

Современный взгляд на проблему фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции

Кургинян Х. М.¹, Раскин В. В.²

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²Медицинский инновационный флебологический центр. Москва, Россия

Высокая распространенность варикозной болезни отмечена в многочисленных популяционных исследованиях. В настоящее время разработаны протоколы лечения пациентов с варикозной болезнью для различных стадий хронической венозной недостаточности. Тем не менее, у значительного числа пациентов не удается полностью купировать симптомы венозной недостаточности, несмотря на применение современных лекарственных средств, компрессионных изделий, хирургических и иных вмешательств. Статья посвящена анализу современных клинических эффектов и исследований препаратов микронизированной флавоноидной очищенной фракции. Разработка современных препаратов для лечения хронических заболеваний вен представляет собой важное направление в развитии медицины. Формирование пула отечественных лекарственных средств является приоритетным направлением развития фармацевтической промышленности Российской Федерации. В обзоре представлены данные по исследованию препарата Детравенол, который представляет собой российский комбинированный препа-

рат диосмина и гесперидина (в составе микронизированной очищенной флавоноидной фракции).

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, венотоники, флеботоники, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, Детравенол.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/07-2020

Рецензия получена 07/07-2020

Принята к публикации 17/07-2020



Для цитирования: Кургинян Х. М., Раскин В. В. Современный взгляд на проблему фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2592. doi:10.15829/1728-8800-2020-2592

Modern view on the therapy of chronic venous insufficiency with micronized purified flavonoid fraction

Kurginyan H. M.¹, Raskin V. V.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Medical innovative phlebological center. Moscow, Russia

The high prevalence of varicose veins has been established in numerous population studies. Currently, guidelines have been developed for the treatment of patients with varicose veins for various stages of chronic venous insufficiency. Nevertheless, despite the use of modern drugs, leg compression, surgical and other interventions, it is not possible to completely reverse the symptoms of venous insufficiency. The article is devoted to the analysis of micronized flavonoid purified fraction. The development of modern drugs for chronic venous diseases is an important direction in medicine. The creation of a drug pool manufactured in Russia is a priority in the development of the country's pharmaceutical industry. The review presents data on the study of Detravenol (Russia), which is a combination of diosmin and hesperidin (micronized purified flavonoid fraction).

Key words: chronic venous insufficiency, varicose veins, venotonic agents, phlebotonics, micronized purified flavonoid fraction, Detravenol.

Relationships and Activities: none.

Kurginyan H. M.* ORCID: 0000-0002-5990-8561, Raskin V. V. ORCID: 0000-0001-8295-9458.

*Corresponding author: bzhishk@list.ru

Received: 02/07-2020

Revision Received: 07/07-2020

Accepted: 17/07-2020

For citation: Kurginyan H. M., Raskin V. V. Modern view on the therapy of chronic venous insufficiency with micronized purified flavonoid fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2592. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2592

БПВ — большая полая вена, ХВН — хроническая венозная недостаточность, ХЗВ — хронические заболевания вен, МОФФ — микронизированная очищенная флавоноидная фракция, CEAP — международная классификация ХЗВ, созданная в 1994г группой экспертов американского флебологического форума (первая буква С — клинический класс заболевания, вторая буква Е — этиология заболевания, третья буква А — анатомическая локализация заболевания, четвертая буква Р — патофизиология, обозначает тип расстройства), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bzhishk@list.ru

[Кургинян Х. М.* — заместитель главного врача КДЦ по хирургии, ORCID: 0000-0002-5990-8561, Раскин В. В. — ведущий флеболог, ORCID: 0000-0001-8295-9458].

Высокая распространенность в популяции венозной недостаточности продемонстрирована в большом количестве исследований [1-3]. Наиболее частой причиной хронической венозной недостаточности (ХВН) является варикозная болезнь, которая приводит к появлению симптомов и специфических жалоб. Варикозные изменения вен проявляются не только расширением, но и ремоделированием венозной стенки. Гипертрофия венозной стенки при морфологических исследованиях проявляется повышенным содержанием коллагена [4] фрагментацией волокон эластина [5], а также деградацией внеклеточного матрикса в стенке вены [6].

