

Limfedemos diagnostika ir gydymas

The diagnosis and treatment of lymphedema

Vytautas Triponis

Vilniaus universiteto Kraujagyslių chirurgijos centras, Antakalnio g. 57, LT-2040 Vilnius
El. paštas: vytautas.triponis@mf.vu.lt

Įvadas / tikslas

Straipsnyje apibendrinami literatūros apie galūnių edemą duomenys, atkreipiant dėmesį į pirminę ir antrinę limfedemą kaip mažiau žinomą galūnių edemos priežastį.

Rezultatai

Chirurgo praktikoje dažniausiai pasitaiko antrinė limfedema. Pirminė limfedema palyginti reta. Nors ji buvo laikoma įgimta, tačiau pastarųjų metų patirtis parodė, kad ji gali būti įgyta, pasireiškus limfagyslių idiopatinei obliteracijai jauniems individams. Gera antrinės limfedemos diagnostika padeda parinkti racionalų gydymo metodą. Pagrindiniai antrinės limfedemos diagnostikos metodai yra: anamnezė, apžiūra, limfoscintigrafija, limfografija, kompiuterinė tomografija, branduolinis magnetinis rezonansas. Gydoma limfos drenavimu, medikamentais, mikrochirurginėmis rekonstrukcinėmis operacijomis, limfagyslių ir limfmazgių dekompresija. Veninė edema šalinama chirurginiais būdais, kompresine terapija ir medikamentais, tačiau svarbiausias – antirefliuksinis gydymas.

Išvados

Prieš pradėdant gydyti, būtina nustatyti galūnių edemos priežastį: diferencijuoti vietinę limfedemą nuo bendrinės, išsiaiškinti, ar edemos nesukėlė venų liga. Gydymo metodas parenkamas tik nustatčius topinę diagnozę. Pagrindinis limfedemos gydymo būdas – limfos drenavimas fizinėmis priemonėmis ir antirefliuksinė terapija, kai edemą sukelia venų liga.

Prasminiai žodžiai: limfedema, lėtinis veninis nepakankamumas, konservatyvus ir chirurginis edemos gydymas

Background / Objective

The article reviews the data on edema of the extremities emphasizing the primary and secondary lymphedema as less known entity in surgical practice.

Results

The secondary lymphedema is the most frequently encountered in surgical clinic. The primary lymphedema is rather rare. Though it was presumed to be congenital the recent experience has showed it to be acquired and caused by idiopathic fibrotic process in some young individuals. The adequate diagnostic methods of secondary lymphedema

provide choosing the right option of treatment. The main diagnostic methods are the history and physical examination, lymphoscintigraphy, lymphoangiography, computed tomography, magnetic resonance imaging. The therapy includes manual lymphatic drainage, medicaments, microsurgical reconstructive procedures, decompression of lymphatic system. Venous edema is managed by surgical means, compression and by drug therapy antireflux methods being the most important.

Conclusions

Before starting treatment it is necessary to find out the cause of edema, distinguish generalized edema from local one and to make sure whether it was not caused by venous disease. The method of treatment have to be chosen only after topic diagnosis is established. The main treatment of lymphedema is manual lymphatic drainage and antireflux therapy in cases of venous disease.

Keywords: lymphedema, chronic venous insufficiency, conservative and surgical treatment of edema

Galūnių edemą nulemia arba vietinės, arba bendrinės priežastys. Chirurgams aktualiausias vietinės kilmės edemos. Jos atsiranda sutrikus limfos arba veninio kraujo nuotėkiui. Limfinė edema yra mažiau žinoma praktikos gydytojams, todėl šiame straipsnyje į ją labiau atkreipsime dėmesį. Pateikiame limfinės kilmės galūnių edemos klasifikaciją:

I. Pirminė limfedema

1. Įgimta (iki 1 m. amžiaus)

Ne šeiminei

Šeiminei (Milroy liga)

2. *Lymphoedema praecox* (ankstyvoji). Prasideda nuo vienerių iki 35 metų asmenims

Ne šeiminei

Šeiminei (Meige liga)

3. *Lymphoedema tarda* (vėlyvoji). Prasideda sulaukus 35 metų

II. Antrinė limfedema. Jos priežastys šios:

1. Filiariazė

2. Limfmazgių pašalinimas ir spindulinis gydymas

3. Navikas

4. Infekcija

5. Trauma (kartu ir chirurginė operacija)

6. Kitos

Tai vadinamosios lokaliios galūnių edemos klasifikacija, nurodanti pagrindines jos priežastis [1, 2]. Diferencijuojant edemos priežastis reikia neužmiršti, kad edema gali būti bendrinės kilmės, o atrodyti kaip lokali, nes dėl statinės žmogaus padėties kojos sutinsta labiausiai. Bendrinės edemos gydymas visai kitoks nei lokaliios.

