

Dobezylan wapnia — nowe zastosowania

Calcium dobesilate — new indications

Karolina Lesner, Adam Reich

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Dobezylan wapnia jest solą wapniową kwasu dobezylowego wykazującą aktywność wobec ścian naczyń włosowatych. Wydaje się, że preparat ten może wykazać pozytywne efekty w leczeniu schorzeń przebiegających z udziałem zaburzeń naczyniowych. W ostatnim czasie ukazały się liczne doniesienia dokumentujące istotną poprawę kliniczną po zastosowaniu dobezylanu wapnia w przypadku niektórych dermatoz, w tym: plamicy barwnikowej, łuszczycy, trądziku różowatego, rogowacenia słonecznego, a nawet w terapii nieczerniakowych nowotworów skóry. Warto jednak zaznaczyć, że dotychczasowe obserwacje dotyczyły głównie pojedynczych pacjentów lub niewielkich grup chorych. Konieczna jest zatem obiektywne zweryfikowanie skuteczności dobezylanu wapnia w podanych wskazaniach — najlepiej poprzez przeprowadzenie badań porównawczych, o ile to możliwe kontrolowanych placebo.

Forum Derm. 2016; 2: 4, 134–138

Słowa kluczowe: dobezylan, łuszczycza, trądzik różowaty, nieczerniakowe nowotwory skóry, rogowacenie słoneczne

ABSTRACT

Calcium dobesilate is a calcium salt of dobesilic acid which acts selectively on the capillary walls. It seems that calcium dobesilate may be effective in the treatment of diseases with vascular abnormalities. Recently, new data has been published showing significant clinical improvement in various dermatoses, namely pigmented palpable purpura, psoriasis, rosacea, actinic keratosis or even non-melanoma skin cancers. However, it should be underlined, that these reports are based on description of single subjects or small patient groups. Therefore, these observations should be confirmed by other researchers, preferably, in comparative, placebo-controlled studies to support the therapeutic activity of calcium dobesilate.

Forum Derm. 2016; 2: 4, 134–138

Key words: dobesilate, psoriasis, rosacea, non-melanoma skin cancers, actinic keratosis

WPROWADZENIE

Dobezylan wapnia (*calcium dobesilate*); wzór sumaryczny: $\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{S})_2$ jest solą wapniową kwasu dobezylowego (2,5-dihydroksybenzenosulfonowego) wykazującą aktywność wobec ścian naczyń włosowatych, powodującą zmniejszenie jej nadmiernej przepuszczalności oraz zwiększającą jej wytrzymałość.

Uważa się, że punktem uchwytu dobezylanu wapnia jest śródbłonek i warstwa podstawna naczyń włosowatych, a główne działanie leku polega na zmniejszeniu nadmiernej przepuszczalności kapilar (powodowanej przez histaminę i bradykininę), co w rezultacie zapobiega przesiąkaniu płynów z łożyska naczyniowego i powoduje zmniejszenie łamliwości naczyń włosowatych. Jednak dokładny mechanizm działania leku pozostaje słabo poznany.

Dobezylan wapnia poprawia właściwości reologiczne krwi, zwiększając elastyczność erytrocytów i zmieniając skład białek osocza, a u pacjentów z retinopatią cukrzycową zmniejsza również nadmierną lepkość krwi. Lek ten wykazuje również działanie antyagregacyjne, polegające na hamowaniu agregacji płytek wywołanej przez kolagen i trombinę, ale nie wpływa na agregację stymulowaną przez kwas arachidonowy. Dodatkowo dobezylan wapnia zmniejsza hamowanie syntezy kolagenu powodowane przez glukozę, przyspieszając fibrylogenezę kolagenu typu 2, będącego budulcem ścian tętnic. Dobezylan wapnia uważany jest za skuteczny inhibitor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), ponieważ hamuje indukowane przez nie procesy [1–4].

