

Lėtinio venų nepakankamumo ir jo klinikių simptomų gydymas venotoniku *Cyclo 3 Fort*

The treatment of chronic venous insufficiency and its clinical symptoms with phlebotonic *Cyclo 3 Fort*

Sigitas Urbonavičius, Mindaugas Trumpickas, Arūnas Grinkevičius

Kauno medicinos universiteto Kardiochirurgijos klinikos Angiochirurgijos skyrius, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas
El. paštas: sigisu@takas.lt, sigisu@one.lt

Tikslias

Jvertinti *Cyclo 3 Fort* poveikį, gydant lėtinį venų nepakankamumą ir jo klinikinius simptomus.

Ligonai ir metodai

Cyclo 3 Fort yra palyginti neseniai Lietuvoje pasirodęs preparatas, kuris susideda iš *Ruscus aculeatus* ekstrakto, flavonoido hesperidino bei askorbo rūgštės. Užsienyje jis gerai jvertintas gydant galūnių edemą, kai ji atsiranda dėl venostazės ar limfostazės. Pateikiama retrospekyvinė 35 ligonių tyrimo duomenų analizė. Dvidešimt ligonių keturias savaites buvo gydomi *Cyclo 3 Fort* (po 2 kapsules per dieną), o kiti 15 jokių venotonikų nevartojo. Kojos edema buvo vertinama matuojant blaždos ir kulkšnies perimetrą bei tūrio kitimus. Skausmas ir galūnės diskomfortas buvo vertintas pagal sudarytą klausimyną.

Rezultatai

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad po 4 savaičių ligoniams, kurie vartojo *Cyclo 3 Fort*, visi tirtieji veiksnių (kojos edema, skausmas, dienos ir nakties mėslungis, diskomfortas, kojų sunkumas, parestezijos) buvo ženkliai mažesni negu jokių venotonikų nevartojujusiems ir tik veninę kraujotaką gerinančius fizinius pratimus dariusiems ligoniams.

Išvados

Venotonikas *Cyclo 3 Fort* ženkliai mažina kojos edemą bei lėtinio venų nepakankamumo klinikinius simptomus.

Reikšminiai žodžiai: lėtinis venų nepakankamumas, kojos edema, venotonikai

Objective

To evaluate the effectiveness of the phlebotonic *Cyclo 3 Fort* for the outpatient treatment of chronic venous insufficiency and its clinical symptoms.

Patients and methods

Cyclo 3 Fort is a quite new in Lithuania composite medicine containing *Ruscus aculeatus*, hesperidin and ascorbic acid. In some western countries it had a good approvement in the treatment of leg edema. There are retrospective data on 35 patients with chronic venous insufficiency (CVI). Twenty patients were treated with *Cyclo 3 Fort* for 4 weeks, and the other 15 patients for various reasons underwent physical examinations for venous circulation improvement in the same period. Leg edema was assessed by measuring the calf and ankle perimeters. Pain and leg discomfort was estimated by asking special questions.

Results

After four weeks all the study parameters (edema of legs, day and night cramps, discomfort, heaviness and parasthesias) were significantly better in the *Cyclo 3 Fort* group vs. the control group.

Conclusion

The use of phlebotonic *Cyclo 3 Fort* statistically significantly reduced the volume of the legs and symptoms of CVI.

Key words: chronic venous insufficiency, phlebotonics, oedema of the leg

Ivadas

Apatinių galūnių lėtinis venų nepakankamumas (LVN) dažnai susijęs su venų sienelių silpnumu, kuris kartu su jį lydinčiu kraujotakos nepakankamumu sukelia veninės kraujotakos hemodinaminis pokyčius [1]. Šie pokyčiai apibūdinami padidėjusi hidrostatiniu spaudimu, kraujo staze venose ir jų išsiplėtimu, o tai savo ruožtu sutrikdo mikrocirkuliaciją, padidėja kapiliarų pralaidumas, o audiuiose tvenkiasi skystis, kurio limfinė sistema nesugeba nudrenuoti. Tai sukelia blauzdos ir čiurnos edemą bei klinikinius simptomus: skausmą, dienos ir (ar) nakties mėšlungi, kojų diskomfortą ir sunkumą, parestezijas [2].

