

УДК 616.13+616.147:612.014.462.9

ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И МЕСТО ВЕНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ДАННЫМ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2018 ГОДА*

Хронические заболевания вен нижних конечностей, включающие варикозную и посттромботическую болезнь, являются актуальной социально-медицинской проблемой, поскольку поражают почти 18% населения Украины. Анализ структуры и уровня первичной и накопленной инвалидности вследствие хронических заболеваний вен нижних конечностей в Украине за период с 2013 по 2017 г., проведенный Украинским государственным НИИ медико-социальных проблем инвалидности МЗ Украины, выявил неблагоприятные тенденции (Основные показатели инвалидности та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2017 рік: Аналітико-інформаційний довідник / За ред С. І. Черняка. — Дніпро: Акцент ПП, 2018. — 177 с.).

Так, в структуре заболеваний периферических сосудов взрослого населения доля хронических заболеваний вен нижних конечностей увеличилась в 1,3 раза. Основной причиной первичной инвалидности остается посттромботическая болезнь (71,4%). За упомянутый период частота тяжелой инвалидности возросла в 1,2 раза, а первичной инвалидизации лиц молодого возраста вследствие варикозной болезни — в 1,9 раза, что указывает на низкий уровень оказания медицинской помощи населению. Причинами этого являются не только низкий уровень обращаемости пациентов к врачам на ранних стадиях развития патологии, но и отсутствие адекватной медикаментозной профилактики заболеваний вен нижних конечностей. В связи с этим роль веноτονиков достаточно высока.

Приводим результаты изучения проблемы хронических заболеваний вен нижних конечностей ведущих флебологов под эгидой Европейского венозного форума, Международного союза ангиологов, Международного союза флебологов, Образовательного и исследовательского центра сердечно-сосудистых заболеваний (Великобритания) в сокращенном варианте.

К веноактивным препаратам (ВАП) относятся различные группы лекарственных средств, некоторые из них являются синтетическими, тогда как большинство имеет растительное происхождение. Некоторые ВАП представляют собой комбинации. Например, «Цикло 3 Форт» — комбинация экстракта иглицы (*Ruscus aculeatus*), гесперидин метилхалкона (ГМХ) и аскорбиновой кислоты (АК). Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) — комбинация микронизированных диосмина (90%) и флавоноидов (10%) в виде гесперидина, диосметина, линарина и изорхоифолина, экстракты *Ginkgo biloba* — комбинация гептаминола и троксерутина. Два других препарата, которые не являются веноактивными, пентоксифиллин и сулодексид, включены в стандарты лечения из-за их благоприятного влияния на заживление венозных язв нижних конечностей (НК).

Ряд диетических добавок создали путаницу в последние годы. Диетические добавки, в отличие от зарегистрированных ВАП, не продемонстрировали эффективности, и поэтому не зарегистриро-

ваны как лекарства. По этим причинам в данной статье не рассматриваются диетические добавки.

В обзоре освещены фармакологические действия ВАП и рекомендации по их терапевтическому применению. Особый акцент был сделан на результатах недавно проведенных экспериментальных и клинических исследований.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВЕНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Не все механизмы действия ВАП полностью понятны, но очевидно, что они могут воздействовать на уровне как макро-, так и микроциркуляции, влияя на те изменения венозной стенки и клапанов вены, которые приводят к развитию венозной гипертензии (ВГ), на изменения в малых сосудах, в которых развивается венозная микроангиопатия из-за ВГ [4—6]. Традиционно считали, что ВГ возникает главным образом из-за клапанной недостаточности, связанной с избыточной венозной дилатацией вследствие слабости стенки вен и/или низкого венозного тонуса, поэтому

* Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B., Giannoukas A. D., Lugli M., Maleti O., Myers K., Nelzén O., Partsch H., Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Under the auspices of the European Venous Forum, the International Union of Angiology, the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), Union Internationale de Phlébologie. Chapter 8. Venoactive drugs // International Angiology. — 2018. — Vol. 37, N 3. — P. 232—254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.

большинство исследований ВАП было сосредоточено на их влиянии на венозный тонус. В последнее время интерес исследователей вызывает воздействие ВАП на хронические воспалительные процессы, которые могут влиять на большие и малые венозные сосуды и клапаны.

Влияние веноактивных препаратов на венозный тонус

Показано, что большинство основных типов ВАП повышают венозный тонус, включая МОФФ [7—9], рутин и рутозиды [10], эсцин [11], экстракт иглицы [12] и добезилат кальция [13]. Большинство препаратов действуют путем модуляции передачи норадренергических сигналов, снижая метаболизм норэпинефрина (МОФФ и гидроксипроцетиловиды (ГЭР)) [7, 8, 14—16], или вследствие стимуляции венозных α_1 -адренергических рецепторов (экстракты иглицы) [17, 18]. В то время, как экстракт семян конского каштана вызывает кальций-зависимые сокращения полых вен крыс, но ингибирует действие α -адренергического агониста фенилэфрина.

Влияние веноактивных препаратов на воспалительные процессы венозных клапанов и венозную стенку

В настоящее время продемонстрировано, что большинство ВАП обладают противовоспалительным действием. Некоторые действуют на несколько путей воспаления. Их способность ингибировать воспалительные механизмы может лежать в основе многих благоприятных эффектов при хронических заболеваниях вен НК (ХЗВНК).

Группы флавоноидов обладают мощными антиоксидантными свойствами, которые были исследованы не только при ХЗВНК, но и при раке, артрите и сердечно-сосудистых заболеваниях [20—24]. Эти свойства могут включать предотвращение окисления, удаление свободных радикалов, предотвращая атаку радикалов на клетки-мишени, блокирование окислительных реакций и усиление клеточного антиоксидантного потенциала [24]. МОФФ и рутозиды продемонстрировали мощные свойства удаления свободных радикалов в разных системах [25—28]. ВАП из других групп, включая эсцины [11, 29], проантоцианидины из семян винограда [30, 31], кору французской морской сосны [32—35] и добезилат кальция [36—38], показали сходные свойства.

Некоторые ВАП также действуют в разных точках воспалительных каскадов. Например, проантоцианидин виноградных косточек уменьшал активированную эндотелиальными клетками экспрессию молекул клеточной адгезии вен [39], а МОФФ — экспрессию молекул адгезии нейтрофилами и моноцитами у пациентов с ХЗВНК [40, 41], рутозид и экстракт из коры французской морской сосны — экспрессию генов, связанных с воспалением активированными макрофагами человека

[42], экспрессию ICAM-1 и адгезию культивируемых Т-лимфоцитов к кератиноцитам человека [43]. Анализ важности воспалительных процессов и способности ВАП их ингибировать был проведен в серии экспериментов J.J. Bergan и соавт. [44] на моделях ВГ у грызунов. В экспериментах с окклюзией вен, маркеры воспаления, такие как прикрепление и миграция лейкоцитов, повышались в течение часа после повышения венозного давления. В экспериментах, связанных с размещением артериовенозного свища, через 7 дней был обнаружен рефлюксный поток через венозные клапаны, подверженные повышенному давлению, который заметно увеличился на 21-й и 42-й день. Морфологические изменения развивались параллельно с полным исчезновением клапанных структур, что наблюдали через 42 дня. Лечение пероральным МОФФ уменьшало признаки воспаления и заметно снижало рефлюкс в зависимости от дозы. Эти эксперименты показали, что воспалительные процессы могут играть центральную роль во многих патологических эффектах ВГ, а также, что некоторые ВАП (экстракт иглицы и МОФФ) имеют, по крайней мере, потенциал для предотвращения развития и прогрессирования ХЗВНК и их проявлений.

Влияние веноактивных препаратов на капиллярную проницаемость (отек)

Контроль проницаемости микрососудов сложен и активно исследуется. Ясно, что гиперпроницаемость и возникающий отек вызывает не только повышенное давление в микрососуде. В недавних исследованиях показана важная роль воспалительных механизмов в возникновении гиперпроницаемости, включая нейтрофил-эндотелиальное взаимодействие, активацию, адгезию, прикрепление, миграцию и высвобождение активных форм кислорода [45—49]. Учитывая антиоксидантные и противовоспалительные эффекты ВАП, не удивительно, что основные из них снижают проницаемость капилляров, включая МОФФ [50—52], рутозиды [53—55], эсцин [11, 56], экстракт иглицы [57—59], экстракт виноградных косточек [31] и добезилат кальция [60, 61]. Известно, что фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) играет ключевую роль в качестве регулятора проницаемости капилляров [62, 63].

У пациентов с ХЗВНК повышены уровни ФРЭС в плазме, особенно при кожных изменениях [64—66]. Лечение МОФФ значительно снижает ФРЭС в плазме у пациентов с изменениями кожи, поэтому ФРЭС в плазме был предложен в качестве маркера терапии МОФФ [65].

Изменения кожи, связанные с аномалиями капилляров

Считается, что хроническое воспаление, возникающее в результате длительной ВГ, вызывает изменения кожи при ХЗВНК [67, 68]. Экспрессия молекул эндотелиальной адгезии может привести

к периваскулярної інфільтрації лейкоцитів, що викликає ремоделювання і пошкодження фібробласт-опосередованої тканини шкіри, включаючи проліферацію кожних капілярів і фіброз [65, 69—71]. Длительний оксидативний стресс, в основному из-за высвобождения активных форм кислорода из нейтрофилов и макрофагов, вместе со старением фибробластов считается важным фактором формирования активных и хронических форм венозных язв НК [68, 72—75].

Интерес к механизмам, лежащим в основе кожных изменений, с пониманием роли венозных клапанов в малых венах и венулах, получил новый импульс. Маленькие поверхностные вены НК у человека содержат множество типичных двустворчатых венозных клапанов, большинство из которых расположено в сосудах диаметром менее 100 мкм, некоторые — в сосудах размером до 18 мкм [76, 77]. Недавнее исследование показало, что небольшие поверхностные венозные клапаны у человека могут приобрести недостаточность независимо от рефлюкса подкожных вен и основных притоков. Дегенеративные изменения, вызывающие недостаточность микровенозных клапанов, могут спровоцировать рефлюкс в микровенозные сети на коже, что может иметь решающее значение в развитии серьезных изменений кожи при ХЗВНК [78].

Способность ВАП уменьшать воспаление и оксидативный стресс может защищать небольшие венозные клапаны и предотвращать рефлюкс, как продемонстрировано на моделях ВГ у грызунов [44], а также неблагоприятное ремоделювание тканей кожи, что в конечном итоге может привести к развитию активных язв при ХЗВНК.

Роль ноцицепторов в развитии венозных симптомов

Последние исследования показали, что распространенность и ухудшение симптомов ХЗВНК повышаются с увеличением тяжести ХЗВНК или клинического класса СЕАР [79—83]. В других исследованиях выявлена слабая корреляция между упомянутыми факторами [84, 85]. Интенсивность симптомов была выше у лиц с менее тяжелыми формами ХЗВНК [86]. Возможно способствующим фактором является возникновение периферической нейропатии у пациентов с тяжелой формой ХЗВНК, при которой может уменьшаться восприятие боли и других симптомов [87—89]. Установлено, что типичные симптомы ХЗВНК встречаются даже у лиц с менее тяжелыми формами ХЗВНК (клинические классы СЕАР 0_s и 1) [90—92]. В случайной выборке населения Эдинбурга (Шотландия) в возрасте от 18 до 64 лет без видимых признаков ХЗВНК у 32,8% лиц были боли в ногах, у 28,9% — судороги.