Adres do korespondencji:

dr hab., prof. nadzw. Adam Reich, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM, ul. Chałubińskiego 1, 50–368 Wrocław, tel.: 71 784 22 92, fax: 71 327 09 99, e-mail: adam.reich@umed.wroc.pl

Ze względu na powyższe właściwości dobezylan wapnia jest od blisko 30 lat z powodzeniem stosowany w celu usprawniania obwodowego krążenia żylnego, zmniejszania zastoju w naczyniach żylnych i hamowania rozwoju zmian zakrzepowych towarzyszących powstawaniu żyłaków, zwłaszcza kończyn dolnych. Lek ten wykorzystuje się także dla zmniejszania przepuszczalności i łamliwości naczyń limfatycznych, dla poprawy drenażu układu limfatycznego, a przede wszystkim w celu zmniejszania obrzęków. Wskazaniami, w których wykazano skuteczność dobezylanu wapnia, są mikroangiopatie (zwłaszcza retinopatia cukrzycowa) oraz objawy kliniczne w przebiegu przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych (ból, kurcze mięśni, parestezje, obrzęki, zmiany skórne związane z zastojem żylnym). Ponadto pomocniczo stosowany jest w zakrzepowym zapaleniu powierzchownych żył kończyn dolnych, w leczeniu żyłaków odbytu i zaburzeń mikrokrążenia pochodzenia tętniczko-żylnego [5].

Wydaje się również, że z uwagi na swoje właściwości farmakodynamiczne dobezylan wapnia może wykazać pozytywne efekty w leczeniu innych schorzeń przebiegających z udziałem zaburzeń naczyniowych, między innymi w nefropatii cukrzycowej [6] oraz w schorzeniach dermatologicznych, takich jak plamice czy trądzik.

Rozpoznanie nefropatii cukrzycowej i stopnia jej zaawansowania opiera się na ilości przeznerkowej utraty albumin (UAER, *urinary albumin excretion rate*). Na podstawie obserwacji 121 pacjentów z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 wykazano, że średnia UAER obniżyła się znacząco w grupie leczonej dobezylanem wapnia (w dawce 500 mg 3 razy dziennie przez 3 miesiące) w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto u 90% badanych doszło do normalizacji mikroalbuminurii, co sugeruje, że dobesylan wapnia jest lekiem skutecznym w terapii tego schorzenia. Efektywność leku wynika najprawdopodobniej z wykazanego obniżenia ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) w grupie przyjmującej dobezylan wapnia [6]. Dodatkowo w badaniu tym potwierdzono wcześniejsze obserwacje świadczące o obniżeniu stężenia fibrynogenu u pacjentów stosujących ten lek [7–9].

PRZEWLEKŁA NIETYDOLNOŚĆ ŻYLNA

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) jest jednym z najczęstszych schorzeń i dotyczy około 1/3 dorosłej populacji polskiej, przy czym znacznie częściej występuje u kobiet [10]. W przebiegu PNŻ może dochodzić do rozwoju nasilonych obrzęków, stwardnienia i przebarwień skóry oraz do powstania owrzodzeń kończyn dolnych. Właściwości dobezylanu wapnia, wynikające z wymienionych powyżej złożonych mechanizmów działania, zostały sprawdzone i potwierdzone w leczeniu różnych stadiów tego schorzenia.

W badaniu przeprowadzonym przez Kaura i wsp. [11] u pacjentów z wypryskiem przyżyłakowym oraz z owrzodzeniami w przebiegu PNŻ stosowano dobezylan wapnia w dawce 1000 mg na dobę przez 8 tygodni. Z udziału w badaniu zdyskwalifikowano pacjentów z aktywnym zapaleniem żył, wskazaniami do leczenia zabiegowego, zespołem pozakrzepowym, cukrzycą, polineuropatią, zmianami zwyrodnieniowymi kończyn dolnych oraz z przewlekłą niewydolnością tętniczą. W wyniku zastosowanego leczenia 80% pacjentów z PNŻ zgłosiło zmniejszenie nasilenia bólu, swędzenia, zmęczenia, ciężkości i obrzęków w obrębie kończyn dolnych. Wykazano zmniejszenie powierzchni owrzodzenia średnio z $9,8 \pm 7,9$ cm² przed leczeniem do $1,4 \pm 3,6$ cm² po leczeniu ([poziom istotności statystycznej] [p] wynosił 0,0004), nie obserwując przy tym istotnych działań niepożądanych. Pewnym ograniczeniem powyższego badania był jego otwarty charakter, brak grupy porównawczej i stosunkowo niewielka populacja poddana ocenie — 25 pacjentów (15 osób z owrzodzeniami z zapaleniem skóry lub bez niego oraz 10 pacjentów bez owrzodzeń, ale z zapaleniem skóry w przebiegu zastoju żylnego) [11].

