Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

PLACE ACTUELLE des MÉDICAMENTS VEINO-ACTIFS dans le TRAITEMENT des AFFECTIONS VEINEUSES CHRONIQUES

UPDATE on the PLACE of VENOACTIVE DRUGS in the TREATMENT of CHRONIC VENOUS DISORDERS

J.P. GOBIN[1], *A.A. RAMELET*[2]

RÉSUMÉ

Les affections veineuses chroniques (AVChs) peuvent être liées à des anomalies primitives de la paroi et des valvules veineuses. Elles peuvent également être dues à des anomalies secondaires à une thrombose veineuse profonde antérieure, à l'origine d'un reflux et/ou d'une obstruction.

La prise en charge thérapeutique des AVChs s'appuie principalement sur 3 modalités : la compression élastique, les interventions radicales directes sur les veines incontinentes et le traitement pharmacologique par des médicaments veino-actifs. La majorité des médicaments veino-actifs sont extraits de plantes puis purifiés ; ce sont des α-benzopyrones, des flavonoïdes (γ-benzopyrones), des saponines, des anthocyanosides et des proanthocyanidines. Il existe également des médicaments veino-actifs synthétiques, tel que le dobésilate de calcium, membre de la famille des hydroquinones.

Cet article vise à faire le point sur le mécanisme d'action et l'efficacité clinique des principaux médicaments veino-actifs dans la prise en charge des AVChs, en s'intéressant davantage à une vision globale de cette classe de médicaments qu'aux propriétés des différentes préparations.

Mots-clefs : *affections veineuses chroniques, médicaments veino-actifs, CEAP.*

SUMMARY

Chronic venous disorders (CVD) can be due to primary abnormalities of the venous wall and valves. They can also result from abnormalities secondary to a deep venous thrombosis resulting in a reflux and/or an obstruction. Management of CVD is based mainly on 3 methods of treatment: elastic compression, direct radical intervention on the incompetent veins and pharmacological therapy with venoactive drugs. Most venoactive drugs are extracted from purified plants : α-benzopyrones, flavonoids (γ-benzopyrones), saponins, anthocyanosides and proanthocyanidines. There are also synthetic venoactive drugs such as Ca dobesilate which is a hydroxyquinone.

This paper reviews the mechanisms of action and the clinical effectiveness of the main venoactive drugs in the management of CVD and concentrates more on a global view of this class of medication than on the characteristics of the different preparations.

Keywords : chronic venous disorders, venoactive drugs, CEAP.

Les affections veineuses chroniques (AVChs) ont un impact socio-économique considérable du fait d'une forte prévalence, du coût élevé des investigations et de la prise en charge, et d'une morbidité importante entraînant des douleurs à l'origine d'une altération de la qualité de vie [1].

Les AVChs sont analysées de façon très complète par la classification CEAP qui tient compte des paramètres Cliniques, Etiologiques, Anatomiques et Physiopathologiques [2]. Comme le montre cette classification *(Tableau I)*, le spectre des manifestations cliniques des AVChs est large. Les signes incluent des télangiectasies, des varices, des œdèmes et des altérations cutanées (pigmentation, eczéma, hypodermite scléreuse (lipodermatosclérose), atrophie blanche et ulcère). Quant aux symptômes des AVChs, ce sont principalement des sensations de douleur, de prurit, de lourdeur, de tension des jambes, ainsi que, dans une certaine mesure, le syndrome des jambes sans repos [3].

Les AVChs peuvent être liées à des anomalies primitives de la paroi et des valvules veineuses. Elles peuvent également être dues à des anomalies secondaires à une thrombose veineuse profonde antérieure, à l'origine d'un reflux et/ou d'une obstruction [3].

La prise en charge thérapeutique des AVChs s'appuie principalement sur 3 modalités : la compression élastique, les interventions radicales directes sur les veines incontinentes et le traitement pharmacologique par des médicaments veino-actifs [4].

