

# PRZEWLEKŁA CHOROBA ŻYLNĄ. WSPÓŁCZESNE POGLĄDY NA ETIOLOGIĘ I MOŻLIWOŚCI LECZENIA

*dr n. med. Mariusz KÓZKA*

## Chronic venous disease. Present opinions on aetiology and possibility treatment

**Abstrakt.** Pojęciem przewlekłej choroby żylną (PChŻ) określa się utrwalone zaburzenia odpływu krwi żyłami kończyn dolnych. Przewlekła choroba żylna stanowi istotny i stale rosnący problem medyczny zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych a wzrost zachorowań nierozzerwalnie łączy się z warunkami życia, które niesie współczesna cywilizacja. Skuteczne leczenie chorych z objawami przewlekłej choroby żylną zależy w dużej mierze od wczesnego rozpoznania i szybkiego wdrożenia wielokierunkowego postępowania terapeutycznego. Rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych, nowe leki i mało inwazyjne techniki chirurgiczne znacznie ułatwiają podjęcie decyzji co do właściwego leczenia.

**Słowa kluczowe:** leczenie, przewlekła choroba żylna, żyłaki.

**Summary.** The term chronic venous disorders (CVD) is defined as persistent deprivation of venous outflow from the lower extremities. CVD constitutes a medical problem of still increasing importance, especially in the highly industrialized countries. Continuous rise in the incidence is strongly related to the social status brought by the modern civilization. The effective treatment of CVD undoubtedly depends on early setting of the diagnosis and fast initialization of complex, multifactorial therapeutic process. Continuous development of the modern diagnostic methods, new medications and less-invasive surgical techniques facilitate making proper therapeutic decisions.

**Keywords:** therapy, chronic venous disorders, varicose veins.

## WSTĘP

Choroby żył kończyn dolnych stanowią istotny i stale rosnący problem współczesnej opieki zdrowotnej a wzrost zachorowań nierozzerwalnie łączy się z warunkami życia, które niesie ze sobą współczesna cywilizacja. Badania epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, iż niewydolność żylna staje się coraz częstszym problemem w krajach wysoko uprzemysłowionych i dotyczy znacznej liczby osób czynnych zawodowo. Współcześnie większość zagadnień związanych z chorobami żył kończyn dolnych określanych jest mianem przewlekłej choroby żylną (PChŻ). Pod tym pojęciem rozumie się zespół objawów pojawiających się w następstwie utrud-

nionego odpływu krwi z kończyn dolnych. Różnorodna i bogata symptomatologia chorób żył sprawia, że leczenie powinno być wielokierunkowe a często również wielospecjalistyczne [1, 2, 6, 7, 15, 21].

## ETIOPATOGENEZA

W pozycji stojącej wydolne zastawki żyłne zapobiegają cofaniu się krwi w żyłach powierzchownych i głębokich. W żyłach przezywających zabezpieczają przed przeciekaniem krwi z układu głębokiego do powierzchownego. W następstwie niewydolności zastawek dochodzi do zjawiska refluksu, czyli okresowego cofania się krwi w układzie powierzchownym lub głębokim. Prowadzi to

*Współcześnie większość zagadnień związanych z chorobami żył kończyn dolnych określanych jest mianem przewlekłej choroby żylną (PChŻ).*



- ▶ do zastoju, nadciśnienia krwi w żyłach oraz wyzwolenia wielu zmian patologicznych w mikrokrażeniu, odpowiedzialnych za istotne objawy kliniczne. Klinicznym wykładnikiem nadciśnienia żylnego są objawy przewlekłej choroby żyłnej, występujące wtórnie do niewydolności zastawek i cofania się strumienia krwi. Powikłania towarzyszące przewlekłej niewydolności żyłnej najpewniej powstają w wyniku reakcji, z których wiele ma charakter odczynu zapalnego. Zaktywowane komórki śródbłonna przez uruchomienie reakcji zapalnej mogą niszczyć składniki macierzy pozakomórkowej, takie jak elastyna i kolagen. Powyższe czynniki zapalenia wydają się odgrywać rolę nie tylko w rozwoju pierwotnej dysfunkcji żyłnej, ale mogą być również mechanizmem wyzwalającym przebudowę zastawek żylnych. Pod wpływem utrzymującego się zapalenia dochodzi do przebudowy zastawek lub ich zaniku, a to sprawia, że możliwy jest wsteczny przepływ krwi żyłnej [7, 8, 9, 20].

