines hoopis valu süvenemine.	⊕⊕⊕⊕ KESKMINNE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	-------------------	----------

**Raskustunde esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompressioonravi vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus on vaadatud I kompressioonravi mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus on leitud, et jälgimisperioodi lõpus esines raskustunde vähenemine 66,1%-l kompressioonravi grupist ning 35,2%-l platseebo grupist. Muutust ei esinenud 30,5%-l patsientidest kompressioonravigrupist ning 63,0%-l kontrollgrupist.	⊕⊕⊕⊖ KESKINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-----------------	----------

**Turse esinemine C1-3SEp As1-5 varikoosiga naistel I klassi (10-15mmHg) kompressioonravi vs platseebo foonil mõõdetud VAS skaala abil (14 päeva järel)**

1 <sup>7</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	väike	puudub	Benigni et al (N=125) randomiseeritud kontrollitud uuringus hinnati kompressioonravi mõju C1-C3 varikoosiga naiste sümptomitele 14 päeva jooksul. Uuringus leiti, et jälgimisperioodi lõpus turse vähenes 45,6%-l patsientidest kompressioonravi grupist ning 18,9%-l kontrollgrupist.	⊕⊕⊕⊖ KESKINE	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-----------------	----------

**KVP progressioon kompressioonravi foonil vs ilma kompressioonravita 5 aasta jooksul**

1 <sup>8</sup>	jälgimisuuringud	väga suur <sup>s</sup>	väike	väike	suur <sup>t</sup>	puudub	Ühes ülevaateuuringus 5 aasta jooksul jälgiti 73 patsienti, kes said unilateraalse varikoosi kirurgilist ravi. Uuringus osalejaid jälgiti kontralateraalsete jala varikoosi tekkimise osas. Haiguse progressioon CEAP alusel 5 aasta pärast oli: C0 -> C1 5 (6,8%), C0 -> C2 5 (6,8%), C0 -> C3 2 (2,7%), C0 -> C2/3 2 (2,7%), C1 -> C2 6 (8,2%), C1 -> C3 3 (4,1%), C2 -> C3 2 (2,7%), C2 -> C4 2 (2,7%) patsiendil. Kroonilise venoosse puudulikkuse sümptomid olid tekkinud 8% haigetest, kes kasutasid regulaarselt kompressioonravi ning 68%-l haigetest, kes ei kasutanud kompressioonravi üldse (p<0.001)	⊕⊖⊖⊖ VÄGA MADAL	CRITICAL
----------------	------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	----------

**Kompressioonsukade mõju (18-21 mmHg) subjektiivsetele sümptomitele CEAP klassifikatsiooni järgi C2-C4 patsientidel**

1 <sup>3</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>m</sup>	puudub	Kakkos jt. 2018.aasta randomiseeritud kontrollitud uuringus (n=30) hinnati 18-21 mmHg tugevusega kompressioonsukade mõju subjektiivsetele sümptomitele CEAP klassifikatsiooni järgi C2-C4 patsientidel. VAS (Visual Analogue Scale) alusel vähenes nädalase kompressioonravi järel valu kompressioonravi grupis 7,4 punktilt 1,7 punktini ja kontrollgrupis 6,9 punktilt 4,5 punktini (p=0.02). Uurijad ei leidnud statistiliselt olulist vahet kahe grupi vahel teiste sümptomite osas (turse, raskusetunne, paresteesiad, öised krampid, põletustunne, sügelus)	⊕⊕⊕⊖ KESKINE	
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	-----------------	--

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär; MD: keskmine erinevus; SMD: standarditud keskmine erinevus