По данным современных исследований, объемная перегрузка венозной системы ног приводит к нарушению гемодинамики внутри вены и патологическому взаимодействию эндотелиоцитов венозной стенки и лейкоцитов плазмы крови. Взаимодействие активированных лейкоцитов с эндотелиальными клетками приводит в итоге к повреждению эндотелиального слоя и морфологическим изменениям венозного сосуда. Во время воспаления в стенке вены накапливаются моноциты и макрофаги, вызывая дальнейшее повреждение вены и формирование клеточных инфильтратов с замещением их соединительной тканью [7].

Все эти патологические изменения в конечном итоге приводят к ухудшению эластических свойств венозной стенки и дальнейшей дилатации вены при сохранении рефлюкса или симптомов обструкции венозного русла. Такой же процесс, по-видимому, происходит и в структуре венозных клапанов, которые представляют собой дубликатуру эндотелиального слоя венозной стенки.

Венозная недостаточность приводит к различным воспалительным реакциям в тканях нижних конечностей. Вначале возникает липодерматосклероз с инфильтрацией сосочкового слоя кожи провоспалительными клетками (макрофагами, моноцитами), а также фибрином и увеличение площади капиллярного русла в результате удлинения и извитости мелких венул. При сохранении венозного полнокровия возникают более тяжелые трофические нарушения, такие как трофическая экзема, гиперпигментация кожи и венозная язва.

Таким образом, при прогрессировании варикозной болезни пациент проходит стадии венозной недостаточности, отмеченные в классификации CEAP (международная классификация ХЗВ, созданная в 1994г группой экспертов американского флебологического форума. Первая буква С — клинический класс заболевания, вторая буква E — этиология заболевания, третья буква A — анатомическая локализация заболевания, четвертая буква P — патофизиология, обозначает тип расстройства).

Для исследования нарушений микрогемодинамики при венозной недостаточности применяются

такие методы как лазерный доплер, чрескожное измерение PO_2 [8], капилляроскопия [9], микролимфография [10], а также биопсия кожи [11], на основании данных которых сформирована современная концепция патогенеза ХВН. При изучении микроциркуляторного русла наблюдаются такие эффекты, как увеличение венозного кровотока при снижении доставки кислорода к тканям, ацидоз, провоспалительные реакции. Повышенное гидростатическое давление в капиллярах ухудшает газообмен в тканях. В большинстве исследований также показана связь нарушений микровенозного и микролимфатического русла, что позволяет отнести патогенез тяжелых форм ХВН к лимфовенозной недостаточности [12].

Для лечения варикозной болезни предложены различные методики, которые применимы на определенных стадиях варикоза, в т.ч. флебэктомия, термооблитерация, склерооблитерация, компрессионные методы. Однако применение этих методов возможно далеко не для всех форм ХВН. Кроме того, уже понятно, что устранение только магистрального рефлюкса или варикозных притоков далеко не всегда останавливает прогрессирование варикозной болезни, и появление новых варикозных вен возникает с высокой частотой и увеличивается с течением времени, прошедшего с момента инвазивного лечения [13].

Важным компонентом лечения венозной недостаточности продолжают оставаться веноактивные (венотонизирующие) препараты. Различные эффекты венотоников продолжают изучаться как в условиях *In vivo*, так и *in vitro*. Спектр препаратов, оказывающих венотонизирующее действие, на сегодняшний день очень широк. Существует не менее 5 основных категорий веноактивных препаратов. Часть из них являются синтетическими, но большинство получено из растительного сырья. В некоторых странах венотоники внесены в реестр лекарственных средств, в других — относятся к пищевым добавкам. Большинство веноактивных препаратов воздействует на макро- и микроциркуляторное русло, препятствуя развитию микроангиопатии, обусловленной венозной гипертензией.

