

Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на динамику субъективных симптомов у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации магистральных вен и устранения варикозно измененных притоков: рандомизированное контролируемое исследование ДЕМО

© Е.А. ИЛЮХИН¹, Х.М. КУРГИНЯН², К.Э. КОВАЛЕНКО², А.М. НОРВАРДЯН², А.С. АБУХАМДАН², А.А. ГЕВОРГЯН², И.Р. КАРТОВЕВ²

¹Хирургическая клиника «Medalp», Санкт-Петербург, Россия;

²Сеть клиник лазерной хирургии «Варикоза нет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) обладает доказанной эффективностью в устранении венозных симптомов у пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ).

Цель исследования. Оценить влияние МОФФ на динамику венозных симптомов у пациентов с варикозной болезнью (ВБ) после эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) магистральной вены и устранения ее варикозно расширенных притоков.

Материал и методы. Проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием 140 пациентов с ВБ после ЭВЛО магистральной вены и минифлебэктомии и/или склерооблитерации притоков. Пациенты были разделены на 2 равночисленные группы. В основной группе после вмешательства пациенты принимали МОФФ по 1000 мг/сут в течение 2 нед, в контрольной группе фармакотерапию не проводили. Исследование было спланировано в соответствии со стандартами представления результатов рандомизированных испытаний CONSORT.

Результаты. В основной группе в сравнении с группой контроля выявили более значимую динамику выраженности всех венозных симптомов, основных венозных симптомов, а также более значительное сокращение числа венозных симптомов у пациента. Медиана (Ме [Q₁; Q₃]) уменьшения суммы выраженности всех венозных симптомов в основной и контрольной группах составила 24,0 [16,0; 34,0] и 19,6 [10,5; 31,0] балла, а медиана остаточной выраженности суммы симптомов — 4,0 [2,2; 6,7] и 8,8 [4,0; 14,8] балла соответственно. Медиана (Ме [Q₁; Q₃]) снижения выраженности симптома в основной группе в сравнении с контролем составила (баллы): боль — 2,1 [1,0; 4,9] против 1,7 [0,4; 2,9]; сдавление — 1,6 [0,0; 3,1] против 0,9 [0,0; 2,3]; тяжесть — 3,0 [2,2; 4,3] против 2,2 [1,5; 3,9]; утомляемость — 3,9 [2,3; 5,7] против 2,9 [1,2; 4,1]; ощущение отека — 3,2 [1,1; 4,9] против 2,5 [0,0; 4,2].

Заключение. Применение МОФФ эффективно в уменьшении или устранении венозных симптомов после ЭВЛО и устранения варикозно измененных вен нижних конечностей.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, варикозная болезнь, венозные симптомы, МОФФ, эндовенозная лазерная облитерация, РКИ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Илюхин Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8288-8239>

Кургиян Х.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5990-8561>

Коваленко К.Э. — e-mail: caplya2@mail.ru

Норвардян А.М. — e-mail: aiknorvardyan@gmail.com

Абухамдан А.С. — e-mail: doctor.abuhamdan@mail.ru

Геворгиян А.А. — e-mail: armen.gevorgyan2010@mail.ru

Картоев И.Р. — e-mail: kartoevi230@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Кургиян Х.М. — e-mail: bzhishk@list.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Илюхин Е.А., Кургиян Х.М., Коваленко К.Э., Норвардян А.М., Абухамдан А.С., Геворгиян А.А., Картоев И.Р. Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на динамику субъективных симптомов у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации магистральных вен и устранения варикозно измененных притоков: рандомизированное контролируемое исследование ДЕМО. *Флебология*. 2024;18(2):122–131. <https://doi.org/10.17116/flebo202418021122>

Impact of Micronized Purified Flavonoid Fraction on Venous Symptoms After Endovenous Laser Ablation: a Randomized Controlled Trial DEMO

© Е.А. ILYUKHIN¹, KH.M. KURGINYAN², K.E. KOVALENKO², A.M. NORVARDYAN², A.S. ABUKHAMDAN², A.A. GEVORGYAN², I.R. KARTOEVI²

¹Surgical clinic «Medalp», St. Petersburg, Russia;

²Network of Laser Surgery Clinics «No Varicose», Moscow, Russia

ABSTRACT

The MPFF is effective in eliminating venous symptoms in patients with chronic venous disease (CVD).

Objective. To evaluate the effect of MPFF on subjective symptoms of CVD after endovenous laser varicose vein surgery.

Material and methods. A multiple-center open-label randomized controlled trial included 140 patients with CVD after endovenous laser varicose vein surgery with mini-phlebectomy and/or sclerotherapy. Patients were divided into 2 equal groups: the main group — MPFF 1000 mg/day for 2 weeks; the control group — no pharmacotherapy. The study was designed according to the CONSORT standards.

Results. The main group was characterized by more significant relief of venous symptoms and greater reduction in the number of venous symptoms. The main venous symptoms decreased by 24.0 [16.0; 34.0] and 19.6 [10.5; 31.0] points, and the medians of residual sum of symptoms was 4.0 [2.2; 6.7] and 8.8 [4.0; 14.8] points, respectively. Venous symptoms decreased as follows: pain 2.1 [1.0; 4.9] vs 1.7 [0.4; 2.9]; tightness 1.6 [0.0; 3.1] vs 0.9 [0.0; 2.3]; heaviness 3.0 [2.2; 4.3] vs 2.2 [1.5; 3.9]; fatigue 3.9 [2.3; 5.7] vs 2.9 [1.2; 4.1]; feeling of swelling 3.2 [1.1; 4.9] vs 2.5 [0.0; 4.2] points, respectively.

Conclusion. MPFF is effective in reducing or eliminating venous symptoms after endovenous laser vein surgery.