La majorité des médicaments veino-actifs sont extraits de plantes puis purifiés ; ce sont des α-benzopyrones, des flavonoïdes (γ-benzopyrones), des saponines, des anthocyanosides et des proanthocyanidines. Il existe également des médicaments veino-actifs synthétiques, tel que le dobésilate de calcium, membre de la famille des hydroquinones [1, 5].

1. 39 bis, rue de Marseille 69007 LYON.
2. 2, place Benjamin Constant CH-1003 LAUSANNE (Suisse).

© Éditions Phlébologiques Françaises, vol.61, n° 4/2008, p.395-399

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Stade	Description des signes
C0	Pas de signe visible ou palpable de la maladie veineuse
C1	Présence de télangiectasies ou de varices réticulaires
C2	Varices
C3	Œdème
C4	Troubles trophiques imputables à la maladie veineuse :
C4A	– pigmentation, eczéma
C4B	– hypodermite scléreuse, atrophie blanche
C5	Cicatrice d'ulcère
C6	Ulcère ouvert
A chaque classe est associée la lettre A pour asymptomatique ou S pour symptomatique	

Tableau I. – Classification CEAP [2]

Cet article vise à faire le point sur le mécanisme d'action et l'efficacité clinique des principaux médicaments veino-actifs dans la prise en charge des AVChs, en s'intéressant davantage à une vision globale de cette classe de médicaments qu'aux propriétés des différentes préparations.

Mécanisme d'action des médicaments veino-actifs dans le traitement des AVChs

Les médicaments veino-actifs ont un impact macro- et microvasculaire sur les AVChs. Ils agissent sur les altérations de la paroi et des valvules veineuses responsables des perturbations hémodynamiques qui sont à l'origine d'une hypertension veineuse. Ils ont également une action sur les effets microcirculatoires de l'hypertension veineuse qui aboutissent au développement d'une microangiopathie veineuse. Le mode d'action varie cependant d'un médicament veino-actif à l'autre [1, 4].

Action sur le tonus veineux, les capillaires veineux et lymphatiques

Des modèles animaux [6, 7] ou des veines isolées [8] ont servi aux études sur le mode d'action des médicaments veino-actifs sur le tonus veineux, les capillaires veineux et lymphatiques. Ces expériences ont été menées parallèlement à des recherches cliniques, utilisant la pléthysmographie à air [9] ou des traceurs radiomarqués [10], et à des études cliniques [11]. Alors que la plupart des médicaments veino-actifs présentent des effets protecteurs contre la fragilité capillaire, le mécanisme de l'effet sur le tonus veineux n'a été mis en évidence [1] que pour 2 d'entre eux seulement : la fraction flavonoïque purifiée micronisée (FFPM) et les extraits de Ruscus *(Tableau II)*. La FFPM

Groupe chimique	Substance	Tonus veineux	Réseau capillaire	Réseau lymphatique
α-benzopyrones	Coumarine	–	–	Stimulent la protéolyse Augmentent le flux lymphatique
γ-benzopyrones *(Flavones, flavanones, flavonols ou bioflavonoïdes en général)*	FFPM	Prolongation de l'activité noradrénergique	Réduisent la perméabilité capillaire Anormale	Augmentent le nombre de vaisseaux lymphatiques fonctionnels Augmentent le flux lymphatique
	Rutine et rutosides (Troxérutine) O-β hydroxyéthyl rutosides	Augmentent le tonus veineux	Réduisent la perméabilité capillaire anormale	
Saponines	Escine	Augmentent le tonus veineux	Réduisent la perméabilité capillaire anormale	–
	Extrait de Ruscus	Agoniste des récepteurs veineux 1-αdrénergiques	*Réduit la perméabilité capillaire anormale*	–
Proanthocyanidines	Proanthocyanidines oligomères	–	Réduisent la perméabilité capillaire anormale	–
Hydroquinones	Dobésilate de calcium	Augmentent le tonus veineux	Réduisent la perméabilité capillaire anormale	Améliorent le drainage lymphatique
FFPM : Fraction flavonoïque purifiée micronisée				

Tableau II. – Action démontrée des principaux médicaments veino-actifs sur le tonus veineux, les capillaires veineux et les lymphatiques

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

agit sur le tonus veineux en prolongeant l'activité noradrénergique [6, 8, 9] alors que les extraits de Ruscus agissent par effet agoniste sur les récepteurs veineux 1-adrénergiques [1, 7]. La coumarine, la FFPM et le dobésilate de calcium présentent par ailleurs un effet lymphocinétique *(Tableau II)*.