Традиционно считалось, что венозная гипертензия возникает преимущественно в результате клапанной недостаточности, связанной с чрезмерным расширением вен вследствие слабости венозной стенки и/или низкого венозного тонуса. В связи с этим большая часть ранних исследований веноактивных препаратов была сосредоточена на анализе их влияния на венозный тонус. В последнее время исследовательский интерес сместился к изучению действия веноактивных препаратов на хронические воспалительные процессы. Большинство веноактивных препаратов обладают противовоспалительной активностью. Одним из наиболее изученных

препаратов для лечения хронических заболеваний вен (ХЗВ) и ХВН является диосмин — полусинтетический и входящий в состав микронизированной очищенной микрофлавоноидной фракции (МОФФ). На сегодняшний день МОФФ обладает самым широким спектром действия в отношении ХВН. Доказано ее положительное воздействие на венозный тонус, стенку вены и венозные клапаны, проницаемость капилляров, лимфатический дренаж, нарушения реологии, а также снижение выработки свободных радикалов [12]. Флавоноиды обладают мощными антиоксидантными свойствами, которые были исследованы при различных заболеваниях, включая рак, артрит, сердечно-сосудистые заболевания. Препараты, содержащие МОФФ, обладают антиоксидантными свойствами и ускоряют элиминацию свободных радикалов, а также снижают экспрессию молекул адгезии нейтрофилов и моноцитов у пациентов с ХВН [14].

МОФФ обладают вентонизирующим действием на вены и лимфатические сосуды, оказывая влияние на норадреналовые пути за счет повышения и пролонгации тропности венозной стенки к адреналину и норадреналину [7].

Важную роль в профилактике негативного влияния венозной гипертензии играет контроль микрососудистой проницаемости. Это сложный процесс, который является широким полем для исследований. Тем не менее, ясно, что гиперпроницаемость и отек вызваны не только повышенным давлением в микрососудистом русле. Исследования показывают важность воспалительных механизмов в формировании повышенной проницаемости микроциркуляторного русла в результате взаимодействия нейтрофилов с эндотелием, включающего активацию, адгезию, миграцию и высвобождение активных форм кислорода [15]. Большинство вентоников, в т.ч. МОФФ, уменьшают проницаемость капилляров, что обусловлено их антиоксидантным и противовоспалительным действием [16].

МОФФ также влияют на выработку различных белковых фракций, в т.ч. фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который представляет собой белковую макромолекулу, продуцируемую клетками для стимуляции роста сосудов и ангиогенеза при тканевой гипоксии. Концентрация VEGF повышена при сахарном диабете, бронхиальной астме, а также при ХВН, особенно при наличии трофических изменений кожи. Кроме того, VEGF играет важную роль в регуляции проницаемости микроциркуляторного русла [17]. Применение МОФФ значительно снижает концентрацию VEGF в плазме крови и может служить маркером успешности веноактивной терапии [18].

Хроническое воспаление, которое развивается в результате длительной венозной гипертензии, является ключевым звеном и в цепи патогенеза тро-

фических нарушений кожи [19]. Экспрессия эндотелиальных молекул адгезии приводит к перивазальной инфильтрации лейкоцитами, фибробластному ремоделированию и повреждению тканей кожи, в т.ч. пролиферации капилляров и фиброзу [20]. Длительный окислительный стресс, развивающийся, в первую очередь, за счет продукции активных радикалов нейтрофилами и макрофагами, играет ведущую роль в формировании и поддержании венозных трофических изменений [19].

Присутствующая при тяжелых формах ХВН лимфатическая недостаточность усугубляет негативные эффекты венозной гипертензии. Часто на фоне хронического воспаления в микроциркуляторном русле отмечают снижение количества лимфатических капилляров и нарушение их функционирования. Некоторые веноактивные препараты, включая МОФФ, улучшают лимфовенозный дренаж.