В недавнем отчете Vein Consult Program проанализирована когорта из более чем 90 тыс. амбулаторных пациентов из 20 стран, которые консультиро-

вались со врачом общей практики по любой причине и были обследованы по поводу ХЗВНК. Из них 19,7% имели типичные симптомы ХЗВНК (без признаков) и были отнесены к классу С0_s СЕАР, а 21,7% — к классу С1 [93].

Точные механизмы, с помощью которых ХЗВНК, особенно на ранней стадии, вызывают боль и другие типичные венозные симптомы не изучены, но недавние исследования показывают, что ключевую роль играет воспаление [44—96]. В венозной интиме и меди обнаруживают симпатические С-волокна, обернутые вокруг кожных венул и действующие как ноцицепторы, которые могут реагировать на медиаторы воспаления. Воспалительные процессы, вероятно, имеют место при всех стадиях ХЗВНК. Даже до момента очевидного повреждения ткани они могут быть причиной многих симптомов. Таким образом, противовоспалительные свойства ВАП могут улучшить симптомы у пациентов на всех стадиях заболевания, в том числе при СЕАР класса С0_s.

Лимфодренаж

Известно, что особенно у пациентов с более тяжелыми стадиями ХЗВНК нарушена лимфодренажная функция [97—99]. Показано, что у пациентов с варикозным расширением вен она улучшается после уменьшения венозного рефлюкса путем абляции подкожной вены [100]. Недавнее исследование показало, что накопление липидных молекул, повышенное тканевое давление и хроническое воспаление при варикозном расширении вен могут сочетаться с возникновением лимфатической дисфункции и уменьшением количества лимфатических сосудов [101]. Несколько ВАП, включая α-бензопироны (кумарин), либо самостоятельно, либо в сочетании с рутином [102, 103], МОФФ [104], экстракт иглицы [202] и добезилат кальция [105], улучшают лимфодренаж, как было показано на моделях животных.

Гемореологические нарушения

Гемореологические изменения, включающие повышенную вязкость крови и агрегацию эритроцитов, часто встречаются при ХЗВНК. Показано, что некоторые ВАП снижают вязкость крови и/или агрегацию эритроцитов, включая МОФФ [106], троксерутин [107], экстракт иглицы [203] и добезилат кальция [108]. Фармакологические эффекты ВАП приведены в табл. 1.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ВЕНОЗНЫХ СИМПТОМАХ И ОТЕКАХ

Эффективность и безопасность ВАП для лечения симптомов и отеков, связанных с ХЗВНК, были оценены на большом количестве небольших клинических исследований. В результате все выводы об их эффективности основываются на мета-

Таблиця 1
Доказанні механізми дії основних веноактивних препаратів

Група	Препарат	Воздействие на:					
		венозный тонус	венозная стенка и клапан	проницаемость капилляров	лимфодренаж	гемореологические нарушения	поглощение свободных радикалов
Флавоноиды (γ-бензопироны)	МОФФ	+	+	+	+	+	+
	Немикронизированные или синтетические диосмины*						
	Рутин и рутозиды О-(β-гидроксиэтил)-рутозиды (троксерутин)	+		+	+	+	+
	Антоцианы (<i>Vitis vinifera</i>)						+
	Проантоцианидин (<i>Vitis vinifera</i>)			+			+
α-Бензопироны	Кумарин			+	+		
Сапонины	Экстракт семян конского каштана, эсцин	+		+			+
	Экстракт иглицы	+	+	+	+	+	
Другие растительные экстракты	Экстракты гинкго билоба *						
Синтетические препараты	Добезилат кальция	+		+	+	+	+
	Бензарон *						
	Нафтазон *						

*Данных нет.

анализах, систематических обзорах и консенсусах, а не на отдельных больших исследованиях. Ведение пациентов с ХЗВНК обычно проводилось врачом субъективно, что часто приводило к менее оптимальной стратегии лечения. Настоящие рекомендации основаны на обобщенных данных доказательной медицины.

Уровни доказательств варьируют от А до С. А сила рекомендаций от 1 до 2 [204, 205].

Уровень А — доказательства получены из двух или более научно обоснованных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) или систематических обзоров и метаанализов, в которых результаты являются четкими и непосредственно применимы к целевой группе населения. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке эффекта.

Уровень В — доказательства получены из одного хорошо спланированного РКИ или более чем одного РКИ с менее стабильными результатами, ограниченной выборкой или другими методологическими проблемами, непосредственно применимы к целевой популяции, а также результаты РКИ, экстраполированные для целевой популяции из другой груп-

пы пациентов. Дальнейшие исследования могут оказать существенное влияние на уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку.

Уровень С — доказательства получены из плохо спланированных исследований, наблюдений или из небольшой серии случаев. Дальнейшие исследования, весьма вероятно, окажут значительное влияние на уверенность в оценке эффекта и скорее изменят оценку.

Сильной рекомендацией (1) считают такую, когда выгоды перевешивают риски, слабой (2) — такую, когда выгоды и риски сбалансированы или есть неопределенность в отношении выгод и рисков.

Эксперты рассмотрели показания для ВАП и пришли к выводу, что они показаны для облегчения симптомов для всех стадий ХЗВНК — от С0 до С6 по СЕАР.

ПОДХОД 2018 ГОДА. ВЛИЯНИЕ КОНКРЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОТДЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ

В нескольких метаанализах, а также в Кокрановском обзоре 2016 г. [137] рассматривали влияние группы ВАП, которая состояла из нескольких

ВАП, на отдельные симптомы ХЗВНК. Недостатком такого подхода является то, что общий эффект был средним или слабым, потому что эффект различных препаратов не одинаков или имела место выраженная неоднородность, из-за которой авторы не могли получить ясные результаты (Кокрановский обзор, 2016 г.) [137]. Другим подходом было изучение общего воздействия отдельных лекарственных препаратов на симптомы. Недостаток этого подхода заключается в том, что данные о влиянии конкретного средства на отдельные симптомы могут быть упущены, поскольку общеизвестно, что некоторые препараты более эффективны при определенных симптомах, чем другие.

Кокрановский обзор 2005 г. [109] и недавние метаанализы [118, 138, 139] продемонстрировали, что рассмотрение влияния конкретных препаратов на отдельные симптомы возможно и может обеспечить определение величины эффекта, а также число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), чтобы получить пользу у одного пациента. В итоге комиссия 2018 г. решила тщательно изучить как старый, так и новый метаанализ, и определить уровни доказательности и величину размера эффекта конкретного ВАП на отдельный симптом.

В результате было отмечено важную роль ВАП в лечении ХЗВНК, либо отдельно на ранних стадиях, либо в сочетании с хирургическими методами на более поздних стадиях.

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция

Недавний систематический обзор и метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности МОФФ для улучшения индивидуальных венозных симптомов выявили 10 публикаций, в которых сообщалось о 7 исследованиях с участием 1692 пациентов [140]. В большинстве случаев риск систематической ошибки был минимальным. В этих исследованиях клинический класс СЕАР варьировал от С0 до С6. В некоторых исследованиях были включены пациенты с посттромботическим синдромом.

Боль уменьшалась при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивалась как непрерывная переменная в трех исследованиях, каждое из которых охватывало 839 пациентов. Стандартизованная разность средних (СРС) значений составила $-0,25$ (95 % доверительный интервал (ДИ): $-0,38 \dots -0,11$) [141–143]. Она также была снижена при оценке в качестве категориальной переменной в трех исследованиях с участием 271 пациента, два из которых были значимыми [141, 142, 144]. Относительный риск (ОР) составил $0,53$ (95 % ДИ: $0,38-0,73$). ЧБНЛ — $4,2$ (95 % ДИ: $2,8-7,9$). **Уровень доказательств А.**

Тяжесть в ногах уменьшалась при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оцени-

валась как непрерывная переменная в двух исследованиях, оба достоверные, так и с участием 254 пациентов (СРС = $-0,80$; 95 % ДИ: $-1,05 \dots -0,54$) [141, 142]. Уменьшение также обнаружено при оценке категориальных переменных в трех исследованиях с участием 283 пациентов, два из которых были значимыми. ОР = $0,35$ (95 % ДИ: $0,24-0,51$). ЧБНЛ — $2,9$ (95 % ДИ: $2,2-4,2$) [141, 142, 145]. **Уровень доказательств А.**

При использовании МОФФ по сравнению с плацебо отмечено уменьшение ощущения отечности (СРС = $-0,99$; 95 % ДИ: $-1,25 \dots -0,73$), в случае оценивания непрерывной переменной в двух значимых исследованиях, с участием 254 пациентов [141, 142]. Снижение выявлено при оценке в качестве категориальной переменной в трех исследованиях с участием 267 пациентов, два из которых были значимыми [141, 142, 144]. ОР = $0,39$ (95 % ДИ: $0,27-0,56$), ЧБНЛ — $3,1$ (95 % ДИ: $2,3-4,8$). **Уровень доказательств А.**

Судороги уменьшались при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивались как непрерывная переменная в одном исследовании [141] с участием 150 пациентов. СРС = $-0,46$ (95 % ДИ: $-0,78 \dots -0,14$). Также наблюдали уменьшение судорог при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда его оценивали как категориальную переменную в двух исследованиях [142, 144] с участием 119 пациентов, одно из которых было значимым. ОР = $0,51$ (95 % ДИ: $0,29-0,92$). ЧБНЛ — $4,8$ (95 % ДИ: $2,7-22,9$). **Уровень доказательств В.**

Выраженность парестезии не уменьшалась при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивалась как непрерывная переменная значений до конца лечения в одном исследовании с участием 150 пациентов [141]. СРС = $-0,11$ (95 % ДИ: $-0,44 \dots 0,21$). Однако значительный эффект наблюдали при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда его оценивали как категориальную переменную в исследовании [142] с участием 61 пациента. ОР = $0,45$ (95 % ДИ: $0,22-0,94$). ЧБНЛ — $3,5$ (95 % ДИ: от 1,9 до 20). **Уровень доказательств В/С.**

Ощущение жжения уменьшалось при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивалось как непрерывная переменная в исследовании с участием 150 пациентов [141]. СРС = $-0,46$ (95 % ДИ: $-0,78 \dots -0,14$). Не выявлено достоверного эффекта при оценке в качестве категориальной переменной в двух других исследованиях [142, 145] с участием 96 пациентов. ОР = $0,67$ (95 % ДИ: $0,38-1,17$). **Уровень доказательств В/С.**

Функциональный дискомфорт был значительно снижен при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивался как непрерывная переменная в двух исследованиях [141, 142] с участием 254 пациентов, причем оба были зна-

чимими. СРС = $-0,87$ (95 % ДИ: $-1,13 \dots -0,61$). Також виявлено значительное снижение функционального дискомфорта в двух исследованиях [142, 145] с участием 134 пациентов, причем оба были значительными. ОР = $0,41$ (95 % ДИ: $0,25-0,67$). ЧБНЛ — $3,0$ (95 % ДИ: $2,1-5,8$). **Уровень доказательств А.**

Ощущение напряжения значительно не снижалось при использовании МОФФ по сравнению с плацебо в небольшом исследовании [144] с участием 56 пациентов. ОР = $0,61$ (95 % ДИ: $0,20-1,86$).