W 2004 roku na łamach „Angiology” opublikowano wyniki metaanalizy skuteczności i bezpieczeństwa dobezylanu wapnia w leczeniu PNŻ [12]. W metaanalizie tej uwzględniono wyniki siedmiu badań klinicznych (dobezylan wapnia vs. placebo), w których łącznie uczestniczyło 778 pacjentów. Statystycznie wykazano, że lek ten (podawany doustnie przez 4 tygodnie) istotnie zmniejszał subiektywne odczucia związane z PNŻ, takie jak dolegliwości bólowe o charakterze kurczów nocnych i dyskomfortu, oraz że największe subiektywne korzyści w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych, uczucia ciężkości i obrzęku kończyn osiągnęli pacjenci z najbardziej zaawansowanymi zmianami w przebiegu PNŻ (stopień C5 i C6 wg klasyfikacji CEAP PNŻ, obejmującej kliniczne, etiologiczne, anatomiczne i patofizjologiczne kryteria diagnostyki żył [*clinical-etiology-anatomy-pathophysiology*]). Warto podkreślić, że metaanaliza dostępnych wyników badań nie wykazała, aby dawka 1000 mg na dobę dobezylanu wapnia była mniej skuteczna od dawki 1500 mg. Działania niepożądane odnotowano u 0–39% pacjentów (w zależności od analizowanej populacji) z podobną częstością w grupie przyjmującej lek, co w grupie otrzymującej placebo [12].

W 2011 roku na łamach „Phlebology” Rabe i wsp. [13] opublikowali wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania, w którym udział wzięło 256 pacjentów z PNŻ w klasie C3–C5 według klasyfikacji CEAP (132 osoby otrzymały lek, a 124 — placebo). Z badania wykluczono pacjentów obciążonych niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, obrzękiem limfatycznym, obrzękiem tłuszczowym, nadwagą/otyłością, złośliwym procesem nowotworowym, owrzodzeniami pod-

udzi, jak również chorych po przebytej w ciągu ostatnich 6 miesięcy skleroterapii, kobiety w ciąży i matki karmiące piersią. Wśród leków zabronionych protokołem znalazły się leki moczopędne, kortykosteroidy oraz leki przeciwzapalne. W trakcie badania pacjenci przez 8 tygodni stosowali dobezytan wapnia w dawce 500 mg 3 razy dziennie lub placebo. Skuteczność leku oceniono na podstawie pomiaru zmiany objętości kończyn dolnych i redukcji subiektywnych odczuć, takich jak ból, uczucie zmęczenia lub ciężkości kończyn, mrowienie, świąd i kurcze mięśni. Pomiaru wolumetryczne wykazały istotną statystycznie redukcję objętości kończyn wyrażoną w wartościach względnych średnio o $-2,0 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$) i w wartościach bezwzględnych średnio o $64,7 \pm 111,9 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo, w której obserwowano przyrost objętości kończyn $0,1 \pm 4,8\%$ oraz $0,8 \pm 153,0 \text{ cm}^3$. Ponadto wykazano dodatkowe korzyści wynikające z równoczesnego stosowania kompresoterapii w drugiej klasie ucisku w połączeniu z przyjmowaniem dobezytanu wapnia: względna zmiana objętości kończyn obserwowana w leczonej w ten sposób grupie wyniosła średnio $-2,6 \pm 4,0\%$, natomiast w grupie przyjmującej placebo odnotowano przyrost objętości o średnio $2,3 \pm 5,2\%$ [13].

