

Д.м.н., проф. В.Ю. Богачев, д.м.н., проф. Б.В.Болдин, к.м.н., доцент П.Ю.Туркин

**Периоперационное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции и результаты эндоваскулярного лечения варикозной болезни.
Национальная многоцентровой наблюдательная программа VEIN ACT
PROLONGED-C2.**

Кафедра факультетской хирургии №2,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Реферат:

Цель: оценить эффективность и безопасность использования микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ, Детралекс) в периоперационном периоде у пациентов, которым планируется эндоваскулярное хирургическое вмешательство по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) клинического класса C2 по CEAP

Материал и методы: в исследование включено 1519 пациентов с C2a,sEрAs по CEAP (первичная варикозная болезнь с клапанной недостаточностью большой и/или малой подкожной вены), которые были разделены на две группы. В первую вошли 1039 пациентов, которым в периоперационном периоде была назначена МОФФ 1000 мг в сутки, во вторую- 480-пациентов, не получавших веноактивные препараты. Основным критерием оценки эффективности МОФФ была частота нежелательных побочных явлений (НПЯ) в сравниваемых группах пациентов.

Результаты: у пациентов, получавших МОФФ, НПЯ встречались значительно реже, чем в контрольной группе: экхимозы 7,1% против 11,0% ($p=0,01$), гематомы 0,5% против 1,3% ($p=0,1$), парестезии 0,5% против 1,7% ($p=0,02$), тромбофлебит 0,2% против 0,6% ($p=0,2$), пигментация 0,6% против 3,3% ($p=0,001$), термоиндуцированный тромбоз 0,3% против 1,3% ($p=0,02$). Суммарная частота НПЯ у пациентов, получавших и не получавших МОФФ, составила 7,6% против 15,0% соответственно ($p<0,001$).

Обсуждение: МОФФ, назначаемый в периоперационном периоде, благодаря плюрипотентному механизму адаптирует венозную систему и микроциркуляторное русло нижних конечностей к операционному стрессу, снижает провоспалительный ответ на эндоваскулярное вмешательство, уменьшая тем самым частоту нежелательных побочных явлений.

Заключение: Назначение МОФФ в периоперационном периоде обеспечивает значимое снижение частоты типичных нежелательных побочных явлений, возникающих после эндоваскулярного хирургического лечения ВБВНК С2 клинического класса по СЕАР и может быть рекомендовано для реальной клинической практики.

Ключевые слова: ЭВЛК, РЧА, эндовазальная лазерная коагуляция, радиочастотная коагуляция, эндовазальное лечение варикозной болезни, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, МОФФ, Детралекс.

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБВНК) с клапанной недостаточностью поверхностных магистральных вен, требующая хирургического лечения, встречается у более чем 30% жителей индустриально развитых стран в возрасте от 18 до 65 лет [1].

В настоящее время традиционные, так называемые «открытые» операции при ВБВНК постепенно вытесняют разнообразные эндоваскулярные вмешательства, адаптированные для использования в амбулаторном формате, среди которых наиболее популярны лазерная (ЭВЛК) и радиочастотная (РЧК) коагуляция (примечание: данным названиям соответствуют коды А22.12.003.001 и А22.12.004 МЗ РФ), часто дополняемые микропенной склеротерапией (МСТ).

В современных российских и зарубежных рекомендациях ЭВЛК и РЧК рассматривают в качестве первоочередного способа устранения недостаточных большой (БПВ) и малой (МПВ) подкожных при ВБВНК [2-4].

При этом несмотря на малую травматичность и огромный интернациональный коллективный опыт, ЭВЛК и РЧК, нередко, сопровождают разнообразные нежелательные побочные явления (НПЯ), суммарная частота которых варьирует от 10% до 100% [5,6]. Для уменьшения частоты и выраженности НПЯ используют различные варианты компрессии, антикоагулянтные и противовоспалительные препараты, физиотерапевтическое и местное лечение.

Вместе с тем, в ряде исследований было отмечено, что периоперационный прием МОФФ обеспечивает существенное уменьшение болевого синдрома, снижение частоты и выраженности экхимозов, а также других НПЯ у пациентов, перенесших, флебосклерозирующее лечение, а также открытые или различные эндоваскулярные хирургические вмешательства на поверхностных венах при ВБВНК [7-14].

В данной публикации анализируются результаты очередного этапа Российской национальной многоцентровой наблюдательной программы Vein Act Prolonged,

посвященной изучению целесообразности периоперационного применения МОФФ (Детралекс, Servier, Франция) в реальной клинической практике у пациентов, которым планируется эндоваскулярное лечение по поводу ВБВНК С2 клинического класса по СЕАР.

Материал и методы

В наблюдательной программе VEIN ACT PROLONGED-C2 (VAP-C2) приняли участие 85 врачей из 31 региона и 60 городов Российской Федерации, включившие в исследование с марта по сентябрь 2017 года в общей сложности 1614 пациентов с хроническими заболеваниями вен С2a,sEpAs по СЕАР (первичная варикозная болезнь без признаков хронической венозной недостаточности с наличием клапанной недостаточности большой и/или малой подкожной вены), которым было запланировано эндоваскулярное хирургическое вмешательство в течение ближайших 1-2 недель. Дополнительными критериями включения служили возраст больных старше 18 лет; наличие подписанного информированного согласия; отсутствие аллергических реакций на местный анестетик и склерозант; отсутствие приема флеботропных препаратов в течение 4 недель до включения в программу, а также возможность прийти на повторный визит после вмешательства.