Edema visada yra ligos simptomas. Ji atsiranda tuomet, kai sitrinka pusiausvyra tarp filtracijos į audinius per kapiliarus ir skysčio pasišalinimo iš intersticiumo per limfinę ir veninę sistemą: skysčio prasisunkia daugiau negu jo gali priimti drenavimo sistema. Tuomet skystis kaupiasi intersticiume ir atsiranda edema.

Filtracija padidėja dėl šių priežasčių: 1) baltymų stokos, 2) padidėjusio spaudimo kapiliaruose, 3) per daug pralaidžios kapiliarų sienelės. Skysčio nuotėkis iš audinių sumažėja, nes limfagyslės ir venos nebesugeba priimti skysčio pertekliaus dėl to, kad: 1) skysčio susirenka per daug, 2) limfagyslės ir limfos kapiliarai pažeisti ligos, 3) venos pažeistos kokio nors patologinio proceso, 4) pažeistos ir venos, ir limfagyslės.

Lokali ir bendrinė edema. Bendrinė edema simetriška. Kojos abi vienodai patinusios. Gulinčiam ligoniui patinsta užpakalinis blauzdų, šlaunų paviršius, sėdmėnys, nugara. Lokali edema gali būti vienpusė ir abipusė. Jei abipusė, niekada nebūna simetriška.

Kad ir kokia būtų edema, ji visada sutrikdo ląstelių mitybą, nes per kapiliarus ląstelės nebegauna deguonies, kitų medžiagų ir žūva. Todėl bet kokią edemą reikia šalinti arba mažinti [3].

Hipoproteineminės ir hiperproteineminės edemos. Hipoproteineminė edema atsiranda, kai spaudimas kapiliaruose padidėja, o baltymų kraujyje sumažėja. Tuomet skystis sunkiasi pro kapiliarų sienelės į intersticiumą ir jame susidaro didesnis onkozozinis slėgis nei kapiliaruose. Tokia edema būdinga venostazei, kai sutrinka tekėjimas venomis ir padidėja spaudimas kapiliaruose. Ši edema visada lokali. Jai būdingos gilios įspaudos: paspaudus vandenin-

gų audinių pasipriešinimas labai menkas, todėl lieka gili duobė. Bendrinės hipoproteineminės edemos gerai sėkmingai gydomos diuretikais. Visi gerai žinome, kad inkstinės, hepatogeninės, kardialinės edemos, taip pat edemos dėl mažos baltymų koncentracijos kraujyje gydomos diuretikais. Tačiau lokali hipoproteineminė edema, tai yra tos, kurios atsiranda dėl veninostazės, diuretikais negydomos. Davus diuretikų, „nusauginamos“ ir tos kūno dalys, kurios nepabrinkusios. Tuomet kyla komplikacijų: sutrinka elektrolitų ir vandens apykaita, bendroji kraujotaka, daugėja šlapimo rūgšties, lipidų, pasireiškia aritmija ir hipovolemija. Yra nemaža duomenų, kad didėja ir kraujo klampumas, todėl diuretikai gali sukelti aterosklerozės pažeistų arterijų trombozę. Hiperproteineminė edema atsiranda tuomet, kai kapiliarų pralaidumas padidėja, o limfos nuotėkis sutrinka. Tuomet intersticiume susikaupia daug baltyminių elementų. Ši edema pasireiškia, kai užsitvenkia limfagyslės arba jų sienelė kokio nors patologinio proceso pažeidžiama taip, kad negali susitraukinėti, nustoja veikę limfagyslių vožtuvėliai. Tokios edemos visiškai neveikia diuretikai. Skystį iš audinių jie gali pašalinti tik laikinai. Nustojus veikti diuretikui, skystis per kapiliarų sieneles vėl plūsta į intersticiumą.

