

Leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności żyłnej

Pharmacological treatment of chronic venous insufficiency

Piotr Suchecki¹ , Jan Linkiewicz¹ , Maciej Kosiński¹ , Łukasz Świątek^{1*} ,
Hubert Stępak² , Zbigniew Krasiński²

¹ Studenckie Koło Naukowe Chirurgii Naczyniowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrznej, Angiologii i Flebologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) to powszechna dolegliwość dotycząca około 40% populacji polskiej. Patogeneza związana jest z nieprawidłowym działaniem zastawek żylnych, co prowadzi do gromadzenia się krwi, niedotlenienia oraz stanu zapalnego. Objawy PNŻ obejmują m.in. ból nóg, skurcze, obrzęki, uczucie ciężkości, zmiany skórne, teleangiektazje oraz obniżenie jakości życia. Istnieją różne podejścia terapeutyczne, zarówno zachowawcze, jak i operacyjne. Farmakoterapia PNŻ skupia się substancjach zarówno syntetycznych jak i pochodzenia naturalnego, wśród powszechnie stosowanych można wyróżnić takie preparaty jak escyna, zmikronizowana diosmina, ekstrakt z ruszczyka kolczastego, dobesylan wapnia, rutozydy, ekstrakt z liści czerwonej winorośli, sulodeksyd, ekstrakt z kory sosny morskiej i pentoksyfilina. Wyniki badań wskazują na skuteczność tych substancji w łagodzeniu objawów PNŻ, takich jak ból, obrzęki, uczucie ciężkości oraz poprawę jakości życia. Często stosowane są zarówno jako monoterapia, jak i w połączeniu z innymi metodami, takimi jak kompresjoterapia. Niektóre z tych substancji, wykazują także korzystne działanie w leczeniu owrzodzeń żylnych. (*Farm Współ* 2024; 17: 221-234) doi: 10.53139/FW.20241727

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność żylna, owrzodzenia żyłne, MPFF, escyna, sulodeksyd, pentoksyfilina

Abstract

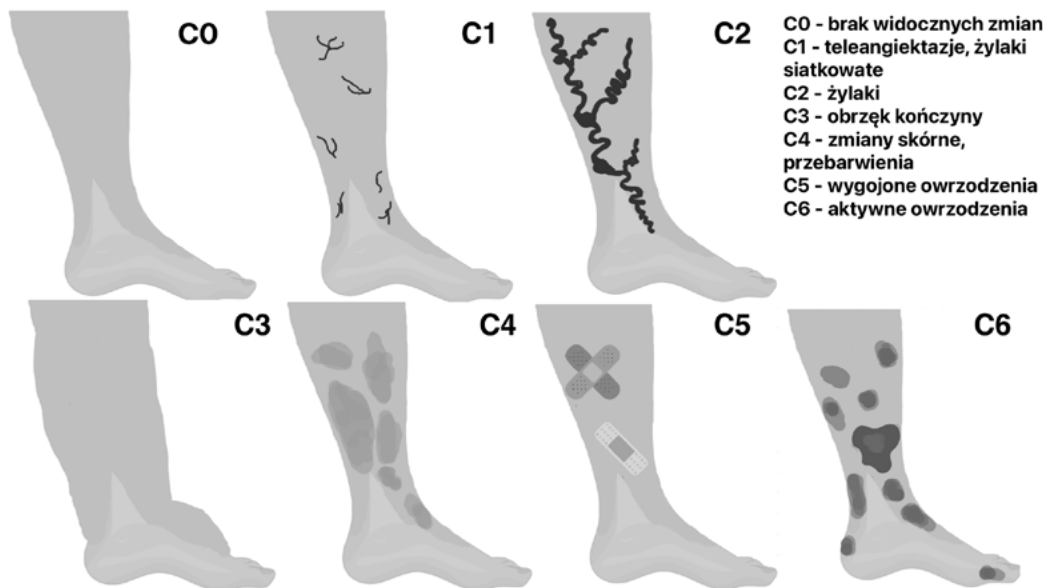
Chronic venous insufficiency (CVI) is a common condition affecting approximately 40% of the Polish population. The pathogenesis is associated with malfunctioning venous valves, leading to blood pooling, hypoxia, and inflammation. Symptoms of CVI include leg pain, cramps, edema, heaviness sensation, skin changes, telangiectasia, and decreased quality of life. There are various therapeutic approaches, both conservative and surgical. Pharmacotherapy of CVI focuses on various substances of both synthetic and natural origin; among the most commonly used, we can distinguish such preparations as escin, micronized diosmin, butcher's broom extract, calcium dobesilate, rutosides, red vine leaf extract, sulodexide, maritime pine bark extract, and pentoxifylline. Research findings indicate the efficacy of these substances in alleviating CVI symptoms such as pain, edema, heaviness sensation, and improving the quality of life. They are often used as monotherapy and combined with other methods, such as compression therapy. Some of these substances also demonstrate beneficial effects in treating venous ulcers. (*Farm Współ* 2024; 17: 221-234) doi: 10.53139/FW.20241727

Keywords: chronic venous insufficiency, venous ulcers, MPFF, escine, sulodexide, pentoxifylline.

Wstęp

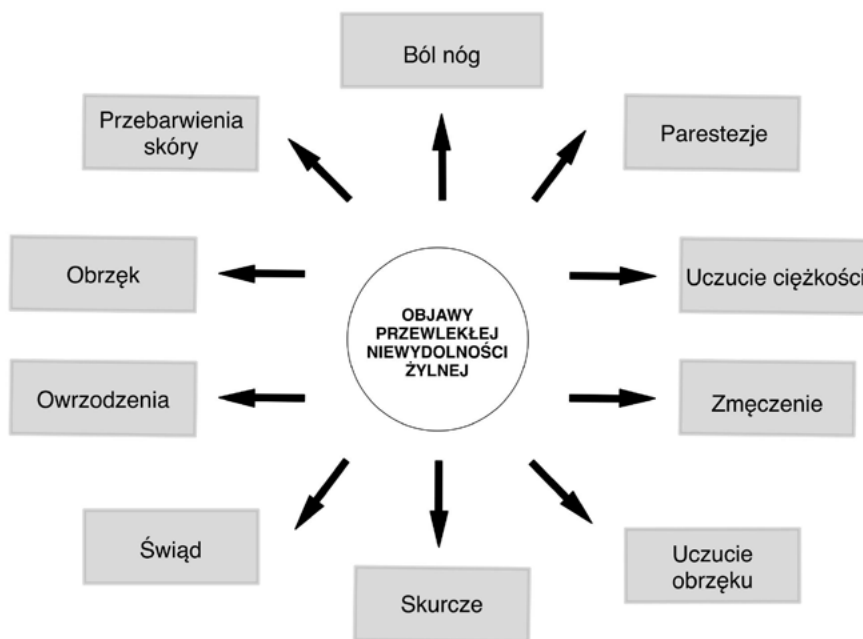
Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) to schorzenie dotycząca szerokiej grupy chorych – w tym około 40% populacji polskiej [1]. Najczęściej nadciśnienie żylnie wiąże się z refluksem żylnym z powodu nieprawidłowo funkcjonujących lub niesprawnych zastawek żylnych, co ostatecznie zmniejsza powrót żylny, prowadząc do gromadzenia się krwi, niedotlenienia i stanu zapalnego. Spektrum objawów klinicznych PNŻ zostało zdefiniowane zgodnie z systemem klasyfikacji CEAP (ang. *Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology*), którego opis kliniczny mieści się w zakresie od C0 do C6. Objawy PNŻ na kończynach dolnych są zmienne i obejmują teleangiektazje (pajączki) (C1), żylaki (C2), obrzęki (C3) lub zmiany skórne pochodzenia żylnego (egzema, przebarwienia i stwardnienie) (C4). W cięższych przypadkach może wystąpić również czynne owrzodzenie skóry (C6), które może ulec wyleczeniu (C5). Powyższe stadia przewlekłej niewydolności żylniej zostały podsumowane na rycinie 1. Objawy PNŻ są nieswoiste, obejmują różne stopnie i formy dyskomfortu nóg, takie jak ból, obrzęk, uczucie ciężkości, skurcze i pieczenie, wszystkie wymienione mogą mieć znaczący wpływ na jakość życia (rycina 2) [2]. Leczenie PNŻ może być zarówno zachowawcze jak i opera-