Keywords: chronic venous disorders, venous symptoms, varicose veins, MPFF, endovenous laser ablation, RCT.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ilyukhin E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8288-8239>

Kurginyan Kh.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5990-8561>

Kovalenko K.E. — e-mail: caplya2@mail.ru

Norvardyan A.M. — e-mail: aiknorvardyan@gmail.com

Abukhamdan A.S. — e-mail: doctor.abuhamdan@mail.ru

Gevorgyan A.A. — e-mail: armen.gevorgyan2010@mail.ru

Kartoev I.R. — e-mail: kartoevi230@gmail.com

Corresponding author: Kurginyan Kh.M. — e-mail: bzhishk@list.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ilyukhin EA, Kurginyan KhM, Kovalenko KE, Norvardyan AM, Abukhamdan AS, Gevorgyan AA, Kartoev IR. Impact of Micronized Purified Flavonoid Fraction on Venous Symptoms After Endovenous Laser Ablation: a Randomized Controlled Trial DEMO. *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(2):122–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo202418021122>

Введение

Варикозная болезнь у значительной части пациентов сопровождается симптомами, которые могут снижать качество жизни. По некоторым данным, в популяции доля лиц с хотя бы одним венозным симптомом составляет 33,1%, а распространенность венозных симптомов при варикозном расширении вен превышает 50% [1, 2]. Субъективные симптомы могут быть главным мотивом обращения пациента к врачу, а их устранение — одной из основных целей лечения. Вместе с тем хирургическое лечение варикозной болезни не всегда устраняет жалобы [3]. Препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) имеют широкую доказательную базу относительно устранения или уменьшения венозных симптомов, а симптоматическая терапия является одним из показаний к их применению [4–6]. В зарубежных и российских рекомендациях по лечению варикозной болезни препараты МОФФ предлагаются для борьбы с симптомами, сохранившимися после хирургического лечения [7, 8]. Следует учитывать, что не рекомендуется экстраполировать доказанную эффективность одного препарата на другие препараты схожего состава [8]. Мы предполагаем, что МОФФ в составе препарата Детравенол обладает эффективностью в уменьшении или устранении венозных симптомов после хирургического лечения по поводу варикозного расширения вен.

Цель исследования — оценить влияние МОФФ на динамику симптомов хронического заболевания вен (ХЗВ) у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО) магистральной вены и устранения варикозно измененных вен нижних конечностей.

Материал и методы

Дизайн

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование. В исследовании принимали участие врачи трех филиалов сети клиник «Варикоза Нет» Москвы, в которых проводится амбулаторное лечение пациентов с ХЗВ. В основную группу включили пациентов, которым была выполнена ЭВЛО магистральной вены и минифлебэктомия и/или склерооблитерация притоков, а также назначена МОФФ. В контрольную группу вошли больные, которым провели такое же вмешательство без назначения МОФФ. Скрытие (ослепление) при назначении, проведении лечения и оценке исходов не проводили.

Исследование спланировано и проведено в соответствии со стандартами представления результатов рандомизированных испытаний CONSORT, в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено независимым этическим коми-

тетом (выписка из протокола заседания независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России №06-03/23 от 12.12.23). Протокол исследования зарегистрирован в Регистре методов лечения хронических заболеваний вен нижних конечностей Ассоциации флебологов России (ID RRT_CVD 1.016) [9].

Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие варикозной болезни, клинические классы C2S—C3S по CEAP, отсутствие предшествующего лечения по поводу варикоза.

Критерии исключения: противопоказания к приему МОФФ, тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, беременность или грудное вскармливание, использование веноактивных препаратов, прием нестероидных противовоспалительных средств в предшествующие 6 мес.

Исучаемые исходы

Основной изучаемый исход: изменение среднего значения суммы выраженности субъективных симптомов ХЗВ между 1-м и 2-м визитами.

Дополнительные исходы:

1. Изменение среднего значения выраженности отдельных симптомов между 1-м и 2-м визитами.
2. Изменение количества симптомов ХЗВ у одного пациента между 1-м и 2-м визитами.

Оценка симптоматики

Выраженность симптомов определяли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Перечень оцениваемых симптомов соответствовал международному консенсусному документу: боль (ноющая, тупая, мозжащая); ощущение пульсации (пульсирующей боли); ощущение стеснения, сдавливания; тяжесть; быстрая утомляемость ног; ощущение отека; судороги; кожный зуд; «беспокойство» в ногах; ощущение покалывания; ощущение жара (или жжения) [10].

Лечение

ЭВЛО проводили с использованием диодного лазера с длиной волны 1470 нм и световодом с радиальной эмиссией. Линейная плотность энергии составляла 80 Дж на 1 см вены, применяли автоматическую тракцию световода со скоростью 1 мм/с. После ЭВЛО выполняли минифлебэктомию варикозно расширенных притоков и/или их пенную склеротерооблитерацию лауромакроголом-400 в концентрации 10 мг/мл. Методика вмешательств и анестезии была стандартной.

С профилактической целью вводили натрия эноксапарин 20 мг подкожно однократно за 2 ч до операции. Всем пациентам после операции назначали ношение компрессионного чулка (20—30 мм рт.ст.) на оперированной конечности. В 1-е сутки после операции рекомендовали кругло-

суточное ношение, со 2-х суток — дневное ношение в течение 1 нед. Повторную склеротерооблитерацию притоков выполняли при необходимости после завершения исследования.

В день операции пациентов рандомизировали в основную или контрольную группу. В основной группе назначали МОФФ по 1000 мг внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки во время приема пищи в течение 2 нед, прием первой таблетки — непосредственно перед операцией. Пациент самостоятельно прекращал прием МОФФ через 14 сут. В контрольной группе МОФФ не назначали.

Рандомизация

Для рандомизации была использована система сайта «Регистр методов лечения ХЗВ» Ассоциации флебологов России. Проводили простую фиксированную рандомизацию с применением встроенного в РНР генератора псевдослучайных чисел на основе алгоритма «Вихрь Мерсенна» (Mersenne twister, MT).

Объем выборки

Расчет объема выборки проводили по следующим параметрам: мощность исследования — 80%, ошибка первого рода — 5%, клинически значимым эффектом (различие между изменением среднего значения выраженности симптомов между 1-м и 2-м визитами) было принято значение 10 мм по ВАШ. Значения стандартных отклонений были установлены по данным литературы [11—13].

Расчетный объем составил 64 пациента в группе (общая выборка 128 пациентов). С учетом возможного выбывания пациентов из исследования объем выборки был увеличен на 10%. Всего было запланировано включение в исследование 140 пациентов.

Сбор данных

При визите 1 проводили оценку выраженности симптомов ХЗВ, выполняли хирургическое вмешательство. Пациенты основной группы начинали фармакотерапию (начало приема МОФФ, выдача дневника приема препарата). Визит 2, при котором оценивали выраженность симптомов ХЗВ, проводили через 14—21 сут после 1-го визита.

