VIA MEDICA

REVIEW PAPER

Acta Angiol
Vol. 20, No. 3 pp. 106–111
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1234–950X
www.angiologia.pl

Leczenie przewlekłej niewydolności żylnej za pomocą połączenia *Ruscus aculeatus*, metylochalkonu hesperydyny i kwasu askorbinowego — przegląd piśmiennictwa

Treatment of venous insufficiency with Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid — review article

Witold Z. Tomkowski

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie (Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw, Poland)
Polska Fundacja do Walki z Zakrzepicą THROMBOSIS (Polish Foundation Against Thrombosis)

Streszczenie

W pracy omówiono mechanizmy działania, a na podstawie analizy wybranych artykułów oceniono efektywność i bezpieczeństwo terapii przewlekłej niewydolności żylnej za pomocą połączenia Ruscus aculeatus, metylochalkonu hesperydyny i kwasu askorbinowego.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność żylna, *Ruscus aculeatus*, metylochalkon hesperydyny, kwas askorbinowy

Abstract

In this review article mechanism of action of Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid was described as well as efficacy and safety of these components in treatment of chronic venous insufficiency.

Key words: chronic venous insufficiency, Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone, ascorbic acid

Acta Angiol 2014, 20, 3: 106–111

Wstęp

Niewydolność żylna kończyn dolnych stanowi poważny, ciągle niedoceniany problem kliniczny [1]. Przewlekłą niewydolnością żylną (PNŻ) dotknięta jest duża część aktywnej zawodowo i społecznie populacji krajów wysoko rozwiniętych, do których należy również polska populacja.

Uważa się, że około 20–30% populacji ogólnej cierpi z powodu różnorodnych chorób układu żylnego [1, 2]. Przenosząc powyższe dane na populację naszego kraju, otrzymujemy olbrzymią grupę pacjentów cierpiących z powodu chorób żył — 8–12 milionów. Przedstawiony powyżej odsetek i liczby bezwzględne są wyznacznikami działań rozmaitych towarzystw naukowych i organizacji społecznych służących zmniejszeniu brzemienia PNŻ. Warto wspomnieć, że owrzodzenia podudzi — najpoważniejsze powikłanie PNŻ — stwierdza się u około 0,1–0,2% całkowitej populacji w wielu krajach (w Polsce

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Witold Z. Tomkowski
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa
tel.: 22 431 21 28, faks: 22 431 24 52
e-mail: w.tomkowski@igichp.edu.pl

u 40–80 tys. ludzi!!!) [1]. Koszty leczenia owrzodzeń podudzi u chorych na PNŻ stanowią poważne obciążenie budżetów systemów ochrony zdrowia wielu krajów wysoko rozwiniętych. Uważa się, że w 70% przypadków zespołu pozakrzepowego powodem jego wystąpienia jest PNŻ. Natomiast jedynie w 30% przypadków jego główną przyczyną jest zakrzepica żył głębokich. Dane te wskazują na konieczność szybkiego wykrywania zakrzepicy żył głębokich i PNŻ oraz na potrzebę efektywnego leczenia tych schorzeń. Należy pokreślić, że świadomość zagrożeń oraz związku owrzodzeń podudzi z PNŻ jest niedostateczna zarówno w środowisku lekarskim, jak i w społeczeństwie.

Przewlekła niewydolność żylna jest spowodowana wieloma czynnikami patofizjologicznymi, wśród których należy wymienić atonię ściany naczyń żylnych, zastój w naczyniach włosowatych, zaburzenia reologiczne [2]. Genetycznie uwarunkowane, wrodzone, patofizjologiczne czynniki rozwoju PNŻ często są pobudzane przez czynniki środowiskowe i cywilizacyjne, takie jak siedzący tryb życia, nadmierna ekspozycja na ciepło, palenie tytoniu czy otyłość. Choroba nasila się w niektórych stanach fizjologicznych, takich jak ciąża i mnogie ciąże czy okres premenstruacyjny oraz niestabilność hormonalna [2].