PLAMICE

Wyczuwalna plamica barwikowa (*pigmented palpable purpura*, zwanej również: *progressive pigmentary dermatosis*, *purpura pigmentosa chronica*, *pigmentary purpuric eruptions*, *progressive pigmenting purpura*) może być rozpoznana na podstawie wyczuwalnych palpacyjnie zmian skórnych o charakterze barwnikowo-naczyniowym, występujących pod postacią czerwono-brunatnych plam o średnicy przeważnie 0,1–1 cm, które są skutkiem nadmiernej przepuszczalności naczyń skóry, w szczególności naczyń włosowatych. Plamica barwinkowa umiejscowiona jest najczęściej na kończynach dolnych. Opiswane zmiany skórne mogą przyjmować obraz odpowiadający między innymi plamicy Schamberg, chorobie Majocchi (*purpura annularis telangiectodes*), zespołowi Gougerota–Bluma (*pigmented purpuric lichenoid dermatitis*), plamicy barwnikowej Doucasy i Kapetanakisa (*purpura eczematoides*) lub liszajowi złocistemu (*lichen aureus*), przy czym obrazy kliniczne mogą się wzajemnie nakładać.

Agrawal i wsp. [14] opublikowali opis serii przypadków (w tym: 7 pacjentów z rozpoznaną plamicą Schamberg oraz po jednym chorym z rozpoznanym zespołem Gougerota-Bluma i *lichen aureus*), u których w leczeniu plamicy zastosowano dobezytan wapnia w dawce początkowej 500 mg 2 razy dziennie przez 2 tygodnie, a następnie w dawce podtrzymującej 500 mg 1 raz dziennie przez kolejne 2,5 miesiąca. Autorzy stwierdzili umiarkowaną poprawę u 11,1%, a niewielką u — 66,7% pacjentów; u 22,2% chorych

nie stwierdzono żadnych efektów zastosowanego leczenia. W czasie rocznej obserwacji zauważono, że nowe zmiany przestały się pojawiać już po 2 tygodniach leczenia i to u wszystkich dziewięciu pacjentów. Zauważono również redukcję nasilenia świądu, nie stwierdzając istotnych działań niepożądanych [14].

TRĄDZIK RÓŻOWATY

Trądzik różowaty jest częstą dermatozą występującą przede wszystkim u kobiet w wieku 30–50 lat [15]. W badaniu histologicznym zmian trądzikowych zauważalne są rozszerzone naczynia krwionośne i limfatyczne, które odpowiadają za stwierdzane klinicznie rumień i obrzęk skóry twarzy [16]. Patogeneza trądziku różowatego pozostaje w dużej mierze niejasna, choć niektórzy autorzy podkreślają rolę zaburzeń naczyniowych [17]. W obrębie zmian skórnych obserwowano zwiększoną ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*), odpowiadającego za stymulację angiogenezy i limfangiogenezy [18].

Badania *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach wskazują, że dobezytan wapnia może wykazywać właściwości terapeutyczne w tym schorzeniu dzięki blokowaniu VEGF [2]. U pacjenta z trądzikiem różowatym (postacią rumienowo-teleangiektatyczną), u którego stosowano miejscowo 2,5-procentowy dobezytan wapnia dwa razy dziennie przez 2 tygodnie, uzyskano poprawę w zakresie rumienia, teleangiektazji i objawów subiektywnych. Według Cuevas i Arrazoli poprawa utrzymywała się przez 4 miesiące od zaprzestania badania [1]. Natomiast w przypadku pacjenta z postacią grudkowo-krostkową trądziku różowatego z powodzeniem zastosowano miejscowo 5-procentowe sole dobezytanu 2 razy dziennie przez 3 tygodnie, a poprawa utrzymywała się jeszcze po 2 latach od zakończenia leczenia [19].

ŁUSZCZYCA

Łuszczyca plackowata jest częstą, przewlekłą dermatozą o nie w pełni poznanej etiopatogenezie. Przyczyn choroby upatruje się przede wszystkim jej podłożu genetycznych oraz w zaburzeniach immunologicznych [20]. Poza tym w patogeniezie łuszczycy zwraca się także uwagę na nadmierną proliferację naskórka oraz na zaburzenia naczyniowe [21–24].