Статистический анализ осуществляли при помощи специализированного программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Демографические данные и исходные показатели представлены методами описательной статистики. Значения выраженности венозных симптомов представлены в виде медианы и значений 1-го и 3-го квартилей (Me [Q_1 ; Q_3]). Количественные межгрупповые сравнения выполняли с помощью критерия Манна—Уитни. Для сравнения долей между группами использовали двусторонний Z-тест для двух пропорций и критерий χ^2 .

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики

Table 1. Demographic and clinical characteristics

Параметр	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=70)	p
Женский пол, абс. (%)	49 (70,0)	53 (75,7)	0,424
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	58 [39; 70]	54 [43; 63]	0,412
Рост, см, Me [Q ₁ ; Q ₃]	167 [165; 174]	167 [164; 175]	0,823
Масса тела, кг, Me [Q ₁ ; Q ₃]	74 [62; 84]	74 [61; 84]	0,702
СЕАР 2, абс. (%)	38 (54,3)	47 (67,1)	0,119
СЕАР 3, абс. (%)	32 (45,7)	23 (32,9)	0,119
Объем ЭВЛО*, абс. (%)			
1	59 (84,3)	52 (74,3)	0,144
2	8 (11,4)	13 (18,6)	0,238
3	3 (4,3)	5 (7,1)	0,465
Вмешательство на притоках**, абс. (%)			
1	6 (8,6)	8 (11,4)	0,575
2	9 (12,9)	9 (12,9)	1,000
3	40 (57,1)	44 (62,9)	0,490
4	15 (21,4)	9 (12,9)	0,177

Примечание. *Объем ЭВЛО: 1 — большая подкожная вена на бедре; 2 — большая подкожная вена на бедре и голени; 3 — малая подкожная вена; **вмешательство на притоках: 1 — минифлебэктомия и склерооблитерация; 2 — только минифлебэктомия; 3 — только склерооблитерация; 4 — не проводили.

Результаты

В период набора было проконсультировано 1342 пациента, из них 618 не соответствовали критериям включения, 430 отказались от предложения участия в исследовании, 154 не были включены по иным причинам. Всего в исследование было включено 140 пациентов, которых рандомизировали в равные по численности основную и контрольную группы. Блок-схема исследования представлена на рис. 1.

Группы не имели различий по половому составу, возрасту, росту, массе тела пациентов и клиническим классам заболевания по СЕАР. Основные демографические и клинические показатели, параметры хирургического вмешательства представлены в табл. 1.

Динамику выраженности отдельных симптомов ХЗВ и суммы выраженности всех симптомов ХЗВ в группах лечения и контроля при 1-м и 2-м визите, а также отдельных симптомов и их суммы представлены в табл. 2. Значимые различия между группами выявлены в отношении снижения боли, ощущения сдавления, тяжести, утомляемости, ощущении отека и суммы всех симптомов ХЗВ.

Снижение выраженности суммы всех симптомов ХЗВ и значения остаточной выраженности в основной и контрольной группах представлены на рис. 2.

Гистограмма с накоплением и нормированная гистограмма с накоплением снижения выраженности отдельных симптомов ХЗВ в основной и контрольных группах приведены на рис. 3, 4.

Среднее число симптомов ХЗВ у пациента и распространенность симптомов ХЗВ в группах лечения и контроля на визитах 1 и 2, а также динамика этих параметров между визитами представлены в табл. 3.

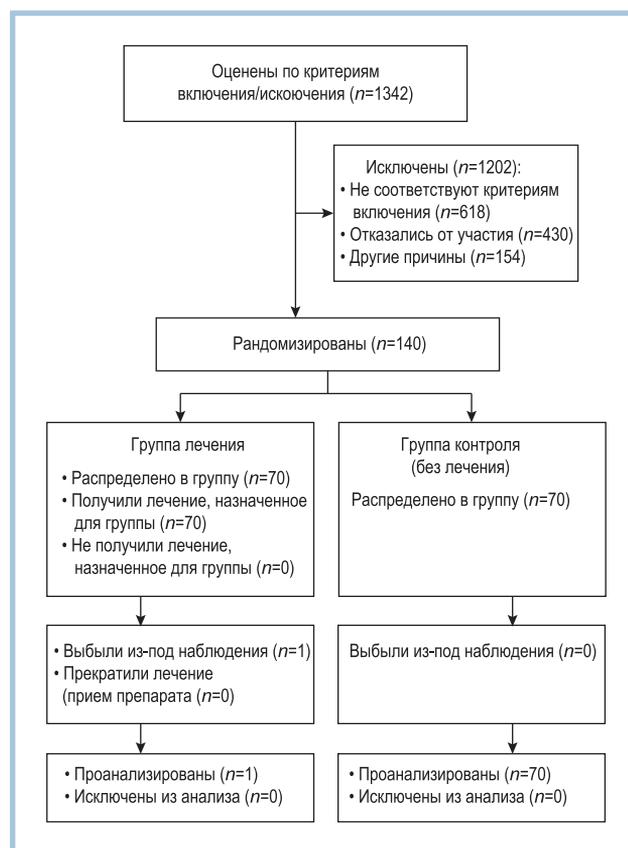


Рис. 1. Блок-схема исследования.

Fig. 1. Study flowchart.

Динамика среднего числа симптомов ХЗВ у пациента и среднее число оставшихся симптомов в основной и контрольной группах представлены на рис. 5.

