



## ОБЗОР

# Сулодексид при хронических заболеваниях вен: систематический обзор и метаанализ

Angelo A. Bignamini • Jiri Matuska

Получено 20 декабря 2019 г.  
© The Author(s) 2020

## РЕФЕРАТ

**Введение.** Хронические заболевания вен (ХЗВ) — широко распространенные патологические состояния, связанные с дисфункцией клапанов вен, венозной гипертензией и воспалением с участием эндотелия. Сулодексид улучшает заживление венозных трофических язв и часто применяется у пациентов с ХЗВ без язв. В этом обзоре рассматривается эффективность и безопасность сулодексида при разных клинических проявлениях ХЗВ нижних конечностей.

**Методы.** Мы провели поиск информации в базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL и AMED, а также в Центральном Кокрейновском регистре контролируемых исследований и Международной

платформе ВОЗ для регистрации клинических исследований. Кроме того, мы изучили наиболее важные журналы, отчеты конференций и приложения к журналам. Оценили все исследования, в которых изучались эффекты сулодексида у пациентов с ХЗВ на любой стадии, с указанием и без указания конкретных нозологических форм. Терапевтический эффект оценивали по стандартизированной разнице средних значений, разнице средних значений и относительному риску (ОР). Рассчитывали 95 %-е доверительные интервалы (95 % ДИ) и гетерогенности (коэффициенты  $Q$ ,  $\tau$  и  $I^2$ ).

**Результаты.** Мы обнаружили 64 исследования, но только в 23 из них были необходимые данные о 7153 пациентах (средний возраст 55 лет; 68 % женщин). В 13 исследованиях была количественная информация о 1901 пациенте (средний возраст 55,2 года; 65 % женщин). Сулодексид уменьшал выраженность боли, судорог, тяжести в ногах, отека и общий индекс тяжести симптомов, а также уровень медиаторов воспаления у пациентов с ХЗВ. Частота нежелательных явлений (НЯ) при лечении сулодексидом была такой же, как при использовании плацебо или гепарансульфата (ОР 1,31; 95 % ДИ 0,74–2,32;  $I^2 = 0\%$ ; 270 пациентов). Общая частота НЯ при лечении сулодексидом была низкой и составила 3 % (95 % ДИ 1–4 %) у 3656 человек.

---

**Расширенное содержание.** Цифровые дополнения к данной статье находятся по адресу:  
<https://doi.org/10.6084/9.figshare.11590920>.

---

A.A. Bignamini (✉)  
Department of Pharmaceutical Sciences, School of Specialisation in Hospital Pharmacy, University of Milan, Milano, Italy  
e-mail: [angelo@aabignamini.it](mailto:angelo@aabignamini.it)

J. Matúška  
Angiologická Ambulance, Hodonín, Czech Republic

**Заключение.** Сулодексид благоприятно влияет на симптомы и проявления ХЗВ, такие как боль, судороги, тяжесть в ногах и отек, не повышая риск НЯ. Вероятно, сулодексид благоприятно влияет и на течение ХЗВ путем уменьшения уровня провоспалительных хемокинов.

**Ключевые слова.** Хронические заболевания вен, эффективность, метаанализ, безопасность, сулодексид.

### Основные положения

Большинство валидированных подходов к лечению хронических заболеваний вен (ХЗВ) характеризуются относительной инвазивностью, поэтому приемлемы не для всех пациентов. Приверженность к компрессионной терапии обычно низкая.

В этом систематическом обзоре описана эффективность и безопасность сулодексида при основных клинических проявлениях ХЗВ нижних конечностей, по данным обзора литературы и метаанализа.

Сулодексид благоприятно влияет на симптомы и проявления ХЗВ, такие как боль, судороги, тяжесть в ногах и отек, не повышая риск нежелательных явлений. Также можно предположить, что сулодексид благоприятно влияет и на течение ХЗВ путем уменьшения уровня провоспалительных хемокинов.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ), которые на поздней стадии называют также хронической венозной недостаточностью, — многофакторные патологические состояния нижних конечностей, связанные с дисфункцией эндотелия, воспалением, ремоделированием стенки вен, клапанной недостаточностью, венозной гипертензией и рефлюксом [1].

К другим причинам ХЗВ относят венозную окклюзию и неполноценное функционирование мышечного насоса при ожирении и малоподвижности [2]. ХЗВ выявляют у 30–50 % женщин и 10–30 % мужчин европеоидной расы [3] и немного реже у латиноамериканцев, афроамериканцев и азиатов [4].

ХЗВ по этиологии разделяют на врожденные, первичные (не связанные с установленным механизмом венозной дисфункции) [5] и вторичные [6] (вследствие предшествующего события, обычно острого тромбоза глубоких вен или травмы) [2, 7].

Первичные ХЗВ встречаются чаще вторичных, которые составляют примерно 18–28 % ХЗВ нижних конечностей [8]; редко ХЗВ обусловлены врожденными аномалиями [9].

Патогенез первичных ХЗВ неясен. Предполагают, что первичные ХЗВ связаны с генетически детерминированными изменениями компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин и, особенно, протеогликаны (в венозной стенке и клапанах вен). Симптомы и/или проявления заболевания могут возникать при стойком или кратковременном действии факторов риска, вызывающих венозную гипертензию с растяжением вен или их клапанов, таких как длительное стояние, ожирение, беременность, малоподвижный образ жизни и возрастное ослабление икроножных мышц [10, 11].

В недавних исследованиях показано, что венозная гипертензия и стаз в микроциркуляторном русле с изменением напряжения сдвига вызывают повреждение гликокаликса и провоспалительный ответ. Это приводит к привлечению лейкоцитов за счет повышенной экспрессии молекул клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), а также к высвобождению провоспалительных молекул, таких как интерлейкин-6 (IL-6), активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы (ММР-2, ММР-9). Разрушение внеклеточных матриксных белков, в свою очередь, вызывает ремоделирование тканей с нарушением структурной целостности и функции венозной стенки и клапанов вен [1, 12, 13].

Основная причина вторичных ХЗВ — событие, приводящее к венозной гипертензии, чаще всего тромбоз глубоких вен, вызывающее прекращение

кровотока в области тромба и дилатацию вен с замедлением кровотока дистальнее тромба. Процесс организации тромба и его трансформации с последующей реканализацией также сопровождается воспалением. В результате развивается прогрессирующее повреждение вен и клапанная недостаточность [14].

Современная классификация ХЗВ (CEAP) предполагает указание клинических симптомов (C), этиологии (E), анатомического распределения (A) и физиологических изменений (P) [15]. Стандартизованная оценка клинической выраженности и качества жизни используется для оценки течения и исхода заболевания. Наиболее информативна шкала Revised Venous Clinical Severity Score (rVCCS), которая позволяет оценить симптомы (боль), объективные признаки (варикозное расширение вен, венозный отек, пигментация кожи, воспаление, индурация кожи, число трофических язв, длительность язв и их размер) и использование компрессионной терапии [16, 17].

ХЗВ ухудшают качество жизни, особенно из-за боли, нарушения функции и снижения подвижности [2]. Поздние стадии ХЗВ (классы 4–6 CEAP) сопровождаются инвалидизацией и высокими затратами на лечение [18].

Симптомам ХЗВ недавно стали уделять особое внимание. Предметом консенсуса стали такие симптомы, как боль, пульсация, напряжение и тяжесть в ногах, ощущение отека, судороги, зуд, синдром беспокойных ног, покалывание и ощущение жжения [19]. Влияние флеботоников на симптомы описано в Кокрейновском обзоре [20]. Однако благоприятное влияние на симптомы ХЗВ оказывают и другие препараты, включая сулодексид, но обзоры эффективности таких препаратов еще не опубликованы.

## Описание вмешательств

В рекомендациях по лечению ХЗВ описаны хирургические вмешательства, эндовенозная термическая абляция [21], цианоакрилатная облитерация [22], склеротерапия и механическая компрессия. Однако эти вмешательства создают дискомфорт для пациен-

тов, могут ухудшать качество жизни, а их эффективность в значительной мере зависит от квалификации специалиста. Уровень возмещения расходов на лечение в разных странах ограничен, если такое возмещение вообще есть. Приверженность к длительной компрессионной терапии очень слабая [23–27]. Фармакотерапия, напротив, хорошо воспринимается пациентами, легко осуществляется и приверженность к такому лечению часто высокая [28]. Из фармакологических средств особого внимания заслуживает сулодексид в связи с его специфическими характеристиками.

Сулодексид содержит две фракции: быстродвижущуюся фракцию гепарина (80%), которая связывается с антитромбином III, и фракцию дерматансульфата (20%), которая связывается с кофактором II гепарина [29]. В клинических исследованиях показана эффективность сулодексида при лечении/предотвращении заболеваний сосудов, связанных с повышенным риском тромбозов, включая облитерирующие заболевания периферических артерий [30, 31], постинфарктный кардиосклероз [32], рецидивирующий тромбоз глубоких вен [33–35] и посттромботический синдром [36, 37].

В связи с антитромботическим [38], противовоспалительным [11, 39, 40] и антипротеолитическим эффектами [41], а также протективным действием в отношении слоя гликокаликса [42] сулодексид может влиять на патогенез первичных и вторичных проявлений ХЗВ [43, 44]. Так, сулодексид показал благоприятное воздействие при наиболее неприятном проявлении ХЗВ, трофических язвах различного происхождения [45, 46].

## Цели

Этот систематический обзор проведен, чтобы изучить доступную информацию об эффективности сулодексида при разных симптомах ХЗВ нижних конечностей. В статье представлены результаты ранее проведенных исследований и не содержатся данные, полученные в исследованиях на животных и клинических исследованиях, выполненных любым из авторов статьи.

## МЕТОДЫ

### Критерии отбора исследований для этого обзора

Мы включили все сравнительные и несравнительные исследования, в которых оценивали эффективность сулодексида у пациентов с ХЗВ любой стадии. Мы не включали исследования, не отвечающие этим критериям, а также исследования, в которых оценивали исключительно размер и/или частоту заживления трофических язв, уже рассмотренные в других метаанализах [46, 47]. Мы не ограничивали обзор какими-либо языками, журналами, диагностическими критериями, классом CEAP (для исследований, выполненных после достижения консенсуса) или использованной компрессионной терапией. Не было ограничения и применение сопутствующей терапии, т. к. во всех исследованиях с полук количественной оценкой запрещалось использование других вазоактивных препаратов/флеботоников. Единственным исключением было одно открытое непараллельное исследование, в котором сулодексид добавляли к диосмину-гесперидину при лечении венозных трофических язв и не были описаны данные, важные для этого обзора [48].

### Характеристика пациентов

В обзор включали мужчин и женщин старше 18 лет с любым типом ХЗВ независимо от метода диагностики.

