

DOI:10.33529/ANGIO2020301

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ФЛЕБОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН

КАЛИНИН Р.Е., СУЧКОВ И.А., КАМАЕВ А.А., МЖАВАНДЗЕ Н.Д.

Кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Хронические заболевания вен нижних конечностей представляют собой самую распространенную патологию сосудов. Прогрессирование данных заболеваний оказывает негативное влияние на пациентов, а также ведет к большим экономическим затратам со стороны системы здравоохранения. К стандартным методам консервативного лечения хронических заболеваний вен относятся использование компрессионного трикотажа и фармакологическую терапию. Несмотря на эффективность компрессионной терапии, у пациентов возникают определенные сложности с повседневным использованием трикотажа, что ведет к низкой приверженности данному методу лечения, поэтому большинство пациентов выбирают фармакологическую терапию. Существует множество флеботропных препаратов, имеющих определенные показания и рекомендации по длительности приема.

В статье представлен обзор литературы, в котором рассматриваются вопросы назначения фармакотерапии пациентам с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Приводятся литературные данные по клиническим исследованиям эффективности и безопасности флеботропных препаратов. Освещаются вопросы длительности курсового приема венотонизирующих препаратов в зависимости от клинических классов заболеваний, а также при проведении оперативных вмешательств и склеротерапии. Проанализирована роль флебопротекторов в коррекции патофизиологических механизмов формирования и прогрессирования заболеваний вен. Проведен обзор клинических исследований веноактивных препаратов на такие звенья патогенеза, как активация лейкоцитов, веноспецифическое воспаление, эндотелиальная дисфункция и активация протеолитических ферментов, способствующих разрушению внеклеточного матрикса.

На основании представленных данных предложены подходы к определению длительности курсов флеботропной терапии, учитывая статус пациентов. В статье подчеркиваются важность и необходимость персонализированного подхода к выбору оптимальной продолжительности венотонизирующей терапии.

Ключевые слова: *флеботропная терапия, эндотелиальная дисфункция, веноспецифическое воспаление, микронизированная очищенная фракция флавоноидов, венотоники.*

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей представляют собой широко распространенные заболевания, занимающие ведущее место среди патологий периферических сосудов, что подтверждено в ряде эпидемиологических исследований [1, 2].

Вопросы патогенеза ХЗВ изучены подробно в отношении варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК), этот процесс является мультифакторным и представляет собой инициированный венозным стазом каскад изменений, происходящих на молекулярном и клеточном уровнях. Важная роль в данном каскаде отводится активации лейкоцитов, действию их на эндотелиальные клетки, что приводит

к продукции эндотелиоцитами молекул клеточной адгезии, протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов), разрушающих внеклеточный матрикс, что становится причиной формирования воспалительного процесса и последующей варикозной трансформации венозной стенки и клапанов [3–8].

В связи с этим крайне актуальным представляется поиск и разработка схем лечения флеботропными препаратами (венотониками, флебопротекторами), которые будут воздействовать на данные звенья патогенеза. В настоящее время стратегический подход к лечению ХЗВ включает в себя назначение компрессионной терапии, хирургическое вмеша-

Таблица 1

Классификация флеботропных лекарственных препаратов [10]	
Группа	Действующее вещество
Препараты из натурального сырья	
γ-бензопироны	МОФФ Диосмин, диосметин Рутины, рутозиды, гидроксирUTOзиды Гесперидин, катехин, метилхалькон
Сапонины	Экстракт семян конского каштана, эсцин Экстракт иглицы
Другие растительные экстракты	Проантоцианидины (пикногенолы) – очищенный экстракт виноградных косточек и красные листья винограда Дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, дигидроэргокриптин – производные спорыньи Антоцианозиды – экстракты черники, голубики Экстракт гинкго двудольного
Синтетические препараты	
	Кальция добезилат
	Трибенозид

тельство, склеротерапию, а также терапию флебопротекторами.