Pirminė limfedema. Tai reta limfedemos rūšis. JAV statistika rodo, kad pirminė limfedema pažeidžia 1,15 jaunesnių nei 20 metų žmonių iš 100 000 [4]. Dažniausia priežastis – limfinės sistemos aplazija arba hipoplazija. Tačiau dabar pradėjo aiškėti, kad limfagyslių fibrozinė obstrukcija nėra reta pirminės limfedemos priežastis [4]. Dažniausiai ji prasideda 12–16 metų asmenims. Būdinga mergaitėms. Pirminė įgimta limfedema dažniausiai pasitaiko berniukams.

Antrinė limfedema. Ekonomiškai atsilikusiose šalyse dažniausia antrinės limfedemos priežastis yra filiariazė [5]. Europoje pirmą vietą užima edema po onkologinių operacijų, kurių metu pašalinami limfmazgiai, o paskui taikoma spindulinė terapija [5]. Dažniausiai galūnių edema atsiranda po krūties vėžio, gimdos kaklelio, melanomos ar kitų minkštųjų audinių operacijų. Kartais edema pasireiškia po kraujagyslių operacijų: flebektomijos, autovenos šuntavimo, kraujagyslinių auglių pašalinimo, kai didžioji poodžio vena išimama vainikinių arterijų šuntavimo operacijai. Šių operacijų metu pažeidžiami arba sritiniai limfmazgiai, arba magistralinės limfagyslės, kurios yra šalia didžiosios poodžio venos. Atliekant autovenos šunto anastomozę su pakinklio arterijos

galine dalimi arba tos arterijos trišakuma, kartais pažeidžiami giliajai limfinei sistemai priklausantys limfmazgiai.

Nustatant diagnozę svarbu anamnezė. Ji padeda atskirti pirminę limfedemą nuo antrinės. Ypač svarbu išsiaiškinti, ar limfedema ne šeiminė. Antrinė limfedema ne visada išryškėja tuoj po operacijų ar kitų veiksnių poveikio. Ji gali progresuoti labai pamažu. Pavyzdžiui, po krūties operacijos ankstyvuojų laikotarpiu gali būti tik nedidelė rankos edema. Praėjus keletui metų, edema gali atsirasti staiga ir labai greit progresuoti. Rankos apimtis gali padidėti du kartus ar daugiau. Edema atsiranda distalinėse galūnių dalyse. Patinsta pirštai, pėdos ar plaštakos nugarinė dalis. Patinimas iš pradžių atslūgsta. Vėliau tampa nuolatinis – po nakties neatslūgsta. Kadangi tai hiperproteineminė edema, intersticiume susikaupęs baltymas, veikiamas fibrocitų, iš lėto virsta jungiamuoju audiniu. Poodyje atsiranda vis daugiau fibrozinio audinio. Todėl paspaudus tokius audinius pirštu duobutė būna labai negili, o vėliau nuo paspaudimo jos visai nelieka. Fibrozinius poodžio pakitimus skatina infekcijos, kurioms labai jautrios limfedemos pažeistos galūnės. Dažniausios infekcijos yra grybelinės (dermatofitozės, onichomikozės) ir streptokokinės. Beta hemolizinis streptokokas sukelia celiulitą, pasireiškiantį karščiavimu, pažeistos vietos raudoniu. Pati baisiausia komplikacija – limfoangiosarkoma; ji gali atsirasti ilgai užsitęsęs antrinei limfedemai. Tuomet matomi skaisčiai raudoni odos mazgeliai, kurie vietomis išopėja (Stewart–Trevės sindromas).

Topinė limfedemos diagnozė ir chirurginio gydymo principai. Antrinės limfedemos diagnozė gali būti nustatyta remiantis anamneze ir apžiūra. Tačiau gydymo metodui parinkti šių duomenų nepakanka. Jei ligo nis buvo operuotas nuo naviko, reikia išsiaiškinti, ar limfedemos atsiradimas ir jos progresavimas nesusiję su proceso atsinaujinimu. Jei operacijos nebuvo, svarbu nustatyti, koks procesas ir kokioje vietoje yra pažeidęs limfinę sistemą. Topinei diagnozei patvirtinti taikoma limfoscintigrafija (Tc99m žymėtuojų žmogaus serumo albuminu), limfografija, kompiuterinė tomografija, magnetinis branduolinis rezonansas. Pastarieji suteikia daugiausia informacijos [3–5].

