

Vývoj doporučení pro použití venofarmak v léčbě chronického žilního onemocnění – kde je jejich místo a kde jsou slabiny

Dalibor Musil

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a LF Ostravské univerzity

Článek podává přehled vývoje doporučení pro indikace venofarmak k ovlivnění symptomů a známek spojených s chronickým žilním onemocněním (CHŽO). Venofarmaka mohou být prospěšná u pacientů se subjektivními potížemi a/nebo otoky dolních končetin, po operacích varixů, při chronické žilní insuficienci nebo při poruchách mikrocirkulace. Nejsou indikována u asymptomatických pacientů ani v prevenci vzniku a rozvoje varixů. Při výběru preparátu by měla být dána přednost přípravkům, jejichž účinek byl prokázán klinickými studiemi.

Klíčová slova: venofarmaka, pentoxyfilin, sulodexid, randomizované kontrolované studie, stupeň doporučení, třída důkazů, GRADE, symptomatická léčba.

Development of recommendations for the use of venoactive drugs in the treatment of chronic venous disease – where they are effective and where they are not

The article provides an overview of the development of recommendations for indications of venoactive drugs for treating symptoms and signs associated with chronic venous disease (CVD). Venoactive drugs may be beneficial in patients with subjective problems and/or swelling of the lower limbs, after surgery for varicose veins, in chronic venous insufficiency or in microcirculatory disorders. They are not indicated in asymptomatic patients with CVD, in the prevention of varicose veins or to prevent their progression. Drugs with proven efficacy in clinical trials should be preferred.

Key words: venoactive drugs, pentoxifylline, sulodexide, randomized controlled trials, strength of recommendation, level of evidence, GRADE, symptomatic treatment.

Úvod

Venofarmaka (venotonika, flebotonika) jsou přírodní, okrajově také syntetické látky, které působí různými mechanismy na žilní stěnu, kapiláry, erytrocyty, lymfatické cévy a ovlivňují tak krevní návrat a lymfatickou drenáž. Většinou se jedná o bioflavonoidy (flavonoidy, vitamin P), obsažené hlavně ve víně, kakau, čokoládě, citrusech a bobůvkách, nebo o escin z plodů kaštanu koňského (Tab. 1). Na rozdíl od České republiky je v mnoha zemích na venofarmaka nahlíženo jako na doplněk stravy.

Venofarmaka mohou být prospěšná u pacientů s chronickým žilním onemocněním (CHŽO) provázeným subjektivními potížemi a/nebo otoky dolních končetin (DK), po operacích varixů, při chronické žilní

insuficienci nebo při poruchách mikrocirkulace. Nejsou indikována u asymptomatických pacientů s varixy a rozhodně nejsou prevencí vzniku ani rozvoje varixů. Při výběru preparátu by měla být dána přednost přípravkům, jejichž účinek byl prokázán na základě klinických studií. O účincích venofarmak se však často pochybuje, jsou považována za placebo a je jim vyčítán nedostatek kvalitních klinických studií (1). Pojďme se proto podívat, jak se vyvíjela a o co se opírají současná světová doporučení pro používání těchto léčiv v klinické praxi.

Na začátku byla metaanalýza

Účinnost a bezpečnost venofarmak při ovlivňování žilních symptomů a otoků byla zkoumána řadou malých klinických studií s omezenou