Przewlekła niewydolność żylna należy do chorób cywilizacyjnych wpływających w znaczący sposób na codzienną aktywność fizyczną i wydajność pracy. Niezdolność do pracy jest spowodowana głównie wystąpieniem powikłań, z których najpoważniejsze są wspomniane owrzodzenia podudzi.

Dolegliwości związane z PNŻ są niecharakterystyczne — występują w wielu innych chorobach. Do objawów podmiotowych należą: uczucie „ciężkich nóg", bóle kończyn dolnych, parestezje, skurcze łydek i ud, dyskomfort, uczucie „niemocy" oraz zespół niespokojnych nóg. Spośród objawów stwierdzanych w badaniu przedmiotowym, które są również niecharakterystyczne, należy wymienić: obrzęki kończyn dolnych, zmiany troficzne na skórze, owrzodzenia, pajączki i żylaki [3].

W celu opisania i sklasyfikowania zmian stwierdzanych u pacjentów z PNŻ stosuje się powszechnie akceptowaną skalę CEAP, która dobrze odzwierciedla zaawansowanie choroby, jej etiologię, patofizjologię i zmiany anatomiczne [C (*clinical*) — kliniczny stopień zaawansowania, E (*etiological*) — etiologia, A (*anatomical*) — anatomiczne dysfunkcje, P (*physiopathological*) — patofizjologia stwierdzanych odchyleń)]. Skala ta stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne oraz profilaktyczne, szczególnie u młodych pacjentów z ubogą symptomatologią kliniczną [3].

Chorzy na PNŻ wymagają wielokierunkowego, zróżnicowanego leczenia zależnego od stopnia zaawansowania tego schorzenia. Kompresjoterapia z zastosowaniem elastycznych pończoch, podkolanówek lub elastycznych bandaży jest zasadniczym sposobem terapii. Stosowanie wyrobów uciskowych w PNŻ nie budzi obecnie kontrowersji wśród najwybitniejszych specjalistów z zakresu flebologii. Możliwe jest stosowanie kompresjoterapii jako jedynego sposobu leczenia, jednak wskazane jest łączenie jej z innymi formami leczenia PNŻ. Obserwuje się wówczas synergizm addycyjny lub hiperaddycyjny.

Kolejny etap terapii PNŻ jest skierowany na poprawę napięcia naczyń żylnych, która powoduje zmniejszenie stopnia nasilenia objawów podmiotowych we wszystkich klasach zaawansowania klinicznego choroby (od C0s do C6s). Udowodniono, że leki zwiększające napięcie naczyń żylnych wpływają zarówno na ustąpienie obrzęków kończyn dolnych, jak i na zmniejszenie dolegliwości bólowych [3–5].

Wśród metod zabiegowych stosowanych w leczeniu PNŻ należy wymienić skleroterapię oraz endowaskularną ablację światłem laserowym lub prądami wysokiej częstotliwości [3].

Mechanizm działania połączenia *Ruscus aculeatus*, metylochalkonu hesperydyny i kwasu askorbinowego (*Ruscus aculeatus*-HMC-AA)

Połączenie wymienionych czynnych substancji chemicznych Cyclo 3 Fort (*Ruscus aculeatus*-HMC-AA) było postawą wprowadzenia do terapii PNŻ nowego leku, w którym wykorzystywany jest synergizm addycyjny poszczególnych jego składników. Dane dotyczące biologicznej aktywności poszczególnych substancji uzyskano na podstawie wielu badań przedklinicznych oraz badań klinicznych I fazy.

Celem zastosowania takiego połączenia było wykorzystanie aktywności poszczególnych składników, aby zwiększyć napięcie ściany naczyń żylnych (innymi słowy — pokonać hipotonię żylną stwierdzaną w PNŻ) oraz zmniejszyć przepuszczalność (przeciek) naczyń żylnych i limfatycznych skutkującą gromadzeniem się płynu w przestrzeni pozanaczyniowej.

