

Przewlekła choroba żylna — patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie

Jolanta Neubauer-Geryk, Leszek Bieniaszewski

Zakład Fizjologii Klinicznej, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przewlekła choroba żylna (CVI, *chronic venous insufficiency*) to schorzenie społeczne — dotyczy znaczącego odsetka populacji europejskiej, w tym 40–60% kobiet i 15–30% mężczyzn. Występowanie CVI zwiększa się znacząco wraz z wiekiem badanych osób. Wykazano, że w populacji polskiej podmiotowe i przedmiotowe objawy tej choroby występują u 47% kobiet i 37% mężczyzn. U podstaw CVI leży nadciśnienie żylnie, definiowane jako stan zaburzonego odpływu i zastój żylny u pacjenta w pozycji stojącej, wskutek refluku, zwężenia lub niedrożności. Farmakoterapię stosowaną w przebiegu CVI należy postrzegać jako jeden z elementów leczenia. Stosowanie różnych, często uzupełniających się, sposobów zarówno profilaktyki, jak i terapii zachowawczej może się przyczynić do złagodzenia dolegliwości pacjenta oraz opóźnić postęp choroby. Obecne metody leczenia inwazyjnego stanowią cenne uzupełnienie terapii lub są leczeniem podstawowym u chorych z CVI.

Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (3), 135–141

Słowa kluczowe: przewlekła choroba żylna, patofizjologia, farmakoterapia, leczenie operacyjne

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba żylna (CVI, *chronic venous insufficiency*) to schorzenie społeczne — dotyczy znaczącego odsetka populacji europejskiej, w tym 40–60% kobiet i 15–30% mężczyzn [1–5]. Jej występowanie zwiększa się znacząco wraz z wiekiem badanych osób. Na podstawie badań przeprowadzonych przez Jawienią i wsp. [6], w grupie liczącej 40 095 pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), w populacji polskiej podmiotowe i przedmiotowe objawy CVI odnotowano u 47% kobiet i 37% mężczyzn.

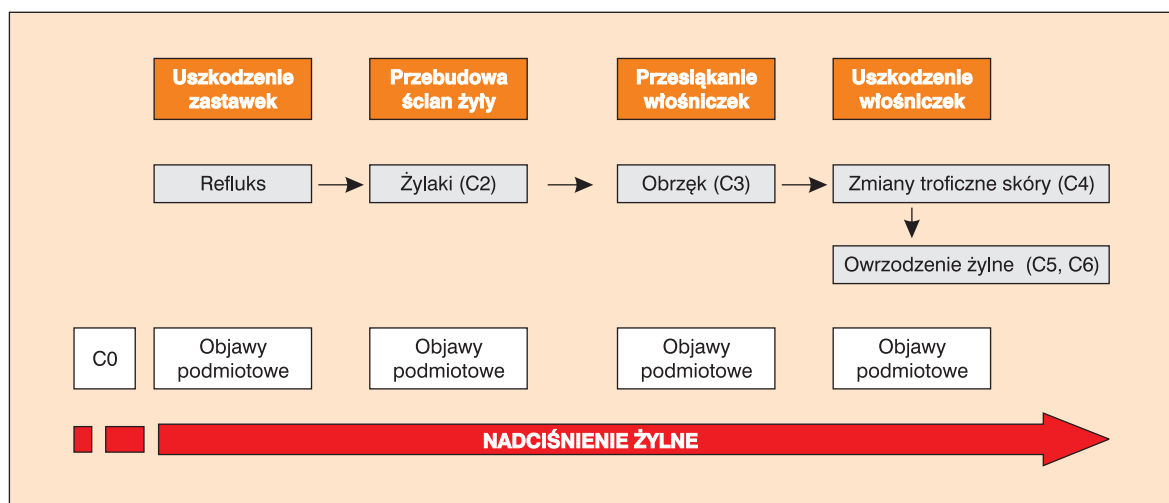
Przewlekła choroba żylna swoją definicją obejmuje: chorobę żylakową, zespół pozakrzepowy, pierwotną niewydolność zastawek żylnych oraz zespoły

uciskowe, na przykład zespół usidlenia żyły podkolanowej poprzez głowę przyśrodkową mięśnia brzuchatego łydki. U podstaw tej jednostki chorobowej leży nadciśnienie żylnie, definiowane jako stan zaburzonego odpływu i zastój żylny u pacjenta znajdującego się w pozycji stojącej, wskutek refluku, zwężenia lub niedrożności żył.

