

Roman Paduch¹, Piotr Niedziela², Grażyna Matysik³, Magdalena Wójciak-Kosior³

Skuteczność leczenia żylnych owrzodzeń goleni kompozycją ziołową Naran N

¹ Z Zakładu Wirusologii i Immunologii, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie,
² Z Kliniki Chirurgii Szpitala Kolejowego w Lublinie
³ Z Samodzielnej Pracowni Chromatografii Planarnej, Katedra Chemii Akademii Medycznej w Lublinie,

*Obecnie prowadzi się wiele badań mających na celu poprawę wyników miejscowego leczenia przelektych owrzodzeń goleni. W Samodzielnej Pracowni Chromatografii Planarnej, Wydziału Chemii Akademii Medycznej w Lublinie opracowano skład nowego leku roślinnego będącego mieszkanką składającą się z 4 ziół: kwiat rumianku (*Anthodium Chamomillae*), liść babki lancetowatej (*Foilum Plantaginis Lanceolatae*), ziele świetlika (*Herba Euphrasiae*) i kwiat nagietka (*Calendulae Officinalis*). Jest ona obecnie dostępna pod nazwą handlową Naran N.*

Aktywność mieszanki wykazującą działanie przeciwbakteryjne oraz pobudzającą gojenie ran, wykorzystano w miejscowym leczeniu trudno gojących się owrzodzeń goleni u 42 losowo wybranych chorych. Średni czas leczenia wynosił 4 tygodnie. Uzyskano pozytywny efekt terapeutyczny u 43% pacjentów, polegający na oczyszczeniu rany z tkanek martwiczych. Ponadto, u 81% pacjentów ograniczony lub wyeliminowany został wysięk z rany. Wyliczona według wzoru Gilmana szybkość gojenia owrzodzeń wynosiła 0,047 cm²/dzień. Nie zaobserwowano istotnego terapeutycznie ziarninowania i naskórkowania ran. Badany lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Tylko u 15% z nich wystąpiły przemijające objawy swędzenia i pieczenia okolicy rany, które nie były wskazaniem do zmiany sposobu leczenia.

Uzyskane wyniki wskazują, że badany lek roślinny jest skutecznym postępowaniem terapeutycznym, uzupełniającym tradycyjne metody leczenia troficznych owrzodzeń goleni.

Słowa kluczowe: gojenie ran, lek roślinny, Naran N, owrzodzenie goleni, przewlekła niewydolność żylna

Effectiveness of crural venous ulceration treatment with the medicinal herb composition Naran N

*Currently, a number of studies are being conducted at improving the effects of local treatment of chronic crural ulceration. In the Laboratory of Planar Chromatography, Department of Chemistry of the University School of Medicine in Lublin, the formulation of a new medicinal herb consisting of a mixture of 4 herbs: chamomile flower (*Anthodium Chamomillae*), plantain leaf (*Foilum Plantaginis Lanceolatae*), euphrasy herb (*Herba Euphrasiae*) and marigold flower (*Calendulae Officinalis*) has been elaborated. The mixture is now available under a trade name Naran N.*

The activity of the composition, showing antibacterial and wound healing promoting action, was tested in the local treatment of slow-healing crural ulceration on the group of 42 randomly selected patients. The mean period of treatment was 4 weeks. The positive therapeutic effect, consisting in cleaning the wound from necrotic tissue was achieved in 43% of patients. Moreover, the exudates from

the wound was reduced or eliminated in 81% of patients. The speed of ulcerations healing, calculated according to Gilman's parameter was 0.047 cm²/day. Therapeutically significant granulation and epithelisation of wounds was not observed. The examined medicine was well tolerated by patients. Transient itching and burning symptoms in the region of the wound were observed only in 15% of patients and were not an indication for changing the treatment method.

The results of our tests indicate that tested medicinal herb composition is an effective therapeutic management completing traditional methods of trophic crural ulcerations treatment.