Флебопротекторы, представленные довольно многочисленными препаратами, которые можно разделить на 2 группы: препараты из натурального растительного сырья и синтетические препараты, полученные путем химического синтеза (табл. 1) [9, 10]. Также, помимо венотоников, в флебологической практике используют препараты и других фармакологических групп (антиромбоцитарные, гепариноподобные, простагландины и др.).

При назначении данных препаратов следует учитывать, что существуют отличия в их действии, и у различных групп препаратов определенные терапевтические эффекты. Главным принципом при рекомендации флеботропных препаратов является их назначение в зависимости от клинических исходов, подтвержденных в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, в которых препарат доказал свою эффективность и безопасность. Основные показания для приема венотоников – это набор субъективных общеизвестных симптомов, а также признаков ХЗВ.

Несмотря на то, что благодаря многочисленным исследованиям определены показания и терапевтические эффекты венотонизирующих препаратов, до сих пор остается множество вопросов относительно длительности данной терапии и режима приема. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХЗВ необходимо назначать адекватные, рекомендуемые

производителями дозы флеботропных лекарственных препаратов и соблюдать стандартные схемы лечения [10].

Но в большинстве инструкций по применению венотонизирующих препаратов указано, что продолжительность курса лечения может составлять несколько месяцев, а в случае повторного возникновения симптомов, по рекомендации врача, курс лечения может быть повторен. То есть определенно-го срока, насколько по времени и какая зависимость данного периода терапии от тяжести заболевания, класса СЕАР, в настоящий момент нет.

Исходя из клинической практики, флебопротекторы назначают курсами, продолжительность и цикличность которых подбирается чаще всего эмпирически. При этом специалист основывается на динамике и комплексе симптомов, возможных ремиссиях и нежелательных явлениях. При начальных классах ХЗВ обычно стандартный курс составляет 2–3 месяца, при классах С3–С6 возможно назначение до полугода приема, не реже чем 2 раза в год. Также при тяжелых формах хронической венозной недостаточности (ХВН) у пациентов, страдающих ожирением и в связи с этим испытывающих трудности в использовании компрессионного трикотажа, венотонизирующие препараты назначают на постоянный прием. Относительно безопасности при длительном приеме (до 12 месяцев) наибольшую доказательную базу имеет микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ).

Считается, что начало консервативной терапии на ранних стадиях варикозной болезни – до возникновения патоморфологической трансформации стенки вены и ее клапанов – позволяет снизить количество пациентов с тяжелыми формами ХЗВ [11].

Основная роль в патогенетическом процессе при ХЗВ отводится лейкоцитарно-эндотелиальной реакции с последующим воспалением венозной стенки. Поэтому на коррекции данных изменений основывается системная фармакотерапия ВБНК. В связи с этим наибольший интерес представляют фармакологические препараты, нормализующие функцию эндотелия [12–15].

В настоящий момент основным препаратом, для которого доказана эффективность подавления лейкоцитарно-эндотелиальной реакции, является МОФФ. Проведено множество клинических исследований с различной длительностью приема данного флебопротектора, в которых он доказал свою эффективность и безопасность.

Так, в одном из крупнейших международных исследований флеботропных препаратов RELIEF, проведенном в 23 странах в течение 2 лет, зарегистрировано 5052 пациента с симптомами, соответствующими классам от С0 до С4 (по клинической

классификации СЕАР). Пациентов лечили МОФФ в течение 6 месяцев, было продемонстрировано достоверное снижение венозной боли у пациентов ВБНК [16].

В исследование E. Rabe, et al. включены 1137 пациентов с С3–С4 клиническим классом по классификации СЕАР, основная группа получала МОФФ, в контрольной группе проводилось сравнение с плацебо. Длительность терапии составила 4 месяца. Отмечалось уменьшение боли, тяжести в нижних конечностях, улучшение качества жизни [17].

Что касается действия МОФФ на звенья патогенеза ВБНК при длительном приеме, также проводились рандомизированные клинические исследования. В нескольких исследованиях по применению МОФФ в течение 2 месяцев отмечалось снижение экспрессии L-селектина/CD62-L моноцитами и нейтрофилами, снижение концентрации ICAM-1 и VCAM в плазме крови на 32 и 29% соответственно, уменьшалась концентрация VEGF в плазме на 42% [18–20]. Эти данные показывают, что прием МОФФ возможен для функционального восстановления венозного эндотелия, предотвращения активации и адгезии лейкоцитов.