LVN yra viena labiausiai pasaulioje paplitusių ligų, ji vis dar nėra laiku diagnozuojama ir dažnai neluskuike deramo gydytojų ir pacientų dėmesio [3]. Vokietijoje ir Didžiojoje Britanijoje atlikti tyrimai rodo, kad LVN serga 15% vyresnių nei 18 metų žmonių ir tik 14% suaugusiuų neturi jokių veninės kraujotakos sutrikimų [4].

Cyclo 3 Fort yra venotonikas, susidedantis iš *Ruscus aculeatus* ekstrakto, hesperidino metilchalkono ir askorboно rūgšties. Jis yra veiksmingas gydant mikrocirkulacijos nepakankamumą, mažina kapiliarų ir venulių sienelių pralaidumą, slopina trombocitų agregaciją ir trombų susidarymą, mažina kraujo viskoziškumą ir didina eritrocitų lankstumą. Visa tai padidina ir limfinį nuotekį, kuris taip pat sustiprina *Cyclo 3 Fort* antiedeminį veikimą [5].

Šio tyrimo tikslas – įvertinti klinikinį *Cyclo 3 Fort* efektyvumą gydant ambulatorinių pacientų LVN ir kojų edemą.

Ligonai ir metodai

Retrospektivinė duomenų analizė atlikta Kauno medicinos universiteto klinikų Konsultacineje poliklinikoje 2003 m. rugpjūtį–2004 m. birželį. Buvo stebeti vyrai ir moterys, sergantys I laipsnio (išsiplėtusios poodžio venos) ir II laipsnio LVN (hiperpigmentuota ar depigmentuota oda su išsiplėtusiomis poodžio venomis), turintys kojų edemą ir būdingus LVN simptomus, vertinamus pagal Widmerio klasifikaciją. Tyrime nedalyvavo III laipsnio LVN sergantys ligonai, kuriems yra atvirų ar gyjančių opų, atlikta varicektomija ar skleroterapija, taip pat sergantys simptomine periferinių arterijų ateroskleroze bei gretutinėmis ligomis – limfedema, cukriniu diabetu, arterine hipertenzija (PSO norma +10%), turintys antsvorio. Netirtos ir nėščiosios, ligonai, gydomi kompresine terapija ir vartojantys medikamentų, galinčių veikti tyrimo rezultatus, pavyzdžiui, diuretikų.

Po apsilankymo pas kraujagyslių chirurgą ligoniams, atitinkantiems pirmiau minėtus kriterijus, 28 dienas (4 savaitės) buvo skiriama venotoniko *Cyclo 3 Fort* po dvi kapsules per dieną. Kitai grupei pacientų buvo siūlytas venotonikas, tačiau dėl vieno-

kių ar kitokių priežasčių (brangu, ateityje norės operuotis, abejoja efektu) jie jo nevartojo. Šios grupės ligoniai (kontrolinė grupė) 4 savaitės darė veninę kraujotaką gerinančius fizinius pratimus.

Pacientai tyrimo laikotarpiu buvo tiriami tris kartus: pirmo apsilankymo metu, po 14 ir 28 dienų. Buvo vertinama kojų edema: maksimalus ir minimalus (po gydymo) blauzdos ir kulkšnies perimetrai (milimetrais) buvo matuojami tuo pačiu elastiniu matuokliu (Widmerio būdu) [6]. Taip pat nustatytas LVN simptomų – skausmo, dienos ir nakties mėšlungio, diskomforto, kojų sunkumų, parestezijų dažnis per savaitę.

Gydymo efektas buvo vertinamas du kartus – 14-ą ir 28-ą tyrimo dienomis.

Statistiniai metodai

Dviejų grupių palyginimas buvo atliktas naudojant χ^2 testą ir Mann-Whitney testą. Buvo tiriami ir analizuojami šie kintamieji:

- skausmo balai – simptomų (skausmas, dienos ir nakties mėšlungis) dažnio per savaitę vienam pacientui vidutinė suma;
- diskomforto balai – simptomų (diskomfortas, kojų sunkumas, parestezijos) dažnio per savaitę vienam pacientui vidutinė suma;
- bendri LVN balai – skausmo ir diskomforto dažnio per savaitę vienam pacientui vidutinė balų suma;
- reliatyvus apatinės kojos dalies apimties kitimas – ši kojos dalis tarp blauzdos ir kulkšnies buvo vertinama kaip nupjautas kūgis (1 pav.).