**Selgitused**

- Mõlemas uuringus nihkete tõenäosus on suur puudulikult kirjeldatud randomiseerimise, pimendamise ja uuringurühmadesse jagamise strateegia tõttu.
- Tulemusi on hinnatud erinevate mõõdikute abil ning need andmed ei ole omavahel võrreldavad. Hartmann et al. 1997.a uuringus kasutatakse mitte-valideeritud hindamise süsteemi ning standardhälvet ei ole mainitud. Padberg 2004 uuringus kasutatakse VCSS skoori sümptomite hindamiseks.
- Hartmann 1997 uuringus standardhälbe vahemikku ei ole mainitud. Uuritavate arv on mõlemas uuringus väga väike (24 ja 30 randomiseeritud patsienti).
- Enamuses metaanalüüsi kaasatud uuringutest esineb nihkete risk puuduliku randomiseerimise strateegia, uuringugruppidesse jagamise ja pimendamise strateegia kirjelduse tõttu. Osa uuringutes esineb suur väljalangenute arv, osa uuringutest on puudulikult kirjeldatud patsientide grupe.
- Tegemist on kaudse tulemusnäitajaga, hüppeliigese ümbermõõt kajastab turse esinemist hüppeliigese piirkonnas.
- Randomiseerimise strateegiat ei ole kirjeldatud
- Väga lai usaldusvahemik ja uuritavate arv on väike (CI -17,01 kuni -2,99)
- Esineb ebakindlus mõjus uuruse osas
- Kahe randomiseeritud uuringu analüüs näitas, et elukaviteedi osas mõõdetuna CIVIQ küsimutiku järgi ei olnud statistiliselt olulist erinevust võrreldes platseeboga, tõdeduse tase oli kõrge
- Ühesuuringus nihkete tõenäosus on hinnatud kõrgeks, kuna väljalangenute uuritavate arv oli suur (36%), aga ei olnud läbi viidud ITT analüüsi
- Tegemist on kaudse tulemusnäitajaga, mis kajastab sümptomite esinemist
- Randomiseerimise protsessi ja gruppidesse jagamise strateegiat ei ole kirjeldatud
- Väga väike uuritavate arv (n=30)
- Kõikides uuringutes puudub informatsioon randomiseerimise ja patsientide gruppidesse jagamise kohta, uuringud ei ole pimendatud.
- Uuritavate grupid on heterogeensed. Uuringutes on kasutatud erinevaid interventsiooni meetodeid, mille tõttu neid ei saa kombineerida andmete analüüsiks.
- Tegemist on erilise uuringu disainiga. Eislagu patsiendid randomiseeriti kahte gruppi (kompressioonravi ja skleroteraapia grupp) ja 6 nädala kompressioonravi järel hinnati sümptomite raskusastet kompressioonravi grupis (uuringu 6. nädalal puudu võrdlusrühm). Seejärel kõik patsiendid said invasiivset ravi (skleroteraapia). Esines suur väljalangenute arv kompressioonravi grupis (7/29)
- Uuritavate arv on väike
- Ei ole kirjeldatud randomiseerimise strateegiat, uuring ei ole pimendatud.
- Uuring ei ole pimendatud, tegemist vaatlusuuringuga
- Uuritavate arv on väike

**Viited**

- Araujo DN, Ribiero CTD, Maciel ACC, Bruno SS, Fregonezi GAF, Dias FAL. Physical exercise for the treatment of non-ulcerated chronic venous insufficiency (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016.

2. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capella D, Bonfill Cosp X. Phlebobotonica for venous insufficiency (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016.
3. Kakkos K, Nicolades N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon). International Angiology ; 2018.
4. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.
5. Schul MW, Eaton T, Erdman B. Compression versus sclerotherapy for patients with isolated refluxing reticular veins and telangiectasia: a randomized trial comparing quality of life outcomes. . Phlebology; 2011.
6. Couzan S, Leizorovicz A, Laporte S, Mismetti P et al. A randomized double-blind trial of upward progressive versus degressive compressive stockings in patients with moderate to severe chronic venous insufficiency. Journal of Vascular Surgery; 2012.
7. Benigni JP, Sadoun S, Allaert FA, Vin F. Efficacy of Class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease .
8. Kostas T, Ioannou C, Drygiannakis I et al. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. Journal of vascular surgery; 2010.