cyjne. Do metod zabiegowych należą: skleroterapia, podwiązanie żyły odpiszczelowej, flebektomia, obliteracja wewnątrzżylna czy podpowięziowego przecinania niewydolnych perforatorów [3]. Wśród metod małoinwazyjnych wyróżniamy laseroterapię endowaskularną (EVLA), skleroterapię oraz okluzję naczyń prądem częstotliwości radiowej [4]. Podstawą leczenia zachowawczego jest kompresjoterapia. Wspomaga ona niewydolny układ zastawek kończyn dolnych poprzez zewnętrzny ucisk na naczynia żylnie, redukując ich napięcie i poprawiając zaburzony odpływ żylny. Pończochy uciskowe zapewniają ogólną poprawę stadiów choroby w tym gojenia się wrzodów, jednakże wg dostępnych badań są uciążliwe do stosowania, przez co ta forma terapii nie jest dobrze akceptowana przez chorych [5]. Alternatywą do tej nieinwazyjnej formy leczenia może być leczenie farmakologiczne cieszące się coraz większą popularnością. Leki oraz substancje wykorzystywane w farmakoterapii PNŻ możemy podzielić ze względu na ich pochodzenie na naturalne i syntetyczne/półsyntetyczne. Najczęściej stosowaną grupą preparatów są substancje venoaktywne. Celem tej pracy jest przegląd literatury na temat farmakoterapii w PNŻ oraz możliwych efektach poszczególnych form leczenia farmakologicznego.



Rycina 1. Stadia przewlekłej niewydolności żylniej wg skali CEAP (C0-C6)

Figure 1. Stages of chronic venous insufficiency according to CEAP scale (C0-C6)



Rycina 2. Objawy przewlekłej niewydolności żyłnej [2]
 Figure 2. Symptoms of Chronic Venous Insufficiency [2]

Escyna

Escyna jest substancją pochodzenia naturalnego, otrzymywaną z nasion kasztanowca. Wykazano, że escyna zmniejsza aktywność hialuronidazy, enzymu biorącego udział w degradacji proteoglikanów, hamując w ten sposób jeden z mechanizmów PNŻ [2]. Metaanaliza 7 badań dotyczących escyny sugeruje że jest ona skuteczna w łagodzeniu bólu nóg oraz zmniejszaniu obrzęków. Jedno z badań sugeruje zmniejszenie bólu nóg w porównaniu do placebo – WMD (ang. *weighted mean difference*) wynosiła 42,4 mm (95% CI: 34,9 do 49,9), mierzone przy pomocy 100 mm skali wizualno-analogowej. Objętość nóg była badana w 6 z tych badań (502 pacjentów). WMD na korzyść escyny 32,1 ml (95% CI (przedział ufności, ang. *confidence interval*): 13,49 do 50,72) w porównaniu z placebo (P = N/A). Natomiast jedno z badań sugeruje porównywalne wyniki leczenia do stosowania pończoch uciskowych [6]. Podsumowanie zebranych dowodów naukowych dotyczących danych substancji zostało przedstawione w tabeli 1.

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Aescin 20 mg, dorośli 2 tabletki (40 mg) 3 razy na dobę 3 razy na dobę

- Reparil 20 mg, dorośli 2 tabletki (40 mg) 3 razy na dobę, dzieci 7-14 1 tabletki 3 razy na dobę

Diosmina

Zmikronizowana diosmina – MPFF (ang. *Micronized Purified Flavonoid Fraction*) – zawiera 90% diosminy i 10% innych aktywnych flawonoidów (hesperydyna, diosmetyna, linaryna i izoorhoifolina) jest to aktualnie jeden z najczęściej stosowanych i najlepiej przebadany preparat venoaktywny [7]. Syntetyzowana jest z hesperydyny, której źródłem jest ekstrakt z owoców jednego z gatunków pomarańczy. W licznych badaniach stwierdzono poprawę napięcia i kurczliwości żył, mikrokrążenia, zaburzeń troficznych i gojenia się owrzodzeń żylnych, a także zmniejszenie obrzęków, stanu zapalnego, adhezji i aktywacji leukocytów oraz mediatorów stanu zapalnego [8]. Badanie RELIEF było prospektywnym badaniem kontrolowanym, w którym wzięło udział 5052 pacjentów objawowych, zaliczanych do klas od C0 do C4 z 23 krajów. Po 6 miesięcznym stosowaniu MPFF wykazano redukcję objawów takich jak ból, uczucie obrzęku, ciężkości nóg i skurczy, szczególnie dużą w grupie pacjentów z refluksem żylnym, poprawę jakości życia oraz obiektywne zmniejszenie obrzęków (P = 0,0001) [9].

Wyniki te potwierdza także metaanaliza obejmująca 7 badań i 1692 pacjentów, autorstwa Kakkos et al. MPFF wykazał w niej łagodzenie bólu nóg w porównaniu do placebo (RR (ang. *risk ratio*) 0,53, $P = 0,0001$, NNT (ang. *number needed to treat*) = 4,20, uczucia ciężkości nóg (RR 0,35, $P < 0,00001$, NNT = 2,0), uczucia obrzęków (RR 0,39, $P < 0,00001$, NNT = 3,1), drętwień (RR 0,45, $P = 0,03$, NNT = 3,5), dyskomfortu podczas ruchu (RR 0,41, $P = 0,0004$, NNT = 3,0). Zmniejszył obrzęk wokół kostki (standaryzowana różnica średnich SMD (ang. *standardized mean difference*) -0,59, 95% CI: -1,15 do -0,02), zaczerwienienie (SMD -0,32, 95% CI: -0,56 do -0,07, RR 0,50, $P = 0,03$, NNT = 3,6), łagodził zmiany skórne (RR 0,18, $P = 0,0003$, NNT = 1,6), podniósł jakość życia (SMD -0,21, 95% CI: -0,37 do -0,04), a jego stosowanie wiązało się z poprawą kliniczną w ocenie lekarza (RR 0,28, $P < 0,00001$, NNT = 2,5) [10]. MPFF znalazło również zastosowanie w leczeniu pacjentów z owrzodzeniami żylnymi (C5-C6). Badanie przeprowadzone przez Glinski et al. wykazało, że procent pacjentów, których owrzodzenia zostały całkowicie wyleczone był wyższy w grupie otrzymującej standardowe leczenie (zewnętrzne i terapia uciskowa) oraz MPFF niż w grupie otrzymującej tylko leczenie standardowe (46,5% vs 27,5%; $P < 0,05$, OR (ang. *odds ratio*) = 2,3, 95% CI: 1,1 do 4,6). Owrzodzenia o średnicy < 3 cm były wyleczone u 71% pacjentów z grupy stosującej MPFF w porównaniu do 50% w drugiej grupie, natomiast te o średnicy między 3-6 cm zostały wyleczone odpowiednio w 60% w grupie z MPFF i 32% w grupie bez ($P < 0,05$) [11].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Venalex (450 mg diosminy, 50 mg hesperydyny) dorośli: 1 tabletkę na dobę
- Detramax (200,25 mg diosminy, 22,25 mg hesperydyny, 84 mg wyciągu z liści winorośli właściwej, 79 mg wyciągu z pestek winogron, 40 mg wit. C) dorośli: 2 tabletki na dobę
- Diosmina 500 Complex (450 mg diosminy, 50 mg hesperydyny, 40 mg wit. C, 10 mg rutyny, 25 mg wyciągu z ruszczyka) dorośli: 1 tabletkę dziennie
- Diosmitrin (270 mg diosminy, 30 mg hesperydyny, 50 mg wyciągu z ruszczyka kolczastego, 40 mg wit. C, 15 mg rutyny) dorośli: 1 tabletkę dziennie

