

Wyciąg z ruszczyka kolczastego w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej

Ruscus aculeatus extract in the therapy of chronic venous disorders

Jerzy Chudek¹, Damian Ziaja²

¹Katedra Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Wydział Lekarski w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Zakład Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii, Wydziału Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Leczenie przewlekłej choroby żyłnej łączy postępowanie zachowawcze, które obejmuje terapię uciskową i stosowanie leków flebotropowych, oraz procedury zabiegowe. Leki flebotropowe są zalecane we wszystkich stadiach przewlekłej choroby żyłnej.

Jednym z najczęściej stosowanych leków flebotropowych są wyciągi z ruszczyka kolczastego. Zawarte w nich saponiny sterolowe: ruskogenina i neoruskogenina, zmniejszają przepuszczalność naczyń, wykazują działanie przeciwzapalne, naczyniozężające, a także przeciwkrzepliwe oraz hamują aktywność elastazy uszkadzającej włókna elastynowe. Preparaty zawierające wyciąg z ruszczyka stosowane przewlekłe zmniejszają zarówno nasilenie bólu, skurczów, uczucia ciężkości nóg i parestezji, jak i objętość krwi żyłnej zalegającej w kończynach dolnych (o 0,7 ml/100 ml), prowadząc do zmniejszenia obwodu łydki (o 7,3 mm) i w kostce (o 11,7 mm) oraz redukcji obrzęków u pacjentów z przewlekłą chorobą żylną. Ostatnio w badaniu obserwacyjnym wykazano również porównywalny wpływ preparatów zawierających diosminę i wyciąg z ruszczyka kolczastego na proces gojenia się owrzodzeń żylnych.

Skuteczność preparatów zawierających wyciągi z ruszczyka kolczastego w łagodzeniu objawów przewlekłej choroby żyłnej została potwierdzona w badaniach randomizowanych z zastosowaniem placebo.

Słowa kluczowe: wyciąg z ruszczyka kolczastego, ruskogenina, przewlekła choroba żylna, przewlekła niewydolność żylna

Przedrukowano za zgodą z: *Chirurgia Polska* 2017; 19 (1–2): 13–17

Wprowadzenie

Leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą żylną (PChŻ) ze względu na przewlekły charakter schorzenia obejmuje okres wielu lat, nasilając się z wiekiem. Obejmuje ono zarówno postępowanie zachowawcze (C₀₋₆), jak i zabiegowe (C₂₋₆): termoablację, laseroterapię pajączków, oraz skleroterapię, klasyczne i wewnątrznaczyniowe zabiegi

chirurgiczne na układzie żył powierzchownych i perforatorów, w tym takie jak ablacja laserowa, falami elektromagnetycznymi o częstotliwości radiowej i parą wodną. Obie metody leczenia wzajemnie się uzupełniają, a żadna z procedur zabiegowych nie przynosi wyleczenia.

Podstawą leczenia zachowawczego PChŻ, począwszy od stadium C₂ według klasyfikacji CEAP (*Clinical, Etiology, Anatomy, Pathology*) jest terapia uciskowa (> 20 mm Hg),

która wspomaga niewydolny układ zastawek żylnych kończyn dolnych i zmniejsza zaleganie krwi w układzie żylnym powierzchownym. Jednak ten rodzaj terapii nie jest akceptowany przez około 70% chorych. W Polsce jedynie 25,6% leczonych stosuje terapię uciskową, częściowo z powodu braku propagowania tej formy terapii przez lekarzy pierwszego kontaktu [1], jak i nieakceptowania tej formy leczenia przez wielu chorych z powodu wysokiego kosztu terapii (33,0%), pocenia się (27,3%), uczucia świądu (13,6%), względów kosmetycznych (13,6%), nasilenia obrzęków (6,8%), wysięku (3,4%) oraz trudności w stosowaniu (2,3%) [2]. Odsetek chorych nieakceptujących terapii uciskowej zmniejsza się wraz ze stadiem zaawansowania choroby do 27,3% w stadium C₆ według klasyfikacji CEAP [3].

