

ОЦЕНКА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА НЕТЕРМАЛЬНЫХ
НЕТУМУЕСЦЕНТНЫХ МЕТОДОВ ПО MCKINLAYМаркин С.М.*¹, Мазайшвили К.В.², Агаларов Р.М.², Мордовин А.И.¹,
Гицук Я.В.¹, Манджикян О.П.³, Густелев Ю.А.²¹ ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, Санкт-Петербург² БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут
Флебологический центр «Антирефлюкс», Сургут³ ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.86.13.022

Резюме. Цель исследования – выяснить, на каких этапах жизненного цикла медицинских инноваций, согласно модели Маккинли, находятся методы механохимической (МОКа) и цианакрилатной облитерации (CAO) и ответить на вопрос: не пора ли большинству флебологов начать использовать их в своей практике? Обзор литературы с использованием базы данных PubMed проводился в том числе с января 2010 года по декабрь 2018 года. Критерием включения была возможность отнести публикацию к любому этапу жизненного цикла. Каждая статья была связана только с одним этапом. Из нашего исследования были исключены экспериментальные исследования на животных, оценивающие безопасность методов, а также статьи, имеющие характер рандомизированных клинических исследований. Исследование включало 93 публикации, 48 из которых были посвящены механохимической абляции, 57 – цианакрилатной облитерации. Распределение статей, описывающих этапы жизненного цикла: Первый этап включал 3 исследования МОСА и 2 исследования CAO; второй этап – 14 докладов о механохимической облитерации и 12 публикаций о цианакрилатной облитерации; третий этап – 7 и 14 публикаций соответственно; четвертый этап – 21 для МОКа и 24 для CAO; пятый этап – 3 статьи о МОКа и 5 статей о CAO. Никаких публикаций, связанных с шестым и седьмым этапами, не было. Большое количество публикаций, посвященных облитерации цианакрилата, связано с использованием в практике трех видов клея: Вариклозного, Венаблокового и Веназеального. Катетер с режущей кромкой (система Flebogriif) как вариация механохимической облитерации не был представлен в базе данных PubMed, поэтому мы не включили его в наше исследование. Таким образом, нетепловые нетумесцентные методы получили общественное признание и одобрение, а также приобретают черты стандартной процедуры лечения варикозного расширения вен.

Ключевые слова: механохимическая облитерация, цианакрилатная облитерация, нетермальные методы, нетумесцентные методы.

Актуальность

Нетермальные нетумесцентные методы незаметно стали неотъемлемой частью ежедневной хирургической деятельности определенной группы флебологов. При этом большая часть практических врачей заняли выжидательную позицию в отношении этих технологий, что обусловлено риском внедрения их в клинику, прежде всего за счет отсутствия достаточной информации о ближайших и отдаленных результатах. Интегральную оценку указанного риска и место НТТ в сегодняшней практике может дать использование модели J. McKinlay, предложенной в 1981 г. Согласно ей, процессы возникновения, внедрения в практику и постепенного исчезновения из неё медицинской технологии являются универсальными

**EVALUATION OF THE LIFE CYCLE OF NONTHERMAL
NON-TUMESCENT METHODS BY MCKINLAY MODEL**Markin C.M.*¹, Mazayshvili K.V.², Agalarov R.M.², Mordovin A.I.¹,
Gitsuk Ia.V.¹, Mandzhikyan O.P.³, Gustelev Yu.A.²¹ Saint-Petersburg Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg² Surgut State University, Phlebological Center «Antireflux», Surgut³ City Hospital A.K. Eramishancev, Moscow