*Zaktywowane komórki śródbłonna przez uruchomienie reakcji zapalnej mogą niszczyć składniki macierzy pozakomórkowej, takie jak elastyna i kolagen.*

### OBJAWY PChŻ

Wczesnym objawem PChŻ jest uczucie ciężkości kończyn nasilające się pod koniec dnia. Dodatkowo mogą występować bóle oraz kurcze mięśni łydek nasilające się szczególnie w nocy. W badaniu przedmiotowym stwierdza się siatkowate poszerzenia żył oraz pojawienie się tzw. pajęczków naczyńowych. Kolejnym, a jednocześnie najczęściej obserwowanym objawem jest obecność żylaków kończyn dolnych. Żylaki w 85% przypadków dotyczą zlewiska żyły odpiszczelowej (VSM) a jedynie w 15% znajdują się w zakresie dopływów żyły odstrzałkowej (VSP) [11]. Do uznanych czynników sprzyjających powstawaniu żylaków należą: płeć żeńska, wiek, przebyte cięższe, otyłość, czynniki genetyczne. Kobiety chorują na żylaki około trzy razy częściej niż mężczyźni. We wczesnym okresie żylaki powodują jedynie „defekt” kosmetyczny, jednak w miarę powiększania się oraz narastania zaburzeń w krążeniu żylnym pojawiają się bóle, pieczenia nasilające się podczas długiego stania a u kobiet przed i w czasie mie-

siączki. Odrębnym zagadnieniem są żylaki pojawiające się w czasie ciąży, ponieważ powodują one znacznie większe dolegliwości i częściej są przyczyną różnorodnych powikłań [11, 16]. Następnym dowodem świadczącym o postępie choroby są obrzęki podudzi pojawiające się początkowo pod koniec dnia i ustępujące lub zmniejszające się po nocnym odpoczynku. Z biegiem czasu przy braku leczenia pojawiają się zmiany skórne w postaci wyprysku, przebarwień lub stwardnienia tłuszczowego (*lipodermatosclerosis*). W dalszym etapie rozwoju choroby może dochodzić do rozwoju żylnych owrzodzeń goleni.

### DIAGNOSTYKA PChŻ

Niezaprzeczalnie najważniejszym elementem diagnostyki PChŻ jest poprawnie zebrany wywiad chorobowy i badanie kliniczne. Należy zwrócić szczególną uwagę na zgłaszane przez chorego dolegliwości oraz analizować okoliczności prowadzące do ich powstania [10, 11].

Badania dodatkowe – instrumentalne służą do oceny stopnia zaawansowania PChŻ lub stanowią niezbędny element diagnostyki przed planowanym leczeniem operacyjnym. Niezmiernie ważnym, jednocześnie banalnie prostym elementem diagnostyki jest pomiar obwodu kończyn służący do oceny wielkości obrzęku a w przypadku zlecenia leczenia uciskowego pozwalający na właściwy dobór rozmiaru wyrobu kompresyjnego.

Szybki rozwój nieinwazyjnych metod diagnostycznych sprawił, że współcześnie standardem badania układu żylnego kończyn dolnych jest ultrasonografia dopplerowska. Jest to badanie o ponad 90% czułości i swoistości, które pozwala na ustalenie stosunków anatomicznych układu żylnego a dzięki możliwości wykonania pomiaru dopplerowskiego na ocenę drożności układu żylnego oraz wydolności zastawkowej. Nowoczesna aparatura diagnostyczna przyporządkowuje prędkości i kierunkowi przepływu krwi odpowiedni kolor, co czyni badanie bardziej czytelnym. W przypadku, kiedy badania nieinwazyjne dają niejednoznaczne wyniki,

*Do uznanych czynników sprzyjających powstawaniu żylaków należą: płeć żeńska, wiek, przebyte cięższe, otyłość, czynniki genetyczne.*

możliwa do wykonania jest flebografia, czyli badanie z użyciem środka kontrastującego podanego bezpośrednio do układu żylnego. Z metod diagnostyki mikrokrążenia należy wymienić laser-doppler, wideokapilaroskopię czy kapilaroskopię fluorescencyjną [10, 11, 12, 17].