Ruscus aculeatus zwiększa napięcie (tonus) naczyń żylnych poprzez wywoływanie skurczu mięśni gładkich obecnych w ścianie naczyń żylnych. Nie wywołuje skurczu naczyń tętniczych. Naczynioskurczowy efekt *Ruscus aculeatus* jest skutkiem bezpośredniego działania agonistycznego związanego z pobudzeniem postsynaptycznych receptorów alfa 1 i alfa 2. W mechanizmie po-

średnim *Ruscus aculeatus* zwiększa również uwalnianie noradrenaliny z synapsy (złącza nerwowo-mięśniowego), co dodatkowo potencjalizuje skurcz naczynia żylnego. Efektem obserwowanym po zastosowaniu *Ruscus aculeatus* jest zwiększenie przepływu żylnego. Opisane efekty farmakologiczne zostały dobrze potwierdzone w badaniach podstawowych [4–10].

Metylochalkon hesperydyny i kwas askorbinowy obniżają stężenie interleukin, wpływając w ten sposób na zmniejszenie reakcji zapalnej, zwiększają opór kapilar, zmniejszają przepuszczalność naczyń włosowatych (redukując objętość płynów w przestrzeni pozanaczyniowej) oraz zastój żylny. Ponadto ograniczają negatywny wpływ hipoksji na endotelium naczyń żylnych [4].

Założenia teoretyczne nie zawsze pokrywają się z osiągniętymi rezultatami klinicznymi, dlatego konieczna jest ocena efektywności i bezpieczeństwa nowych leków w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. W dalszej części pracy dokonano przeglądu wiarygodnych badań klinicznych z randomizacją lub bez, które dotyczyły efektywności i bezpieczeństwa połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA.

Przegląd wybranych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności i bezpieczeństwa połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA

Do chwili obecnej opublikowano wyniki 20 prospektywnych badań randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA w terapii PNŻ z zastosowaniem grupy placebo. W 5 kolejnych randomizowanych badaniach zastosowano technikę porównującą efekty działania połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA z komparatorem. W 8 próbach klinicznych efektywność terapii oceniono na podstawie jednego ramienia terapeutycznego otrzymującego *Ruscus aculeatus*-HMC-AA. Łącznie we wszystkich badaniach efekt terapeutyczny stosowanego połączenia oceniono u około 12,5 tysiąca pacjentów. We wszystkich badaniach analizowano wyjściowe parametry kliniczne (podmiotowe i przedmiotowe).

Przedstawiony w dalszej części pracy przegląd piśmiennictwa opiera się na jego subiektywnym wyborze. Autor niniejszego artykułu uznał analizowane prace za najbardziej wartościowe dla polskiego czytelnika. Warto pokreślić, że nie sposób w krótkim artykule przeanalizować wszystkie pozycje piśmiennictwa dotyczące *Ruscus aculeatus*-HMC-AA, tym bardziej że część z nich została opublikowana w językach innych niż angielski. Warto natomiast zdawać sobie sprawę, że naukowe dane dotyczące oceny efektywności połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA (stosowane są różne nazwy handlowe tego leku) mają solidne oparcie w badaniach naukowych, z których część ma bardzo wysoką jakość.