Abstract. The aim of the study is to clarify what stages of the life cycle of medical innovation, according to the model of McKinlay, the methods of mechanochemical (MOCA) and cyanoacrylate obliteration (CAO) are at and to answer the question: is it the proper time for most phlebologists to start using them in their practice? The literature review using the PubMed database was performed including studies from January 2010 to December 2018. The inclusion criterion was the possibility to attribute the publication to any stage of the life cycle. Each article was related to the only one stage. Experimental studies on animals evaluating the safety of methods, as well as articles having the character of randomized clinical trials announcements were excluded from our study. The study included 93 publications, 48 of them were dedicated to mechanochemical ablation, 57 were dedicated to cyanoacrylate obliteration. The distribution of the articles describing stages of the life cycle: the first stage included 3 MOCA studies and 2 CAO studies; the second stage – 14 reports on mechanochemical obliteration and 12 publications about cyanoacrylate obliteration; the third stage – 7 and 14 publications, respectively; the fourth stage – 21 for MOCA and 24 for CAO; the fifth stage – 3 articles about MOCA and 5 articles about CAO. No publications were related to the sixth and seventh stages. The large number of publications devoted to cyanoacrylate obliteration is associated with the three types of glue using in the practice: VariClose, VenaBlock and VenaSeal. The catheter with a cutting edge (Flebogriif system) as variation of the mechanochemical obliteration wasn't presented in the PubMed database, therefore, we didn't include it in our study. Thus, non-thermal non-tumescent methods have received public recognition and approval, and acquire the features of a standard procedure for the treatment of varicose veins.

Keywords: mechanochemical obliteration, cyanoacrylate obliteration, non-thermal non-tumescent methods, NTNT.

и могут быть описаны последовательностью семи этапов [1]. На начальном этапе «перспективных отчетов» появляются публикации о первом использовании медицинской технологии, как пример – новых операций, в клинической практике – это единичные вмешательства. В публикациях авторы делятся впечатлениями о методике, кратко описывают ее особенности, возможные преимущества. На втором этапе, «профессиональное принятие», подобные вмешательства получают одобрение коллег или профессиональных ассоциаций в целом, публикуются более крупные серии наблюдений, детально анализируются конкретные параметры технологии, специалистами делаются выводы о перспективности ее дальнейшего развития. На третьем этапе «общественного признания и стороннего

* e-mail: 89052029192@rambler.ru

одобрения», методика получает положительную оценку широкой общественности, в том числе потребителей услуги. В работах этого этапа находят место описание фундаментальных принципов технологии, ее деталей и тонкостей. На этапе «стандартной процедуры» большая часть клиницистов хорошо знакомы с методом, технология широко распространена, получила безапелляционно хорошую оценку. Значительную часть публикаций составляют нестандартные и длительные наблюдения. На пятом этапе технология выдерживает проверку рандомизированными клиническими исследованиями, доказывая свое право на дальнейшее распространение. По результатам этого этапа наблюдается возникновение той или иной выраженности профессиональной критики, представленной публикациями шестого этапа. На финальном этапе жизненного цикла, «эрозия и дискредитация», появляются критические оценки, связанные с выявлением все новых недостатков. Нарастает конкуренция с новыми методами, имеющими превосходство над стандартной.

Принимая во внимание универсальность методики McKinlay, отметим, что претендующие на положение «подрывных» нетермальные нетумесцентные методы также находятся на определенном этапе жизненного цикла, а их конкуренция на 7 этапе с эндовенозной лазерной облитерацией (ЭВЛО) вовсе не свидетельствует об их абсолютной зрелости. Эти методы не лишены собственных рисков остановки в развитии, преждевременной эрозии и дискредитации, испытывая давление всех негативных факторов текущего периода.

Само по себе исследование жизненного цикла механохимической облитерации и цианакрилатной облитерации позволит определить их вектор развития, зрелость и перспективы занятия на рынке хирургии вен уверенных позиций «золотого стандарта». Не имея маркетинговых целей, подобный подход уточняет, насколько целесообразно делать ставки на внедрение в клиническую практику отдельных из них уже сегодня.

Цель: уточнить на каких этапах жизненного цикла, в соответствии с моделью J. McKinlay, на сегодняшний день уже находятся методы механохимической и цианакрилатной облитерации для ответа на вопрос: не пора ли большинству флебологов начать их использовать в своей практике.