Wyciąg z ruszczyka kolczastego

Jest to substancja pochodzenia naturalnego której mechanizm działania polega na bezpośrednim akty-

wowaniu receptorów $\alpha 1$ i $\alpha 2$ -adrenergicznych oraz zakończeń nerwów adrenergicznych poprzez wypieranie zmagazynowanej noradrenaliny, powodując skurcz naczyń. Ma również właściwości przeciwzapalne [12]. Metaanaliza z 2017 roku, wzięła pod uwagę 10 badań, obejmujących 719 pacjentów, którym podawano preparaty zawierające ruszczyk kolczasty. Zarówno analiza jakościowa, jak i ilościowa badań wykazały że ma on wysoką skuteczność w zmniejszaniu objawów i obrzęków w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej. Zmniejsza ból nóg (RR = 0,35, $P = 0,01$, NNT = 5), ciężkość nóg (RR = 0,26, $P < 0,00001$, NNT = 2,40), uczucie obrzęków (RR = 0,53, $P < 0,0001$, NNT = 4), drętwienia (RR = 0,27, $P < 0,0001$, NNT = 1,8), zmniejsza obrzęk kostki w porównaniu z placebo (SMD = -0,74, 95% CI: -1,01 do -0,47, $P = N/A$) oraz objętość nóg (SMD = -0,61, 95% CI: -0,91 do -0,31, $P = N/A$) [13].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Cyclo 3 Fort (150 mg wyciągu suchego z kłącza ruszczyka kolczastego (5-7,5:1), 150 mg metylochalkonu hesperydyny, 100 mg kwasu askorbinowego) dorośli: 2-3 kapsułek na dobę
- Cyclofast APTEO (154,64 mg wyciągu z gorzkiej pomarańczy (w tym 150 mg hesperydyny), 150 mg wyciągu z kłącza ruszczyka kolczastego (w tym 3 mg ruskogeniny), 100 mg wit. C) dorośli: 1 kapsułka dziennie
- CycloVenox 3 EXTRA (150 mg wyciągu z ruszczyka kolczastego, 150 mg hesperydyny, 150 mg kwasu askorbinowego) dorośli: 1 kapsułka na dobę
- Ruskolina (150 mg wyciągu z korzenia ruszczyka kolczastego (w tym 7,5 mg ruskogeniny), 150 mg metylochalkonu hesperydyny, 100 mg wit. C) dorośli: 1 kapsułka na dobę

Dobesylan wapnia

Jest to lek syntetyczny o działaniu naczynio-protেকcyjnym i przeciwzakrzepowym, stosowany w leczeniu cukrzycowej retinopatii oraz przewlekłej niewydolności żyłnej. Zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych, hamuje agregację płytek krwi oraz zmniejsza lepkość krwi pełnej [14]. Zbiorcza analiza badań klinicznych przeprowadzona przez Ciapponi et al., której wymagania spełniły 3 badania (608 pacjentów) wykazała, że dobesylian wapnia znacząco poprawia objawy takie jak: nocne skurcze (NNT = 8, 95% CI: 4 do 50), dyskomfort (NNT = 4, 95% CI: 3 do 7) ($P = N/A$) w porównaniu z placebo

[15]. Jednakże inne randomizowane badanie kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, nie wykazało zmniejszenia obrzęków ani poprawy jakości życia pacjentów po 3 miesięcznym stosowaniu leku ($P = 0,07$), natomiast jakość życia w grupie pacjentów stosujących dobesylan wapnia po 12 miesiącach była lepsza niż w grupie stosującej placebo ($P = 0,02$). Nie wykazując przy tym poważnych efektów ubocznych [16].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Dobenox 250 mg, Calcium Dobesilate Hasco 250 mg, Calcium dobesilate Galena 250 mg, Rostil 250 mg, dorośli: od 2 do 4 tabletek na dobę
- Dobenox Forte 500mg, Galvenox Venio 500 mg, Rostil Max 500mg – dorośli: 1-2 tabletki na dobę

Rutozydy

Stwierdzono, że rutozydy (w postaci glikozydu pentahydroksyflawonu) są silnymi inhibitorami ekspresji genów związanych ze stanem zapalnym w aktywowanych ludzkich makrofagach hodowanych in vitro oraz hamuje uwalnianie tlenku azotu, TNF- α , IL-1 i IL-6 z tych komórek [17]. Metaanaliza przeprowadzona przez Aziz et al. obejmująca 15 badań (1643 pacjentów) wykazała, że rutozydy łagodzą ból nóg (SMD $-1,07$, 95% CI: $-1,44$ do $-0,70$), ciężkość nóg (OR 0,50; 95% CI: 0,28 do 0,91), skurcze (SMD $-1,07$, 95% CI: $-1,45$ do $-0,69$) $P = N/A$. Nie wykazując przy tym poważnych efektów ubocznych [18]. Inna metaanaliza przeprowadzona przez Ponyard et al. również dowiodła skuteczności rutozydów w zwalczaniu objawów PNŻ. W porównaniu z placebo, średnia dodatkowa poprawa na korzyść rutozydów wyniosła 11% w przypadku bólu nóg, 12% w przypadku skurczów, 12% w przypadku niespokojnych nóg, 14% w przypadku obrzęków i 24% w przypadku zmęczonych nóg ($P < 0,01$) [19].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Venoruton Forte 500 mg, dorośli: 1 tabletki 1-2 razy na dobę