Obecnie niemal wszystkie leki przeciwłuszczykowe ukierunkowane są na element immunologiczny patogeny (leki biologiczne, cyklosporyna, metotreksat, kortykosteroidy), zaś w mniejszym stopniu na nadmierną proliferację naskórka (retinoidy, cygnolina, pochodne witaminy D3). Aktualnie w leczeniu łuszczycy nie ma jednak żadnych preparatów, które bezpośrednio oddziaływałyby na układ naczyniowy w skórze. Tym niemniej na uwagę zasługują obserwacje, zgodnie z którymi zahamowanie VEGF za pomocą bevacizumabu (leku stosowanego w terapii nowotworów) powo-

dowało całkowite ustąpienie zmian skórnych i stawowych w łuszczycy [25, 26].

Dostępne są także doniesienia na temat prób zastosowania preparatów soli kwasu dobezylowego w miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej. U pacjenta z tym schorzeniem Cuevas i Arrazola [27] zastosowali 5-procentowe sole dobezylanu 2 razy dziennie przez 2 tygodnie, uzyskując poprawę w zakresie zmian skórnych [27]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym na grupie 50 pacjentów, w którym stosowano 5-procentowe sole dobezylanu 2 razy dziennie przez 8 tygodni, uzyskano poprawę w zakresie zmian skórnych wyrażoną redukcją wskaźnika PASI (*psoriasis area and severity index*) z 20 punktów do 9,2 punktu (redukcja średnio o 50%) [28].

STANY PRZEDNOWOTWOROWE I NOWOTWORY SKÓRY

Stosunkowo niedawno ukazały się również prace opisujące próby leczenia nieczerniakowych nowotworów skóry i stanów przedrakowych skóry przy pomocy soli kwasu dobezylowego. Jak wiadomo, FGF i VEGF uczestniczą w procesach angiogenezy. Pojawiły się doniesienia, że FGF wraz z VEGF przyczyniają się również do rozwoju naczyń guza i że zahamowanie ich działania powoduje zatrzymanie wzrostu guza [29].

Potwierdzeniem tych sugestii może być przypadek pacjenta, u którego stosowano 5-procentowe sole dobezylanu dwa razy dziennie przez 4 tygodnie na ognisko raka kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*), uzyskując remisję choroby, bez nawrotu w okresie 6-miesięcznej obserwacji [30].

Opisano również przypadki raków podstawnokomórkowych (BCC, *basal cell carcinoma*) leczonych przy pomocy miejscowej aplikacji 2,5-procentowego dobezylanu wapnia:

- U dwóch pacjentów terapia trwała 3 miesiące (do ustąpienia zmian), a lek podawano 2 razy dziennie na ogniska BCC [3].
- W jednym przypadku roztwór aplikowano przez 4 tygodnie 2 razy dziennie na ognisko BCC guzkowego, z następowym 5-miesięcznym okresem obserwacji, w czasie którego nie stwierdzono nawrotu zmian [31].
- U dziewięciu pacjentów dobezylan wapnia stosowano przez 2 miesiące 2 razy dziennie na ogniska BCC; remisję zmian obserwowano u wszystkich badanych [4].

Dobry efekt terapii uzyskano także w leczeniu stanu przednowotworowego, jakim jest rogowacenie słoneczne. U 30 pacjentów zastosowano 5-procentowe sole dobezylanu dwa razy dziennie przez 16 tygodni na ogniska rogowacenia słonecznego (AK, *actinic keratosis*), odnotowując u 21 pacjentów (70%) całkowite, zaś u sześciu badanych (20%) częściowe ustąpienie AK [32]. Opisano również wy-

leczenie dwóch brodawek łojotokowych dzięki aplikacji dobezylanu 1 raz dziennie przez 6 miesięcy [33].

