

## *A Review of the Effects of Various Venotonics on Improvement of Postoperative Symptoms*

Valerii Andzorovich Pshukov,  
Elizaveta Andreevna Nefedova

Assistant Surgeon, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Krasnodarskij kraj, Russia

(Received June 10, 2020 ; Accepted July 21, 2020)

### **Abstract**

There are evidences on the efficacy of several venotonics in improving postoperative symptoms, including bleeding, pain, etc. A thorough search was conducted in Google Scholar, PubMed, and Cochrane Library covering the articles published in 2000–2020. We included trials assessing the efficacy of phlebotonics in patients with chronic venous insufficiency and other venous diseases or traumas. Findings suggest superiority of phlebotonic agents over placebo and control treatments in management of common symptoms after phlebectomies, coronary bypass grafting, and other interventions. Significant alleviation of post-procedural symptoms, including pain severity were reported in the majority of patients treated with venotonics. There were no adverse reactions associated with administration of phlebotonic drugs. Nonetheless, further high-quality trials are necessary to support this conclusion.

**Keywords:** venotonics, postoperative care, hemorrhage, edema, venous insufficiency

**J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (188): 176-184 (Persian).**

\* **Corresponding Author: Pshukov Valerii Andzorovich** - General Medicine Faculty, Kuban State Medical University, ul. Mitrofana Sedina d.4, g. Krasnodar, Krasnodarskij kraj, Russia (E-mail: thescienceref@gmail.com)

## مروری بر اثرات ونوتونیک های مختلف بر بهبود علایم پس از عمل جراحی

والری آندزروویچ شوکوو  
الیزاوتا آندرونا نغدووا

### چکیده

بررسی شواهد موجود تا به امروز اثر بخشی چندین ونوتونیک را در بهبود علائم بعد از عمل جراحی مانند خونریزی، درد و غیره را نشان می دهد. در این مطالعه مروری نقلی برای شناسایی مطالعات مربوطه منتشر شده در سال های ۲۰۲۰-۲۰۰۰ از پایگاه داده های PubMed, Google Scholar و Cochrane Library استفاده شد. مطالعات شامل کارآزمایی هایی برای ارزیابی اثربخشی فلبوتونیک در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی و سایر بیماری های وریدی یا آسیب های آن بودند. شواهد حاکی از برتری عوامل فلبوتونیک نسبت به دارونما و درمان های کنترل در علائم شایع بعد از فلبکتومی، پیوند بای پس عروق کرونر و سایر مداخلات هستند.

کاهش قابل توجهی از علائم بعد از عمل، از جمله شدت درد در اکثر بیماران تحت درمان با ونوتونیک ها گزارش شده است. هیچ عارضه جانبی با مصرف داروهای فلبوتونیک مشاهده نشده است، با این وجود انجام مطالعات دقیق تر برای حمایت از این نتیجه گیری ضروری است.

**واژه های کلیدی:** ونوتونیک، مراقبت های بعد از عمل، خونریزی، ادم، نارسایی وریدی

### مقدمه

که عوارض جانبی ونوتونیک ها کم تر از داروهای فوق می باشد (۴،۳). مکانیسم های عملکرد داروهای ونواکتیو (venoactive) یا فلبوتونیک، وابسته به نوع آن ها شامل: افزایش تون وریدی از طریق تاثیر گذاری بر سیستم نورآدرنژیک، اثر همورولوژیکی، اثر ضد التهابی از طریق تاثیر بر مراحل مختلف آبشار واکنش التهابی می باشد (۵،۶). بنابراین، کاهش علائم عمومی حاصل می شود.

مطالعات تجربی نشان داده است که فلبوتونیک ها قادر به مهار چسبندگی و مهاجرت لکوسیت ها با افزایش فشارخون وریدی هستند و همچنین باعث کاهش تشکیل

اطلاعات موجود نشان می دهد که عوارض متعددی از جمله عوارض جانبی کلیوی و اختلالات دستگاه گوارش از مصرف داروهای ضد درد ناشی می شود. از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و اپیوئیدها به طور گسترده در کنترل درد بعد از عمل جراحی استفاده می شود. در رابطه با پیشگیری از خونریزی بعد از عمل جراحی، عوامل هموستاتیک مانند ترومبین بسیار مورد استفاده قرار می گیرند که خطر بالقوه انتقال بیماری ویروسی را دارد و می تواند عوارض جانبی مانند واکنش های ایمنی را به دنبال داشته باشد (۱،۲). در همین حال به نظر می رسد

