

# Patofizjologia rozwoju żylaków oraz wybrane metody ich leczenia – aktualny stan wiedzy

Henryk Marona, Agnieszka Kornobis

Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego CM UJ w Krakowie

**Pathophysiology and selected treatment options of varicose veins – current knowledge** · Varicose veins of the lower limbs are clinical symptom of chronic venous disease (CVD). Varicose veins affect a significant part of the European population. A worrying fact is that the disorder is often neglected by patients who do not treat it as a medical but aesthetic problem. There are several risk factors of varicose veins known at the moment which are a family history, older age, female gender, an occupation connected with long standing or sitting position and a history of previous vein diseases. Research concerning pathomechanism of varicose veins has led to better understanding of processes characteristic for pathological changed vessels which are accompanied by both functional and structural abnormalities. However despite knowing etiologic factors like inflammation, decreased apoptosis of smooth-muscle cells, impaired contractility of blood vessels, changes in enzymes activity, valvular incompetence and imbalance in proportion of extracellular matrix components it has not been proved which of them is a primary factor. Current treatment options are compression, sclerotherapy, surgery and endovenous treatment. Pharmacotherapy with phlebotropic drugs is also widely used as a single method as well as combined with other methods.

**Keywords:** varicose veins, chronic venous disease, risk factors, physiopathology, therapy.

Żylaki kończyn dolnych należą do klinicznych objawów przewlekłej choroby żylną (PChŻ, ang. *chronic venous disease*, CVD). Opisuje się je jako rozszerzone, wydłużone żyły o krętym przebiegu. Żyły powierzchowne objęte tym schorzeniem są widoczne przez skórę w kształcie przypominającym sznur i tworzą wyczuwalne uwypuklenia. Często towarzyszą im inne dolegliwości, takie jak obrzęk nogi i stopy, swędzenie, pieczenie, mrowienie, bolesność, uczucie ciężkości nóg, kurcze mięśni. Poważnym problemem związanym z niewydolnością żylną są także zmiany troficzne skóry nóg, obejmujące przebarwienia, stwardnienie tłuszczowe i owrzodzenia [1, 2].

Jakkolwiek żylaki są problemem, który początkowo zwraca uwagę ze względów estetycznych, należy podkreślić, że mogą prowadzić do poważnych powikłań, a nawet do śmierci.

Ważne i niezwykle ciekawe zagadnienie stanowi mechanizm powstawania żylaków. Przeprowadzono liczne badania, które przybliżają problem patofizjologii przewlekłej niewydolności żylną. Opisano zmiany jakie zachodzą w tkankach dotkniętych tym schorzeniem, poznano czynniki ryzyka wpływające na rozwój choroby, jednak do chwili obecnej nie wyjaśniono jej pierwotnej przyczyny.

## Czynniki ryzyka rozwoju żylaków

Do czynników ryzyka powstawania żylaków zalicza się:

- uwarunkowania genetyczne (występowanie choroby w rodzinie),
- wiek,
- płeć,
- wykonywanie zawodu związanego z pozycją stojącą lub długotrwałą pozycją siedzącą,
- przebytą zakrzepicę naczyń żylnych.

Żylaki są częstym schorzeniem, jednak rzeczywista wiedza na temat związanej z nimi chorobowości bywa niedoceniana. Tymczasem ze względu na możliwe powikłania powinno się zwrócić uwagę na skalę występowania tej choroby. W celu weryfikacji i usystematyzowania danych odnoszących się do częstości występowania tego schorzenia podjęto próbę ujednoczenia przedstawiania nieprawidłowości w obrębie układu żylnego. Obecnie stosuje się w tym celu klasyfikację CEAP wprowadzoną w 1994 r. Obejmuje ona aspekty kliniczne (C), etiologiczne (E), anatomiczne (A) i patofizjologiczne (P). Ocena kliniczna dotyczy objawów przedmiotowych (**tabe-la 1**). W części etiologicznej zaznacza się, czy zmiany mają charakter wrodzony – pierwotny czy wtórny. Aspekt anatomiczny obejmuje umiejscowienie objawów (żyły powierzchowne, głębokie, przeszływające), a patofizjologiczny występowanie refluku i/lub niedrożności. Żylaki zostały zakwalifikowane jako drugi stopień w części klinicznej tej klasyfikacji [2-4].