### Типы вмешательств

Мы рассматривали все исследования, в которых хотя бы одна группа пациентов получала только пероральный сулодексид или пероральный препарат после вводного периода внутримышечных инъекций в любой дозе при любой длительности терапии.

### Оцениваемые показатели

Мы включали исследования, в которых оценивался хотя бы один из следующих показателей.

1. Симптомы: боль (оцененная по выраженности или описанная по визуальной аналоговой шкале [ВАШ]),

судороги, парестезии, тяжесть в ногах и общий индекс тяжести симптомов.

2. Проявления: отек (оцененный по выраженности или по объему конечности), изменения цвета кожи и температура кожи (оцененные по выраженности).
3. Биохимические маркеры (включая матриксные металлопротеиназы и интерлейкины).
4. Нежелательные явления (НЯ): число пациентов с НЯ независимо от возможной связи с лечением.

### Методы поиска информации

Первоначально мы провели поиск в электронных базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL и AMED, а также в Центральном Кокрейновском регистре контролируемых исследований и Международной платформе ВОЗ для регистрации клинических исследований. Для увеличения чувствительности использовали термины “sulodexide”, “glycosaminoglycan”, “chronic venous disease”, “chronic venous insufficiency” и “vascular disease”. Кроме того, мы провели поиск в ссылках статей в электронном виде и изучили напечатанные потенциально важные журналы, отчеты конференций и приложения к журналам. Поиск в электронных базах данных провели по состоянию на 30 апреля 2019 г.; а полный поиск — на 30 июня 2019 г.

### Сбор и анализ данных

Авторы независимо оценивали исследования по критериям включения в обзор, а при расхождении мнений принимали согласованное решение.

### Извлечение данных

Один автор (ААВ) извлекал данные из отчетов по исследованиям, другой автор (JM) проверял выбранные данные. Полученная информация включала характеристики пациентов, лиц контрольной группы

(если она была), вмешательств и результаты лечения в каждой группе.

### Показатели эффективности терапии

Мы оценивали терапевтический эффект с помощью пакета meta [49] программы R [50]. Дихотомические переменные оценивали путем метаанализа единичных пропорций (функция *metaprop*) для объединения данных несравнительных исследований и путем метаанализа бинарных данных об исходах лечения (*metabin*) для объединения результатов рандомизированных клинических исследований. Непрерывные переменные оценивали аналогично путем метаанализа единичных средних (*metamean*) или метаанализа непрерывных данных об исходах лечения (*metacont*) соответственно. Рассчитывали соответствующие 95 %-е доверительные интервалы (95 % ДИ). Если изменения непрерывной переменной к концу иссле-

дования не были указаны, сравнивали ее исходное и последнее известное значения, допуская корреляцию 0,750 [51]. При необходимости вместо исходных данных использовали стандартизованную разницу средних [52], используя метод Algina и Keselman для оценки дисперсии [53]. Все виды анализа проводили по модели случайных эффектов, если не указано иное. При каждом анализе оценивали гетерогенность данных, поскольку при большой гетерогенности результаты исследований следует интерпретировать с осторожностью.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты поиска

На рис. 1 представлен обзор результатов поиска информации и процесс скрининга.

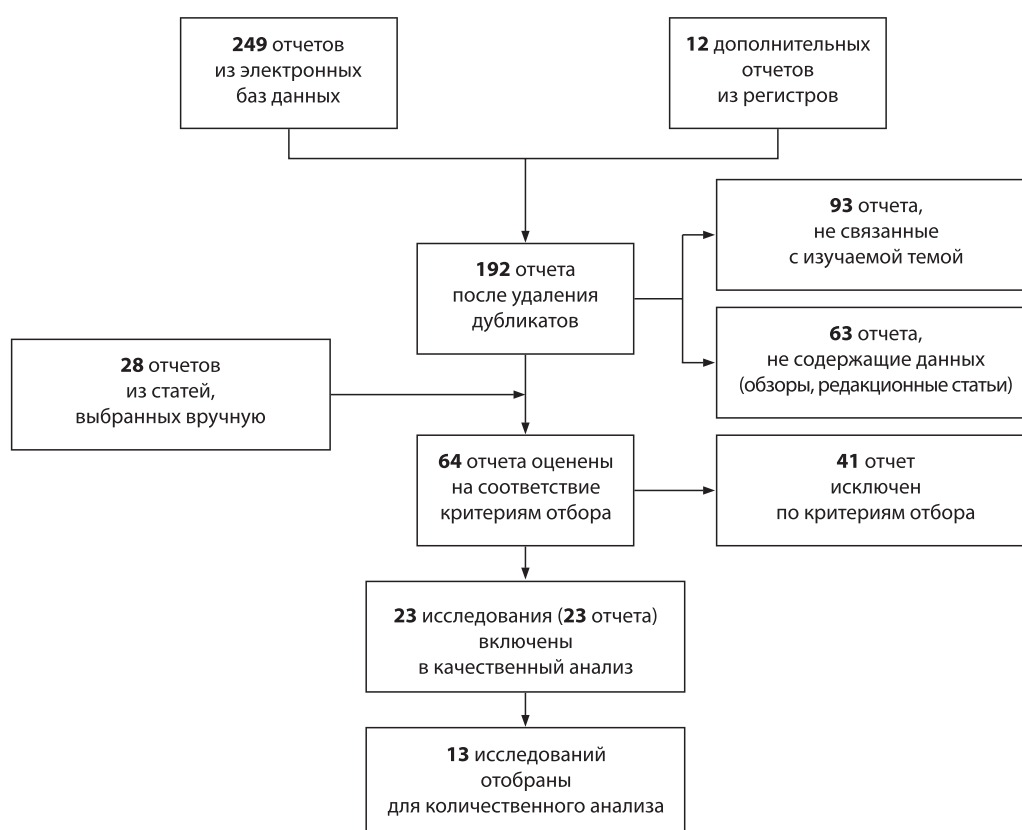


Рис. 1. Схема поиска литературы и процесса скрининга



## Включенные в обзор исследования

Мы обнаружили 23 исследования, в которых получена информация об эффективности сулодексида при ХЗВ [42, 44, 45, 48, 54–72], при этом исключили исследования, в которых оценивали только течение венозных трофических язв. При возможности данные выбирали из оригинальных таблиц; если были представлены только диаграммы, количественные данные получали путем анализа диаграмм при большом увеличении с помощью специальных программ и стандартных алгоритмов программы R. Включали исследования, отчеты о которых опубликованы на английском, итальянском, испанском, польском, русском и китайском языках, поскольку языковых ограничений не было. В количественную оценку мы не включили исследования без количественных данных или диаграмм с результатами лечения [48, 66, 72], исследования, в которых были только средние значения без дисперсии [54, 55, 57, 58, 62, 69], а также данные, которые были получены только в одном исследовании.

Всего в выбранных нами исследованиях участвовало 7153 человека (средний возраст 55 лет; 68 % женщин). В среднем в 1 клиническом исследовании участвовало 300 пациентов (диапазон 8–2263). В исследованиях, содержащих данные, пригодные для количественной оценки, участвовал 1901 человек (средний возраст 55,2 года; 65 % женщин), при этом среднее число пациентов в 1 исследовании равнялось 140 (диапазон 8–476).

У всех пациентов были предопределенные критерии ХЗВ. Класс ХЗВ по критериям CEAP [15] указан только в 7 из большинства недавно проведенных исследований [43, 44, 66, 68–70, 72]. Классы C3 и C4 отмечены почти у 70 % пациентов; класс C0 — у 0,3 %, C1 — у 3,0 %, C2 — у 8,4 %, C3 — у 31,8 %, C4 — у 36,9 % (с преобладанием C4a в случаях подраздела класса C4); C5 — у 8,7 %; C6 — у 10,9 %.

В 4 исследованиях пациентам рекомендовали или назначали компрессионную терапию [43–45, 69], но в 1 исследовании указано, что приверженность к компрессионной терапии была невысокой [69].

Симптомы и проявления оценивали в основном по 4- или 6-балльной шкале. Только в одном исследовании

для оценки боли использовали ВАШ [68]; в том же исследовании отек дистальной части нижних конечностей измеряли в см<sup>3</sup>. Для определения маркеров воспаления в сыворотке и тканях использовали специальные методы [43, 44, 68, 71].

## Исключенные исследования

Мы исключили 41 исследование, которое первоначально считали потенциально подходящим для обзора, по следующим причинам: отсутствие описания клинических данных ( $n = 13$ ) [12, 13, 29, 39–41, 73–79], другое показание для применения сулодексида (не ХЗВ) и отсутствие данных о симптомах ХЗВ или невозможность извлечения таких данных ( $n = 13$ ) [80–92], невозможность получения данных о симптомах ХЗВ ( $n = 9$ ) [36, 93–101], предварительное частичное опубликование результатов исследования ( $n = 3$ ) [102–104], отсутствие стратификации данных по виду лечения ( $n = 1$ ) [105], обзор ( $n = 1$ ) [47] или повторное описание результатов исследования ( $n = 1$ ) [98].

## Эффект вмешательств

Эффекты вмешательств разделили на три большие группы: симптомы и проявления ХЗВ, изменения маркеров воспаления и число пациентов с НЯ. За исключением количественной оценки тяжести в ногах, биохимических маркеров и числа пациентов с НЯ, все переменные описаны не менее чем в 2 контролируемых исследованиях. В связи с этим при оценке всех переменных использовали методы объединения данных, полученных в одной группе.

## Симптомы хронических заболеваний вен

Не менее чем в 2 исследованиях были подходящие для анализа данные о следующих симптомах: общий индекс тяжести симптомов [63, 68], боль [56, 59, 61, 64, 65, 67, 68, 70], судороги [45, 56, 59, 63, 64, 67, 70], парестезии [45, 56, 59, 60, 64, 67] и тяжесть в но-

гах [45, 60, 61, 67, 70]. Все эти переменные оценивали по средней выраженности в баллах (от 0 до 3), кроме одного исследования, в котором для оценки боли применяли ВАШ [68]. Общий индекс тяжести симптомов рассчитывали путем суммирования индексов тяжести отдельных симптомов при разном числе анализируемых симптомов, причем было два варианта: определяемое исследователем число симптомов [63] или число симптомов по шкале VCSS [68].

### Общий индекс тяжести симптомов

Общий индекс тяжести симптомов указан в 2 исследованиях у 483 пациентов. В 1 исследовании определяли сумму индексов следующих симптомов: тяжесть в ногах; парестезии; судороги; боль в вертикальном, горизонтальном положении и при нагрузке; отек стопы, всей нижней конечности или общие отеки; пигментация кожи; шелушение; экзема; изменения придатков кожи; воспаление подкожной клетчатки; трофическая язва; лимфангит; цианоз; венозная эктазия [63]. Отдельные симптомы оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, поэтому общий индекс тяжести симптомов колебался в диапазоне от 0 до 51 балла. В другом исследовании использовали шкалу VCSS, результаты которой выражали в диапазоне от 0 до 21 балла (т. к. пациенты с язвами не оценивались) [68]. Мы использовали стандартизованную разницу средних между исходными данными и показателями через 2 [63] или 3 мес. [68], а затем объ-

единяли полученные данные, используя логарифмически преобразованные средние значения.