Исследования приема МОФФ в течение 6 месяцев у пациентов, имеющих трофические язвы, по сравнению с контрольной группой, использующих только компрессионную терапию, показали положительные результаты по заживлению язв в течение года (64,6% по сравнению с 41,2% в контрольной группе) [21].

Также в отношении ХЗВ и процессов замедления воспалительного каскада положительный эффект наблюдается при применении сулодексид. Сулодексид ингибирует высвобождение IL-2, IL-12 (p70), IL-10 и VEGF из моноцитов TNP-1, стимулированных экссудатом из венозной трофической язвы, подавляет синтез ММП-9, что замедляет процессы деградации внеклеточного матрикса [22, 23]. В исследовании, включившем 450 пациентов с ХЗВ, пациенты получали в течение 3 месяцев сулодексид в дозе 250 ЛЕ 2 раза в день, при этом отмечалось улучшение жизни у пациентов с ХЗВ класса С4. Нежелательные явления были спонтанно зарегистрированы у двух пациентов (один случай боли в эпигастрии и один случай болей в желудке с рвотой) [24].

Также необходимо отметить, что прием сулодексиды возможен при посттромботической болезни, в исследовании SURVET он доказал свою эффективность и безопасность в отношении риска кровотечений и повторных венозных тромбозных осложнений [25].

Примечательно, что у пациентов с тяжелыми формами ХВН, имеющих трофические язвы, ком-

плексное лечение сулодексидом с МОФФ оказалось более эффективным, чем монотерапия МОФФ [26].

Также анализ различных исследований флеботропных препаратов показал, что при начальных проявлениях ХЗВ наблюдается положительный эффект при назначении консервативной терапии уже через 1–2 месяца [27, 28]. В то время как при более тяжелых формах ХЗВ длительность терапии необходимо продлить до 3–6 месяцев [29, 30].

Особое внимание отводится длительности консервативной терапии параллельно с оперативным вмешательством и флебосклерозирующим лечением. Так, в одном из первых исследований периоперационного использования венотоников L. Veverkova, et al. включили в исследование 181 пациента в возрасте от 18 до 60 лет, которым выполнялись кроссэктомия и стриппинг большой подкожной вены, при этом 92 пациента за 14 дней до и в течение 14 дней после венэктомии получали МОФФ в дозе 1000 мг в сутки. 89 пациентов составили контрольную группу. Результаты показали, что МОФФ снижал интенсивность послеоперационной боли, что приводило к уменьшению применения анальгетических препаратов. Размер послеоперационной гематомы был значительно меньше в основной группе по сравнению с контролем [31].

В российском исследовании ДЕФАНС также проводилась оценка эффективности и безопасности применения МОФФ при комбинированной флебэктомии. Основную группу составили 200 пациентов с ВБНК С2С (по клинической классификации СЕАР), которые получали МОФФ. В контрольную группу включили 45 женщин, не принимавших флеботропные препараты. В данном исследовании сроки приема МОФФ отличались: 500 мг 2 раза в день за 2 недели до операции и в течение 4 недель после хирургического вмешательства [32].

При анализе результатов исследования отмечалось, что при равноценных показателях качества жизни (опросники CIVIQ) у пациенток, включенных в исследование, площадь послеоперационных гематом в основной группе на 7, 14 и 30 сутки послеоперационного периода была достоверно меньше ($p < 0,05$). И наибольшие различия (более 70%) отмечались через 4 недели после оперативного вмешательства. Также проявление субъективных симптомов (боль) были значительно ниже в группе, получавшей МОФФ, чем в контрольной группе: через 7 дней после процедуры баллы VAS составляли 2,9 и 3,5 соответственно. Исследование ДЕФАНС доказало целесообразность назначения флеботропных препаратов в дооперационном периоде и на 1 месяц после оперативного вмешательства.