Ekstrakt z liści czerwonej winorośli

Ekstrakt z liści czerwonej winorośli AS195 zwiększa aktywność syntazy tlenku azotu i zmniejsza stres oksydacyjny. Obydwa mechanizmy zwiększają biodostępność NO, poprawiają funkcjonowanie komórek i mogą w ten sposób odpowiadać za poprawę mikrokrążenia [20]. Kalus et al. (2004) zaobserwował poprawę mikrokrążenia skórniego i dostarczania tlenu dzięki

zastosowaniu AS195. Wartości przepływu mikronaczyniowego wzrosły o 241,8 ($\pm 18,7$) jednostek arbitralnych [AU] w porównaniu do spadku o 41,0 ($\pm 18,7$) AU w grupie placebo ($P < 0,0001$), a poziom tlenu wzrósł o 1,35 ($\pm 0,97$) mmHg w porównaniu do spadku o 7,27 ($\pm 0,97$) mmHg w grupie placebo ($P < 0,0001$) [21]. Wiele randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazało skuteczność AS 195 w redukcji objawów PNŻ. W badaniu Kiesewetter et al. (2000) na próbie 260 obserwowano istotną statystycznie poprawę kluczowych objawów subiektywnych PNŻ ($P < 0,001$), wykazano korzystny wpływ na objętość kończyny dolnej ($P < 0,0001$) i obwód łydki ($P < 0,001$). Po 12 tygodniach leczenia różnica w średniej objętości podudzia pomiędzy grupami leczonymi aktywnie a grupą placebo wyniosła $-75,9$ g (95% CI: $-106,1$ do $-45,8$ g) i $-99,9$ g (przemieszczona masa wody, ang. *displaced water mass*) (95% CI: $-130,3$ do $-69,6$ g) dla grupy leczonej odpowiednio 360 mg AS 195 i 720 mg AS 195 ($p < 0,001$). Zmiany w obwodzie łydki przebiegały podobnie: u pacjentów leczonych AS 195 zarówno wyższa dawka (720 mg), jak i, choć w mniejszym stopniu, niższa dawka (360 mg) powodowały z czasem wyraźną redukcję obwodu, mając na uwadze, że obwód pozostał w dużej mierze niezmienny u pacjentów leczonych placebo (95% CI: $-1,40$ do $-0,56$ cm i $-1,73$ do $-0,88$ cm odpowiednio dla 360 i 720 mg AS 195) [22]. Również subiektywne objawy PNŻ uległy poprawie w porównaniu z placebo, w 84. dniu skorygowana średnia różnica między aktywnym leczeniem a placebo wyniosła $-2,9 \pm 3,1$ mm (95% CI: $-9,0$ do 3,2) dla „zmęczonych, ciężkich nóg”, $-3,5 \pm 3,2$ mm (95% CI: $-9,8$ do 2,8) dla „uczucia napięcia w nogach” i $-6,6 \pm 3,3$ mm (95% CI: $-13,1$ do $-0,1$; $P = 0,047$) dla „ból nóg” [23]. Zmniejszenie objętości łydki oraz natężenia bólu raportowali również Monsieur et al. (2006) [24].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

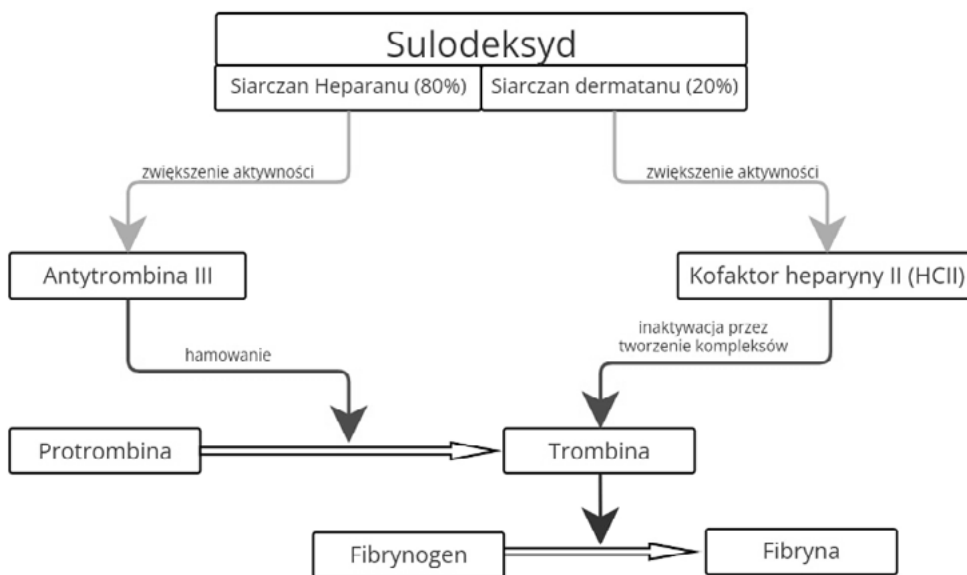
- Antistax extra 360 mg, 1 tabletki dziennie (nie dostępny w Polsce)

Sulodeksyd

Sulodeksyd jest oczyszczoną mieszaniną glikozaminoglikanów, składającą się z heparyny drobnocząsteczkowej (80%) i siarczanu dermatanu (20%), które są składnikami glikoprotein tworzących glikokaliks [25]. Glikokaliks ma kluczowe znaczenie dla utrzymania homeostazy żył, dlatego leczenie chroniące go przed uszkodzeniem oraz pomagające w jego naprawie może

pomóc chronić śródbłonek [26]. Wykazano również, że sulodeksyd ma działanie przeciwzapalne i zapobiega apoptozie, uniemożliwia adhezję leukocytów do śródbłonka oraz działa ochronnie na wyściółkę komórek śródbłonka i ścianę naczyń w mikrokrążeniu (rycina 3) [27]. W dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą zaobserwowano istotną poprawę obwodowego ciśnienia żylnego, obiektywnych i subiektywnych objawów PNŻ oraz poprawę jakości życia. Saviano et al. (1993) porównywali efektywność, tolerancję i zależność efektu od dawki sulodeksydu u 476 pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną, w trzech różnych reżimach dawkowania (25 mg x 2, 50 mg x 2, 100 mg x 1). Wyniki wykazały, że leczenie sulodeksydem prowadziło do statystycznie znaczącego obniżenia ciśnienia żylnego bez względu na miejsce pomiaru (żyły odpiszczelowe i piszczelowe). Zaobserwowano jednak wyraźnie słabszy efekt terapii małymi dawkami (25 mg x 2), niż wyższymi dawkami (50 mg x 2 lub 100 mg x 1), z istotnością statystyczną $P < 0,001$. Poprawa ciśnienia żylnego skutkowałą jednocześnie klinicznie znaczącą i statystycznie istotną ulgą w ogólnej liczbie monitorowanych objawów. Z istotnością statystyczną $P = 0,05$ do $P = 0,001$ stwierdzono, że schemat dawkowania preparatu w dawce 100 mg nie wpływa na skuteczność działania [28]. W innym badaniu, obejmującym 450 pacjentów, stwierdzono,

że trzymiesięczna terapia sulodeksydem istotnie przyczyniła się do poprawy zarówno obiektywnych, jak i subiektywnych objawów. Zauważono zależne od dawki i statystycznie znaczące zmniejszenie liczby oraz nasilenia objawów PNŻ ($P < 0,0001$). Po trzech miesiącach, wskaźnik wygojenia owrzodzeń wynosił 52,5% u osób leczonych sulodeksydem w porównaniu do 32,7% w grupie otrzymującej placebo ($P = 0,004$), a zmniejszenie powierzchni owrzodzeń z biegiem czasu było istotne dla pacjentów przyjmujących sulodeksyd ($P = 0,004$), co dowodzi, że sulodeksyd wykazuje również korzystne działanie w leczeniu owrzodzeń żylnych [29]. Metaanaliza Wu et al. (2016), do której zakwalifikowano 463 pacjentów, stwierdza, że choć jakość dowodów nie jest najlepsza, to sulodeksyd poprawia odsetek całkowicie wygojonych owrzodzeń żylnych, kiedy dodawany jest do innej terapii (pentoksyfilina, flawonoidy, aspiryna). Wskaźnik całkowitego wygojenia przy stosowaniu sulodeksydu wyniósł 49,4% w porównaniu z 29,8% przy samym leczeniu miejscowym; (RR 1,66; 95% CI 1,30 do 2,12) $P = N/A$ [30]. Również Gonzalez et al. (2016) zauważa, że dodanie sulodeksydu do leczenia miejscowego MPFF jest efektywne w przyspieszaniu gojenia owrzodzeń żylnych. Analiza przeprowadzona na próbie 70 pacjentów z owrzodzeniami żylnymi wykazała, że przy leczeniu MPFF + sulodeksyd wszystkie owrzodzenia zostały