Leki flebotropowe, w tym wyciągi z ruszczyka kolczastego, należą do najczęściej stosowanych. Dla grupy pacjentów z PChŻ nieakceptujących terapii uciskowej farmakoterapia, poza fizjoterapią, stanowi główną formę leczenia zachowawczego. Brak akceptacji terapii uciskowej zmniejsza również adhezję do przewlekłego stosowania leków flebotropowych [3].

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej stosowania wyciągów z ruszczyka kolczastego w leczeniu PChŻ.

Działanie biologiczne wyciągów ruszczyka kolczastego

Kłącze ruszczyka kolczastego zwanego również myszopłochem kolczastym (łac. *Ruscus aculeatus*) jest od bardzo dawna stosowanym surowcem zielarskim. Zawiera saponiny sterolowe, głównie ruskogeninę i neoruskogeninę, oraz w mniejszych ilościach ruscynę, ruskozzyd i flawonoidy. Duże ilości ruskogenininy znajdują się również w kłączach *Ophiopogon japonicus*, ziola stosowanego przez Chińczyków od ponad 4 tysięcy lat w leczeniu stanów zapalnych i chorób układu krążenia [4].

Saponinom sterolowym zawartym w wyciągach ruszczyka kolczastego, zwłaszcza najlepiej poznanej ruskogeninie, przypisuje się zmniejszanie przepuszczalności naczyń [5], działanie przeciwzapalne [6], hamujące aktywności elastazy (enzymu odpowiedzialnego za uszkodzenie włókien elastyny) [7], działanie naczyniozężające prekapilary [8, 9], oraz przeciwkrzepliwie [10].

Zmniejszanie przepuszczalności uszkodzonego śródbłonna naczyń wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Hönig i Felix stwierdzili zmniejszenie przepuszczalności żył izolowanych z małżowin usznych świni przy zastosowaniu ekstraktu z ruszczyka kolczastego przed podaniem czynnika uszkodzającego śródbłonek, którym był kwas etakrynowy [11]. Podobnie w badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że wcześniejsze podanie wyciągu z ruszczyka kolczastego zmniejszało powstawanie obrzęku

kończyn indukowanego podaniem kwasu etakrynowego [12]. Działanie przeciwobrzękowe było zależne od dawki ruskogenininy. Mechanizm działania przeciwobrzękowego był następstwem zmniejszenia przepuszczalności włóściczek dla białek oraz hamowania zwiększenia filtracji włóściczkowej pod wpływem działania czynnika uszkodzającego. Protekcyjne działanie wyciągów z ruszczyka kolczastego stwierdzono również w modelu uszkodzenia śródbłonna pod wpływem niedotlenienia, które jest mechanizmem uszkodzenia w PChŻ związanym ze zwolnieniem przepływu krwi w układzie żylnym. Wyciąg z ruszczyka kolczastego zapobiegał aktywacji ludzkich komórek śródbłonna pochodzących z żyły pępkowej, indukowanej 2-godziną hipoksją [13]. Obserwowano też hamowanie adhezji neutrofilów do komórek śródbłonna, które rozpoczyna kaskadę zapalną.