Apatinės kojos dalies edemos kitimai buvo vertinami pagal tyrimo pradžioje išmatuotus blauzdos ir kulkšnies perimetrus bei jų kitimus gydymo metu. Šių retrospektyvių duomenų analizė buvo atlikta siekiant nustatyti veiksnį, kuris reikšmingiausias vertinant *gerus* ar *nepakankamus* gydymo rezultatus. Rezultatai buvo geri, jei tyrimo pabaigoje (28 dieną) blauzdos perimetras sumažėjo ≥ 5 mm, palyginti su pradiniu rezultatu.

Rezultatai

Įvertinti 35 ligonių duomenys: 7 vyrių ir 28 moterų. Tirtiamųjų ligonių amžius buvo nuo 28 iki 52 metų.

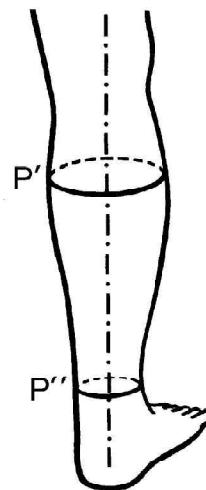
Pacientų pasiskirstymas pagal lytį, amžių, LVN trukmę, ūgi bei svorį pateikiamas 1 lentelėje.

Subjektyvūs parametrai

Analizuodami subjektyvius parametrus nustatėme, kad *Cyclo 3 Fort* vartojuusiems ligoniams labai sumažėjo skausmas ir kojų diskomfortas, palyginti su kontroline grupe (2 ir 3 pav.).

Ligonių pasiskirstymas atsižvelgiant į skirtingą LVN simptomų dažnį per savaitę parodytas 2 lentelėje. Keturioliktą dieną statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) skyrėsi teigiamas efektas, vertinant dienos mėšlungi ir kojų sunkumą; 28-ą tyrimo dieną visi parametrai buvo gerokai mažesni *Cyclo 3 Fort* vartojuisių ligonių, palyginti su kontroline grupe.

Bendra LVN balų suma, palyginti su pirmine LVN balų suma, gauta tik atvykus ligoniui, *Cyclo 3 Fort* vartojuisių grupėje sumažėjo 57% ir statistiškai ženkliai skyrėsi nuo kontrolinės grupės. Rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

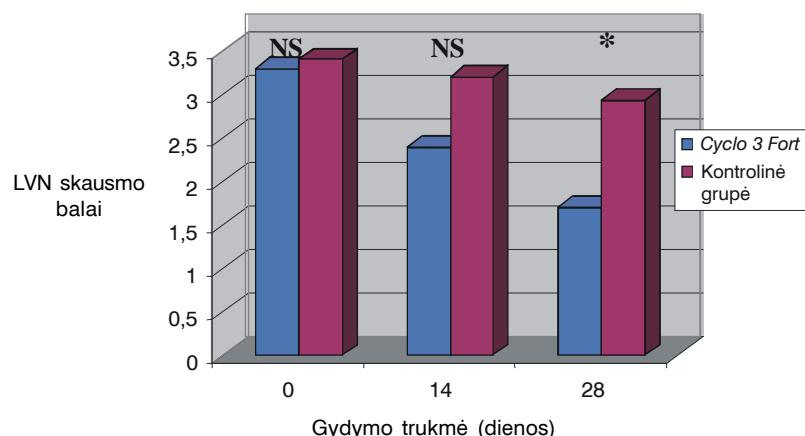


$$\Delta V_{O,g} = \frac{(P'_g + P''_g)^2 - P'_g P''_g}{(P'_o + P''_o)^2 - P'_o P''_o} - 1$$