Мы выявили явный терапевтический эффект сулодексида независимо от метода оценки, дозы и формы препарата (рис. 2). Общий эффект при оценке по стандартизованной разнице средних составил 1,63 стандартного отклонения (SD) > 0 (95 % ДИ 1,18–2,25). В абсолютных числах — это уменьшение выраженности симптомов на 7,57 балла (95 % ДИ 5,92–9,69) при статистически значимой гетерогенности ( $I^2 = 95,9\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

### Боль

Боль описана в 8 исследованиях у 927 пациентов [56, 59, 61, 64, 65, 67, 68, 70] при длительности наблюдения 2 ( $n = 46$ ) [56, 61], 3 ( $n = 866$ ) [59, 64, 67, 68, 70] или 6 мес. ( $n = 15$ ) [65]. В 6 исследованиях изучали обычную систему оценки выраженности боли в баллах от 0 до 3 [56, 59, 61, 64, 65, 67], в 1 — в баллах от 0 до 5 [70], в 1 — по ВАШ [68]. Мы рассчитывали стандартизованную разницу средних для оценки эффекта, используя модель случайных эффектов (рис. 3).

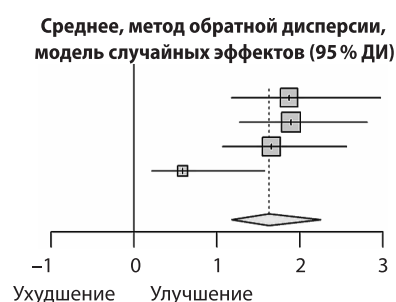
Общий эффект составил 2,51 SD (95 % ДИ 1,20–3,82) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 100\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Интенсивность боли (при исключении исследования, в котором использовалась ВАШ) уменьшилась на 1,74 балла (95 % ДИ 1,27–2,22) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 98,2\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

| Исследование           | Вес, %       | Среднее, метод обратной дисперсии, модель случайных эффектов (95 % ДИ) |
|------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| Saviano, 1993, 25x2    | 27,9         | 1,87 (1,18–2,97)                                                       |
| Saviano, 1993, 50x2    | 33,1         | 1,89 (1,27–2,81)                                                       |
| Saviano, 1993, 100x1   | 29,8         | 1,66 (1,07–2,56)                                                       |
| Bogachev, 2017         | 9,2          | 0,59 (0,22–1,58)                                                       |
| <b>Всего (95 % ДИ)</b> | <b>100,0</b> | <b>1,63 (1,18–2,25)</b>                                                |

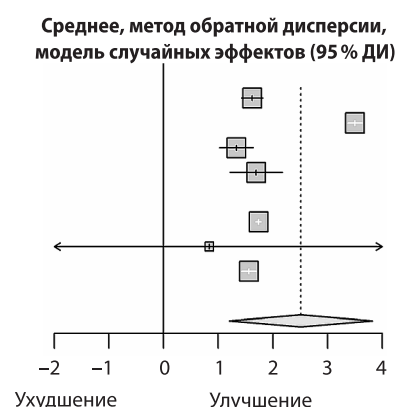
Гетерогенность:  $\tau^2 = 0,0413$ ;  $\chi^2 = 4,91$ ;  $df = 3$  ( $p = 0,18$ );  $I^2 = 39\%$

**Рис. 2.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,1 — среднее снижение общего индекса тяжести симптомов, выраженное в виде разницы стандартизованного среднего при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.



| Исследование           | Вес, %       | Среднее, метод обратной дисперсии, модель случайных эффектов (95 % ДИ) |
|------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| Ganassin, 1991         | 13,9         | 1,62 (1,43–1,82)                                                       |
| Rovere, 1992           | 13,9         | 3,50 (3,37–3,63)                                                       |
| Luttichau, 1992        | 13,9         | 1,33 (1,02–1,64)                                                       |
| Verardi, 1993          | 13,7         | 1,69 (1,21–2,17)                                                       |
| Di Domenica, 2000      | 13,9         | 6,44 (6,29–6,59)                                                       |
| Elleuch, 2016          | 14,0         | 1,74 (1,69–1,79)                                                       |
| Bogachev, 2017         | 2,8          | 0,84 (–6,24 ... +7,91)                                                 |
| Guevara, 2017          | 13,9         | 1,56 (1,43–1,69)                                                       |
| <b>Всего (95 % ДИ)</b> | <b>100,0</b> | <b>2,51 (1,20–3,82)</b>                                                |



Гетерогенность:  $\tau^2 = 3,1972$ ;  $\chi^2 = 3974,08$ ;  $df = 7$  ( $p = 0$ );  $I^2 = 100\%$

**Рис. 3.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,2 — среднее уменьшение интенсивности боли, выраженное в виде разницы стандартизованного среднего значения при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

### Судороги

В 7 исследованиях оценивали интенсивность судорог (часто описываемых как ночные судороги) по стандартной шкале от 0 до 3 баллов [45, 56, 59, 63, 64, 67], в 1 исследовании — по шкале от 0 до 5 баллов [70]. Всего судороги оценили у 1427 пациентов, из которых 480 человек лечились 2 мес. [56, 63], а остальные — 3 мес. Отмечено общее улучшение на 1,2 балла (95 % ДИ 0,97–1,44) при очень высокой гетерогенности ( $I^2 = 97,7\%$ ;  $p < 0,0001$ ; рис. 4). В этом случае высокая гетерогенность была ожидаемой, т. к. мера дисперсии в каждом исследовании (однородная популяция и ограниченный диапазон оценки) была меньше, чем различия между популяциями в разных исследованиях.

### Парестезии

В 6 исследованиях описана интенсивность парестезий по стандартной шкале от 0 до 3 баллов [45, 56, 59, 60, 64, 67]. Всего оценены данные 747 пациентов, из которых 79 человек лечились 2 мес. [56, 59], а остальные — 3 мес. Отмечено общее улучшение на 1,06 балла (95 % ДИ 0,65–1,48) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 98\%$ ;  $p < 0,0001$ ; рис. 5).

### Тяжесть в ногах

В 5 исследованиях описана выраженность тяжести в ногах, причем в 4 исследованиях по шкале от 0

до 3 баллов [45, 60, 61, 67] и в 1 — от 0 до 5 баллов [70]. Всего оценены данные 948 пациентов, которые лечились 2 ( $n = 95$ ) [60, 61] или 3 мес. Отмечено общее улучшение на 1,32 балла (95 % ДИ 1,05–1,69) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 94\%$ ;  $p < 0,0001$ ; рис. 6).

В 2 исследованиях этот показатель сравнивали у пациентов, получавших сулодексид и гепарин кальция [61] или плацебо [45]. Показан статистически значимо больший терапевтический эффект сулодексида ( $p = 0,01$ ; рис. 7), соответствующий снижению выраженности тяжести в ногах на 0,28 балла (95 % ДИ 0,07–0,50).

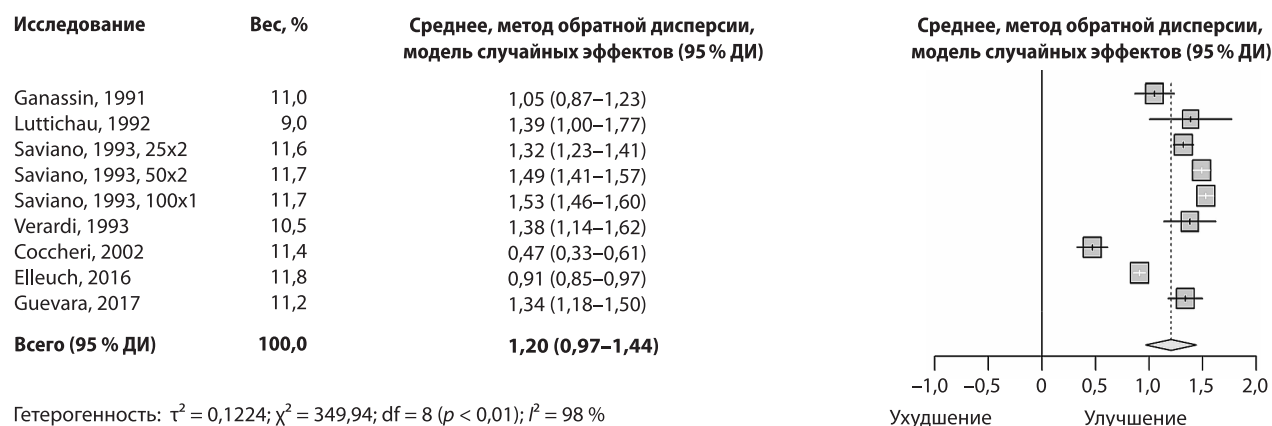
### Проявления ХЗВ

К объективным признакам ХЗВ, оцененным не менее чем в 2 исследованиях, относятся отек [45, 56, 61, 63–65, 68, 70], изменения цвета кожи [56, 60, 64, 70] и температура кожи [45, 65, 67]. Эти переменные оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, кроме одного исследования, в котором использовали шкалу 0–5 баллов [70], и еще одного, в котором отек измеряли по объему конечности [68].