Критериями исключения были злоупотребление алкоголем или лекарственными наркотическими средствами в анамнезе; вторичное варикозное расширение вен, ангиодисплазия, неоплазия; лимфедема нижних конечностей; хроническая артериальная недостаточность с лодыжечно-плечевым индексом меньше 0,9; перенесенные в последние 6 недель до включения в программу инфекционные заболевания; наличие у пациента одного или нескольких сопутствующих заболеваний, способных повлиять на результаты лечения, из следующего перечня (сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, заболевания крови, заболевания соединительной ткани, включая ревматоидный артрит, перемежающаяся хромота, заболевания костей или суставов нижних конечностей, воспалительное заболевание кишечника, почечная недостаточность, эмфизема или хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование); тромбоз глубоких вен в анамнезе в последний год и тромбофлебит поверхностных вен в последние 3 месяца до включения в программу; иммобилизация пациента независимо от причины; ожирение (индекс массы тела больше 30 кг/м²); предсказуемая плохая приверженность к лечению; участие в других клинических исследованиях в последние 3 месяца до включения в программу; для женщин беременность, лактация или желание забеременеть в течение как минимум двух месяцев после завершения программы.

В ходе VAP-C2 было запланировано пять визитов пациента к врачу: визит включения (B0), день проведения эндоваскулярного вмешательства (B1) через 4-14 дней после B0; первый промежуточный визит (B2) не позднее 3 суток после ЭВЛ; второй промежуточный визит (B3) через 1-2 недели после ЭВЛ, а также заключительный визит (B4) через месяц после ЭВЛ.

Дизайн наблюдательной исследовательской программы VAP-C2 представлен в таблице 1.

Таблица 1. Дизайн наблюдательной программы VAP-C2.

	B0	B1	B2	B3	B4
Проверка критериев включения/исключения	*				
Возраст и пол пациента	*				
Рост, масса тела, индекс массы тела	*				
Факторы риска ХЗВ	*				
Анамнез ХЗВ	*				
Предыдущее лечение ХЗВ	*				
Оценка тяжести ХЗВ (VCSS)	*				
Клинический класс ХЗВ для обеих нижних конечностей (CEAP)	*		*	*	*
Исследование конечности, на которой проводится ЭВЛ	*		*	*	*
Локализация целевых вен	*				
Назначение МОФФ и его дозировка	*				
Оценка симптомов ХЗВ пациентом	*				*
Оценка пациентом качества жизни CIVIQ-14	*				*
Оценка ожиданий пациента от ЭВЛ	*				
Тип эндоваскулярного вмешательства		*			
Реальная локализация целевых вен при проведении ЭВЛ		*			
Наличие облитерации целевых вен		*	*	*	*
Прием МОФФ		*	*	*	*

	B0	B1	B2	B3	B4
Сопутствующая медикаментозная терапия кроме МОФФ			*	*	*
Компрессионная терапия			*	*	*
Нежелательные побочные явления после ЭВЛ			*	*	*
Оценка пациентом реальных результатов ЭВЛ					*
Оценка нежелательных побочных явлений от сопутствующей терапии		*	*	*	*

Исходя из конкретной клинической ситуации врач самостоятельно принимал решение о целесообразности назначения и длительности приема МОФФ в суточной дозе 1000 мг.

Для оценки результатов проведенного лечения использовали следующие критерии: выраженность и динамика веноспецифических симптомов в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); показатели качества жизни (КЖ) и удовлетворенность пациентов результатами лечения по специализированным опросникам CIVIQ-14 и Дарваля; изменение клинического класса ХЗВ по CEAP.

Перед включением в наблюдательную программу все больные подписывали информированное согласие, а также разрешение на обработку персональных данных. На каждого пациента заводили индивидуальную регистрационную карту (ИРК), данные в которую вносили при каждом контрольном визите. Кроме того, бумажный вариант ИРК дублировали «on-line» на специально созданном интернет-портале.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk, NY, USA) с помощью методов описательной статистики. В зависимости от характера данных статистический анализ для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, включал в себя расчет среднего значения, стандартного отклонения, минимальное и максимальное значения и медианы. Для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, вычисляли среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а также медиану, первый и третий квартили. Для оценки качественных или количественных показателей, принимающих небольшое число возможных значений, использовали абсолютную и относительную частоту встречаемости каждого из возможных значений. При сравнении параметров до и после проведенного

лечения в одной и той же группе пациентов для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, использовали критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, - критерий Уилкоксона, для качественных показателей, принимающих только два возможных значения, - критерий Мак-Немура. Для сравнения результатов лечения в основной (пациенты, принимавшие МОФФ) и контрольной (пациенты, не принимавшие МОФФ) группах для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, использовали критерий Стьюдента для двух независимых выборок, для количественных показателей, распределенных не по нормальному закону, - критерий Манна-Уитни, а для качественных параметров – критерий χ^2 .

Все используемые статистические критерии были двухсторонние с уровнем значимости был 0,05.

Результаты

При обработке полученных результатов из-за различных нарушений из исследования были исключены 95 пациентов, таким образом в дальнейшем обсуждаются результаты лечения 1519 пациентов, которые полностью соответствовали всем требованиям протокола. Характеристика пациентов, включенных в окончательный анализ представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в окончательный анализ.