Nustačius, koks procesas ir kurioje vietoje pažeidžia limfinės sistemos nuotėkį, chirurginiu būdu galima pašalinti kliūtį (naviką, infiltratą, fibrozinį darinį ir t. t.).

Neatmetama ir mikrochirurginės rekonstrukcinės operacijos galimybė, jeigu limfinė sistema pažeista lokaliai, t. y. jos proksimalinės dalys. Daugiausia rekonstrukcinių operacijų padaryta limfedemai po krūties operacijos gydyti. Apibendrinti 1400 tokių operacijų rezultatai, kai buvo atlikta limfoveninė anastomozė arba įterpta sveika limfagyslė su vožtuvais vietoje užakusios. Tuomet anastomozės buvo atliekamos žasto ir kaklo srityse [6].

Antrinės limfedemos konservatyvaus gydymo principai. Bet kokios antrinės limfedemos gydymas yra kompleksinis. Jį sudaro fizinės priemonės ir gydymas medikamentais. Gydyti pradama nuo limfinių nuotėkį gerinančių fizinių priemonių: masažo, gimnastikos ir kompresinės terapijos. Vadinamasis limfinis masažas arba manualinio limfinio drenažo (MLD) procedūra yra visiškai skirtinga nei fizinės veninį nuotėkį skatinančios procedūros. Limfinis masažas pradamas nuo sveikų vietų, labai nutolusių nuo stazinių sričių. Tuomet pereinama prie proksimalinės pažeistos srities ir slenkama distaline kryptimi. Masažuojama laikantis anatominio principo: limfa turi tekėti į sveikus sritinius limfmazgius, o ne iš distalinės į proksimalinę pusę, kaip būdinga „veniniam“ masažui. Pavyzdžiui, rankos MLD pradamas kaklo, nugaros, pilvo masažu, po to pereinama prie peties, pažasties, žasto masažo. Masažas po krūties operacijos trunka ne mažiau kaip valandą. Po masažo – kompresinė terapija. MLD procedūros pradamos iš karto nuėmus siūles. Kuo anksčiau po šios operacijos pradamos procedūros, tuo geresnis rezultatas. Antrinei limfedemai gydyti vartojami benzopironų grupės vaistai (žr. „Veninė edema“). Konservatyvus limfedemos gydymas – ilgalaikis. Gydymą vaistais patariama pradėti kartu su MLD ir tęsti 4–6 mėn. Labai didelių medikamentinio gydymo tyrimų nėra. Viena aišku: po 3–6 mėn. kurso limfinė edema labai sumažėja [7–10].

Veninė edema. Tai dažniausia kojų, rečiau rankų edema. Ji atsiranda, kai užanka giliosios venos (giliųjų venų trombozė) arba kai suyra tų venų vožtuvai. Labai dažna kojų edemos priežastis – paviršinių venų varikozė. Šie veninės sistemos pažeidimai progresuoja iš lėto. Tai lėtinis veninis nepakankamumas. Jį sukelia šios ligos:

- paviršinių venų varikozė;
- kiūrančių venų vožtuvų nesandarumas;

- pirminis giliųjų venų vožtuvų nesandarumas;
- antrinis giliųjų venų vožtuvų nesandarumas (potrombozinis sindromas);
- venų arba venų ir arterijų displazijos.

Veninę edemą sukelia dėl kliūties venose susitvenkęs kraujas. Taip gali atsitikti ir nesant kliūties. Refliuksas taip pat sukelia veninę stazę. Jis atsiranda, kai venų vožtuvai tampa nesandarūs. Tuomet kraujas, kuris venomis turi tekėti širdies link, grįžta atgal. Refliuksas būdingas kojoms. Jis menkai tesutrikdo rankų veninę kraujotaką. Dėl refliukso apatinėse kojų dalyse atsiranda didelis veninis spaudimas. Jis gali siekti net 100 mm Hg. Tuomet padidėja ir spaudimas kapiliaruose, kapiliarų pralaidumas. Audiniuose susitvenkia daug skysčio, ir limfinė sistema nebesugeba jo nutekinti. Sutrinka odos ir poodžio kapiliarinė kraujotaka, nes apie kapiliarus susitvenkęs skystis turi daug fibrino, kuris aplimpa kapiliarus kaip šarvas ir nepraleidžia į ląsteles deguonies ir maisto medžiagų. Oda ir poodis sklerozuoja, tampa kietas, atsiranda aseptinio uždegimo reiškinių (hipodermitas). Nepakankamai maitinama oda labai lengvai pažeidžiama. Menkiausia trauma gali būti veninės trofinės opos priežastis. Hipoksiniuose audiniuose opa gali sparčiai didėti, ir jeigu nebus pašalintos ar sumažintos veninės stazės priežastys, opos skersmuo gali siekti 10–20 cm [7]. Štai kaip schemiškai atrodo refliukso poveikis blauzdos audiniams:

Refliuksas → Dinaminė veninė hipertenzija → Kapiliarų pralaidumo padidėjimas → Stambių molekulių (daugiausiai fibrinogeno, kuris virsta fibrinu) išėjimas iš kapiliarų ir kaupimasis apie kapiliarus → Plazmos filtracijos padidėjimas ir jos kaupimasis intersticiume → Limfinės sistemos nesugebėjimas tą skystį drenuoti → Intersticinė edema → Kapiliarų endotelio pažeidimas dėl leukocitų adhezijos ir jų sankaupos kapiliaruose → Deguonies ir kitų maisto medžiagų tiekimo audiniams pro kapiliarus sumažėjimas, audinių ischemija → Odos ir poodžio uždegimas → Lipodermatosklerozė → Trauma, mikrotrauma → *Ulcus trophicum* (LVN) [8].

Lėtinis veninis nepakankamumas – labiausiai paplitusi liga. Vokietijoje ir Anglijoje atlikti tyrimai rodo, kad LVN serga 15% suaugusių žmonių (vyresni kaip 18 metų).

Taip pat nustatyta, kad tik 14% suaugusiųjų visai neturi jokių veninės kraujotakos sutrikimų. Šie duomenys rodo, kad kas antrai moteriai ir kas ketvirtam vyrui nustatoma sutrikusi veninė kraujotaka. Beveik visada – tai kojų veninės kraujotakos nepakankamumas [9].

Du kartus gimdžiusioms moterims kojų venų ligos būna dvigubai dažnesnis nei negimdžiusioms.

Kuo vyresnis amžius, tuo dažnesni kojų veninės kraujotakos sutrikimai. Žemesniųjų socialinių sluoksnių atstovai šiomis ligomis serga dažniau nei aukštesniųjų [9].

Pagal pateiktą Europos valstybių statistiką, Lietuvoje sergančiųjų LVN turėtų būti apie 500 000. Jų gali būti daugiau, kadangi gyventojai, vyresni nei 60 metų, Lietuvoje sudaro apie 19% (apie 600 000–700 000 gyventojų), t. y. ženkliai daugiau nei šalyse, kurių statistika mes rėmėms.

Veninės edemos gydymo esminis dalykas – antirefliuksinės priemonės. Jas sudaro chirurgija ir kompresinė terapija. Venų operacijas atlieka kraujagyslių ir bendrieji chirurgai. Prieš operaciją turi būti nustatyta, kurios venos dalyvauja reflukse. Jei tai paviršinės venos, atliekama flebektomija: pašalinamos išsiplėtusios, bevožtuvės venos, kurių disfunkcija ir yra stazės priežastis. Prieš operaciją atliekamas ultragarsinis tyrimas, siekiant išsiaiškinti, kurias venas reikia pašalinti. Jei reflukso priežastis yra giliųjų venų vožtuvų nesandarumas, taikoma ilgalaikė kompresija mažo tamprumo elastiniais tvarsčiais. Šį metodą Europoje yra įvaldę ir bendrosios praktikos (šeimos) gydytojai.

Medikamentinė limfinės ir veninės edemos terapija. Kaip papildoma priemonė edemai sumažinti taikoma medikamentinė terapija. Vaistai priklauso vadinamajai flebotropikų grupei. Jie tonizuoja veninę ir limfinę sistemą, pagerina audinių skysčio nuotėkį, kartu pagerina mikrocirkuliaciją ir teigiamai veikia audinių mitybą. Flebotropikai veiksmingi ir kai veninio nepakankamumo simptomatika neryški, tačiau sukelia diskomfortą: jaučiamas kojų sunkumas ir nuovargis, pasireiškia mėšlungis, parestzijos šiek tiek patinus kojoms.