Action sur la paroi et les valvules veineuses

La présence d'une réaction inflammatoire dans les AVChs a largement été prouvée ces 5 dernières années. Les études menées sur le mécanisme des lésions tissulaires aux différents stades des AVChs montrent à quel point les modifications de pression veineuse et de force hémodynamique (en particulier la contrainte de cisaillement liquide, force exercée sur les parois veineuses et capillaires et principalement liée à la vitesse sanguine) sont responsables d'atteintes cellulaires et biochimiques [12, 13]. Ces troubles proviennent de l'activation leucocytaire qui interfère avec les cellules endothéliales, provoquant la réaction inflammatoire. Il est reconnu que les leucocytes ont un rôle clé dans les troubles tissulaires qui en résultent, conduisant au développement des signes et symptômes des AVChs. Les médiateurs inflammatoires stimulent les nocicepteurs, provoquant la douleur. Le processus inflammatoire conduit avec le temps au remodelage de la paroi veineuse et des valvules. Ce processus aboutira ensuite à l'insuffisance valvulaire, au reflux et à une hypertension, à l'origine des différents signes des AVChs [12, 13]. La FFPM semble cibler des éléments agissant dans la destruction valvulaire, ce qui a été démontré dans un modèle animal d'hypertension veineuse par création d'une fistule artério-veineuse (modèle de Bergan) [14]. Dans ce modèle, la FFPM prévient l'apparition d'un reflux en inhibant l'adhésion des leucocytes à l'endothélium sur la paroi et les valvules veineuses ; il aurait ainsi un effet protecteur vis-à-vis des valvules veineuses. De nombreux médicaments veino-actifs ont par ailleurs une action sur la paroi veineuse, en inhibant la libération de médiateurs de l'inflammation [1, 15-17]. Ceci a été démontré in vitro par des expériences utilisant des cellules endothéliales en condition d'hypoxie [15-17]. Malheureusement, l'effet des médicaments veino-actifs n'a pas encore été étudié aux stades précoces des troubles microcirculatoires (mais il l'a été aux stades sévères). D'après des études menées sur la microcirculation dans des modèles animaux, la plupart des médicaments veino-actifs inhibent également la libération de médiateurs inflammatoires, comme les radicaux libres, les prostaglandines et le thromboxane [1, 18]. Les changements structurels de la microcirculation sont aussi associés à un ralentissement des globules rouges et à une diminution de leur tassement dans la lumière des capillaires et à une capture des globules blancs. Certains médicaments veino-actifs, comme la FFPM et le dobésilate de calcium, diminuent l'hémoconcentration et augmentent très probablement la flexibilité des globules rouges [1].

EFFICACITÉ CLINIQUE DES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS VEINO-ACTIFS DANS LA PRISE EN CHARGE DES AVCHS