Key words: wound healing, medicinal herb, Naran N, crural ulceration, chronic venous insufficiency

WSTĘP

Przewlekła niewydolność żylna spowodowana zaburzeniem odpływu krwi z kończyny stanowi nie tylko poważny problem medyczny, ale również społeczny i ekonomiczny [3,6]. W schorzeniu tym stwierdza się nieprawidłowości czynnościowe oraz strukturalne żył, które prowadzą do powstania nadciśnienia żylnego. Jedną z najczęstszych przyczyn przewlekłej niewydolności żył kończyn dolnych są nieprawidłowości w budowie ścian żył i zastawek oraz zmiany pozakrzepowe. Niewydolność zastawek wiąże się z zastojem i wzrostem ciśnienia krwi w żyłach, a tym samym upośledzeniem mikrokrążenia w kończynach dolnych. W konsekwencji pojawiają się istotne objawy kliniczne w postaci obrzęku, zmian skórnych, wyprysków, zakrzepicy włósniczek prowadzącej do spadku przezskórnej prężności tlenu, co ostatecznie sprzyja powstawaniu troficznych owrzodzeń goleni. Owrzodzenie żylnie jest najistotniejszym klinicznym objawem zaawansowania przewlekłej niewydolności żylniej III stopnia wg Marshalla lub 6 stopnia w skali CEAP [10]. Wieloośrodkowe badania oraz doświadczenia kliniczne wskazują, że troficzne owrzodzenia goleni są zmianami trudnymi do wygojenia. W związku z tym koszty leczenia najcięższej postaci przewlekłej niewydolności żylniej, w której pojawia się owrzodzenie, są również bardzo wysokie [12]. Leczenie tego schorzenia jest procesem bardzo złożonym, a sposoby postępowania terapeutycznego, zarówno zachowawczego jak i operacyjnego muszą się wzajemnie uzupełniać. Warunkiem wstępnym, niezbędnym do rozpoczęcia leczenia jest poprawa przepływu krwi w kończynie i związane z tym zmniejszenie nadciśnienia żylnego. W tym celu, w leczeniu zachowawczym stosowane są opaski uciskowe, elewacja kończyny oraz leki flebotropowe [9,14]. Zakres zabiegów operacyjnych jest również bardzo szeroki. Do podstawowych zalicza się podwiązanie i usunięcie części niewydolnego układu żylnego lub zespole-

nia omijające i zabiegi korekcyjne nieprawidłowo funkcjonujących zastawek [8,13].

W leczeniu owrzodzeń pojawiających się w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej ważną rolę odgrywa także leczenie miejscowe. Ma ono na celu oczyszczenie rany ze zmian martwiczych, zlikwidowanie odczynu zapalnego i zapewnienie warunków do powstania ziarniny. Stosowane obecnie środki antyseptyczne i antybiotyki, mimo swojej skuteczności, mogą opóźniać gojenie rany i wywoływać miejscowe reakcje alergiczne lub prowadzić do powstania opornych szczepów bakterii. Wzrasta więc zainteresowanie lekami roślinnymi, które mogą mieć działanie przeciwdrobnoustrojowe lub przyspieszające oczyszczanie rany z tkanek martwiczych, stymulując jednocześnie jej ziarninowanie. W medycynie ludowej Indii, Chin, krajów wschodniej Afryki czy Ameryki Południowej wykorzystuje się dojrzałe owoce *Momorolica charantia* L. do leczenia wielu schorzeń, w tym również do przyspieszania gojenia ran i owrzodzeń skóry [5]. Podobne właściwości wykazują również, m.in. ekstrakty z liści *Ageratum conyzoides* lub miód. Rany leczone lekami roślinnymi wykazują z reguły większe zwłóknienie, mniejsze naciekanie przez komórki immunologicznie kompetentne, istotnie niższą ilość fibroblastów oraz spójność zagojonej rany w stosunku do prób kontrolnych [11].

Mając na uwadze pozytywne właściwości leków roślinnych, m.in. w pobudzaniu gojenia ran, w Samodzielnej Pracowni Chromatografii Planarnej, Wydziału Chemii Akademii Medycznej w Lublinie opracowano skład nowej kompozycji ziołowej (Naran N) (zgłoszenie patentowe PL-409218-B₁), którą zastosowano w leczeniu miejscowym przewlekłego troficznego owrzodzenia goleni. Zgodnie z założeniem preparat przeznaczony jest do opatrywania ran zewnętrznych zarówno powierzchniowych jak i głębokich. Mieszanka ziołowa zawiera kwiat rumianku, liść babki lancetowatej, ziele świetlika i kwiat nagietka. W omawianym leku naturalnym występują substancje czynne, takie jak karotenoidy, irydoidy, flawonoidy i polifenole,

które zmieszane w odpowiednich proporcjach mogą przyspieszać gojenie ran.