Z badań podjętych w Polsce, Francji oraz Niemczech wynika, że przewlekła niewydolność żylna występuje u 32,4 do 51,3% kobiet oraz 27,8 do 30,2% mężczyzn [3]. Wyniki badań przeprowadzonych w USA wskazują, że chorobowość wynosi 1% u mężczyzn i 10% u kobiet w wieku poniżej 30 lat oraz 57% u mężczyzn i 77% u kobiet w wieku od 30 do 70 lat [1]. Żylaki dotyczą natomiast 25-36% populacji kobiet oraz 10-28% mężczyzn zamieszkałych w Europie [5]. U kobiet ryzyko powstania żylaków wzrasta dodatkowo z każdą przebytą ciążą na skutek wzrostu objętości krwi krążącej, a także zmian hormonalnych. Wykazano również, że nadwaga oraz otyłość zwiększają możliwość rozwinięcia się tej choroby u kobiet. Nie zaobserwowano natomiast tego związku u mężczyzn. W badaniach nad chorobowością istotne jest uwzględnienie wieku pacjentów. Występowanie żylaków wyraźnie rośnie wraz z wiekiem. Ma to związek z osłabieniem mięśni łydek oraz zmniejszaniem ilości składników matrycy zewnątrzkomórkowej stanowiącej mechaniczną podporę dla naczyń krwionośnych [1].

Innymi opisanymi czynnikami ryzyka rozwoju żylaków są wysoce przetworzona dieta uboga w błonnik oraz niewłaściwie dobrana zbyt ciasna odzież (pończochy, rajstopy) [6]. Sugerowany wpływ palenia papierosów, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej na powstawanie żylaków wymaga natomiast dalszych badań [1, 7].

Interesujące badania prowadzi się w celu opisanie dziedziczności tego schorzenia. Udowodniono, że elastyczność ścian żył w nogach jest obniżona już u dzieci, w których rodzinach występowały żylaki. Sugeruje się, że dziedziczone mogą być niewłaściwe geny odpowiedzialne za utrzymanie prawidłowych proporcji i właściwości składników ścian naczyń krwionośnych. W celu ich identyfikacji porównuje się ekspresję genów w zdrowych oraz w chorych żyłach [8]. W jednym z badań zidentyfikowano 82 geny ulegające zwiększonej ekspresji w żylakach w porównaniu ze zdrowymi naczyniami. Spośród nich 38 stanowiły geny o opisanej funkcji. Były wśród nich geny odpowiedzialne za syntezę oraz degradację składników ścian naczyń oraz za zjawisko przebudowy ścian charakterystyczne dla procesów gojenia i regeneracji. Wyniki tych badań nie wyjaśniły zagadnienia dziedziczności tej choroby, gdyż sugeruje się, że nadekspresja wyżej wymienionych genów jest czynnikiem wtórnym wobec zmian zachodzących w naczyniu [9].

### Patogeneza rozwoju żylaków

Mechanizm powstawania żylaków pozostaje niewyjaśniony. Istnieje teoria, że rozwijają się one na skutek niewydolności zastawek żylnych, co prowadzi

