

REVIEW ARTICLE

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: thesciercerf@gmail.com)

ضروری بر اثرات و نوتونیک های مختلف بر بهبود علائم پس از عمل جراحی

والری آندزروویچ شوکوو

الیزاوتا آندروننا نفوذوا

چکیده

بررسی شواهد موجود تا به امروز اثر بخشی چندین و نوتونیک را در بهبود علائم بعد از عمل جراحی مانند خونریزی، درد و غیره را نشان می‌دهد. در این مطالعه مژوری نقلي برای شناسایی مطالعات مربوطه منتشر شده در سال‌های ۲۰۰۰-۲۰۲۰ از پایگاه داده‌های Google Scholar، Cochrane Library و PubMed استفاده شد. مطالعات شامل کارآزمایی‌هایی برای ارزیابی اثربخشی فلبوتونیک در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی و سایر بیماری‌های وریدی یا آسیب‌های آن بودند. شواهد حاکی از برتری عوامل فلبوتونیک نسبت به دارونما و درمان‌های کنترل در علائم شایع بعد از فلوبکتومی، 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 و نوتونیک‌ها گزارش شده است. هیچ عارضه جانبی با مصرف داروهای فلبوتونیک مشاهده نشده است، با این وجود انجام مطالعات دقیق‌تر برای حمایت از این نتیجه گیری ضروری است.

واژه‌های کلیدی: و نوتونیک، مراقبت‌های بعد از عمل، خونریزی، ادم، نارسایی وریدی

مقدمه

که عوارض جانبی و نوتونیک‌ها کم‌تر از داروهای فوق می‌باشد(۴،۳). مکانیسم‌های عملکرد داروهای و نواکتیو (venoactive) یا فلبوتونیک، وابسته به نوع آن‌ها شامل: افزایش تون وریدی از طریق تاثیرگذاری بر سیستم نورآدرنرژیک، اثر همورولوژیکی، اثر ضد التهابی از طریق تاثیر بر مراحل مختلف آبشار واکنش التهابی می‌باشد(۶۵).

بنابراین، کاهش علائم عمومی حاصل می‌شود. مطالعات تجربی نشان داده است که فلبوتونیک‌ها قادر به مهار چسبندگی و مهاجرت لکوسیت‌ها با افزایش فشارخون وریدی هستند و همچنین باعث کاهش تشکیل

اطلاعات موجود نشان می‌دهد که عوارض متعددی از جمله عوارض جانبی کلیسوی و اختلالات دستگاه گوارش از مصرف داروهای ضد درد ناشی می‌شود. از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و اپیوپییدها به طور گستردۀ در کنترل درد بعد از عمل جراحی استفاده می‌شود. در رابطه با پیشگیری از خونریزی بعد از عمل جراحی، عوامل هموستاتیک مانند ترومین بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند که خطر بالقوه انتقال بیماری ویروسی را دارد و می‌تواند عوارض جانبی مانند واکنش‌های ایمنی را به دنبال داشته باشد(۱،۲). در همین حال به نظر می‌رسد

E-mail: nefedova.elizaveta5@gmail.com

مؤلف مسئول: شوکوو والری آندزروویچ - روسيه: کراسنودارسکي کرای، کراسنودار، دانشگاه کوبان، دانشکده پزشکي

دستیار جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه کوبان، کراسنودار، کراسنودارسکی کرای، روسيه

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۳/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۴/۳۱ 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⁽⁷⁾. با توجه به اختلاف نظر در مورد اثرات داروهای ونوتونیک، ما با هدف بررسی اثربخشی چند داروی فلوبوتونیک در درمان علائم عمومی پس از مداخلات مختلف جراحی این مطالعه را انجام دادیم.

مواد و روش ها

این مطالعه مروری مبتنی بر جستجو و تحلیل مقالات به زبان های انگلیسی و روسی می باشد که از Cochrane Library، Google Scholar و PubMed بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ منتشر شده است، انتخاب شده است. در این مطالعه، کارآزمایی هایی در مورد ارزیابی کارایی داروهای فلوبوتونیک 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.