Таблица 2. Динамика симптомов ХЗВ

Table 2. CVD symptoms

Симптом	Группа	1-й визит	2-й визит	Динамика выраженности между визитами	p*
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Боль	К	3,1 [0,8; 5,0]	1,2 [0,0; 2,2]	1,7 [0,4; 2,9]	0,031
	О	3,0 [1,4; 5,7]	0,6 [0,0; 1,2]	2,1 [1,0; 4,9]	
Пulsация	К	1,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 1,3]	1,0 [0,0; 2,3]	0,841
	О	1,0 [0,0; 3,4]	0,0 [0,0; 0,7]	0,4 [0,0; 2,8]	
Сдавление	К	2,0 [0,0; 4,3]	1,0 [0,0; 2,6]	0,9 [0,0; 2,3]	0,048
	О	1,9 [0,0; 3,4]	0,0 [0,0; 0,4]	1,6 [0,0; 3,1]	
Тяжесть	К	4,0 [2,1; 6,3]	1,4 [0,0; 2,4]	2,2 [1,5; 3,9]	0,032
	О	4,0 [2,7; 5,2]	0,6 [0,0; 1,1]	3,0 [2,2; 4,3]	
Утомляемость	К	4,7 [2,1; 6,3]	0,9 [0,0; 2,4]	2,9 [1,2; 4,1]	0,043
	О	4,6 [2,7; 7,0]	0,9 [0,0; 1,4]	3,9 [2,3; 5,7]	
Ощущение отека	К	3,0 [0,0; 5,9]	0,8 [0,0; 1,7]	2,5 [0,0; 4,2]	0,047
	О	4,0 [1,8; 6,0]	0,0 [0,0; 1,0]	3,2 [1,1; 4,9]	
Судороги	К	1,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,942
	О	1,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 2,9]	
Зуд	К	1,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,3]	0,0 [0,0; 2,1]	0,441
	О	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,0]	
Беспокойство	К	4,5 [2,7; 6,6]	1,1 [0,0; 2,1]	3,1 [1,9; 4,0]	0,119
	О	4,5 [2,4; 6,2]	0,6 [0,0; 1,10]	3,8 [2,0; 5,0]	
Покалывание	К	1,0 [0,0; 4,1]	0,0 [0,0; 0,6]	1,0 [0,0; 3,0]	0,391
	О	0,3 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,4]	
Жжение, жар	К	0,3 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,7]	0,509
	О	0,0 [0,0; 3,8]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 3,2]	
Сумма симптомов	К	27,0 [16,8; 46,9]	8,8 [4,0; 14,8]	19,6 [10,5; 31,0]	0,044
	О	28,9 [19,0; 42,3]	4,0 [2,2; 6,7]	24,0 [16,0; 34,0]	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: К — группа контроля; О — основная группа. * — значения p приведены для межгруппового сравнения динамики выраженности симптомов между визитами.

Таблица 3. Динамика среднего числа симптомов ХЗВ в группах

Table 3. Mean number of CVD symptoms

Параметр	Группа	1-й визит	2-й визит	Разница между визитами	p*
		Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Среднее число симптомов у пациента	К	7,0 [5,0; 10,0]	5,0 [3,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,3]	0,001
	О	8,0 [6,0; 9,3]	4,0 [2,0; 6,0]	3,0 [1,8; 5,0]	

Примечание. * — значения p приведены для межгруппового сравнения динамики среднего числа симптомов у пациентов.

Сравнение динамики среднего числа симптомов ХЗВ у пациента основной и контрольной групп представлено на диаграмме размаха (рис. 6). Различия между группами оказались значимы ($p=0,001$).

Дополнительно оценивали распространенность симптомов ХЗВ. Распространенность симптомов ХЗВ группах лечения и контроля на визитах 1 и 2 и динамика распространенности за время наблюдения представлены в табл. 4.

Распространенность симптомов ХЗВ в группах и ее изменение между визитами представлены на рис. 7.

Обсуждение

Несмотря на то что малоинвазивные вмешательства на основе термооблитерации уже давно зани-

мают позицию стандарта инвазивного лечения варикозной болезни, долгое время ощущался дефицит данных, показывающих, способны ли флеботропные лекарственные средства (ФЛС) улучшить результаты хирургического лечения. Причины отсутствия исследований по данному вопросу очевидны. Симптомы ХЗВ априори имеют относительно низкую выраженность, а малоинвазивные вмешательства сами по себе способны еще больше ее снизить. Соответственно, обоснован скепсис в отношении возможностей ФЛС продемонстрировать дополнительный клинический эффект и в отношении ожидаемой величины этого эффекта. Вместе с тем назначение ФЛС в периоперационном периоде является распространенной практикой, и необходимо знание, приносит ли это клиническую пользу или имеет только роль плацебо-назначения.

Таблица 4. Распространенность симптомов ХЗВ в группах

Table 4. Prevalence of CVD symptoms

Симптом	Группа	1-й визит	2-й визит	Разница между визитами	<i>p</i> *
Боль	К	55	44	11	0,067
	О	58	38	20	
Пulsация	К	43	27	16	0,841
	О	38	23	15	
Сдавление	К	45	45	0	0,0001
	О	48	23	25	
Тяжесть	К	63	48	15	0,327
	О	64	44	20	
Утомляемость	К	60	49	11	0,144
	О	62	44	18	
Ощущение отека	К	51	40	11	0,001
	О	61	33	28	
Судороги	К	38	23	15	0,049
	О	37	14	23	
Зуд	К	35	19	16	0,555
	О	29	10	19	
Беспокойство	К	63	48	15	0,246
	О	62	41	21	
Покалывание	К	40	19	21	0,849
	О	35	15	20	
Жжение, жар	К	35	16	19	1,000
	О	27	8	19	

Примечание. * — значения *p* приведены для сравнения долей пациентов, утративших симптом, между группами.

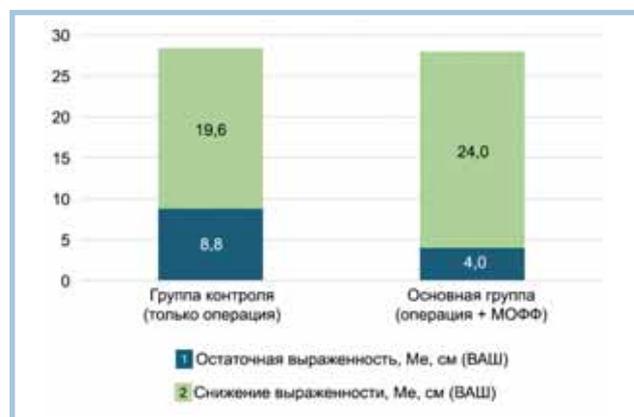


Рис. 2. Снижение выраженности и остаточная выраженность суммы симптомов ХЗВ в основной и контрольной группах (медианы).

Цветовые обозначения: 1 — остаточная выраженность суммы симптомов ХЗВ; 2 — снижение выраженности суммы симптомов ХЗВ.

Fig. 2. Relief and residual severity of venous symptoms in both groups (medians).

Color code: 1 — residual severity of symptoms; 2 — decrease in sum score of symptoms.