## LECZENIE ZACHOWAWCZE

Właściwym celem leczenia zachowawczego jest zmniejszenie ciśnienia w układzie żylnym kończyny, poprawa działania pompy mięśniowej oraz wpływ na poprawę parametrów mikrokrążenia [3, 5, 14, 19]. Najlepsze efekty terapeutyczne osiąga się, łącząc leczenie uciskiem (kompresjoterapia) z leczeniem farmakologicznym. Stosowanie ucisku zmniejsza refluks żylny i poprawia wydajność pompy mięśniowej. Terapię uciskową stosuje się w oparciu o trzy metody:

- użycie opasek elastycznych,
- stosowanie gotowych wyrobów uciskowych (podkolanówki, pończochy, rajstopy przeciwżylakowe),
- wykorzystanie przerywanego masażu pneumatycznego.

Prawidłowo założony opatrunek kompresyjny z zastosowaniem opasek elastycznych powinien obejmować kończynę od podstawy palców do guzowatości piszczeli i dawać właściwy ucisk, zmniejszający się w kierunku od kostki do kolana. Istotnym elementem jest utrzymanie stałego ciśnienia do momentu zmiany bandaża. Łatwiejsza w użyciu jest terapia uciskowa z zastosowaniem gotowych wyrobów kompresyjnych. Występują one w czterech klasach ucisku:

- I stopień ucisku – do 25 mm Hg,
- II stopień ucisku – 25-35 mm Hg,
- III stopień ucisku – 35-45 mm Hg,
- IV stopień ucisku – powyżej 45 mm Hg.

Warunkiem powodzenia terapii uciskowej jest odpowiednie dobranie stopnia ucisku w zależności od nasilenia objawów oraz właściwego rozmiaru pończoch czy podkolanówek [4, 5, 13, 14]. W tym celu konieczne jest dokonanie pomiarów obwodów kończyny w ustalonych miejscach oraz długości poszczególnej jej części.

Coraz większą popularnością cieszy się leczenie z użyciem aparatów do przerywanego masażu pneumatycznego. Potwierdzono przydatność ucisku pneumatycznego w redukcji zastoju żylnego a także jego pozytywny wpływ na aktywację mikrokrążenia [4, 5].

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Znacznie lepsze poznanie patofizjologii przewlekłej niewydolności żylniej pozwala określić cele właściwego leczenia farmakologicznego [3, 14, 19, 22]. Należą do nich:

- uszczelnienie bariery włośniczkowej,
- zapobieganie zmianom w składzie krwi,
- poprawa tonusu żylnego,
- zmniejszenie lepkości krwi.

Leki o działaniu flebotropowym poprawiają elastyczność kapilar i przywracają ich prawidłową przepuszczalność. Zwiększają wytrzymałość naczyń, nasilają perystaltykę naczyń chłonnych, zwiększając tym samym drenaż limfatyczny.

Leki flebotropowe dzielimy na:

- preparaty pochodzenia naturalnego, do których należą benzopirony i saponiny, oraz preparaty syntetyczne: trybenozyd i dobessylan wapnia;
- **bezopirony** – są pochodzenia roślinnego i dzielą się na alfa-pirony i gamma-pirony. Efektem ich działania jest zmniejszenie przepuszczalności kapilar, co powoduje efekt przeciwozbrzękowy. Przedstawicielem alfa pironów jest kumaryna. Ta grupa leków bardziej znana jest jako doustne antykoagulanty;
- gamma-pirony, czyli flawonoidy, zawierają ekstrakty roślinne uzyskiwane w drodze syntezy lub półsyntetycznej ekstrakcji. Do tej grupy należą: diosmina, rutyna, hesperydyna;
- **diosmina** – analog naturalnego flawonoidu. Działa ochronnie na naczynia żyłne, zmniejszając ich przepuszczalność oraz zwiększając tonus żylny. Poprzez wydłużenie działania noradrenaliny w ścianie żyły powoduje wzrost napięcia jej ściany. To działanie jest dwukrotnie silniejsze niż trokserutyny. Hamuje patologiczną

*Właściwym celem leczenia zachowawczego jest zmniejszenie ciśnienia w układzie żylnym kończyny, poprawa działania pompy mięśniowej oraz wpływ na poprawę parametrów mikrokrążenia.*

*Leki o działaniu flebotropowym poprawiają elastyczność kapilar i przywracają ich prawidłową przepuszczalność.*

**Lekiem flebotropowym skutecznie wpływającym na większość mechanizmów patogenetycznych przewlekłej choroby żyłnej jest Detralex.**