Działanie przeciwzapalne ruskogenininy jest również związane z hamowaniem migracji leukocytów poprzez śródbłonek zależnej od zmniejszenia ekspresji międzykomórkowej molekuly adhezyjnej 1 (ICAM-1, *Intercellular Adhesion Molecule 1*) indukowanej przez cytokiny prozapalne (głównie TNF-alfa, *tumor necrosis factor*) [6]. Ekspresja ICAM-1 przez komórki śródbłonna, typowa dla stanów zapalnych, zwiększa zależną od integryn adhezję leukocytów. Działanie to zależne od aktywacji szlaku NF kappa B jest podobne do tego wywieranego przez glikokortykosteroidy. Prawdopodobnie działanie przeciwzapalne jest przyczyną zmniejszenia pobudzenia receptorów bólowych i zmniejszenia odczucia bólu oraz parestezji. Niezależne od oddziaływania przeciwzapalnego, **działanie naczyniozężające** ruskogenininy jest związane ze zwiększonym uwalnianiem noradrenaliny przez zakończenia współczulne, i aktywacją postsynaptycznych receptorów adrenergicznych α_1 i α_2 [8, 9]. Zależne od stężenia ekstraktu ruszczyka kolczastego działanie naczyniozężające wykazano w badaniach na wycinkach żył odpiszczelowych [14, 15] i zmienionych żyłakowato naczyń [16], oraz przewodu piersiowego i obwodowych naczyń limfatycznych [17, 18]. W badaniach *in vivo* obserwowano również obkurczenie łożyska naczyniowego mikrokrażenia – kapilar [19]. Czynnikiem nasilającym działanie naczyniozężające żył było uszkodzenie (zniszczenie) śródbłonna [16], mimo mniejszego o około 50% gromadzenia noradrenaliny w zakończeniach współczulnych w żyłakowatych naczyniach [20], oraz wzrostem temperatury do 37, a nawet 41 °C [15, 21]. W badaniach *in vivo* wykazano, że działanie naczyniozężające nie obejmuje układu tętniczego, prawdopodobnie z powodu jednoczesnego nasilenia wydzielania mediatorów o działaniu naczyniorozszerzających przez śródbłonek tętnic [22, 23]. Wyniki przytoczonych badań wskazują, że ruskogeninina zmniejsza zaleganie krwi w układzie żylnym i nasila odpływ limfatyczny z kończyn dolnych u pacjentów z PChŻ, silniej w przypadku przegrzania organizmu (okres lata).

Farmakokinetyka

Ruskogenina i neoruskogenina wchłaniają się bardzo dobrze z przewodu pokarmowego. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że po podaniu doustnym obserwuje się między godziną 3 i 8 szczytowe stężenie, które następnie bardzo powoli się obniża, utrzymując przez ponad 48 godzin, co uzasadnia podawanie leku raz dziennie [24]. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u ludzi. Nie znamy szlaków metabolizmu ruskogeniny i neoruskogeniny w organizmach zwierzęcych i organizmie ludzkim. Badania przeprowadzone u zwierząt wskazują na krążenie jelitowo-wątrobowe oraz wydalanie saponin bardziej z kałem niż z moczem [25].

Wyciągi z ruszczyka kolczastego w leczeniu przewlekłej choroby żylniej

W leczeniu PChŻ zaleca się stosowanie raz dziennie 7–11 mg ruskogenin zawartych w ekstrakcie ruszczyka kolczastego [26]. Przy zawartości ruskogenin w ekstrakcie około 5% odpowiada to dawce suchego ekstraktu wynoszącej 140–220 mg. Zalecana dawka ma charakter empiryczny i nie została poparta badaniami analizującymi zależność między wielkością zastosowanej dawki a mierzalnym efektem.

Jednym z pierwszych badań, które potwierdziły skuteczność wyciągu z ruszczyka kolczastego, była analiza przeprowadzona przez Vanscheidt i wsp. [27]. W badaniu tym wykazano zmniejszenie objętości kończyn dolnych wśród pacjentów z PChŻ stosujących około 4,5 mg ruskogenin dziennie w porównaniu z placebo.

Skuteczność stosowania preparatów z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C w PChŻ była przedmiotem wielu badań, głównie małych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, których wyniki podsumowali Boyle, Diehm i Robertson w metaanalizie z 2003 roku, obejmującej 20 badań z udziałem łącznie 10 246 pacjentów [28]. U chorych stosujących wyciągi ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C względem placebo stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia bólu, skurczów, ciężkości nóg i parestezji. Wykazano również zmniejszenie objętości krwi żylniej w kończynach dolnych o 0,7 ml/100 ml oraz tendencję do zmniejszenia nasilenia obrzęków obwodu łydki (o 7,3 mm) i obwodu w kostce (o 11,7 mm) [28]. U pacjentów z PChŻ (stadium C₂ i C₃) przewlekłe przyjmowanie preparatu zawierającego wyciąg z ruszczyka wiązało się z niewielkim, około milimetrycznym zmniejszeniem przekroju żyły odpiszczelowej [29]. Ostatnio wykazano również, że stosowanie wyciągu z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C u kobiet z PChŻ w stadium C₂ i C₃ wydłuża czas ponownego wypełnienia żylnego (*venous refilling time*)