Характеристика пациентов	Всего пациентов с С2 (n=1519)
Пол: Мужчины Женщины	382(25,2%) 1137 (74,8%)
Возраст: Средний >65 лет	44,2±12,4 7,0%
ИМТ (средний)	24,82±3,10 кг/м ²
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	49,90%
Семейный анамнез ХЗВ	63,27%
ОВТ в анамнезе	1,84%

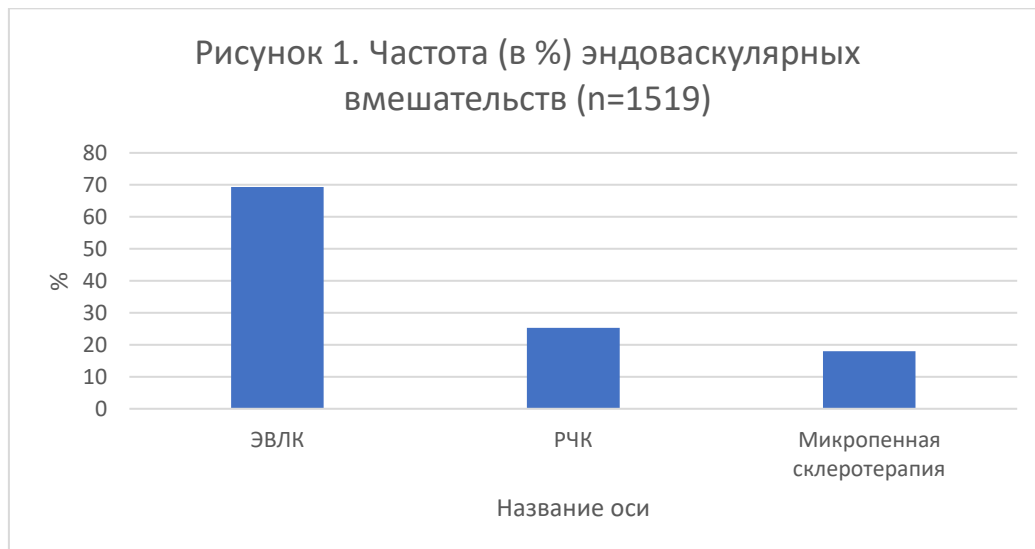
Курение: Никогда не курили Курили и бросили Курят в настоящее время	66,5% 13,9%. 19,6%
Средняя продолжительность ежедневных статических нагрузок: В положении «стоя» В положении «сидя»	5,3±2,6 5,5±2,4
Регулярный фитнес	26,5%
Лечение ХЗВ в прошлом: Флеботроные препараты Компрессионная терапия Жидкостная склеротерапия Микропенная склеротерапия Открытая флебэктомия Эндовазальное лечение Другое	42,3% 35,6% 28,4% 4,8% 2,2% 3,9% 1,0% 3,8%
Трудовой анамнез: Смена работы, связанная с ХЗВ Госпитализация, связанная с ХЗВ Пропущенные рабочие дни	3,0% 2,8% 3,3%
Прием препаратов женских половых гормонов с целью контрацепции или заместительной терапии.	16,6%
Менопауза	26,7%
Роды 1 2 3 >3 Не рожали	30,4% 43,4% 10,5% 7,4% 8,3%

УЗИ по стандартному протоколу было проведено 93,7% пациентам, среди которых патологический рефлюкс в поверхностных, глубоких и перфорантных венах был выявлен в 92,6%, 6,7% и 18,6% случаев соответственно, а окклюзия сегментов поверхностных вен обнаружена у 1,8% больных. Суммарный результат больше 100%, так как в подавляющем большинстве наблюдений рефлюкс был выявлен в нескольких венозных сегментах.

Подавляющему большинству пациентов (79,1%) врачи назначили МОФФ (Детралекс). Регламент приема препарата 1000 мг в сутки однократно был выбран для

67,2%, а 500 мг 2 раза в сутки для 11,9% больных. При этом, 69,3% последних принимали МОФФ не менее 60 дней.

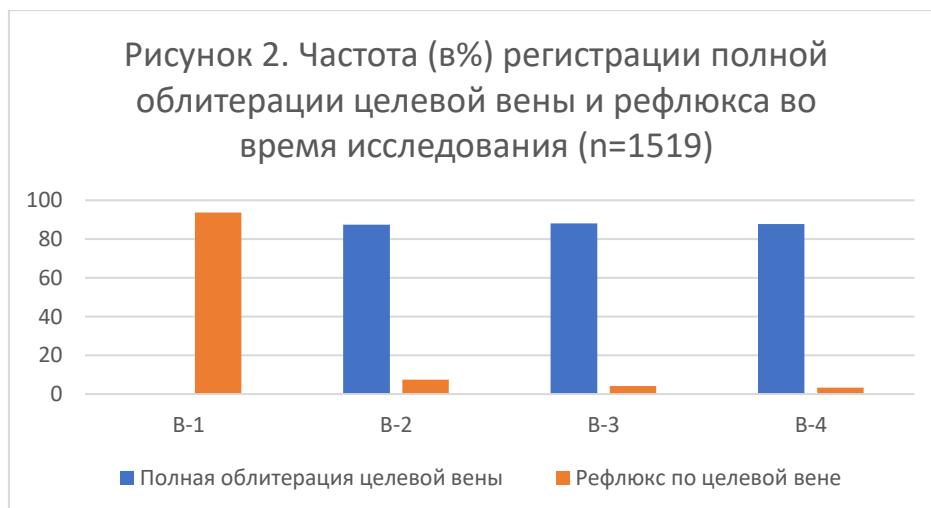
В соответствии с критериями включения всем пациентам было выполнено эндоваскулярное мешательство, частота и виды которых представлены на рисунке 1.