INNE WSKAZANIA

Dobezylan okazał się być skuteczny w leczeniu kontaktowego zapalenia skóry. Cuevas i wsp. [34] — wychodząc z założenia, że sole dobezylanu zmniejszają przepuszczalność naczyń poprzez interakcję z VEGF oraz działają przeciwpalnie poprzez hamowanie FGF — zastosowali ten lek w stężeniu 5-procentowym dwa razy dziennie przez 2 dni na wypryskowe zmiany skórne, uzyskując całkowite ustąpienie zmian, przy braku występowania działań niepożądanych.

Mimo braku doniesień w literaturze wydaje się, że dobezylan wapnia, poprzez blokowanie FGF, może być również skuteczny w terapii keloidów i blizn przerostłych. Zablockowanie FGF powinno zahamować aktywność fibroblastów — komórek odpowiedzialnych za produkcję włókien kolagenowych i glikozaminoglikanów macierzy pozakomórkowej, tym samym przyczyniając się do poprawy klinicznej w zakresie keloidów i blizn przerostłych. Wydaje się także, że dobezylan wapnia mógłby znaleźć zastosowanie w leczeniu twardziny z ograniczonymi stwardnieniami. Jest to prawdopodobne ze względu na patogenezę tej choroby, w której dochodzi do uszkodzenia naczyń przebiegającego z pobudzeniem komórek śródbłonna. Co istotne, zmiany naczyniowe w twardzinie zwykle poprzedzają proces włóknienia, zatem wczesne zastosowanie dobezylanu potencjalnie mogłoby spowolnić lub nawet częściowo zahamować progresję choroby.

PODSUMOWANIE

Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień na temat zastosowania dobezylanu w licznych nowych wskazaniach, w tym w leczeniu chorób skóry. Ze względu na związane z wieloma z nich trudności terapeutyczne informacje o nowych możliwościach leczniczych dobezylanu należy uznać za szczególnie interesujące. Obserwacje te trzeba jednak uznać jedynie za wstępne doniesienia, gdyż często są to opisy pojedynczych przypadków lub niewielkich grup chorych, bez grupy porównawczej. Większość dotychczasowych prac pochodzi także z jednego ośrodka. Konieczne jest zatem zweryfikowanie skuteczności terapeutycznej dobezylanu wapnia w podanych wskazaniach przez innych badaczy — najlepiej poprzez przeprowadzenie badań porównawczych, o ile to możliwe kontrolowanych placebo.

PIŚMIENNICTWO

1. Cuevas P, Arrazola J.M. Therapeutic response of rosacea to dobesilate. *Eur. J. Med. Res.* 2005; 10: 454–456.
2. Angulo J, Peiró C, Romacho T. i wsp. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 667: 153–159.