Flebotropikai priklauso kelioms grupėms: tai benzopironai (alfa benzopironai, gama benzopironai arba fla-

vonoidai), saponinai, kuriems priklauso escinas, kaštonų ekstraktas, *Ruscus aculeatus L.* ekstraktas, kiti augalų ekstraktai, kaip *Ginkgo biloba*, sintetinės medžiagos, tokios kaip kalcio dobezilatas. Visi jie mažina edemą, jeigu ji yra veninės kilmės arba priklauso nuo limfos nuotėkio sutrikimų. Vieni stipriau, kiti silpniau gerina odos mikrocirkuliaciją.

Ruscus aculeatus L. ekstraktas turi ir saponinų, ir flavonoidų. Jo derinys su hesperidinu ir askorbo rūgštimi gaminamas *Cyclo 3 Fort* pavadinimu [10, 11]. Šis vaistas neseniai pasirodė Lietuvoje. Užsienyje gerai įvertintas jo tinkamumas galūnių edemai gydyti, kai ji atsiranda dėl šių veiksnių: po operacijų, traumų, dėl infekcijos, artropatijos, veninio reflukso. *Cyclo 3 Fort* veikia alfa 1 ir alfa 2 adrenoreceptorius, todėl skatina kraujagyslių lygiųjų raumenų susitraukimą. Tai pagerina venų ir limfagyslių drenažinę funkciją. Hesperidinas ir vitaminas C mažina kapiliarų pralaidumą, taigi trukdo baltymų makromolekulėms patekti į intersticiumą. Šis veiksnys yra vienas iš svarbiausių gerai endotelio funkcijai palaikyti ir normaliai mikrocirkuliacijai užtikrinti. Limfinę sistemą šis vaistas veikia daugiausia per limfinius kolektorius, skatindamas jų drenavimąsi. Labai aiškiai įrodyta, kad limfos ir veninio kraujo grįžtamasis tūris po *Cyclo 3 Fort* kurso labai padidėja. Buvo atlikta darbų, kurių tikslas – įvertinti šio preparato veiksmingumą gydant edemą po krūties vėžio operacijos ir spindulinės terapijos. Jie parodė, kad užtenka 3 mėn. kurso po 3 kapsules *Cyclo 3 Fort* per dieną, kad ryškiai sumažėtų rankos edema [10, 11].

Išvados

1. Prieš pradėdant gydyti, būtina nustatyti galūnių edemos priežastį: diferencijuoti vietinę limfedemą nuo bendrinės, išsiaiškinti, ar edemos nesukėlė venų liga.

2. Gydymo metodas parenkamas tik nustatčius tikslią diagnozę.

3. Pagrindinis limfedemos gydymo būdas – limfos drenavimas fizinėmis priemonėmis ir antirefliuksinė terapija, kai edemą sukelia venų liga.

LITERATŪRA

1. Browse NL. Lymphoedema: pathophysiology and classification. *J Cardiovasc. Surg* 1985; 26: 91–106.
2. Gloviczki P, Wahner HW. Clinical diagnosis and evaluation of lymphoedema. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. 4 ed. Philadelphia: Pa WB Saunders, 1995; p. 1899–1920.
3. Herpertz U. Oedeme-Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie. *Vasomed* 1999; 11: 202–15.
4. Gloviczki P. Clinical diagnosis and evaluation of lymphedema. *Phlebology Lymphology* 1998; 20: 17–23.
5. Weissleder H, Schuchhardt Ch. Sekundaeres Lymphoedem. In: Weissleder H, Schuchhardt Ch, ed. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*. Koeln: Viavital Verlag GmbH, 2000; p. 118–244.
6. Baumeister RGH. Operative Massnahmen. In: Weissleder H, Schuchhardt Ch, ed. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*. Koeln: Viavital Verlag GmbH, 2000; p. 374–411.
7. Allegra C, Bonifacio M, Carlizza A. Essential funtional venous pathology. *Phlebology* 1998; 20: 4–8.
8. The management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report of an International Task Force. *Phlebology* 1999; 14, Suppl. 1: 3–50.
9. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, et al. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg* 1991; 78: 864–7.
10. Mauss HJ. Action of Ruscus extract in the treatment of haemorrhoidal symptoms. *Phlebology* 1992; 21: 200–4.
11. Demarez JP, Paurent D. European validation of phlebotonics: a summary of French clinical studies demonstrating the activity of Cyclo 3 Fort. *Phlebology*. Ed. John Libbey; London, 1988; 3, Suppl. 1: 131–132.

Gauta: 2004 02 17

Priimta spaudai: 2004 02 27