Za rozwój zmian patologicznych — zarówno w obrębie żył, jak i tkanek wokół naczyń — odpowiada nadciśnienie żylnie (ryc. 1) [7]. Podstawowe przyczyny rozwoju CVI to upośledzenie napięcia ściany żylniej oraz upośledzenie funkcji zastawek w żyłach powierzchownych i głębokich. Zastawki żyłne pełnią kluczową rolę w dynamice powrotu żylnego. Zamykają się przy nagłym wstecznym prądzie krwi, wytrzymując ciśnienie przekraczające 200 mm Hg. Przy powolnej fali zwrotnej zastawki mogą pozostawać otwarte. Powyższe zmiany prowadzą do rozwoju nadciśnienia żylnego, spowolnienia odpływu żylnego z kończyn, powstania refluku w układzie żył powierzchownych

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jolanta Neubauer-Geryk
Zakład Fizjologii Klinicznej
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80-952 Gdańsk
tel.: 0 58 349 23 40, faks: 0 58 349 23 41
e-mail: jolaneub@amg.gda.pl



Rycina 1. Patofizjologia i obraz kliniczny nadciśnienia żylnego

i głębokich, rozwoju żylaków oraz powstania owrzodzeń żylnych. Do czynników nasilających refluks należą: pozycja stojąca, ciepło, otyłość, ciąża. Zmiany skórne w patologii żylnej, chociaż związane z dekompenzacją hemodynamiczną w makrokrążeniu, są zjawiskami zachodzącymi w mikrokrążeniu (ryc. 1).

Nadciśnienie i zastój w mikrokrążeniu prowadzą do adhezji, migracji i aktywacji leukocytów (tzw. pułapka leukocytarna), w konsekwencji uszkadzając mikrokrążenie. Dochodzi do nadmiernej przepuszczalności włóściczek. Nadciśnienie żylne i mediatory zapalenia uszkadzają barierę włóściczkową; powstają mikroobrzęki — obrzęk kończyn i upośledzenie odżywiania tkanek (zmiany troficzne: przebarwienia, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenie podudzi).

Badaniem referencyjnym w ocenie układu żylnego jest ultrasonografia dopplerowska, która obrazuje układ żył głębokich, stopień nasilenia zmian żylakowatych, a także pozwala diagnozować świeżą zakrzepicę żył głębokich lub jej następstwa. Metoda ta pomaga w dokonaniu wyboru właściwego sposobu leczenia i jest użyteczna w ocenie przedoperacyjnej.

Klasyfikację i stopień zaawansowania CVI obecnie określa się według skali CEAP (*Clinical, Etiology, Anatomy, Pathology*) stworzonej przez *American Venous Forum* [8, 9]. Podstawą tego schematu są objawy kliniczne (C) (tab. 1), czynniki etiologiczne (E), rozmieszczenie zmian anatomicznych (A) oraz procesy patologiczne (P) (ryc. 2).

Leczenie CVI ma postać terapii kompleksowej. Zmiana stylu życia, farmakoterapia, leczenie ucisko-

we, leczenie miejscowe, skleroterapia oraz leczenie operacyjne są ważnymi elementami terapii skojarzonej w różnych stadiach zaawansowania CVI (ryc. 3). Według badań przeprowadzonych przez Jawienia i wsp. [6] 62% pacjentów z tą chorobą nigdy nie było leczonych, 26% jest leczonych obecnie, zaś 12% leczono w przeszłości.

LECZENIE

Głównym celem postępowania leczniczego jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego leżące u podstaw patofizjologii CVI.