براساس یافته های این مطالعه، اختلاف بین دو گروه در شاخص های فوق در روز ۳۰ پیگیری ناچیز بود. با این حال، نویسنده گان 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⁽¹⁰⁾ بیان شده است، ۱۱ بیمار که در معرض بازسازی استخوان ران-پوپلیته آل قرار گرفتند و ۲۱ بیماری که ترومبوامبولکتومی (thromboembolectomy) 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 کترل 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 ۱۸-۲۰ روز بعد از عمل پسرفت کاملی از ادم مشاهده شد. براساس این مطالعه نویسنده گان نتیجه گرفتند که MPFF یک عامل موثر و نواکتیو برای مدیریت ادم اندام تحتانی بعد از عمل باشد.

یافته ها

Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): MPFF یک داروی نواکتیو خوراکی است که یک میکرونیزه مرکب از ۹۰ درصد دیوسمین و ۱۰ درصد فلاونوئیدها می باشد. مکانیسم عمل MPFF شامل جلوگیری از اتصال لکوسيت ها به سلول های اندوتیال عروقی است که به موجب آن مانع از برگشت وریدی و افزایش فشار وریدی می شود⁽⁸⁾.

Karathanos و همکاران⁽⁹⁾ 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 ابليشن 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 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 جوراب‌های فشاری استفاده کردند. براساس این گزارش، در مدت بیش از ۲ ماه پیگیری، هر دو گروه دریافت کننده CD افزایش معنی‌داری در سرعت اوج جریان کننده CD (>0.05) و کاهش معنی‌داری (<0.05) در دوره رفلکس (reflux period) نسبت به هفتة اول نشان دادند. در گروه‌های غیر دارویی، کاهش سرعت جریان به همراه افزایش معنی‌داری (>0.05) در دوره ریفلکس هنگام مقایسه با پایه مشاهده شد. نویسنده‌گان 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 با 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 با پس، وقتی اولین جمع‌آوری 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 معنی‌داری در کل ویسکوزیته خون یا پلاسماء، گلوتاتیون گلبول قرمز، مالون دی‌آلدئید گلبول قرمز، مالون دی‌آلدئید پلاسماء، فیرینتوژن 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 چند مرکزی 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 قیل و بعد از عمل MPFF به آن‌ها داده نشد. در روزهای ۷، ۱۴ و ۳۰ بعد از فلبکتومی، شدت سنتروم درد و اندازه هماتومای زیرجلدی در تاخیه برداشتن GSV مورد بررسی قرار گرفت. در روزهای ۷ و ۳۰ پیگیری، نمرات VAS در گروه آزمایش ۱۷/۱ درصد و ۵۰/۰ درصد پایین‌تر از گروه بدون دارو بود (<0.05). در روزهای ۷، ۱۴ و ۳۰ بعد از عمل مقادیر متوسط اندازه هماتوم در گروه ۲۶/۱ MPFF درصد ۴۱/۲ درصد و ۷۵/۰ درصد پایین‌تر از گروه کنترل بود (<0.05). از نظر مقیاس CIVIQ، قبل از عمل و در مدت ۳۰ روز پس از عمل، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه نشان نداد. نویسنده‌گان 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 اندوتیلوسیت‌ها 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 (۱۵-۱۷). 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 redness, edema, ecchymosis,) REEDA مقیاس discharge and approximation 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 مقابله گروه پماد ۲/۵ درصد پایین تر بود در حالی که ۳۰/۶ درصد و ۳۶/۸ درصد در مقایسه بازنایی که از پماد پترولاتوم استفاده می کنند کمتر 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 ($P = 0.38$, $P = 0.79$).

نویسنده‌گان معتقدند که GSE ۵ درصد می‌تواند 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 ۱۸۲) در مطالعه خود، بیمار دارای همورویید درجه سوم قبل از عمل جراحی و واجد شرایط برای (SA) stapled anopexy 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 فلوبتونیک در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب $54/3$ درصد، $88/0$ درصد و $80/0$ درصد پایین آمد ($P < 0.05$). در روزهای ۷۶/۹ یاد شده، به ترتیب با $76/9$ درصد، $81/8$ درصد و $87/5$

CD و گروه کنترل مشاهده نشد. مشخص شد که فقط مقادیر شاخص تغییر شکل پذیری گلبول‌های قرمز (erythrocyte deformability index) بعد از ۳ ماه از دوره پس از عمل در گروه CD در مقایسه با داده‌های 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 پذیده ارائه نمی‌دهد. 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 بررسی‌های سال‌های ۱۹۹۸-۱۹۷۴ ارایه می‌دهیم.