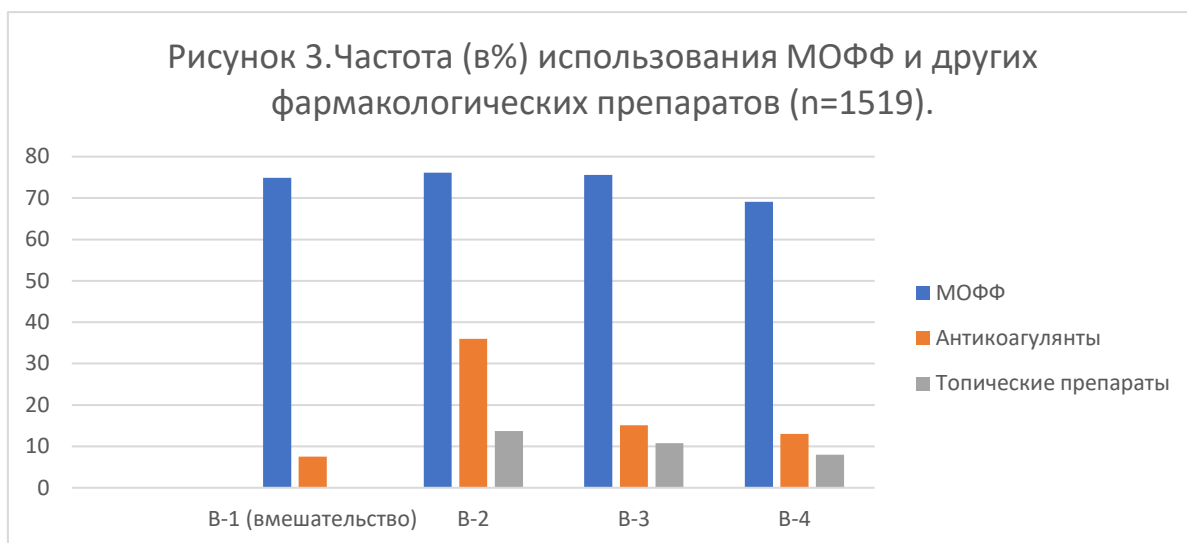
Как следует из данных, представленных на рисунке 1 наиболее часто была использована ЭВЛК (69,3%). РЧК (25,3%) и МСТ (17,9%). применялись значительно реже. Суммарный процент выполненных вмешательств больше 100%, так как в ряде случаев термические методы были дополнены микропенной склеротерапией.

В 42,6% была прооперирована левая, в 46,5% правая, а 10,9% обе нижние конечности.

В результате вмешательства облитерация целевой поверхностной магистральной вены с полным исчезновением патологического рефлюкса на втором, третьем и четвертом визитах была зафиксирована в 87,4%, 87,9% и 87,8% случаев соответственно (Рисунок 2).



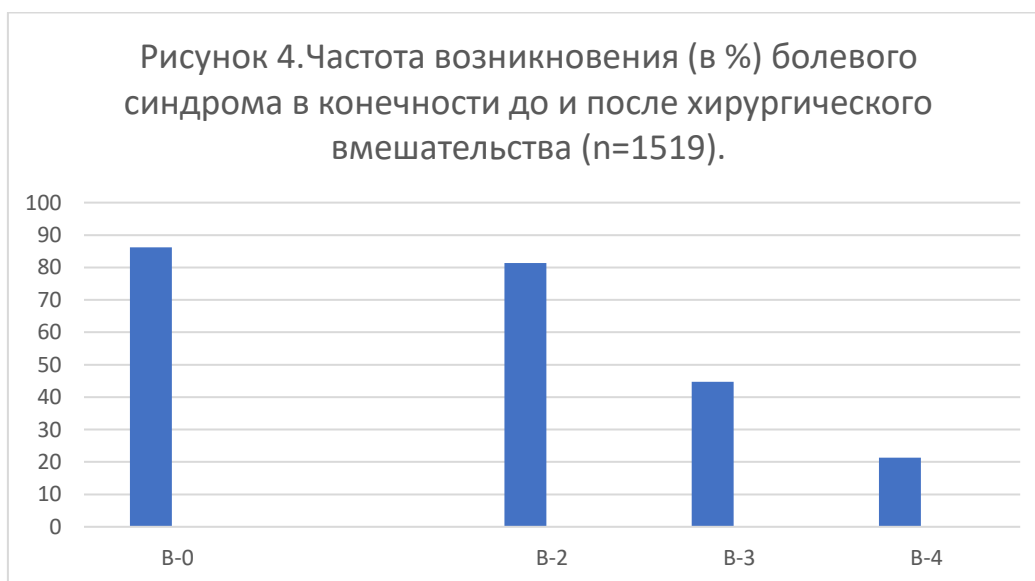
Во время первого визита (В-0) МОФФ (Детралекс) был назначен 79,1% пациентам, комплаентность которых оценивалась при последующих визитах. Наряду с МОФФ больные получали антикоагулянты и топические лекарственные препараты (рисунок 3).