Leczenie zachowawcze

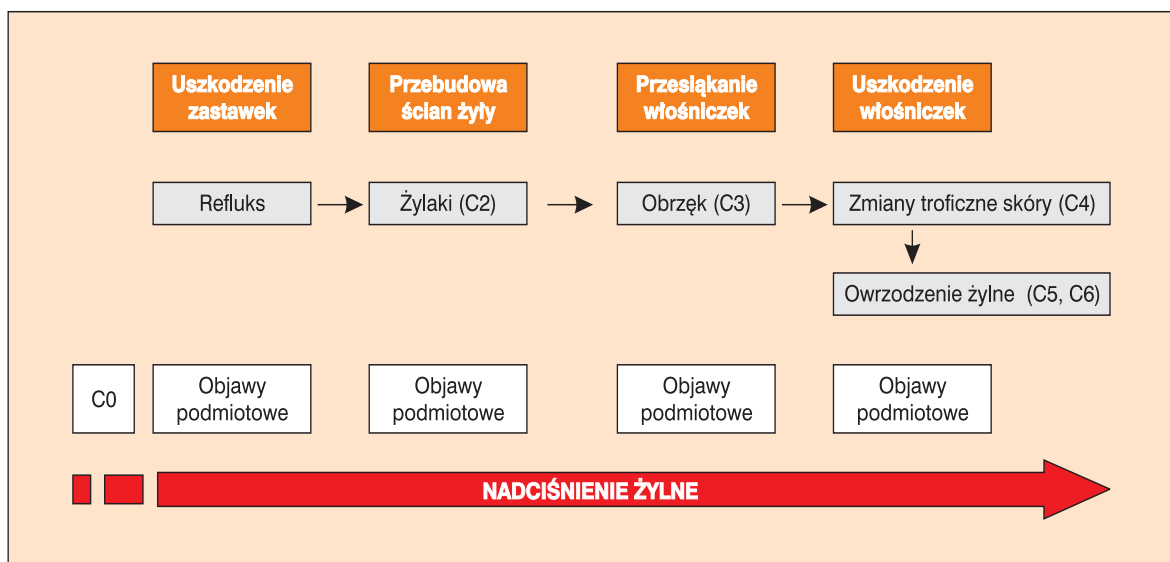
Leczenie niefarmakologiczne

W profilaktyce i leczeniu CVI bardzo istotne znaczenie ma **aktywność fizyczna** [10]. Wpływa ona na obniżenie ciśnienia żylnego, zwiększa powrót żylny i nasila reabsorpcję płynu tkankowego oraz zwiększa sprawność układów mięśniowego i kostno-stawowego. Korzystny efekt przynoszą: spacerowanie, *jogging* w obuwiu tłumiącym wstrząsy, chodzenie w wodzie, pływanie, jazda na rowerze (w niewydolności żyły odstrzałkowej w elastycznych pończochach uciskowych), narciarstwo biegowe, taniec, golf, codzienne ćwiczenia kończyn dolnych [1].

Kompresoterapia, czyli leczenie uciskowe, jest podstawową metodą leczenia CVI i zajmuje czołowe miejsce w zwalczaniu objawów niewydolności żylnej. Leczenie uciskowe stanowi ważny element terapii owrzodzeń żylnych goleni. Stosuje się bandaż o róż-

Tabela 1. Klasyfikacja CEAP przewlekłej choroby żylniej — stadia kliniczne (C)

Stadium	Patofizjologia	Obraz kliniczny
C0	Efekt wenostazy i hipoksji	Brak zmian skórnych; dyskomfort, zmęczenie, ciężkość kończyn, bóle podudzi
C1		Teleangiektazje i żyły siatkowate
C2		Żylaki
C3	Proces wtórny wywołany zwiększoną przepuszczalnością naczyń, działaniem enzymów proteolitycznych uszkadzających przestrzeń międzykomórkową oraz procesem zapalnym	Obrzęki
C4	Sieć powierzchownych żyłek wokół stopy o zlewnym charakterze Efekt alergii typu III na alergeny zewnętrzne i wewnętrzne (leki); zmiany początkowo o charakterze ogniskowym, potem — zlewnym Zastępowanie skóry tkanką bliznowatą, towarzyszące stwardnienie skóry — efekt hipoksji Postępujące stwardnienie tkanki podskórnej z zanikiem skóry, wybroczynami, włóknieniem i zarastaniem naczyń chłonnych	<i>Corona phlebectatica</i> Wyprysk żylakowy Zanik biały Lipodermatoskleroza
C5		Zagojone owrzodzenie żylne
C6		Wrzód żylny