Усталость недостоверно уменьшалась при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивалась как категориальная переменная в небольшом исследовании [145] с участием 31 пациента. ОР = $0,27$ (95 % ДИ: $0,07-1,09$).

Симптом беспокойных ног незначительно уменьшался при использовании МОФФ по сравнению с плацебо при оценке в качестве категориальной переменной в небольшом исследовании с участием 56 пациентов [144]. ОР = $0,36$ (95 % ДИ: $0,11-1,19$).

В целом симптомы значительно не уменьшались при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивались как непрерывная переменная в исследовании с участием 36 пациентов [145]. СРС = $-0,48$ (95 % ДИ: $-1,14 \dots 0,19$). Они также не были снижены в трех исследованиях с участием 189 пациентов, когда их оценивали как категориальную переменную [135, 144, 145]. ОР = $0,36$ (95 % ДИ: $0,09-1,53$).

Покраснение ног уменьшалось при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивалось как непрерывная переменная в двух исследованиях (одно достоверное) с участием 254 пациентов [141, 142]. СРС = $-0,32$ (95 % ДИ: $-0,56 \dots -0,07$). Симптом также был снижен в одном исследовании [142] с участием 66 пациентов при оценке в качестве категориальной переменной. ОР = $0,50$ (95 % ДИ: $0,27-0,94$). ЧБНЛ — $3,6$ (95 % ДИ: $2,0-20,6$). **Уровень доказательств В.**

Улучшение состояния кожи показало, что при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивали как категориальную переменную в двух исследованиях [141, 142] с участием 61 пациента, причем оба были достоверными. ОР = $0,18$ (95 % ДИ: $0,07-0,46$). ЧБНЛ — $1,6$ (95 % ДИ: $1,2-2,2$). **Уровень доказательств А.**

Окружность лодыжки уменьшалась при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивалась как непрерывная переменная в трех исследованиях с участием 282 пациентов, одно из которых было достоверным [142, 146]. СРС = $-0,59$ (95 % ДИ: $-1,15 \dots -0,02$). **Уровень доказательств В.**

Объем ног или ступней не был уменьшен в двух исследованиях [135, 147] с участием 166 пациентов. СРС = $0,03$ (95 % ДИ: $-0,28 \dots 0,33$).

Качество жизни улучшилось при использовании МОФФ по сравнению с плацебо, когда оценивалось как непрерывная переменная в двух исследованиях, как значимых, так и с участием 601 пациента [143, 147]. СРС = $-0,21$ (95 % ДИ: $-0,37 \dots -0,04$). **Уровень доказательств А.**

Иглица + гесперидин метилхалькон + аскорбиновая кислота

Иглица является главным ингредиентом «Цикло3® Форт», в состав которого входят также флавоноид ГМХ и АК.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности иглицы + ГМХ + АК для улучшения индивидуальных венозных симптомов отобраны 10 исследований с участием 719 пациентов [139]. Почти во всех исследованиях не было риска систематической ошибки. Клинический класс варьировал по СЕАР — С2—С5, преимущественно — С3—С4. В нескольких исследованиях были включены пациенты с посттромботическим синдромом.

Боль уменьшилась на фоне иглицы + ГМХ + АК по сравнению с плацебо, когда оценивалась как непрерывная переменная в двух исследованиях, каждое из которых было достоверным [148, 149]. СРС = $-0,80$; 95 % ДИ: $-1,21 \dots -0,39$. Также боль уменьшалась, когда оценивалась как категориальная переменная в двух исследованиях [149, 150] с участием 111 пациентов. ОР = $0,35$ (95 % ДИ: $0,16-0,78$). ЧБНЛ — $5,0$ (95 % ДИ: $2,9-18,1$). **Уровень доказательств А.**

Тяжесть в ногах по сравнению с плацебо при использовании иглицы + ГМХ + АК уменьшалась, когда оценивалась как непрерывная переменная в трех исследованиях с участием 136 пациентов, каждое из которых было достоверным [148, 149, 151]. СРС = $-1,23$ (95 % ДИ: $-1,60 \dots -0,86$). Также отмечено уменьшение тяжести в ногах в случае оценки как категориальной переменной в четырех исследованиях с участием 198 пациентов [149, 150, 152, 153], каждое из которых было значимым. ОР = $0,26$ (95 % ДИ: $0,16-0,42$). ЧБНЛ — $2,4$ (95 % ДИ: $1,9-3,3$). **Уровень доказательств А.**

Усталость ног уменьшалась при использовании иглицы + ГМХ + АК по сравнению с плацебо, когда оценивалась как непрерывная переменная в исследовании [148] с участием 60 пациентов. СРС = $-1,16$ (95 % ДИ: $-1,71 \dots -0,61$). **Уровень доказательств В.**

Ощущение отека при использовании иглицы + ГМХ + АК уменьшалось по сравнению с плацебо, когда оценивалось как непрерывная переменная в трех исследованиях с участием 150 пациентов, [148, 149, 154], каждое из которых было достоверным. СРС = $-2,27$ (95 % ДИ: $-3,83 \dots -0,70$). Также ощущение отека уменьшалось, когда оценивалось как категориальная переменная в пяти исследова-

ниях с участием 217 пациентов [149, 150, 152—154], два из которых были значимыми. ОР = 0,53 (95 % ДИ: 0,40—0,71). ЧБНЛ — 4,0 (95 % ДИ: 2,6—8,0). **Уровень доказательств А.**

Тяжесть судорог по сравнению с плацебо при использовании иглицы + ГМХ + АК уменьшалась при оценке в качестве непрерывной переменной ($0,0 \pm 0,0$ против $0,19 \pm 0,40$ соответственно ($p < 0,02$) в исследовании с участием 60 пациентов [148]. В двух исследованиях [150, 153] с участием 87 пациентов наблюдали тенденцию к уменьшению судорог при использовании иглицы по сравнению с плацебо при оценке в качестве категориальной переменной. ОР = 0,63 (95 % ДИ: 0,38—1,05). **Уровень доказательств В/С.**

Отмечено уменьшение парестезии при использовании иглицы + ГМХ + АК по сравнению с плацебо, когда оценивалось как непрерывная переменная в одном исследовании с участием 40 пациентов [149]. СРС = -0,86 (95 % ДИ: -1,59 ... -0,21). Парестезии также уменьшались, когда оценивались как категориальная переменная в исследованиях с участием 79 пациентов [149, 153], каждое из которых было значимым. ОР = 0,27 (95 % ДИ: 0,14—0,51). ЧБНЛ — 1,8 (95 % ДИ: 1,4—2,8). **Уровень доказательств А.**

Степень зуда снижался при использовании иглицы + ГМХ + АК по сравнению с плацебо при оценке как непостоянной переменной в исследовании [148] с участием 60 пациентов ($0,0 \pm 0,0$ против $0,19 \pm 0,40$ соответственно, $p < 0,01$). Не выявлено существенных отличий, когда зуд оценивали как категориальную переменную в другом исследовании с участием 20 пациентов [150]. ОР = 0,43 (95 % ДИ: 0,03—5,78). **Уровень доказательств В/С.**

Ощущение жжения значительно не снижалось при использовании иглицы + ГМХ + АК по сравнению с плацебо, хотя выявлена тенденция в пользу иглицы + ГМХ + АК [148]. СРС = -0,42 (95 % ДИ: -0,93 ... 0,09).

В целом симптомы уменьшались при использовании иглицы + ГМХ + АК по сравнению с плацебо, когда оценивались как непрерывная переменная в двух исследованиях, включающих 97 пациентов, каждое из которых было достоверным [151, 154]. СРС = -3,12 (95 % ДИ: -4,53 ... -1,71). Симптомы были уменьшены, когда оценивались как категориальная переменная в четырех значимых исследованиях, три из которых были достоверными, с участием 347 пациентов, [148—150, 155]. ОР = 0,54 (95 % ДИ: 0,41—0,70). ЧБНЛ — 4,3 (95 % ДИ: 3,0—7,4). **Уровень доказательств А.**

Уменьшалась окружность лодыжки при использовании иглицы + ГМХ + АК, по сравнению с плацебо при оценке как непрерывной переменной в четырех исследованиях с участием 228 пациентов, три из которых были значимыми [148—150, 154]. СРС = -0,74 (95 % ДИ: -1,01 ... -0,47). **Уровень доказательств А.**

Объем стопы был уменьшен достоверно в двух исследованиях с участием 181 пациента [156, 157]. СРС = -0,61 (95 % ДИ: -0,91 ... -0,31). **Уровень доказательств А.**

Гидроксиэтилрутозиды (оксерутины)

Систематический обзор эффективности и переносимости ГЭР для улучшения признаков и симптомов ХЗВНК [158] выявил 15 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием 1643 пациентов.

При использовании ГЭР уменьшалась боль по сравнению с плацебо, когда оценивалась как непрерывная переменная, в двух аналогичных объединенных исследованиях с участием 132 пациентов, каждое из которых было значимым [159, 160]. СРС = -1,07 (95 % ДИ: -1,44 ... -0,70). Однако результаты двух других исследований [161, 162], показали, что между группами не было значительного различия. ОШ — 0,90 (95 % ДИ: 0,50—1,62). **Уровень доказательств В.**

Тяжесть в ногах уменьшалась при использовании ГЭР по сравнению с плацебо в исследовании, в котором ее оценивали по сумме симптомов в баллах [160]. СРС = -1,00 (95 % ДИ: -1,27 ... -0,73). Объединение результатов трех аналогичных исследований с участием 254 пациентов [160, 161, 163], из которых два не были значимыми, продемонстрировало благоприятное влияние на тяжесть в ногах в группе ГЭР. СРС = 0,50 (95 % ДИ: 0,28—0,91). **Уровень доказательств В.**

Результаты двух исследований, в которых оценивали судороги [159, 160], выявило пользу ГЭР (СРС = -1,7; 95 % ДИ: -1,45 ... -0,69, $p < 0,0001$). Однако в трех других исследованиях, в которых судороги рассматривали как отсутствие улучшения [161—163], результат не был статистически значимым. **Уровень доказательств В.**

О доказательствах статистической значимости разницы между группами с симптомами припухлости, усталости ног, зуда или парестезий не сообщалось, поскольку большая гетерогенность не позволяла объединять исследования.

В трех исследованиях с участием 311 пациентов с отеками результаты были значимыми в пользу ГЭР в двух [160, 163] исследованиях и незначимыми — в третьем [164]. Суммарный эффект на окружность лодыжки в двух аналогичных исследованиях [160, 165] не показал пользы от ГЭР (СРС = -3,63; 95 % ДИ: -9,40 ... 2,15).

Побочные эффекты были незначительными, существенных различий между ГЭР и плацебо не выявлено.