Tab. 1. Přehled používaných venofarmak a mechanismů jejich působení

Přírodní venofarmaka		
	Účinná látka (preparát)	Mechanismus působení
Bioflavonoidy (flavonoidy neboli vitamin P) – přírodní látky obsažené ve víně, kakau, čokoládě, borůvkách, citrusech	Diosminum micronisatum 500–1000 mg (Detralex, Diosmin, Diozen, Flebazol, Osmigen)	Ovlivnění žilního tonu prostřednictvím noradrenalinu Snížení exprese buněčných adhezivních molekul na neutrofilech a monocytech Protizánětlivé antioxidační působení vychytáváním volných O ₂ radikálů Snížení kapilární propustnosti Snížení plazmatických hladin VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), plazmatické hladiny VEGF jsou objektivním ukazatelem léčby Zlepšení lymfatické drenáže Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
	Troxerutin 300 mg (Cilkanol, Ginkor Fort)	Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
	Oxerutin 300 mg (Venoruton)	Ovlivnění žilního tonu prostřednictvím noradrenalinu
	Rutosid vzniká chemickou modifikací přírodního rutinu 20–150 mg (Ascorutin, Cyclo 3 Fort)	Protizánětlivé antioxidační působení vychytáváním volných O ₂ radikálů
	Heptaminol 300 mg (Ginkor Fort)	Mírná periferní vazokonstrikce a snížení refluxu v síti kožních mikrovenul
Steroidní saponiny obsažené v kořenech a oddencích listnatce pichlavého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	Ruscogeniny 150 mg (rusci extractum siccum) (Cyclo 3 Fort)	Ovlivnění žilního tonu agonismem žilních alfa1-adrenergických receptorů Snížení kapilární propustnosti Zlepšení lymfatické drenáže Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
Escin (alfa-benzopyron) z plodů jírovce maďalu neboli kaštanu koňského/jedlého (<i>Aesculus hippocastanum</i>)	Escin alfa 20 mg (Aescin, Reparil)	Protizánětlivé antioxidační působení vychytáváním volných O ₂ radikálů
	Tribenosid 400 mg (Glyvenol)	Snížení kapilární propustnosti Mírná periferní vazokonstrikce a snížení refluxu v síti kožních mikrovenul
Syntetická venofarmaka		
Kalcium dobesilát	Calcium dobesilát 40 mg (Dobexil H + Lidocain) Calcium dobesilát 250–500 mg (Dobica, Doxium)	Ovlivnění žilního tonu prostřednictvím noradrenalinu Snížení kapilární propustnosti Zlepšení lymfatické drenáže Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
Benzaron, naftazol	Nejsou dostupná data	

výpovědní hodnotou. Jejich výsledky však lze dobře a objektivně kombinovat se systematickými přehledy a metaanalýzami, které představují účinné nástroje zvyšující význam a přínos původně malých souborů dat. Celkové závěry o účinku venofarmak se proto opírají více o metaanalýzy, přehledy a konsenzus než o jednotlivé velké randomizované kontrolované studie (RCT, randomized controlled trial), kterých je zde velký nedostatek.

Jedním z prvních pokusů o tento způsob hodnocení byl v roce 2005 přehled a metaanalýza údajů 59 RCT z Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochranova databáze) týkajících se několika nejužívanějších venofarmak (2). Z vytipovaných RCT bylo pro konečné hodnocení vybráno 44 RCT vhodného uspořádání a kvality – 23 RCT s rutosidy, 10 s MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce) a 6 používajících kalcium dobesilát. Studie sledovaly objektivní známky (otoky, trofické kožní změny) a symptomy (bolest, tíha, křeče, neklidné nohy, pocit oteklých DK). Při souhrnném hodnocení venofarmak byla prokázána jejich účinnost ve všech sledovaných parametrech kromě svědění a žilních vředů. Ve srovnání s placebem byla léčba venofarmaky u CHŽO významně účinnější u žilní bolesti (63 % versus 37 %; $p < 0,00001$), tíhy v DK (60 % versus 33 %; $p < 0,00001$), pocitu oteklých DK (63 % versus 38 %; $p < 0,00001$), křečí (68 % versus 45 %; $p = 0,003$) a neklidných DK (46 % versus 33 %; $p < 0,006$). Výskyt nežádoucích účinků se přitom nelišil od placeba. Určitým nedostatkem

bylo relativně krátké sledování pacientů. Při odděleném hodnocení jednotlivých venofarmak prokázaly kalcium dobesilát, MPFF a rutosidy významný léčebný vliv na otoky a žilní symptomy. Nežádoucí účinky se od placeba opět nelišily.

Uvedení stupňů doporučení pro klinické použití venofarmak (Siena, červen 2005)

V roce 2005 byl publikován první ucelený mezinárodní konsenzus hodnotící účinnost, bezpečnost a úlohu venofarmak v léčbě CHŽO panelem 14 expertů z různých zemí, ve kterých se tyto léky/doplňky stravy běžně používaly (3).