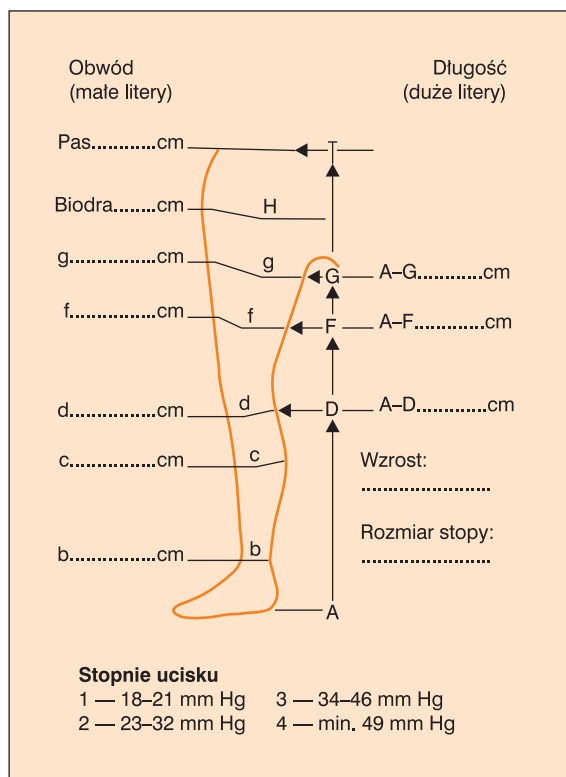
Rycina 2. Terapia przewlekłej choroby żylniej (wg [9]; za zgodą firmy Servier)

nym stopniu rozciągliwości, pończochy elastyczne (od podkolanówek, do rajstop), natomiast u pacjentów z zespołem pozakrzepowym, żylnymi owrzodzeniami podudzi oraz u niesprawnych i starszych chorych — opatrunki adhezyjne [3]. Pończochy elastyczne są dostępne w 4 klasach ucisku (wywierają określone ciśnienie w okolicy kostki). Klasyfikację ucisku określiła Europejska Komisja Standaryzacji i zaleca ją również Polskie Towarzystwo Flebologiczne (ryc. 2). Wybór rozmiaru powinien być oparty na wymiarowaniu w ustalonych miejscach kończyny.

Do najważniejszych elementów **fizykoterapii** należą: masaż ręczny (mało skuteczny w CVI), ręczny drenaż limfatyczny, przerywany ucisk pneumatyczny oraz stymulacja biomechaniczna, stosowane w leczeniu zesztywniających zmian stawów skokowych (nieprawidłowa pozycja kończyny w stawie skokowym może utrudniać odpływ żylny), leczenie uzdrowiskowe [11].

Leczenie farmakologiczne

Celami farmakoterapii (tab. 2) są: zapobieganie zmianom w składzie krwi, uszczelnienie bariery wło-



Rycina 3. Sposób wymiarowania wyrobów uciskowych

Tabela 2. Klasyfikacja leków flebotropowych (wg [12])

Produkty naturalne**Benzopirony:**

- α -benzopirony
 - Umbelliferon
 - Kumaryny
 - Eskuletyn
 - Dikumarol (doustne antykoagulanty)
- γ -benzopirony (flawonoidy)
 - Flawony i flawonole: diosmina, diosmentin, rutyna i pochodne, O-(β -hydroksyetyl)-rutozydy (HR lub okserutyny)
 - Flawany i flawanony: hesperydyna, hesperytyna, katechina

Saponiny

- Escyna, wyciągi z kasztanowca
- Ruskozydy — wyciągi z *Ruscus*

Wyciągi z innych roślin

- Antocyjanosydy — wyciągi z jeżyn
- Proantocyjanidole — wyciągi z pestek winogron
- Ginkgo biloba*

Alkaloidy sporyszu

- Dihydroergotamina
- Dihydroergokrystyna
- Dihydroergokryptyna

Produkty syntetyczne

- Tribenozyd
- Dobesylan wapnia

śniczkowej, zmniejszenie lepkości krwi, poprawa tonusu żylnego, poprawa drenażu limfatycznego oraz wywieranie ochronnego wpływu na makrokrążenie (zastawki żyłne). Dzięki temu dochodzi do zmniejszenia uczucia „ciężkich nóg”, pieczenia, mrowienia, kurczów nocnych i parestezji, bólu nóg, obrzęków, a także zostaje ograniczone nasilenie zespołu niespokojnych nóg.