Материалы и методы

Выполнен литературный поиск с изучением базы данных PubMed с января 2010 г. по декабрь 2018 г. Ключевыми словам являлись «Mechano-chemical ablation», «cyanoacrylate closure», «Nonthermal, Nontumescent Endovenous Treatment», «МОСА» в разных вариациях, а также поиск по названию конкретных систем нетермальной облитерации. Учитывая возможности публикации статей на разных языках, выполнялся только англоязычный поиск. Критерием включения публикации в анализ являлась возможность отнести публикацию к какому-либо конкретному этапу жизненного цикла. Каждая статья

относилась лишь к одному этапу. Из исследования исключены экспериментальные работы на животных, оценивающие безопасность методов, а также статьи, имеющие характер анонсов рандомизированных клинических исследований.

Результаты

Всего в исследование было включено 93 публикации, из них механохимической облитерации посвящены 48, цианакрилатной – 57. Следует отметить, что 10 публикаций освещали вопросы применения нетермальных нетумесцентных методов в целом, при распределении относились и одному и к другому методу. Распределение статей по этапам жизненного цикла представлено на рисунках 1 и 2. В первый этап включено 3 работы 2011–2012 гг. для механохимической облитерации и 2 работы 2013 г., посвященных цианакрилатной облитерации. Второй этап – 14 сообщений о механохимической облитерации, опубликованных преимущественно в период с 2013 г. по 2016 г. и 12 публикаций о клеевой облитерации в период с 2013 г. по 2018 г. Третий этап – 7 и 14 публикаций соответственно за период 2014–2018 гг. Наибольшее количество отнесено к четвертому этапу – 21 для механохимической облитерации и 24 для цианакрилатной облитерации, подавляющее большинство из них приходится на 2017–2018 гг. Пятый этап – 3 статьи и 5 статей соответственно, при этом для механохимической облитерации они опубликованы в 2014–2016 гг., для цианакрилатной – 4 из 5 в 2017–2018 гг. К шестому и седьмому этапам не отнесено ни одной публикации (Рис. 1 и 2).

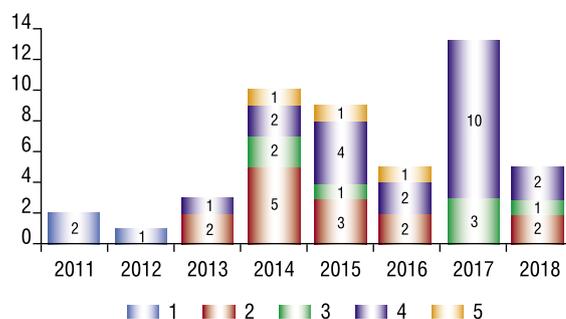


Рис. 1. Распределение количества публикаций по годам и этапам жизненного цикла для механохимической облитерации.

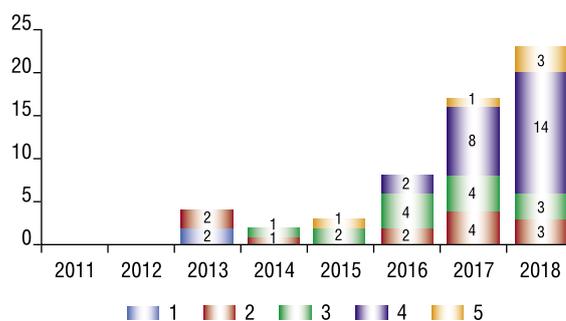


Рис. 2. Распределение количества публикаций по годам и этапам жизненного цикла для цианакрилатной облитерации.

Рис. 1 наглядно демонстрирует несистематический рост количества публикаций с преобладанием работ 3 и 4 этапов жизненного цикла.

Наблюдается выраженный рост количества работ в последние 2 года с доминирующим положением 3 и 4 этапов, постепенное увеличение доли пятого.

Обсуждение

Этап 1. Перспективные отчеты.