Venofarmaka byla zařazena do jedné ze tří úrovní doporučení podle stupně/kvality důkazů (A, B, C), s návrhem, aby k úlevě od symptomů a známek CHŽO ve všech klinických třídách (C₀₅–C₆₅) byly přednostně předepisovány preparáty s nejlépe doloženou účinností ve stupních A a B:

- Stupeň A – RCT na velkých souborech; metaanalýzy kombinující homogenní výsledky (MPFF, kalcium dobesilát, hydroxyethyl-rutosidy = oxerutiny nebo oxyrutiny).
- Stupeň B – RCT na malých souborech; pouze jedna RCT (extrakt ze semen kaštanu koňského).
- Stupeň C – jiné, hůře uspořádané RCT nebo nerandomizované kontrolované studie (ostatní venofarmaka).

Mezinárodní konsenzus z roku 2005 byl doplněn v roce 2008, kdy se doporučení pro klinické použití venofarmak nezměnila. Venofarmaka s kvalitou důkazů na stupních A a B zůstala nadále léky první linie v léčbě všech klinických stadií CHŽO, ale v pokročilejších fázích onemocnění měla být farmakoterapie podpořena kompresí, sklerotizací, klasickou nebo endovenózní chirurgií. Současná kombinace několika venofarmak byla vyhodnocena jako nevhodná a pro léčbu nepřínosná. Mezi nejčastější nežádoucí účinky byly zařazeny dyspepsie, kožní vyrážka, bolesti hlavy, závratě a nespavost.

Důležitou součástí doplnění z roku 2008 bylo hodnocení venofarmak s ohledem na nejtěžší klinické stadium CHŽO, na léčbu floridního žilního bércového vředu (C_6).

Metaanalýza 5 RCT studií se 723 pacienty, ve kterých byla perorální MPFF doplňkovou léčbou ke kompresi a lokálnímu ošetřování vředu, prokázala ve srovnání s placebem urychlené hojení, zejména rozsáhlejších bércových defektů (RRR = 40 %; CI = 6–87 % u vředů velikosti 5–10 cm²) a dlouhotrvajících vředů (RRR = 44 %; CI = 6–97 % u vředů trvajících 6–12 měsíců). Šance vyhojit vřed byla ve skupině s MPFF o 32 % větší ve srovnání s placebem (RRR = 32 %; CI = 3–70 %), přitom rozdíl v hojení byl patrný od 2. měsíce. Primárním výstupem bylo kompletní vyhojení vředu během 6 měsíců (4).

Přestože pentoxyfilin není řazen mezi venofarmaka, přehled 12 studií z Cochranovy databáze v roce 2012 dokumentoval jeho účinnost v léčbě bércového vředu, jak v kombinaci s kompresí (RR = 2,2; 95 % CI = 1,5–3,4), tak bez komprese (RR = 1,6; 95 % CI = 1,1–2,1) (5).

Dalším nevenofarmakem, které bylo úspěšně vyzkoušené v léčbě žilních bércových vředů, byl glykosaminoglykan sulodexid (80 % heparin, 20 % dermatan sulfát). K symptomatické léčbě CHŽO není indikován, protože chybí RCT. Metaanalýza 3 RCT z Cochranovy databáze, která zahrnuje 438 pacientů s žilním bércovým vředem léčených sulodexidem a kompresí, nebo pouze kompresí, prokázala pozitivní vliv sulodexidu (RR = 1,66; 95 % CI = 1,30–2,12). Kompletně vyhojených vředů bylo se sulodexidem o 49,4 % více. Soubor pacientů byl sice homogenní, ale kompletně zaslepená byla pouze jedna studie. Výskyt nežádoucích účinků se nelišil od kontrolní skupiny (4,4 % vs. 3,1 %) (6).

S obdobným závěrem skončila také metaanalýza 4 RCT (482 pacientů) srovnávajících sulodexid a kompresi s placebem nebo se samotnou kompresí při hojení bércových vředů (RR = 1,70; 95 % CI = 1,33–2,17). Počet osob, které je nutné léčit (NNT), aby se zcela zhojil jeden bércový vřed, dosáhl slušnou průměrnou hodnotu 5,1 (95 % CI = 3,6–9,0) (7). Sulodexid tedy spolu s pentoxyfylinem získaly pro urychlení hojení žilních bércových vředů vysokou kvalitu důkazů (podle systému GRADE stupeň A, viz níže).