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA zacznijmy od analizy pracy Monteil-Seurin [2]. Było to randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Porównywano w nim efektywność i bezpieczeństwo terapii za pomocą mikronizowanej diosminy (450 mg) + HMC (50 mg) oraz połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA — Cyclo 3 Fort (w dawkach odpowiednio 150 mg, 150 mg i 100 mg). Pacjenci otrzymywali po 2 kapsułki badanych leków przez okres 2 miesięcy. Do badania włączono 100 kobiet chorych na PNŻ. Kryteria włączenia obejmowały płeć żeńską, wiek od 25 do 40 lat, przynajmniej jedną przebytą ciążę, rodzinne występowanie PNŻ oraz wykluczenie chorób, które mogłyby wpływać na oceniane punkty końcowe. W badaniu oceniano następujące parametry [skala punktowa od 0 (brak dolegliwości) do 3 (ciężki dyskomfort)]: uczucie ciężkich nóg, skurcze, parestezje, obrzęk piersi, obrzęk miednicy i kończyn dolnych (mierzono obwód kończyn dolnych w okolicy kostek). Przedstawione powyżej punkty końcowe poddano analizie przed randomizacją, następnie 15. i 60. dnia terapii. Parametry kliniczne były oceniane przez pacjenta i lekarza. Bezpieczeństwo terapii definiowano jako złe, dobre i bardzo dobre. Grupy chorych otrzymujących diosminę i *Ruscus aculeatus*-HMC-AA nie różniły się statystycznie znamiennie, biorąc pod uwagę wiek, średnią liczbę porodów, siedzący tryb życia, pracę zmianową, czas pojawienia się objawów klinicznych oraz obecność żylaków kończyn dolnych. W badaniu wykazano, że zastosowanie *Ruscus aculeatus*-HMC-AA w porównaniu z diosminą wywoływało natychmiastowy, znamienny statystycznie efekt kliniczny oceniany w 15. dniu terapii we wszystkich badanych parametrach, co może mieć istotne znaczenie dla dalszego kontynuowania zaleconej długotrwałej terapii PNŻ. Ten szybki i zadowalający efekt kliniczny może być bezpośrednio związany z agonistycznym wpływem *Ruscus aculeatus* na receptory alfa, a tym samym na napięcie mięśniowe naczyń żylnych i limfatycznych. Efekt kliniczny był więc trwały i natychmiastowy. Szybki efekt terapeutyczny wyróżnia połączenie *Ruscus aculeatus*-HMC-AA na tle grupy leków wpływających na tonus naczyń żylnych zawierających zmikronizowaną diosminę.

Inne istotne badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności i bezpieczeństwa połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA pochodzi z 1999 roku, a jego autorami są Parrado i Buzzi [1]. Było to także randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą po-