E-mail: nefedova.elizaveta5@gmail.com

مؤلف مسئول: شوکوو والری آندزروویچ - روسیه: کراسنودار، دانشگاه کوبان، دانشکده پزشکی

دستیار جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه کوبان، کراسنودار، کراسنودار، روسیه

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۲/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۳/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۴/۳۱

ترومبوکسان، پروستاگلاندین ها و رادیکال های آزاد می شوند، بنابراین به طور مستقیم بر پاتوژنز نارسایی مزمن وریدی تأثیر می گذارند (۷). با توجه به اختلاف نظر در مورد اثرات داروهای ونوتیک، ما با هدف بررسی اثربخشی چند داروی فلبوتونیک در درمان علائم عمومی پس از مداخلات مختلف جراحی این مطالعه را انجام دادیم.

بر اساس یافته های این مطالعه، اختلاف بین دو گروه در شاخص های فوق در روز ۳۰ پیگیری ناچیز بود. با این حال، نویسندگان نتیجه می گیرند که MPFF تسکین علائم بعد از عمل بعد از EVTA را فراهم می کند. همان طور که در مطالعه انجام شده توسط Plechev و همکاران (۱۰) بیان شده است، ۱۱ بیمار که در معرض بازسازی استخوان ران-پوپلیته آل قرار گرفتند و ۲۱ بیماری که ترومبوامبولکتومی (thromboembolctomy) را تجربه کردند و علامت تورم در روز اول بعد از عمل جراحی را داشتند به گروه آزمون اختصاص داده شدند و در طی سه هفته پس از انجام پروسیجر، با دوز ۵۰۰ میلی گرم MPFF دو بار در روز تحت درمان قرار گرفتند. گروه کنترل شامل ۲۰ بیمار بود که MPFF دریافت نکردند. در گروه آزمون، پسرفت ادم تقریباً در روز ۲۵ بعد از عمل رخ داد، در حالی که این میزان در گروه غیردرمانی، ۴۷/۵ روز بود. در ۵۲/۳ درصد از افراد تحت درمان با MPFF در ۲۰-۱۸ روز بعد از عمل پسرفت کاملی از ادم مشاهده شد. براساس این مطالعه نویسندگان نتیجه گرفتند که MPFF یک عامل موثر ونواکتیو برای مدیریت ادم تحتانی بعد از عمل بای پس است.

این مطالعه مروری مبتنی بر جستجو و تحلیل مقالات به زبان های انگلیسی و روسی می باشد که از PubMed، Google Scholar، و Cochrane Library که بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ منتشر شده است، انتخاب شده است. در این مطالعه، کارآزمایی هایی در مورد ارزیابی کارایی داروهای فلبوتونیک در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی و سایر بیماری های وریدی و آسیب های آن بررسی شده است. بر اساس معیارهای خصوصیات کیفی، در مجموع ۸ مطالعه در نهایت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. با توجه به این که هیچ مداخله تحقیقاتی صورت نگرفته است، تصویب اخلاقی برای این بررسی لازم نبود.

## مواد و روش ها

این مطالعه مروری مبتنی بر جستجو و تحلیل مقالات به زبان های انگلیسی و روسی می باشد که از PubMed، Google Scholar، و Cochrane Library که بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ منتشر شده است، انتخاب شده است. در این مطالعه، کارآزمایی هایی در مورد ارزیابی کارایی داروهای فلبوتونیک در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی و سایر بیماری های وریدی و آسیب های آن بررسی شده است. بر اساس معیارهای خصوصیات کیفی، در مجموع ۸ مطالعه در نهایت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. با توجه به این که هیچ مداخله تحقیقاتی صورت نگرفته است، تصویب اخلاقی برای این بررسی لازم نبود.