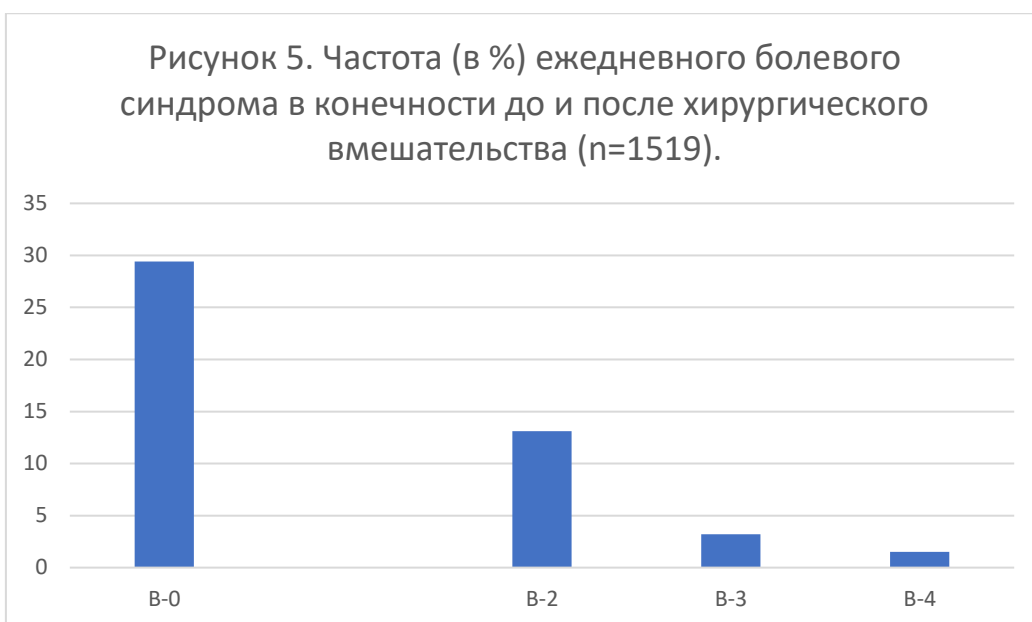
Дополнительно 6 пациентам в послеоперационном периоде профилактически были назначены антибиотики, а одному глюкокортикоид по поводу аллергии на местные препараты.

В соответствии с поставленными задачами была отслежена динамика основных жалоб, с которыми пациенты обратились к врачу.

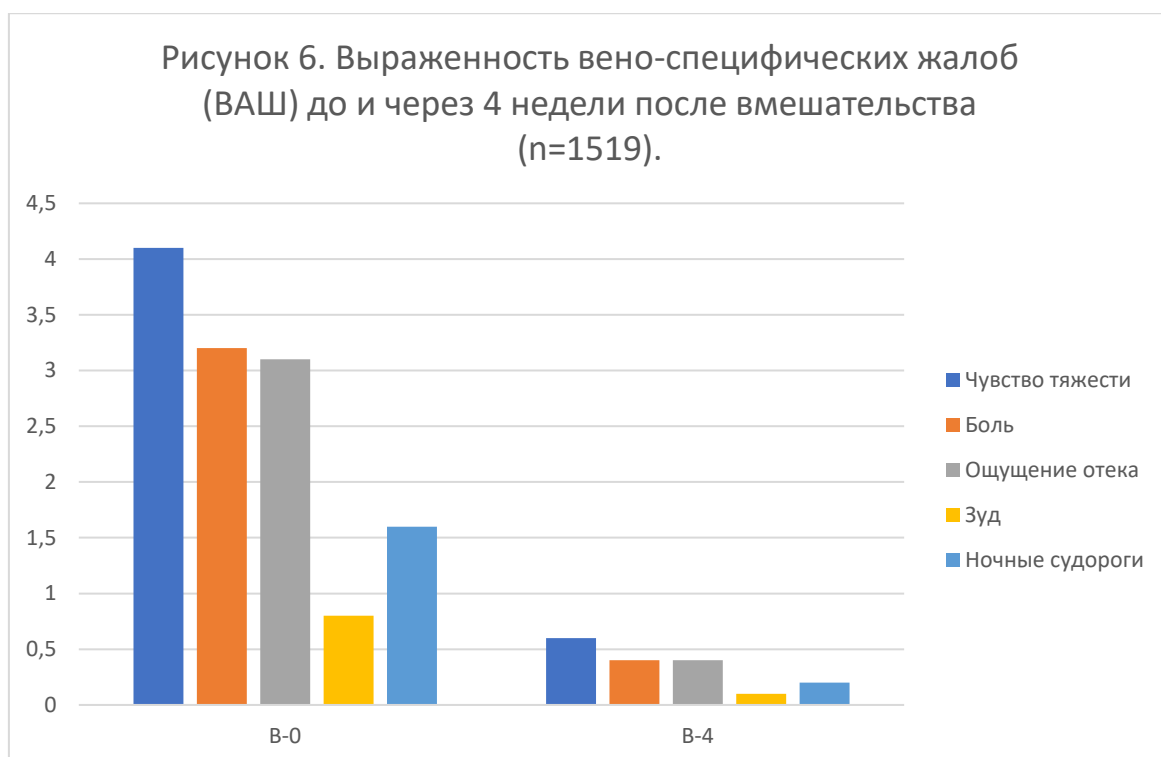
На рисунках 4 и 5 представлены изменения по частоте и регулярности болевого синдрома.