kończyny dolnej o 26% [30]. Wyniki tego badania wskazują na większą skuteczność stosowania tych preparatów u pacjentów aktywnych fizycznie.

Stosowanie wyciągu z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C wiązało się również z poprawą zarówno aspektów fizycznych, jak i psychicznych jakości życia u pacjentów z PChŻ w stadium C₀-C₃ według CEAP [31, 32]. Poprawę jakości życia obserwowano zwłaszcza u chorych z większym nasileniem zmian oraz u osób otyłych. Była ona związana z czasem stosowania leku [31, 32].

Według Perrin i Ramelet w świetle EBM (*evidence-based medicine*) zgromadzone dowody są wystarczające, aby rekomendować stosowanie wyciągów z ruszczyka kolczastego w leczeniu objawowym PChŻ (2C) [33]. Do niedawna nie można było ocenić, czy preparaty z ruszczyka kolczastego przyspieszają proces gojenia owrzodzeń żylnych. Jednak ostatnio podsumowane badania obserwacyjne u chorych z owrzodzeniami żylnymi stosujących różne leki flebotropowe, w tym preparaty zawierające wyciągi z ruszczyka kolczastego i mikronizowaną diosminę, wykazały podobny wpływ tych leków na proces gojenia się owrzodzeń [34]. Wyniki tego badania pośrednio sugerują korzystny wpływ wyciągów z ruszczyka kolczastego na proces gojenia się owrzodzeń żylnych. Nie wiadomo natomiast, czy przewlekłe stosowanie preparatów ruszczyka kolczastego zapobiega ponownemu powstaniu owrzodzeń, ponieważ nie przeprowadzono dotychczas stosownych badań.

Objawy PChŻ zmniejszają się już po 2 tygodniach stosowania preparatów zawierających wyciągi z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C [35]. Korzystny wpływ wyciągów z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C potwierdzają badania kapilaroskopowe, wskazujące na zmniejszenie ilości płynu w przestrzeniach okołowłośniczkowych oraz zmniejszenie odsetka megakapilar [35]. Poprzez paralele działanie to można prawdopodobnie odnieść do teleangiektazji. Konieczne jest przeprowadzenie długotrwałych (kilkuletnich) badań w celu ustalenia, na ile stosowanie preparatów ruszczyka hamuje powstawanie i powiększanie już istniejących zmian. Nie można natomiast oczekiwać, że stosowanie preparatu, podobnie jak i pozostałych leków flebotropowych, doprowadzi do zanikania zmian. Taki efekt można jedynie uzyskać metodą mikroskleroterapii lub laseroterapii dermatologicznej.

Potencjalnie preparaty ruszczyka, ze względu na korzystne działanie na mikrokrążenie i odpływ limfatyczny, mogą znaleźć zastosowanie w zwalczaniu obrzęku tkanki podskórnej w cellulicie. Wyciągi z ruszczyka są stosowane jako aktywny składnik dermatokosmetyków. Obecnie nie są jednak dostępne żadne badania wskazujące na możliwość wchłaniania się zawartych w dermatokosmetykach saponin poprzez skórę. Nie przeprowadzono również badań, które

potwierdzałyby lub negowały skuteczność stosowania tych preparatów w leczeniu cellulitu.

Wyciągi ruszczyka kolczastego w leczeniu ciężarnych z przewlekłą chorobą żylną

Autorzy raportu EMEA (*European Medicines Agency*), podobnie jak i producenci nie zalecają stosowania preparatów zawierających wyciągi ruszczyka kolczastego w ciąży z powodu nieprzeprowadzenia badań bezpieczeństwa [36].