Celem pracy była ocena skuteczności miejscowego leczenia trudno gojących się owrzodzeń goleni w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej przy pomocy mieszanki ziołowej Naran N.

MATERIAŁ I METODY

Lek roślinny Naran N w swoim składzie zawiera 1,5% karotenoidów, 1% irydoidów i 4% polifenoli oraz terpeny i flawonoidy. Analizę składu mieszanki wykonano metodami wysokosprawnej chromatografii cienkowarstwowej (HPTLC) oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) połączonych z densytometrią. Wstępne badania aktywności substancji czynnych, występujących w ekstraktach mieszanki ziołowej wykonano w hodowlach komórkowych *in vitro*, wykorzystując prawidłowy szczep ludzkich fibroblastów skóry właściwej (HSF). Analizowano toksyczność oraz hamowanie proliferacji komórek przez różne stężenia tych substancji [7].

W badaniach klinicznych, preparat Naran N przygotowywany był w formie przymoczek. Stosowano 3 g mieszanki ziołowej (2 saszetki po 1,5 g), które zaparzano w 250 ml wody (80°C) i pozostawiano do ostygnięcia. W przygotowanym naparze, schłodzonym do temperatury pokojowej, zwilżano jałowy kompres i przygotowywano opatrunek, który przykładano bezpośrednio do rany. Opatrunek zmieniany był dwukrotnie w ciągu doby. Taki sposób prowadzenia leczenia pozwalał na maksymalne wykorzystanie substancji czynnych zawartych w badanej mieszance ziołowej.

Przedstawiony sposób leczenia zastosowano u 42 losowo wybranych chorych (18 mężczyzn i 24 kobiety), w wieku od 38 do 76 lat (średnia wieku wynosiła 64 lata). Grupę kontrolną stanowiło 16 chorych (5 mężczyzn i 11 kobiet) w wieku od 32 do 75 lat (średnia wieku wynosiła 53 lata), u któ-

rych w leczeniu miejscowym zastosowano przymoczki nasączone 0,9% roztworem NaCl. Badania wykonane zostały na grupie pacjentów zebranych w Katedrze i Klinice Chirurgii Naczyń i Angiologii Akademii Medycznej w Lublinie.

Z badań wykluczano chorych z cukrzycą, ostrym stanem zapalnym rany i małopłytkowością. W leczeniu ogólnym nie stosowano antybiotyków ani biostymulantów. Schemat postępowania terapeutycznego dla wszystkich chorych był jednakowy. W leczeniu stosowano leki naczynioszczelniające oraz w razie potrzeby przeciwbólowe. U wszystkich chorych zastosowano wybiórczą terapię uciskową wykorzystując bandaż elastyczny. Leczenie kontynuowano do czasu całkowitego oczyszczenia owrzodzeń, które najdłużej trwało 12 tygodni, natomiast średni czas kuracji wynosił 4 tygodnie.

W czasie prowadzonego leczenia oceniano wygląd owrzodzeń, m.in. wylewy i wynaczynienia w obrębie rany, występowanie stanu zapalnego, martwica oraz wysięki w ranie. Ponadto, w systemie punktacji 0–2 analizowano odczucie bólu przez pacjentów, obrzęk, chromanie, przebarwienia rany, liczbę oraz rozmiar owrzodzeń. W celu określenia szybkości gojenia ran, zastosowano równanie Gilmana, w którym dzieli się powierzchnię owrzodzenia przez jego obwód, wprowadzając poprawkę związaną ze zmiennością wymiarów i kształtu owrzodzenia [4].

WYNIKI

Badaniem przedmiotowym stwierdzono jedno owrzodzenie u 83%, dwa owrzodzenia u 15%, natomiast trzy owrzodzenia u 2% leczonych. Wokół owrzodzeń występował odczyn zapalny, natomiast w ranach, które obficie sączyły, stwierdzano zmiany martwicze i pozapalne. U wszystkich chorych wyczuwalne było tętno na tętnicy piszczelowej tylnej i grzbietowej stopy.

TABELA I. Wygląd owrzodzenia podczas leczenia mieszanką ziołową Naran N. W tabeli podano liczbę pacjentów (z badanej grupy 42 pacjentów), u których zaobserwowano obecność wymienionych zmian.