## یافته ها

### *Micronized purified flavonoid fraction (MPFF):*

MPFF یک داروی ونواکتیو خوراکی است که یک میکرونیزه مرکب از ۹۰ درصد دیوسمین و ۱۰ درصد فلاونوئیدها می باشد. مکانیسم عمل MPFF شامل جلوگیری از اتصال لکوسیت ها به سلول های اندوتلیال عروقی است که به موجب آن مانع از برگشت وریدی و افزایش فشار وریدی می شود (۸).

Karathanos و همکاران (۹) یک مطالعه تصادفی انجام دادند که شامل ۱۲۰ بیمار بود. دوز ۵۰۰ میلی گرم MPFF، دو بار در روز برای ۶۰ نفر از بیماران به مدت ۷ روز قبل از انجام ابلیشن حرارتی درون وریدی

همکاران (۱۸) گروهی از ۱۰۰ بیمار را که تحت یک جراحی روتین ترمیمی ورید سافن (Saphenectomy) قرار داشتند، شامل شد. در طی آن GSV، زیر مفصل زانو یا تا کشاله ران از طریق زانو برداشت شد. در هر دو مورد، بیماران به دو گروه تقسیم شدند، که در یک گروه ۵۰۰ میلی گرم CD سه بار در روز در فواصل ۸ ساعته تجویز شد و گروه دیگر بدون درمان بودند. تجویز CD پس از انجام سونوگرافی در هفته اول پس از عمل و دو ماه به طول انجامید، پس از آن روش داپلر تکرار شد. تمام شرکت کنندگان در طول جلسه از جوآب‌های فشاری استفاده کردند. براساس این گزارش، در مدت بیش از ۲ ماه پیگیری، هر دو گروه دریافت کننده CD افزایش معنی داری در سرعت اوج جریان (peak flow velocity) ( $P < 0.05$ ) و کاهش معنی داری ( $P < 0.05$ ) در دوره رفلاکس (reflux period) نسبت به هفته اول نشان دادند. در گروه‌های غیر دارویی، کاهش سرعت جریان به همراه افزایش معنی دار ( $P < 0.05$ ) در دوره ریفلاکس هنگام مقایسه با پایه مشاهده شد. نویسندگان تأکید می‌کنند که این نتایج از نظر نتیجه بالینی قابل تفسیر نیست.

Besirli و همکاران (۱۹) یک کارآزمایی را که در میان ۱۳۴ بیمار که پیوند بای پس عروق کرونر داشتند، گزارش کردند. ۶۸ مورد، ۵۰۰ میلی گرم CD دو بار در روز در طی ۳ ماه، بعد از گذشت ۲ روز از دوره بعد از بای پس، وقتی اولین جمع آوری خون به پایان رسید، دریافت کردند. یک گروه کنترل نیز شامل ۶۶ بیمار بود که به جای CD، دارونما دریافت کردند. سه ماه پس از مداخله جراحی، نمونه خون گرفته شد و یک بار دیگر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در نتیجه، اختلاف معنی داری در کل ویسکوزیته خون یا پلاسما، گلوکوتایون گلوبول قرمز، مالون دی آلدئید گلوبول قرمز، مالون دی آلدئید پلاسما، فیبرینوژن و هماتوکریت و همچنین در نمرات کلاس قلبی کانادا (Canadian cardiac class scores) بین مقادیر اول و نهایی در گروه دریافت کننده

در یک مطالعه چندمرکزی انجام شده توسط Saveljev و همکاران (۱۱)، MPFF در گروه درمانی شامل ۲۰۰ بیمار مبتلا به بیماری واریس، با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در روز بیش از ۱۴ روز متوالی قبل از فلبکتومی ترکیبی (invagination phlebectomy and Babcock procedure) تجویز شد و همچنین طی ۳۰ روز بعد از عمل نیز تجویز شد. گروه کنترل شامل ۴۵ بیمار بود که در دوره قبل و بعد از عمل MPFF به آن‌ها داده نشد. در روزهای ۷، ۱۴ و ۳۰ بعد از فلبکتومی، شدت سندرم درد و اندازه هماتومای زیرجلدی در ناحیه برداشتن GSV مورد بررسی قرار گرفت. در روزهای ۷ و ۳۰ پیگیری، نمرات VAS در گروه آزمایش ۱۷/۱ درصد و ۵۰/۰ درصد پایین تر از گروه بدون دارو بود ( $P < 0.05$ ). در روزهای ۷، ۱۴ و ۳۰ بعد از عمل مقادیر متوسط اندازه هماتوم در گروه MPFF ۲۶/۱ درصد، ۴۱/۲ درصد و ۷۵/۰ درصد پایین تر از گروه کنترل بود ( $p < 0.05$ ). از نظر مقیاس CIVIQ، قبل از عمل و در مدت ۳۰ روز پس از عمل، اختلاف معنی داری بین گروه‌های مورد مطالعه نشان نداد. نویسندگان نتیجه گرفتند که می‌توان استفاده از MPFF را در آماده‌سازی فلبکتومی و بعد از مداخله توصیه کرد. چهار شرکت کننده در گروه MPFF در طی دو هفته اول تزریق، دچار تحریک معده شدند.