Należy jednak podkreślić, że nie wykazano teratogenności wyciągów z ruszczyka kolczastego w badaniach na zwierzętach. Badania te zostały przeprowadzone przy zastosowaniu dawki 25-krotnie wyższej od zalecanej u ludzi [26]. Nie opublikowano też opisu żadnego przypadku teratogenności czy fetotoksyczności pomimo wielu lat stosowania preparatów zawierających wyciągi ruszczyka kolczastego.

Podsumowanie

Od pół wieku wyciągi z ruszczyka kolczastego są stosowane w leczeniu PChŻ. Ich korzystny wpływ na uszkodzony układ żylny i limfatyczny oraz mikrokrążenie

został potwierdzony w badaniach eksperymentalnych. Mechanizmy te wyjaśniają obserwowane w badaniach klinicznych zmniejszenie nasilenia dolegliwości towarzyszących PChŻ. Swoją skutecznością preparaty zawierające wyciąg z ruszczyka kolczastego nie ustępują innym lekom flebotropowym powszechnie stosowanym w przewlekłej chorobie żylniej. Preparaty zawierające wyciąg z ruszczyka prawdopodobnie przyspieszają również proces gojenia się owrzodzeń żylnych, chociaż nie ma na to jeszcze bezpośredniego dowodu.

Przewlekła choroba żylna jest schorzeniem, którego objawy nasilają się z wiekiem. Starzejąca się populacja chorych z objawami PChŻ to pacjenci obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, wywierającymi pośredni, a czasami bezpośredni wpływ na układ żylny.

Z tych względów istotne jest, aby zalecenie stosowania dodatkowego leku było bezpieczne, a jego działanie poparte wynikami badań. Takim lekiem flebotropowym są preparaty zawierające wyciągi z ruszczyka kolczastego.

Rynek farmaceutyczny oferuje preparaty ruszczyka, które zostały zarejestrowane jako leki i jako suplementy diety. Wszystkie preparaty są dostępne bez recepty, co zwiększa ich dostępność.

Abstract

Treatment of chronic venous disorders combines conservative treatment, which includes compression therapy and use of pharmacotherapy, and surgical procedures. Venoactive drugs are recommended for all stages of chronic venous disorders.

One of the most commonly used venoactive drugs are extracts from butcher's broom (*Ruscus aculeatus*). They contain saponins sterols: ruscogenin and neoruscogenin that reduce vascular permeability, exhibit anti-inflammatory, vasoconstrictor, and anticoagulants actions, and inhibit the activity of elastase damaging the elastin fibers. Preparations containing *Ruscus aculeatus* extract are used to reduce the severity of chronic pain, cramps, heaviness of the legs and paresthesias, as well as to reduce the residual venous volume of the lower extremities (0.7 ml/100 ml), leading to a decrease in calf (by 7.3 mm) and ankle circumferences (by 11.7 mm) and the reduction of the lower limb edema in patients with chronic venous disorders. A comparable effect of preparations containing diosmin and butcher's broom extract, on the healing process of venous ulcers was recently showed in an observational study.

The efficacy of formulations containing extracts of *Ruscus aculeatus* in alleviating symptoms of chronic venous disorders has been confirmed in a randomized trial with the placebo.