Rycina 3. Sulodeksyd – mechanizm działania [27]
Figure 3. Sulodexide mechanism of action [27]

wygojone do 12 tygodnia, natomiast w grupie kontrolnej (monoterapia MPFF), wszystkie owrzodzenia wygoiły się do 21 tygodnia ($P < 0,01$ między grupami) [31].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Sulovas 250 LSU, Vessel Due F 250 LSU – dorośli: 2 kapsułki 2 razy dziennie
- Vessel Due F roztwór do wstrzykiwań; 300 LSU/ml, 1 raz dziennie podskórnie

Wyciąg z kory francuskiej sosny morskiej

Wyciąg z kory francuskiej sosny morskiej to substancja pochodzenia naturalnego pochodząca z sosny morskiej i zawierająca bioflawonoidy, katechiny, procyanidyny i kwasy fenolowe [32]. Badanie z 2000 roku wykazało, że pozytywnie wpłynęła na uczucie ciężkości nóg – redukcja o 60% ($P < 0,001$) oraz obrzęki – redukcja o 74% po 60 dniach stosowania substancji ($P < 0,05$) [33]. Parametr bólu nie był możliwy do zbadania i oceny, ponieważ zbyt mało pacjentów w obu grupach zgłaszało ten objaw. Poziom dowodu naukowego został w przytoczonym artykule określony jako bardzo słaby [34]. W badaniu z 2010 roku Cesarone et al. udowodnili, że sama terapia wyciągiem z kory francuskiej sosny morskiej jest bardziej skuteczna w stosunku do terapii uciskowej pod względem redukcji obrzęków kostek, refluksu naczyniowego czy zwiększenia przeskórnej wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi ($P < 0,05$). Wyniki były porównywane po 8 tygodniach terapii. Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych terapii za pomocą wyciągu z kory francuskiej sosny morskiej [35].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Bio-Pycnogenol (40 mg wyciągu z kory sosny śródziemnomorskiej), dorośli: 2 tabletki dziennie

Pentoksyfilina

Dowiedziano, że pentoksyfilina może być stosowana jako alternatywa leczenia PNŻ dla osób, które nie tolerują bandażowania czy innej formy kompresjoterapii. Wzrost efektywności gojenia się ran przy terapii pentoksyfiliną względem placebo lub braku terapii kompresyjnej wyniósł 23% (95%CI 4 do 43 ($p = N/A$)). Pentoksyfilina poprawia także wyniki u osób stosujących kompresjoterapię względem stosowania kompresjoterapii i placebo (RR 1,56, 95% CI:

1,14;2,13) ($P = N/A$) [36]. Badanie sugeruje aby używać pentoksyfiliny razem z kompresjoterapią, co przynosi lepsze wyniki terapeutyczne [37]. Metaanaliza z 2021 roku przeanalizowała 13 badań przeprowadzonych na 921 pacjentach. Pentoksyfilina w porównaniu z placebo poprawiała gojenie się owrzodzeń żylnych (RR 1,59; 95% CI: 1,22;2,07; $P < 0,001$) oraz zmniejszyła powierzchnię wrzodów o ponad 60% (RR 2,36; 95% CI: 1,31;4,24; $P = 0,004$). Skrócił się także czas kompletnego wygojenia owrzodzeń ($P < 0,007$) [38]. Artykuł ten dowodzi, że pentoksyfilina jest skuteczna zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym owrzodzeń żylnych [39].

Badanie z roku 2021, gdzie porównano działanie siarczanu żelaza oraz połączenia siarczanu żelaza i pentoksyfiliny nie wykazało większej skuteczności niż stosowanie samego siarczanu żelaza w leczeniu uzupełniającym owrzodzeń żylnych kończyn dolnych ($P = 0,2671$) [40]. Metaanaliza oraz przegląd systematyczny z roku 2021 porównywał działanie 3 leków na leczenie owrzodzeń żylnych – pentoksyfiliny, sulodeksydu oraz MPFF. Biorąc pod uwagę wartości powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu (SUCRA) – wyznaczające prawdopodobieństwo skutecznej terapii danym lekiem owrzodzeń żylnych – pentoksyfilina wykazała wartość 37% względem najlepszej formy leczenia – sulodeksydu, który osiągnął wartość 46% [41].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Agapurin 100 mg dorośli: 3 tabletki dziennie
- Agapurin SR 400 mg, Apo-Pentox 400 SR, Polfilin prolongatum 400 mg – dorośli: 1 tabletka od 2-3 razy dziennie

Kwas acetylosalicylowy

Badanie przeprowadzone w latach 2001-2005 na 51 pacjentach chorujących na PNŻ wykazało, że podawanie kwasu acetylosalicylowego, ASA (ang. *acetylsalicylic acid*) zmniejszyło częstość nawrotów owrzodzeń żylnych względem placebo. W tej grupie, wydłużył się również okres wolny od nawrotów. Leczenie owrzodzeń w grupie leczonej ASA nastąpiło szybciej (12 tygodni) względem grupy przyjmującej placebo (22 tygodnie) – co oznacza spadek czasu gojenia o 46%. Czynnikiem prognostycznym gojenia się rany była powierzchnia początkowa owrzodzenia ($P = 0,032$) [42]. Jednak w badaniu z 2021 roku na grupie 40 pacjentów populacji australijskiej nie dowiedziano poprawy leczenia owrzodzeń żylnych w prze-

ciągu 12-24 tygodniowego stosowania ASA ($P = 0,57$) [43]. W obu badaniach podawano pacjentom 300 mg ASA dziennie. Ostatecznie metaanaliza Cochrane Base z 2016 roku kwalifikuje jednak badanie hiszpańskie Ann Vasc Surg. z 2012 roku jako badanie o słabej mocy ze względu na ograniczoną grupę pacjentów (tylko 51). Pozostałe 60 badań nie udowodniło istotnych efektów leczenia PNŻ przy pomocy ASA [44].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Acard Pro 100 mg, Aspirin Cardio 100 mg, dorośli: 1-2 tabletek dziennie
- Acard 150 mg, dorośli: 1-2 tabletek dziennie
- Acard 300 mg, Polopiryna S 300 mg, dorośli: 1 tabletkę dziennie

Iloprost

Badanie z 2007 przeprowadzone na grupie 98 pacjentów wykazało, że iloprost poprawia gojenie się owrzodzeń żylnych w porównaniu z placebo. W grupie pacjentów przyjmujących placebo po upływie 105 dni wygoiło się 50% owrzodzeń, natomiast w grupie przyjmującej iloprost 100% owrzodzeń wygoiło się w ciągu 90 dni. Badanie zakończono po 150 dniach obserwacji, a w grupie przyjmującej placebo 16% owrzodzeń pozostało nie wygojonych [45]. Badanie z 2011 roku, obejmujące 52 pacjentów z owrzodzeniami żylnymi dowiodło, że dożylna podaż iloprostu spowodowała znaczną poprawę gojenia się owrzodzeń żylnych. Skróciło to czas zabliźniania oraz zmniejszyło powierzchnię owrzodzenia ($P < 0,05$) [46].