### Отек

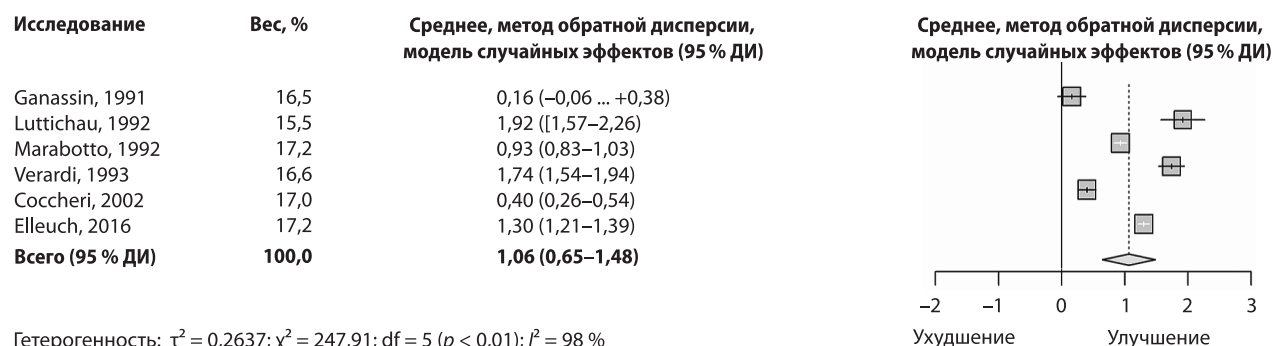
В 8 исследованиях описана выраженность отека, причем с оценкой по шкале от 0 до 3 баллов в 6 исследованиях





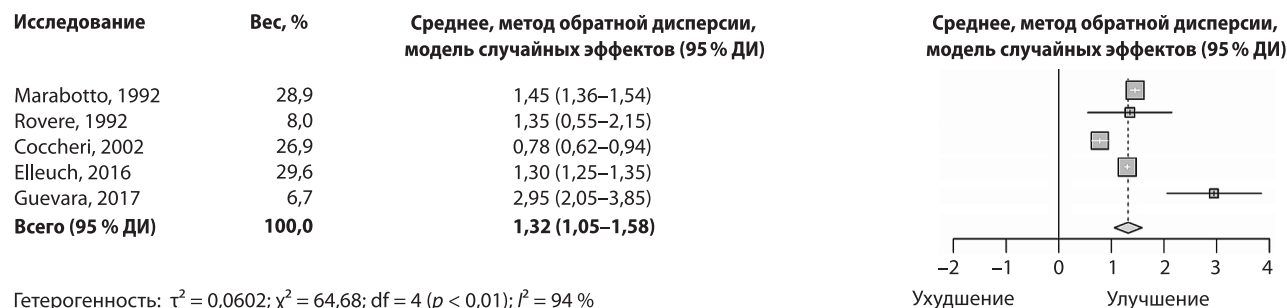
**Рис. 4.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,3 — среднее ослабление судорог, выраженное в виде разницы средних значений при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.



**Рис. 5.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,4 — среднее ослабление парестезии, выраженное в виде разницы средних значений при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

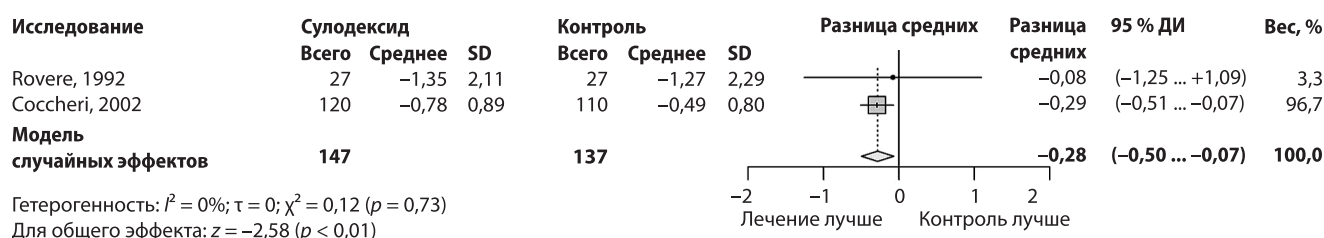


**Рис. 6.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,5 — среднее ослабление тяжести в ногах, выраженное в виде разницы средних значений при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

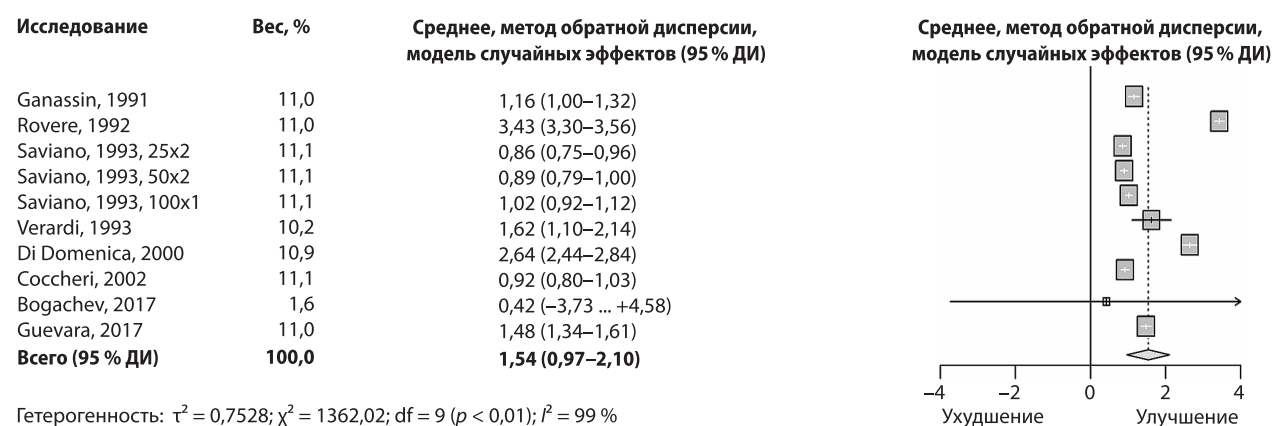
[45, 56, 61, 63–65], от 0 до 5 баллов — в 1 [70] и по объему конечности — в 1 [68]. Всего оценены данные 1005 пациентов, из которых 522 человека ле-

чили 2 мес. [56, 61, 63, 65], а остальные — 3 мес. Эффективность лечения определяли по стандартизованной разнице (рис. 8), при этом выявлено



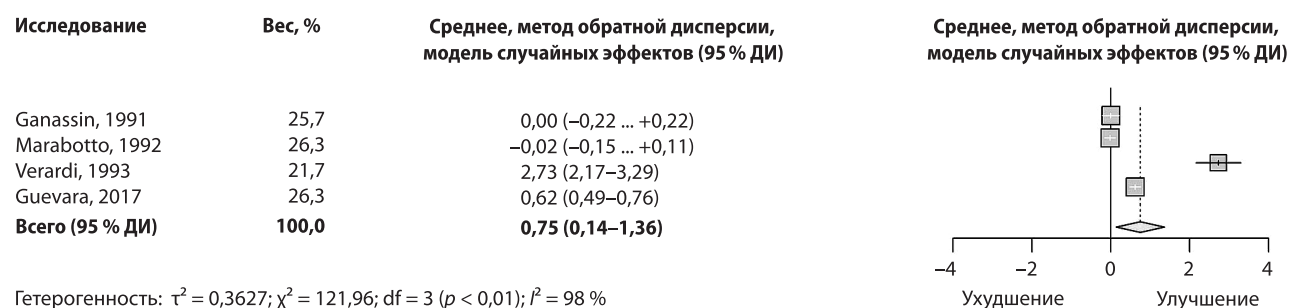
**Рис. 7.** Форест-график со сравнением: 2 — сулодексид vs контроль; показатель 2,1 — среднее изменение тяжести в ногах, выраженное как РС при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; SD — стандартное отклонение; РС — разница средних.



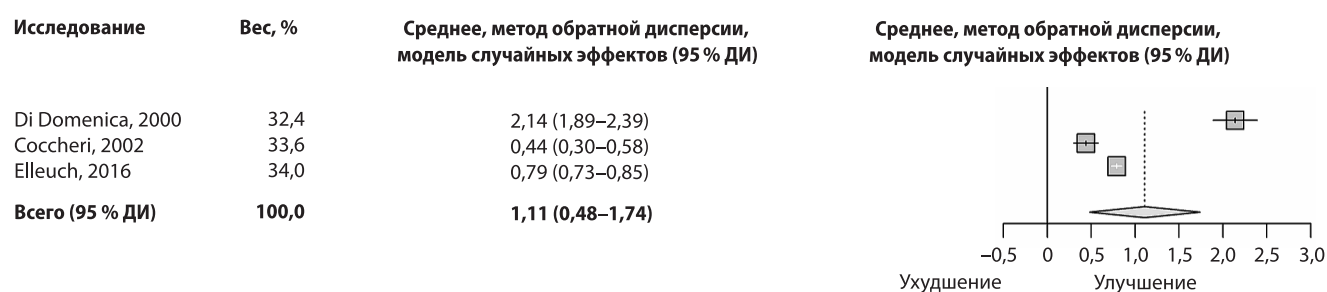
**Рис. 8.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,6 — среднее уменьшение отека, выраженное в виде разницы стандартизованного среднего значения при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.



**Рис. 9.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,7 — среднее улучшение цвета кожи, выраженное в виде разницы средних значений при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.



**Рис. 10.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,8 — среднее улучшение температуры кожи, выраженное в виде разницы средних значений при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

улучшение на 1,54 SD (95 % ДИ 0,97–2,10) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 99\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Улучшение (при исключении исследования с оценкой объема конечности) составило 1,15 балла (95 % ДИ 0,78–1,52) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 98\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

#### Изменение цвета кожи

В 4 исследованиях оценено изменение цвета кожи у 418 пациентов, из которых 87 человек лечились 2 мес. [56, 60], остальные — 3 мес. [64, 70]. Отмечено улучшение на 1,06 балла (95 % ДИ 0,16–1,96; рис. 9) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 97,6\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

#### Температура кожи

В 3 исследованиях указана температура кожи у 571 пациента, получавшего лечение 2 ( $n = 15$ ) [65] или 3 мес. [45, 67]. Наблюдали улучшение на 1,11 балла (95 % ДИ 0,48–1,74; рис. 10) при высокой гетерогенности ( $I^2 = 98,5\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

#### Изменения уровня маркеров воспаления

К маркерам воспаления, которые были оценены не менее чем в 2 исследованиях при одинаковых условиях, относились ММР-2 [68, 71] и ММР-9 [43, 68, 71] в сыворотке. Влияние сулодексида на IL-6, MCP-1, s-ICAM-1 и образование активных форм кислорода проверяли при разных условиях в 3–4 разных экспериментах в 2 исследованиях [43, 44].

#### Матриксная металлопротеиназа-2

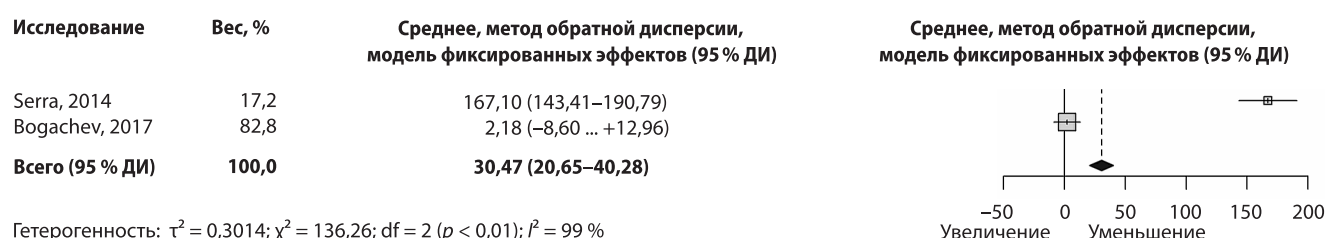
В 2 исследованиях определяли уровень ММР-2 в сыворотке у 50 пациентов, лечившихся 3 ( $n = 22$ ) [68] или 6 мес. ( $n = 28$ ) [71]. Поскольку использованные в исследованиях методы считаются точными, провели анализ объединенных данных по модели фиксированных эффектов и обнаружили статистически значимое снижение уровня ММР-2 на 30,5 нг/мл (95 % ДИ 20,7–40,3; рис. 11).