طبق چند مطالعه اخیر فقط تعداد بسیار کمی از بیماران که تحت درمان محافظتی با MPFF قرار گرفتند، عوارض جانبی را تجربه کردند که در درجه اول به صورت علائم خفیف دستگاه گوارش بود (۱۴-۱۲).

#### Calcium dobesilate (CD)

CD یک مشتق هیدروکینون می‌باشد. اعتقاد بر این است که تنظیم فعالیت پرولیفراتیو اندوتلیوسیت‌ها را تسهیل می‌کند، باعث افزایش انعطاف پذیری گلبول‌های قرمز و کاهش ویسکوزیته خون، فشار داخل لنفاوی، نفوذپذیری میکرو واسکولار، تجمع پلاکت و گلبول‌های قرمز می‌شود (۱۷-۱۵). در یک مطالعه توسط Cagli و

از روز دوم بعد از عمل تا ۱۵ روز پیگیری بر روی زخم استفاده شدند. پیشرفت ترمیم ضایعه سزارین از طریق مقیاس REEDA (redness, edema, ecchymosis) بعد از ۴۸ ساعت بعد از عمل اندازه گیری شد، سپس در روزهای ششم و چهاردهم با درمان پماد نیز بررسی شد. بر اساس نتایج بیان شده، میانگین نمرات در روزهای ششم و چهاردهم به ترتیب ۲۸/۶ درصد و ۳۸ درصد در گروه پماد ۵ درصد در مقابل گروه پماد ۲/۵ درصد پایین تر بود در حالی که ۳۰/۶ درصد و ۳۶/۸ درصد در مقایسه با زنانی که از پماد پترولاتوم استفاده می کنند کم تر است ( $P < 0/001$ ) این متغیر در گروه پماد ۲/۵ درصد از تفاوت معنی داری با گروه پترولاتوم در روزهای ۶ و ۱۴ برخوردار نبود ( $P = 0/79$ ,  $P = 0/38$ ).

نویسندگان معتقدند که GSE ۵ درصد می تواند گزینه مهمی در مدیریت زخم سزارین باشد. GSE به عنوان عموماً ایمن (GRAS: The generally recognized as safe) توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تأیید شده است (۲۴).

داروهای ترکیبی ونوتیک (Combined venoactive drugs) Di Visconte و همکاران (۲۵) در مطالعه خود، ۱۸۲ بیمار دارای هموروئید درجه سوم قبل از عمل جراحی و واجد شرایط برای stapled anopexy (SA) را به دو گروه مساوی تقسیم کردند: به یک گروه از بیماران یک ترکیب تجاری حاوی دیوسمین (۳۰۰ میلی گرم)، کومارین (۳۲ میلی گرم) و گیاه دارویی آب بشقابی (Centella asiatica) ۱۵ میلی گرم روزانه سه بار داده شد و یک گروه (گروه کنترل) به مدت ۳۰ روز دارونما دریافت کردند. در روزهای ۷، ۱۵ و ۳۰ بعد از عمل، میزان خونریزی در گروه دریافت کننده فلبوتونیک در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب ۵۴/۳ درصد، ۸۷/۰ درصد و ۸۰/۰ درصد پایین آمد ( $P < 0/05$ ). در روزهای یاد شده، به ترتیب با ۷۶/۹ درصد، ۸۱/۸ درصد و ۸۷/۵