dwójnie ślepej próby. Porównywano w nim efektywność i bezpieczeństwo terapii za pomocą preparatu Cyclo 3 Fort z efektem placebo. Do badania włączono 60 pacjentów w wieku 30–70 lat z rozpoznaną i potwierdzoną PNŻ w stadium I i II według klasyfikacji Widmera. Pierwszy stopień tej klasyfikacji PNŻ obejmuje pacjentów z umiarkowanym dyskomfortem, z lokalnym lub uogólnionym poszerzeniem podskórnych naczyń żylnych. Drugi stopień obejmuje pacjentów z obecnością pigmentacji skóry, obrzękami, dużymi lokalnie występującymi żylakami (ale bez zmian troficznych). W stopniu II w ciągu dnia lub w nocy występują nasilone objawy podmiotowe, takie jak uczucie ciężkich nóg, ból i zmęczenie kończyn dolnych. W trakcie badania zabronione było stosowanie wyrobów uciskowych, a przez okres 30 dni poprzedzających badanie chorzy nie otrzymywali żadnych leków. Pacjenci wymagający nagłej interwencji chirurgicznej, chorzy poddani do 6 miesięcy wstecz zabiegom sklerotyzacji, z niewydolnością serca, nerek i wątroby oraz leczeni z tych powodów zostali wyłączeni z badania. Oceny efektów klinicznych i bezpieczeństwa terapii dokonywano w dniach 0, 15., 30. i 60. W ocenie subiektywnych objawów podmiotowych stosowano skalę od 0 do 3. Mierzono także obwody kończyn dolnych w okolicach kostek (4 cm powyżej kostki bocznej) w pozycji siedzącej. Badanie przeprowadzano w miesiącach jesiennych i zimowych. Badane grupy chorych nie różniły się pod względem charakterystyki demograficznej, czynników predysponujących, obecności żylaków kończyn dolnych i leczenia poprzedzającego randomizację. Ponadto nie różniły się statystycznie w subiektywnej ocenie objawów klinicznych oraz w ocenie wyjściowych obwodów kończyn dolnych (25,6 cm *v.* 25,3 cm w grupie placebo). Wykazano statystycznie znamienną poprawę kliniczną stwierdzaną po 30 dniach terapii Cyclo 3 Fort w ocenie następujących parametrów: uczucia ciężkich nóg, uczucia zmęczenia nóg, wieczornego obrzęku kończyn dolnych, uczucia bólu, uczucia świądu i skurczów mięśni. Uzyskano tendencję do poprawy w ocenie uczucia „palenia" stóp. Średni obwód kończyn dolnych był statystycznie znamiennie mniejszy pod koniec badania w grupie chorych otrzymujących *Ruscus aculeatus*-HMC-AA (20,9 cm *v.* 24,3 cm w grupie placebo). Objawy uboczne obserwowano jedynie u 6 pacjentów otrzymujących *Ruscus aculeatus*-HMC-AA oraz u 3 otrzymujących placebo. Ich częstość nie różniła się znamiennie statystycznie. W grupie 30 pacjentów otrzymujących *Ruscus aculeatus*-HMC-AA znakomity efekt kliniczny terapii został wskazany przez 15 pacjentów, 13 oceniło uzyskany efekt jako dobry, a 2 jako umiarkowany. W grupie 30 chorych otrzymujących placebo znakomity efekt wskazało 4 pacjentów, dobry — 17 chorych, umiarkowany — 8, a niezadowalający 1. Nie wykazano różnic w dokonanej przez pacjentów ocenie tolerancji *Ruscus aculeatus*-HMC-AA i placebo.

Kolejne analizowane badanie autorstwa Guex i wsp. opublikowano w 2010 roku [11]. Stanowi ono solidny dowód naukowy potwierdzający skuteczność i bezpieczeństwo połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA w leczeniu PNŻ. Do badania włączono argentyńskich i meksykańskich pacjentów ambulatoryjnych z potwierdzoną PNŻ spełniających kryteria według CEAP, które klasyfikowały ich w grupach od C0s do C3. W okresie poprzedzającym badanie pacjenci nie otrzymywali leków flebotropowych i nie byli leczeni chirurgicznie lub inwazyjnie z powodu chorób żył. Było to wieloośrodkowe (192 centra badawcze), prospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne. Chorzy z PNŻ otrzymywali *Ruscus aculeatus*-HMC-AA przez 12 tygodni w dawce 2 × 1 kapsułka. Do badania włączono około 2000 pacjentów. W pracy analizowano podobne jak wcześniej opisane punkty końcowe (parametry kliniczne) oraz obwody kończyn dolnych w okolicy kostek. Jakość życia oceniano według 2 skal: SF12 (krótka forma) oraz CIVIQ (*Chronic Venous Insufficiency Questionnaire*). Do badania w przeważającym odsetku włączono kobiety (84,4%). Uczucie ciężkości nóg stwierdzono u niemal 84%, bóle kończyn dolnych u około 80%, obrzęki u około 49%, parestezje u 41,5%, a skurcze u 41,5%. Dystrybucja pacjentów w poszczególnych klasach według CEAP była następująca: C0s — 4,7%; C1 — 25,2%; C2 — 37,5%; C3 — 32,6%. Po 12 tygodniach we wszystkich parametrach ocenianych jako punkty końcowe (kliniczne dolegliwości podmiotowe) uzyskano poprawę — najbardziej spektakularną w zakresie uczucia ciężkości nóg i bólów kończyn dolnych. Statystycznie znamienną poprawę (związaną z wiekiem) obserwowano w odniesieniu do obrzęków kończyn dolnych i skurczów mięśni. Suma średnich obwodów podudzi w okolicy kostki zmniejszyła się statystycznie znamiennie po 12 tygodniach terapii *Ruscus aculeatus*-HMC-AA. Zmniejszenie obwodów u pacjentów otyłych było większe niż u pozostałych pacjentów. Podobnie chorzy zaklasyfikowani do grupy C3 według CEAP uzyskiwali znaczniejszą redukcję obwodów w porównaniu z pozostałymi grupami. Analiza skal SF12 wykazała statystycznie znamienną poprawę w czasie trwania badania w całej grupie chorych oraz poprawę w zakresie każdej z analizowanych klas według CEAP. Analiza skali punktowej CIVIQ wykazała statystycznie znamienną poprawę w całej włączonej grupie pacjentów. Wykazano także statystycznie znamienną poprawę punktacji według skali CIVIQ, korelującą z wiekiem i klasyfikacją CEAP.