#### Матриксная металлопротеиназа-9

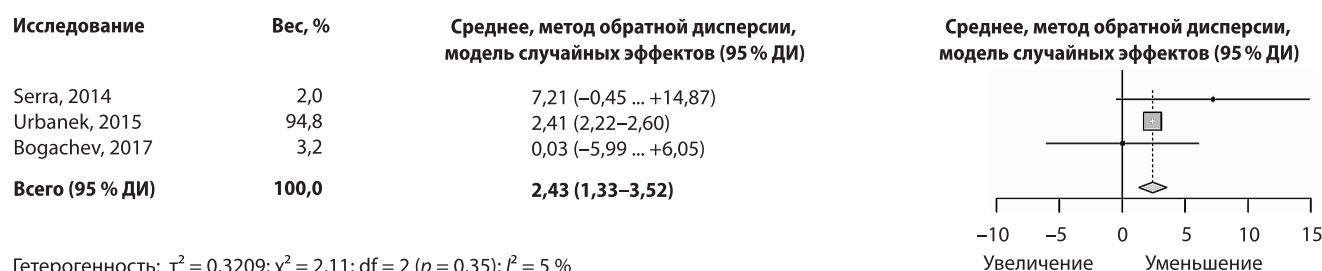
В 3 исследованиях определяли уровень ММР-9 в сыворотке у 61 пациента, получавшего лечение 2 ( $n = 11$ ) [43], 3 ( $n = 22$ ) [68] или 6 мес. ( $n = 28$ ) [71]. В связи с неодинаковой точностью использованных методов мы проанализировали стандартизованную разницу средних. Установлено среднее снижение уровня ММР-9 на 2,43 SD (95 % ДИ 1,33–3,52) (рис. 12) или на 1,14 нг/мл (95 % ДИ 0,95–1,32) при оценке по модели фиксированных эффектов.

#### Интерлейкин-6

Высвобождение IL-6 оценено в 3 разных экспериментах 1 исследования [44]. Эти три теста можно считать независимыми, поэтому их результаты можно объединять для метаанализа. Распределение данных предполагало использование модели фиксированных эффектов для оценки стандартизованной разницы средних, чтобы избежать гетерогенности. Выявлено статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) уменьшение

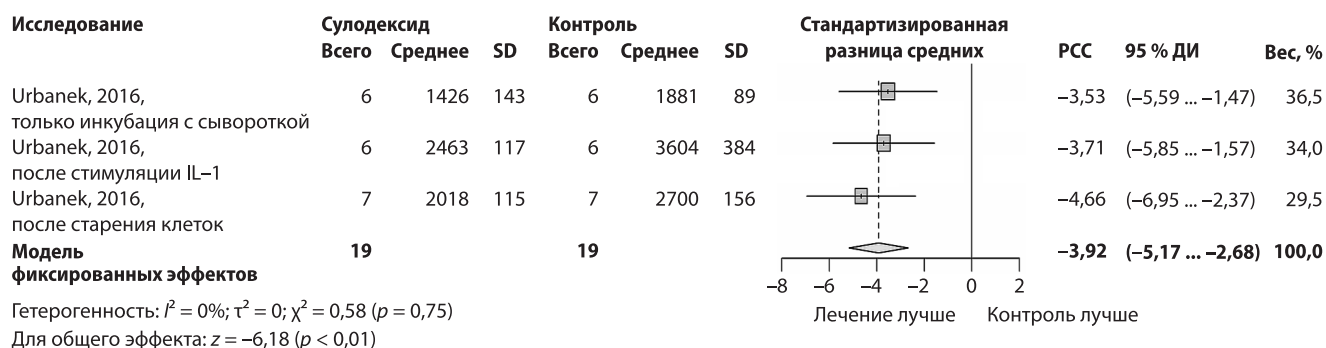


**Рис. 11.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,9 — среднее уменьшение уровня матричной металлопротеиназы-2 в сыворотке пациентов, выраженное в виде разницы средних значений при оценке методом взвешивания обратных дисперсий по модели фиксированных эффектов



**Рис. 12.** Форест-график, представляющий общее среднее значение исследований с одним средним значением. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,1 — среднее уменьшение уровня матричной металлопротеиназы-9 в сыворотке пациентов, выраженное в виде разницы стандартизованного среднего значения при оценке методом взвешивания обратных дисперсий

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.



**Рис. 13.** Форест-график для сравнения: 2 — сулодексид vs контроль; показатель 2,2 — высвобождение IL-6, выраженное в виде СРС при оценке методом взвешивания обратных дисперсий и по модели фиксированных эффектов

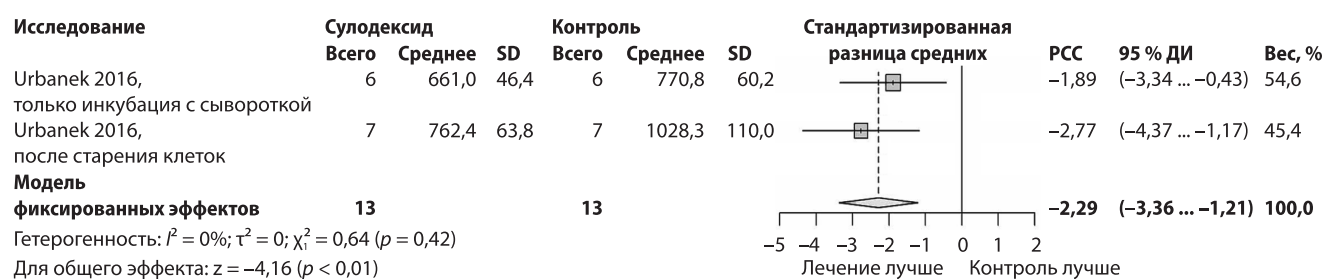
95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; IL — интерлейкин; SD — стандартное отклонение; СРС — стандартизованная разница средних.

высвобождения IL-6 из клеток, обработанных сывороткой пациентов, по сравнению с клетками, обработанными сывороткой тех же пациентов, полученной до начала лечения (контрольная группа с ХЗВ; рис. 13). Сулодексид уменьшил высвобождение IL-6 на 611 пг/10<sup>5</sup> клеток (95 % ДИ 517–705).

### Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

Высвобождение MCP-1 оценено в 2 разных экспериментах 1 исследования [44].

При оценке стандартизованной разницы средних по модели фиксированных эффектов (рис. 14) отме-



**Рис. 14.** Форест-график для сравнения: 2 — сулодексид vs контроль; показатель 2,3 — высвобождение моноцитарного хеомоаттрактантного протеина-1, выраженное в виде CPC при оценке методом взвешивания обратных дисперсий и по модели фиксированных эффектов

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; IL — интерлейкин; SD — стандартное отклонение; CPC — стандартизированная разница средних.

чено статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение высвобождения MCP-1 из клеток, обработанных сывороткой пациентов, по сравнению с клетками, обработанными сывороткой тех же пациентов, полученной до начала лечения (контрольная группа с ХЗВ). Лечение привело к снижению высвобождения MCP-1 на  $156 \text{ пг}/10^5$  клеток (95 % ДИ 105–207).

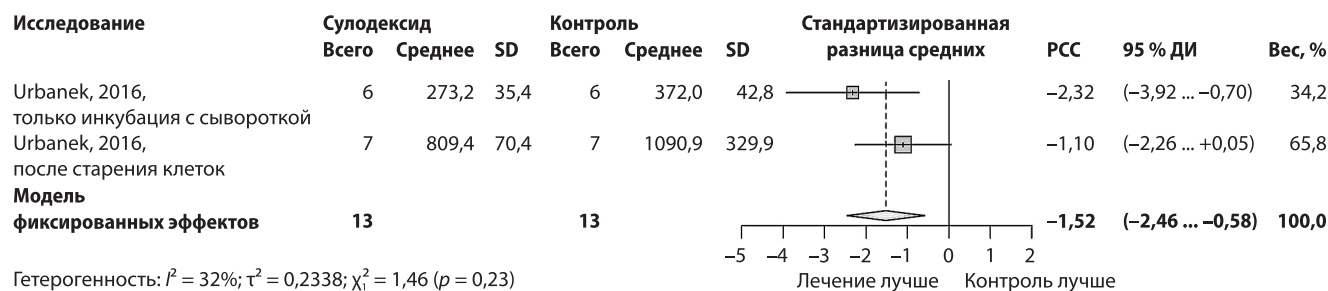
#### Растворимая молекула клеточной адгезии-1

Высвобождение s-ICAM-1 оценено в 2 разных экспериментах 1 исследования [44]. При оценке стандартизированной разницы средних по модели фиксированных эффектов (рис. 15) отмечено статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение высвобождения s-ICAM-1 из клеток, обработанных сывороткой пациентов, по сравнению с клетками, обработанными сывороткой тех же пациентов, полученной до начала лечения (контрольная

группа с ХЗВ). Лечение привело к снижению высвобождения s-ICAM-1 на  $104 \text{ пг}/10^5$  клеток (95 % ДИ 61–148).

#### Образование активных форм кислорода

Образование активных форм кислорода оценено в 2 разных экспериментах 1 исследования [44]. При оценке стандартизированной разницы средних по модели фиксированных эффектов (рис. 16) отмечено статистически значимое уменьшение ( $p < 0,0001$ ) образования активных форм кислорода в культуре клеток, обработанных сывороткой пациентов, по сравнению с клетками, обработанными сывороткой тех же пациентов, полученной до начала лечения (контрольная группа с ХЗВ). Лечение привело к снижению образования активных форм кислорода на 140 событий/ $10^5$  клеток (95 % ДИ 92–186).