CD و گروه کنترل مشاهده نشد. مشخص شد که فقط مقادیر شاخص تغییر شکل پذیری گلبول های قرمز (erythrocyte deformability index) بعد از ۳ ماه از دوره پس از عمل در گروه CD در مقایسه با داده های اولیه در همان گروه به طور قابل توجهی بالاتر است ( $P < 0/001$ ) و همچنین مقادیر اولیه و نهایی در گروه غیرمدیریت شده ( $P < 0/01$ ). متأسفانه، این مطالعه تفسیری از این پدیده ارائه نمی دهد. ما هیچ گزارشی درباره هرگونه واکنش منفی آشکار مرتبط با قرار گرفتن در معرض CD یافت نکردیم، به غیر از موارد ذکر شده در یک بررسی که در سال ۲۰۰۴ منتشر شده است (۱۵)، اما ما این اطلاعات را از بررسی های سال های ۱۹۹۸-۱۹۷۴ ارائه می دهیم.

#### عصاره دانه انگور (GSE) Grape seed extract

GSE ترکیبی از پلیمرهای پروانتوسیانیدین، مونومرها و الیگومرها است که از دانه های *Vitis vinifera* استخراج می شود. GSE باعث کاهش بیان پروتئین چسبندگی سلول عروقی ۱ در اندوتلیوم ناشی از فاکتور نکروز تومور آلفا می شود (۲۰).

علاوه بر این، GSE قادر به کاهش گونه های اکسیژن واکنش پذیر است که توسط طیف سنجی رزونانس چرخش الکترونی (electron spin resonance spectroscopy) نشان داده شده است (۲۱). پروآنتوسیانیدین از دانه انگور فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز (آنزیم های آنتی اکسیدانی) را در برابر کولیت مکرر ناشی از پیکریل سولفونیک اسید افزایش می دهد (۲۲).

در مطالعه تصادفی ایزدپناه و همکاران (۲۳)، ۱۲۹ زن که برای آن ها سزارین برنامه ریزی شده بود به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. ۴۲ شرکت کننده از پماد پترولاتوم استفاده کردند، در حالی که ۴۱ و ۴۲ زن باقیمانده از پمادهای GSE (به ترتیب با غلظت ۲/۵ و ۵ درصد) استفاده کردند که رنگ این پماد همان رنگ پماد پترولاتوم بود. پمادها با دوز ۱ گرم دو بار در روز

در ارزیابی بهبود ادم دست و عملکرد دست در پایان درمان و سه ماه پس از آن به دست آورد. در مقطع زمانی ۳ ماهه، میزان ادم و عملکرد در گروه آزمایش به طور معنی داری بهتر از سطح پایه بود (به ترتیب  $P = 0/004$  و  $P < 0/0001$ ). پیشرفت در گروه کنترل از نظر آماری معنی دار نبود. نویسندگان فرمولاسیون را در درمان ورم مداوم دست پس از تروما/ جراحی در برابر درمان معمولی مؤثر می دانند. هیچکدام از بررسی ها عوارض جانبی ناشی از تجویز فلبوتونیک را نشان ندادند.

## بحث

بخش عمده ای از تحقیقات مربوط به ونوتونیک ها در مورد استفاده از آن ها در درمان محافظتی نارسایی وریدی یا هموروید است. بسیاری از آن ها در بررسی های کوکران به طور دقیق مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اند (۴،۳). مطالعه فعلی شامل بررسی هایی حاکی از طیف وسیع تری از روش هایی است که در آن از عوامل فلبوتونیک استفاده شده است، می شود. نکات کلی کارآزمایی های در نظر گرفته شده در جدول شماره ۱ درج شده است. بنابراین، هشت مطالعه (۱۰۲۲ مورد) در مورد پویایی علائم بعد از عمل، MPFF (سه آزمایش)، CD (دو آزمایش)، GSE (یک آزمایش) و داروهای چند ترکیبی (دو آزمایش) را ارزیابی کردند.