Do hry vstupuje systém GRADE

V roce 2011 byl navržen předběžný soubor doporučení pro použití venofarmak na základě systému GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – transparentní rámec pro vývoj a prezentaci souhrnů důkazů, který poskytuje systematický přístup k vytváření doporučení pro klinickou praxi). Původní tři stupně kvality důkazů a současně úrovně doporučení (A, B, C) v léčbě symptomů a známek CHŽO z roku 2005 od sebe oddělil a vytvořil tři stupně doporučení pro léčbu (1 – silný,

2 – slabý, 3 – žádný) a tři stupně kvality důkazů pro tato doporučení (A – vysoký, B – střední, C – nízký) (8).

Systém GRADE připouští důkazy střední a vysoké kvality nejenom z RTC, ale také z observačních studií. Důkazy účinnosti v léčbě žilních symptomů a otoků vycházely z relativně malého počtu prací, podpořených u MPFF a rutosidu metaanalýzou a u MPFF velkou observační, nezaslepenou, prospektivní studií RELIEF na velkém vzorku 5 052 pacientů s CHŽO st. C_0 – C_4 ve 23 zemích (9). Tato velká skupina byla rozdělena na pacienty s ultrazvukově prokázaným a neprokázaným žilním refluxem. U všech pacientů byly hodnoceny žilní symptomy (bolest DK na vizuální analogové škále), otok měřením obvodu končetiny, změny klinické CEAP klasifikace a kvalita života (QoL). V obou skupinách (s UZ prokázaným a neprokázaným žilním refluxem) došlo již po 2 měsících a dále po 4 a 6 měsících k významnému nebo velmi významnému zlepšení ve všech hodnocených parametrech. Signifikantně poklesl počet pacientů ve třídách C_3 a C_4 a narostl počet pacientů ve třídách C_0 – C_2 (těžko si ovšem lze představit, že pacientům v klinickém stadiu C_4 po několikaměsíční léčbě venofarmaky zcela zmizely kožní trofické defekty). Léčba byla i při dlouhodobém podávání bezpečná.

Všechna tato pozorování se stala základem prvního doporučení pro použití venofarmak u CHŽO podle systému GRADE z roku 2011:

- MPFF a rutosidy – 1 B pro žilní symptomy a otoky (silné doporučení založené na střední kvalitě důkazů).
- MPFF – 1 B jako adjuvantní léčba aktivního bércového vředu.
- Kalcium dobesilát – 2 B (vzácně může být léčba příčinou agranulocytózy, proto slabé doporučení se střední kvalitou důkazů). Agranulocytóza ve vztahu k léčbě syntetickým venofarmakem kalcium dobesilátem byla referována v kazuistikách z 90. let (10). U přírodních venofarmak nebyly popsány žádné závažné komplikace.
- *Ruscus aculeatus*, escin z plodů kaštanu koňského – 2C (slabé doporučení založené na nízké kvalitě důkazů).

Přehodnocením dostupných údajů žádné z venofarmak nesplnilo v systému GRADE podmínky pro vysoký stupeň důkazů A. Nebylo jasné, ve kterém klinickém stadiu CHŽO pacienti nejvíc profitují z léčby venofarmaky. Předpokládalo se však, že zřejmě ve všech sedmi stadiích.

Pro větší zohlednění bezpečnosti a účinnosti venofarmak byl soubor doporučení aktualizován v roce 2014. Systém GRADE byl ponechán v platnosti, stará doporučení modifikována na základě nových dat a původní data byla přehodnocena s cílem lépe odlišit jednotlivá venofarmaka.

Nové informace přinesla metaanalýza sledující vliv MPFF, rutosidu a ruscogeninu (extrakt z *Ruscus aculeatus*) na žilní otok hodnocený podle obvodu kolem kotníků (11). Všechna venofarmaka měla větší účinek než placebo. Signifikanční rozdíl byl ve všech sledovaných případech prokázán u MPFF, rutosidu a extraktu z *Ruscus aculeatus* ($p < 0,0001$). MPFF byla významně lepší ve srovnání s rutosidem a *Ruscus aculeatus*, mezi rutosidem a *Ruscus aculeatus* nebyl zjištěn rozdíl. Další malá, nezaslepená studie u 65 žen s CHŽO ve třídě $C2S$ a $C3S$ léčených Cyclo-3-Fort (*Ruscus aculeatus*, hesperidin, kyselina askorbová) prokázala objektivní zlepšení pletyzmografického nálezu