Une revue de l'efficacité des MVA publiée en 2005 dans la base de données Cochrane par Martinez et al. [19] a analysé 8 médicaments veino-actifs couramment prescrits : FFPM, rutines, o-β-hydroxyrutosides, pépins de raisin, écorce de pin maritime français, dobésilate de calcium et aminaftone. Au total, 110 études cliniques randomisées ont été identifiées et 44 ont été incluses dans l'analyse. Seulement 3 études publiées dans cette revue ont utilisé la classification CEAP tandis que 5 ont utilisé la classification de Widmer. La méthodologie de la méta-analyse utilisée dans cette revue Cochrane est contestable étant donné la grande hétérogénéité des essais inclus et donc des variables étudiées. De nombreux résultats ne sont pas interprétables. En conséquence, les médicaments veino-actifs ne montrent des bénéfices que sur la réduction des œdèmes (RR 0,72 ; IC 95 % : 0,65 à 0,81) [19]. Une revue Cochrane plus récente (2007) a présenté trois études s'intéressant à l'œdème et aux varices des membres inférieurs au cours de la grossesse [20]. Une fois encore, aucun essai n'a utilisé la classification CEAP. Seule une étude, menée auprès de 69 patientes, utilisait des médicaments veino-actifs. Cet essai montrait que le traitement par rutoside réduisait les symptômes associés aux varices chez les femmes enceintes [20]. L'efficacité des extraits de marron d'Inde (non évaluée dans la revue de Martinez) [19] a été analysée par Pittler et Ernst (base de données Cochrane – 2006), qui ont retenu 14 études et conclu que ces préparations étaient efficaces et sûres à court terme dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique [21].

Nous avons choisi de ne prendre en compte que les essais utilisant la classification CEAP pour évaluer l'efficacité des médicaments veino-actifs sur les signes et symptômes des AVChs. Seuls 4 articles sont alors identifiés : les 3 études cliniques randomisées issues de la revue Cochrane de Martinez et al. [19, 22-24] et une étude observationnelle de grande ampleur (non incluse dans la revue Cochrane) réalisée par Jantet et al. [25]. Si nous estimons justifié d'écarter les études dont les critères d'inclusion sont flous, on peut regretter que les études consacrées au traitement de l'œdème (sans indication de la CEAP) soient écartées, comme la publication de Diehm et al. qui a comparé la prise d'aescine, d'un placebo et le port d'une compression chez des patients souffrant d'AVChs [26].

Les principales données des 4 essais retenus sont les suivantes. L'étude clinique randomisée de Labs et al. [22] avait pour objectif principal d'évaluer, chez 253 patients de classe CEAP C3-C4 et sur 4 semaines, les variations de volume des jambes sous dobésilate de calcium versus placebo. Au terme de l'essai, une différence significative était objectivée entre les deux groupes de traitement en faveur du dobésilate de calcium (– 12,2 ml/1 de tissu ; IC 95 % : – 21,6 à – 2,8 ; p = 0,01). Aucune différence significative entre les

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

groupes n'était observée dans l'amélioration des symptômes [22]. L'étude randomisée et contrôlée versus placebo de Danielsson et al. [23] avait pour critère principal de trouver une éventuelle corrélation entre les résultats cliniques et les changements volumétriques du pied et les paramètres de l'écho-Doppler sous FFPM. Cet essai était mené durant 8 semaines auprès de 101 patients de classe CEAP C1 à C6. Au terme de l'étude, aucune différence significative entre les groupes n'était observée au niveau des paramètres hémodynamiques, excepté pour les patients ayant un œdème (p = 0,03 en faveur de la FFPM). Les deux groupes étaient par ailleurs comparables en terme d'amélioration des symptômes [23]. Le manque de différence significative dans l'amélioration des symptômes, dans les études de Labs et al. [22] et de Danielsson et al. [23], est attribué à un échantillon trop petit. L'étude de Vanscheidt et al. [24], randomisée et contrôlée versus placebo, visait à apprécier, chez 231 patients de classe CEAP C3 et C3+ (associée avec C4 et/ou C5), l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par l'association coumarine/rutine après décongestion des jambes pendant 4 semaines. Le critère principal était les récidives de l'œdème de jambe à 16 semaines (évalué par déplacement d'eau). A la fin de l'essai, le volume de la jambe est resté constant dans le groupe traité alors qu'il a augmenté dans le groupe placebo (6,5 ± 12,1 ml vs 36,7 ± 12,1 ml, p = 0,04). Il est observé également une réduction significative du score des symptômes en faveur de l'association coumarine/rutine [23]. Enfin, l'étude observationnelle RELIEF *(Reflux assEssment and quality of life improvEment with micronized Flavonoids)* a évalué l'évolution des symptômes, le périmètre de la cheville et la qualité de vie au cours du temps, chez 5 052 patients de classe CEAP C0 à C4, durant 2 ans de traitement par FFMP [25]. Dans cet essai, il était observé une réduction significative des paramètres cliniques et une amélioration de la qualité de vie à chaque étape de l'étude.