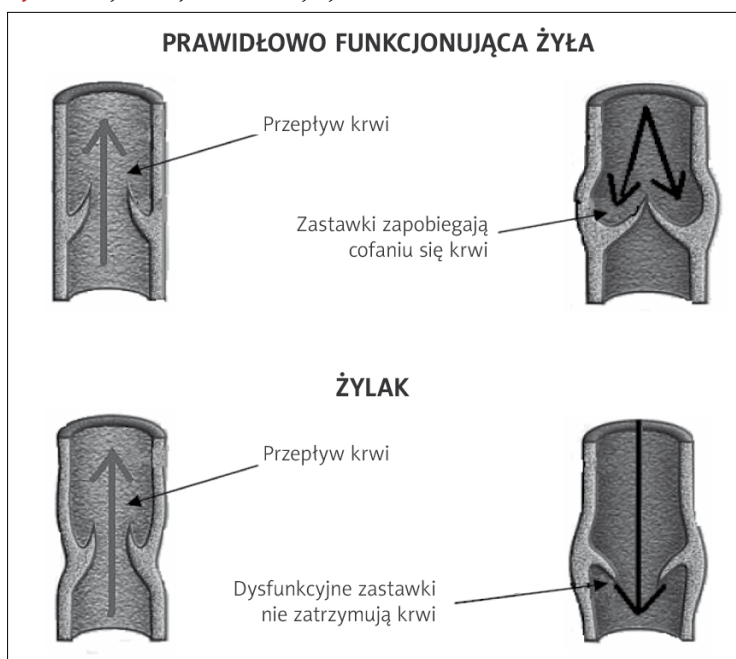
Tabela 1. Część kliniczna klasyfikacji CEAP [1, 2]

Stopień	Objawy kwalifikujące do zaliczenia do danego stopnia niewydolności
C <sub>0</sub>	brak widocznych lub wyczuwalnych palpacyjnie zmian towarzyszących niewydolności
C <sub>1</sub>	teleangiektazje i/lub żyły siatkowate
C <sub>2</sub>	żylaki
C <sub>3</sub>	obrzęk
C <sub>4</sub>	zmiany troficzne skóry (przebarwienia, wyprysk, stwardnienie)
C <sub>5</sub>	zmiany skórne jak wyżej z zagojonym owrzodzeniem (obecna blizna)
C <sub>6</sub>	zmiany troficzne skóry z czynnym owrzodzeniem

do powrotu krwi z żył głębokich do powierzchniowych, rozwoju nadciśnienia żylnego oraz rozszerzenia żyły [1]. Wykorzystując badania ultrasonograficzne wykazano, że liczba upośledzonych zastawek koreluje z występowaniem innych dolegliwości związanych z niewydolnością żylną, takich jak owrzodzenia i twardziny skórne [10]. W sprzeczności z tą teorią pozostają jednak fakty, że obserwowane rozszerzenie żyły może poprzedzać upośledzenie pracy zastawki, żylaki często w pierwszym etapie choroby pojawiają się za zastawką oraz prawidłowo funkcjonujące zastawki są znajdowane między istniejącymi żylakami [3, 9].

Ostatnie hipotezy sugerują powstawanie żylaków z powodu wewnętrznych zmian w strukturze ścian naczyń, zarówno ich składników komórkowych, jak i matrycy zewnątrzkomórkowej. Charakterystyczne dla żylaków objawy, takie jak rozszerzenie żył i ich kręty przebieg są dowodem, że naczynia krwionośne uległy przebudowie. Nie wiadomo natomiast czy zmiany strukturalne występują pierwotnie, czy też wynikają z innego patologicznego procesu [11].