Первая механохимическая облитерация выполнена в феврале 2009 г. в Колумбийском Университете и Медицинском центре, Нью-Йорк, США. Лишь к 2012 г. коллектив авторов опубликовал результаты лечения 29 пациентов со сроком наблюдения до 6 месяцев, эффективность метода составила 96,7% [2]. Годом ранее в двух схожих публикациях коллектив авторов из Нидерландов с участием того же Steven Elias [3; 4] описал возможности и перспективы выполнения нетермальных нетумесцентных вмешательств, представил результаты собственного пилотного исследования с оценкой 30 операций. В сроки наблюдения 6 недель облитерация сохранялась в 87%, в трех случаях выявлена парциальная реканализация, в одном – полная. Ни в одной из работ не сообщалось о серьезных осложнениях, Van Eeker R. и Ramon R.J. с соавт. отмечал возникновение у 4 из 25 прооперированных флебитов, разрешившихся в течение недели, а также малосимптомных экхимозов в месте пункции, не повлиявших на удовлетворенность пациентов лечением [4].

Сама операция описывалась авторами как мало-травматичный метод, характеризующийся минимальной интраоперационной и послеоперационной болью, отличными косметическими характеристиками, акцент делался на быстроту и простоту вмешательства.

Публикация, описывающая первое выполнение цианакрилатной облитерации во флебологии, относится к 2013 г. [5]. Авторы представили результаты 38 вмешательств на большой подкожной вене со сроком наблюдения 12 месяцев, эффективность составила 92%. При этом у половины пациентов отмечалось исчезновение притоковых вен, сохранение «ограниченного» варикоза выявлялось у 25% больных. Именно в этом исследовании нашло отражение пролабирование тромботического свёртка в глубокую сеть, встречающееся в 21% случаев и разрешающееся самостоятельно без антикоагулянтной терапии.

В первом мультицентровом исследовании E-score, проводимом в это же время в 7 европейских флебологических центрах, надежность облитерации, оцененная к 3 месяцам, составила 94,2% [6]. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано, а частота послеоперационных флебитов составляла около 8,4%. В целом, метод описывался как альтернатива эндовенозной лазерной облитерации и радиочастотной облитерации. За счет отказа от тумесценции предполагалось снизить выраженность интраоперационной боли и длительность операции.

Этап 2. Профессиональное одобрение.

Хорошие результаты первых операций с использованием нетермальных нетумесцентных методов заставили обратить внимание на них медицинских учреждений и профессиональных ассоциаций.

В 2013 г. Voersma D. опубликованы результаты применения механохимической облитерации для лечения малой подкожной вены. Проводимые исследования уточнили надежность облитерации в 94% на сроках наблюдения 6 месяцев [7], 88–94% на сроках 1 год [8; 9], 97% – 2 года [11]. Оцененная в ходе исследований выраженность интраоперационной боли оказалась низкой – в среднем 2 по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Схожие результаты были получены в сравнительном исследовании радиочастотной, эндовасальной лазерной и механохимической облитерации. Выраженность боли оказалась достоверно ниже, что определяло быстрое восстановление пациентов со скорейшим возвращением к трудовой активности [10; 12; 13; 14]. Кроме того, методика оказалась достоверно более быстрой в сравнении с термальными методами [14].

Исследования цианакрилатной облитерации последующих нескольких лет определили надежность метода в 94–98,4% к 6 месяцу [15], 96,6% к концу 1 года [15], двухгодичные показатели составили 92% [17]. Несмотря на полученные более высокие показатели частоты послеоперационных флебитов, колебания составили от 8,1% [18] до 23,5% [19], методика получала все большее распространение – течение флебитов оказалось малосимптомным, редко требовало назначения противовоспалительной терапии.

Этап 3. Общественное признание и стороннее одобрение.

Полученные ранее хорошие результаты были обобщены в систематических обзорах, обеспечивших признание и одобрение МОСА [20], уточнялось наличие возможных преимуществ при распространении рефлюкса ниже колена, извитом ходе и поверхностном расположении сафенных вен [21]. Параллельно с накоплением клинического опыта происходило расширение показаний к применению механохимической облитерации. Так в 2014 г. были опубликованы результаты применения механохимической облитерации дистальных сегментов большой подкожной вены и малой подкожной вены без рисков повреждения нервных окончаний у пациентов с трофическими язвами [22; 23].