En se basant sur ces 4 études prenant en compte la classification CEAP, nous avons essayé de définir un grade de recommandation indicatif pour les MVA. Nous avons donc utilisé les recommandations de GRADE publiées récemment dans *Chest*, car cette échelle semble la plus adaptée pour la difficile évaluation des MVA [27]. GRADE met fin à la tyrannie des études randomisées et peut aussi intégrer une expertise clinique individuelle et un équilibre entre les bénéfices du traitement et les maux. Le seul biais de GRADE concerne le coût du traitement qui n'est pas pris en compte. Le niveau d'efficacité des principaux médicaments veino-actifs dans le traitement des AVChs est présenté dans le *Tableau III*. Les indications des médicaments veino-actifs sont gradées comme suit : dans les indications C0s, C1s, C2s et C3, la recommandation est de niveau 1C, représentant une recommandation forte malgré une preuve de faible niveau ; dans l'indication C3, le niveau 1C est réservé aux patients qui ont une obstruction ou un reflux moyen. Pour mémoire, les résultats obtenus dans ces indications reposent principalement sur l'étude observationnelle de Jantet et al [25]. Il manque en effet des études cliniques randomisées ayant une forte méthodologie dans ces indications. Dans les stades sévères (C4 à C6), les médicaments veino-actifs appartiennent au grade 2B, représentant une recommandation faible mais qui peut changer selon les circonstances.

L'évaluation du niveau d'efficacité des principaux médicaments veino-actifs a également été réalisée au cours de la Conférence de consensus de Sienne de 2005 [5]. Cependant, cette évaluation a uniquement été basée sur les symptômes veineux (associés ou non à des signes de MVC : C0s à C6s de la CEAP) sans tenir compte de l'œdème, ce qui est une limitation regrettable. De plus, les patients symptomatiques ont été analysés dans cette revue à n'importe quel stade des AVChs. Les symptômes analysés étaient les suivants : douleur, crampes, démangeaisons, lourdeurs,

Indications	N patients de l'indication selon les 4 études utilisant la CEAP (auteur principal, année)	Niveau de recommandation selon l'échelle GRADE
Symptômes sans signes (C0s)	117 (Jantet, 2001)	1C
Symptômes avec télangiectasies (C1s)	932 (Jantet, 2001) 2 (Danielsson, 2002)	1C
Symptômes avec varices (C2s)	1,828 (Jantet, 2001) 42 (Danielsson, 2002)	1C
Œdèmes veineux (C3)	1,089 (Jantet, 2001) 24 (Danielsson, 2002) 231 (Vanscheidt, 2002) 192 (Labs, 2001)	1C* 2C
Modifications cutanées (C4s)	553 (Jantet, 2001) 19 (Danielsson, 2002) 61 (Labs, 2001)	2B
Ulcères veineux (C5-C6)	14 (Danielsson, 2002)	2B
* Dans l'indication C3, le niveau 1C est réservé aux patients qui ont une obstruction ou un reflux moyen.		

Tableau III. – Niveau d'efficacité des principaux médicaments veino-actifs dans le traitement de la MVC, selon l'échelle GRADE

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

sensation de gonflement, paresthésies, jambes sans repos. Trois médicaments ont eu une recommandation de grade A dans le traitement des symptômes veineux : la FFMP, le dobésilate de calcium et la HR-oxérutine. Tous les autres se sont vus attribuer une recommandation de grade B ou C [28].