**Рис. 15.** Форест-график для сравнения: 2 — сулодексид vs контроль; показатель 2,4 — высвобождение растворимой молекулы клеточной адгезии-1, выраженное в виде CPC при оценке методом взвешивания обратных дисперсий и по модели фиксированных эффектов

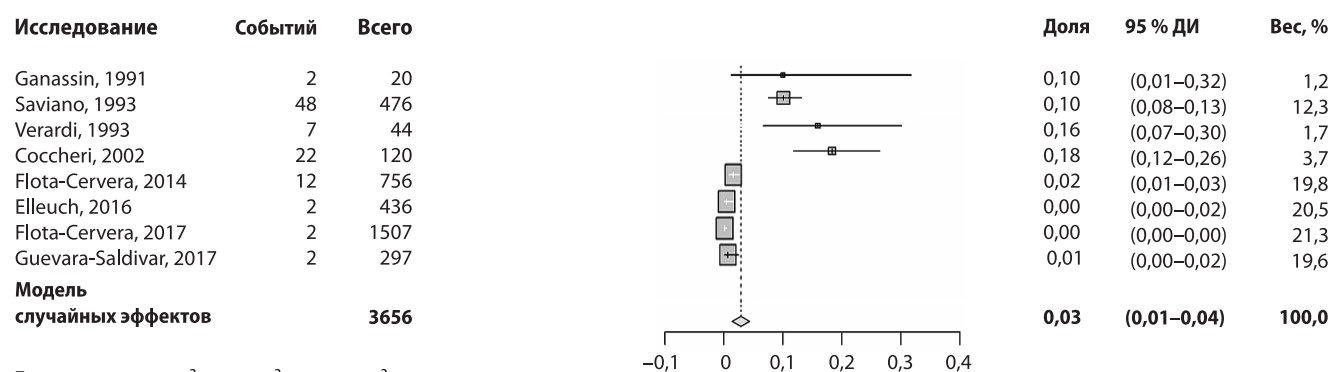
95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; IL — интерлейкин; SD — стандартное отклонение; CPC — стандартизированная разница средних.





**Рис. 16.** Форест-график для сравнения: 2 — сулодексид vs контроль; показатель 2,5 — образование активных форм кислорода в культуре клеток, выраженное в виде СРС при оценке методом взвешивания обратных дисперсий и по модели фиксированных эффектов

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; IL — интерлейкин; SD — стандартное отклонение; СРС — стандартизированная разница средних.



**Рис. 17.** Форест-график общей доли пациентов в исследованиях с единственной долей. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,11 — общая доля пациентов, сообщивших о нежелательных явлениях, при оценке методом взвешивания обратных дисперсий и по модели случайных эффектов

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

### Число пациентов с нежелательными явлениями

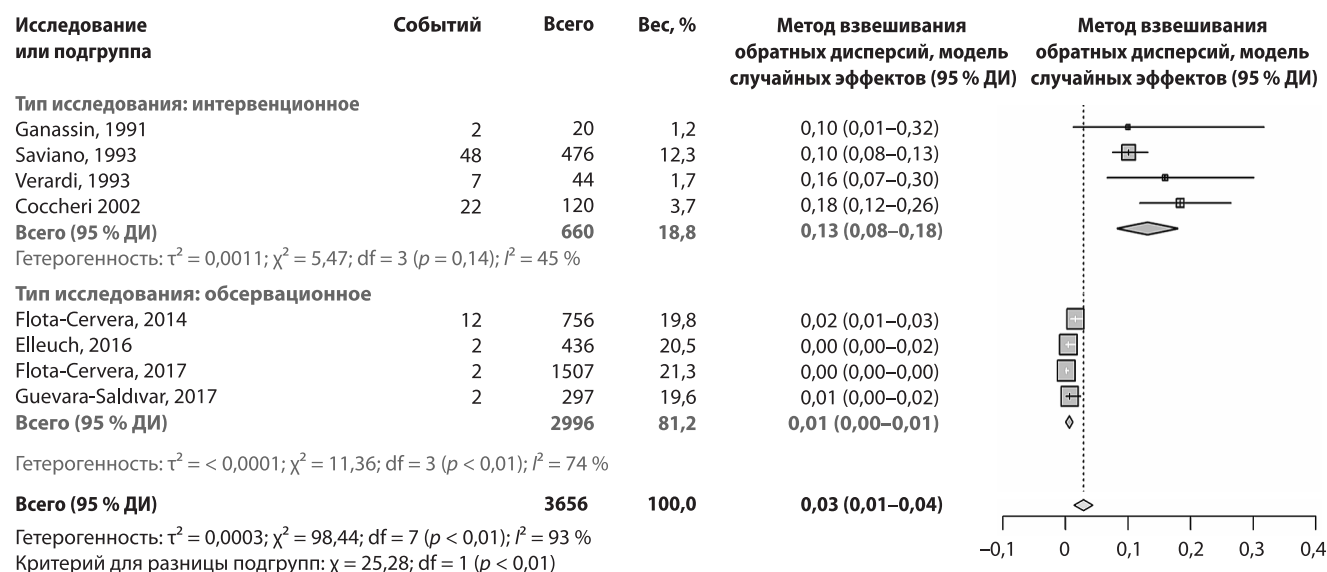
Число пациентов с НЯ независимо от потенциальной связи с лечением указано в 2 сравнительных [45,56] и 6 несравнительных исследованиях [63, 64, 66, 67, 69, 70]. Мы решили не анализировать рутинные клинические и биохимические анализы крови и основные физиологические показатели, поскольку в некоторых исследованиях указаны только средние значения и не отмечены изменения, которые важны для оценки НЯ.

При анализе всех доступных данных о доле пациентов с НЯ установлена их очень низкая частота, равная 3 % (95 % ДИ 1–4; рис. 17). Однако высокая гетерогенность ( $I^2 = 93\%$ ) и распределение событий в исследованиях свидетельствуют, что общий результат является комбинацией двух разных состояний.

При стратификации доли пациентов с НЯ по типу исследования (интервенционное или обсервационное; рис. 18) выявлены статистически значимые ( $p < 0,01$ ) различия частоты зарегистрированных НЯ: 13 % (95 % ДИ 8–18) в интервенционных исследованиях и 1 % (95 % ДИ 0–1) — в обсервационных.

Эта статистически значимая разница указывает, что обсервационные исследования могут быть полезными для регистрации редких НЯ, но при недостаточно тщательном мониторинге возможна недооценка частых НЯ.

Из всех рассмотренных работ в 2 исследованиях сулодексид сравнивали с гепарансульфатом и плацебо ( $n = 270$ ) [45, 56]. Частота НЯ в этих интервенционных исследованиях, одно из которых было двойным слепым плацебо-контролируемым [45], в группе суло-



**Рис. 18.** Форест-график общей доли пациентов в исследованиях с единственной долей. 1 — сулодексид при ХЗВ; показатель 1,12 — общая доля пациентов, сообщивших о нежелательных явлениях, со стратификацией по типу исследования при оценке методом взвешивания обратных дисперсий и по модели случайных эффектов

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.



**Рис. 19.** Форест-график сравнения: 2 — сулодексид vs контроль; показатель 2,6 — доля пациентов с нежелательными явлениями, выраженная в виде ОР при оценке методом Мантеля—Хэнзеля и по модели случайных эффектов

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал; ОР — относительный риск; ХЗВ — хронические заболевания вен.

дексид и в контрольной группе не различалась (относительный риск 1,31; 95 % ДИ 0,74–2,32; рис. 19).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Основные результаты

Мы изучили данные об эффективности и безопасности сулодексида и его влиянии на симптомы

и маркеры ХЗВ, за исключением трофических язв, которые были описаны ранее [46, 47]. Этот систематический обзор включает 23 исследования, в которых участвовало 7153 пациента, причем в 13 исследованиях с участием 1901 человека получены данные, подходящие для количественной оценки эффективности а в 8 исследованиях с участием 3656 человек — для количественной оценки безопасности.

Мы получили достаточно информации, чтобы оценить влияние сулодексида на разные симптомы (боль, судороги, парестезии, тяжесть в ногах и общий

индекс тяжести симптомов) и проявления ХЗВ (отек, изменение цвета кожи и температура кожи) (табл. 1). Анализ показал, что сулодексид уменьшает выраженность симптомов и проявлений примерно на 1,5–2,5 SD, за исключением изменения цвета кожи, на который лечение не влияет (доверительный интервал включал 0).

Данные исследований *in vitro* с оценкой влияния сулодексида на высвобождение маркеров воспаления (табл. 2) свидетельствуют об ингибировании этим препаратом маркеров воспаления, связанных с ХЗВ.

Безопасность оценивали по числу пациентов, сообщивших о НЯ. Анализ показал статистически значимую разницу доли пациентов с НЯ в интервенционных и обсервационных исследованиях (табл. 3). Хотя этого можно было ожидать, полученные данные указывают на ограниченную надежность обсервационных исследований, если в них не проводится тщательный мониторинг НЯ.

### Полнота и применимость полученных результатов

Для включенных в обзор исследований было характерно несколько ограничений, некоторые из которых уже отмечены. Только в 7 исследованиях стадию ХЗВ оценивали по критериям СЕАР и лишь в 2 из этих работ определяли маркеры воспаления [43, 44], тогда как остальные 5 исследований были обсервационными и в них симптомы не стратифицировали по критериям СЕАР [66, 68–70, 72]. В связи с этим диагностические критерии были неоднородными, поэтому нельзя исключить систематическую ошибку классифицирования. Кроме того, мы не могли провести анализ подгрупп пациентов с разными стадиями ХЗВ из-за отсутствия соответствующих данных.

### Потенциальные систематические ошибки в процессе составления обзора

Мы не проводили анализы чувствительности, поскольку доступная информация не могла существенно изменяться. Можно было выполнить два

анализа чувствительности: один — с использованием разных коэффициентов корреляции при расчете средних изменений по сравнению с исходными показателями, другой — для учета проведения стандартного лечения, такого как компрессионная терапия. Однако применение другого (меньшего) коэффициента корреляции могло только увеличить доверительные интервалы без влияния на точечные оценки. При анализе чувствительности для оценки компрессионной терапии пришлось бы учесть три фактора: в исследовании с рекомендованной компрессионной терапией не все пациенты фактически проводили такую терапию; не все пациенты, получавшие компрессионную терапию, делали это правильно; данные не были стратифицированы по использованию компрессионной терапии. В связи с этим мы решили не проводить анализы чувствительности.

Почти при всех анализах наблюдалась высокая гетерогенность. Хотя была возможна клиническая гетерогенность, связанная с разными диагностическими классификационными критериями, мы полагаем, что в основном гетерогенность была обусловлена двумя факторами.

1. Не было стандартизации при оценке переменных; часто использовались разные шкалы.
2. Даже при использовании одной и той же шкалы различия в восприятии в разных странах и различия систем здравоохранения были источником гетерогенности разных исследований, хотя каждое исследование было целостным.

Этими соображениями можно объяснить, почему при, как правило, очень высокой точности измерений в каждом исследовании различия результатов разных исследований были очень большими и гетерогенность результатов анализов оказалась высокой.