Влияние разных лекарственных препаратов на течение послеоперационного периода после малоинвазивного хирургического лечения варикозной болезни служит предметом активных исследований [14, 15]. Вместе с тем опубликованные работы имеют ряд существенных недостатков. В качестве

основного изучаемого исхода авторы выбрали качество жизни, измеренное с помощью опросника для оценки качества жизни при хронической венозной недостаточности (Chronic Venous Insufficiency quality of life Questionnaire, CIVIQ), и тяжесть заболевания, определяемую по клинической шкале оценки тяжести венозных заболеваний (Venous Clinical Severity Score, VCSS). Вместе с тем опросник CIVIQ основан на сборе данных о симптоматике за предыдущие 4 нед. Проведение повторного опроса через 30 сут после исходного при том, что между двумя оценками была проведена хирургическая операция, представляется не очень корректным. По шкале VCSS параметрами, на которые способны повлиять ФЛС в короткие сроки применения, являются боль и отек. Однако эти элементы оцениваются в категориальных данных и являются одним из множества элементов общей структуры шкалы. Отдельно, по количественным данным, из симптомов ХЗВ в работе С. Karathanos и соавт. изучали только боль [14]. При этом, как показано в исследовании И.А. Золотухина и соавт., из венозных симптомов именно боль ассоциирована с венозным рефлюксом, следовательно хирургическое устранение рефлюкса в большей степени может повлиять на выраженность именно этого симптома [2]. С учетом отсутствия рандомизации возникает вопрос, что именно повлияло на различие в группах по этому признаку — действие ФЛС или различия в эффекте вмешательства между груп-

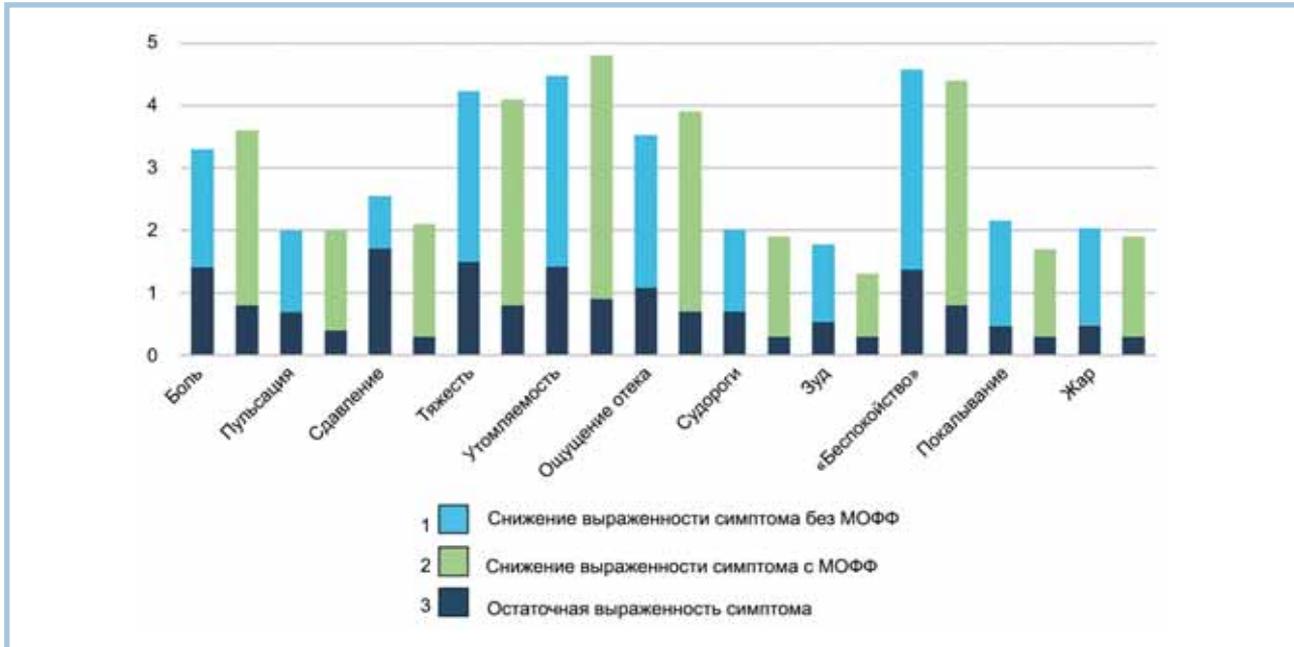


Рис. 3. Гистограмма с накоплением снижения выраженности отдельных симптомов ХЗВ в основной и контрольных группах.

Цветовые обозначения: 1 — снижение выраженности симптома без использования МОФФ; 2 — снижение выраженности симптома при использовании МОФФ; 3 — остаточная выраженность симптома.

Fig. 3. Stacked column chart of median decrease of certain symptoms in both groups.

Color code: 1 — symptom relief without MPFF; 1 — symptom relief with MPFF; 3 — residual severity of venous symptom.