- ▶ aktywację i adhezję leukocytów do ścian kapilarów oraz zmniejsza nadmierną lepkość krwi. Poprzez hamowanie uwalniania mediatorów zapalenia działa przeciwzapalnie. Tak zatem opisane działanie diosminy w istotny sposób przyczynia się do ochrony mikrokrążenia. Ponadto zwiększa przepływ w układzie chłonnym przez podwyższenie ciśnienia onkotycznego limfy. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po ok. 2 godz. od podania;
- **hesperydyna**, która należy do flawonoidów o szczególnym powinowactwie do śródbłonna kapilarów;
- **rutyna** – działająca protekcyjnie na naczynia żyłne poprzez zwiększenie napięcia ich ścian oraz wpływająca na wzrost odporności mechanicznej naczyń włosowatych. Rutynę zawierają preparaty Rutinoscorbin, Troxerutin, Venescin;
- **saponiny** – zawarte w nasionach kasztanowca. Escyna – przedstawiciel saponin – ma działanie przeciwzapalne oraz przeciwobrzękowe. Słabo wchłania się z przewodu pokarmowego a jej maksymalna aktywność występuje po ok. 16 godz. od podania. Preparaty zawierające escynę to Aesculan i Aescin.

**Produkty syntetyczne:**

- **trybenozyd** – pochodna glukozy, która bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Ma działanie przeciwzapalne oraz powoduje efekt analgetyczny

ny, jak również zwiększa napięcie ścian naczyń żylnych i zmniejsza przepuszczalność kapilar. Z działań ubocznych daje przykre reakcje skórne oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego;

- **dobesylan wapnia** – dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego a jego maksymalne stężenie w surowicy występuje po ok. 6 godz. od przyjęcia leku. Zmniejsza przepuszczalność kapilar oraz obniża lepkość krwi. Zwiększa także drenaż limfatyczny.

Lekiem flebotropowym skutecznie wpływającym na większość mechanizmów patogenetycznych przewlekłej choroby żyłnej jest Detralex. Zawiera on 450 mg diosminy i 50 mg hesperydyny w postaci zmikronizowanej. Detralex poprzez zwiększenie tonusu żylnego wpływa na zmniejszenie zastoju w układzie żylnym oraz działa protekcyjnie na układ mikrokrążenia. Zmniejsza nadmierną przepuszczalność kapilar, adhezję i aktywację leukocytów, a zatem chroni mikrokrążenie przed uwalnianymi z leukocytów mediatorami zapalnymi oraz zmniejsza nadmierną lepkość krwi. W badaniu RELIEF (*Reflux assessment and quality of life improvement with micronised Flavonoids in chronic venous insufficiency*) stwierdzono istotną redukcję obrzęku kończyny w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej jako wyraz poprawy drenażu limfatycznego. Zatem leczenie Detralexem powoduje poprawę parametrów przepływu krwi zarówno na poziomie makro- jak i mikrokrążenia. Wykazano również wysoki stopień bezpieczeństwa stosowania preparatu Detralex, co udokumentowano zarówno w badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach jak i w obserwacjach klinicznych. Wchłanianie leku w przewodzie pokarmowym, a więc i jego biodostępność, zwiększono poprzez poddanie go mikronizacji. Jest to proces, podczas którego wielkość cząstek czynnego składnika ulega zmniejszeniu z 60 µm do mniej niż 2 µm. Dzięki temu około czterokrotnie wzrasta skuteczność kliniczna zmikronizowanej diosminy wobec jej postaci niezmikronizowanej. Najlepsze efekty kliniczne w leczeniu przewlekłej niewydolności

**Tabela 1.** Właściwości farmakologiczne niektórych leków flebotropowych

Lek venotropowy	Działanie leku na:		
	Tonus żylny	Układ limfatyczny	Mikrokrążenie
Diosmina	Tak	Tak	Tak
Kumaryna	Nie	Tak	Nie
Rutyna	Nie	Tak	Tak
Escyna	Tak	Tak	Nie
Trybenozyd	Nie	Nie	Tak
Dobesylan wapnia	Nie	Tak	Tak

Wskazaniem do leczenia operacyjnego są żylaki objawowe, żylaki powodujące wyraźny defekt kosmetyczny, niewydolność żył przeszzywających ze zmianami troficznymi skóry.

- żyłnej można uzyskać, stosując Detralex przez sześć miesięcy po dwie tabletki dziennie.