Расширение показаний к применению коснулось и цианакрилатной облитерации. В 2014 г. продемонстрирована возможность облитерации перфорантных вен [24; 25]. Чуть позднее доказана возможность использования метода для облитерации вен крупного (до 20–28 мм) диаметра, добавочных вен [26; 27]. Эффективным оказались операции, выполненные у пациентов с трофическими язвами [25; 28]. Длительность операции, оцененная для турецкого клея Biolas оказалась достоверно ниже эндове-

нозной лазерной коагуляции [29], но выше для VenaSeal из США [30].

Этап 4. Стандартная процедура.

За истекшие неполные 10 лет с момента первых нетермальных нетумесцентных операций методики пришли к этапу стандартной процедуры. Большая часть исследований данного этапа оценивали преимущества механохимической облитерации [8; 20; 31; 32; 33], и цианакрилатной облитерации [34; 35; 36]. Сходные отсроченные результаты – 94,7% к 36 месяцам после цианакрилатной облитерации [36] и 87% для механохимической облитерации достигаются менее травматичным воздействием, более комфортно воспринимаемым интраоперационно и в послеоперационном периоде.

Работы этого этапа уточнили более выраженный характер морфологических изменений, происходящих в сосудистой стенке в ответ на комбинированное воздействие механического и химического компонента [37–40], описали особенности иммунного ответа по принципу гиперчувствительности замедленного типа в ответ на токсическое воздействие н-бутилцианакрилата на венозную стенку [41].

На этом этапе выполнен анализ стоимости лечения варикозной болезни с использованием всех хирургических методов, по результатам которого механохимическая облитерация заняла промежуточное место между эндовенозной лазерной облитерацией и радиочастотной облитерацией, существенно опередив цианакрилатную облитерацию, последняя наряду с пенной стволовой склеротерапией оказалась самым дорогим методом [42].

Этап 5. Рандомизированные клинические исследования.

Обеим нетермальным нетумесцентным методикам предстояло доказать свою соизмеримость или превосходство над эндовенозной лазерной и радиочастотной облитерацией в сравнительных рандомизированных исследованиях. Первое из них относится к 2014 году, оно включало 119 пациентов. При идентичной эффективности облитерации к концу 1 месяца в 92%, выраженность максимальных и средних значений интраоперационной боли статистически значимо выше в группе радиочастотной облитерации в сравнении механохимической облитерацией [43]. Двумя годами позже аналогичные данные были подтверждены в более крупном рандомизированном клиническом исследовании идентичного дизайна, включившем уже 170 пациентов и срок наблюдения 6 месяцев [44].

В ходе тщательно спланированного рандомизированного клинического исследования в 2015 г. была оценена эффективность применения 2%, 3% жидких форм и 1% пенной формы полидоканола, результаты показали низкую эффективность последней – 30,4% против 88% и 85,7% для 2% и 3% растворов, соответственно [45].

Результаты инициированных в 2014 г. исследований MESSI и MARADONA [46; 47], имеющих гипотезами идентичность результатов радиочастотной и механохимической облитерации для бассейнов большой и малой подкожных вен, к сожалению, до сих пор не опубликованы, аналогичная участь постигла исследование LAMA с группами лазерной и механохимической облитерациями [48].

Выраженность интраоперационной боли также учитывалась в исследовании VeClose 2015 г., при этом достоверных отличий между радиочастотной и цианакрилатной облитерацией получено не было, идентичной оказалась и эффективность – к концу 3 месяца она составила 96% и 99%, соответственно. При этом в послеоперационном периоде термическая облитерация характеризовалась достоверно большей частотой экхимозов [49]. К концу года наблюдения эффективность облитерации в обеих группах оказалась практически идентичной – 97,2% для цианакрилатной и 97% для радиочастотной облитерации [50].

Этап 6. Профессиональная критика результатов рандомизированных клинических исследований.

Ограниченное количество рандомизированных клинических исследований, посвященных механохимической и цианакрилатной облитерации, в совокупности с эффективным решением поставленных в исследованиях задач пока еще определяет отсутствие работ, относимых к этапу профессиональной критики.

Этап 7. Эрозия и дискредитация.