Нарушения гемореологии при ХВН проявляются, в основном, агрегацией тромбоцитов и повышением вязкости крови, что обусловлено венозным застоем и гипертензией на уровне микроциркуляторного русла. МОФФ способствует уменьшению проявлений этих нарушений [21].

Показанием к назначению фармакотерапии при венозной недостаточности в настоящее время является любая симптоматическая форма заболевания с C0 по C6 по классификации CEAP. Кроме того, в Рекомендациях по лечению ХВН от 2018г фармакотерапия показана при формах заболевания с C3-C6 по CEAP, при симптомах тазового венозного полнокровия, а также для профилактики предменструальных отеков и с профилактической целью после хирургических вмешательств на венах ног.

Эпидемиологические исследования показывают, что доля пациентов с C0S среди пациентов с ХВН может достигать достаточно значительного количества. В исследовании San Diego Vein Study [22], 15% пациентов с C0 имели жалобы на симптомы ХВН, 13-23% в исследовании в Польше [23] и 20% в Vein Consult Program [24]. Несмотря на то, что распространенность заболевания в целом достаточно изучена, его анатомические и патофизиологические причины остаются неясными. При изучении циркуляторного русла малого диаметра (мелких притоков сафенных вен) было обнаружено, что у пациентов C0S в ветвях 2-6 порядка часто лоцируется клапанная недостаточность, несмотря на отсутствие рефлюкса по большой полой вене (БПВ) [25]. Эти находки позволяют сделать предположение о том, что в механизме возникновения симптомов ХВН могут участвовать мелкие несафенные вены. Это наблюдение частично подтверждает исследование 2018г [26], где показана более высокая частота лоцирования двустороннего кровотока по мелким

ветвям несифенных вен у пациентов с симптоматическим С0 в отличие от асимптомных пациентов.

Состояние здоровья большинства пациентов с ранней стадией венозной недостаточности (С0-С1 СЕАР) будет ухудшаться с течением времени, и это прогрессирование увеличивает расходы на лечение и снижает качество жизни пациента, что указывает на важность и вероятную экономическую эффективность лечения пациентов с ранней стадией ХВН. Одним из вариантов коррекции этих нарушений на ранних стадиях является назначение веноактивных препаратов, которые могут быть использованы отдельно или в сочетании с интервенционным лечением варикозного расширения вен, таким как склеротерапия, хирургия или эндовенозное лечение [27].

В исследовании [28] показано, что применение МОФФ также может быть эффективным у пациентов с начальной стадией ХВН и функциональным (вечерним) рефлюксом по БПВ. У этих пациентов при использовании 1000 мг МОФФ в течение 90 сут. отмечено отсутствие рефлюкса у 76%, а также достоверное уменьшение диаметра БПВ ($p < 0,0001$).

В Edinburgh Vein Study в 2015г [29] у приблизительно половины больных с ХЗВ из наблюдаемой в течение 13 лет популяционной выборки имело место ухудшение симптоматики, а у $\sim 1/3$ с варикозным расширением вен развились кожные изменения, характерные для тяжелых стадий ХВН, что увеличивало риск появления язвенного дефекта. По данным исследования на риск прогрессирования влияли возраст, семейный анамнез варикозного расширения вен, анамнез глубоких венозных тромбозов, избыточный вес и поверхностный рефлюкс, особенно в малых подкожных венах, а также рефлюкс в глубокой венозной системе.

Лечение пациентов с С3-С6 по СЕАР является непростой проблемой, т.к. несмотря даже на успешное хирургическое вмешательство по поводу рефлюкса в магистральных венах, нарушения микроциркуляции и лимфодренажа продолжают сохраняться еще длительное время. Компрессионная терапия дает положительный эффект, однако не может воздействовать на все патогенетические звенья ХВН. В ряде случаев изменения настолько тяжелые, что становятся необратимыми.