Авторы пришли к выводу, что недостаточность данных, обусловленная неадекватной отчетностью, свидетельствует о необходимости предоставления данных в соответствии с формой CONSORT 2010 [166]. Ограничением этого обзора было то, что только в трех исследованиях исполь-

зовали класифікацію ХЗВНК по Видмеру и ни в одном из исследований не использовали диагностическую классификацию.

Экстракт семян конского каштана

Индивидуальные симптомы такие, как боли в ногах, зуд и признаки — отек, объем и окружность ног были оценены в 10 плацебоконтролируемых исследованиях, включенных в Кокрановский систематический обзор в 2012 г. [110].

Влияние на боль в ногах оценивалось в семи рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. В шести из них сообщалось о статистически значимом уменьшении боли в ногах по разным шкалам измерения у пациентов, получавших экстракт семян конского каштана (ЭСКК) по сравнению с плацебо [167—172], в одном — о статистически значимом уменьшении боли в ногах по сравнению с исходным уровнем [173]. В одном исследовании [167] использованы адекватные данные для получения СРС, составившей 42,4 мм (95 % ДИ: 34,9—49,9), ЧБНЛ — 5,1 (95 % ДИ: 3,4—9,8). **Уровень доказательств А.**

Зуд оценивали в восьми рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [170—177]. Четыре исследования показали статистически значимое снижение зуда у пациентов (n = 407), получавших ЭСКК по сравнению с плацебо (ЧБНЛ — 6,1; 95 % ДИ: 3,3—36,3). Два исследования показали статистически значимое различие по сравнению с исходным уровнем. **Уровень доказательств А.**

Отек оценивали в шести плацебоконтролируемых исследованиях [167—171, 173]. В четырех из них с участием 461 пациента сообщалось о статистически значимом уменьшении отека у пациентов, получавших ЭСКК по сравнению с плацебо, в одном — об улучшении по сравнению с исходным уровнем [167]. Исследование включало адекватные данные для получения СРС (40,1 мм (95 % ДИ: 31,6—48,6)) в пользу ЭСКК, что соответствует ЧБНЛ 4,0 (95 % ДИ: 2,9—6,8). **Уровень доказательств А.**

Объем ног с использованием метода выталкивания воды оценивали в семи рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [169, 172—177]. Метаанализ шести испытаний с участием 502 пациентов показал, что СРС составляет 32,1 мл (95 % ДИ: 13,49—50,72) в пользу ЭСКК по сравнению с плацебо, с объединенной СРС —0,34 (95 % ДИ: —0,15...—0,52). **Уровень доказательств А.**

Побочные эффекты были незначительными и нечастыми. Они включали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, головокружение, тошноту, головную боль и зуд. Не выявлено существенных различий между ГЭР и плацебо.

Добезилат кальция

Систематический обзор добезилата кальция в соответствии с руководящими принципами Cochrane Collaboration относительно индивидуаль-

ных симптомов был опубликован в 2004 г. [178]. Он включал семь рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием 778 пациентов. Величина эффекта выражалась в виде ОР для дихотомических переменных и СРС — для всех непрерывных переменных. Применена статистическая модель случайных эффектов и ЧБНЛ для выявления значительной пользы.

При использовании добезилата кальция по сравнению с плацебо уменьшалась боль, когда оценивалась как категориальная переменная в пяти объединенных исследованиях с участием 477 пациентов, три из которых показали статистическую значимость в пользу добезилата [179—183]. ОР для подгруппы «слабой боли» составило 1,32 (95 % ДИ: 0,89—1,98), а для подгруппы «сильной боли» — 15,76 (95 % ДИ: 3,80—57,4). ЧБНЛ — 1,4. **Уровень доказательств В.**

Тяжесть в конечностях была снижена при использовании добезилата кальция по сравнению с плацебо, когда ее оценивали как категориальную переменную в четырех объединенных исследованиях с участием 428 пациентов [179, 181, 182], каждое из которых показало статистическую значимость в пользу добезилата кальция. ОР для подгруппы «легкой степени тяжести» составило 1,34 (95 % ДИ: 0,84—2,14), для подгруппы «тяжелой степени тяжести» — 14 (95 % ДИ: 2,10—93,5). ЧБНЛ — 1. **Уровень доказательств А.**

Дискомфорт уменьшался при использовании добезилата кальция по сравнению с плацебо, когда его оценивали как категориальную переменную в одном исследовании с участием 225 пациентов [180]. ОР = 2,30 (ДИ 95 %: 1,51—3,52). ЧБНЛ — 4 (95 % ДИ: от 3 до 7). **Уровень доказательств В.**

Парестезии не уменьшались при использовании добезилата кальция по сравнению с плацебо, когда оценивались как категориальная переменная в трех исследованиях [179, 180, 182] с участием 304 пациентов. ОР = 1,39 (95 % ДИ: 0,87—2,22). Однако для подгруппы тяжелых парестезий ОР составило 3,33 (95 % ДИ: 1,14—9,75). ЧБНЛ — 2 (95 % ДИ: 1—6). **Уровень доказательств В.**

В пользу добезилата при отеке нижних конечностей получены данные в двух исследованиях с участием 80 пациентов [179, 182], оба были значительными. Для подгруппы «легкий отек» ОР составило 2,00 (95 % ДИ: 1,26—3,19), для подгруппы «тяжелый отек» — 27,00 (95 % ДИ: от 1,75 до 416). ЧБНЛ — 1,2. **Уровень доказательств А.**

Объем ног оценивали как непрерывную переменную в трех исследованиях [180, 182, 184] с участием 486 человек. Значительное уменьшение объема при использовании добезилата установлено у всех пациентов. Для подгруппы «умеренного отека» СРС = —0,26 (95 % ДИ: —0,60...—0,07), для подгруппы «тяжелого отека» — СРС = —11,39 (95 % ДИ: —14,56...—8,22). Вероятно, чем сильнее отек, тем эффективнее был препарат. **Уровень доказательств А.**

Частота побочних ефектів при застосуванні добезилата варіювала від 0 до 39 % без яких-небудь суттєвих відмінностей порівняно з плацебо.

П'ять рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень були проведені в період між 2004 і 2016 рр. [120—123,185]. Три дослідження виявили користь добезилата. В першому з них, проведенному в 2004 р. [121], брало участь 253 пацієнтів за схемою СЕАР С3—С4. Досліджували вплив 4-тижневого лікування добезилатом на об'єм ніг, розрахований за окружності голени і лодыжки на основі моделі усеченого конуса. Через 4 тижнів різниця медіан становила 12,2 мл/л ткани (95 % ДІ: -21,6 ... -2,8) на користь добезилата.

Во другому дослідженні, проведенному в 2008 р. [122] з участю 49 пацієнтів з «лимфовенозним набутком» (клас ХЗВНК — від I до V за Widmer), досліджували вплив 49-денної терапії на лимфоток і біль. Кінцю лікування у пацієнтів, отримувалих добезилатом, виявлено нормалізацію лимфогаммографії і статистично значиме зменшення об'єму ніг, голени і гоміностопного сугаву. Повне зняття болю встановлено у 68 % пацієнтів в групі добезилата і 0 % в групі плацебо.

В третьому дослідженні, проведенному в 2011 р. [120], брало участь 256 пацієнтів. Досліджували вплив 2-місячної терапії на об'єм ніг з допомогою оптичноелектронної об'ємної томографії і симптоми ХЗВНК у пацієнтів з схемою СЕАР С3—С5. В кінці лікування в групі добезилата спостерігалося зменшення об'єму ніг в середньому на $(2,04 \pm 3,4)$ % порівняно з $(0,1 \pm 4,8)$ % в групі плацебо ($p < 0,001$). Біль, оцінювана за допомогою візуально-аналогової шкали, була більше зменшена в групі добезилата, ніж в групі плацебо ($(10,2 \pm 26,3)$ мм проти $(0,92 \pm 23,0)$ мм; $p = 0,007$). Дискомфорт в ногах був також менше в групі добезилата, ніж в групі плацебо ($(19,1 \pm 25,4)$ мм проти $(10,2 \pm 25,9)$ мм; $p = 0,05$). Однак якість життя, оцінюване в кінці терапії за допомогою опросника CIVIQ, статистично значимо не відрізнялося в двох групах.

В першому з двох негативних досліджень, не виявивши користь добезилата, проведенному в 2008 р. [123], брало участь 509 пацієнтів (СЕАР С1—С6). Досліджували вплив 3-місячної терапії на набутки, симптоми і якість життя з використанням опросника CIVIQ. В кінці лікування не виявлено відмінностей по всім показателям між двома групами. Во другому дослідженні, проведенному в 2016 р., брало участь 351 пацієнт (СЕАР С3—С4). Досліджували вплив 3-місячної терапії на об'єм ніг і якість життя з використанням опросника CIVIQ. В кінці лікування не виявлено відмінностей по всім показателям між двома групами.

В дослідженні Martinez-Zapata якість життя було краще в групі добезилата через 12 міс, а в дослідженні Rabe 2016 об'єм ніг був

ниже в групі веноактивних препаратів в кінці періоду спостереження. По думці авторів необхідно провести додаткові дослідження можливих довготривалих ефектів. Другий висновок, зроблений кількома авторами, полягає в тому, що ефект добезилата вище у пацієнтів з пізніми стадіями захворювання.

Підхід 2018 р., який визначив величину впливу окремих ВАП на окремі симптоми, надав доказові дані, дозволяючи об'єднати результати і створити нову узагальнену таблицю (табл. 2).

На основі результатів, отриманих в 2018 р. (розмір ефекту на окремі симптоми або ознаки порівняно з побочними ефектами), сила рекомендацій для ВАП є наступною:

- для **МОФФ** — рекомендація 1 (сильна) при лікуванні болю, важкості ніг, відчуження набуткості, функціонального дискомфорту, судорог, почервоніння ніг, змін шкіри, набутків і якості життя і рекомендація 2 (слаба) — при лікуванні парестезій і жоніння;
- для **иглицы + ГМХ + АК** — рекомендація 1 (сильна) при лікуванні болю, важкості, відчуження набуткості і втоми ніг, парестезій і набутків і рекомендація 2 (слаба) — при лікуванні судорог і зуду;
- для **оксерутинов** — рекомендація 1 (сильна) при лікуванні болю, важкості і судорог і рекомендація 2 (слаба) — при лікуванні набутків;
- для **ЭСКК** — рекомендація 1 (сильна) при лікуванні болю, зуду і набутків;
- для **добезилата кальция** — рекомендація 2 (слаба) из-за ризику агранулоцитоза [128].

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОБЗОР 2018 ГОДА

В кількох дослідженнях досліджували вплив препаратів при використанні їх як додатку до компресійної терапії.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин є похідним ксантіна. Має плеоморфний ефект. Збільшує внутрішньоклітинний циклічний аденозинмонофосфат, інгібує синтез фактора некрозу опухолі- α і лейкотрієна, зменшує запаління і імунну відповідь. Зменшує в'язкість крові, покращує деформованість еритроцитів, тим самим збільшуючи мікроциркуляторний кровотік. Крім того, він інгібує агрегацію тромбоцитів і активацію нейтрофілів [186].

В Кокрановському огляді 2012 р. [113] було ідентифіковано 11 досліджень з участю 864 пацієнтів, в яких порівнювали пентоксифиллин з плацебо або відсутністю лікування. Пенток-

Т а б л и ц а 2

Уровень доказательств влияния основных веноактивных препаратов на симптомы, признаки и качество жизни (2018 г.)