Preparatem innym niż flawonoidy, wykazującym wysokie powinowactwo do śródbłonna naczyń żylnych jest *Vessel Due F*, który stanowi drobnocząsteczkową frakcję heparynową. Łączy działanie przeciwzakrzepowe, fibrynolityczne i zmniejszające lepkość krwi. Sulodeksyd (*Vessel Due F*) hamuje niektóre czynniki krzepnięcia, w szczególności zaktywowany czynnik Xa, natomiast w małym stopniu wpływa na trombinę, dzięki czemu brak jest uogólnionego działania przeciwzakrzepowego. Nie jest zatem konieczna kontrola parametrów krzepnięcia krwi w trakcie trwania kuracji. Leczenie prowadzi się przez 2-3 miesiące, stosując dwa razy dziennie po jednej kapsułce. Cykl terapeutyczny należy powtarzać dwa razy w roku.

#### LECZENIE OBLITERACYJNE

Skleroterapia, czyli leczenie obliteracyjne, jest metodą zamykania przepływu krwi żyłnej za pomocą środka chemicznego podanego bezpośrednio do światła naczynia. Postęp, jaki dokonał się w poznawaniu patofizjologii przewlekłej choroby żyłnej, oraz nowoczesne zaplecze diagnostyczne pozwalają coraz lepiej ustalić wskazania do stosowania obliteracji jako metody leczenia. Wstrzykiwany do żyły środek obliterujący uszkadza śródbłonek naczynia, prowadząc do ograniczonej reakcji zapalnej, co w konsekwencji prowadzi do włóknienia ściany i zarastania światła naczynia. Ustalonym wskazaniem do obliteracji są teleangiektazje i żylaki siatkowate, żylaki bez niewydolności żyły odpiszczelowej (VSM) i odstrzałkowej (VSP) oraz niektóre żylaki nawrotowe po leczeniu operacyjnym. Przeciwwskazaniem do skleroterapii jest uczulenie na środek obliterujący, zakrzepica żylna, niedokrwienie kończyn, ciąża i okres karmienia piersią [2, 11, 14].

#### LECZENIE OPERACYJNE

Wskazaniem do leczenia operacyjnego są żylaki objawowe, żylaki powodujące wyraźny defekt kosmetyczny, niewydolność żył przeszzywających ze zmianami troficznymi skóry.

Celem leczenia operacyjnego jest trwałe usunięcie żyłaków z likwidacją nadciśnienia w układzie powierzchownym oraz uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego [11, 18]. Oba powyższe warunki spełnia małoinwazyjna metoda leczenia operacyjnego zwana *miniflebektomią*. Polega ona na usuwaniu nawet rozległych zmian żyłkowych z niewielkich nacięć skóry. Uzupełnieniem takiego postępowania jest odcięcie wszystkich dopływów do opuszki żyły odpiszczelowej oraz podskórne usunięcie całej lub części udowej, niewydolnej żyły odpiszczelowej, a jeżeli jest to konieczne, również żyły odstrzałkowej. Sukces operacyjny w dużym stopniu zależy od dobrze przeprowadzonej diagnostyki przedoperacyjnej. Operacje na układzie przeszzywającym mogą być wykonywane metodami endoskopowymi (*kruroskopia*). Metoda polega na podpowięziowym wprowadzeniu endoskopu przez małe nacięcie na przyśrodkowej powierzchni w 1/3 bliższej podudzia, zlokalizowaniu i następnym zaklipsowaniu niewydolnych żył przeszzywających. Operacje endoskopowe znajdują zastosowanie w leczeniu żylnych owrzodzeń голени oraz jako uzupełnienie leczenia żyłaków [11, 16, 18].

#### PODSUMOWANIE

Skuteczne leczenie chorych z objawami przewlekłej choroby żyłnej kończyn dolnych w dużej mierze zależy od wczesnego rozpoznania i szybkiego wdrożenia wielokierunkowego a często również wielospecjalistycznego postępowania terapeutycznego. Dzięki rozwojowi nowoczesnych metod diagnostycznych, wprowadzeniu nowych leków oraz małoinwazyjnych a zarazem radykalnych technik operacyjnych, łatwiej jest podejmować decyzję o wyborze właściwego leczenia.