Наиболее распространенными симптомами ХВН являются боль, тяжесть и чувство дискомфорта в ногах. К чуть менее распространенным симптомам относятся ощущение пульсации, давления, усталости, чувство отека, судороги, зуд, симптомы беспокойных ног, покалывание и жжение. Однако эти симптомы являются достаточно широко распространенными, особенно в пожилом возрасте и могут наблюдаться во многих других клинических ситуациях, поэтому они не являются специфичными для ХВН. Болевая чувствительность реализу-

ется через активацию ноцицептивных рецепторов, которые оказываются в зоне повышенного давления и отека микроциркуляторного русла. Чувство распирания в ногах — через локальную отечность депонирующих компартментов. Зуд может сочетаться с внешними проявлениями на коже, хотя это не является обязательным условием.

Лечение варикозной болезни в настоящее время сфокусировано преимущественно на устранении венозного рефлюкса. В ряде исследований [30, 31] показано ускорение реабилитации, меньший болевой синдром и потребность в обезболивающих препаратах при применении МОФФ у пациентов после хирургических процедур по поводу варикозной болезни [13].

В современных клинических рекомендациях по лечению ХЗВ и ХВН МОФФ продолжает удерживать пальму первенства. МОФФ рекомендована к применению European Venous Forum, the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), the Union Internationale de Phlebologie, the International Union of Angiology, а также Российскими клиническими рекомендациями 2018г. На основании недавнего метаанализа [32], где оценивался такой показатель, как NNT (number needed to treat, т.е. количество пролеченных пациентов для достижения одного благоприятного исхода или предотвращения неблагоприятного) в сравнении с контрольной группой, МОФФ показывает самую высокую эффективность по сравнению с другими веноактивными препаратами. Для венозной боли показатель NNT у МОФФ составляет 4,2; (среднее отклонение — 0,25), для тяжести в ногах 2,9 (среднее отклонение — 0,80); высокие показатели получены и для таких симптомов как дискомфорт, судороги, изменения кожи, а также при оценке улучшения качества жизни.

Таким образом, современные препараты МОФФ являются универсальными, наиболее изученными веноактивными лекарственными средствами для лечения всех стадий ХВН.

Разработка современных препаратов для лечения ХЗВ представляет собой важное направление в развитии медицины. Формирование пула отечественных лекарственных средств является приоритетным направлением развития фармацевтической промышленности РФ.

Детравенол представляет собой российский комбинированный препарат диосмина и гесперидина (в составе МОФФ). Это таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ООО «Озон» (Россия). В проспективном, рандомизированном исследовании [33] проведен сравнительный анализ препарата Детравенол 500, производства ООО «Озон» (Россия), при лечении пациентов с ХВН нижних конечностей и препарата Детралекс, производства Лаборатории Сервье Индастри (Франция).

Детравенол

Очищенная микронизированная
флавоноидная фракция 500 | 1000 мг

**Терапия заболеваний вен
нижних конечностей
без лишних расходов**



В исследование было включено 106 пациентов с ХВН, обусловленной варикозной болезнью, которые принимали препарат в течение 60 сут. 2 раза/сут. Показана высокая эффективность и безопасность Детравенола в лечении ХВН. Отмечено уменьшение отечности (маллеоларный объем уменьшился, в среднем, на 4,2% — с 24,0 до 23,0 см). Суммарная оценка тяжести заболевания по клинической шкале VCSS (Venous Clinical Severity Score) снизилась, в среднем, на 50% (с 4 до 2 баллов), субъективная оценка качества жизни повысилась — суммарный балл по стандартному опроснику CIVIQ-2 снизился, в среднем, на 40% (с 56,3 до 33,8 балла). Кроме клинической симптоматики авторы исследования отмечают улучшение ультразвуковых показателей, таких как диаметр общей бедренной вены при пробе Вальсальвы, снижение рефлюкса по глубоким венам нижних конечностей, уменьшение диаметров большой подкожной и суральных вен в ортостазе, а также диаметров крупных перфорантных вен. При этом отмечено увеличение контрастности нижней полой вены.