Tab. 2. Venofarmakologická léčba chronického žilního onemocnění dolních končetin podle Doporučených postupů založených na vědeckých důkazech. Efekt na jednotlivé symptomy a kvalitu života (QoL) podle systému GRADE (17)

Symptomy	MPFF	Ruscus + HMC + AA	Oxerutiny	HSCE	Kalcium dobesilát
Bolest	A	A	B	A	B
Tíha	A	A	B		A
Pocit otoku	A	A			
Funkční diskomfort	A				B
Únava končetin	NS	B			
Křeče	B	B/C	B		
Parestézie	B/C	A			B
Pocit pálení	B/C	NS			
Svědění		B/C		A	
Pocit napětí	NS				
Pocit neklidných nohou	NS				
Zarudnutí nohou	B				
Kožní změny	A				
Obvod kotníku	B	A	NS	A	
Objem chodidla nebo dolní končetiny	NS	A	NS	A	A
Kvalita života (QoL)	A				NS

Vysvětlivky:

Ruscus + HMC+AA: *Ruscus aculeatus*, hesperidin metylchalcon, kyselina askorbová

MPFF: Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

HCSE: Extrakty semene koňského kaštanu

Systém Grade: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

NS: not significant

QoL: Kvalita života

Kvalita důkazů:

A = 2 velké randomizované studie nebo 1 metaanalýza s homogenními vstupy

B = 1 menší randomizovaná studie, studie s malými počty nemocných

C = jiná kontrolovaná studie nebo nerandomizované studie nebo observační studie

(čas zpětného žilního plnění se prodloužil o 26 %, $p < 0,0001$), se kterým velmi dobře koreloval také ústup žilních symptomů (≥ 30 %, $p = 0,04$) (12).

Velká pozornost byla věnována kalcium dobesilátu. Vliv tohoto syntetického venofarmaka na žilní otoky a symptomy byl studován čtyřmi RCT. 3 RCT (256, 253 a 49 pacientů) zjistily signifikantní zmenšení objemu a obvodu dolní třetiny bérce ($p < 0,0002$; $p = 0,011$; $p < 0,05$). Ve 2 RCT došlo také ke zlepšení žilních symptomů u významné části probandů (13, 14, 15). Naopak jiná RCT s 509 pacienty s CHŽO klinického stadia C_1 – C_6 neprokázala po 3 měsících léčby žádný signifikantní rozdíl v kvalitě života (dosažené skóre 37,8 u kalcium dobesilátu a 38,2 u placeba), ve výskytu otoků a žilních symptomů mezi kalcium dobesilátem a placebem (16).

Výsledkem aktualizace z roku 2014 bylo upravené doporučení indikace venofarmak k ovlivnění symptomů a známek spojených s CHŽO klinického stadia C_0 – C_6 :

- MPFF – 1 B pro žilní symptomy a otoky (silné doporučení založené na střední kvalitě důkazů).
- Ostatní venofarmaka – 2 B (slabé doporučení založené na střední kvalitě důkazů – rutosid, extrakt z listů červené vinné révy *Vitis vinifera*, kalcium dobesilát, escin z plodů kaštanu koňského *Aesculus hippocastanum*, extrakt z listnatce pichlavého *Ruscus aculeatus*) nebo 2C (slabé doporučení založené na nízké kvalitě důkazů – *Ginkgo biloba*, nemikronizovaný nebo syntetický diosmin).

- Indikaci pro léčbu (hojení) primárního, žilního bércevého vředu (st. C_6) byla z venofarmak přiznána pouze MPFF na úrovni 1 B s poznámkou „jako doplněk ke kompresní a lokální léčbě“. Tedy beze změny proti doporučením z roku 2011.

V roce 2018 publikovaná aktualizace doporučení z roku 2014 upřesňuje u jednotlivých venofarmak kvalitu důkazů o jejich účinku na jednotlivé symptomy a známky CHŽO. Pro běžnou klinickou praxi je však pouze důležité, že stupně doporučení pro všechna venofarmaka ponechává v platnosti (17) (Tab. 2).