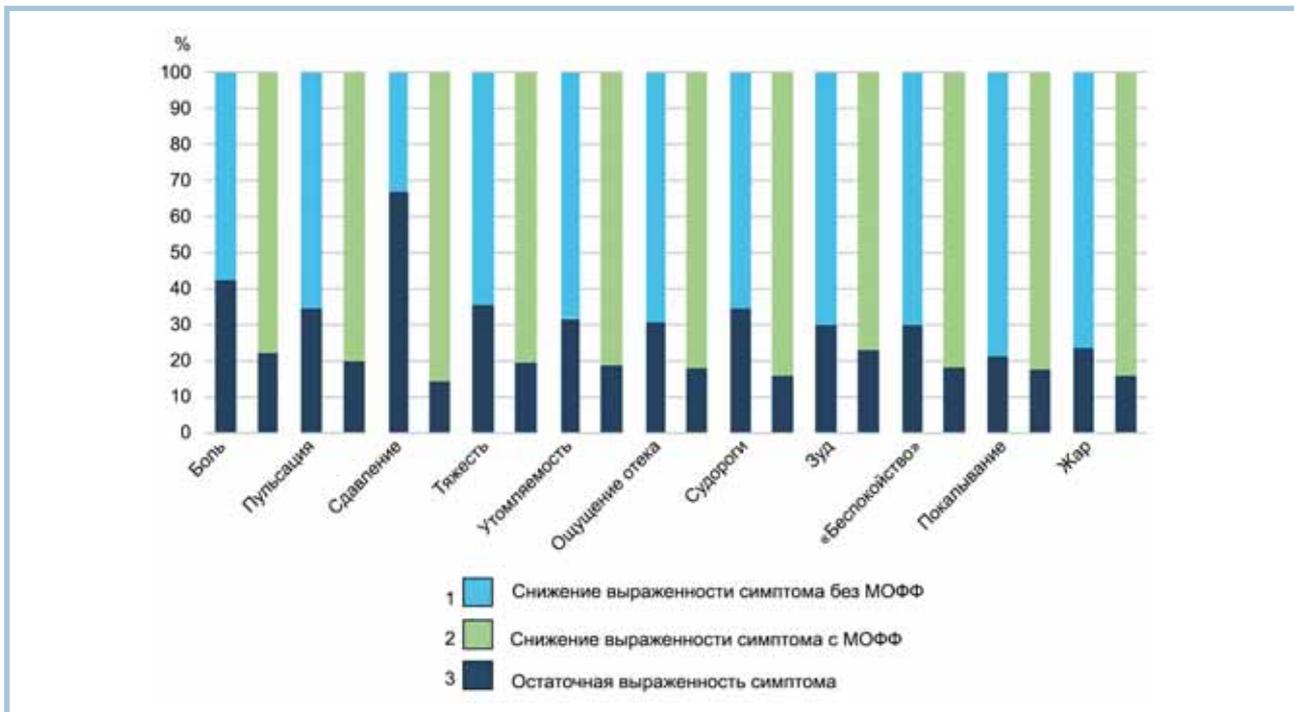


Рис. 4. Нормированная гистограмма с накоплением снижения выраженности отдельных симптомов ХЗВ в основной и контрольных группах.

Цветовые обозначения: 1 — снижение выраженности симптома без использования МОФФ; 2 — снижение выраженности симптома при использовании МОФФ; 3 — остаточная выраженность симптома.

Fig. 4. Bar chart of median decrease of certain symptoms in both groups.

Color code: 1 — symptom relief without MPFF; 2 — symptom relief with MPFF; 3 — residual severity of venous symptom.



Рис. 5. Динамика среднего числа симптомов и среднее число оставшихся симптомов у пациентов основной и контрольной групп (медианы).

Цветовые обозначения: 1 — среднее число оставшихся симптомов; 2 — среднее число полностью прошедших симптомов.

Fig. 5. Decrease in mean number of symptoms and mean number of residual symptoms in both groups.

Color code: 1 — mean number of residual symptoms; 2 — mean number of regressed symptoms.

пами. В исследовании Р.Г. Чаббарова и соавт. отдельные симптомы ХЗВ не изучали [15]. С учетом сказанного, мы посчитали крайне важным провести исследование одного из широко применяемых ФЛС с количественной оценкой эффективности по всему спектру симптомов ХЗВ.

В настоящем исследовании доказана эффективность МОФФ в составе препарата Детравенол в уменьшении или устранении симптомов ХЗВ после малоинвазивного хирургического вмешательства по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей (ЭВЛО несостоятельных магистральных вен и устранения варикозных подкожных вен). Оперативное лечение само по себе положительно влияет на венозную симптоматику, в большинстве случаев снижается интенсивность симптомов, у ряда пациентов некоторые определенные симптомы исчезают полностью. Однако применение МОФФ в послеоперационном периоде позволило заметно улучшить результаты в отношении основных венозных симптомов, среди которых боль, ощущение сдавления, тяжесть, утомляемость, ощущение отека, и по сумме выраженности всех симптомов ХЗВ.

Значимое различие в динамике суммы выраженности симптомов показывает, что применение МОФФ существенно влияет на совокупность негативных ощущений пациента, определяемую наличием ХЗВ. При исходной величине суммы симптомов 27—29 баллов, медиана снижения этого показателя в группах контроля и применения МОФФ составила 19,6 и 24,0 балла, а медиана остаточной выраженности — 8,8 и 4,0 балла соответственно.

Следует отметить, что хирургическое лечение слабо повлияло на выраженность ощущения сдав-

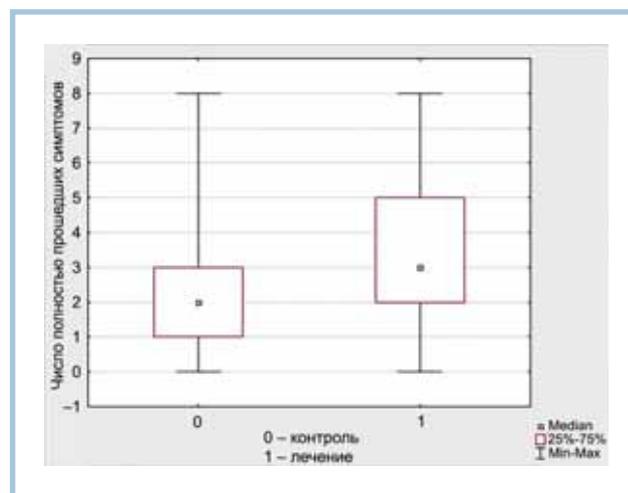


Рис. 6. Диаграмма размаха значений уменьшения среднего числа симптомов в основной и контрольной группах.

Me [Q₁; Q₃], min—max, $p=0,001$.

Fig. 6. Box plot of decrease in mean number of symptoms in both groups.

Me [Q₁; Q₃], min—max, $p=0,001$.

ления в пораженной конечности и ни в одном случае не позволило полностью избавиться от этого симптома, в то время как в группе МОФФ на заключительном визите медиана выраженности составила 0, а полностью симптом был купирован у 25 пациентов из 48 имевших его к началу лечения.

То, что некоторые венозные симптомы ХЗВ в результате лечения проходят полностью, отражается на среднем числе симптомов у пациента и на распространенности симптомов (сколько пациентов имеет тот или иной симптом). Проведенное исследование продемонстрировало уменьшение обоих этих параметров как в основной группе, так и в группе контроля, однако в группе МОФФ были достигнуты значительно лучшие результаты.

Следует обратить внимание на то, что нулевые значения медиан выраженности некоторых симптомов не означают их отсутствия у пациентов. Именно значения медианы и 1-го и 3-го квартилей наиболее корректно отражают распределение выраженности симптомов с учетом изначально принятой ненормальности распределения в группах. Например, в выборке был пациент, который при визите включения в исследование по 7 симптомам проставил отметку выраженности 10. При использовании среднего арифметического такие выбросы могут существенно исказить картину среднего значения выраженности симптома в группе.