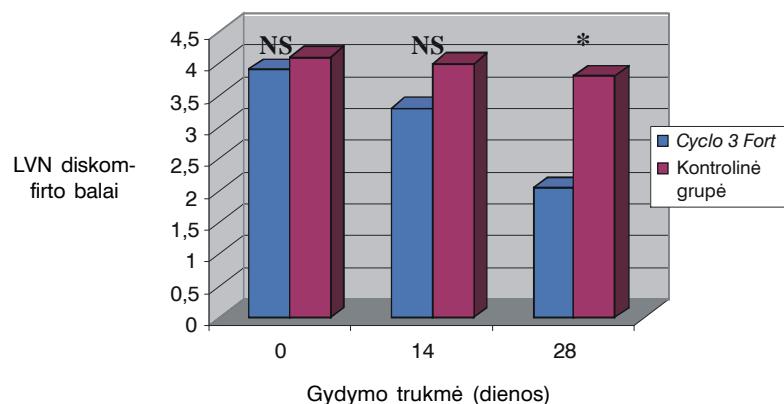
1 pav. Ligonių, sergančių LVN, blauzdos ir kulkšnies matavimo ir sanykinio tūrio kitimo skaičiavimo metodika (Widmerio būdu): P' – blauzdos perimetras, P'' – kulkšnies perimetras, P_o – pradinis perimetras, P_g – perimetras po gydymo

1 lentelė. Ligonijų pasiskirstymas pagal amžių, lytį, KMI bei LVN trukmę

Ligonijų grupės	Cyclo 3 Fort (n=20)	Kontrolinė grupė (n=15)	p
Amžius (vid. ± SN)	41,7 ± 5,7	45,2 ± 7,8	NS
Vyrų / moterys	4/16	3/12	NS
Ūgis	161,1 ± 6,5	164,2 ± 8,4	NS
Svoris	65,6 ± 11	67,3 ± 14,5	NS
LVN trukmė	6,9 ± 4,3	7,4 ± 6,2	NS



2 pav. Pacientų, vartoju sių medikamentą ir atlikusių tik veninę kraujotaką gerinančius fizinius pratimus, skausmo balų mažėjimas (simptomų epizodų skaičius per savaitę vienam pacientui), atsižvelgiant į gydymo trukmę



3 pav. Pacientų, vartoju sių medikamentą ir atlikusių tik veninę kraujotaką gerinančius fizinius pratimus, kojų diskomforto balų mažėjimas (simptomų epizodų skaičius per savaitę vienam pacientui), atsižvelgiant į gydymo trukmę

Objektyvūs parametrai

Blauzdos ir kulkšnies apimties mažėjimas 28-ą tyrimo dieną vertinant tirtuosius perimetrus buvo gerokai didesnis Cyclo 3 Fort vartoju sių ligonių grupės, palyginti

su kontroline grupe ($p < 0,01$). Čiurnos perimetras sumažėjo jau 14-ą gydymo Cyclo 3 Fort dieną (4 lentelė).

Reliatyvus kūgio tūris sumažėjo 5,32% Cyclo 3 Fort vartoju sių ligonių grupėje, o kontrolinėje grupėje šis sumažėjimas buvo 1,2%.

2 lentelė. Ligonių pasiskirstymas, atsižvelgiant į įvairių simptomų dažnį per savaitę.

Simptomų dažnis per savaitę	<i>Cyclo 3 Fort</i> (n = 20)		Kontrolinė grupė (n = 15)	
	0 diena	28 diena	0 diena	28 diena
Skausmas				*
0	4 (20%)	10 (50%)	3 (20%)	4 (27%)
1	3 (15%)	3 (15%)	4 (27%)	6 (40%)
2 ir >	13 (75%)	7 (35%)	8 (53%)	5 (33%)
Dienos mėslungis				*
0	10 (50%)	12 (60%)	7 (47%)	7 (47%)
1	4 (20%)	6 (30%)	3 (20%)	4 (27%)
2 ir >	6 (30%)	2 (10%)	5 (33%)	4 (26%)
Nakties mėslungis				*
0	6 (30%)	11 (55%)	4 (27%)	6 (40%)
1	5 (25%)	7 (35%)	4 (27%)	5 (33%)
2 ir >	9 (45%)	2 (10%)	7 (46%)	4 (27%)
Diskomfortas				*
0	6 (30%)	9 (45%)	2 (13%)	3 (20%)
1	2 (10%)	6 (30%)	2 (13%)	3 (20%)
2 ir >	12 (60%)	5 (25%)	11 (74%)	9 (60%)
Kojų sunkumas				**
0	2 (10%)	7 (35%)	2 (13%)	4 (27%)
1	1 (5%)	7 (35%)	4 (27%)	4 (27%)
2 ir >	17 (85%)	6 (30%)	9 (60%)	7 (46%)
Parestezijos				**
0	9 (45%)	13 (65%)	4 (27%)	6 (40%)
1	5 (25%)	6 (30%)	5 (33%)	5 (33%)
2 ir >	6 (30%)	1 (5%)	6 (40%)	4 (27%)