Závěr

Ve všech doporučeních jsou venofarmaka indikována k symptomatické léčbě CHŽO a ke zmírnění otoků. Nepředstavují kauzální léčbu tohoto onemocnění a nejsou ani prevencí vzniku či progresu varixů nebo žilního bércevého vředu.

Jak je uvedeno v dokumentu SYM Vein (18), pokud se týká vlastního ovlivňování žilních symptomů (subjektivních pocitů), nelze se spoléhat na schopnost pacienta je vždy správně pojmenovat a vyhodnotit. Pocity jsou vyjadřovány různě, s odlišnou intenzitou a jednotlivci jimi mohou mínit různé věci. Kromě toho slova popisující symptomy jsou ovlivněna kulturními a jazykovými zkušenostmi. Z těchto důvodů musí lékař interpretovat anamnézu s velkou opatrností a erudicí. Ze stejných důvodů mohou být vědecké důkazy o působení venofarmak na

Inzerce Pierre Fabre

jednotlivé symptomy získávány pouze z randomizovaných, placebem kontrolovaných, zaslepených studií.

Většinou neznáme přesnou etiologii jednotlivých symptomů, i když víme, že iniciálními patofyziologickými mechanismy jsou žilní hypertenze a chronický zánět. Venofarmaka mohou ovlivnit symptomy na různých místech patofyziologického řetězce (Tab. 1).

Ústřední a jedinečnou roli hrají venofarmaka spolu s kompresí v léčbě časných symptomatických stadií CHŽO. V teplém počasí, kdy se komprese nosí s obtížemi, jsou venofarmaka jedinou dostupnou

alternativou. V každodenní klinické praxi by měly dostat přednost venofarmaka se silným stupněm doporučení.

V pokročilých stádiích symptomatického CHŽO mohou být venofarmaka používána spolu s intervenční léčbou (skleroterapie, klasická nebo endovenózní operace). Několik prací, včetně dvou RCT, prokázalo přínos podávání venofarmak bezprostředně po operaci varixů (19, 20). Pouze v jedné studii nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu pooperační bolesti a rychlosti návratu k denním aktivitám (21).

LITERATURA

1. Roztočil K. Venotonika – komu a která? s. 51 – 53, In: Broulíková A, Bulvas M, Karetová D. Angiologie 2007, trendy soudobé angiologie. Praha: Galen; 2007, 105 s.
2. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM et al. Phlebtonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2005; CD003229.
3. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nikolaies A et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc. 2005;33:309-319.
4. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;30:198-208.
5. Jull AB, Arroll B, Parag W, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD001733.
6. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. Cochrane Database of Systemic Reviews. 2016, issue 6. Art. No: CD010694.
7. Coccheri S, Bignamini AA. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing. Phlebology. 2016;31:366-367.
8. Paserin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary venous disease: rationale, results and unanswered questions. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011; 41: 117-125.
9. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. Angiology. 2002;53:245-256.
10. Zapater P, Horga JF, Garcia A. Risk of drug-induced agranulocytosis: the case of calcium dobesilate. Eur J Clin Pharmacol. 2000;58:767-772.
11. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. Int Angiol. 2012;31:310-315.
12. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M et al. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort). Int Angiol. 2011;30:272-277.
13. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Panier F. Calcium dobesilate in patients suffering from venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Phlebology. 2011;26:162-168.
14. Labs KH, Degisher S, Gamba G et al. Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized double-blind, placebo-controlled trial. Phlebology. 2004;19:123-130.
15. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz CF, 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;59:352-356.
16. Martínez-Zapata MJ, Moreno RM, 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;35:358-365.
17. 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;37:232-254.
18. Perrin M, Eklof B, VAN Rij A et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developer under the auspices of the European Venous Forum. Int Angiol. 2016;35:374-398.
19. De Souza MGC, Cyrino FZ, Mayal M et al. Beneficial effect of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. Phlebology. 2016;31:50-56.
20. Bogachev VY, Boldin BV, Lobanov VN. Benefit of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy. Int Angiol. 2018; 37: 71-78.
21. Mazzaccaro D, Muzzarelli I, Modafferi A et al. Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study. Int Angiol. 2018;37:79-84.