CONCLUSION

Les médicaments veino-actifs apparaissent donc comme efficaces dans le traitement des AVChs. Cependant, pour une évaluation plus précise du niveau d'efficacité, il est nécessaire d'entreprendre de nouvelles études cliniques randomisées plus rigoureuses sur les médicaments veino-actifs. Ces études s'appuieraient sur la classification CEAP avec des informations sur les signes et symptômes cliniques ainsi que sur l'étiologie, l'anatomie et la physiopathologie de la maladie ; ceci implique un examen clinique ainsi qu'un examen écho-Doppler. Il apparaît par ailleurs important que ces essais soient réalisés sur un plus grand nombre de patients et sur des populations plus homogènes.

RÉFÉRENCES

1. Nicolaides A.N. Management of chronic venous disorders of the lower limbs – Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008 ; 27 : 1-59.

2. Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J., et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders : consensus statement. *J Vasc Surg* 2004 ; 40 : 1248-52.

3. Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency : a consensus statement. *Circulation* 2000 ; 102 : e126-e163.

4. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005 ; 111 : 2398-409.

5. Ramelet A.A., Boisseau M.R., Allegra C., 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 : 309-19.

6. Gargouil Y.M., Perdrix L., Chapelain B., et al. Effects of Daflon 500 mg on bovine vessels contractility. *Int Angiol* 1989 ; 8 : 19-22.

7. Bouskela E., Cyrino F.Z., Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by Ruscus extract on hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994 ; 24 : 165-70.

8. Juteau N., Bakri F., Pomies J.P., et al. The human saphenous vein in pharmacology : effect of a new micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. *Int Angiol* 1995 ; 14 : 8-13.

9. Ibegbuna V., Nicolaides A.N., Sowade O., et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997 ; 48 : 45-50.

10. Valensi P.E., Behar A., de Champvallins M.M., et al. Effects of a purified micronized flavonoid fraction on capillary filtration in diabetic patients. *Diabet Med* 1996 ; 13 : 882-8.

11. Struckmann J.R., Nicolaides A.N. Flavonoids. A review of the pharmacology and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg in patients with chronic venous insufficiency and related disorders. *Angiology* 1994 ; 45 : 419-28.

12. Danziger N. Pathophysiology of pain in venous disease. *J Mal Vasc* 2007 ; 32 : 1-7.

13. Bergan J.J., Schmid-Schöbein G.W., Coleridge Smith P.D., et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 488-98.

14. Takase S., Pascarella L., Lerond L., et al. Venous hypertension, inflammation and valve remodelling. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004 ; 28 : 484-93.

15. Janssens D., Delaive E., Houbion A., et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2000 ; 130 : 1513-24.

16. Bougelet C., Roland I.H., Ninane N., et al. Effect of aescine on hypoxia-adherence to umbilical vein endothelium. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 345 : 89-95.

17. Bouaziz N., Michiels C., Janssens D., et al. Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int Angiol* 1999 ; 18 : 306-12.

18. Jean T., Bodinier M.C. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. *Angiology* 1994 ; 45 : 554-9.

19. Martinez M.J., Bonfill X., Moreno R.M., et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No. : CD003229.

20. Bamigboye A.A., Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No. : CD001066.

21. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Reviews* 2006 Jan 25 ; (1) : CD003230. Review. PMID : 16437450.

22. Labs K.H., Degischer 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 : 123-30.

23. Danielsson G., Jungbeck C., Peterson K., et al. A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Endovasc Surg* 2002 ; 23 : 73-6.

24. Vanscheidt W., Rabe E., Naser-Hijazi B., et al. The efficacy and safety of a coumarin-troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency : a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa* 2002 ; 31 : 185-90.

25. Jantet G., RELIEF Study Group. Chronic venous insufficiency : worldwide results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002 ; 53 : 245-56.

26. Diehm C., Trampisch H.J., Lange S., Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet* 1996 ; 347 : 292-4.

27. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H. et al. Grading strength of recommandations and quality of evidence in clinical guidelines. *Chest* 2006 ; 129 : 174-81.

28. Perrin M., Geroulakos G. Pharmacological treatment of chronic venous disorders. *Phlebolymphology* 2007 ; 14 : 23-30.