Preparaty dostępne na rynku, sposób dawkowania

- Ventavis 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, dawka pojedyncza 2,5-5 μg od 6 do 9 razy dziennie

Podsumowanie

Przewlekła choroba żylna jest powszechnym problemem zdrowotnym, wymagającym skutecznej terapii. Badania naukowe sugerują, że różne sub-

stancje, takie jak escyna, MPFF, wyciąg z ruszczyka kolczastego, dobesylan wapnia, rutozydy, ekstrakt z liści czerwonej winorośli, sulodeksyd, wyciąg z kory francuskiej sosny morskiej, pentoksyfilina, kwas acetylosalicylowy oraz iloprost wykazują korzystne działanie w leczeniu tej choroby. Pozytywne efekty to łagodzenie objawów, poprawa jakości życia i zmniejszenie ryzyka powikłań. Stosowanie tych substancji może przynosić ulgę poprzez poprawę mikrokrążenia, zmniejszenie obrzęków, łagodzenie objawów bólowych oraz zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Pentoksyfilina jest również używana do poprawy krążenia krwi poprzez zmniejszenie lepkości krwi. Przeciwwkrzepliwie leki, w tym kwas acetylosalicylowy (ASA), zmniejszają ryzyko zakrzepów poprzez hamowanie agregacji płytek krwi. Jednakże nie wszystkie badania kliniczne potwierdzają jednoznacznie skuteczność każdego z tych preparatów, co wymaga dalszych badań. Ponadto, wartość terapeutyczna każdego preparatu powinna być oceniana indywidualnie, z uwzględnieniem profilu ryzyka i korzyści dla konkretnego pacjenta. Istnieje potrzeba większej ilości badań nad substancjami pochodzenia naturalnego, gdyż cieszą się coraz większą popularnością, a w niektórych przypadkach mogłyby być alternatywą dla konwencjonalnej terapii PNŻ.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Łukasz Świątek
Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Wewnętrznych Naczyniowej, Angiologii i Flebologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 854 66 46
✉ luk.swi@outlook.com

Tabela I Podsumowanie działań poszczególnych leków i substancji w farmakoterapii PNŻ
Table I. Overview of the effects of medications used in pharmacotherapy of CVI

Substancja / Lek (nazwa handlowa)	Autor [Ref]	Rok	Liczba pacjentów	Wybrane objawy	Skuteczność
Escyna (Aescin, Repairil)	Pittler et al. [6]	2012	502	ból nóg objętość nóg	Zmniejszenie bólu nóg w porównaniu do placebo – WMD 42,4 mm (95% CI 34,9 do 49,9, P = N/A) zmniejszenie objętości nóg w porównaniu do placebo WMD – 32,1 ml (95% CI 13,49 do 50,72), (P = N/A)
MPFF (Venalex, Detra-max, Diosmina 500 Complex, Diosmitrin)	Jantet G. et al. [9] Kakkos et al. [10] (metaanaliza) [10]	2002 2018	5052 1692	ból, uczucie ciężkości nóg, obrzęki ból nóg uczucie ciężkości nóg uczucie obrzęków drętwienia dyskomfort podczas ruchu obrzęk wokół kostki zacerwienie	Redukcja objawów, oraz polepszenie jakości życia (P = 0,0001)* W porównaniu do placebo zmniejszenie bólu nóg (RR 0,53, NNT = 4,20, P = 0,0001) W porównaniu do placebo zmniejszenie uczucia ciężkości nóg (RR 0,35, P <0,00001, NNT = 2,0) W porównaniu do placebo zmniejszenie uczucia obrzęków (RR 0,39, P <0,00001, NNT = 3,1) W porównaniu do placebo zmniejszenie drętwień (RR 0,45, P = 0,03, NNT = 3,5) W porównaniu do placebo zmniejszenie dyskomfortu podczas ruchu (RR 0,41, P = 0,0004, NNT = 3,0) W porównaniu do placebo zmniejszenie obrzęku wokół kostki (SMD -0,59, 95% CI -1,15 do -0,02) W porównaniu do placebo zmniejszenie zacerwienia (SMD -0,32, 95% CI -0,56 do -0,07, RR 0,50, P = 0,03, NNT = 3,6)
	Glinski et al. [11]	2001	140	zmiany skórne jakość życia poprawa kliniczna	W porównaniu do placebo łagodził zmiany skórne (RR 0,18, P = 0,0003, NNT = 1,6) W porównaniu do placebo zwiększenie jakości życia (SMD -0,21, 95% CI -0,37 do -0,04) Poprawa kliniczna w ocenie lekarza (RR 0,28, P <0,00001, NNT = 2,5)
Wyciąg z ruszczyka kołczastego (Cyclo 3 Fort, Cyclofast AP-TEO, CycloVenox 3 EXTRA, Ruskolina)	Kakkos SK et al. (metaanaliza) [13]	2017	719	ból nóg ciężkość nóg uczucie obrzęków drętwienia	Większa skuteczność w leczeniu owrzodzeń przy użyciu MPFF oraz leczenia standardowe, w stosunku do wyłącznie leczenia standardowego (46,5% vs 27,5%; P <0,05, OR = 2,3, 95% CI 1,1-4,6) W porównaniu do placebo zmniejsza ból nóg (RR = 0,35, P = 0,01, NNT = 5) W porównaniu do placebo zmniejsza uczucie ciężkości nóg (RR = 0,26, P <0,00001, NNT = 2,40) W porównaniu do placebo zmniejsza uczucie obrzęków (RR = 0,53, P <0,0001, NNT = 4) W porównaniu do placebo zmniejsza drętwienia (RR = 0,27, P <0,0001, NNT = 1,8)