Для оценки безопасности использовался такой показатель, как частота нежелательных явлений и их возможная связь с приемом препарата, изменение основных жизненно важных показателей, лабораторных показателей крови и мочи, электрокардиограмма в 12 отведениях. Серьезных побочных эффектов отмечено не было. Все нежелательные явления были выражены в легкой степени и проявлялись в виде незначительных изменений со стороны лабораторных показателей, нервной системы, сердца и сосудов, желудочно-кишечного тракта. При этом нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы были ожидаемыми, т.к. описаны в инструкции по медицинскому применению препарата сравнения, а частота побочных явлений в контрольной группе не отличалась от исследуемой. Применение препарата Детравенол (МОФФ) в течение 60 сут. не оказало негативного

влияния на морфологический состав периферической крови и уровни биохимических показателей крови и не отразилось на показателях сердечной деятельности.

Несмотря на имеющиеся данные по прогрессированию ХВН [29], к сожалению, до сих пор не предложена четкая модель валидации пациентов, которым необходима профилактика ХВН для исключения прогрессирования венозной недостаточности и развития осложнений. Надежные методы профилактики прогрессирования ХВН на сегодняшний день также отсутствуют. По данным Nicolaidis AN (2020), интервенционные методики могут уменьшить проявление симптомов ХВН на некоторый срок, однако пациент по-прежнему нуждается в тщательном и регулярном наблюдении и повторном лечении при появлении новых варикозных вен [34]. В случае развития посттромбофлебитической болезни после тромбоза глубоких вен наблюдение и лечение таких пациентов растягивается на неопределенный срок. Однако в исследовании [35] было обнаружено, что частота развития посттромбофлебитической болезни после тромбоза глубоких вен ниже при использовании комбинации антикоагулянта с МОФФ по сравнению с группой, где применялся только антикоагулянт. Кроме того, при использовании МОФФ увеличивалась скорость реканализации тромба.

Таким образом, применение венотонизирующих препаратов возможно на любых стадиях ХВН: у симптоматических пациентов с C0, в качестве препаратов поддерживающей терапии у пациентов с C1-C2 после хирургических, эндоатермических процедур или склерооблитерации, а у пациентов с тяжелыми формами ХВН C3-C6 для ускорения заживления трофических язв.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kirienko AI, Bogachev VYu, Gavrillov SG, et al. Chronic diseases of lower limb veins in employees of industrial enterprises in Moscow (results of epidemiological research). *Angiology and vascular surgery*. 1995;10(1):77-86. (In Russ.) Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Гаврилов С.Г. и др. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий Москвы (результаты эпидемиологического исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1995;10(1):77-86.
2. Mazaishvili KV, Chen VI. Prevalence of chronic diseases of lower limb veins in Petropavlovsk-Kamchatsky. *Phlebology*. 2008;2(4):52-4. (In Russ.) Мазайшвили К.В., Чен В.И. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском. *Флебология*. 2008;2(4):52-4.
3. Savelev VS, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Seliverstov SE. Prospective observational study SPECTRUM: register of patients with chronic lower limb vein diseases. *Phlebology*. 2012;6(1):4-9. (In Russ.) Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Селиверстов С.Е. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *Флебология*. 2012;6(1):4-9.
4. Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:230-7. doi:10.1016/S1078-5884(96)80058-X.
5. Wali MA, Eid RA. Changes of elastic and collagen fibers in varicose veins. *Int Angiol*. 2002;21:337-43.
6. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, et al. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)*. 2001;49:326-32. doi:10.1016/S0369-8114(01)00151-1.
7. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Phlebology*. 2018;3:146-240. (In Russ.)

- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018;3:146-240. doi:10.17116/flebo20187031146.
8. Sindrup JH, Avnstorp C, Steenfoss HH, Kristensen JK. Transcutaneous PO₂ and laser Doppler blood flow measurements in 40 patients with venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol*. 1987;67:160-3.
9. Bollinger A, Fagrell B. Clinical capillaroscopy: a guide to its use in clinical research and practice. Bern, Switzerland.: Hogrefe and Huber. 1990.
10. Bollinger A, Jager K, Sgier F, Seglias J. Fluorescence microlymphography. *Circulation*. 1981;64:1195-200.
11. Higley HR, Ksander GA, Gerhardt CO, Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor-beta in venous ulceration. *Br J Dermatol*. 1995;132:79-85. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb08629.x.
12. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181-254. doi:10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
13. Lurie F. Advanced Stages of Chronic Venous Disease: Evolution of Surgical Techniques and Advantages of Associated Medical Treatment. *Adv Ther*. 2020;37(Suppl 1):6-12. doi:10.1007/s12325-019-01216-w.
14. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. 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;31:456-61.
15. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res*. 2010;87:281-90. doi:10.1093/cvr/cvq140.
16. Bouskela E, Donyo KA. 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;48:391-9. doi:10.1177/000331979704800503.
17. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res*. 2010;87:262-71. doi:10.1093/cvr/cvq105.
18. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction — a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18:334-8. doi:10.1053/ejvs.1999.0890.
19. Chen WY, Rogers AA. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2007;15:434-49. doi:10.1111/j.1524-475X.2007.00250.x.
20. Pappas PJ, 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;30:1129-45. doi:10.1016/s0741-5214(99)70054-6.
21. 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):27-33. doi:10.1159/000179264.
22. Langer RD, Ho E, Denenberg JO, et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1420-4. doi:10.1001/archinte.165.12.1420.
23. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology*. 2003;18:110-22. doi:10.1258/026835503322381315.
24. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*. 2012;31:105-15.
25. Vincent JR, Jones GT, Hill GB, van Rij AM. Failure of microvenous valves in small superficial veins is a key to the skin changes of venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2011;54:62S-9S. doi:10.1016/j.jvs.2011.06.085.
26. Lugli M, Maleti O, Iabichella ML, Perrin M. Investigation of non-saphenous veins in C0S patients. *Int Angiol*. 2018;37(2):169-75. doi:10.23736/S0392-9590.18.03901-9.
27. Mansilha A. Early Stages of Chronic Venous Disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. *Adv Ther*. 2020;37(S1):13-8. doi:10.1007/s12325-019-01217-9.
28. Tsukanov YT, Tsukanov AY. Diagnosis and treatment of situational great saphenous vein reflux in daily medical practice. *Phlebology*. 2017;24(3):144-51.
29. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015;3(1):18-26. doi:10.1016/j.jvsv.2014.09.008.
30. Veverková L, Kalač J, Jedlička 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(4):193-9.
31. Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology*. 2008;15(2):45-51.
32. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized 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;37(2):143-54. doi:10.23736/S0392-9590.18.03975-5.
33. Ponomarev EA, Strepetov NN, Sotnikov IE, et al. Use of detraivenol in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(2):95-102. (In Russ.) Пономарев Э.А., Стрепетов Н.Н., Сотников И.Е. и др. Применение препарата детравенол при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):95-102. doi:10.33529/ANGIO2020201.
34. Nicolaides AN. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther*. 2020; doi:10.1007/s12325-019-01218-8.
35. Lobastov K, Schastlivtsev I, Barinov V. Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction Together with Rivaroxaban Improves Clinical and Ultrasound Outcomes in Femoropopliteal Venous Thrombosis: Results of a Pilot Clinical Trial. *Adv Ther*. 2018; doi:10.1007/s12325-018-0849-z.