Rycina 1. Dysfunkcja zastawek żylnych



**Tabela 2.** Zmiany w budowie histologicznej żyłaka w porównaniu z prawidłową żyłą [1]

Budowa histologiczna żyły (przekrój poprzeczny)	Żyła prawidłowa	Żyłak
Warstwa wewnętrzna ( <i>intima</i> )	monowarstwa komórek śródbłonna ( <i>endotelium</i> ) bezpośrednio kontaktujących się z krwią płynącą w naczyniu	– monowarstwa komórek może być nieuszkodzona jednak pojawiają się miejsca zgrubiałe oraz zwłókniałe – pojawiają się depozyty kolagenu pod śródbłonkiem
Warstwa środkowa ( <i>media</i> )	– trzy warstwy komórek mięśni gładkich (podłużna, okrężna i podłużna) – pomiędzy tymi warstwami znajduje się macryca zewnątrzkomórkowa, w której skład wchodzi kolagen, elastyna i proteoglikany	– składniki <i>matrix</i> zewnątrzkomórkowej zaburzają podłużny i okrężny przebieg warstw mięśni gładkich. Wiązki komórek mięśni gładkich są oddzielone włóknami kolagenu o nieregularnym przebiegu – komórki mięśni gładkich są powiększone i tracą swój wydłużony kształt
Warstwa zewnętrzna ( <i>adventitia</i> )	nieregularne, podłużne włókna mięśniowe, kolagen, fibroblasty	wzrasta ilość komórek mięśni gładkich oraz fibroblastów i kolagenu

Krótki opis zmian wewnętrznej budowy ściany żyły objętej chorobą przedstawiono w **tabeli 2**.

Bardzo istotne zmiany w żyłakach w porównaniu ze zdrowymi żyłami dotyczą składu macrycy zewnątrzkomórkowej. Zmienia się ilość oraz struktura elastyny. Na początku choroby zwiększa się jej zawartość, jednak z biegiem czasu znacznie maleje, a jej warstwy ulegają fragmentacji. Nie wiadomo czy przyczyną takiego stanu jest zaburzona synteza, czy degradacja tego białka. Dodatkowo rośnie całkowita ilość kolagenu, zwłaszcza obserwuje się wzrost zawartości kolagenu typu I. Skutkiem tego jest oddzielenie i przerywanie warstw komórek mięśni gładkich budujących ścianę naczynia żylnego. Składniki substancji zewnątrzkomórkowej determinują właściwości mechaniczne tkanek i decydują o zachowaniu odpowiedniej elastyczności naczyń, toteż zmiany w ich składzie mogą przyczynić się do rozwoju niewydolności żyłnej w początkowym jej okresie. Bardzo ważny jest fakt, że zmienia się stosunek zawartości kolagenu typu I (odpowiadającego za sztywność) do kolagenu typu III (umożliwiającego rozciąganie tkanek), co powoduje obniżenie elastyczności ściany naczynia żylnego. Zmiany w ilości kolagenu następują

na skutek zaburzenia procesów posttranslacyjnych lub procesów degradacji. Wniosek taki wysnuło z uwagi na brak różnic w zawartości mRNA kodujących te białka w żyłach zdrowych i zmienionych chorobowo [1, 8].

Wśród prawdopodobnych przyczyn nieprawidłowości w budowie ścian naczyń wymienia się:

- hipoksję,
- zahamowanie apoptozy,

- zmiany w aktywności enzymów,
- nieprawidłową czynność naczyniowoskurczową,
- zwiększoną aktywność lizosomalną.

Niedotlenienie i niedożywienie tkanek ma miejsce, gdy krew ulega zastojowi w naczyniach krwionośnych. W takich warunkach komórki poddane stresowi zmieniają swój metabolizm i mogą się przekształcać. Powodem zastojów krwi w żyłach mogą być niesprawne zastawki, ale i czynniki środowiskowe, takie jak długotrwałe przebywanie w pozycji stojącej lub siedzącej, a także mała aktywność fizyczna [1].

Prowadzone obecnie badania wykazały zaburzoną apoptozę komórek mięśni gładkich w żyłakach w porównaniu ze zdrowymi naczyniami. Zaprogramowana śmierć komórek, będąca istotną częścią homeostazy, zostaje zahamowana, przez co proces naturalnej wymiany składników budulcowych ulega zaburzeniu. Zmienia się aktywność komórek mięśni gładkich z prawidłowej – skurczowej na wydzielniczą, co przez zwiększenie syntezy składników macrycy zewnątrzkomórkowej w znaczący sposób wpływa na zmianę budowy ścian żył. Sugeruje się, że zaburzona apoptoza komórek ścian żył może mieć istotne znaczenie w rozwoju żyłaków [12].