Wyciąg z ruszczyka kalcyrastego (Cyclo 3 Fort, Cyclofast AP-TEO, CycloVenox 3 EXTRA, Ruskolina)	Kakkos SK et al. (metaanaliza) [13]	2017	719	obrzęki wokół kostki	W porównaniu do placebo zmniejsza obrzęki wokół kostki (SMD = -0,74, 95% CI: -1,01 do -0,47) P = N/A
					objętość nóg
Dobesylan wapnia (DobenoX 250 mg, Calcium Dobesilate Hasco 250 mg, Calcium dobessilate Gale-na 250 mg, DobenoX Forte 500 mg, GalvenoX VenO 500mg, Rostil Max 500 mg)	Ciapponi et al. (metaanaliza) [15]	2004	608	nocne skurcze	Zmniejsza częstość nocnych skurczy w porównaniu z placebo (NNT = 8, 95%CI = 4-50) P = N/A
				dyskomfort	Zmniejsza dyskomfort w porównaniu z placebo (NNT = 4, 95%CI 3-7) P = N/A
	Martinez-Zapata MJ et al. [16]	2007		obrzęki	Brak zmian w stosunku do placebo po 3 miesiącach stosowania leku (P = 0,07) P = N/A
				jakość życia	Polepszenie jakości życia po 12 miesiącach stosowania leku (P = 0,02) P = N/A
Sulodeksyd (Sulovas 250 LSU, Vessel Due F 250 LSU, Vessel Due F)	Saviano et al. [28]	1993	476	ciśnienie żyłne	Istotne obniżenie u wszystkich monitorowanych (P od 0,05 do P <0,001); dawka 100 mg na dobę zapewniła większą skuteczność niż 25 mg dwa razy na dobę
				obrzęki	Wszystkie objawy wykazywały statystycznie znaczące złagodzenie intensywności wyściowej we wszystkich monitorowanych grupach dawek (P <0,025)
	Elleuch et al. [29]	2016	450	uczucie ciężkości nóg	Zmniejszenie średniego wskaźnika ciężkości objawu (0,86 vs 2,16; P <0,001)
				ból nóg	Zmniejszenie średniego wskaźnika ciężkości objawu (0,76 vs 2,04; P <0,001)
				skurcze	Zmniejszenie średniego wskaźnika ciężkości objawu (0,47 vs 1,38; P <0,001)
				parestezje	Zmniejszenie średniego wskaźnika ciężkości objawu (0,51 vs 1,30; P <0,001)
	Wu et al. (metaanaliza) [30]	2016	463	rumień	Zmniejszenie średniego wskaźnika ciężkości objawu (0,41 vs 1,04; P <0,001)
				gojenie owrzodzeń żylnych	Wskaźnik całkowitego wygojenia przy stosowaniu sulodeksydu wyniósł 49,4% w porównaniu z 29,8% przy samym leczeniu miejscowym (RR 1,66; 95% CI 1,30 do 2,12), P = N/A
	González Ochoa [31]	2016	70		Dołączenie sulodeksydu do MPFF istotnie skraca czas leczenia owrzodzenia (P <0,01)

<p>Ekstrakt z liści Czerwonej Winorośli As195 (Antistax Extra 360mg)</p>	Kalus et al. [21]	2004	71	<p>mikrokrążenie</p> <p>obwód kostki</p> <p>obwód łydki</p> <p>objętość podudzia</p> <p>obwód łydki</p> <p>uczucie ciężkości nóg</p> <p>ból nóg</p> <p>uczucie napięcia</p> <p>parestezje</p> <p>obrzęk nóg</p> <p>ból nóg</p>	<p>Zwiększenie wartości przepływu krwi w mikrokrążeniu (+241,8 +/- 18,7 arbitralnych jednostek [AU] w porównaniu ze spadkiem o -41,0 +/- 18,7 AU w grupie placebo; P < 0,0001)</p> <p>Zmniejszenie obwodu po 6 tygodniach leczenia (-0,39 +/- 0,09 cm vs +0,29 +/- 0,09 cm w grupie placebo; P < 0,0001)</p> <p>Zmniejszenie obwodu po 6 tygodniach leczenia (-0,54 +/- 0,05 cm vs +0,14 +/- 0,05 cm w grupie placebo; P < 0,0001)</p> <p>Zmniejszenie po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (-75,9 g (95% CI: -106,1 do -45,8 g) i -99,9 g (95% CI: -130,3 do -69,6 g) dla grupy leczonnej odpowiednio 360 mg AS 195 i 720 mg AS 195; P < 0,001)</p> <p>Zmniejszenie po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (95% CI: -1,40 do -0,56 cm i -1,73 do -0,88 cm odpowiednio dla 360 i 720 mg AS 195; P < 0,001)</p> <p>Zmniejszenie wskaźnika nasilenia po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (95% CI: -2,71 do -1,21 i -2,40 do -0,90 odpowiednio dla 360 i 720 mg AS 195; P < 0,001)</p> <p>Zmniejszenie wskaźnika nasilenia po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (95% CI: -1,40 do -0,56 cm i -1,73 do -0,88 cm odpowiednio dla 360 i 720 mg AS 195; P < 0,001)</p> <p>Zmniejszenie wskaźnika nasilenia po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (95% CI: -1,40 do -0,56 cm i -2,20 do -0,66 odpowiednio dla 360 i 720 mg AS 195; P < 0,001)</p> <p>Zmniejszenie wskaźnika nasilenia po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo (95% CI: -1,40 do -0,56 cm i -1,73 do -0,88 cm odpowiednio dla 360 i 720 mg AS 195; P < 0,001)</p> <p>Zmniejszenie obrzęku nóg w porównaniu z placebo, różnica między grupami wyniosła -2,6 SE 6,7 ml (95% CI: -15,8; 10,7) w dniu 21. (P = 0,702) i -17 SE 8,6 ml w dniu 42. (95% CI: -34,1; 0,0; P = 0,05)</p> <p>Poprawa w 84. dniu w porównaniu z placebo -6,6 SD 3,3 mm (95% CI: -13,1, -0,1; P = 0,047)</p>
	Kiesewetter et al. [22]	2000	260		
	Rabe et al. [23]	2011	250		

Rutozydy (Venoruton Forte 500mg)	Aziz et al. (metaanaliza) [18]	2015	1643 (15 badań)	ból nóg	Poprawa w porównaniu z placebo (SMD -1,07; 95% CI -1,44 do -0,70), P = N/A	
	Ponyard et al. (metaanaliza) [19]	1994	1973 (15 badań)	ciężkość nóg	Poprawa w porównaniu z placebo (OR 0,50; 95% CI 0,28-0,91, P = N/A)	
				skurcze	Poprawa w porównaniu z placebo (SMD -1,07, 95% CI -1,45 do -0,69), P = N/A	
				ból nóg	Poprawa w porównaniu z placebo, średnia dodatkowa poprawa na korzyść rutozydów wyniosła 11% (P < 0,01)	
				skurcze	Poprawa w porównaniu z placebo, średnia dodatkowa poprawa na korzyść rutozydów wyniosła 12% (P < 0,01)	
				niespokojne nogi	Poprawa w porównaniu z placebo, średnia dodatkowa poprawa na korzyść rutozydów wyniosła 12% (P < 0,01)	
				obrzęki	Poprawa w porównaniu z placebo, średnia dodatkowa poprawa na korzyść rutozydów wyniosła 14% (P < 0,01)	
				uczucie zmęczonych nóg	Poprawa w porównaniu z placebo, średnia dodatkowa poprawa na korzyść rutozydów wyniosła 24% (P < 0,01)	
				uczucie ciężkości	Ekstrakt pozytywnie wpłynął na uczucie ciężkości o 60% (P < 0,001)	
				obrzęki	Ekstrakt pozytywnie wpłynął na obrzęki kończyn dolnych – tu o 74% po 60 dniach stosowania substancji (P < 0,05)	
Wyciąg z kory francuskiej sosny morskiej (Bio-Pycnogenol)	Petrassi et al. [20]	2000	20	uczucie ciężkości	Ekstrakt pozytywnie wpłynął na obrzęki kończyn dolnych – tu o 74% po 60 dniach stosowania substancji (P < 0,05)	
	Cesarone et al. [35]	2010	98	obrzęki	Sam piknogenol był skuteczniejszy niż sam ucisk na redukcję obrzęków wokół kostek (P < 0,05)	
	Jull et al. [36]	2012	841	slabe gojenie ran – owrzodzeń	Wzrost efektywności gojenia się ran przy terapii pentoksyfiliną względem placebo lub braku terapii kompresyjnej wyniósł 23% (RR 1,70, 95% CI 1,30 do 2,24) P = N/A	
	Sun et al. [38]	2021	921	182	skurcze	Pentoksyfilina bez stosowania kompresjoterapii jest bardziej efektywna niż placebo czy brak leczenia (RR 2,25, 95% CI 1,49 do 3,39) P = N/A
				powierzchnia owrzodzeń	Zmniejszyła powierzchnię wrzodów o ponad 60% (RR, 2,36; 95% CI 1,31 do 4,24; P = 0,004)	
	Kwas acetylosalicylowy (Asa) (Acard Pro 100 mg, Aspirin Cardio 100 mg, Acard 150 mg, Acard 300 mg, Polopiryna S 300mg)	Canciglia et al. [46]	2011	52	gojenie się owrzodzeń	W porównaniu z placebo, znacząca poprawa wskaźnika gojenia się owrzodzeń (RR = 1,59, 95%CI 1,22 do 2,07, P < 0,001)
					slabe gojenie ran	Szybsze gojenie owrzodzeń (12 tygodni) względem grupy placebo (22 tygodnie) – spadek czasu gojenia o 46%. (P = 0,032) – badanie na małej grupie pacjentów
					gojenie się owrzodzeń	Istotne przyspieszenie gojenia się owrzodzenia w stosunku do placebo
	Iloprost (Ventavis)	Ferrara et al. [45]	2007	98	gojenie się owrzodzeń	Istotne skrócenie czasu gojenia się owrzodzenia w stosunku do placebo

