

dr hab. n. med. Monika Paul-Samojedny

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

# Preparaty wspomagające leczenie żylaków kończyn dolnych

**W przypadku przewlekłej niewydolności żylniej (PNŻ) dochodzi do wystąpienia objawów zastoju krwi w układzie żylnym kończyn dolnych, co jest spowodowane wstecznym przepływem żylnym, zwężeniem lub niedrożnością żył. Inna definicja mówi z kolei, że jest to utrwalone zaburzenie odpływu krwi żylniej z kończyn dolnych lub patologiczne zmiany w obrębie skóry i tkanki podskórnej, wtórne w stosunku do zastoju krwi żylniej<sup>[1]</sup>.**

## Przewlekła niewydolność żylna

Przewlekłą niewydolność żylną definiuje się także jako wrodzone lub nabyte nieprawidłowe funkcjonowanie układu żylnego wynikające z niewydolności zastawek żylnych z/lub bez towarzyszących zaburzeń odpływu krwi żylniej, mogące obejmować układ żył powierzchownych lub głębokich<sup>[2]</sup>. W przypadku populacji europejskiej (w wieku 30-70 lat) częstość występowania zaburzeń funkcjonowania układu żylnego kończyn dolnych wynosi odpowiednio 25-50% (różnego stopnia żylaki), 10-15% (żylaki widoczne), 5-15% (przewlekła niewydolność żylna) i 1% (owrzodzenia żylakowe). Odnotowuje się jedno nowe zachorowanie na 1000 osób na rok. W przypadku populacji polskiej liczbę zachorowań szacuje się na 38 000.

## Przyczyny występowania żylaków kończyn dolnych

PNŻ to schorzenie o wieloczynnikowej

etiologii, które wynika z niewydolności zastawek (ilościowej i jakościowej, pierwotnej lub wtórnej), nieprawidłowości w budowie ścian żylnych, działania hormonów na ścianę żylną, zaburzenia aktywności enzymów, zwiększonej pojemności żylniej, efektu syfonowego, zaburzenia statyki stopy, nieprawidłowości powięzi i goleni, zaburzeń mięśniowych, porażenia kończyn, porażenia cieśni w przedziałach mięśniowych, czynnika dziedzicznego, siedzącego trybu życia, nadciśnienia żylnego, refluku żylnego w obrębie układu żył powierzchownych i głębokich, rozwoju żylaków, zaburzeń w obrębie mikrokrażenia, rozwoju owrzodzenia żylnego<sup>[3]</sup>.

## Terapia przewlekłej niewydolności żylniej

W przypadku PNŻ stosuje się terapię ogólnoustrojową oraz miejscową. Jedną z metod terapii miejscowej jest kompresoterapia.

## Znaczenie kompresoterapii

Kompresoterapia, czyli leczenie uciskowe, to podstawowa metoda stosowana w eliminowaniu objawów niewydolności żyłnej. Polega na stosowaniu bandaży o różnym stopniu rozciągliwości, pończoch elastycznych (od podkolanówek do rajstop, dostępnych w 4 klasach ucisku), a w przypadku pacjentów z zespołem pozakrzepowym, żylnymi owrzodzeniami podudzi oraz u niesprawnych i starszych chorych – opatrunków adhezyjnych<sup>[4]</sup>. Kompresoterapia jest bezpieczną, bezinwazyjną i wartościową metodą o potwierdzonej klinicznie skuteczności w łagodzeniu objawów i zapobieganiu rozwojowi powikłań żyłaków kończyn dolnych. W przypadku tej metody wyróżnia się dwie fazy leczenia – zmniejszenie przekrwienia i terapię podtrzymującą. Dzięki jej zastosowaniu obserwuje się redukcję obrzęków, pobudzenie mikrokrążenia (wzrost przepływu, poprawa drenażu limfatycznego, zmniejszenie bólu), zmniejszenie średnicy żył, wzmożenie pompy żyłnej, zmniejszenie refluksu, obniżenie nadciśnienia żylnego. Ponadto jest skuteczna w leczeniu owrzodzeń i prewencji zespołu pozakrzepowego<sup>[5]</sup>.