Ważnym czynnikiem warunkującym prawidłową budowę naczyń krwionośnych jest aktywność enzymów odpowiedzialnych za syntezę i degradację ich składników. Kluczową rolę spełniają tu biokatalizatory odpowiedzialne za utrzymanie prawidłowych proporcji w składzie macrycy zewnątrzkomórkowej, a co za tym idzie zachowanie właściwych parametrów biomechanicznych – wytrzymałości na rozciąganie i jednocześnie odpowiedniej elastyczności. Z wykonanych badań wynika, że żyłaki w porównaniu ze zdrowymi naczyniami charakteryzują się zaburzoną aktywnością licznych enzymów, takich jak metaloproteiny, inhibitory metaloproteinaz i aktywatory plazminogenu. Skutkuje to przebudową naczyń i upośledzeniem jego funkcji [1, 11].

Komórki mięśni gładkich mają bardzo wysoką zdolność odpowiedzi na różnorodne czynniki stresowe przez zwiększoną syntezę składników macrycy zewnątrzkomórkowej oraz inhibitorów enzymów odpowiedzialnych za jej rozkład. Należy jednak podkreślić, że trójwymiarowa struktura nowo zsyntezowanej macierzy nie ma optymalnych właściwości [11].

Dodatkowo w żyłakach upośledzeniu ulega wrażliwość naczyniowa na czynniki wazokonstrykcyjne, czemu przypisuje się utratę właściwego napięcia naczyniowego [30]. Najsilniejszym czynnikiem naczynioskurczowym w organizmie jest endotelina 1. Przeprowadzone badania wykazały, że w żyłakach ten lokalny hormon słabiej wiąże się ze swoimi receptorami, niż ma to miejsce w zdrowych żyłach. Skutkuje to obniżeniem napięcia ścian i rozszerzeniem naczyń, co stanowi jeden z objawów niewydolności

Żyłaki kończyn dolnych należą do klinicznych objawów przewlekłej choroby żyłnej (PChŻ, ang. *chronic venous disease*, CVD). Opisuje się je jako rozszerzone, wydłużone żyły o krętym przebiegu.

żylny [13]. Komórki śródbłonna charakteryzują się także upośledzeniem produkcji innych substancji wazokonstrykcyjnych – prostacykliny i angiotensyny II [1].

Zmiany w naczyniach powodują aktywację komórek endotelium, które uwalniają mediatory stanu zapalnego, powodując naciek leukocytów. Leukocyty odpowiadają za uwalnianie wolnych rodników tlenowych oraz proteaz przyczyniających się do niszczenia składników matrycy zewnątrzkomórkowej. Wykazano, że w żyłkach dochodzi do odkładania mastocytów oraz monocytów. Sugeruje się, że wydzielane przez nie mediatory i enzymy (czynniki wzrostu, cytokiny prozapalne, metaloproteinazy) mogą przyczynić się do uszkodzenia zastawek oraz remodelingu ścian naczynia. Nie wiadomo natomiast, co wpływa na rozkład leukocytów w pobliżu zastawek [10].

Obecność stanu zapalnego w żyłkach stanowi niezaprzeczalny fakt. Interesującym zagadnieniem wydaje się jednak znalezienie odpowiedzi na pytanie czy stan zapalny jest powodem upośledzenia funkcjonowania żyły i rozwoju żyłaków, czy też dopiero choroba wywołana przez inny mechanizm powoduje rozwój zapalenia.

### Metody leczenia żyłaków

Już Hipokrates (460-375 p.n.e.) zaproponował w swoich pismach odpowiednie metody leczenia żyłaków, które obejmowały kompresję i okłady z ziół moczonych w occie. Poprzez wieki liczni słynni uczeni podejmowali w swych dziełach problem terapii żyłaków [14]. Wraz z postępem medycyny proponowano nowe metody leczenia zarówno mechaniczne, jak i farmakologiczne. Należy jednak podkreślić, że schorzenie to stanowi aktualny problem zarówno dla badaczy, jak i dla systemu opieki zdrowotnej z uwagi na wysoką chorobowość, nawracający charakter oraz brak efektywnej terapii [3].