		Przed leczeniem		Po leczeniu	
		Tak	Brak	Tak	Brak
Wylewy i wynaczynienia wokół rany	Leczeni kompozycją ziołową	24	18	24	18
	Grupa kontrolna	12	4	10	6
Stan zapalny dookoła brzegów rany	Leczeni kompozycją ziołową	37	5	33	9
	Grupa kontrolna	13	3	10	6
Obecność wysięku	Leczeni kompozycją ziołową	42	0	8	34
	Grupa kontrolna	14	2	13	3
Nieprzyjemny zapach	Leczeni kompozycją ziołową	23	19	6	36
	Grupa kontrolna	8	8	10	6

TABELA II. Zmiany zachodzące w ranie w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia. W tabeli podano liczbę pacjentów (z badanej grupy 42 osób), u których wystąpiły wyszczególnione zmiany na określonej powierzchni owrzodzenia przed i po leczeniu mieszanką ziołową.

	PRZED LECZENIEM			PO LECZENIU		
	Brak	Poniżej 50% powierzchni rany	Powyżej 50% powierzchni rany	Brak	Poniżej 50% powierzchni rany	Powyżej 50% powierzchni rany
Martwica	9	11	22	27	10	5
Ziarninowanie	19	15	8	13	21	8
Naskórkowanie	40	2	0	39	3	0

TABELA III. Średnia punktacja objawów przewlekłej niewydolności żylniej u chorych leczonych kompozycją ziołową Naran N

Kategoria	System punktacji	Grupa pacjentów	Średnia punktacja przed leczeniem	Średnia punktacja po leczeniu
Ból	0 – nie ma 1 – umiarkowany 2 – silny	Z	1,62	0,81
		K	1,54	1,07
Obrzęk	0 – nie ma 1 – umiarkowany 2 – silny	Z	0,97	0,85
		K	1,03	0,83
Chromanie żylne	0 – nie ma 1 – umiarkowany 2 – silny	Z	0,6	0,5
		K	0,6	0,48
Przebarwienia	0 – nie ma 1 – umiarkowany 2 – silny	Z	1,31	1,43
		K	1,31	1,43
Lipodermatosclerosis	0 – nie ma 1 – umiarkowany 2 – silny	Z	1,12	1,13
		K	1,12	1,13
Rozmiar owrzodzenia	0 – nie ma 1 – umiarkowany 2 – silny	Z	1,76	1,7
		K	1,74	1,69
Liczba owrzodzeń	0 – nie ma 1 – umiarkowany 2 – silny	Z	1,1	0,93
		K	1,1	0,93

Z – Grupa pacjentów leczona kompozycją ziołową Naran N

K – Kontrolna grupa pacjentów, którym opatrunki nasączaano roztworem soli fizjologicznej

Wyniki stanu owrzodzeń przedstawiono w tabelach I i II.

W przeprowadzonym leczeniu kompozycją ziołową Naran N wysięk z rany został ograniczony lub wyeliminowany u 81% pacjentów. Nastąpiła także redukcja nieprzyjemnego zapachu z rany u 41% leczonych. Natomiast, stan zapalny wokół brzegów owrzodzenia został zredukowany jedynie u 10% pacjentów, a ilość wylewów i wynaczyń w obrębie rany nie uległa zmianie. W grupie kontrolnej wymienione zmiany zostały zredukowane jedynie u 4% pacjentów (tabela I).

Zmiany miejscowe zachodzące w obrębie owrzodzenia oceniano na podstawie wybranych kryteriów, które zestawiono w tabeli II.

Po zastosowaniu leku roślinnego u 43% pacjentów nastąpiło oczyszczenie owrzodzenia z tkanek martwiczych. W grupie kontrolnej oczysz-

czenie rany z tkanki martwiczej uzyskano jedynie u 2% pacjentów. Ziarninowanie rany pojawiło się u 14% pacjentów, nie przekraczając jednak 50% powierzchni rany. Z kolei, naskórkowanie wystąpiło jedynie u 2% pacjentów z badanej grupy i nie przekraczało 50% powierzchni owrzodzenia.

Analizując średnią punktację objawów przewlekłej niewydolności żylniej wykazano, że u pacjentów leczonych kompozycją ziołową istotnie zmniejszyło się odczucie bólu w porównaniu z grupą kontrolną. W pozostałych kategoriach (tabela III) nie wykazano różnic między leczonymi mieszanką ziołową Naran N a pacjentom, którym przymoczek nasączaano roztworem soli fizjologicznej.