### Соответствие или несоответствие другим исследованиям и обзорам

До настоящего времени не опубликованы обзоры влияния сулодексида на симптомы ХЗВ, за исключением трофических язв [46, 47]. Были обзоры эффективности

**Таблица 1.** Влияние сулодексида на симптомы и проявления ХЗВ, выраженное как изменение стандартизованных средних по сравнению с исходными показателями с 95 % ДИ

| Симптомы и проявления | Число случаев | Изменение стандартизованных средних по сравнению с исходными показателями | 95 % ДИ    | Примечание                                                                   |
|-----------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Общий индекс          | 483           | 1,63                                                                      | 1,18; 2,25 | В исследованиях использовали разное число симптомов для расчета суммы баллов |
| Боль                  | 910           | 2,51                                                                      | 1,20; 3,82 |                                                                              |
| Судороги              | 1427          | 1,59                                                                      | 1,16; 2,02 |                                                                              |
| Парестезии            | 747           | 1,13                                                                      | 0,76; 1,50 |                                                                              |
| Тяжесть в ногах       | 948           | 1,95                                                                      | 1,23; 2,68 |                                                                              |
| Отек                  | 1005          | 1,54                                                                      | 0,97; 2,10 | В 1 исследовании вместо оценки по шкале определяли объем конечности          |
| Изменение цвета кожи  | 418           | 0,34                                                                      | 0,40; 1,08 |                                                                              |
| Температура кожи      | 571           | 1,62                                                                      | 0,82; 2,42 |                                                                              |

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

**Таблица 2.** Влияние сулодексида на высвобождение маркеров воспаления при ХЗВ, выраженное как средняя разница между уровнем в контрольной сыворотке и сыворотке пациентов, получавших сулодексид, с 95 % ДИ

| Маркер                                   | Число случаев | Средняя разница                     | 95 % ДИ       | p (модель фиксированных эффектов) |
|------------------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Интерлейкин-6                            | 19 vs 19      | – 611 пг/10 <sup>5</sup> клеток     | –705 ... –517 | < 0,0001                          |
| Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 | 13 vs 13      | –156 пг/10 <sup>5</sup> клеток      | –207 ... –156 | < 0,0001                          |
| Растворимая молекула клеточной адгезии-1 | 13 vs 13      | –104 пг/10 <sup>5</sup> клеток      | –147 ... –61  | < 0,0001                          |
| Образование активных форм кислорода      | 13 vs 13      | –140 событий/10 <sup>5</sup> клеток | –186 ... –92  | < 0,0001                          |

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

**Таблица 3.** Частота нежелательных явлений у пациентов при лечении сулодексидом, выраженная как доля пациентов, с 95 % ДИ

| Тип исследования | Число случаев | Доля пациентов, сообщивших о нежелательных явлениях | 95 % ДИ          |
|------------------|---------------|-----------------------------------------------------|------------------|
| Интервенционное  | 660           | 0,13                                                | 0,08–0,18        |
| Обсервационное   | 2996          | 0,01                                                | 0,00–0,01        |
| <b>Всего</b>     | <b>3656</b>   | <b>0,03</b>                                         | <b>0,01–0,04</b> |

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ХЗВ — хронические заболевания вен.

флеботоников [20, 106], но их результаты неприменимы к препаратам, подобным сулодексиду.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Практическое значение

Доступная в настоящее время информация свидетельствует, что сулодексид — полезный веноактивный препарат для лечения ХЗВ, улучшающий заживление язв, уменьшающий основные симптомы и проявления ХЗВ (общий индекс тяжести симптомов, боль, судороги, тяжесть в ногах и отек) и снижающий высвобождение маркеров воспаления. Кроме того, применение сулодексида безопасно. Для подтверждения этих данных требуются дополнительные рандомизированные контролируемые исследования.

### Значение для исследований

В настоящее время для лечения ХЗВ валидированы инвазивные вмешательства: хирургические операции, склеротерапия, эндовенозная термическая абляция, цианоакрилатная облитерация и компрессионная терапия. Однако эти вмешательства создают дискомфорт для пациентов. Приверженность к длительной компрессионной терапии очень низкая. Фармакотерапия, направленная на состояния, изменяющие структурную целостность венозной стенки и клапанов вен, может отвечать требованиям пациентов.

Необходимы высококачественные крупные рандомизированные контролируемые исследования со стандартным стадированием и стандартизированной оценкой тяжести симптомов, а также с оценкой результатов после стратификации по стадии ХЗВ. В этих исследованиях должна быть четко определена первичная конечная точка, по которой должен рассчитываться размер выборки для уменьшения риска b-ошибки, которая влияла на результаты многих ранее проведенных исследований. Такая программа должна применяться при изучении каждого препа-

рата или хотя бы каждого однородного класса препаратов, чтобы оценить соотношение риска и пользы. Наконец, целесообразны и правильно спланированные исследования для анализа полезности затрат с использованием данных о качестве жизни.

## УВЕДОМЛЕНИЯ

**Финансирование.** Это исследование финансировалось компанией Alfasigma (Италия), которая не влияла на обработку данных и оценку результатов работы. Компания Alfasigma оплачивала также Rapid Service и Open Access.

**Помощь в написании медицинских текстов.** Авторы благодарят Matt Weitz из Springer Healthcare за редактирование английского варианта этой статьи и подготовку рукописи к опубликованию. Эта помощь финансировалась компанией Alfasigma.

**Авторство.** Все указанные авторы соответствовали критериям авторства International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), несут ответственность за целостность этой работы и одобрили опубликование данной версии.

**Конфликты интересов.** Angelo A. Bignamini получил гонорар за консультации от Bayer Healthcare и Alfasigma. Jiri Matuska заявил об отсутствии конфликтов интересов.

**Соблюдение этических норм.** Эта статья основана на данных ранее проведенных исследований и не содержит информации о клинических исследованиях и исследованиях на животных, выполненных любым из авторов.

**Доступность данных.** Все данные, проанализированные в этой статье, имеются в указанных оригинальных отчетах и представлены на рисунках в виде оригинальных или обработанных данных.

**Открытый доступ.** Эта статья лицензирована в соответствии с Creative Commons Attribution-



NonCommercial 4.0 International License, которая позволяет любое некоммерческое использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизводство в любых средствах информации и любом формате, если при этом дается ссылка на авторов и источники, обеспечивается связь с Creative Commons licence и указываются внесенные изменения. Рисунки и информация третьих сторон в этой статье включены в Creative Commons licence, если не указано иное. Если материал не включен в Creative Commons licence этой статьи и вы планируете использование, не разрешенное законодательством или превышающее разрешенное использование, вы должны получить разрешение непосредственно у владельца авторских прав. Копия этой статьи находится на сайте <http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg*. 2018; 46: 380–93.
2. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006; 355: 488–98.
3. Rabe E, Agus GB, 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: 428–36.
4. Criqui MH, Jamosmos M, Fronek A, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol*. 2003; 158: 448–56.
5. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2007; 46(Suppl S):54S–67S.
6. Meissner MH, Eklof B, Smith PC, et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2007; 46(Suppl S):68S–83S.
7. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. *Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies*. *Int Angiol*. 1999; 18: 83–102.
8. Labropoulos N, Gasparis AP, Pefanis D, Leon LR Jr, Tassiopoulos AK. Secondary chronic venous disease progresses faster than primary. *J Vasc Surg*. 2009; 49: 704–10.
9. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2008; 27: 1–59.
10. Marinello F, Ligi D, Raffetto JD. [Etiology of CVI: Primary venous insufficiency. In: Marinello F, Ligi D, Raffetto JD. *Ulcers of the Lower Limbs*. Barcelona: Editorial Glosa 2005: 115–7. (Book in Spanish). <https://editorialglosa.es>
11. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009; 96: 1231–42.
12. Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014; 33: 236–42.
13. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012; 12: 73–81.
14. Kahn SR, Mathes BM. Post-thrombotic (post-phlebotic) syndrome. In: Collins KA (Ed.), *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. Available from <https://www.uptodate.com/contents/post-thrombotic-postphlebotic-syndrome> Accessed 25 Apr 2019.
15. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004; 40: 1248–52.
16. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg*. 2010; 52: 1387–96.
17. Marston WA, Vasquez MA, Lurie F, et al. Multicenter assessment of the repeatability and reproducibility of the revised Venous Clinical Severity Score (rVCSS). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013; 1: 219–24.
18. Mathes BM. Clinical manifestations of lower extremity chronic venous disease. In: Collins KA (Ed.), *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019; Available from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lower-extremity-chronic-venous-disease> Accessed 24 Apr 2019.
19. Perrin M, Eklof B, VANR A, et al. Venous symptoms: the SYM vein consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol*. 2016; 35: 374–98.
20. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD003229.
21. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011; 53: 2S–48S.
22. Myers K, Roberts S. ACP consensus on cyanoacrylate adhesive closure. *Phlebology*. 2018; 25: 103.
23. Jull AB, Mitchell N, Arroll J, et al. Factors influencing concordance with compression stockings after venous leg ulcer healing. *J Wound Care*. 2004; 13: 90–2.

24. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg.* 2007; 21: 790–5.
25. Renner R, Gebhardt C, Simon JC. Compliance to compression therapy in patients with existing venous leg ulcers. Results of a cross-sectional study. *Med Klin (Munich).* 2010; 105: 1–6 (Article in German).
26. Ayala A, Guerra JD, Ulloa JH, Kabnick L. Compliance with compression therapy in primary chronic venous disease: results from a tropical country. *Phlebology.* 2019; 34: 272–7.
27. Kankam HKN, Lim CS, Fiorentino F, Davies AH, Gohel MS. A summation analysis of compliance and complications of compression hosiery for patients with chronic venous disease or post-thrombotic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55: 406–16.
28. Branisteanu DE. Assessing compliance with nonoperative treatments of chronic venous disorders: the VEIN Act Program in Romania. *Medicographia.* 2016; 38: 175–80.
29. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 8: 49–65.
30. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Metaanalysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res.* 1996; 24: 389–406.
31. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2002; 23: 1057–65.
32. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, et al. IPO- V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 27–34.
33. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology.* 2004; 55: 243–9.
34. Cirujeda JL, Granado PC. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology.* 2006; 57: 53–64.
35. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The Sulodexide In Secondary Prevention Of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized; double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2015; 132: 1891–7.
36. Cospite M, Milio G, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Haemodynamic effects of sulodexide in postthrombophlebitic syndrome. *Acta Ther.* 1992; 18: 149–61.
37. Luzzi R, Belcaro G, Dugall M, et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20: 594–9.
38. Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15: 501–11.
39. Ligi D, Mosti G, Croce L, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous disease-part I: inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862: 1964–74.
40. Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto JD. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12: 173–85.
41. Ligi D, Mosti G, Croce L, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous disease-part II: proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862: 1900–8.
42. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53: 2646–55.
43. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Krasinska B, Baum E, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 2015; 34: 589–96.
44. Urbanek T, Krasinski Z, Suminska-Jasinska K, et al. Sulodexide reduces the inflammatory reaction and senescence of endothelial cells in conditions involving chronic venous disease. *Int Angiol.* 2016; 35: 140–7.
45. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 947–52.
46. Coccheri S, Bignamini AA. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing. *Phlebology.* 2016; 31: 366–7.
47. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 6: CD010694.
48. Gonzalez Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol.* 2017; 36: 82–7.
49. Schwarzer G. meta: an R package for meta-analysis. *R News.* 2007; 7: 40–5.
50. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017; 18: <https://www.R-project.org/>. Accessed 22 Apr 2019.
51. Anon. Section 16.1.3.2 Imputing standard deviations for changes from baseline. In: Higgins JPT, Green S (Ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org); 2011. Accessed 23 Apr 2019.
52. Dunlap WP, Cortina JM, Vaslow JB, Burke MJ. Metaanalysis of experiments with matched groups or repeated measures designs. *Psychol Methods.* 1996; 1: 170–7.
53. Algina J, Keselman HJ. Approximate confidence intervals for effect sizes. *Educ Psychol Meas.* 2003; 63: 537–53.