درصد بیمارانی که ترومبوز هموروید داخلی در گروه آزمون داشتند، کم تر از افراد غیر دارویی بود ( $P < 0/05$ ). میزان تجویز پاراستامول مشابه در روز ۷ در هر دو گروه مشاهده شد، با این وجود، در روزهای ۱۵ و ۳۰، تعداد شرکت کنندگان در دریافت دارو به میزان ۵۰۰ میلی گرم در روز در مصرف کنندگان دارو در مقایسه با بیماران دارونما کم تر بود ( $P < 0/05$ ). در مقایسه با گروه دارونما نمره VAS درد به طور قابل توجهی پایین تر (۱۲/۲ درصد) در گروه آزمایش در روز ۷ ثبت شد، اما در روزهای ۱۵ و ۳۰ به ترتیب ۵۰/۰ و ۶۶/۷ درصد نسبت به گروه درمان نشده پایین تر بود ( $P < 0/05$ ).

در مطالعه Cacchio و همکاران (۲۶) در مجموع ۶۰ بیمار مبتلا به ادم مداوم پس از تروما/ جراحی در یک کارآزمایی شرکت کردند. شرکت کنندگان به طور تصادفی به یک گروه کنترل که تحت درمان معمول (تمرینات بدنی، ماساژ و غیره) به مدت ۵ روز در هفته در طی ۶ هفته قرار گرفتند تقسیم شدند و یک گروه مطالعه نیز یک داروی ترکیبی تجاری حاوی دیوسمین (۲۰۰ میلی گرم)، کومارین (۳۰/۶ میلی گرم) و آربوتین (۳/۷ میلی گرم) دو بار در روز به مدت ۲ هفته و یک بار در روز به مدت ۴ هفته علاوه بر همان درمان معمول دریافت کردند. براساس نتایج معاینات انجام شده توسط پزشک مستقل، گروه آزمون بهبود معنی داری را در مقایسه با گروه غیر تجویز (از  $P = 0/009$  تا  $P < 0/0001$ )

جدول شماره ۱: مشخصات مطالعات انجام شده در رابطه با داروهای ونوتونیک در کاهش علائم بعد از عمل

Study	Type of intervention (or diagnosis)	Phlebotonics administered	Limitations	Effects
Saveljev et al., 2008 (n=245)	Combined phlebectomy	MPFF 1000 mg/day from preoperative day 14 to postoperative day 30	No randomization, blinding, and placebo control	Significant reduction in hematoma area and pain severity compared to controls
Plechev et al., 2013 (n=52)	Femoral popliteal reconstruction and thrombectomy	MPFF 1000 mg/day for 3 postoperative weeks	No randomization, blinding, and placebo control	Regression of edema almost twice as faster as in controls
Karathanos et al., 2019 (n=120)	EVTA with phlebectomy	MPFF 1000 mg/day from preoperative day 7 to postoperative day 30	No blinding and placebo control	Significant pain reduction, but no difference from controls
Cagli et al., 2006 (n=100)	Traditional saphenectomy	CD 1500 mg/day from postoperative days 5-7, for 2 months	No randomization and placebo control	Significant increase in peak flow velocity and significant decrease in reflux period of deep venous system
Besirli et al., 2012 (n=134)	Coronary bypass grafting	CD 1000 mg/day from postoperative day 3, for 3 months	No randomization and blinding	Significant increase in erythrocyte deformability index compared to baseline and controls
Izadpanah et al., 2019 (n=129)	Cesarian section	2.5% or 5% GSE ointment 2 g/day from postsurgical day 2 to postsurgical day 15	No placebo control	Significant improvement in REEDA scores due to application of 5% GSE ointment
Di Visconte et al., 2016 (n=182)	Stapled anopexy	A combination of diosmin (300 mg), coumarin (32 mg), and <i>Centella asiatica</i> (15 mg) three times daily for 30 postoperative days	None found	Significant decrease in pain intensity, as well as in incidence of thrombosed internal hemorrhoids and bleeding, compared to controls
Cacchio et al., 2019 (n=60)	Post-trauma/surgery persistent hand edema	A combination of diosmin (200 mg), coumarin (30.6 mg), and arbutin (3.7 mg) twice a day for 2 weeks and once a day for 4 weeks	No placebo control	Significant improvement in edema volume and hand function compared to controls

MPFF: micronized purified flavonoid fraction; ecchymosis, discharge, and approximation;

EVTA: endovenous thermal ablation; GSE: grape seed extract.