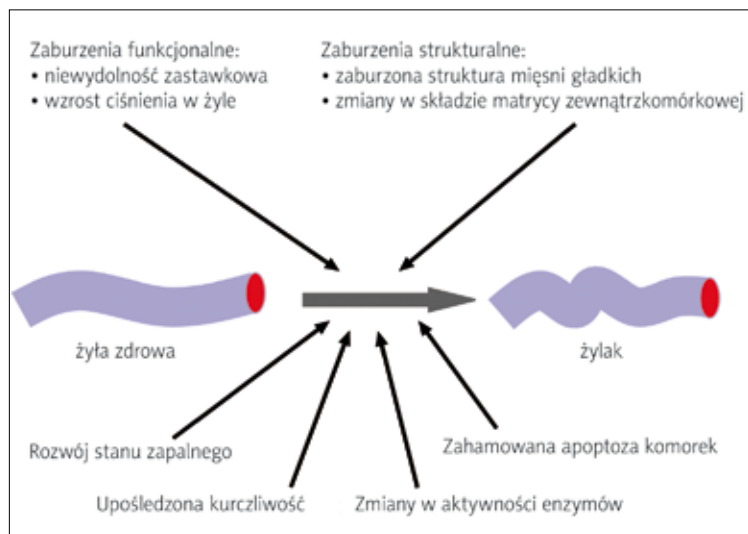
Współcześnie proponuje się różne metody leczenia żyłaków kończyn dolnych.

### Metody uciskowe

Obejmują one noszenie starannie dobranych pończoch o odpowiednim rozłożeniu siły nacisku na nogi. Największa kompresja wymagana jest na wysokości kostki i jest stopniowo zmniejszana w górę kończyny. W ten sposób pończochy stanowią mechaniczną podporę dla żył powierzchownych, wspomagając przepływ krwi do żył głębokich. Niektórzy pacjenci nie wymagają innego leczenia swoich dolegliwości. Metody uciskowe są także nieodzowne dla uzyskania właściwych efektów po leczeniu inwazyjnym [15, 16].

### Leczenie obliteracyjne (skleroterapia)

Polega na wstrzykiwaniu do żył substancji, które powodują zamknięcie światła naczynia i przez to



Rycina 2. Czynniki etiologiczne żyłaków

ich omińnięcie przez krążącą krew. Naczynie poddane takiemu zabiegowi ulega fibrylizacji z udziałem endogennych mechanizmów naprawczych. Obliteracja jest skuteczna w leczeniu żyłaków małych i średnich naczyń. W takim zabiegu znajdują zastosowanie płynne związki chemiczne (tetracyklosiarczan sodu, Polidocanol) i piana utworzona z tych substancji po zmieszaniu z powietrzem. Skleroterapię piankową przeprowadza się pod kontrolą ultrasonograficzną umożliwiającą monitorowanie procesu. Wykonuje się ją zarówno jako terapię pierwszego rzutu, jak i po leczeniu operacyjnym w celu usunięcia pozostałości żyłaków, a także gdy nastąpił nawrót objawów. Częstym powikłaniem skleroterapii są przebarwienia skóry. Problem stanowi również neowaskularyzacja obszaru objętego leczeniem [15, 16].

### Leczenie chirurgiczne (flebektomia)

Polega na operacyjnym usunięciu niewydolnej żyły odpiszczelowej. Uważane jest za złoty standard leczenia żyłaków. Możliwymi powikłaniami flebektomii są zakażenia ran pooperacyjnych oraz wyznaczenie krwi, co skutkuje pojawieniem się licznych siniaków. Leczenie operacyjne wymaga dłuższego pobytu chorego w szpitalu oraz wiąże się z późniejszym powrotem do codziennej aktywności [17].