Wśród wskazań do stosowania leków flebotropowych wymienia się:

- subiektywne objawy CVI, takie jak: obrzęk, ból, uczucie ciężkości kończyn dolnych, uczucie obrzmienia, kurcze nocne, uczucie niespokojnych nóg;
- niewielkie żylaki, które są przyczyną dolegliwości, ale nie wymagają kompresoterapii lub pacjent nie akceptuje formy leczenia uciskiem;
- zespół pozakrzepowy;
- objawy związane z zespołem napięcia przedmiesiączkowego (objawy niewydolności żylną zastrzające się u kobiet przed menstruacją);
- objawy niewydolności żylną związane z ciążą;
- zespół zastoju w obrębie miednicy [10];
- profilaktyka obrzęków w okresie unieruchomienia, na przykład podczas długich podróży (samolotem, pociągami, samochodem);
- przewlekłe żylne owrzodzenia podudzi;
- choroby przebiegające z kruchością naczyń.

Leki flebotropowe do użytku wewnętrznego dzielą się na preparaty naturalne i syntetyczne.

Preparaty naturalne

Diosmina jest analogiem naturalnego flawonoidu. Otrzymuje się ją z wyciągów z roślin z grupy *Rutaceae*. Może być również otrzymywana syntetycznie. Działa ochronnie na naczynia krwionośne i wpływa pośrednio na zwiększenie napięcia żył przez hamowanie enzymu rozkładającego noradrenalinę; wzrost napięcia żylnego zależy od podanej dawki.

Diosmina uszczelnia naczynia w mikrokrążeniu, zapobiega przywieraniu leukocytów do ściany naczyń i ich przechodzeniu do tkanek oraz działa przeciwzapalnie, hamując uwalnianie mediatorów procesu zapalnego i działanie niektórych leukocytów i substancji śródłonkowych. Ponadto poprawia odpływ chłonki wskutek zmniejszenia przekroju naczyń, obniżenia ciśnienia limfatycznego, zwiększenia liczby czynnych naczyń limfatycznych i przyspieszenia przepływu

chłonki [11, 13]. Zmniejsza także obrzęk limfatyczny u pacjentek po mastektomii [14, 15].

Hesperydyna jest zawarta między innymi w owocach pomarańczy oraz w liściach mięty pieprzowej. Zmniejsza przepuszczalność naczyń, działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo, ogranicza agregację płytek krwi, a także wykazuje działanie antyoksydacyjne i przeciwbakteryjne. Lek ten zmniejsza przepuszczalność mikronaczyń i hamuje aktywację leukocytów, zjawisko pułapki leukocytarnej oraz migrację tych komórek; zwiększa napięcie ścian żył, odpływ chłonki i opór naczyń włosowatych. Ogranicza również nadmierną przepuszczalność ścian włosniczek [4, 5, 16–18].

Wykazano, że mikronizacja leków znacznie zwiększa wchłanianie i tym samym poprawia skuteczność terapeutyczną, co potwierdzono w wielu randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem grupy kontrolnej [3, 10, 16, 18]. Lekiem łączonym, zawierającym zmikronizowaną, oczyszczoną frakcję flawonową, jest Detralex.

Pochodne rutyny wykazują działanie osłaniające wobec ścian naczyń włosowatych. Zmniejszają przepuszczalność małych naczyń (co przyczynia się do ograniczenia obrzęków), powodując jednocześnie zwiększenie ich napięcia i elastyczności. W dużych dawkach zwiększają plastyczność błony erytrocytów i przeciwdziałają agregacji trombocytów, poprawiając w ten sposób warunki przepływu krwi w małych naczyniach. Podczas oceny betahydroksyetylorutozydu wykazano, że wywiera on korzystne działanie [19], ograniczając stopień mikroangiopatii i zwiększonego przesączania włosniczkowego oraz zwalczając obrzęk u chorych z niewydolnością żylną podczas długich podróży lotniczych. Stwierdzono również, że betahydroksyetylorutozyd pozytywnie wpływa na mikroangiopatię poprzez zmniejszenie refleksu, ocenianego w badaniach wykonywanych techniką laserowego Dopplera [20]. Do preparatów tej grupy należą: Venoruton, Venotrex, Troxeratio.

Do działań niepożądanych pochodnych rutyny należą nudności i wymioty oraz, rzadko, bóle głowy, reakcje uczuleniowe, a także napadowe zaczerwienienie twarzy.

Eskulina występuje przede wszystkim w korze kasztanowca. Dzięki hamowaniu aktywności hialuronidazy poprawia szczelność i elastyczność drobnych naczyń krwionośnych. Zmniejsza lub zatrzymuje

krwawienia. Jest składową preparatów Esceven, Aescuven forte oraz Sapoven T (zawiera dodatkowo rutynę).