* p<0,05 , ** p<0,01

3 lentelė. Bendra LVN balų (vidutinis epizodų per savaitę skaičius pacientui) suma, atsižvelgiant į gydymo preparatu *Cyclo 3 Fort* trukmę

Gydymo trukmė	LVN balai	LVN balai	p
	<i>Cyclo 3 Fort</i> (n = 20)	Kontrolinė grupė (n = 15)	
0 diena	7,2 ± 0,49	7,4 ± 0,44	NS
14 diena	5,4 ± 0,44	7,05 ± 0,46	NS
28 diena	3,85 ± 0,43	6,63 ± 0,54	0,0038

4 lentelė. Blauzdos ir kulkšnies perimetro kitimai, atsižvelgiant į medikamentinio gydymo laiką

	0 diena	14 diena	28 diena
	Perimetras, mm ± SN	Perimetras, mm ± SN	Perimetras, mm ± SN
<i>Blauzdos perimetras</i>			*
Cyclo 3 Fort	372 ± 2,9	367 ± 2,9	364 ± 2,8
Kontrolinė grupė	369 ± 3,5	368 ± 3,9	367 ± 3,5
<i>Kulkšnies perimetras</i>			*
Cyclo 3 Fort	256 ± 2,9	252 ± 2,9	247 ± 2,9
Kontrolinė grupė	254 ± 3,5	253 ± 3,5	252 ± 3,5
<i>Tūrio kitimai, ΔV%</i>			*
Cyclo 3 Fort		-2,83	-2,49
Kontrolinė grupė		-0,45	-0,75

* p<0,05

5 lentelė. Įvairių venotoninių preparatų grupių sudedamujų dalių lyginamoji charakteristika

Venotonikų grupė	Aktyvus junginys	Šaltinis	Pavadinimas
Saponinai	Ruskogeninas	<i>Ruscus aculeatus</i>	<i>Cyclo 3 Fort</i>
Flavanoidai	Rutozidas	Eukaliptas	<i>Venoruton</i>
	Diosminas Hesperidinas	Pusiau sintetiniai junginiai iš citrusinių augalų	<i>Detralex</i> <i>Cyclo 3 Fort</i>
	Trokserutinas Gingetinas	Ginkmedžio pusiau sintetiniai junginiai	<i>Troxevasin</i> <i>Ginkor fort</i>
	Procianidolinis oligomeras	Vynuogių kauliukai	<i>Endotelon</i>
Sintetiniai derivatai	Heptaminolis Kalcio dobesilatas	Sintetiniai junginiai	<i>Ginkor fort</i> <i>Doxium</i>
Vitaminai	Askorbo rūgštis	Citrusiniai augalai	<i>Cyclo 3 Fort</i>

6 lentelė. *Cyclo 3 Fort* sudedamosios dalys, jų poveikis kraujagyslių sistemai ir ši poveikį patvirtinusio tyrimo analizė

Sudedamoji dalis	Poveikis	Tyrimų rezultatai	Tyrimas
<i>Ruscus aculeatus</i> Extr. (150 mg)	Tiesiogiai stimuliuoja α^1 ir α^2 receptorius Padidina noradrenalino atspalaidavimą iš nervinių galūnių Efektas priklauso nuo dozės	<i>Ruscus aculeatus</i> sutraukia ir normalias, ir varikozines venas 30% sumažina venų skersmenį, arterijų spindis nesumažėja 42% padidėja veninės cirkuliacijos greitis, sumažėja eritrocitų agregacija 50% padidina limfagyslių susitraukimo dažnį, 30% pagerina limfos nuoteką	<i>Marcellon G, Verbeuren TJ, 1983</i> <i>Bouskela E, Cyrino FZ, 1993</i> <i>Languillat N, 1992</i> <i>Mc Hale, 1991</i>
Hesperidino metilchalkonas (150 mg)	Stiprina endotelio tarplastelines jungtis: sumažėja kapiliarų pralaidumas, skysčio prasiskverbimas į audinius	Edema, sukelta uždegimo mediatorių, mažesnė, palyginti su kontroline grupe	<i>Bouskela E, Cyrino FZ, 1993</i>
Askorbo rūgštis (100 mg)	Apsaugo ir stiprina kapilarus	Padidina kapiliarų rezistentiškumą, sumažina jų pažeidimo riziką	<i>Thebault, 1993</i>
Sinerginis sudedamujų dalių veikimas	Pagerina reologines krauko savybes Apsaugo endotelį ir mažina uždegimą	Mažina krauso klampumą ir eritrocitų agregaciją Skatina endotelio ląstelių metabolizmą Mažina lizosominių fermentų aktyvumą	<i>Le Devehat C, 1994</i> <i>Baurain, 1994</i> <i>Seydewitz V, 1991</i>