Powierzchnia owrzodzeń przed leczeniem wynosiła od 0,5 cm² do 140 cm² (średnio 37 cm²). Po leczeniu wielkość owrzodzeń wynosiła od 0,5 cm² do 120 cm² (średnio 34 cm²). Z kolei, obwód

owrzodzeń wynosił przed leczeniem od 1 cm do 27 cm (średnio 13 cm). Natomiast po leczeniu od 1 cm do 25 cm (średnio 12 cm). Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowane leczenie doprowadziło do zmniejszenia rozmiarów ran o około 8%. Na podstawie wzoru Gilmana określono szybkość gojenia owrzodzeń, która wynosiła średnio 0,047 cm²/dzień u chorych leczonych kompozycją ziołową i 0,028 cm²/dzień w grupie kontrolnej.

Chorzy biorący udział w badaniu określali tolerancję badanego leku w skali czterostopniowej.

- I°. Bardzo dobra – chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości subiektywnych oraz brak jakichkolwiek objawów podrażnienia lub alergizacji w miejscu stosowania leku lub na skórze otaczającej owrzodzenie – 67% chorych
- II°. Dobra – dolegliwości (ból, świąd, pieczenie) były przejściowe, trwające kilka minut oraz brak jakichkolwiek objawów podrażnienia w miejscu stosowania leku – 26% chorych.
- III°. Mierna – występowały dolegliwości (ból, świąd, pieczenie) utrzymujące się dłużej niż 1 godzina po zastosowaniu leku – 5% chorych.
- IV°. Zła – występowały dolegliwości (ból, świąd, pieczenie) utrzymujące się przez cały czas stosowania leku, w wyniku których zachodziła konieczność jego odstawienia – 2% chorych.

DYSKUSJA

Skuteczne gojenie troficzných owrzodzeń goleni jest istotnym problemem terapeutycznym. Wybór sposobu leczenia zależy od czynników ogólnych i miejscowych. Ważny jest również wygląd powierzchni rany, jej otoczenie oraz współistnienie stanu zapalnego. Istnieje kilka sposobów oczyszczania owrzodzenia. Polegają one na zastosowaniu środków antyseptycznych, leków enzymatycznych i substancji niewykazujących aktywności katalitycznych.

Stosowanie środków antyseptycznych z grupy barwników takich jak fiolet krystaliczny czy eozyna może jednak opóźnić procesy gojenia ran. Inne, często stosowane środki antyseptyczne (chloramina, związki srebra) mają szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego, ale jednocześnie szybko tracą swoją aktywność w obecności tkanek martwiczych. Jednoczesne zastosowanie antybiotyków w leczeniu miejscowym jest ograniczone ze względu na możliwość powstania opornych szczepów bakterii, działanie toksyczne na tkanki i możliwość wystąpienia wtórnej alergizacji [1]. Z kolei, działanie miejscowe wody utlenionej, jednego z najstarszych środków antyseptycznych,

powoduje szybkie i skuteczne działanie przeciwbakteryjne. Z drugiej jednak strony, nadmiar aktywnego tlenu działa niekorzystnie na procesy angiogenezy [2]. Bardzo skuteczne okazały się leki zawierające w swoim składzie enzymy, np. kolagenazy i fibrynolizyny. Preparaty te są szczególnie przydatne w leczeniu owrzodzeń z obecnością tkanek martwiczych. Doprowadzają one do oczyszczenia owrzodzeń, przyspieszenia ziarninowania oraz naskórkowania rany. Leki te charakteryzują się także dobrą tolerancją przez pacjentów. Podobne wyniki uzyskuje się podczas stosowania leków roślinnych. Ponadto, zaletą stosowania ekstraktów z roślin jest brak lub słaba, występująca rzadko, miejscowa reakcja alergiczna. Substancje czynne w nich zawarte (terpeny, karotenoidy, polifenole) mają z reguły działanie przeciwbakteryjne i ściągające. Podczas zastosowanego leczenia kompozycją ziołową Naran N następowały procesy oczyszczania owrzodzeń polegające na zmniejszeniu ilości tkanki martwiczej i wysięku (pierwszy etap gojenia rany). Istotną rolę w tym procesie spełniają roślinne substancje biologicznie czynne z grupy karotenoidów i polifenoli. Badany lek nie wpływał natomiast na procesy ziarninowania i naskórkowania (drugi etap gojenia rany). Wskazuje to na fakt, że substancje czynne zawarte w preparacie nie indukowały lub pobudzały w ograniczonym stopniu proliferację komórek w oczyszczonej ranie. Może być to związane z rozwiniętym stanem zapalnym, w którym proliferacja komórek jest hamowana przez wysokie lokalne stężenia cytokin pozapalnych. Dlatego też po zastosowaniu leku naturalnego w pierwszym etapie gojenia owrzodzeń goleni (oczyszczanie rany) należy wprowadzić inne metody leczenia. Zalicza się do nich opatrunki aktywne, maści gojące, leki przeciwzapalne jak i leczenie chirurgiczne. Na tym etapie gojenia owrzodzeń, leczenie operacyjne polega na przeszczepach skóry zarówno pośredniej jak i pełnej grubości.