Симптом/признак	МОФФ	Иглица + ГМХ + АК	Оксерутин	ЭСКК	Добезилат кальция
Боль (ЧБНЛ) СРС	A (4,2) -0,25	A (5) -0,80	B -1,07	A (5,1)	B (1)
Тяжесть (ЧБНЛ) СРС	A (2,9) -0,80	A (2,4) -1,23	B (17) -1,00		A (1)
Ощущение отечности (ЧБНЛ) СРС	A (3,1) -0,99	A (4) -2,27			
Функциональный дискомфорт/дискомфорт (ЧБНЛ) СРС	A (3,0) -0,87				B (4)
Усталость ног (ЧБНЛ) СРС	НЗ	B -1,16			
Судороги (ЧБНЛ) СРС	B (4,8) -0,46	B/C	B -1,7		
Парестезия (ЧБНЛ) СРС	B/C (3,5) -0,11	A (1,8) -0,86			B (2)
Жжение (ЧБНЛ) СРС	B/C -0,46	НЗ			
Зуд (ЧБНЛ)		B/C		A (6,1)*	
Напряжение (ЧБНЛ)	НЗ				
Синдром беспокойных ног (ЧБНЛ)	НЗ				
Покраснение ног (ЧБНЛ) СРС	B (3,6) -0,32				
Изменения кожи (ЧБНЛ)	A (1,6)				
Окружность голени (ЧБНЛ) СРС	B -0,59	A -0,74	НЗ	A (4)	
Объем стопы или лодыжки (ЧБНЛ) СРС	НЗ	A -0,61	НЗ	A -0,34	A -11,4
Качество жизни (ЧБНЛ) СРС	A -0,21				НЗ

Рассмотрены только рандомизированные плацебоконтролируемые исследования и метаанализы.

ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить (NNT), СРС — стандартизированная разность средних значений (SMD).

НЗ — не значимо.

* В оригинале допущена ошибка — показатель A (6,1) указан в графе «Оксерутин», а в тексте — в ЭСКК (прим. ред.).

сифиллин был более эффективным, чем плацебо, для полного заживления язвы или значительного улучшения (ОР = 1,70; ДИ 95 %: 1,30—2,24). Пентоксифиллин с компрессионной терапией был более эффективен, чем плацебо с компрессией (ОР = 1,56; 95 % ДИ: 1,14—2,13). ЧБНЛ — 4,3 (95 % ДИ: 3,3—6,4). При отсутствии компрессионной терапии (три исследования) пентоксифиллин был более эффективен, чем плацебо или отсутствие лечения (ОР = 2,25; 95 % ДИ: 1,49—3,39). **Уровень доказательств А.**

Побочные эффекты зарегистрированы у 19,5 % пациентов, получавших пентоксифиллин, и у 11,3 % пациентов, получавших плацебо (ОР = 1,56; 95 % ДИ: 1,10—2,22). Большинство побочных эффектов (72 %) были связаны с желудочно-кишечным трактом.

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция

Как указано выше, МОФФ также обладает плеiotропным действием. Повышает венозный тонус и лимфодренаж, поглощает свободные радикалы, уменьшает воспаление, предотвращает активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию и уменьшает проницаемость капилляров.

Метаанализ пяти РКИ с участием 723 пациентов с венозными язвами [112] показал, что через 6 мес язвы заживают быстрее, если МОФФ сочетается с компрессией по сравнению с только компрессионной терапией. Компрессию в дополнение к МОФФ сравнивали с плацебо + компрессия в двух исследованиях с участием 309 пациентов и с только компрессионной терапией в трех исследованиях с участием 414 пациентов. Через 6 мес вероят-

ность заживления язвы была на 32 % выше у пациентов, получавших комбинированную терапию, чем у пациентов, которым назначали только компрессию (ОР = 32 %; 95 % ДИ: 3—70 %). ЧБНЛ — 7,3 (95 % ДИ: 4,6—17,1). Это различие имело место, начиная со второго месяца (относительное снижение риска — 44 %; 95 % ДИ: 7—94 %) и было связано с более быстрым временем заживления (16 нед против 21 нед, $p = 0,0034$). **Уровень доказательств А.**

Сулодексид

Сулодексид представляет собой гликозаминогликан, состоящий из «быстрой фракции» гепарина (80 %) с легким средством к антитромбину и фракции дерматансульфата (20 %) со средством к кофактору гепарина II. Сулодексид имеет плеоморфные свойства. Обладает профибринолитическим эффектом, антипролиферативным действием на гладкомышечные клетки, антилипемическим, антиагрегантным и противовоспалительным действием, а также защитным действием на эндотелиальный слой гликокаликса. Несколько обсервационных исследований продемонстрировали положительное влияние на признаки и симптомы ХЗВНК [187]. В связи с отсутствием рандомизированных плацебоконтролируемых исследований при ХЗВНК уровень доказательств является низким (С). Однако это не относится к заживлению язвы. Систематический обзор Кокрановской базы данных за 2016 г. [188] выявил три РКИ с участием 438 пациентов с венозными язвами НК, которые были опубликованы в виде статей. В исследованиях сравнивали компрессию с сулодексидом с компрессией без сулодексида. Каждое из исследований было достоверным. Метаанализ трех исследований выявил увеличение доли полностью излеченных язв при комбинированном лечении (49,4 %) по сравнению с компрессией. ОР = 1,66; ДИ 95 %: 1,30—2,12). ЧБНЛ — 5,6 (95 % ДИ: 3,7—11,5). Не установлено гетерогенности, но было большое отклонение, главным образом потому, что только одно исследование было двойным слепым. Частота побочных эффектов сулодексида была небольшой (4,4 %), и статистически не отличалась от частоты эффектов в контрольной группе (3,1 %).

Более поздний метаанализ, который объединил четыре РКИ с участием 482 пациентов [190], каждое из которых было значительным, выявил ОР 1,70 (95 % ДИ: 1,33—2,17) для модели случайных эффектов. ЧБНЛ — 5,1 (95 % ДИ: 3,6—9,0). **Уровень доказательств А.**

Гидроксиэтилрутозиды

Недавний систематический обзор эффективности и переносимости ГЭР для улучшения признаков и симптомов ХЗВНК [158] выявил четыре исследования, в которых сообщалось о количестве заживших венозных язв. В трех исследованиях сравнивали влияние на заживление язв НК ком-

прессии и компрессии в сочетании с ГЭР. Эти исследования не выявили существенной разницы в количестве заживающих язв между группами ГЭР и плацебо. Четвертое исследование, в котором сравнивали троксерутин (компонент ГЭР) в сочетании с компрессией и плацебо в сочетании с компрессией, с участием 149 пациентов, выявило значительную пользу троксерутина [190]. **Уровень доказательств В.**

МЕСТО ВЕНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

Это обновленное руководство 2018 г. дополняет заключение, которое содержится в руководстве 2014 г. [191], о том, что ВАП можно использовать для облегчения симптомов, связанных с ХЗВНК, у пациентов на любой стадии заболевания. Знание специфического влияния отдельных лекарственных средств на различные симптомы расширяет возможности и повышает уверенность в их применении. Большое внимание было уделено представлению доступных доказательств не только с точки зрения статистической значимости, но и с точки зрения величины клинического эффекта.

С приведенными выше общими выводами и текущими рекомендациями связаны два предостережения.

Во-первых, как написано в SYMVein [192], нельзя всегда полагаться на умение пациента называть симптомы, которые по своей природе являются личными ощущениями. Эти чувства по-разному выражены и имеют разную интенсивность, имеют разные значения в сознании пациентов. Кроме того, на описание симптомов влияет культурный и языковой опыт. По этим причинам врачу необходимо уделять большее внимание симптомам и иметь опыт, чтобы интерпретировать жалобы пациента. Поэтому убедительные научные доказательства влияния ВАП на симптомы могут быть получены только в рандомизированных плацебоконтролируемых слепых исследованиях.

Во-вторых, мы часто не знаем точной этиологии и механизма симптомов, хотя понимаем, что инициирующими патофизиологическими механизмами являются венозная гипертензия и хроническое воспаление. Симптомы могут улучшаться при использовании ВАП независимо от патофизиологии (рефлюкс или обструкция) за счет улучшения венозного тонуса, кровотока в микроциркуляции и уменьшения проницаемости капилляров [193]. Несмотря на такие знания, потенциальная опасность заключается в том, что врачи общей практики назначают ВАП только на основании симптомов, без учета CEAP-статуса пациента, без обследований, которые могли бы направить на хирургическое вмешательство, облегчению симптомов и уменьшению прогрессирования заболевания. Такой подход может привести к неправильному использованию ВАП, в частно-

сти к ошибкам, и вследствие этого — к неправильному мнению об их эффективности.

С учетом этих предостережений эксперты хотели бы подчеркнуть главную и уникальную роль ВАП при лечении симптоматических пациентов на ранних стадиях ХЗВНК, учитывая, что компрессия остается единственной альтернативой терапии для таких пациентов. Кроме того, из-за плохого compliance пациентами компрессионной терапии в некоторых странах с жарким климатом [136], ВАП могут быть единственным доступным альтернативным лечением.

Важность эффективного лечения пациентов СЕАР класса C0₅ была подчеркнута в недавнем исследовании [93], которое показало, что примерно 20 % всех пациентов, обращающихся к врачу общей практики по любой причине, могут быть отнесены

к классу СЕАР C0₅. На более тяжелых стадиях ХЗВНК ВАП можно использовать в сочетании с хирургическими методами лечения варикозных заболеваний (склеротерапия, хирургия и эндовенозное лечение). Шесть статей, включающих 2 РКИ, показали, что комбинация хирургических методов и ВАП была полезной [194—199]. Только одно исследование не выявило разницы в отношении послеоперационной боли и ежедневной активности [200]. У нас нет данных о влиянии ВАП в комбинации с другими хирургическими и эндоваскулярными методами, в том числе на глубокие вены.

Комбинация ВАП и компрессии была рекомендована в нескольких обзорах [2, 201] и нескольких метаанализах [112, 113, 158, 188], которые продемонстрировали эффективность этой комбинации в ускорении заживления венозных язв.