Key words: *Ruscus aculeatus* extract, ruscogenin, neoruscogenin, chronic venous insufficiency, chronic venous disorders

Piśmiennictwo

1. Ziaja D, Kocełak P, Chudek J, et al. Compliance with compression stockings in patients with chronic venous disorders. *Phlebology*. 2011; 26(8): 353–360, doi: [10.1258/phleb.2010.010086](https://doi.org/10.1258/phleb.2010.010086), indexed in Pubmed: [21810940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810940/).
2. Chudek J. Skuteczność i tolerancja diosminy w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością żylną w codziennej praktyce klinicznej. *Probl Med Rodz*. 2008; 10: 45–51.
3. Chudek J, Kocełak P, Ziaja D, et al. Compliance in pharmacotherapy in patients with chronic venous disorders. *Int Angiol*. 2012; 31(4): 393–401, indexed in Pubmed: [22801406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801406/).
4. Yu BY, Xu GJ. Studies on resource utilization of Chinese drug Radix Ophiopogon japonicus. *J Chin Herbs*. 1995; 26: 205–210.
5. Svensjö E, Bouskela E, Cyrino FZ, et al. Antipermeability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1997; 17(5): 385–388, indexed in Pubmed: [9502536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502536/).
6. Huang YL, Kou JP, Ma Li, et al. Possible mechanism of the anti-inflammatory activity of ruscogenin: role of intercellular adhesion molecule-1 and nuclear factor-kappaB. *J Pharmacol Sci*. 2008; 108(2): 198–205, doi: [10.1254/jphs.08083fp](https://doi.org/10.1254/jphs.08083fp), indexed in Pubmed: [18946195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946195/).