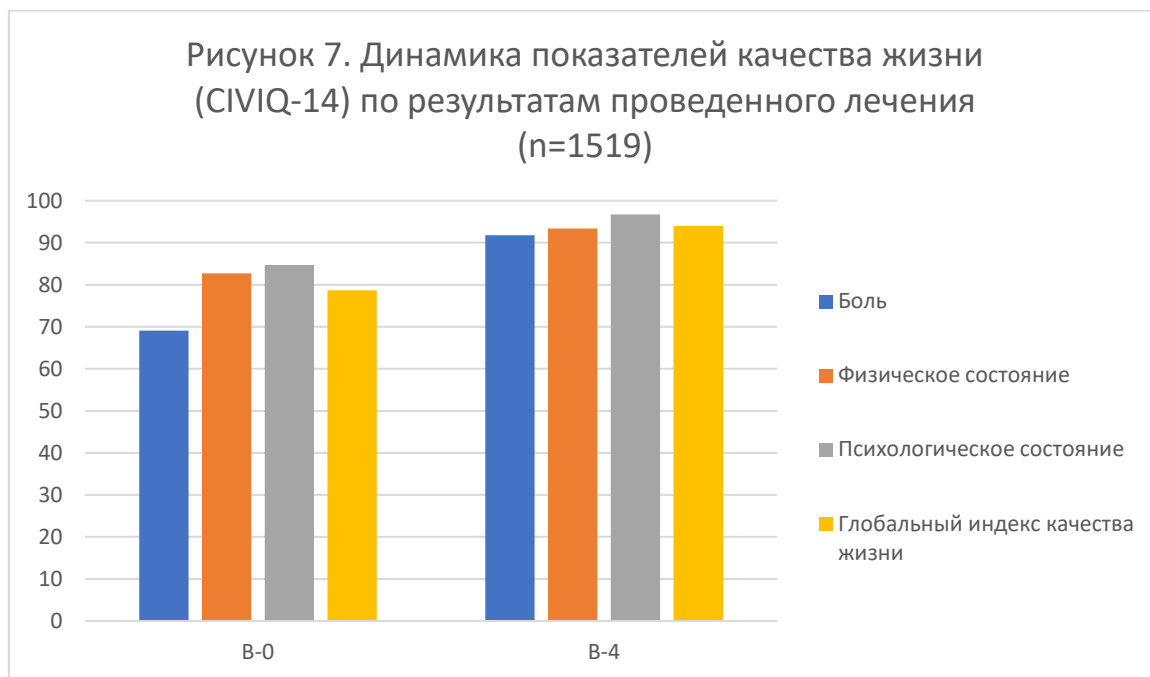
-
-
-



На рисунке 6 представлена динамика оцененных по визуальной аналоговой шкале основных вено-специфических жалоб до хирургического вмешательства и через 4 недели после него. Различия достоверны при $p < 0.001$.



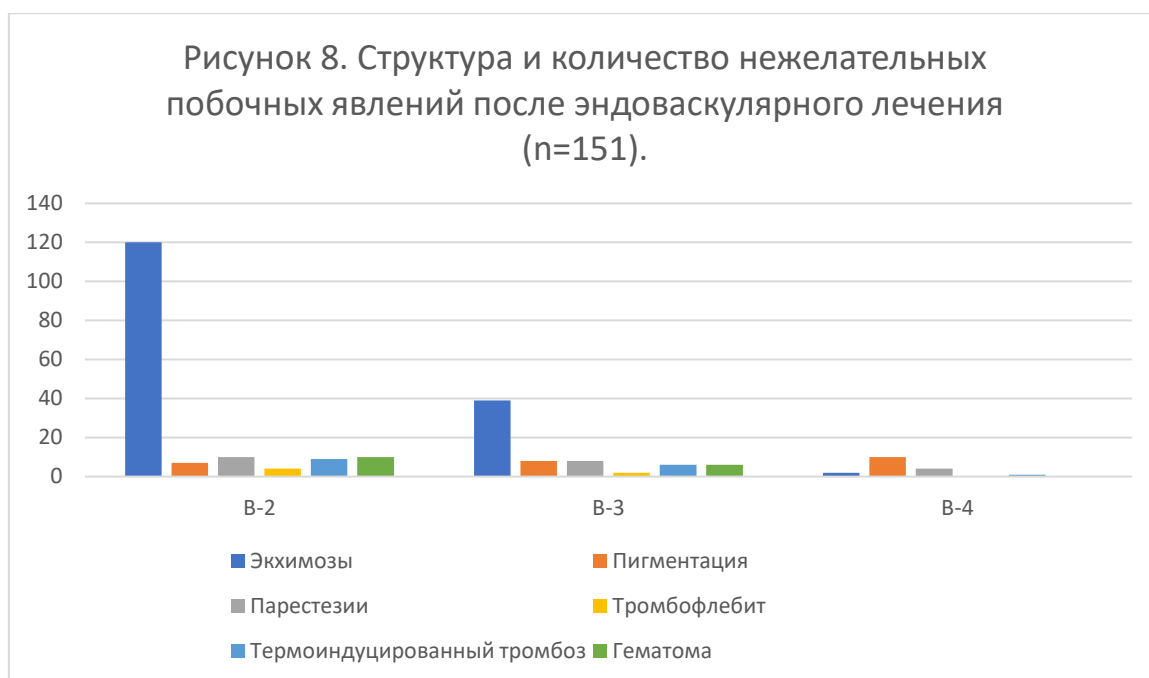
Динамика основных показателей и глобального индекса качества жизни на для наглядности представлена, как «100 - индекс CIVIQ» (рисунок 7). По всем оцениваемым параметрам получено значимое ($p < 0,001$) улучшение показателей КЖ.