CD: calcium dobesilate;

REEDA: redness, edema,

یافته‌های حاصل از بررسی انجام شده توسط Mansilha و Sousa (۳۰) حاکی از برخی از اثرات مفید درمان با فلاونوئیدها پس از انجام اقدامات تهاجمی برای واریس است. با این حال نویسندگان اشاره کردند که از ۵ مقاله مورد بررسی، "هیچکدام به هیچ وجه کور نبودند و هیچ یک شامل کنترل دارونما نبود." متأسفانه، آزمایشات MPFF که در بررسی ما قرار دارد محدودیت‌های یکسانی دارد.

کیفیت مطالعات انجام شده باعث استنتاج‌های مبهم در مورد اثر بخشی بالینی داروهای ونوواکتیو می‌شود. با این وجود، خواص ضد تورم، ضد درد و سایر خواص گزارش شده این فرض را می‌دهد که ممکن است فلبوتونیک‌ها در فالوآپ بیماران جراحی مفید باشد. برای تایید این خصوصیات، مطالعات دوسوکور با اندازه آزمایشی بزرگ‌تر مورد نیاز است.

## سپاسگزاری

نویسندگان از Nefedov Andrej Aleksandrovich متخصص ارتوپدی (دارای بورده تخصصی) جهت نقد و بررسی مقاله حاضر تشکر می‌کنند. همچنین از Sergey Sergeevich Kozhevnikov برای ویرایش زبان انگلیسی مقاله قدردانی می‌شود.

### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافع ندارند.

اکثر شواهد به نفع توانایی داروهای ونوتونیک برای کاهش علایم عمومی بعد از عمل جراحی پس از مداخلات مختلف جراحی می‌باشد. با این وجود، از آنجا که نیمی از مطالعات به صورت تصادفی و یا کور نبوده است و این امر خطر سوگیری را افزایش می‌دهد، نتایج حاصل از این مطالعه باید مبهم در نظر گرفته شود و به دقت تفسیر شود. طبق مطالعه Marino و همکاران (۲۷)، اثر مثبت فلبوتونیک بر علایم بعد از عمل مانند خونریزی، درد یا ادم فقط در صورت وجود صدمات شدید بافت نرم ناشی از مداخله مشهود است، اما در مورد تکنیک‌های کم‌تر تهاجمی به‌عنوان مثال (stapled hemorrhoidopexy)، وجود ندارد. نتایج مطالعه انجام شده توسط Di Visconte (۲۵) با این گفته مخالف است.

با اجرای نتایج آزمایشات اینزده پناه و همکاران، جراحان در نهایت ممکن است تزریق داخل وریدی پاراستامول و دگزامتازون به زنان را قبل از عمل سزارین برای تسکین درد رد کنند (۲۸).

علاوه بر این، یکی از ویژگی‌های سودمند که برای عوامل ونوتیکی نشان داده شده است، توانایی تقویت تغییر شکل‌پذیری گلبول‌های قرمز می‌باشد. همان‌طور که مشخص است، انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز نقش مهمی در عملکرد گردش خون سیستمیک و میکروسیرکولاسیون بازی می‌کند که این امر تحت تأثیر روند التهابی کاهش می‌یابد (۲۹)، Besirli و همکاران (۱۹) در مطالعه خود ادعا کردند به دلیل تجویز CD، یک شاخص تغییر شکل‌پذیری گلبول قرمز افزایش یافته است.

## References

- Ishiguro N, Hanaoka A, Okada T, Ito M. Efficacy and safety of celecoxib compared with placebo and etodolac for acute postoperative pain: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, controlled trial. *Nagoya J Med Sci* 2015; 77(1-2): 81-93.
- Sjövall S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management. *Drugs* 2015; 75(16): 1867-1889.
- Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8):CD004322.

4. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Tuma SMU, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4): CD003229.
5. Hirmerová J. Farmakologická terapie symptomů chronického žilního onemocnění dolních končetin. *Prakt Lékař* 2019; 15(1): 12-18.
6. Yildiz T, Aydin DB, Ilce Z, Yucak A, Karaaslan E. External hemorrhoidal disease in child and teenage: Clinical presentations and risk factors. *Pak J Med Sci* 2019; 35(3): 696-700.
7. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41(1): 117-125.
8. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF)\*: a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3(1): 1-9.
9. Karathanos C, Spanos K, Batzalexis K, Nana P, Psaras G, Roussas N, et al. The Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction for Postoperative Symptoms Regression After Endovenous Thermal Ablation. A Randomized Controlled Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58(6): e773.
10. Plechev VV, Khafizov AR, Plecheva DV, Yusupov RK, Mustafin VA. New aspects of veinotonic application in vascular surgery. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2013; 8(6): 187-189.
11. Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, Bogachev VY, Zolotukhin IA, Sapelkin SV. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology* 2008; 15(2): 45-51.
12. Gavrilo SG, Turischeva OO. Conservative treatment of pelvic congestion syndrome: indications and opportunities. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(6): 1099-1103.
13. Aziz Z, Huin WK, Hisham MDB, Tang WL, Yaacob S. Efficacy and tolerability of micronized purified flavonoid fractions (MPFF) for haemorrhoids: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2018; 39: 49-55.
14. Lobastov K, Schastlivtsev I, Barinov V. Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction Together with Rivaroxaban Improves Clinical and Ultrasound Outcomes in Femoropopliteal Venous Thrombosis: Results of a Pilot Clinical Trial. *Adv Ther* 2019; 36(1): 72-85.
15. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentue Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf* 2004; 27(9): 649-660.
16. Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology* 2004; 55(2): 147-154.
17. Liu J, Li S, Sun D. Calcium Dobesilate and Micro-vascular diseases. *Life Sci* 2019; 221: 348-353.
18. Cagli K, Ozisik K, Emir M, Yurdakok O, Gurkahraman S, Bakuy V, et al. The effect of calcium dobesilate on venous function following saphenectomy in coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Revasc Med* 2006; 7(4): 212-216.
19. Besirli K, Aydemir B, Arslan C, Kiziler AR, Canturk E, Kayhan B. Calcium dobesilate



- may improve hemorheology in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012; 27(2): 260-266.
20. Sen CK, Bagchi D. Regulation of inducible adhesion molecule expression in human endothelial cells by grape seed proanthocyanidin extract. *Mol Cell Biochem* 2001; 216(1-2): 1-7.
  21. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutat Res* 2003; 523-524: 87-97.
  22. Wang YH, Ge B, Yang XL, Zhai J, Yang LN, Wang XX, et al. Proanthocyanidins from grape seeds modulates the nuclear factor-kappa B signal transduction pathways in rats with TNBS-induced recurrent ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* 2011; 11(10): 1620-1627.
  23. Izadpanah A, Soorgi S, Geraminejad N. Effect of grape seed extract ointment on cesarean section wound healing: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2019; 35: 323-328.
  24. Charradi K, Mahmoudi M, Bedhiafi T, Kadri S, Elkahoui S, Limam F, et al. Dietary supplementation of grape seed and skin flour mitigates brain oxidative damage induced by a high-fat diet in rat: Gender dependency. *Biomed Pharmacother* 2017; 87: 519-526.
  25. Di Visconte MS, Nicoli F, Del Giudice R, Mis TC. Effect of a mixture of diosmin, coumarin glycosides, and triterpenes on bleeding, thrombosis, and pain after stapled anopexy: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32(3): 425-431.
  26. Cacchio A, Di Carlo G, Vincenza C, Blasis E. Effectiveness and safety of a mixture of diosmin, coumarin and arbutin (Linfadren®) in addition to conventional treatment in the management of patients with post-trauma/ surgery persistent hand edema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2019; 33(5): 904-912.
  27. Marino F, Novelli E, Manca G. Efficacy of Paracetamol Versus Tramadol Plus Ketorolac for Pain Control after Hemorrhoidectomy: A Prospective Randomized Trial. *Gastroenterol Hepatol: Open Access* 2016; 4(6): 00122.
  28. Ayu D, Widowati AS, Riza M. Effect of Combined Paracetamol and Dexamethasone on Pain and Postoperative Nausea Vomiting. *Int J Hum Health Sci* 2020; 4(3): 184-188.
  29. Silva-Herdade AS, Andolina G, Faggio C, Calado Â, Saldanha C. Erythrocyte deformability- A partner of the inflammatory response. *Microvasc Res* 2016; 107: 34-38.
  30. Mansilha A, Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systematic review. *Int Angiol* 2019; 38(4): 291-298.