### Leczenie wewnątrznaczyniowe

Obejmuje wprowadzenie do światła naczynia cewnika, który w odpowiedni sposób wydziela energię cieplną, powodując zniszczenie struktury żyły i w konsekwencji zamknięcie jej światła. W użyciu są także cewniki, które zamykają żyły, wykorzystując laser. Po zabiegu następuje proces

Mechanizm powstawania żyłaków pozostaje niewyjaśniony. Istnieje teoria, że rozwijają się one na skutek niewydolności zastawek żylnych, co prowadzi do powrotu krwi z żył głębokich do powierzchownych, rozwoju nadciśnienia żylnego oraz rozszerzenia żyły.



fibrylizacji i naczynek zostaje wchłonięte. Do najczęstszych powikłań tego typu zabiegów należą zakrzepowe zapalenie żył, pojawienie się krwawiaków, migracja skrzepliny do żył głębokich oraz przypadkowe oparzenia [15, 16].

### Farmakoterapia

Leczenie farmakologiczne znajduje powszechne uznanie w terapii niewydolności żyłnej. Najlichną grupę leków stosowanych w tym celu stanowią preparaty pochodzenia roślinnego, a do najczęściej wykorzystywanych substancji należą bioflawonoidy. Związki te są stosowane zarówno samodzielnie, jak i pomocniczo z innymi metodami leczenia.

Szeroko przebadanym preparatem są zmikronizowane bioflawonoidy diosmina i hesperydyna (w stosunku 9:1). Wykazują one korzystne działanie na mikrokrążenie, poprawiając napięcie naczyń krwionośnych i zmniejszając ich przepuszczalność [18]. W terapii żylaków znajdują także zastosowanie inne substancje pochodzenia naturalnego o charakterze bioflawonoidów, jak rutyna, trokserutyna i oksytrutyna. Powszechnie wykorzystuje się również wyciągi z kasztanowca i izolowane z nich saponiny. Mechanizm działania tych związków polega na zmniejszeniu przepuszczalności włośniczek, co skutkuje zahamowaniem wysięku i zmniejszeniem obrzęku. Dodatkowo zwiększają one elastyczność naczyń krwionośnych [19, 20]. Również inne saponiny – ruscyna i ruskozzyd wykazują korzystny wpływ na żyły, poprawiając ich napięcie i zmniejszając przepuszczalność [21].

Syntetyczną substancją stosowaną w leczeniu żylaków jest trybenozyd (3R,4R,5R-5-[[1,2-bis(fenylometoksy)etylo]-2-etoksy-4-fenylometoksyoksolan-3-ol]). Działa on antagonistycznie w stosunku do histaminy, acetylocholin, serotoniny i bradykininy, przez co wywołuje efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny. Zmniejsza także przepuszczalność naczyń włosowatych i korzystnie wpływa na napięcie naczyń krwionośnych [20].

Inny związek – dobesylian wapnia (*calcium dobesilate*, 2,5-dihydroksybenzenosulfonian wapnia) również jest wskazany w terapii przewlekłej choroby żyłnej. Mechanizm jego działania polega na bezpośrednim oddziaływaniu na śródbłonek. Powoduje

zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych i zwiększenie ich wytrzymałości mechanicznej, co zapobiega tworzeniu wysięków i usprawnia mikrokrążenie. Dodatkowo lek zwiększa napięcie ścian żył, zapobiegając zastojom krwi i tworzeniu się zakrzepów [22, 23].