Сравнения ожиданий от вмешательства с его реальными результатами согласно опроснику Darval, показали, что в большинстве случаев ожидания оправдались. Даже более того, результаты вмешательства по всем рассматриваемым параметрам (внешний вид, возможность носить разную одежду, возможность выполнять свою работу лучше, улучшение взаимоотношений с окружающими, улучшение социальной активности и отдыха) оказались даже несколько лучше, чем исходные ожидания от вмешательства.

Нежелательные побочные явления после эндоваскулярного вмешательства были отмечены у 151 пациента (9,9%). При этом не было зафиксировано ни одного случая венозных тромбоэмболических осложнений. Что касается термоиндуцированного тромбоза, обнаруженного у 9 пациентов (0,6%), то во всех случаях он относился к 1 классу по классификации Kavnik.

Структура и частота нежелательных побочных явлений после эндоваскулярного вмешательства представлена на рисунке 8.

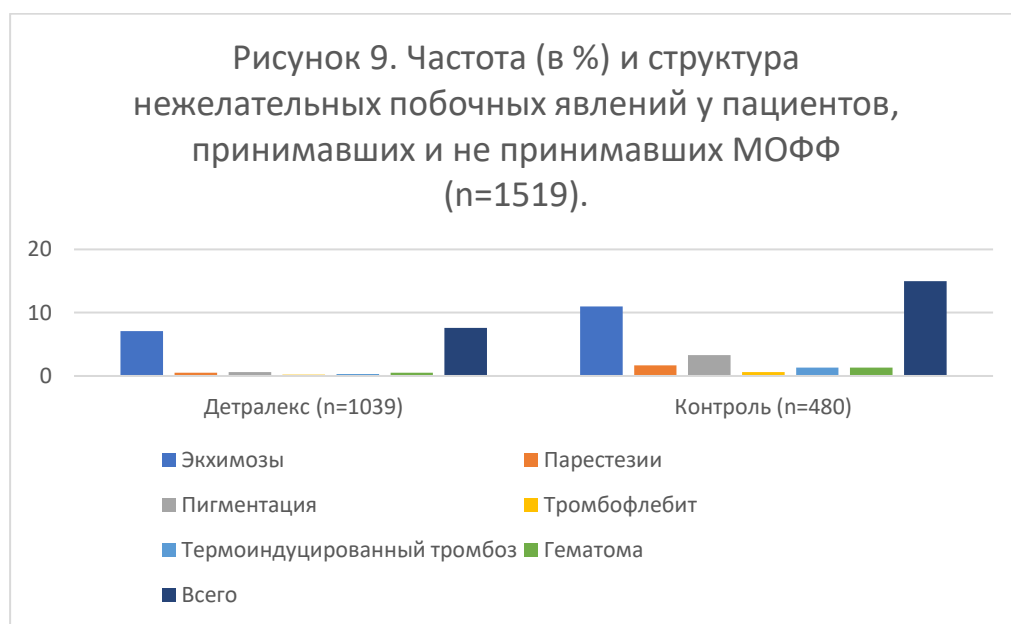


Основной задачей данного исследования была оценка влияния приема МОФФ (Детралекс) на частоту нежелательных побочных явлений, связанных с эндоваскулярным вмешательством. Для ее решения все пациенты были разбиты на две группы. В первую, вошло 1039 больных, принимавших детралекс в течении всего периода наблюдения. Вторую- составили 480 респондентов, не получавших флеботропный препарат.

Частота и структура нежелательных побочных явлений представлены в таблице 3 и на рисунке 9.

Таблица 3. Частота нежелательных побочных явлений у пациентов, принимавших и не принимавших МОФФ.

Нежелательное побочное явление	Пациенты, принимавшие МОФФ (n=1039)	Пациенты, не принимавшие МОФФ (n=480)	Статистика (p)
Экхимозы	74 (7,1%)	53(11,0%)	0,01
Гематома	5 (0,5%)	6(1,3%)	0,1
Парестезия	5(0,5%)	8(1,7%)	0,02
Тромбофлебит	2(0,2%)	3(0,6)	0,2
Пигментация	6(0,6%)	16(3,3%)	0,001
Термоиндуцированный тромбоз	3(0,3%)	6(1,3%)	0,02
ВСЕГО	79 (7,6%)	72 (15,0%)	0,001



Как следует из данных, представленных в таблице 3 и на рисунке 9 у пациентов, получавших МОФФ, частота всех учитываемых нежелательных побочных явлений была ниже, чем в контрольной группе.

В ходе исследования не было зафиксировано серьезных НПЯ, связанных с назначением МОФФ. Лишь в одном случае был назначен глюкокортикостероид по поводу кожной аллергической реакции, развившейся в ответ на не указанный в индивидуальной регистрационной карте пациента местный лекарственный препарат.

Обсуждение

Эндовазальные термоабляционные вмешательства и микропенная клеротерапия, несмотря на малую травматичность, сопровождаются различными нежелательными побочными явлениями. Возникновение последних связано, как с техническими погрешностями, так и со спецификой воздействием на стенку целевой вены высокой температуры или склерозирующего препарата в более агрессивной микропенной форме. К ятрогенным НПЯ можно отнести образование гематом и, с некоторыми оговорками, развитие термоиндуцированного тромбоза. Что касается таких НПЯ, как экхимозы, тромбофлебит и пигментация, то их развитие, как раз, и обусловлено термическим или химическим воздействием, преводящем к разрушению эндотелия, денатурации коллагена и активации внутреннего пути свертывания крови. Очевидно, что любая альтерация сосуда, независимо от ее генеза, сопровождается кровоизлиянием (экхимозами),

тромбообразованием и воспалением. В результате этих процессов формируется посттравматический гемосидероз паравазальных тканей и кожи, известный как гиперпигментация.