Весьма показательно, что не было найдено различий между группами по динамике выраженности ряда симптомов: пульсация, судороги, зуд, «беспокойные ноги», покалывание, жар (жжение). В задачи исследования не входила оценка значимости снижения интенсивности симптомов между визита-

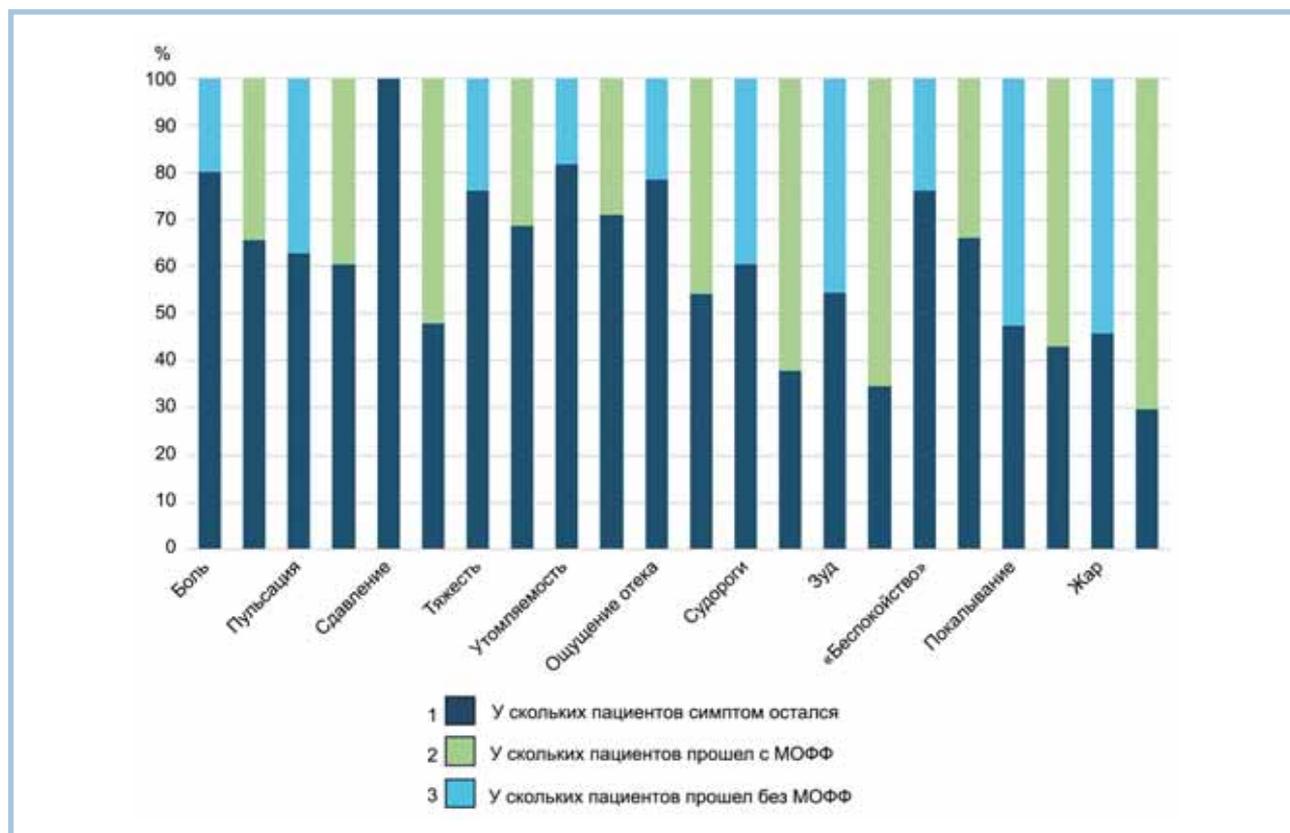


Рис. 7. Нормированная гистограмма с накоплением уменьшения распространенности симптомов ХЗВ.

Цветовые обозначения: 1 — у скольких пациентов симптом остался; 2 — у скольких пациентов симптом прошел с МОФФ; 3 — у скольких пациентов симптом прошел без МОФФ.

Fig. 7. Bar chart of reducing the prevalence of symptoms.

Color code: 1 — number of patients with venous symptom; 2 — number of patients with symptom regression following MPFF therapy; 3 — number of patients with symptom regression without MPFF therapy.

ми (разница между значениями «до» и «после» лечения). Методы описательной статистики показывают, что снижение произошло, но в равной степени как в основной группе, так и в группе лечения. Можно предположить, что это связано с характером симптомов. Они отнесены к «венозным» решением международного экспертного консенсуса, но это решение не опирается должным образом на анализ чувствительности и специфичности для ХЗВ перечисленных симптомов. Таким образом, мы наблюдаем эффект от применения МОФФ в отношении тех симптомов, которые, по всей видимости, действительно являются «венозными», и не видим эффекта от фармакотерапии в отношении тех симптомов, которые со значительной степенью вероятности не связаны с имевшимся у пациента заболеванием вен.

В проведенном исследовании фармакотерапия длилась в течение 2 нед. Существенная польза применения МОФФ показана даже при таком коротком сроке приема препарата. По результатам исследования с уверенностью можно рекомендовать применение МОФФ симптоматическим пациентам после малоинвазивного хирургического лечения варикозной

болезни. При этом представляется целесообразным продление фармакотерапии при сохранении венозной симптоматики после 2 нед терапии.

В настоящем исследовании испытана эффективность определенного препарата МОФФ. Следует помнить, что экстраполировать доказательства эффективности одного препарата на другие препараты схожего состава не рекомендуется.

Заключение

Применение МОФФ в дозировке 1000 мг/сут в течение 2 нед эффективно в уменьшении или устранении венозных симптомов после ЭВЛО несостоятельной магистральной вены и устранения варикозно измененных вен нижних конечностей.

Исследование зарегистрировано в Регистре хронических заболеваний вен Ассоциации флебологов (ID RRT_CVD 1.016).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.А. Илюхин, Кургиян Х.М.

Сбор материалов — Х.М. Кургинян, К.Э. Коваленко, А.М. Норвардян, А.С. Абухамдан, А.А. Геворгян, И.Р. Картоев

Статистическая обработка данных — Е.А. Илюхин

Написание текста — Е.А. Илюхин

Редактирование — Е.А. Илюхин, Х.М. Кургинян

Конфликт интересов: Исследование проведено при поддержке фармацевтической компании ООО

«Озон». Представители ООО «Озон» не оказывали какого-либо влияния на определение структуры исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных.