- 
54. Ferrero S. Therapy of lower limbs phlebopathies with sulodexide. Clinical study of efficacy and tolerability. *NAM*. 1990; 6: 169–72 (Article in Italian).
55. Colombo F, Cristadoro F, Troyer L, Varini F. Superficial phlebopathies: tolerability and efficacy of the drug sulodexide. *Geriatrics*. 1991; 8: 45–8 (Article in Italian).
56. Ganassin L, Sogaro F, Galeazzi E [Evaluation of anti- thrombophilic properties of heparan sulfate in venous vascular pathology. A controlled clinical study versus active reference]. *Minerva Cardioan- giol*. 1991; 39: 275–83.
57. Pecis C, Giovilli M, Mezzanotte C, Pecis A, Sgroi G: Complementarity of the medical therapy in the surgical treatment of the varicose disease. *Flebolin- fologia*. 1991; 3.4–3.6 (Article in Italian).
58. Petruzzellis V, Troccoli T, Florio T, Vadala P. Sulodexide oral administration: therapeutic activity in chronic venous insufficiency. *Giorn It Angiol*. 1991; 9: 139–43 (Article in Italian).
59. Luttichau U, Palazzini E. Pharmacological treatment of post-phlebotic syndromes with sulodexide. *Med Prax*. 1992; 13: 1–2.
60. Marabotto M, Cavaliere P. Open trial on a new oral formulation of sulodexide for the treatment of post- phlebotic syndrome. *Biol Med*. 1992; 14: 1–12 (Article in Italian).
61. Rovere V, Amerio A, Mauro M, et al. Efficacy of action and tolerability of a new oral formulation of sulodexide in the treatment of the post-phlebotic syndrome. Controlled study vs. subcutaneous heparin. *Nuova Stampa Med Ital*. 1992; 12: 25–35 (Article in Italian).
62. Allegra C. Current role of glycosaminoglycans and perspectives in therapy. *Minerva Angiol*. 1993; 18: 45–9 (Article in Italian).
63. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin*. 1993; 13: 96–108.
64. Verardi S, Ippoliti A, Ramundo A, Ranucci A, Tozzi A. Medium-term treatment of chronic venous insufficiency with oral sulodexide. *Agg Med Chir*. 1993; 11: 230–40.
65. Di Domenica M. Superficial veins thrombosis and varicophlebitides: antithrombotic therapy with sulodexide. *Minerva Cardioangiol*. 2000; 48: 152–4 (Article in Italian).
66. Flota-Cervera LF, Paz-Janeiro JL, Guevara-Saldivar MI, et al. Sulodexide in chronic venous disease. Clinical experience in Mexico. *Rev Mex Angiol*. 2014; 42: 28–37 (Article in Spanish).
67. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, Hamdane A, Guer- chi M, Jellazi N. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv Ther*. 2016; 33: 1536–49.
68. Bogachev VI, Golovanova OV, Malysheva IN. Efficacy of sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the ACCORD trial. *Angiol Sosud Khir*. 2017; 23: 83–8 (Article in Russian).
69. Flota Cervera LF, Frati Munari AC, Velazquez Herrera AE, Carbajal Contreras A. Chronic venous disease treated with sulodexide: a survey among primary care physicians in Mexico. *Int Angiol*. 2017; 36: 558–64.
70. Guevara-Saldivar MI, Garza-Ruiz AF, Gonzales- Ochoa A, et al. Sulodexide for the management of chronic venous disease in clinical stages C3 and C4 Open observational study. *Rev Mex Angiol*. 2017; 17(45): 15–22 (Article in Spanish).
71. Serra R, Gallelli L, Conti A, et al. The effects of sulodexide on both clinical and molecular parameters in patients with mixed arterial and venous ulcers of lower limbs. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 519–27.
72. Chupin AV, Katorkin SE, Katel'nitskii II, et al. Sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the All-Russian multicenter programme ACVEDUCT. *Angiol Sosud Khir*. 2018; 24: 47–55 (Article in Russian).
73. Ligi D, Croce L, Mosti G, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous insufficiency: transforming growth factor-beta isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: 2206.
74. Andreozzi GM. Role of sulodexide in the treatment of CVD. *Int Angiol*. 2014; 33: 255–62.
75. Frati Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx. Part 2: its role in vascular diseases and in diabetic complications. *Arch Cardiol Mex*. 2014; 84: 110–6.
76. Rodriguez Jimenez OA, Frati-Munari A. Varices and chronic venous disease. General aspects and bases for treatment. *Galenus*. 2014; 42: 34–7 (Article in Spanish).
77. Roztocil K, Antignani PL. Sulodexide: it is time for a program against chronic venous disease. *Internat Angiol*. 2014; 33: 209–11.
78. Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex*. 2013; 83: 303–12.
79. Mannello F, Medda V, Ligi D, Raffetto JD. Gly- cosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 354–65.
80. Gonzaleiz Ochoa A. Reducing hyperpigmentation after sclerotherapy using an antithrombotic drug. In: Greenhalgh RM, editor. *Vascular and endovascular controversies update-40 years of looking forward*. London: BIBA Publishing; 2018. p. 491–6.
81. Mazzaccaro D, Muzzarelli L, Modafferi A, Righini PC, Settembrini AM, Nano G. Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study. *Int Angiol*. 2018; 37: 79–84.
82. Zakharova NO, Bulgakova SV, Katorkin SE, Melnikov MA, Treneva EV, Nikolaeva AV. The treatment of elderly and senile patients with venous trophic ulcers and type 2 diabetes mellitus. *Adv Gerontol*. 2017; 30: 917–24.
-

83. Apollonio A, Antignani PL, Di Salvo M, et al. A large Italian observational multicentre study on vascular ulcers of the lower limbs (Studio Ulcere Vascolari). *Int Wound J*. 2016; 13: 27–34.
84. Stoiko YM, Gudymovich VG, Tsypliyashchuk AV. Current aspects of endothelial protection in treatment of patients with chronic venous insufficiency at the stage of trophic disorders. *Angiol Sosud Khir*. 2016; 22: 109–14.
85. Flota-Cervera LF, Nuricumbo-Vazquez A, Santana-Vega D, et al. Sulodexide for the venous leg ulcers: experience in Mexico. *Rev Mex Angiol*. 2015; 43: 131–7 (Article in Spanish).
86. Katorkin SE. Significance of endothelial protection in treatment of patients with class c6 chronic venous disease and type 2 diabetes mellitus. *Angiol Sosud Khir*. 2015; 21(99–102):4–6.
87. Katorkin SE. The evaluation of the effectiveness of the application of sulodexide for the combined treatment of the patients presenting with trophic ulcers on the lower extremities of venous etiology. *Flebogiya*. 2015; 9: 35–41.
88. Zou YX, Feng X, Jing ZP. Efficacy and safety of sulodexide in the treatment of venous ulcers of leg. *Pharm Care Res*. 2007; 7: 22–4 (Article in Chinese).
89. Gacka M, Mastej K, Adamiec R. Thrombotic and fibrinolytic activity in patients with venous ulcer during sulodexide treatment. *Przegląd Flebolog- iczny*. 2004; 12: 97–100 (Article in Polish).
90. Mastej K, Gacka M, Adamiec R. Assessment of the healing of venous leg ulcer in post-thrombotic syndrome during combined therapy sulodexide. *Przegląd Flebologiczny*. 2004; 12: 131–4 (Article in Polish).
91. Kucharzewski M, Franek A, Koziol H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie*. 2003; 32: 115–20.
92. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiol- ogy*. 1999; 50: 883–9.
93. Aldrett E, Frati A. Sulodexide as and adjunctive management in patients with venous leg ulcers. *Internat Angiol*. 2018; 37: 73 (Abstract).
94. Casoni P, Villa F, Corona P. Sulodexide therapy after endovascular or hemodynamic treatment for varicose veins. *Internat Angiol*. 2018; 37: 73 (Abstract).
95. Gossetti B, Irace L, Benedetti-Valentini F. Use of glucosaminoglycans (GAG) in vascular surgery: assumption and clinical experience. *Minerva Angiol*. 1993; 18: 41–3 (Article in Italian).
96. Stagnaro-Neri M, Stagnaro S. Free radicals and microcirculatory alterations in the institutional hypotonic phlebopathies. *Minerva Angiol*. 1993; 18: 105–8 (Article in Italian).
97. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebopathies. *Curr Med Res Opin*. 1992; 13: 56–60.
98. Cospite M, Milio G, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Haemodynamic effects of sulodexide in postthrombophlebitic syndrome. *Phlebologie*. 1992; 2: 733–5.
99. Mauro M, Ferraro G, Palmieri G. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*. 1992; 51: 342–50.
100. Del Guercio R, Siciliano G, Niglio A, Del Guercio M. Evaluations on the use of sulodexide in a group of patients with CVI. *Minerva Angiol*. 1991; 16: 141–2 (Article in Italian).
101. Di Stefano D, Vinci M. Antithrombotic therapy of phlebopathies with sulodexide. Controlled study of efficacy and tolerability. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1989; 11: 507–15 (Article in Italian).
102. Apollonio A, Antignani PL, Di Salvo M, et al. Epidemiology and healing of vascular ulcers in Italy. Preview of the SUV study results (AIUC September 2012): short report. *Acta Phlebol*. 2012; 13: 101–3.
103. Apollonio A, Antignani PL, Di Salvo M, et al. SUV2012. First results of the observational multicenter AIUC study for the epidemiology and treatment investigation of vascular ulcers of the lower limbs in Italy. *Acta Vulnol*. 2012; 10: 259–64.
104. Pecis C, Sgroi G, Giovilli M, Stringhi E, Mezzanotte C. Place of medical therapy with sulodexide in the operated patient with varicose veins. *Flebolinfo- gia*. 1990; 16: 51–3 (Article in Italian).
105. Apollonio A, Mosti G, Ricci E. Microcirculation and venous ulcers. *Acta Vulnol*. 2008; 6: 125–32 (Article in Italian).
106. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon(R)) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized doubleblind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2018; 37: 143–54.