## Zastosowanie preparatów roślinnych

Inną metodą wspomagającą leczenie zabiegowe żyłaków kończyn dolnych jest farmakoterapia z zastosowaniem leków flebotropowych. Stosuje się substancje o różnym mechanizmie działania, w przypadku których wspólnymi wywieranymi efektami terapeutycznymi są poprawa mikrokrążenia, zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyń krwionośnych, poprawa przepływu krwi i limfy oraz działanie przeciwzapalne. Wyróżnia się leki flebotropowe naturalne i syntetyczne. Wśród leków pochodzenia naturalnego znajdują się z kolei benzopirony (np. diosmina, hesperydyna i rutyna), saponiny (np. ruscyna, escyna), alkaloidy sporyszu

(dihydroergotamina i dihydroergokrystyna) i wyciągi z innych roślin<sup>[6]</sup>. Najczęściej stosowaną grupą substancji roślinnych są flawonoidy, takie jak diosmina i jej pochodne, hesperydyna oraz rutyna i jej pochodne.

### **Ruszczyk kolczasty** **(*Ruscus aculeatus*)**

Ruszczyk kolczasty, inaczej myszopłoch kolczasty, to roślina wykazująca m.in. aktywność w stosunku do układu krążenia. Pozyskuje się z niej wysuszone, całe lub rozdrobnione podziemne części – kłącze, które według wymogów Farmakopei VIII powinno zawierać nie mniej niż 1% sapogenin w przeliczeniu na ruskogeniny (mieszanina neoruskogeniny i ruskogeniny). Kłącze ruszczyka zawiera saponiny sterydowe (stanowiące około 4-6% – ruscyna, ruskogenina, neoruskogenina, ruskozyd), alkaloidy (sparteina, tyramina), flawonoidy, fitosterole (sitosterol, stigmasterol, kampesterol), benzofuran, nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas lignocerowy), kumaryny, kwas glikolowy, triterpeny, olejek eteryczny, związki mineralne i żywicę<sup>[7]</sup>.

Istnieją dowody, że wyciąg z ruszczyka zwiększa napięcie ścian naczyń żylnych, zmniejsza adhezję leukocytów i komórek wielojądrzastych do śródbłonka. Dodatkowo zmniejsza również wynaczynienie białek w przypadku pojawienia się obrzęku, a także zwiększa przepływ żylny i ciśnienie powracającej krwi żyłnej. Działanie obkurczające względem naczyń żylnych ze zmianami żyłakowatymi jest zależne od dawki i ulega nasileniu pod wpływem ciepła. Niniejsze działanie jest związane z bezpośrednim pobudzeniem receptorów postsynaptycznych oraz uwolnieniem noradrenaliny z zakończeń nerwowych. Zaobserwowano ponadto, że wyciąg z ruszczyka warunkuje także wzrost ciśnienia żylnego krwi, zwiększenie napięcia ścian naczyń krwionośnych (związane z pobudzeniem receptorów postsynaptycznych oraz

uwalnianiem noradrenaliny z zakończeń nerwowych), a także zapobiega zastojowi krwi i limfy w naczyniach dzięki nasilaniu ich przepływu. Dodatkowo zapobiega występowaniu obrzęków i wysięków oraz działa wzmacniająco i uszczelniająco względem naczyń krwionośnych i przyczynia się do ich obkurczania.

Warto zaznaczyć, że zawarte w ruszczyku saponiny wzmacniają i tonizują naczynia krwionośne i działają również przeciwzapalnie, a także hamują nadmierne poszerzanie się naczyń żylnych i zapobiegają powstawaniu ich nieszczelności. Saponiny wykazują również działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe, dzięki czemu warunkują eliminowanie dokuczliwego świądu i pieczenia towarzyszącego stanowi zapalnemu żył. Związki te stabilizują też podłoże, w którym osadzone są naczynia żyłne nóg.