Conflict of interests:

The study was supported by the Ozon LLC pharmaceutical company. The representatives of this company did not influence the study structure, collection, analysis and interpretation of data.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YuN, Avak'yants IP, Nikishkov AI, Tatarintsev AM, Kirienko AI. Prevalence of Chronic Venous Disease: Results of Population Based Epidemiological Study. *Journal of Venous Disorders*. 2016;10(3):119-125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo2016103119-125>
- Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, Avakiants IP, Tatarintsev AM, Kirienko AI. Risk factors for venous symptoms in Russian patients with chronic venous disease. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(9):1583-1587. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1605050>
- Klitfod L, Sillesen H, Jensen LP. Patients and physicians agree only partially in symptoms and clinical findings before and after treatment for varicose veins. *Phlebology*. 2018;33(2):115-121. <https://doi.org/10.1177/0268355516686444>
- Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2018;37(2):143-154. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5>
- Bush R, Comerota A, Meissner M, Raffetto JD, Hahn SR, Freeman K. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF). *Phlebology*. 2017;32(1 suppl):3-19. <https://doi.org/10.1177/0268355517692221>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Детравенол. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 25.03.24. Instruction for the medical use of the drug Detratavenol (Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparate Detratavenol). Accessed 25.03.24. (In Russ.). <https://clck.ru/389vT5>
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, Giannoukas A, Gohel M, de Graaf R, Hamel-Desnos C, Jawien A, Jaworucka-Kaczorowska A, Lattimer CR, Mosti G, Noppeney T, van Rijn MJ, Stansby G, ESVS Guidelines Committee, Kolh P, Bastos Goncalves F, Chakfè N, Coscas R, de Borst GJ, Dias NV, Hinchliffe RJ, Koncar IB, Lindholt JS, Trimarchi S, Tulumo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, Björck M, Labropoulos N, Lurie F, Mansilha A, Nyamekye IK, Ramirez Ortega M, Ulloa JH, Urbaneck T, van Rijn AM, Vuylsteke ME. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(2):184-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>
- Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахрамьян П.Е., Волков А.М., Волков А.С., Гаврилов Е.К., Головина В.И., Ефремова О.И., Иванов О.О., Илюхин Е.А., Каторкин С.Е., Кончугова Т.В., Кравцов П.Ф., Максимов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Пиханова Ж.М., Прыдко С.И., Смирнов А.А., Сушков С.А., Чаббаров Р.Г., Шиманко А.И., Якушкин С.Н., Алханова Т.В., Деркачев С.Н., Золотухин И.А., Калинин Р.Е., Кириенко А.И., Кульчицкая Д.Б., Пелевин А.В., Петриков А.С., Рачин А.П., Селиверстов Е.И., Стойко Ю.М., Сучков И.А. Варикозное расширение вен. *Флебология*. 2022;16(1):41-108. Kamaev AA, Bulatov VL, Vakhratyan PE, Volkov AM, Volkov AS, Gavrilov EK, Golovina VI, Efremova OI, Ivanov OO, Ilyukhin EA, Katorkin SE, Konchugova TV, Kravtsov PF, Maksimov SV, Mzhavanadze ND, Pikhanova ZhM, Pryanok SI, Smirnov AA, Sushkov SA, Chabbarov RG, Shimanoko AI, Yakushkin SN, Aphanova TV, Derkachev SN, Zolotukhin IA, Kalinin RE, Kirienko AI, Kulchitskaya DB, Pelevin AV, Petrikov AS, Rachin AP, Seliverstov EI, Stoyko YuM, Suchkov IA. Varicose Veins. *Journal of Venous Disorders*. 2022;16(1):41-108. (In Russ.)/ <https://doi.org/10.17116/flebo20221601141>
- ДЕМО: РКИ МОФФ Детравенол в послеоперационном периоде [Электронный ресурс]. Регистр методов лечения ХЗВ нижних конечностей. Ссылка активна на 26.03.24. DEMO: RKI MOFF Detratavenol v posleoperacionnom periode [Elektronnyj resurs]. Registr metodov lecheniya HZV nizhnih konechnostej (Russian Registry of Treatment of Chronic Venous Disease (RRT CVD)). Accessed 26.03.24. (In Russ.). <https://clck.ru/39gFcu>
- Perrin M, Eklof B, VAN Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaidis A, Blattler W, Bouhassira D, Bousskela E, Carpentier P, Darvall K, DE Maeseneer M, Flour M, Guex JJ, Hamel-Desnos C, Kakkos S, Launois R, Lugli M, Maleti O, Mansilha A, NEGLÉN P, Rabe E, Shaydakov E. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2016;35(4):374-398.
- Kirienko A, Radak D, Maggioli A. Clinical efficacy of once-daily micronized purified flavonoid fraction 1000 mg tablet in patients with symptomatic chronic venous disease. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(3):553-557. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1499508>
- Steinbruch M, Nunes C, Gama R, Kaufman R, Gama G, Suchmacher Neto M, Nigri R, Cytrynbaum N, Brauer Oliveira L, Bertaina I, Verrière F, Geller M. Is Nonmicronized Diosmin 600 mg as Effective as Micronized Diosmin 900 mg plus Hesperidin 100 mg on Chronic Venous Disease Symptoms? Results of a Noninferiority Study. *Int J Vasc Med*. 2020;2020:4237204. <https://doi.org/10.1155/2020/4237204>
- Rabe E, Agus GB, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol*. 2015;34(5):428-436.
- Karathanos CS, Batzalexis K, Nana P, Spanos K, Kouvelos G, Rousas N, Giannoukas A. Prospective comparative study evaluating the role of flavonoids after endovenous thermal ablation. *Phlebol J Venous Dis*. 2021;36(8):644-650. <https://doi.org/10.1177/02683555211002331>
- Чаббаров Р.Г., Чаббаров Ю.Р., Абяев Ф.Х., Санбаев А.К. Влияние сулодексиды на течение раннего периода после радиочастотной облитерации и минифлебэктомии у пациентов с варикозной болезнью. *Флебология*. 2023;17(2):72-78. Chabbarov RG, Chabbarov YuR, Abyaev FK, Sanbayev AK. Sulodexide in Early Postoperative Period after Radiofrequency Ablation with Concomitant Phlebectomy. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(2):72-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20231702172>

Поступила 26.03.2024

Received 26.03.2024

Принята к печати 13.04.2024

Accepted 13.04.2024