Otrzymane wyniki dotychczasowych badań są bardzo obiecujące. W przebiegu przewlekłej niewydolności żylną stwierdza się jednak wzrost ilości leukocytów w kończynach dolnych po ich opuszczeniu. Zjawisko to może być związane z pobudzeniem aktywności leukocytów, ich przyleganiem do śródbłona oraz lokalnymi zaburzeniami sieci cytokinowej [10,15]. Obecnie trwają więc dalsze badania mające na celu określenie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, które występują w trakcie stosowanego leczenia.

WNIOSKI

1. Badany lek roślinny jest skutecznym i bezpiecznym preparatem o stwierdzonej aktywności w procesie oczyszczania troficzných owrzodzeń goleni.
2. Leczenie kompozycją ziołową Naran N nie wpływa na procesy ziarninowania i naskórkowania owrzodzeń.
3. Podczas przeprowadzonego leczenia wykazano dobrą tolerancję leku przez pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Alinovi A, Bassissi P, Pini M (1986) Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 15:186–191
2. Black HS (2002) Pro-oxidant and anti-oxidant mechanism(s) of bht and β -carotene in photocarcinogenesis. *Front Biosci* 2;7:1044–1055
3. Franks PJ, Bosanquet N, Connolly M et al. (1995) Venous ulcer healing: effect of socioeconomic factors in London. *J Epidemiol Community Health* 49:385–388
4. Gilman TH (1990) Parameter for measurement of wound closure. *Wounds* 3:95–101
5. Gürbüz İ, Akyüz C, Yeşilada E, Şener B (2000) Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. *J Ethnopharmacol* 71:77–82
6. Hartmann B (1995) Physical therapy improves venous haemodynamics in cases of primary varicosity: Results of a controlled study. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* 58:198–204
7. Matysik G, Wójciak-Kosior M, Paduch R, Soczewiński E (2003) Assessment of the biological activity and toxic properties of the herbal preparation Naran N. *Herba Pol* 49:216–221
8. Moor PS, Travers JP, Makin GS (1996) The effects of varicose vein surgery on the venous function of the lower limb. *Phlebology* 11:95–97

9. Muller-Buhl U, Heim B, Fischbach U, Windeler J, Finkenstadt TH, Schlafer M (1998) Effect of compression stockings on leg volume in patients with varicose veins. *Phlebology* 13:102–106
10. Nicolaides AN (2000) Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation* 102:126–163
11. Oladejo OW, Imosemi IO, Osuagwu FC, et al. (2003) A comparative study of the wound healing properties of honey and *Ageratum conyzoides*. *Afr J Med Med Sci* 32:193–196
12. Philips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V (2002) Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 43:627–630
13. Rebane E, Tikko H, Tunder E et al. (1997) Venous allografts for infrainguinal vascular bypass. *Cardiovasc Surg* 5:21–25
14. Rowland J (2002) Intermittent pump versus compression bandages in the treatment of venous leg ulcers. *Aust N Z J Surg* 70:110–113
15. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD (1998) Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 28:535–540

Roman Paduch
Uniwersytet Marii Curie-
-Skłodowskiej w Lublinie
Wydział Biologii i Nauk
o Ziemi
Zakład Wirusologii
i Immunologii
ul. Akademicka 19
20-033 Lublin
tel./fax +48 81 5375940
e-mail:
rpaduch@biotop.umcs.lublin.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.09.2007
Zaakceptowano do druku: 18.12.2007