Istotne znaczenie ma także pozyskiwana z ruszczyka ruskogenina o właściwościach przeciwwysiękowych i przeciwzapalnych, która również warunkuje zwiększenie napięcia naczyń żylnych, poprawę krążenie krwi żyłnej oraz ochronę struktury naczyń krwionośnych i limfatycznych<sup>[8,9]</sup>.

Kolejny składnik obecny w kłączu ruszczyka – saponozydy – przeciwdziała z kolei zwężeniu naczyń indukowanemu noradrenaliną i zapewnia przywrócenie prawidłowego przepływu krwi.

Istnieją wyniki badań potwierdzające, że ekstrakt z ruszczyka warunkuje zwiększenie kurczliwości izolowanych ścian naczyń żylnych i uszczelnienie naczyń na drodze hamowania aktywności elastazy, dzięki czemu zapewniony jest jednocześnie łatwiejszy przebieg procesów resorpcji oraz zmniejszenia obrzęków i wysięków. Wyniki innych badań klinicznych potwierdzają także skuteczność preparatów z kłączy ruszczyka u pacjentów cierpiących z powodu przewlekłego bólu pochodzenia żylnego i z opuchlizną nóg uwarunkowaną złym krążeniem żylnym. Potwierdzono także korzystne działanie ekstraktu z kłączy ruszczy-

ka w schorzeniach wynikających z zastojowi krwi w kończynach dolnych oraz opuchlizny w obrębie stawów skokowych i stóp. Wskazuje się również na trzykrotnie silniejsze działanie ekstraktu z kłączy ruszczyka w porównaniu do trzymetylohesperydyny w przywróceniu prawidłowej funkcji mięśni gładkich naczyń żylnych. Ruszczyk kolczasty jest często stosowany w skojarzeniu z hesperydyną, wykazującą zdolność zmniejszania przepuszczalności naczyń włosowatych<sup>[10-12]</sup>.

### **Hesperydyna**

Hesperydyna jest naturalnie występującym glikozydem flawanonu zbudowanym z flawanonu hesperetyny i disacharydu rutynozy. Zalicza się ją do tzw. czynników kapilarnych typu P. Duże ilości hesperydyny występują w owocach cytrusów – zwłaszcza pomarańczach i cytrynach oraz zielonych warzywach<sup>[13]</sup>.

Hesperydyna jest przeciwutleniaczem (przedłuża też działanie witaminy C chroniącej ściany naczyń przed działaniem wolnych rodników)<sup>[14]</sup>, wykazuje także działanie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe oraz działa ochronnie na naczynia krwionośne (m.in. zmniejsza ich przepuszczalność). Istnieją również dowody potwierdzające jej wpływ na stężenie cholesterolu (obniżanie).

Mechanizm ochronnego działania hesperydyny względem naczyń krwionośnych nie został całkowicie poznany. Wiadomo, że hesperydyna zmniejsza nie tylko przepuszczalność drobnych naczyń, ale również sama lub w kooperacji z hesperetyną wykazuje działanie ochronne względem komórek śródbłonna naczyń, chroniąc je przed niedotlenieniem na drodze stymulacji określonych enzymów mitochondrialnych (m.in. dehydrogenazy bursztynianowej)<sup>[13]</sup>. Hesperydyna poprawia także elastyczność naczyń krwionośnych, zabezpieczając je przed uszkodzeniem i dodatkowo poprawia napięcie ściany naczyń żył-

nych. Potwierdzono również, że wywiera korzystny wpływ na mikrokrążenie, zwiększając przepływ i dotlenienie krwi, zapobiegając tym samym tworzeniu się zastojów krwi w żyłach i powstawaniu obrzęków. Ponadto hamuje aktywację leukocytów i zapobiega występowaniu zjawiska tzw. pułapki leukocytarnej i migracji leukocytów<sup>[15-22]</sup>.

Warto zaznaczyć, że hesperydyna w kombinacji z glikozydem flawonowym tworzy diosminę, która również jest wykorzystywana w leczeniu niewydolności żyłnej<sup>[13,23-28]</sup>.