Mariusz Kózka jest autorem pracy doktorskiej: „Anatomiczno-kliniczne badania nad znaczeniem topografii nerwów kraniowych wstecznych i tętnic tarczowych dolnych w chirurgii tarczycy”. W latach 2004-2005 był Redaktorem Naczelnym oficjalnego pisma Towarzystwa Leczenia Ran – „Leczenie ran”. Jest autorem i współautorem 40 prac zamieszczonych w pismach naukowych krajowych i zagranicznych. Pracuje w II Katedrze Chirurgii Ogólnej UJ CM.

## Piśmiennictwo:

1. Adhikari A., Criqui M.H., Woll V., Deneberg J.O. i wsp.: *The epidemiology of Chronic Venous Diseases*. Phlebology 2000; 15, 2-18.
2. Allegra C.: *Przewlekła niewydolność żylna*. Publikacja medyczna firmy Servier 1998.
3. Coleridge-Smith P.D.: *Pharmacological treatment for venous disease*. Phlebology 1994; 9, 47.
4. Coleridge-Smith P.D., Sarin S., Hasty J., Scurr J.H.: *Sequential gradient pneumatic compression enhances venous ulcer healing a randomized trial*. Surg. 1990; 108, 871-875.
5. Flether A., Cullum N., Sheldon T.A.: *A systematic review of compression treatment for venous leg ulcer – Review*. BMJ 1997; 315, 576-590.
6. Goldman M.P., Weiss R.A., Bergan I.J.: *Diagnosis and treatment of varicose veins*. J.Am. Acad. Dermatol. 1994, 31, 393.
7. Jantet G.: *What is new in phlebology – from the horizon of the Sydney meeting*. Scope on Phlebology and Lymphology 1999; 6, 32-35.
8. Jawień A.: *Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylną w Polsce*. Choroby Żył, nr 24. Publikacja medyczna firmy Servier.
9. Krasieński Z., Kotwicka M., Oszkini G., Dzieciuchowicz Ł., Borkiewicz P., Waśko R.: *Badania nad patogenezą żylaków pierwotnych kończyn dolnych*. Wiad.Lek. 1997; 50, 10-12.
10. Labropoulos N.: *CEAP in clinical practice* Vasc. Surg. 1997; 31 224-225.
11. Muller R.: *Traitment des varices par phlebectomies ambulatoires*. Phlebologie 1966; 19, 227-229.
12. Neglen P., Seshadri R.: *A comparison between descending phlebography and duplex doppler investigation in the evaluation of reflux in chronic venous insufficiency: a challenge to phlebography as the gold standard*. J. Vasc. Surg. 1992; 16, 687-693.
13. Norgren L., Austrel C., Nilsson L.: *The effect of graduated elastic compression stocking on femoral blood flow velocity during late pregnancy*. Vasa, 1995; 24, 282.
14. Noszczyk W.: *Uwagi dotyczące leczenia żylaków kończyn dolnych*. Pol. Przegl. Chir., 1997, 69, 78.
15. Porter J.M., Moneta G. and International Consensus Committee on Chronic Venous Disease: *Reporting standards in venous disease*. J. Vasc. Surg. 1995; 2, 635-45.
16. Raju S, Easterwood L, Fountain T, et al.: *Saphenectomy in the presence of chronic venous obstruction*. Surgery. 1998; 123, 637-644.
17. Raju S., Frederick R.: *Venous obstruction: an analysis of 137 cases with hemodynamic, venographic and clinical correlations*. J. Vasc. Surg. 1991; 14, 305-313.
18. Sarin S., Scurr J. H., Coleridge – Smith P.D.: *Stripping of the long saphenous vein in the treatment of primary varicose veins*. Br. J. Surg. 1994; 81,1455-8.
19. Shoab S.S., Porter J., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D.: *Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease: a prospective study*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1999; 17, 313-318.
20. Takase S., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W.: *Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency*. Ann. Vasc. Surg. 2000; 14, 427-435.
21. Wienert V.: *Epidemiologie et socio-economie des maladies veineuses en Allemagne*. Phlebologie. 1993, 46, 225.
22. Zaragoza Garcia F, Dominiguez Rodrigues J.C.: *Mechanism of action of the venotonic drugs*. Scope on Phlebol-Lymphol. 1998; 5, 16-20.

www.cza.pl  
cza@cza.pl

Prenumerując



inwestujesz w siebie  
i w swoją aptekę

„Czasopismo Aptekarskie”  
dostępne jest wyłącznie  
w prenumeracie redakcyjnej!  
Na pytania  
odpowiadamy pod telefonami:  
022 879-98-69, 0-601-986-688