Помимо исследований флеботропной поддержки после классического оперативного вмешательства,

**Калинин Р.Е. и др. Длительность флеботропной терапии
у пациентов с хроническими заболеваниями вен**

имеются данные о длительности консервативной терапии после современных миниинвазивных методов хирургического лечения, таких как эндовенозная лазерная облитерация. Так, в исследовании DECISION, которое проводилось в 8 российских клинических центрах, были включены 230 пациентов с показаниями для эндоваскулярного лечения ВБНК C2–C4s классов. В основной группе также проводилась те-

рапия МОФФ 1000 мг в сутки сроками 2 недели до и 1 месяц после эндоваскулярного лечения. Оценка осуществлялась по шкалам VCSS и опроснику CIVIQ–14. В основной группе, получавшей флеботропную терапию, удовлетворенность пациентов результатами лечения была значительно выше [33].

Также проводилась оценка венотонизирующей терапии после выполнения склеротерапии. Напри-

Результаты основных исследований по длительности терапии ХЗВ

Таблица 2

Автор, источник	Пациенты	Препарат	Продолжительность	Результаты
Shoab S.S., et al., 1999–2000 [18]	20 пациентов с ХЗВ	МОФФ 500 мг 2 раза в день	2 месяца	Снижение экспрессии L-селектина/CD62-L, снижение концентрации ICAM-1 и VCAM на 32 и 29%, уменьшение концентрации VEGF в плазме на 42%
Jantet G. RELIEF Study Group, 2002 [16]	5052 пациента с ХЗВ C0–C4 классами по CEAP	МОФФ 500 мг 2 раза в день	6 месяцев	Снижение венозной боли и улучшение качества жизни
Roztocil K., et al., 2003 [21]	150 пациентов с ХЗВ C6s	МОФФ 500 мг 2 раза в день	6 месяцев	Заживление язв в течение года (64,6% по сравнению с 41,2% в контрольной группе)
Rabe E., et al., 2015 [17]	1137 пациентов с ХЗВ C3–C4 классами по CEAP	МОФФ 500 мг 2 раза в день	4 месяца	Уменьшение боли, тяжести в нижних конечностях, улучшение качества жизни
Veverkova L., et al., 2005 [31]	181 пациент с ВБНК, которому проводилась флебэктомия	МОФФ 500 мг 2 раза в день	14 дней до и 14 дней после оперативного вмешательства	Уменьшение послеоперационной боли и гематом
Saveljev V., et al., 2008 ДЕФАНС [32]	245 пациенток с ВБНК, которым проводилась флебэктомия	МОФФ 500 мг 2 раза в день	14 дней до и 28 дней после оперативного вмешательства	Уменьшение послеоперационной боли и гематом, улучшение качества жизни
Allaert F., et al., 2010 [34]	2862 пациента с ВБНК C1S–C3S, которым проводилась склеротерапия	МОФФ 500 мг 2 раза в день	1 месяц	Уменьшение симптомов ХЗВ
Богачев В. и соавт., 2012 DECISION [33]	230 пациенток с ВБНК C2–C4s, которым проводилась ЭВЛО	МОФФ 500 мг 2 раза в день	14 дней до и 28 дней после оперативного вмешательства	Уменьшение послеоперационной боли и гематом, улучшение качества жизни
Pitalluga P., et al., 2017 [35]	Пациенты с ВБНК, которым проводилась ASVAL	МОФФ 500 мг 2 раза в день	3–6 месяцев	Уменьшение размеров сохраненных подкожных вен, последствий операционной травмы
Kalus U., et al., 2004 [27]	129 пациентов с ХЗВ C1–C2 классами по CEAP	Экстракт из красных листьев винограда 360 мг один раз в день	6 недель	Увеличение показателей микрососудистого кровотока, оксигенации крови
Rabe E., et al., 2011 [29]	248 пациентов с ХЗВ C3–C4a классами по CEAP	Экстракт из красных листьев винограда 720 мг в сутки	3 месяца	Клинически и статистически значимое уменьшение объема нижних конечностей и субъективных симптомов
Arceo A., et al., 2002 [28]	352 пациента с ХВН I и II классов	Кальция добезилат 500 мг 3 раза в день	9 недель	Уменьшение тяжести, боли и судорог в нижних конечностях
Rabe E., et al., 2016 [30]	351 пациент с ХЗВ C3–C5 классами по CEAP	Кальция добезилат 500 мг 3 раза в день	3 месяца	Уменьшение отека нижних конечностей
Elleuch N., et al., 2016 [24]	450 пациентов с ХЗВ C4	Сулодексид 250 ЕД 2 раза в день	3 месяца	Улучшение качества жизни у пациентов
Andreozzi G., et al., 2015 SURVET [25]	615 пациентов с ПТБ	Сулодексид 500 ЕД 2 раза в день	24 месяца	Эффективность и безопасность в отношении риска кровотечений и повторных ВТЭО