Diskusija

Lėtinis venų nepakankamumas ir jo gydymas yra aktuali problema. Jam ir jo komplikacijoms gydyti vartojami įvairūs venotonikai. Literatūros duomenimis, venotonikai yra veiksmingi ir skiriami bet kurios stadijos LVN gydyti: esant tik funkciniams simptomams ar net ryškiems trofikos sutrikimams [7].

Venotonikai sumažina LVN simptomus, taip pat gerina gyvenimo kokybę ir išsaugo veninės sistemos funkciją. Preparato efektyvumas vertinamas klinikinių simptomų raiškos sumažėjimu ir paciento gyvenimo kokybės pagerėjimu. Klinikinis efektyvumas buvo įrodytas daugeliu tyrimų, kai buvo atliekami biometriiniai matavimai [8, 9]. Šie tyrimai parodė ženklų ve-

notonikų poveikį grįžtančiai veninei tėkmei (teigiamą tiek normaliomis, tiek pažeistomis venomis) ir hiper-tenzijos veninėje sistemoje sumažėjimą [10].

Venotoniniai preparatai priklauso kelioms grupėms: α benzopironams, γ -benzopironams (flavonoidai – *Ginkor Fort*), saponinams (*Ruscus aculeatus L.* ekstraktas (*Cyclo 3 Fort*), aescinas, kaštouų ekstraktas), sintetinėms medžiagoms (kalcio dobesilatas – *Doxium*) (5 lentelė). Visi jie tonizuoja veninę ir limfinę sistemas, pagerina audinių skysto drenažą, kartu greitina mikrocirkuliaciją ir teigiamai veikia audinių mitybą [7, 11].

Nagrinėjamas saponino *Cyclo 3 Fort* efektyvumas gydant I-II stadijos LVN pagal Widmerio klasifikaciją. *Cyclo 3 Fort* – sudėtinis preparatas, pasižymintis įvairialypiu poveikiu (6 lentelė).

Atlikta retrospekyvinė analizė parodė, kad *Cyclo 3 Fort* labai sumažino LVN sergančių lagonių kojų edemą ir skausmą bei diskomfortą. Kojos tūrio sumažėjimas 5,32% prilygsta 53 ml dydžio edemos sumažėjimui 1 litrui kojos audinių.

Mūsų tirtas lagonių skaičius yra pakankamas vaisato efektyvumui įvertinti, tačiau siekiant didesnio tikslumo ar padaryti galutines išvadas, grupės turėtų būti didesnės. Gydytis venotonikais rekomenduojama ilgesnių laikų, t. y. nuo 3 iki 6 mėnesių, jei yra tik funkinių LVN simptomų, ir daugiau nei 6 mėnesius, jei yra ir trofikos sutrikimų. Vertinome greitą gydymo efektą, pirmiausia norėdami sužinoti venotoniko antiedeminį poveikį. Nors šis poveikis mūsų tirtų grupių lagoniams ir buvo pasiektas, tačiau reikia pažymėti, kad vien tik venotoniku gydoma retai. Dauguma literatūros šaltinių nurodo, kad tik medikamentinis gydymas yra laikinas, jis neapsaugo nuo ligos progresavimo. Siekiant didesnio terapinio poveikio, LVN ir jo sukeliamų simptomų gydymą rekomenduojama derinti su skleroterapija, kompresine terapija ar chirurginiu gydymu [4].