Подготовили В. А. Черняк, К. К. Карпенко

Литература

- Ramelet A. A., Kern P., Perrin M. Varicose veins and telangiectasias. — Paris: Elsevier, 2004.
- Ramelet A. A., Boisseau M. R., Allegra C. et al. Venoactive drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2005. — 33. — P. 309—319.
- Nicolaides A. N., Allegra C., Bergan J. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence // *Int. Angiol.* — 2008. — 27. — P. 1—59.
- Eberhardt R. T., Raffetto J. D. Chronic venous insufficiency // *Circulation.* — 2005. — 111. — P. 2398—23409.
- Bergan J. J., Schmid-Schonbein G. W., Smith P. D. et al. Chronic venous disease // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 355. — P. 488—498.
- Atta H. M. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension // *Int. J. Vasc. Med.* — 2012. — 2012. — P. 538—627.
- Ibegbuna V., Nicolaides A. N., Sowade O. et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg // *Angiology.* — 1997. — 48. — P. 45—49.
- Gargouil Y. M., Perdrix L., Chapelain B., Gaborieau R. Effects of Daflon 500 mg on bovine vessels contractility // *Int. Angiol.* — 1989. — 8 (suppl. 4). — P. 19S-22S.
- Tsouderos Y. Venous tone: are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg // *Z. Kardiol.* — 1991. — 80 (suppl. 7). — P. 95—101.
- Frick R. W. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutin, and Daflon // *Angiology.* — 2000. — 51. — P. 197—205.
- Guillaume M., Padioulet F. Veinotonic effect, vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract // *Arzneimittel-forschung.* — 1994. — 44. — P. 25—35.
- Bouskela E., Cyrino F. Z., Marcelon G. Effects of Ruscus extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1993. — 22. — P. 221—224.
- Androulakis G., Panoysis P. A. Plethysmographic confirmation of the beneficial effect of calcium dobesilate in primary varicose veins // *Angiology.* — 1989. — 40. — P. 1—4.
- Araujo D., Viana F., Osswald W. Diosmin therapy alters the in vitro metabolism of noradrenaline by the varicose human saphenous vein // *Pharmacol. Res.* — 1991. — 24. — P. 253—256.
- Araujo D., Gulati O., Osswald W. Effects of two venotropic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in an isolated canine vein // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1985. — 277. — P. 192—202.
- Juteau N., Bakri F., Pomies J. P. et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction // *Int. Angiol.* — 1995. — 14 (3 Suppl. 1). — P. 8—13.
- Rubanyi G., Marcelon G., Vanhoutte P. M. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous vessels to the extract of *Ruscus aculeatus* // *Gen. Pharmacol.* — 1984. — 15. — P. 431—434.
- Bouskela E., Cyrino F. Z., Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by Ruscus extract on hamster cheek pouch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 24. — P. 165—170.
- Raffetto J. D., Khalil R. A. Ca²⁺-dependent contraction by the saponoside escin in rat vena cava: implications in venotonic treatment of varicose veins // *J. Vasc. Surg.* — 2011. — 54. — P. 489—496.
- Manthey J. A., Grohmann K., Guthrie N. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation // *Curr. Med. Chem.* — 2001. — 8. — P. 135—153.
- Benavente-Garcia O., Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity // *J. Agric. Food Chem.* — 2008. — 56. — P. 6185—6205.
- Garcia-Lafuente A., Guillamon E., Villares A. et al. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease // *Inflamm. Res.* — 2009. — 58. — P. 537—552.
- Wu C. H., Wu C. F., Huang H. W. et al. Naturally occurring flavonoids attenuate high glucose-induced expression of proinflammatory cytokines in human monocytic THP-1 cells // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2009. — 53. — P. 984—995.
- Akhlaghi M., Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2009. — 46. — P. 309—317.
- Shukla V. K., Sethi A. K., Garg S. K. et al. Effect of venoruton on hypoxic stress-induced neurotoxicity in mice and oxygen free radical generation by human neutrophils // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1989. — 299. — P. 127—133.
- Cypriani B., Limasset B., Carrie M. L. et al. Antioxidant activity of micronized diosmin on oxygen species from stimulated human neutrophils // *Biochem. Pharmacol.* — 1993. — 45. — P. 1531—1535.
- Jean T., Bodinier M. C. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release // *Angiology.* — 1994. — 45 (6 Pt 2). — P. 554—559.
- Blasig I. E., Loewe H., Ebert B. Effect of troxerutin and methionine on spin trapping of free oxyradicals // *Biomed. Biochim. Acta.* — 1988. — 47. — P. S252—255.
- Matsuda H., Li Y., Murakami T. et al. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum* L., on acute inflammation in animals // *Biol. Pharm. Bull.* — 1997. — 20. — P. 1092—1095.

30. Maffei Facino R., Carini M., Aldini G. et al. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action // *Arzneimittelforschung*. — 1994. — 44. — P. 592—601.
31. Maffei Facino R., Carini M., Aldini G. et al. Procyanidines from *Vitis vinifera* seeds protect rabbit heart from ischemia/reperfusion injury: antioxidant intervention and/or iron and copper sequestering ability // *Planta Med.* — 1996. — 62. — P. 495—502.
32. Packer L., Rimbach G., Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — 27. — P. 704—724.
33. Cho K. J., Yun C. H., Packer L., Chung A. S. Inhibition mechanisms of bioflavonoids extracted from the bark of *Pinus maritima* on the expression of proinflammatory cytokines // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2001. — 928. — P. 141—156.
34. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — 40. — P. 158—168.
35. Irvani S., Zolfaghari B. Pharmaceutical and nutraceutical effects of *Pinus pinaster* bark extract // *Res. Pharm. Sci.* 2011. — 6. — P. 1—11.
36. Brunet J., Farine J. C., Garay R. P., Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1998. — 12. — P. 205—212.
37. Szabo M. E., Haines D., Garay E. et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — 428. — P. 277—286.
38. Alda O., Valero M. S., Pereboom D. et al. In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins // *Phlebology*. — 2011. — 26. — P. 332—337.
39. Sen C. K., Bagchi D. Regulation of inducible adhesion molecule expression in human endothelial cells by grape seed proanthocyanidin extract // *Mol. Cell. Biochem.* — 2001. — 216. — P. 1—7.
40. Shoab S. S., Porter J. B., 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. — P. 313—318.
41. Shoab S. S., Porter J. B., Scurr J. H., Coleridge-Smith P. D. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study // *J. Vasc. Surg.* — 2000. — 31. — P. 456—461.
42. Kauss T., Moynet D., Rambert J. et al. Rutoside decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2008. — 10. — P. R19.
43. Bito T., Roy S., Sen C. K., Packer L. Pine bark extract pycnogenol downregulates IFN-gamma-induced adhesion of T cells to human keratinocytes by inhibiting inducible ICAM-1 expression // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — 28. — P. 219—227.
44. Bergan J. J., Pascarella L., Schmid-Schonbein G. W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension // *J. Vasc. Surg.* — 2008. — 47. — P. 183—192.
45. Tinsley J. H., Wu M. H., Ma W. et al. Activated neutrophils induce hyperpermeability and phosphorylation of adherens junction proteins in coronary venular endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 1999. — 274. — P. 24930—24934.
46. He P., Wang J., Zeng M. Leukocyte adhesion and microvessel permeability // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2000. — 278. — P. H1686—1694.
47. DiStasi M. R., Ley K. Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability // *Trends Immunol.* — 2009. — 30. — P. 547—556.
48. Curry F. R., Noll T. Spotlight on microvascular permeability // *Cardiovasc. Res.* — 2010. — 87. — P. 195—197.
49. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? // *Cardiovasc. Res.* — 2010. — 87. — P. 281—290.
50. Godfraind T. Effect of a flavonoid preparation (S 5682) on experimental capillary permeability increase in rat paw and rabbit skin // *Int. Angiol.* — 1988. — 7 (suppl. 2). — P. 17—19.
51. Bouskela E., Donyo K. A. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in diabetic hamsters // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* — 1995. — 15. — P. 293—300.
52. Bouskela E., Donyo K. A. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch // *Angiology*. — 1997. — 48. — P. 391—399.
53. Blumberg S., Clough G., Michel C. Effects of hydroxyethyl rutosides upon the permeability of single capillaries in the frog mesentery // *Br. J. Pharmacol.* — 1989. — 96. — P. 913—919.
54. Kendall S., Towart R., Michel C. C. Effects of hydroxyethyl rutosides on the permeability of microvessels in the frog mesentery // *Br. J. Pharmacol.* — 1993. — 110. — P. 199—206.
55. Gabor M. The effect of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (HR) on the skin capillary resistance of rats // *Arzneimittelforschung*. — 1981. — 31. — P. 442—445.
56. Bisler H., Pfeifer R., Kluken N., Pauschinger P. +AFs-Effects of horse-chestnut seed extract on transcapillary filtration in chronic venous insufficiency+AF0 // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1986. — 111. — P. 1321—1329.
57. Bouskela E., Cyrino F. Z., Marcelon G. Inhibitory effect of the *Ruscus* extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1993. — 22. — P. 225—230.
58. Bouskela E., Cyrino F. Z., Marcelon G. Possible mechanisms for the inhibitory effect of *Ruscus* extract on increased microvascular permeability induced by histamine in hamster cheek pouch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 24. — P. 281—285.
59. Svenso E., Bouskela E., Cyrino F. Z., Bougaret S. Antipermeability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 1997. — 17. — P. 385—388.
60. Brunet J., Farine J. C., Garay R. P., Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — 358. — P. 213—220.
61. Hannaert P., Brunet J., Farine J. C., Garay R. P. Antioxidant-angioprotective actions of calcium dobesilate in diabetic rats // *Int. J. Angiol.* — 1999. — 8. — P. 2—4.
62. Bates D. O., Curry F. E. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels // *Am. J. Physiol.* — 1996. — 271 (6 Pt 2). — P. H2520—2528.
63. Bates D. O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability // *Cardiovasc. Res.* — 2010. — 87. — P. 262—271.
64. Shoab S. S., Scurr J. H., Coleridge-Smith P. D. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease // *J. Vasc. Surg.* — 1998. — 28. — P. 535—540.
65. Shoab S. S., Scurr J. H., Coleridge-Smith P. D. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronized flavonoid fraction—a pilot study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 1999. — 18. — P. 334—338.
66. Howlader M. H., Coleridge Smith P. D. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2004. — 27. — P. 89—93.
67. Coleridge Smith P. D. Deleterious effects of white cells in the course of skin damage in CVI // *Int. Angiol.* — 2002. — 21 (2 (suppl. 1)). — P. S26—32.
68. Chen W. Y., Rogers A. A. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds // *Wound Repair Regen.* — 2007. — 15. — P. 434—449.
69. Peschen M., Grenz H., Grothe C., Schopf E., Vanscheidt W. Patterns of epidermal growth factor receptor, basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta3 expression in skin with chronic venous insufficiency // *Eur. J. Dermatol.* — 1998. — 8. — P. 334—338.
70. Peschen M., Lahaye T., Hennig B. et al. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency // *Acta Derm. Venereol.* — 1999. — 79. — P. 27—32.
71. Pappas P. J., You R., Rameshwar P. et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta1 gene expression and protein production // *J. Vasc. Surg.* — 1999. — 30. — P. 1129—1145.
72. James T. J., Hughes M. A., Cherry G. W., Taylor R. P. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers // *Wound Repair Regen.* — 2003. — 11. — P. 172—176.
73. Wlaschek M., Scharfetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers // *Wound Repair Regen.* — 2005. — 13. — P. 452—461.
74. Clark R. A. Oxidative stress and «senescent» fibroblasts in non-healing wounds as potential therapeutic targets // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — 128. — P. 2361—2364.
75. Wall I. B., Moseley R., Baird D. M. et al. Fibroblast dysfunction is a key factor in the non-healing of chronic venous leg ulcers // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — 128. — P. 2526—2540.