### **Diosmina**

Diosmina to naturalnie występujący glikozyd, analog naturalnego flawonoidu, który można uzyskać z owoców cytrusowych i roślin z rodziny *Rutaceae*. Związek ten jest przekształcany przez florę jelitową w diosmetynę, wchłanianą następnie szybko z przewodu pokarmowego. Diosmina wykazuje zdolność zmniejszania przepuszczalności naczyń krwionośnych i jednocześnie warunkuje wzrost napięcia ściany naczyń. Dzięki hamowaniu adhezji leukocytów do ściany naczyń zmniejsza także wydzielanie mediatorów zapalenia, wykazując tym samym działanie przeciwzapalne<sup>[29]</sup>. Wpływ diosminy na zwiększenie napięcia ściany żył jest pośredni – poprzez hamowanie aktywności enzymu rozkładającego noradrenalinę (przy czym wzrost napięcia żylnego jest zależny od podanej dawki). Dodatkowo diosmina poprawia odpływ chłonki, wpływa na obniżenie ciśnienia limfatycznego i zwiększenie liczby czynnych naczyń limfatycznych<sup>[30,31]</sup>.

Diosmina jest najczęściej stosowana w dawce 450-900 mg na dobę, a jej skuteczność została potwierdzona w zmniejszaniu takich objawów jak uczucie ciężkości nóg, obrzęki i kurcze łydek<sup>[32]</sup>.

Wyniki wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych dowodzą, że diosmina w dobowej dawce 900 mg w połącze-

niu ze 100 mg hesperydyny, oprócz standardowego postępowania warunkującego oczyszczenie owrzodzenia i leczenie uciskowe, zwiększa również o 47% szansę zagojenia się owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 10 cm<sup>[32,33]</sup>. Wyniki innych badań przeprowadzonych z udziałem 36 tys. pacjentów wskazują zaś na redukcję objawów związanych z PNŻ w przypadku 97% pacjentów i całkowite ustąpienie dolegliwości u 27% pacjentów. W niniejszym badaniu analizowano także tolerancję diosminy, stwierdzając występowanie działań niepożądanych jedynie u nieco ponad 2% pacjentów<sup>[32]</sup>. W innym dużym międzynarodowym badaniu RELIEF, przeprowadzonym w 23 krajach europejskich z udziałem pacjentów leczonych preparatem diosminy i hesperydyny wykazano znaczącą poprawę i redukcję obrzęków nóg oraz wzrost jakości życia<sup>[34]</sup>. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym z udziałem 256 chorych na PNŻ i leczonych preparatem diosminy w dawce 600 mg na dobę<sup>[35]</sup>.

### **Pochodne rutyny**

Pochodne rutyny działają ochronnie wobec ścian naczyń włosowatych, zmniejszają przepuszczalność małych naczyń, przyczyniając się do ograniczenia powstawania obrzęków i powodują jednocześnie wzrost napięcia i elastyczności ściany naczyń krwionośnych. Dodatkowo, podawane w dużych dawkach, zwiększają plastyczność błony komórkowej erytrocytów i przeciwdziałają agregacji trombocytów, co wpływa na poprawę warunków przepływu krwi w małych naczyniach. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem betahydroksyetylorutozydu wykazano jego udział w ograniczaniu stopnia mikroangiopatii i zwiększonego przesączania włóscinkowego oraz w redukowaniu obrzęków u chorych z niewydolnością żylną, którzy odbywają długie podróże lotnicze<sup>[36,37]</sup>. Do preparatów tej grupy należą: Venoruton, Venotrex, Troxeratio.

### **Eskulina**

Eskulina to substancja występująca przede wszystkim w korze kasztanowca. Wykazuje zdolność hamowania aktywności hialuronidazy, dzięki czemu poprawia szczelność i elastyczność drobnych naczyń krwionośnych. Ponadto eskulina zmniejsza lub zatrzymuje krwawienia. Wchodzi w skład preparatów Esceven, Aescuven forte oraz Sapoven T (zawiera dodatkowo rutynę)<sup>[38]</sup>.