Skleroterapijos esmė – pasirinktinis venų užakinimas. Į smulkias ar vidutinio skersmens varikozines venas sušvirkščiamą flebosklerozanto, kuris sukelia už-

degimą, o vėliau – venos spindžio randejimą ir užakinių. Kraujas skatinamas tekėti gilio siomis venomis. Po skleroterapijos toje pačioje vietoje vena neišsiplečia, bet yra tikimybė jai išryškėti kitoje vietoje.

Chirurginiu būdu gydoma labai ryški venų varikozė ir jos komplikacijos. Pradinių stadijų liga gydoma medikamentais ir kompresija. Jei LNV dekompensacijos stadijos, indikuojamas chirurginis gydymas, o venotoniniai vaistai pagerina chirurginio ir kompresinio gydymo rezultatus, pacientų gyvenimo kokybę. Derinant venotoninių preparatų vartojimą su kitais gydymo būdais, pavyzdžiu, kojų bintavimu, specilių kojinių dėvėjimu, galima pasiekti gerų rezultatų ir išvengti arba atitolinti radikalų gydymą – operaciją [12].

Mes vertinome tik biometrinius – kojos perimetro ir santykinio tūrio kitimo matavimus, neturėjome visiškai patikimos kontrolės, kaip lagoniai vartoja venotoniką, ar atlieka veninę kojų kraujotaką gerinantius pratimus. Lagoniai buvo tiriami ambulatorijos sąlygomis. Tyrimas buvo pagrįstas paprastu bei lengvai atliekamu ambulatorinėmis sąlygomis metodu – blauzdos bei kulkšnies perimetro matavimu, ir patenkiant pacientams klausimus.

Atliekant tyrimą būtų tiokslinga pasitelkti ir ultragaršinę diagnostiką, padedančią įvertinti, kaip kinta venų skersmuo veikiant venotonikui.

Tyrimui naudota šveicarų tyrejo L. Widmerio 1978 metais pasiūlyta LVN klasifikacija. 1995 metais patvirtinta CEAP klasifikacija, kuri geriau atspindi ligos etiopatologiją ir yra išsamesnė. Nors daugelis vartojamų LVN klasifikacijų yra beveik panašios, tačiau tariant šį tyrimą tiokslinga lagonių grupes parinkti pagal naujausią CEAP LVN klasifikaciją.

Apibendrinant galima teigti, kad venotonikas *Cyclo 3 Fort* veiksmingai gydo LVN ir jo klinikinius simptomus.

Išvada

Vartojant *Cyclo 3 Fort*, po 4 savaičių statistiškai reikšmingai sumažėjo kojų pabrinkimas ir LVN sukelti simptomai.

LITERATŪRA

1. Porter JM, Moneta LG. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635–645.
2. Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-years population based study. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1022–1027.
3. Maffei FHA, Magaldi C, Pihano SZ et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 210–217.
4. Triponis V. Galūnių edema: priežastys, diferencinė diagnostika, gydymas. *Medinfo* 2003/06-08; 27–31.
5. Boyle P, Diehm, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo-3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 3: 250–262.
6. Widmer L, Biland L, Barras JP. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo controlled multi-center study. *Int Angiol* 1990; 9: 105–110.
7. Bouskela E. Effects of CYCLO 3 FORT, Diosmin 300 mg, Doxium 500, Veinamitol procto 3500 mg and Venoruton Fort on microvascular reactivity in the hamster cheek pouch. In: Communication XXIXe Congress du College Francais de Pathologie Vasculaire; March 1995.
8. Laurent L, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1999; 2: 39–43.
9. Cluzan RV. Recent Studies on Drug Treatment. In: XIII World Congress of Phlebology; September 1998; Sydney: 34.
10. Seydewitz V, Berg D, Welbers P, Staubesand J. Biochemical investigations on the action of *Ruscus* extract and trimethylhesperidin-chalcone (THMC). In: Return circulation and Nor-epinephrine: an update. Ed P.M. Vanhoutte, John Libbey Eurotext. Paris, 1991; p. 16–29.
11. Le Devehat C, et al. The effects of *Cyclo 3 Fort* treatment on hemorheological disturbances during provoked venous stasis in patients with chronic venous insufficiency. *Clin Haemorheol*; 14 (suppl.1): 15–21.
12. Luís Henrique Gil França, Viviane Tavares. Chronic venous insufficiency. An update. *J Vasc Br* 2003; 2(4): 318–328.

Gauta: 2004 09 10

Priimta spaudai: 2004 10 18