Grape seed extract (GSE) عصاره دانه انگور GSE ترکیبی از پلیمرهای پروانتوسیانیدین، مونومرها و الیگومرها است که از دانه‌های Vitis vinifera استخراج می‌شود. GSE باعث کاهش بیان پروتئین چسبندگی سلول عروقی ۱ در اندولیوم ناشی از فاکتور نکروز تومور آلفا می‌شود (۲۰).

علاوه بر این، GSE قادر به کاهش گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر است که توسط طیف سنجی رزونانس چرخش (electron spin resonance spectroscopy) الکترونی نشان داده شده است (۲۱). پروانتوسیانیدین از دانه انگور فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز (آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی) را در برابر کولیت مکرر ناشی از پیکریل سولفونیک اسید افزایش می‌دهد (۲۲). در مطالعه تصادفی ایزدپناه و همکاران (۲۳)، ۱۲۹ زن که برای آن‌ها سزارین برنامه‌ریزی 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 غاظت $2/5$ و 5 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 $0.004 < P < 0.001$). پیشرفت در گروه کنترل از نظر آماری معنی دار نبود. نویسندها فرمولاسیون را در درمان ورم مداوم دست پس از ترومما/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 همورویید است. بسیاری از آن ها در بررسی های کوکران به طور دقیق مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اند^(۴,۵). 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 کار آزمایی های در نظر گرفته شده در جدول شماره ۱ درج شده است. بنابراین، هشت مطالعه ($n=22$ 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.

در صد بیمارانی که ترومبوуз همورویید داخلی در گروه آزمون داشتند، کمتر 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 کنندها در دریافت دارو به میزان ۵۰۰ میلی گرم در روز در مصرف کنندها دارو در مقایسه با بیماران دارونما کمتر 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 $50/0 < P < 66/7$ درصد نسبت به گروه درمان نشده پایین تر بود ($P < 0.05$).

در مطالعه Cacchio و همکاران^(۶) در مجموع ۶۰ بیمار مبتلا به ادم مداوم پس از ترومما/جراحی در یک کار آزمایی شرکت کردند. شرکت کنندها 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 دیوسینین (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 $P < 0.001$ تا $P < 0.009$)

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
Plechov et al., 2013 (n=52)	Femoral popliteal reconstruction and thrombendarterectomy	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 Centella asiatica (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;
EVTA: endovenous thermal ablation;
GSE: grape seed extract.

ecchymosis, discharge, and approximation;

CD: calcium dobesilate;

REEDA: redness, edema,

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

کیفیت مطالعات انجام شده باعث استنتاج های مبهم در مورد اثر بخشی بالینی داروهای ونوتونیک می شود. با این وجود، خواص ضد تورم، ضد درد و سایر خواص گزارش شده این فرض را ممکن است فلوبوتونیک ها در فالوآپ بیماران جراحی مفید باشد. برای تایید این خصوصیات، مطالعات دوسوکور با اندازه آزمایشی بزرگتر مورد نیاز است.

سپاسگزاری

Nefedov Andrej Aleksandrovich نویسنده ای از متخصص ارتوبپدی (دارای بورد تخصصی) جهت نقد و بررسی مقاله حاضر تشکر می کنند. همچنین از Sergey Sergeevich Kozhevnikov زبان انگلیسی مقاله قدردانی می شود.

تضاد منافع
نویسنده ای اعلام می کنند که هیچ تضاد منافع ندارند.

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

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

علاوه بر این، یکی از ویژگی های سودمند که برای عوامل ونوتیکی نشان داده شده است، توانایی تقویت تغیر شکل پذیری گلبول های قرمز می باشد. همان طور که مشخص است، انعطاف پذیری گلبول های قرمز نقش مهمی در عملکرد گردش خون سیستمیک و میکروسیرکولاژیون بازی می کند که این امر تحت تأثیر روند التهابی کاهش می یابد (۲۹)، Besirli و همکاران (۱۹) در مطالعه خود ادعا کردنده به دلیل تجویز CD، یک شاخص تغییر شکل پذیری 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 Lékáren 2019; 15(1): 12-18.
6. Yildiz T, Aydin DB, Ilce Z, Yuçak 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. Gavrilov 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, Nicolì 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.