Przedstawione powyżej badanie kliniczne potwierdziło znakomitą efektywność połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA w grupie włączonych pacjentów z PNŻ w ocenie punktów końcowych badania (kliniczne objawy PNŻ). Stosowanie przez 12 tygodni *Ruscus aculeatus*-HMC-AA wiązało się ze znamienną poprawą jakości życia. Należy podkreślić obszerność omawianego badania. Na uznanie zasługuje liczebność badanej grupy (włączono ok. 2000 pacjentów) oraz stosowanie obiektywnych metod opisujących poprawę wybranych punktów końcowych i skal poprawy jakości życia. Niewątpliwie wiarygodność uzyskanych wyników byłaby większa, gdyby porównywano je z wynikami w grupie przyjmującej placebo oraz gdyby stosowano randomizację, tak jak to miało miejsce w 2 opisanych wcześniej pracach.

Warte odnotowania jest również badanie dotyczące oceny efektów klinicznych *Ruscus aculeatus*-HMC-AA autorstwa Aguilar Peralta z 2007 roku [12]. W tym wieloośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym badaniu do analizy włączono 124 pacjentów z potwierdzoną PNŻ. U wszystkich przeprowadzono standardową ocenę objawów klinicznych, stosując skalę CEAP oraz kapilaroskopię w 2., 4., 6. i 8. tygodniu stosowania *Ruscus aculeatus*-HMC-AA w standardowych dawkach 2 razy na dobę. Wśród włączonych pacjentów dominowały kobiety (88%). Oceniono częstość objawów klinicznych na początku i w trakcie leczenia. Od 2. tygodnia terapii *Ruscus aculeatus*-HMC-AA obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie częstości występowania u pacjentów bólu nóg, uczucia ciężkości, skurczów i obrzęku kończyn dolnych. Wymienionych objawów klinicznych nie obserwowano pod koniec badania — już po 6 tygodniach (!!!). Kapilaroskopowe zmiany obserwowane w PNŻ — obecność płynu w przestrzeni pomiędzy kapilarami, pogrubienie naczyniowych pętli zstępujących, obecność „mega" kapilar, obecne łożysko naczyniowe około kapilar (*peri-capillary bed*) — uległy znaczącej poprawie. Wynik badania kapilaroskopowego korespondował z poprawą kliniczną.

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego zastosowania połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA kończy metaanaliza badań autorstwa Boyle'a i wsp. opublikowana w 2003 roku [13]. Analizy tej dokonano na podstawie danych klinicznych uzyskanych od ponad 10 000 pacjentów włączonych do 31 badań, w których zastosowano połączenie *Ruscus aculeatus*-HMC-AA [13]. Wykazano w niej statystycznie znamienną redukcję objawów klinicznych PNŻ podczas stosowania *Ruscus aculeatus*-HMC-AA: bólu kończyn dolnych, skurczów, uczucia ciężkości i odczucia parestezji. Objętość naczyń żylnych (*venous capacity*) uległa także statystycznie znamiennej redukcji (z 0,7 do 0,19 ml/100 ml). Odnotowano również redukcję obrzęków kończyn dolnych oraz obwodów kończyn dolnych w okolicy łydki i kostki, ale wykazane różnice nie były znamienne statystycznie. Metaanaliza Boyle'a i wsp., podobnie jak inne metaanalizy, wzbudza kontrowersje dotyczące wielkości badanej próbki, liczby wykorzystanych w niej badań, różnorodności i jakości uzyskanych wyników.