76. Phillips M. N., Jones G. T., van Rij A. M., Zhang M. Micro-venous valves in the superficial veins of the human lower limb // *Clin. Anat.* — 2004. — 17. — P. 55–60.
77. Caggiati A., Phillips M., Lametschwandner A., Allegra C. Valves in small veins and venules // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2006. — 32. — P. 447–452.
78. Vincent J. R., Jones G. T., Hill G. B., van Rij A. M. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.* — 2011. — 54 (suppl. 6). — P. 62S–69S.
79. Kahn S. R., M'Lan C. E., Lamping, et al. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — 39. — P. 823–828.
80. Langer R. D., Ho E., Denenberg J. O. et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — 165. — P. 1420–1424.
81. Saarinen J., Suominen V., Heikkinen M. et al. The profile of leg symptoms, clinical disability and reflux in legs with previously operated varicose disease // *Scand. J. Surg.* — 2005. — 94. — P. 51–55.
82. Chiesa R., Marone E. M., Limoni C. et al. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease // *J. Vasc. Surg.* — 2007. — 46. — P. 322–330.
83. Guex J. J., Enrici E., Boussetta S. et al. Correlations between ankle circumference, symptoms, and quality of life demonstrate the clinical relevance of minimal leg swelling reduction: results of a study in 1,036 Argentinean patients // *Dermatol. Surg.* — 2008. — 34. — P. 1666–1675.
84. Bradbury A., Evans C. J., Allan P. et al. The relationship between lower limb symptoms and superficial and deep venous reflux on duplex ultrasonography: The Edinburgh Vein Study // *J. Vasc. Surg.* — 2000. — 32. — P. 921–931.
85. Bradbury A., Evans C., Allan P. et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey // *Br. Med. J.* — 1999. — 318. — P. 353–356.
86. Howlader M. H., Smith P. D. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers // *J. Vasc. Surg.* — 2003. — 38. — P. 950–954.
87. Shami S. K., Shields D. A., Farrah J. et al. Peripheral nerve function in chronic venous insufficiency // *Eur. J. Vasc. Surg.* — 1993. — 7. — P. 195–200.
88. Padberg FT Jr., Maniker A. H., Carmel G. et al. Sensory impairment: a feature of chronic venous insufficiency // *J. Vasc. Surg.* — 1999. — 30. — P. 836–842.
89. Reinhardt F., Wetzl T., Vettes S. et al. Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve* 2000. — 23. — P. 883–887.
90. Kroger K., Ose C., Rudofsky G. et al. Symptoms in individuals with small cutaneous veins // *Vasc. Med.* — 2002. — 7. — P. 13–17.
91. Ruckley C. V., Evans C. J., Allan P. L. et al. Telangiectasia in the Edinburgh Vein Study: epidemiology and association with trunk varices and symptoms // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2008. — 36. — P. 719–724.
92. Andreozzi G. M., Signorelli S., Di Pino. et al. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project // *Minerva Cardioangiol.* — 2000. — 48. — P. 277–285.
93. Rabe E., Guex J. J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // *Int. Angiol.* — 2012. — 31. — P. 105–115.
94. Danziger N. Pathophysiology of pain in venous disease // *J. Mal. Vasc.* — 2007. — 32. — P. 1–7.
95. Boisseau M. R. Leukocyte involvement in the signs and symptoms of chronic venous disease. Perspectives for therapy // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2007. — 37. — P. 277–290.
96. Vital A., Carles D., Serise J. M., Boisseau M. R. Evidence for unmyelinated C fibres and inflammatory cells in human varicose saphenous vein // *Int. J. Angiol.* — 2010. — 19. — P. e73–77.
97. Bull R. H., Gane J. N., Evans J. E. et al. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — 28. — P. 585–590.
98. Mortimer P. S. Evaluation of lymphatic function: abnormal lymph drainage in venous disease // *Int. Angiol.* — 1995. — 14 (3 Suppl. 1). — P. S32–35.
99. Mortimer P. S. Implications of the lymphatic system in CVI-associated edema // *Angiology.* — 2000. — 51. — P. 3–7.
100. Suzuki M., Unno N., Yamamoto N. et al. Impaired lymphatic function recovered after great saphenous vein stripping in patients with varicose vein: venodynamic and lymphodynamic results // *J. Vasc. Surg.* — 2009. — 50. — P. 1085–1091.
101. Tanaka H., Zaima N., Sasaki T. et al. Loss of lymphatic vessels and regional lipid accumulation is associated with great saphenous vein incompetence // *J. Vasc. Surg.* — 2012. — 55. — P. 1440–1448.
102. Casley-Smith J. R. Modern treatment of lymphoedema. II. The benzopyrones // *Australas J. Dermatol.* — 1992. — 33. — P. 69–74.
103. Casley-Smith J. R., Morgan R. G., Piller N. B. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo- α -AFs- α -AF0-pyrone // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — P. 1158–1163.
104. Labrid C. A lymphatic function of Daflon 500 mg // *Int. Angiol.* — 1995. — 14 (3 Suppl. 1). — P. 36–38.
105. Piller N. B. The lymphogogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs // *Lymphology.* — 1988. — 21. — P. 124–127.
106. Le Devehat C., Khodabandehlou T., Vimeux M., Kempf C. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* — 1997. — 17 (suppl. 1). — P. 27–33.
107. Boisseau M. R., Taccon A., Garreau C. et al. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double blind study of troxerutin efficiency // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 1995. — 36. — P. 369–374.
108. Benarroch I. S., Brodsky M., Rubinstein A. et al. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy // *Ophthalmic Res.* — 1985. — 17. — P. 131–138.
109. Martinez M. J., Bonfill X., Moreno R. M. et al. Phlebotonics for venous insufficiency // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — CD003229.
110. Pittler M. H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — 11. — CD003230.
111. Schoonees A., Visser J., Musekiwa A., Volmink J. Pycnogenol (R) (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders ((R)) for the treatment of chronic disorders // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — 4. — CD008294.
112. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A. A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2005. — 30. — P. 198–208.
113. Jull A. B., Arroll B., Parag V., Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — 12. — CD001733.
114. Perrin M., Ramelet A. A. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2011. — 41. — P. 117–125.
115. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M. H. et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force // *Chest.* — 2006. — 129. — P. 174–181.
116. Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // *Br. Med. J.* — 2008. — 336. — P. 924–926.
117. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids // *Angiology.* — 2002. — 53. — P. 245–256.
118. Allaert F. A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema // *Int. Angiol.* — 2012. — 31. — P. 310–315.
119. Allaert F. A., Hugue C., Cazaubon M. et al. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort) // *Int. Angiol.* — 2011. — 30. — P. 272–277.
120. Rabe E., Jaeger K. A., Bulitta M., Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial // *Phlebology.* — 2011. — 26. — P. 162–168.
121. Labs K. H., Degisher S., Gamba G., Jager K. A. Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized double blind placebo-controlled trial // *Phlebology.* — 2004. — 19. — P. 123–130.
122. Flota-Cervera F., Flota-Ruiz C., Trevino C., Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease // *Angiology.* — 2008. — 59. — P. 352–356.
123. Martinez-Zapata M. J., Moreno R. M., Gich I. et al. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2008. — 35. — P. 358–365.