Цианакрилатная и механохимическая облитерация на сегодняшний день являются наиболее современными методиками, решающими отдельные технические сложности «золотого стандарта» хирургии варикозной болезни. На данный момент нет критических публикаций по этим методам, которые можно было бы отнести к этапам эрозии и дискредитации. Соответственно, к данному этапу жизненного цикла также не отнесено ни одной работы. Большое количество публикаций, посвященное цианакрилатной облитерации связано, по-видимому, с объединением в эту группу сразу трех разновидностей клея: VariClose и VenaBlock

HYPERLINK «<http://www.biolas.net/uploads/biolas/Variclose-en.pdf>» из Турции и VenaSeal. Особая разновидность механохимической облитерации с использованием катетера с режущей кромкой (Flebogrif), к сожалению, не имела размещенных в базе данных Pubmed работ и не оказала влияния на структуру жизненного цикла метода.

Выводы

Таким образом, наступление нетермальных нетумесцентных методов продолжается. Незаметно они получили общественное признание и одобрение и приобретают черты стандартной процедуры лечения варикозного расширения вен. Несомненно, большинству флебологов

пора задуматься об этом, чтобы начать их использовать в своей практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mckinlay JB. From "Promising Report" to "Standard Procedure": Seven Stages in the Career of a Medical Innovation. *Source Milbank Meml Fund Q Heal Soc.* 1981; 59:374-411. doi:10.2307.
- Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology.* 2012;27(2):67-72. doi:10.1258/ phleb.2011.010100
- van Eekeren RRJP, Boersma D, de Vries JPPM, Reijnen MMPJ. [Endovenous mechanochemical ablation for varicose veins--a new endovenous technique without tumescent anaesthesia]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155(33): A3177.
- Eekeren RRJP van, Boersma D, Elias S, et al. Endovenous Mechanochemical Ablation of Great Saphenous Vein Incompetence Using the ClariVein Device: A Safety Study. 2011;18(3):328-334. doi:10.1583/11-3394.1
- Almeida JI, Javier JJ, Mackay E, et al. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. 2013. doi:10.1016/j.jvsv.2012.09.010
- Proebstle TM, Alm J, Rasmussen L, et al. The European Multicenter Study on Cyanoacrylate Embolization of Refluxing Great Saphenous Veins without Tumescent Anesthesia and without Compression Therapy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(1):101. doi:10.1016/j.jvsv.2012.10.010
- Bishawi M, Bernstein R, Boter M, et al. Mechanochemical ablation in patients with chronic venous disease: A prospective multicenter report. *Phlebology.* 2014. doi:10.1177/0268355513495830
- Van Eekeren RRJP, Boersma D, Holewijn S, et al. Mechanochemical endovenous ablation for the treatment of great saphenous vein insufficiency. *J Vasc Surg.* 2014. doi:10.1016/j.jvsv.2014.01.001
- Boersma D, van Eekeren RRJP, Werson DAB, et al. Mechanochemical Endovenous Ablation of Small Saphenous Vein Insufficiency Using the ClariVein® Device: One-year Results of a Prospective Series. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(3): 299-303. doi:10.1016/J.EJVS.2012.12.004
- Witte ME, Holewijn S, Eekeren RR van, et al. Midterm Outcome of Mechanochemical Endovenous Ablation for the Treatment of Great Saphenous Vein Insufficiency. 2016;24(1):149-155. doi:10.1177/1526602816674455
- Elias S, Lam YL, Wittens CHA. Mechanochemical ablation: status and results: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355513477787>. 2013;28(1_suppl):10-14. doi:10.1177/0268355513477787
- van Eekeren RRJP, Boersma D, Konijn V, et al. Postoperative pain and early quality of life after radiofrequency ablation and mechanochemical endovenous ablation of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg.* 2013;57(2):445-450. doi:10.1016/J.JVS.2012.07.049
- Sadek M, Kabnick LS. Are Non-Tumescent Ablation Procedures Ready to Take Over? *Phleb J Venous Dis.* 2014;29(1_suppl):55-60. doi:10.1177/0268355514526681
- Vun S V, Rashid ST, Blest NC, et al. Lower pain and faster treatment with mechanochemical endovenous ablation using ClariVein®. *Phlebology.* 2015;30(10): 688-692. doi:10.1177/0268355514553693
- Tok M, Tüydeş O, Yüksel A, et al. Early-Term Outcomes for Treatment of Saphenous Vein Insufficiency with N-Butyl Cyanoacrylate: A Novel, Non-Thermal, and Non-Tumescent Percutaneous Embolization Technique. *Heart Surg Forum.* 2016;19(3): E118-22.
- Eroglu E, Yasim A, Ari M, et al. Mid-term results in the treatment of varicose veins with N-butyl cyanoacrylate. *Phlebology.* 2017; Dec;32(10):665-669. doi:10.1177/0268355517718761
- Almeida JI, Javier JJ, Mackay EG, et al. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology.* 2015;Jul;30(6):397-404. doi:10.1177/0268355514532455
- Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):2-7. doi:10.1016/j.jvsv.2014.09.001
- Park I. Initial Outcomes of Cyanoacrylate Closure, VenaSeal System, for the Treatment of the Incompetent Great and Small Saphenous Veins. *Vasc Endovascular Surg.* 2017;51(8):545-549. doi:10.1177/1538574417729272