3. Cuevas P., Angulo J., Cuevas-Bourdier A., Salgüero I., Giménez-Gallego G. Treatment of infiltrative basal cell carcinomas by inhibiting the fibroblast growth factor (FGF)-signal transducer and activator transcription (STAT)-3 signaling pathways. *J. Cancer Sci. Ther.* 2011; 53.
4. Cuevas P., Calvo M., Angulo J., Cuevas-Bourdier A.N., Giménez-Gallego G. Efficacy of the fibroblast growth factor inhibitor 2,5-dihydroxyphenylsulfonate in basal cell carcinoma: a histopathological and immunohistochemical study. *J. Dermatolog. Treat.* 2011; 22: 348–352.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Calcium dobesilate Galena. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/4072,calcium-dobesilate-galena.html>.
6. Zhang X. Therapeutic effects of calcium dobesilate on diabetic nephropathy mediated through reduction of expression of PAI-1. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5: 295–299.
7. Androulakis G., Panoysis P.A. Plethysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins. *Angiology* 1989; 40: 1–4.
8. Sinzinger H., Rauscha F., Vinazzer H. Platelet function and prostaglandins in patients with peripheral vascular disease treated with calcium dobesilate. *Prostaglandins Leukot. Med.* 1987; 29: 1–9.
9. Benarroch I.S., Brodsky M., Rubinstein A. i wsp. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 1985; 17: 131–138.
10. Jawień A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology* 2003; 18: 110–112.
11. Kaur C., Sarkar R., Kanwar A.J. i wsp. An open trial of calcium dobesilate in patients with venous ulcers and stasis dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 147–152.
12. Ciapponi A., Laffaire E., Roque M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology* 2004; 55: 147–154.
13. Rabe E., Jaeger K.A., Bulitta M., Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2011; 26: 162–168.
14. Agrawal S.K., Gandhi V., Bhattacharya S.N. Calcium dobesilate (Cd) in pigmented purpuric dermatosis (PPD): a pilot evaluation. *J. Dermatol.* 2004; 31: 98–103.
15. Gomaa A.H., Yaar M., Eyada M.M., Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J. Cutan. Pathol.* 2007; 34: 748–753.
16. Tan J., Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69 (Suppl. 1): S27–35.
17. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69 (Suppl. 1): S15–26.
18. Kim J.Y., Kim Y.J., Lim B.J. i wsp. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease-activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med. J.* 2014; 55: 1648–1655.
19. Cuevas P., Angulo J., Giménez-Gallego G. Long-term effectiveness of dobesilate in the treatment of papulopustular rosacea. *BMJ Case Rep.* 2011; pii: bcr0820114579.
20. Reich A., Szepietowski J. Aspekty genetyczne i immunologiczne w patogenezie łuszczycy. *Wiad. Lek.* 2007; 60: 270–276.
21. Madej A., Reich A., Orda A., Szepietowski J.C. Vascular adhesion protein-1 (VAP-1) is overexpressed in psoriatic patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2007; 21: 72–78.
22. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., Bu Z.Y., Zheng M. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12: 649–660.
23. Zhu J.W., Wu X.J., Lu Z.F. i wsp. Role of VEGF receptors in normal and psoriatic human keratinocytes: evidence from irradiation with different UV sources. *PLoS One* 2013; 8: e55463.
24. Li W., Man X.Y., Chen J.Q. i wsp. Targeting VEGF/VEGFR in the treatment of psoriasis. *Discov. Med.* 2014; 18: 97–104.
25. Datta-Mitra A., Riar N.K., Raychaudhuri S.P. Remission of psoriasis and psoriatic arthritis during bevacizumab therapy for renal cell cancer. *Indian J. Dermatol.* 2014; 59: 632.
26. Akman A., Yilmaz E., Mutlu H., Ozdogan M. Complete remission of psoriasis following bevacizumab therapy for colon cancer. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34: e202–4.
27. Cuevas P., Arrazola J.M. Dobesilate in the treatment of plaque psoriasis. *Eur. J. Med. Res.* 2005; 10: 373–376.
28. Puri N., Puri A. A study on topical calcium dobesilate for the treatment of limited plaque psoriasis. *Our Dermatol. Online* 2013; 4: 290–293.
29. Compagni A., Wilgenbus P., Impagnatiello M.A., Cotton M., Christofori G. Fibroblast growth factors are required for efficient tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2000; 60: 7163–7169.
30. Cuevas P., Angulo J., Cuevas-Bourdier A., Gimenez-Gallego G. Topical treatment of skin squamous cell carcinoma with potassium dobesilate cream. *J. Cancer Res. Updates* 2012; 1: 10–13.
31. Cuevas P., Arrazola J.M. Treatment of basal cell carcinoma with dobesilate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 526–527.
32. Cuevas Sánchez P., Espinoza W., Pérez C., Angulo J., Giménez-Gallego G. Topical treatment of actinic keratoses with potassium dobesilate 5% cream. A preliminary open-label study. *Eur. J. Med. Res.* 2011; 16: 67–70.
33. Cuevas P., Angulo J., Salgüero I., Giménez-Gallego G. Clearance of seborrheic keratoses with topical dobesilate. *BMJ Case Rep.* 2012. pii: bcr0120125628.
34. Cuevas P., Angulo J., Giménez-Gallego G. Topical treatment of contact dermatitis by pine processionary caterpillar. *BMJ Case Rep.* 2011. pii: bcr0620114351.