### **Escyna**

Escyna jest głównym czynnym biologicznie składnikiem owoców kasztanowca. Wykazuje działanie przeciwobrzękowe (mechanizm nie do końca wyjaśniony) i przeciwwysiękowe, a także zdolność zwiększania kurczliwości i napięcia ściany naczyń żylnych<sup>[39]</sup>.

### **Alkaloidy sporyszu**

Jednym z preparatów z grupy alkaloidów sporyszu jest dihydroergokrystyna będąca antagonistą receptorów serotoninergicznym w rozgałęzieniach tętnic szyjnych. Ponadto wykazuje ona częściowe działanie antagoni-

styczne względem receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych, szczególnie w obrębie naczyń żylnych. Dihydroksyerokrystyna jest m.in. stosowana w leczeniu choroby żyłnej oraz zakrzepowego zapalenia żył. Na rynku farmaceutycznym dostępny jest preparat złożony Venacorn, zawierający dihydroergokrystynę, eskulinę i rutozyd<sup>[38]</sup>.

### **Inne wyciągi roślinne**

Do innych wyciągów roślinnych należą proantocyjanidole uzyskiwane z pestek białych winogron. Na rynku dostępny jest preparat Endotelon, który wykazuje działanie ochronne względem ściany naczyń krwionośnych i limfatycznych. Ponadto warunkuje on zmniejszenie przepuszczalności i zwiększenie napięcia ściany naczyń<sup>[38]</sup>.

### **Podsumowanie**

W przypadku populacji europejskiej częstość występowania zaburzeń funkcjonowania układu żylnego kończyn dolnych wynosi odpowiednio 25-50% (różnego stopnia żylaki), 10-15% (żylaki widoczne), 5-15% (przewlekła niewydolność żylna) i 1%

(owrzodzenia żylakowe). Leczenie żylaków kończyn dolnych obejmuje m.in. stosowanie kompresoterapii oraz preparatów farmaceutycznych pochodzenia naturalnego. Na rynku farmaceutycznym dostępne są leki pochodzenia naturalnego zawierające benzopirony (np. diosmina, hesperydyna i rutyna), saponiny (np. ruscyna, escyna), alkaloidy sporyszu (dihydroergotamina i dihydroergokrystyna) czy wyciągi z innych roślin<sup>[40]</sup>. Do najczęściej stosowanych substancji roślinnych należą flawonoidy, takie jak diosmina i jej pochodne, hesperydyna oraz rutyna i jej pochodne.