*Pogrubienie zastosowane, gdy P < 0,05.

Piśmiennictwo/References

1. Nowak M, Mehrholz D, Barańska-Rybak W, et al. Chronic venous disorders – common and yet unknown – a study of public awareness and primary symptoms in a selected group of patients. *Postępy Dermatol Alergol.* 2021;38:585-9.
2. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoprotective Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1669.
3. Ombrellino M, Kabnick LS. Varicose Vein Surgery. *Semin Intervent Radiol.* 2005;22:185-94.
4. Shapiro J, Neville E, Robertson B, et al. Novel therapy for recanalization of chronic iliofemoral venous occlusion using radiofrequency. *J Vasc Surg.* 2022;10:1288-93.
5. Świątek Ł, Stępak H, Krasieński Z. The role of compression therapy after endovenous laser ablation (EVLA) – review. *Pol Przegl Chir.* 2023;96:109-13.
6. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):CD003230.
7. 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.
8. Bush R, Comerota A, Meissner M, et al. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF): Recommendations from the Working Group in Chronic Venous Disease (CVD) 2016. *Phlebology.* 2017;32:3-19.
9. Jantet G. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology.* 2002;53:245-56.
10. Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018;37:143-54.
11. Gliniski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, et al. Effectiveness of a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower limb ulcers. An open multicentre study, controlled and randomized. *Minerva Cardioangiol.* 2001;49:107-14.
12. Woron J. Drugs containing extracts from *Ruscus* in chronic venous disease therapy – what's new we know about their effects? *Pol Przegl Chir.* 2022;94:75-8.
13. Kakkos SK, Allaert FA. Efficacy of *Ruscus* extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2017;36:93-106.
14. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD003229.
15. Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium Dobesilate for Chronic Venous Insufficiency: A Systematic Review. *Angiology.* 2004;55:147-54.
16. Martínez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, et al. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35:358-65.
17. Kauss T, Moynet D, Rambert J, et al. Rutin decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R19.
18. Aziz Z, Tang WL, Chong NJ, et al. Systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutinoids for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40:177-85.
19. Poynard T, Valterio C. Meta-analysis of hydroxyethylrutinoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vasa.* 1994;23:244-50.
20. Grau M, Böck B, Bizjak DA, et al. The red-vine-leaf extract AS195 increases nitric oxide synthase-dependent nitric oxide generation and decreases oxidative stress in endothelial and red blood cells. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4:e00213.
21. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, et al. Improvement of Cutaneous Microcirculation and Oxygen Supply in Patients with Chronic Venous Insufficiency by Orally Administered Extract of Red Vine Leaves AS195: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Drugs R D.* 2004;5:63-71.
22. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, et al. Efficacy of Orally Administered Extract of Red Vine Leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in Chronic Venous Insufficiency (Stages I-II). *Arzneimittelforschung.* 2011;50:109-17.
23. Rabe E, Stücker M, Esperester A, et al. Efficacy and Tolerability of a Red-vine-leaf Extract in Patients Suffering from Chronic Venous Insufficiency – Results of a Double-blind Placebo-controlled Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:540-7.
24. Monsieur, Van Snick. Action de l'extrait de feuilles de vigne rouge AS 195 dans l'insuffisance veineuse chronique. *Praxis.* 2006;95:187-90.
25. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;8:49-65.
26. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, et al. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380-93.
27. Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33:236-42.
28. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin.* 1993;13:96-108.

29. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, et al. Sulodexide in Patients with Chronic Venous Disease of the Lower Limbs: Clinical Efficacy and Impact on Quality of Life. *Adv Ther.* 2016;33:1536-49.
30. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6):CD010694.
31. González Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol.* 2017;36:82-7.
32. Arcangeli P. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia.* 2000;71(3):236-44.
33. Petrassi C, Mastromarino A, Spartera C. PYCNOGENOL® in chronic venous insufficiency. *Phytomedicine.* 2000;7:383-8.
34. Robertson NU, Schoonees A, Brand A, et al. Pine bark (*Pinus* spp.) extract for treating chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD008294.
35. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pycnogenol®: A prospective, controlled study. *Phytomedicine.* 2010;17:835-9.
36. Jull AB, Arroll B, Parag V, et al. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2012;12(12):CD001733.
37. Głowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53:2S-48S.
38. Sun S-Y, Li Y, Gao Y-Y, et al. Efficacy and Safety of Pentoxifylline for Venous Leg Ulcers: An Updated Meta-Analysis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2024;23(2):264-74.
39. Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019;100:298-305.
40. Lemos PC, Lins EM, Pinto FCM, et al. Avaliação da pentoxifilina e do sulfato ferroso no tratamento da úlcera varicosa dos membros inferiores. *J Vasc Bras.* 2021;20:e2020167.
41. Pompilio G, Nicolaides A, Kakkos SK, et al. Systematic literature review and network Meta-analysis of sulodexide and other drugs in chronic venous disease. *Phlebology.* 2021;36:695-709.
42. Del Río Solá ML, Antonio J, Fajardo G, et al. Influence of Aspirin Therapy in the Ulcer Associated With Chronic Venous Insufficiency. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:620-9.
43. Weller CD, Martin C, Bouguettaya A, et al. Once daily 300 mg aspirin with compression versus compression alone in patients with chronic venous leg ulcers (ASPiVLU): A randomised, double-blinded, multicentre, placebo-controlled, clinical trial. *J Tissue Viability.* 2021;30:509-16.
44. De Oliveira Carvalho PE, Magolbo NG, De Aquino RF, et al. Oral aspirin for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2016; 2(2):CD009432.
45. Ferrara F, Meli F, Raimondi F, et al. The Treatment of Venous Leg Ulcers: A New Therapeutic Use of Iloprost. *Ann Surg.* 2007;246:860-5.
46. Canciglia A, Mandolino T, D'Alfonso M. The efficacy of Iloprost for the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs. *G Chir.* 2011;32:434-7.