### Piśmiennictwo

1. Naoum J.J., Hunter G.C., Woodside K.J. i wsp.: Current Advances In the Pathogenesis of Varicose Veins. *J. Surg. Res.* 2007, 141 (2), 311-316.
2. Zubilewicz T., Wroński J., Michalak J.: Przewlekła Niewydolność Żyłna. Od Objawu i Rozpoznania do Leczenia. *Medycyna Rodzinna*, 2002, 18 (2), 96-100.
3. Meissner M. H., Gloviczki P., Bergan J. i wsp.: Primary Chronic Venous Disorder. *J. Vasc. Surg.* 2007, 46 Suppl, 54S-67S.
4. Żmudzińska M., Czarnecka-Operacz M.: Przewlekła Niewydolność Żyłna – Aktualny Stan Wiedzy. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2005, 22 (2), 65-69.
5. Grzela T., Jawień A.: Epidemiologia Przewlekłej Niewydolności Żyłnej. *Przewodnik Lekarzy*. 2004, 8, 29-32.
6. Somers P. Knaapen M.: The Histopathology of Varicose Vein Disease. *Angiology*, 2006, 57 (5), 546-555.
7. Jukkola T.M., Mäkivaara L.A., Luukkaala T. i wsp.: The Effects of Parity, Oral Contraceptive Use and Hormone Replacement Therapy on the Incidence of the Varicose Veins. *J. Obstet Gynaecol.* 2006, 26 (5), 448-451.
8. Kim D., Eo H., Joh J.: Identification of Differentially Expressed Genes in Primary Varicose Veins. *J. Surg. Res.* 2005, 123 (2), 222-226.
9. Lee S., Lee W., Choe Y. i wsp.: Gene Expression Profiles in Varicose Veins Using Complementary DNA Microarray. *Dermatol. Surg.* 2005, 31 (4), 391-395.
10. Sayer G.L., Smith P.D.: Immunocytochemical Characterisation of the Inflammatory Cell Infiltrate of Varicose Veins. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004, 28 (5), 479-483.
11. Jacob M.P., Badier-Commander C., Fontaine V. i wsp.: Extracellular Matrix Remodeling In the Vascular Wall. *Pathol. Biol. (Paris)*, 2001, 49 (4), 326-332.
12. Ducasse E., Giannakakis K., Speziale F. i wsp.: Association of Primary Varicose Veins with Dysregulated Tein Wall Apoptosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008, 35 (2), 224-229.
13. Agu O., Hamilton G., Baker D.M. i wsp.: Endothelin Receptors in the Aetiology and Pathophysiology of Varicose Veins. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2002, 23 (2), 165-171.
14. Royle J., Somjen G.M.: Varicose Veins: Hippocrates to Jerry Moore. *ANZ J. Surg.* 2007, 77 (12), 1120-1127.
15. Bhutia S. G., Balakrishnan A., Lees T.: Varicose veins. *J. Perioper. Pract.* 2008, 18 (8), 346-353.
16. Hirsch S.A., Dillavou E.: Options in the Management of Varicose Veins, 2008. *The J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 2008, 49 (1), 19-26.
17. Gohel M.S., Davies A.H.: Varicose Veins: Highligning the Confusion over How and Where to Treat. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008, 36 (1), 107-108.
18. Nicolaidis A.N.: From Symptoms To Leg Edema: Efficacy of Daflon 500 mg. *Angiology* 2003, 54 Suppl 1, S33-S44.
19. Cesarone M.R., Belcaro G., Pellegrini L. i wsp.: Venoruton® vs Daflon®: Evaluation of Effects on Quality of Life in Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 2006, 57 (2), 131-138.
20. Filipek B.: Farmakoterapia przewlekłej choroby żyłnej. *Czasopismo Aptekarskie*, 2008, 10 (178), 40-50.
21. Podlewski J.K., Chwalibowska-Podlowska A.: Leki Współczesnej Terapii. *Wyd. XVIII, Split Trading Sp. z o.o. Warszawa* 2005.
22. <http://baza.pharmindex.pl/index.php/page,Pharmindex.DrugList>
23. Kaur C., Sarkar R., Kanwar A.J. i wsp.: An Open Trial of Calcium Dobesilate in Patients with Venous Ulcers and Stasis Dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2003, 42 (2), 147-152.

Prowadzone obecnie badania wykazały zaburzoną apoptozę komórek mięśni gładkich w żyłkach w porównaniu ze zdrowymi naczyniami. Zaprogramowana śmierć komórek, będąca istotną częścią homeostazy, zostaje zahamowana, przez co proces naturalnej wymiany składników budulcowych ulega zaburzeniu.