124. Rabe E., Stucker M., Esperester A. et al. Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency results of a double-blind placebo-controlled study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2011. — 41. — P. 540—547.
125. Kalus U., Koscielny J., Grigorov A. et al. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *Drugs R D.* — 2004. — 5. — P. 63—71.
126. Kulesa W., Becker E. W., Berg P. A. Recurrent agranulocytosis after taking calcium dobesilate // *Dtsch Med Wochenschr.* — 1992. — 117. — P. 372—374.
127. Cladera Serra A., Blasco Mascaro I., Oliva Berini E., Ramos Diaz F. Agranulocytosis induced by calcium dobesilate // *Med Clin (Barc).* — 1995. — 105. — P. 558—559.
128. Garcia Benayas E., Garcia Diaz B., Perez G. Calcium dobesilate-induced agranulocytosis // *Pharm World Sci.* — 1997. — 19. — P. 251—252.
129. Ibanez L., Ballarin E., Vidal X., Laporte J. R. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur // J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — 56. — P. 763—767.
130. Zapater P., Horga J. F., Garcia A. Risk of drug-induced agranulocytosis: the case of calcium dobesilate. *Eur // J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — 58. — P. 767—772.
131. Allain H., Ramelet A. A., Polard E., Bentue-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids // *Drug Saf.* — 2004. — 27. — P. 649—660.
132. Ibanez L., Vidal X., Ballarin E., Laporte J. R. Population based drug-induced agranulocytosis // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — 165. — P. 869—874.
133. Kaufmann P., Torok M., Hanni A., Roberts P., Gasser R., Krahenbuhl S. Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity // *Hepatology.* — 2005. — 41. — P. 925—935.
134. Loprinzi C. L., Sloan J., Kugler J. Coumarin-induced hepatotoxicity // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — 15. — P. 3167—318.
135. Danielsson G., Jungbeck C., Peterson K., Norgren L. A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2002. — 23. — P. 73—76.
136. Raju S., Hollis K., Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy // *Ann. Vasc. Surg.* — 2007. — 21. — P. 790—795.
137. Martinez-Zapata M. J., Vernooij R. W., Uriona Tuma S. M. et al. Phlebotonics for venous insufficiency // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — 4. — CD003229.
138. Boyle P., Diehm C., Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency // *Int. Angiol.* — 2003. — 22. — P. 250—262.
139. Kakkos S. K., Allaert F. A. Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials // *Int. Angiol.* — 2017. — 36. — P. 93—106.
140. Kakkos S., Nicolaides A. N. Efficacy of purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials // *Int. Angiol.* — 2018. — Jan 31.
141. Frileux C., Gilly R. Activité thérapeutique de Daflon 500 mg dans l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs // *J. Int. Med.* — 1987. — Suppl. 99. — P. 36—39.
142. Planchon B. Insuffisance veineuse et Daflon 500 mg // *Arteres et Veines* 1990. — 9. — P. 376—380.
143. Rabe E., Agus G. B., Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial // *Int. Angiol.* — 2015. — 34. — P. 428—436.
144. Biland L., Blattler P., Scheibler P. et al. Zur Therapie sogenannt venöser Beinbeschwerden. (Kontrollierte Doppelblind-Studie zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von Daflon) // *Vasa* 1982. — 11. — P. 53—58.
145. Chassignolle J-F, Amiel M., Lanfranchi G., Barbe R. Activité thérapeutique de Daflon 500 mg dans l'insuffisance veineuse fonctionnelle // *J. Int. Med.* — 1987. — suppl. 99. — P. 32—35.
146. Tsouderos Y. Are the phlebotonic properties shown in clinical pharmacology predictive of a therapeutic benefit in chronic venous insufficiency? Our experience with Daflon 500 mg // *Int. Angiol.* — 1989. — 8 (suppl. 4). — P. 53—59.
147. Belczak S. Q., Sincos I. R., Campos W. et al. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel design trial // *Phlebology.* — 2014. — 29. — P. 454—460.
148. Parrado F., Buzzi A. A study of the efficacy and tolerability of a preparation containing Ruscus aculeatus in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs // *Clin Drug Investig.* — 1999. — 18. — P. 255—261.
149. Questel R., Walrant P. Bilan de l'essai randomisé Veinobiase contre placebo dans l'insuffisance veineuse: observation de la microcirculation per capillarographie conjonctivale // *Gazette Medicale de France.* — 1983. — 90. — P. 508—514.
150. Elbaz C., Nebot F., Reinharez D. Insuffisance veineuse des membres inférieurs étude contrôlée de l'action du Cyclo 3 // *Phlébologie* 1976. — 29. — P. 77—84.
151. Altenkamp H. Efficacy of antivaricotic drugs can be measured objectively // *Phlebologie in der praxis.* — 1987. — 2. — P. 9—20.
152. Le Devehat C., Lemoine A., Roux E. et al. Aspects clinique et hémodynamique de Cyclo 3 dans l'insuffisance veineuse // *Angiologie* 1984. — 3. — P. 119—122.
153. Sentou Y., Bernard-Fernier M. F., Demarez J. P. et al. Symptomatology et pléthysmographie: Parallélisme des résultats obtenus lors d'un traitement par Cyclo 3 de patientes porteuses d'une insuffisance veineuse chronique (étude en double insu contre placebo) // *Gazette Medicale de France.* — 1985. — 92. — P. 73—77.
154. Braun R., Hirche H., van Laak H-H. Die therapie der venösen insuffizienz: eine doppelblind-studie mit Phlebodril®. *ZFA* 1985. — 61. — P. 309—319.
155. Vanscheidt W., Jost V., Wolna P. et al. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (Ruscus aculeatus L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency // *Arzneimittelforschung.* — 2002. — 52. — P. 243—250.
156. Rieger H. Efficacy of a combination drug in patients with chronic venous insufficiency under orthostatic conditions // *Phlebology.* — 1988. — 3. — P. 127—130.
157. Rudofsky G., Diehm C., Gruf J. D. et al. Chronic venous insufficiency. Treatment with Ruscus extract and trimethylhesperidin chalcone // *MMW Munch Med Wochenschr.* — 1990. — 132. — P. 205—210.
158. Aziz Z I., Tang W. L., Chong N. J., Tho L. Y. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethyl rutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2015. — 40. — P. 177—185.
159. Belcaro G., Rulo A., Candiani C. Evaluation of the microcirculatory effects of Venoruton in patients with chronic venous hypertension by laserdoppler flowmetry, transcutaneous PO₂ and PCO₂ measurements, leg volumetry and ambulatory venous pressure measurements // *Vasa.* — 1989. — 18. — P. 146—151.
160. Cloarec M., Clement R., Griton P. A double-blind clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of the symptoms and signs of chronic venous insufficiency // *Phlebology.* — 1996. — 11. — P. 76—82.
161. Pedersen F.M.I., Hamberg O., Sørensen M.D., Neland K. Effect of 0-(beta-hydroxyethyl)-rutoside (Venoruton) on symptomatic venous insufficiency in the lower limbs // *Ugeskr. Laeger.* — 1992. — 154. — P. 2561—2563.
162. Welsh W., Moriau M., van Gysel J. P. A double blind placebo-controlled trial of o- (beta-hydroxyethyl)-rutosides in patients with chronic venous insufficiency. Basel: Novartis; 1985.
163. Petruzzellis V., Troccoli T., Candiani C. et al. Oxeutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency—a double-blind, randomized, controlled study // *Angiology.* — 2002. — 53. — P. 257—63.
164. Stegmann W. A., Deichmann B., Hubner K. Therapeutic effect of hydroxyethylrutosides (HR) in venous ulcer treatment. A controlled multicentre trial // *Phlebology.* — 1986. — 1. — P. 617—620.
165. Incandela L., Belcaro G., Renton S., DeSanctis M. T., Cesarone M. R., Bava P. et al. HR (Paroven, Venoruton; 0- (beta-hydroxyethyl)-rutosides) in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2002. — 7 (suppl. 1). — P. S7-S10.
166. Schulz K. F., Altman D. G., Moher D.; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials // *J. Clin. Epidemiol.* — 2010. — 63. — P. 834—40.
167. Cloarec M. Study on the effect of a new vasoprotective Venostasin administered over a period of 2 months in chronic venous insufficiency of the lower limb (data from 1992). Data on file (quoted by Pittler and Ernst Ref 110 above).
168. Friederich H. C., Vogelsberg H., Neiss A. [Evaluation of internally effective venous drugs] // *Z. Hautkr.* — 1978. — 53. — P. 369—374.

169. Lohr E., Gararin G., Jesau P., Fischer H. [Anti-edemic treatment in chronic venous insufficiency with tendency to formation of oedema] // *MMW Munch Med Wochenschr* 1986. — 128. — P. 579—581.
170. Morales Paris C. A., Barros Soares R. M. Efficacy and safety on use of dried horse chestnut extract in the treatment of chronic venous insufficiency of the limbs // *Revista Brasileira de Medicina* 1993. — 50. — P. 1563—1565.
171. Neiss A., Böhm C. [Demonstration of the effectiveness of horse chestnut seed extract in the varicose syndrome complex] // *MMW Munch. Med. Wochenschr.* — 1976. — 118. — P. 213—216.
172. Rudofsky G., Neiss A., Otto K., Seibel K. [Oedema-protective effect and clinical efficacy of horse chestnut seed extract in a double blind study] // *Phlebologie und Proktologie.* — 1986. — 15. — P. 47—54.
173. Steiner M. Investigation into the oedema reducing and oedema protective effects of horse chestnut seed extract [Untersuchungen zur ödemvermindernden und ödemprotektiven Wirkung von Rosskastanien-samenextrakt] // *Phlebologie und Proktologie.* — 1990. — 19. — P. 239—242.
174. Steiner M., Hillemanns H. G. [Tests for anti-oedema action of a venous therapy] // *MMW Munch. Med. Wochenschr.* — 1986. — 128. — P. 551—552.
175. Diehm C., Schmidt C. Venostasin retard gegen Placebo und Kompression bei Patienten mit CVI II/IIIa. Final Study Report. Munich: Klinge Pharma GmbH; 2000.
176. Diehm C., Vollbrecht D., Amendt K., Comberg H. U. Medical edema protection — Clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence // *Vasa.* — 1992. — 21. — P. 188—192.
177. Diehm C., Trampisch H. J., Lange S., Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horsechestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency // *Lancet.* — 1996. — 347. — P. 292—294.
178. Chiapponi A., Laffaire E., Roque M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review // *Angiology.* — 2004. — 55. — P. 147—154.
179. Hachen H. J., Lorenz P. Double-blind clinical and plethysmographic study of calcium dobesilate in patients with peripheral microvascular disorders // *Angiology.* — 1982. — 33. — P. 480—488.
180. Widmer L., Biland L., Barras J. P. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo-controlled multicentre study // *Int. Angiol.* — 1990. — 9. — P. 105—110.
181. Marinello 2002. Ensayo clinic multicentric, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo sobrela efecta del dobesilato de calico en el tratamiento de la hipertension venosa en patients afectos de insuficienta venosa cronica de extremidades inferiores. ESCLIN-004/99 (Quoted by Ciapponi 2004 in ref 180 above).
182. Casley-Smith J. R. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency // *Angiology.* — 1988. — 39. — P. 853—857.
183. Flora L. F. Estudio clinic prospective aleatorizado doble ciego, con control placebo, para evaluar la eficacia en la resolucion del edema de origen linfatico, del dobesilato de calico en pacientes con enfermedad varicose. No de Proyec. Knoll-mex-02—99. No de Proyec. 003/MEX/99, 1999
184. DX-1994. Efficacy and safety of Doxium 500 in chronic venous insufficiency. A double-blind placebo-controlled multicentre study. The clinical study report. Study number DX-1994/2: 1—114. — 2000.
185. Rabe E., Ballarini S., Lehr L. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency // *Phlebology.* — 2016. — 31. — P. 264—274.
186. Hammerschmidt D. E., Kotasek D., McCarthy T., Huh P. W., Freyburger G., Vercellotti G. M. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor // *J. Lab. Clin. Med.* — 1988. — 112. — P. 254—263.
187. Cocceri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2013. — 8. — P. 49—65.
188. Wu B., Lu J., Yang M., Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — 6. — CD010694
189. Cocceri S., Bignamini A. A. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing // *Phlebology.* — 2016. — 31. — P. 366—367.
190. Zuccarelli F., Taccoen A., Coget J. M. Treatment of venous ulcers with troxerutin: a randomized double-blind, controlled study // *Int. Angiol.* — 1987. — 15. — P. 53—58.
191. Nicolaidis A. N., Kakkos S., Eklof B. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Chapter 8. Venoaactive Drugs // *Int. Angiol.* — 2014. — 33. — P. 126—139.
192. Perrin M., Eklof B., van Rij A., Labropoulos N., Vasquez M., Nicolaidis A. et al. Venous symptoms: the SYMvein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum // *Int. Angiol.* — 2016. — 35. — P. 374—398.
193. Lee B. B., Nicolaidis A. N., Myers K. et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence // *Int. Angiol.* — 2016. — 35. — P. 236—352.
194. De Souza MG. C., Cyrino F. Z., Mayal M. R. et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy // *Phlebology.* — 2016. — 31. — P. 50—56.
195. Bogachev V. Y., Golovanova O. V., Kuznetsov A. N., Sheokyan AO; the DECISION investigators group. Can micronized purified flavonoid fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from DECISION study // *Phlebology.* — 2013. — 20. — P. 181—187.
196. Bogachev V. Y., Boldin B. V., Lobanov V. N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy // *Int. Angiol.* — 2018. — 37. — P. 71—78.
197. Pitsch F. Benefit of Daflon 500 mg in combination with sclerotherapy of telangiectasias of the lower limbs: results from the SYNERGY and SATISFY surveys // *Phlebology.* — 2011. — 19. — P. 182—187.
198. Saveljev V. S., Pokrovsky A. V., Kirienko A. I. et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicentre controlled trial DEANCE) // *Phlebology.* — 2008. — 15. — P. 45—51.
199. Verenkova L., Kalac J., Jedlicka V., Wechsler J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms // *Phlebology.* — 2006. — 13. — P. 193—199.
200. Mazzaccaro D., Muzzarelli L., Modafferi A. et al. Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study // *Int. Angiol.* — 2018. — 37. — P. 79—84.
201. Raffetto J. D., Eberhardt R. T., Dean S. M. et al. Pharmacologic treatment to improve venous leg ulcer healing // *J. Vasc. Surg. Ven. Lym. Dis.* — 2016. — 4. — P. 371—374.
202. Marcelon G., Pouget G., Tisné-Versailles J. Effect of Ruscus on the adrenoceptors of the canine lymphatic thoracic duct // *Phlebology.* — 1988. — 3 (S1). — P. 109—112.
203. Le Devehat F. The effect of Cyclo 3 Fort treatment on hemorheological disturbances during a provoked venous stasis in patients with chronic venous insufficiency // *Clin. Hemorheol.* — 1994. — 14 (S1). — P. 53—63.
204. Guyatt G. H., Cook D. J., Sackett D. L. et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents // *Chest.* — 1998. — 114 (suppl. 5). — P. 441S—444S.
205. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M. H. et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force // *Chest.* — 2006. — 129. — P. 174—181.