Podsumowanie

Zgromadzone dotychczas dane naukowe dotyczące efektywności klinicznej i bezpieczeństwa połączenia *Ruscus aculeatus*-HMC-AA są dość obszerne i w większości wiarygodne. Warto podkreślić, że opierają się na analizie ponad 12 000 chorych, którzy otrzymywali ten lek w sposób kontrolowany. Co ważne, w porównaniu z placebo *Ruscus aculeatus*-HMC-AA znacznie redukuje nasilenie objawów klinicznych PNŻ. Na uwagę zasługuje dobra tolerancja leku i niewielka liczba objawów ubocznych podczas jego stosowania. Połączenie *Ruscus aculeatus*-HMC-AA zajmuje istotne miejsce w terapii PNŻ.

Piśmiennictwo

1. Parrado F, Buzzi A (1999) A study of the efficacy and tolerability of a preparation containing Ruscus aculeatus in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. Clin Drug Invest; 18: 255–261.
2. Monteil Seurin J (1993) Insuffissance veino lymphatique; étude comparative de Cyclo 3 Fort versus Diosmine micronisée. Comptes Rendus et de Pharmacologie Clinique; 109: 3–7.
3. Agus GB, Allegra C, Antignani PL et al (2005) Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. Evidence-based report by the Italian College of Phlebology. Int Angiol; 24: 107–168.
4. Bouaziz N, Michiels C, Janssens D et al (1999) Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. Int Angiol; 18: 306–312.
5. Rieger H (1988) Efficacy of a combination drug in patients with chronic venous insufficiency under orthostatic conditions. Phlebology; 3 (suppl 1): 127–130.
6. Branco D, Osswald W (1988) The influence of Ruscus extract on the uptake and metabolism of noradrenalin in the normal and varicose human saphenous vein. Phlebology; 29: 29–35.
7. Bouissou H, Julian M, Piewraggi MT (1991) Structure of healthy and varicose veins. In: Vanhoutte PM (ed) Return circulation and norepinephrine: an update. John Libbey, Paris, 139–150.
8. Hoeffener U, Vanhoutte PM (1991) Endothelial factors and regulation of vascular tone. In: Vanhoutte PM (ed) Return circulation and norepinephrine: an update. John Libbey, Paris, 15–29.

9. Boccalon H (1988) Ciclo 3 Fort (FABROVEN caps) and antagonism of plethysmographic disturbances observed upon exposure to heat: preliminary results. Phlebology; 3 (suppl 1): 59–62.
10. Kissewetter M, Scheffler P, Jung F, Schwab J, Blume J, Gerhards M (1991) Effect of Ruscus extract in chronic venous insufficiency state I, II and III. In: Vanhoute PM (ed) Return circulation and norepinephrine: an update. John Libbey, Paris, 163–169.
11. Guex JJ, Avril L, Enrici E, Enriquez E, Lis C, Taïeb C (2010) Quality of life improvement in Latin American patients suffering from chronic venous disorder using a combination of Ruscus aculeatus and hesperidin methyl-chalcone and ascorbic acid (quality study). Int Angiol; 29: 525–532.
12. Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Llamas Macías FJ, Navarro Ceja VH, Mendoza Cisneros SA, Martínez Macías CG (2007) Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. Int Angiol; 26: 378–384.
13. Boyle P, Diehm C, Robertson C (2003) Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. Int Angiol; 22: 250–262.