В настоящее время имеется серьезная доказательная база того, что МОФФ *in vitro* и *in vivo* повышает толерантность к механическому и химическому повреждению венозной стенки, а также уменьшает ее ответную воспалительную реакцию, подавляя экспрессию различных провоспалительных агентов. Например, при склеротерапии периоперационное назначение МОФФ приводило к местному снижению уровней интерлейкинов, гистамина, фактора некроза опухоли и сосудистого эндотелиального фактора роста [15,16]. Кроме того, отмечено уменьшение паравазальной реакции и отека, развивающегося в ответ на повреждение эндотелия склерозирующими препаратами [17].

То есть, зафиксированное в данном исследовании значимое снижение частоты эхимозов, тромбозов и пигментации на фоне приема МОФФ логично согласуется с известными механизмами действия препарата.

Что касается развития парестезий после ЭВЛК и РЧК, то причина данного НПЯ может быть двоякой. С одной стороны, парестезии могут быть обусловлены термическим повреждением паравазальных чувствительных нервных волокон в результате недостаточной туменесценции или в случае использования агрессивных температурных режимов. С другой стороны не следует забывать С-ноцицептивный механизм, когда чувствительные паравазальные рецепторы раздражаются медиаторами воспаления, такими как гистамин и брадикинин, появляющимися в зоне любого сосудистого повреждения, а сами нервные волокна вовлекаются в воспалительный процесс или сдавливаются в отечных тканях. Очевидно, что подавление синтеза гистамина и брадикинина, уменьшение паравазального отека и воспаления на фоне приема МОФФ должно снизить частоту и выраженность парестезий, что также было продемонстрировано в данном исследовании.

Подводя окончательный результат, следует отметить, что периоперационное применение МОФФ позволило значимо ($p < 0.001$), почти в два раза сократить процент типичных нежелательных побочных явлений после эндоваскулярного хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей.

Заключение:

Результате национальной многоцентровой наблюдательной программы Vein Act Prolonged-C2 свидетельствуют, что периоперационный прием МОФФ в суточной дозе 1000 мг значимо снижает частоту основных нежелательных побочных явлений, возникающих после эндоваскулярного хирургического лечения варикозной болезни вен нижних

конечностей. Полученные данные позволяют рекомендовать рутинное периоперационное назначение МОФФ такой категории пациентов в реальной клинической практике.

Литература

1. Rabe E., Guex JJ., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F.; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol.* 2012; 31(2):105-115.
2. Wittens C., A.H. Davies A., Bækgaard N., et al. Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 49:678-737.
3. Guidelines of the American Venous Forum. Handbook of venous and lymphatic disorders (4th edition). edited by P. Gloviczki, 2017
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018; 3:146-240
5. Anwar M.A., Lane T.R.A., Davies A.H, Franklin I.J. Complications of radiofrequency ablation of varicose veins. *Phlebology* 2012;27 Suppl 1:34–39.
6. Dexter D., Kabnick L., Berland T, et al. Complications of endovenous lasers. *Phlebology* 2012;27 Suppl 1:40–45.
7. Veverkova L, Kalac J, Jedlicka V, et al. Analysis of surgical procedures on the vena saphena magna in the Czech Republic and an effect of Detralex during its stripping. *Rozhl Chir.* 2005;84: 410-412.
8. Veverkova L., Jedlicka V., Wechsler J., Kalac 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. *Phlebolympology.* 2006; 13 (4): 195-201.
9. Савельев В.С., Покровский А.В., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. и др. Проведение оперативного вмешательства при варикозной болезни "под прикрытием

- микронизированного диосмина". *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007; 13 (2): 47-55.
10. Saveljev V., Pokrovsky A., Kirienko A., Bogachev V., I. Zolotuchin, S.Sapelkin. Striping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology*. 2008; 15(2): 43-51.
 11. 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(4): 182-187.
 12. Bogachev V.Yu., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Sheokyan A.O. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from the DECISION study. *Phlebology*. 2013; 20(4): 181-187.
 13. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Детралекс-флебосклерозирующее лечение. Результаты национальной многоцентровой наблюдательной программы Vein Act Prolonged-C1. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24(1):102-105.
 14. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program Vein Act Prologed-C1. *Adv Ther*. 2018; 35(7):1001-1008.
 15. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Лобанов В.Н., Аркадан Н.Р., Ермак М.Ю. Аджьювантная флеботропная терапия и ее влияние на провоспалительный ответ после склеротерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; 22(4):90-95.
 16. Bogachev V.Yu., 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(1):71-78.

17. de Souza M., Cyrino F., Mayall M., Virgini-Magalha C., Sicuro F., de Carvalho J-J., Verbeuren T., Bouskela E. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF*, Daflon 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology* 2016; 31(1): 50–56.

Конфликт интересов: наблюдательная программа Vein Act Prolonged - C2 реализована при поддержке фармацевтической группы Сервье, которая не оказывала влияние на конечные результаты исследования.