#### Piśmiennictwo:

- Adhikari A., Criqui MH., Wool V. i wsp. The epidemiology of chronic venous diseases. *Phlebology* 2000; 15:2-18.
- Porter JM., Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21:635-45.
- Ramelet A.A., Monti M. *Flebologia Przewodnik. Gdańsk* 2003; 3:40-45.
- Jantet G. i RELIEF Study Group. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2002; 53: 245-256.
- Partsch H. New developments in the management of chronic venous disease. *Phlebology* 2002; 37:41.
- Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation* 2000; 102:126-163.
- Achim M., Balica G., Vlase L. i wsp. Topical dosage forms containing fluidextract of *Ruscus aculeatus*: formulation, preparation and physical characterization *Clujul Med.* 2010; 83(1):99-103.
- Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J., [red.]. *Fitoterapia i leki roślinne. PZWL, Warszawa, 2007.*
- Lauresseguies H., Vilain P. Pharmacological activities of *Ruscus extract* on venous smooth muscle. *Int. Angiol.* 1984; 3:70-73.
- Kakkos SK., Allaert FA. Efficacy of *Ruscus extract*, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2017; 36(2):93-106.
- Maswadeh HM., Semreen MH., Naddaf AR. Anti-inflammatory activity of *Achillea* and *Ruscus* topical gel on carrageenan-induced paw edema in rats *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 2006; 63(4):277-280.
- Nowak G. Surowce roślinne stosowane w chorobach układu krążenia i serca. *Herba Pol.* 2009; 55(2).
- Hendler SS., Rorvik D. i wsp. *PDR for Nutritional Supplements.* Montvale, NJ: Medical Economics 2001; 208-211.
- Hirata A., Murakami Y., Shoji M., Kadoma Y. Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression. *Anticancer Res.* 2005; 25 (5):3367-3374.
- Bouskela E., Donyo K.A. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology* 1997; 48:391-399.
- Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2005; 3:1-9.
- Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005; 30:198-208.
- Korthuis R.J., Gute D.C. Postischemic leukocyte/endothelial cell interactions and effect of Daflon 500 mg. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1997; 17 (supl. 1): 11-17.
- Bouskela E., Donyo K.A. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology* 1997; 48: 391-399.
- Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2005; 3:1-9.
- Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005; 30:198-208.
- Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation*, 2000, 102, 126-163.
- Ibegbuna V., Nicolaides A.N., Sowade O. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997; 48: 45-49.
- Emin JA., Oliveira AB., Lapa AJ. Pharmacological evaluation of the anti-inflammatory activity of a citrus bioflavonoid, hesperidin, and the isoflavonoids diquartin and claussequinone in rats and mice. *J Pharm Pharmacol.* 1994; 46:118-122.
- Galati EM., Monforte MT., Kirjavainen S. i wsp. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid (Note I): anti-inflammatory and analgesic activity. *Farmacol.* 1994; 40:709-712.
- Koyuncu H., Berkarda B., Baykut F. i wsp. Preventive effect of hesperidin against inflammation in CD-1 mouse skin caused by tumor promoter. *Anticancer Res.* 1999; 19(4B):3237-3241.
- Miyake Y., Yamamoto K., Tsujihara N., Osawa T. Protective effects of lemon bioflavonoids on oxidative stress in diabetic rats. *Lipids.* 1998; 33:689-695.
- Monforte MT., Trovato A., Kirjavainen S. i wsp. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (Note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *Farmacol.* 1995; 50:595-599.
- Tanaka T., Makita H., Kawabata K. i wsp. Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by the naturally occurring flavonoids, diosmin and hesperidin. *Carcinogenesis.* 1997; 18:957-965.
- Monograph. *Diosmin, Altern Med. Rev* 2004; 9: 308-11.
- McHale N.G., Hollywood M.A. Control of lymphatic pumping; Internet of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1994; (supl. 1): 23-25.
- Allegra C., Bartolo M. Jr, Cassini D. i wsp. Microlymphography assessment of Daflon 500 mg activity in patients with chronic venous insufficiency. *Lymphology* 1998; 31: 12-16.
- Chudek J. Skuteczność tolerancja diosminy w leczeniu chorób z przewlekłą niewydolnością żylną w codziennej praktyce klinicznej; *Problemy Medycyny Rodzinnej*, 2008, 10, 4, 45-51.
- Gliński W., Chodnicka B., Roszkiewicz J., Bogdanowski T., Lecewicz – Toruń B., Kaszuba A., Bowszyc J., Nowak A., Wnorowski J., Wąsik F., Glińska-Ferenz M., Strzyga P., Pachocki R. The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomized study. *Phlebology*, 1999, 14, 151-157.
- Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: An update of the available evidence. *Current Vascular Pharmacology*, 2009, 7, 303-308.
- Batchvarov I.V., Batselova M.G., Damyanov I.I. One-year diosmin therapy (600mg) in patients with chronic venous insufficiency – results and analysis. *J Biomed Clin Res.*, 2010, 3, 51-54.
- Cesarone M.R., Belcaro G., Pellegrini L. i wsp. HR, 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (Venoruton): rapid relief of signs/symptoms in chronic venous insufficiency and microangiopathy: a prospective, controlled study. *Angiology* 2005; 56: 165-172.
- Cesarone M.R., Belcaro G., Ricci A. i wsp. Prevention of edema and flight microangiopathy with Venoruton (HR), 0-[beta-hydroxyethyl]-rutosides in patients with varicose veins. *Angiology* 2005; 56: 289-293.
- Neubauer-Geryk J., Bieniaszewski L. Przewlekła choroba żylna — patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie. *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6(3):135-141.
- Ramelet A.A., Monti M. *Flebologia, Przewodnik. Via Medica, Gdansk* 2003.
- Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation*, 2000, 102, 126-163.