7. Facino RM, Carini M, Stefani R, et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1995; 328(10): 720–724, doi: [10.1002/ardp.19953281006](https://doi.org/10.1002/ardp.19953281006), indexed in Pubmed: [8554461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8554461/).
8. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Effects of *Ruscus* extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22(2): 221–224, doi: [10.1097/00005344-199308000-00008](https://doi.org/10.1097/00005344-199308000-00008), indexed in Pubmed: [7692161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692161/).
9. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Inhibitory effect of the *Ruscus* extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22(2): 225–230, doi: [10.1097/00005344-199308000-00009](https://doi.org/10.1097/00005344-199308000-00009), indexed in Pubmed: [7692162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692162/).
10. Kou J, Yu B, Xu Q. Inhibitory effects of ethanol extract from *Radix Ophiopogon japonicus* on venous thrombosis linked with its endothelium-protective and anti-adhesive activities. *Vascul Pharmacol*. 2005; 43(3): 157–163, doi: [10.1016/j.vph.2005.06.004](https://doi.org/10.1016/j.vph.2005.06.004), indexed in Pubmed: [16054441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054441/).
11. Hönig I, Felix W. Effect on the permeability of the isolated ear vein of the pig: a comparison between flavonoids and saponins. In: Davy A, Stemmer R. ed. *Phlébologie*. John Libbey Eurotext Ltd 1989: 680–682.
12. Felix W, Schmidt Y, Nieberle J. Protective effect of *Ruscus* extract against injury of vascular endothelium and vascular smooth muscle caused by ethracrynic acid. *Int Angiol*. 1984; 3: 77–79.
13. Bouaziz N, Michiels C, Janssens D, et al. Effect of *Ruscus* extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int Angiol*. 1999; 18(4): 306–312, indexed in Pubmed: [10811519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10811519/).
14. Marcelon G, Verbeuren TJ, Laressergues H, et al. Effect of *Ruscus aculeatus* on isolated canine cutaneous veins. *Gen Pharmacol*. 1983; 14(1): 103–106, doi: [10.1016/0306-3623\(83\)90074-5](https://doi.org/10.1016/0306-3623(83)90074-5), indexed in Pubmed: [6298054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6298054/).
15. Marcelon G, Vanhoutte PM. Veinotonic effect of *Ruscus* under variable temperature conditions in vitro. *Phlebology*. 1988; 3(Suppl 1): 51–54.
16. Miller VM, Rud K, Gloviczki P. Interactions of *Ruscus*-extract with endothelin-receptors in human varicose veins. *Clin Hemorheol*. 1994; 14: S37–S45.
17. Marcelon G, Pouget G, Tisné-Versailles J. Effect of *Ruscus* on the adrenoceptors of the canine lymphatic thoracic duct. *Phlebology*. 1988; 3(Suppl 1): 109–112.
18. McHale NG. Mechanism of noradrenaline action in lymphatic vessels. In: Vanhoutte P. ed. *Return circulation and norepinephrine: an update*. John Libbey Eurotext, Paris 1991: 73–88.
19. Lascasas-Porto CL, Milhomens AL, Virgini-Magalhães CE, et al. Use of microcirculatory parameters to evaluate clinical treatments of chronic venous disorder (CVD). *Microvasc Res*. 2008; 76(1): 66–72, doi: [10.1016/j.mvr.2008.02.002](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.02.002), indexed in Pubmed: [18423497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423497/).
20. Branco D, Osswald W. The influence of *Ruscus* extract on the uptake and metabolism of noradrenaline in the normal and varicose human saphenous vein. *Phlebology*. 1988; 3(Suppl 1): 33–39.
21. Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus*. *Gen Pharmacol*. 1984; 15(5): 431–434, doi: [10.1016/0306-3623\(84\)90045-4](https://doi.org/10.1016/0306-3623(84)90045-4), indexed in Pubmed: [6150876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6150876/).
22. Bouskela E, Cyrino FZ. Possible mechanisms for the effects of *Ruscus* extract on microvascular permeability and diameter. *Clin Hemorheol*. 1994; 14: S23–S36.
23. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by *Ruscus* extract on hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994; 24(1): 165–170, doi: [10.1097/00005344-199407000-00025](https://doi.org/10.1097/00005344-199407000-00025), indexed in Pubmed: [7521482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7521482/).
24. Chanal JL, Mbatchi B, Sicart MT, et al. Comparison of the bioavailability of tritium-labeled *Ruscus* extract in the rat, according to the route of administration. *Trav Soc Pharm Montp*. 1981; 41: 263–272.
25. Bernard P, Cousse H, Rico AG, et al. whole-body autoradiography study of the distribution of tritium in cynomolgus monkeys dosed with a tritiated extract of *Ruscus*. *Ann Pharm Fr*. 1985; 43: 573–584.
26. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Stuttgart, Niemcy, 2003.
27. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, et al. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52(4): 243–250, doi: [10.1055/s-0031-1299887](https://doi.org/10.1055/s-0031-1299887), indexed in Pubmed: [12040966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12040966/).
28. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2003; 22(3): 250–262, indexed in Pubmed: [14612852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14612852/).
29. Porto CL, Milhomens ALM, Pires CE, et al. Changes on venous diameter and leg perimeter with different clinical treatments for moderate chronic venous disease: evaluation using Duplex scanning and perimeter measurements. *Int Angiol*. 2009; 28(3): 222–231, indexed in Pubmed: [19506542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506542/).
30. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M, et al. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort). *Int Angiol*. 2011; 30(3): 272–277, indexed in Pubmed: [21617611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617611/).
31. Guex JJ, Avril L, Enrici E, et al. 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*. 2010; 29(6): 525–532, indexed in Pubmed: [21173734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21173734/).
32. Guex JJ, Enriquez Vega DME, Avril L, et al. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder - impact of oral *Ruscus aculeatus*-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment - 'QUALITY Study'. *Phlebology*. 2009; 24(4): 157–165, doi: [10.1258/phleb.2009.008066](https://doi.org/10.1258/phleb.2009.008066), indexed in Pubmed: [19620698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620698/).
33. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41(1): 117–125, doi: [10.1016/j.ejvs.2010.09.025](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.025), indexed in Pubmed: [21126890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126890/).
34. Chudek J, Mikosiński J, Kobielski A, et al. Patients' satisfaction with therapy methods of advanced chronic venous disease. *Int Angiol*. 2016; 35(1): 98–107, indexed in Pubmed: [26406967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406967/).
35. Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Llamas Macías FJ, et al. 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*. 2007; 26(4): 378–384, indexed in Pubmed: [18091707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091707/).
36. European Medicines Agency. Assessment report on *ruscus aculeatus* L., rhizome. 2008. Ref. EMEA/HMPC/261939/2007. 2008.