- Sun JJ, Chowdhury MM, Sadat U, et al. Mechanochemical Ablation for Treatment of Truncal Venous Insufficiency: A Review of the Current Literature. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(10):1422-1431. doi:10.1016/j.jvir.2017.07.002
- Kugler NW, Brown KR. An update on the currently available nonthermal ablative options in the management of superficial venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(3):422-429. doi:10.1016/J.JVSV.2017.01.014
- Sullivan LP, Quach G, Chapman T. Retrograde mechanochemical endovenous ablation of infrageniculate great saphenous vein for persistent venous stasis ulcers. *Phleb J Venous Dis.* 2014;29(10):654-657. doi:10.1177/0268355513501301
- Moore HM, Lane TR, Franklin IJ, et al. Retrograde mechanochemical ablation of the small saphenous vein for the treatment of a venous ulcer. *Vascular.* 2014;22(5): 375-377. doi:10.1177/1708538113516320
- Toonder IM, Lam YL, Lawson J, et al. Cyanoacrylate adhesive perforator embolization (CAPE) of incompetent perforating veins of the leg, a feasibility study. *Phlebology.* 2014;May;29(1 suppl):49-54. doi:10.1177/0268355514529696
- Prasad BP K, Joy B, Toms A, et al. Treatment of incompetent perforators in recurrent venous insufficiency with adhesive embolization and sclerotherapy. *Phleb J Venous Dis.* 2018;33(4):242-250. doi:10.1177/0268355517696612
- Gibson K, Ferris B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: Initial outcomes of a post-market evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Vascular.* 2016. doi:10.1177/1708538116651014
- Park I. Successful use of VenaSeal system for the treatment of large great saphenous vein of 2.84-cm diameter. doi:10.4174/ast.2018.94.4.219
- Bellam Premnath KP, Joy B, Raghavendra VA, Toms A, et al. Cyanoacrylate adhesive embolization and sclerotherapy for primary varicose veins. *Phleb J Venous Dis.* 2018;33(8):547-557. doi:10.1177/0268355517733339
- Koramaz İ, El Kılıç H, Gökalp F, et al. Ablation of the great saphenous vein with nontumescent n-butyl cyanoacrylate versus endovenous laser therapy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016. doi:10.1016/j.jvsv.2016.09.007
- Kolluri R, Gibson K, Cher D, et al. Roll-in phase analysis of clinical study of cyanoacrylate closure for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016. doi:10.1016/j.jvsv.2016.06.017
- Boersma D, Kornmann VNN, Eekeren RRJP van, et al. Treatment Modalities for Small Saphenous Vein Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. <http://dx.doi.org/10.1177/1526602815616375>. 2015;23(1):199-211. doi:10.1177/1526602815616375
- Witte ME, Zeebregts CJ, de Borst GJ, et al. Reply to: Letter to Editor re: "Mechanochemical endovenous ablation of saphenous veins using the ClariVein: A systematic review" – MOCA data reporting needs to be tighter and standardized! *Phleb J Venous Dis.* 2017;32(10):682-683. doi:10.1177/0268355517734953
- Kiguchi MM, Dillavou ED. Thermal and Nonthermal Endovenous Ablation Options for Treatment of Superficial Venous Insufficiency. *Surg Clin North Am.* 2018;98(2):385-400. doi:10.1016/j.suc.2017.11.014
- Bozkurt AK, Yılmaz MF. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phleb J Venous Dis.* 2016;31(1_suppl):106-113. doi:10.1177/0268355516632652
- Chan YC, Law Y, Cheung GC, et al. Cyanoacrylate glue used to treat great saphenous reflux: Measures of outcome. *Phleb J Venous Dis.* 2017;32(2):99-106. doi:10.1177/0268355516638200
- Almeida JI, Javier JJ, Mackay EG, et al. Thirty-sixth-month follow-up of first-in-human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017; Sep;5(5):658-666. doi:10.1016/j.jvsv.2017.03.016
- Kendler M, Averbek M, Simon JC, et al. Histology of saphenous veins after treatment with the ClariVein® device - an ex-vivo experiment. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2013. doi:10.1111/ddg.12022
- van Eekeren RRJP, Hillebrands JL, van der Sloot K, et al. Histological observations one year after mechanochemical endovenous ablation of the great saphenous vein. *J Endovasc Ther.* 2014;21(3):429-433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915593>.
- Tal MG, Dos Santos SJ, Marano JP, et al. Histologic findings after mechanochemical ablation in a caprine model with use of ClariVein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):81-85. doi:10.1016/J.JVSV.2014.07.002
- Kendler M, Kratzsch J, Schmidt R, et al. Serum endothelin 1 levels before, during and after mechanochemical endovenous ablation with foam and surgical correction of incompetent great saphenous veins. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(3):546-547. doi:10.1111/jdv.12944
- Shaidakov E V, Mel'tsova AZ, Poremskaia OI, et al. [Experience with using cyanoacrylate glue in endovascular treatment of varicose veins]. *Angiologia i Sosudistaya Khirurgia.* 2017;23(4):62-67.