Do preparatów z grupy **alkaloidów sporyszu** należy dihydroergokrystyna — antagonist receptorów serotoninergicznych w rozgałęzieniach tętnic szyjnych. Częściowo działa również agonistycznie na receptory α -adrenergiczne, zwłaszcza w żyłach. Efekt zwężający naczynia żyłne zależy także od uwalniania substancji podobnych do prostaglandyn. Obok typowych wskazań (napady migreny i bólów naczynioruchowych głowy, zaburzenia krążenia mózgowego i obwodowego), stosuje się ją w leczeniu choroby żyłnej (żylaki) oraz zakrzepowego zapalenia żył. Do działań niepożądanych należą: hipotonia, odczyny alergiczne, bradykardia, nudności, wymioty. Preparat należy do kategorii X — bezwzględnie nie wolno go stosować u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią. Przedstawicielem jest preparat złożony Venacorn, zawierający dihydroergokrystynę, eskulinę i rutozyd.

Escyna to główny, czynny biologicznie składnik owoców kasztanowca. Wykazuje działanie przeciwobrzękowe, przeciwwysiękowe i zwiększające kurczliwość naczyń żylnych. Mechanizm działania przeciwobrzękowego escyny nie jest do końca wyjaśniony. Sugeruje się zmniejszenie aktywacji komórek śródbłonna wywoływanej niedotlenieniem. Działanie przeciwzapalne wyciągu z nasion kasztanowca wiąże się z jego działaniem przeciwobrzękowym. Escyna zwiększa napięcie ściany naczyń [1].

Inne wyciągi roślinne — proantocyjanidole — uzyskuje się z pestek białych winogron. Preparatem z tej grupy jest Endotelon, który wykazuje działanie ochronne w stosunku do ścian naczyń krwionośnych i limfatycznych, zmniejszając ich przepuszczalność i zwiększając napięcie. Do sporadycznie występujących, w związku z jego stosowaniem, działań niepożądanych należą bóle brzucha, nudności, bóle głowy oraz skórne objawy alergiczne.

Preparaty syntetyczne

Tribenozyd to antagonist mediatorów bólu i stanu zapalnego, w tym: acetylocholinę, histaminę, serotoninę i bradykininę. Działa przeciwzapalnie, przeciwwysiękowo, przeciwobrzękowo, zwiększa dynamikę krążenia i zmniejsza zastój krwi żyłnej. Jest pochodną glukofuranozydu o działaniu przeciwzapalnym podobnym do działania hydrokortyzonu [12].

Tabela 3. Porównanie wybranych leków flebotropowych (wg [12])

Lek flebotropowy	Tonus żylny	Układ limfatyczny	Mikrokrążenie
Diosmina	Tak	Tak	Tak
Dobesylan wapnia	Nie	Tak	Tak
Escyna	Tak	Tak	Nie
Hydroksyrutozyd	Nie	Tak	Tak
Kumaryna	Nie	Tak	Nie
Tribenozyd	Nie	Nie	Tak

Dobesylan wapnia działa na ściany naczyń włosowatych, poprawia czynność śródbłonna naczyń, zwiększa opór naczyń włosowatych i zmniejsza ich przepuszczalność. Zmniejsza także nadmierną lepkość krwi i osocza oraz hamuje rozpad kolagenu. Usprawnia mikrokrążenie i pośrednio zwiększa drenaż limfatyczny. Poprawia obwodowe krążenie żyłne i zapobiega zastojowi krwi. Do działań niepożądanych, związanych z jego stosowaniem, należą: zaburzenia żołądkowe, nudności, biegunka, osutka. Preparatu nie należy podawać kobietom w pierwszym trymestrze ciąży. Marinello i wsp. [21] potwierdzili kliniczną skuteczność dobesyłanu wapnia w zmniejszaniu objawów CVI, jednak różnice w porównaniu z placebo nie były istotne statystycznie. Natomiast badania przeprowadzone przez Arceo i wsp. [22] oraz Flota-Cervera [23] wykazały istotne ograniczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych wynikających z CVI i obrzęku limfatycznego.

W tabeli 3 przedstawiono porównanie wybranych leków flebotropowych [12].

Okres leczenia często nie jest do końca określony przez producentów leków, nie może ono jednak trwać zbyt krótko. U niektórych chorych zaleca się leczenie trwające około 4 tygodni, u innych celowa jest terapia długotrwała. Korzyści może również przynieść leczenie przerywane.

Leki flebotropowe stosowane zewnętrznie mają najczęściej postać kremów i żeli; dzięki wchłanianiu wywierają efekt zmniejszający głównie objawy subiektywne. Stosując je, należy zachować ostrożność, zwłaszcza u pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu CVI, ponieważ prawdopodobieństwo wywołania nadwrażliwości kontaktowej jest większe i częstym powikłaniem leczenia miejscowego jest alergiczny wyprysk kontaktowy.

Leczenie inwazyjne

Do inwazyjnych metod leczenia żyłaków kończyn dolnych należą między innymi: wysokie podwiązanie żyły odpiszczelowej, usunięcie (*stripping*) żyły odpiszczelowej, usunięcie żyły z drobnych cięć, skleroterapia, selektywne podwiązanie niewydolnych żył przeszzywających, endoskopowe lub otwarte podpowięziowe przecięcie żył przeszrywających, kriochirurgia żyłaków, naprawa zastawek żylnych, przeszczep odcinka żyły, zakładanie opaski na żyły z niewydolnymi zastawkami (*banding*) oraz nowe metody leczenia: termablacja falami o częstotliwości radiowej, wewnątrzżylna koagulacja laserem, flebektomia wspomagana mechanicznie oraz pianka obliterująca.

PIŚMIENNICTWO

1. Ramelet A.A., Monti M. Flebologia, Przewodnik. Via Medica, Gdańsk 2003.
2. Rekomendacje diagnostyczne i lecznicze w chorobach żył i naczyń chłonnych. *Przegląd Flebologiczny* 2003; 11 (supl. 1): S1–S38.
3. Jantet G. i RELIEF Study Group. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2002; 53: 245–256.
4. 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.
5. 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.
6. Jawień A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of CVI in Poland. *Phlebology* 2003; 18: 110–122.
7. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; 111: 2398–2409.
8. Porter J.M., Moneta G.I. International Consensus Committee on chronic venous disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J. Vasc. Surg.* 1995; 21: 635–645.
9. Abenhaim L., Clement D., Norgen L. The management of chronic venous disorders of the leg. *Phlebology* 1999; 14 (supl. 1): 1–126.
10. Ramelet A.A. Daflon 500 mg: symptoms and edema clinical update. *Angiology* 2005; 56 (supl. 1): 25–32.
11. McHale N.G., Hollywood M.A. Control of lymphatic pumping: Internet of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1994; (supl. 1): 23–25.
12. Zapalski S., Oszkini G. (red.). Ambulatoryjne leczenie chorób żył kończyn dolnych. Via Medica, Gdańsk 2001.

13. 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.
14. Pecking A.P. Evaluation by lymphoscintigraphy of the effect of a micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) in the treatment of upper limb lymphoedema. *Int. Angiol.* 1995; 14 (supl. 1): 39–43.
15. Pecking A.P., Fevier B., Wargon C. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphoedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). *Angiology* 1997; 48: 93–98.
16. 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.
17. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramlet 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.
18. Ibegbuna V., Nicolaidis A.N., Sowade O. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997; 48: 45–49.
19. Cesarone M.R., Belcaro G., Ricci A. i wsp. Prevention of edema and flight microangiopathy with Venoruton (HR), (O-[beta-hydroxyethyl]-rutosides) in patients with varicose veins. *Angiology* 2005; 56: 289–293.
20. Cesarone M.R., Belcaro G., Pellegrini L. i wsp. HR, O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides; (Venoruton): rapid relief of signs/symptoms in chronic venous insufficiency and microangiopathy: a prospective, controlled study. *Angiology* 2005; 56: 165–172.
21. Marinello J., Videla S. Group for the assessment of the transcutaneous oxygen pressure in chronic venous insufficiency: chronic venous insufficiency of the lower limbs: suitability of transcutaneous blood gas monitoring as an endpoint to evaluate the outcome of pharmacological treatment with calcium dobesilate. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2004; 26: 775–780.
22. Arceo A., Berber A., Treviño C. Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology* 2002; 53: 539–544.
23. Flota-Cervera F., Flota-Ruiz C., Treviño C., Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. *Angiology* 2008; 59: 352–356.