42. Epstein D, Onida S, Bootun R, et al. Cost-Effectiveness of Current and Emerging Treatments of Varicose Veins. *Value Heal.* 2018;21(8):911-920. doi:10.1016/J.JVAL.2018.01.012
43. Bootun R, Lane T, Dharmarajah B, et al. Intra-procedural pain score in a randomised controlled trial comparing mechanochemical ablation to radiofrequency ablation: The Multicentre Venefit™ versus ClariVein® for varicose veins trial. 2014;31(1):61-65. doi:10.1177/0268355514551085
44. Lane T, Bootun R, Dharmarajah B, et al. A multi-centre randomised controlled trial comparing radiofrequency and mechanical occlusion chemically assisted ablation of varicose veins – Final results of the Venefit versus Clarivein for varicose veins trial. 2016;32(2):89-98. doi:10.1177/0268355516651026
45. Lam Y, Toonder IM, Wittens CH. ClariVein® mechano-chemical ablation an interim analysis of a randomized controlled trial dose-finding study. 2015;31(3):170-176. doi:10.1177/0268355515599692
46. Eekeren RR van, Boersma D, Holewijn S, et al. Mechanochemical endovenous Ablation versus RADIOfrequeNcy Ablation in the treatment of primary great saphenous vein incompetence (MARADONA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 151. 2014;15(1):121. doi:10.1186/1745-6215-15-121
47. Boersma D, Eekeren RR van, Kelder HJ, et al. Mechanochemical endovenous ablation versus radiofrequency ablation in the treatment of primary small saphenous vein insufficiency (MESSI trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 151. 2014;15(1):421. doi:10.1186/1745-6215-15-421
48. Leung CCM, Carradice D, Wallace T, et al. Endovenous laser ablation versus mechanochemical ablation with ClariVein® in the management of superficial venous insufficiency (LAMA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016 171. 2016;17(1):421. doi:10.1186/s13063-016-1548-1
49. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). In: *Journal of Vascular Surgery.* ; 2015. doi:10.1016/j.jvs.2014.11.071
50. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, et al. VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(3):321-330. doi:10.1016/j.jvsv.2016.12.005