Примечание. ХЗВ – хронические заболевания вен; МОФФ – микронизированная очищенная фракция флавоноидов; ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей; ЭВЛО – эндовенозная лазерная облитерация; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ПТБ – посттромботическая болезнь; ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения.

мер, в исследовании F. Allaert, et al., включившем 2862 пациента с ВБНК C1S–C3S классов по CEAP, проводилось флебосклерозирующее лечение и в последующем в основной группе назначалась МОФФ, показавшая положительную динамику относительно основных симптомов ХЗВ. Длительность курса МОФФ после склеротерапии в данном исследовании также составила 1 месяц в дозе 1000 мг в сутки [34].

Помимо основных хирургических вмешательств при ВБНК, существуют альтернативные (веносохраняющие) малоинвазивные методики, при которых также целесообразно осуществлять флеботропную поддержку. Например, анализируя исследования Р. Pitalluga, можно отметить назначение флеботропной поддержки в виде МОФФ 1000 мг в сутки в течение 3–6 месяцев после оперативного лечения. По мнению Р. Pitalluga, благодаря определенным плейотропным эффектам МОФФ не только снижает последствия операционной травмы, но ведет к уменьшению диаметра и восстановлению работоспособности поверхностных вен, сохраненных в результате ASVAL [35].

Если анализировать данные зарубежных источников, также нет точно установленных сроков по продолжительности курса флеботропной терапии. Так, учитывая данные американских коллег, веноактивные препараты (диосмин, гесперидин, рутозиды, сулодексид, МОФФ, эсцин) в сочетании с компрессионной терапией показаны пациентам с болью и отеками, связанных с ХЗВ, в странах, где доступны вышеуказанные препараты (класс 2, уровень В), длительность курсовой терапии должна быть до 6 месяцев [36].

При анализе рекомендаций Европейского венозного форума можно отметить, что применение МОФФ в течение 3–6 месяцев снижает выраженность симптомов ХЗВ, включая болевой синдром, чувство тяжести и распирания в ногах (уровень доказательности А), выраженность судорог (уровень В), уменьшает функциональный дискомфорт (уровень А), а также кожные изменения (уровень А), степень выраженности отека на уровне лодыжки (уровень В) [37].

В табл. 2 обобщены результаты исследований, которые отражают длительность приема флеботропных препаратов при ХЗВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЗВ являются постепенно прогрессирующей патологией, принимая во внимание патогенетические механизмы ее развития, веноспецифическое воспаление, которое провоцирует появление и ухудшение симптомов, ведет к формированию тяжелых форм болезни, осложненных трофическими нару-

шениями. Учитывая результаты многочисленных исследований, флеботропные препараты доказали свою эффективность и безопасность в лечении ХЗВ с точки зрения воздействия на различные звенья патогенеза. Тем не менее длительность курсов приема, их частота и выбор оптимальной терапии зависят от множества факторов, основным из которых является состояние венозной системы пациента в данный момент. При начальных стадиях заболевания возможно назначение непродолжительных курсов флеботропной поддержки (до 2 месяцев), но с формированием ХВН и увеличением симптомов ХЗВ нужно назначать пролонгированные циклические курсы консервативной терапии: при отеке – это не менее 3 месяцев, при трофических изменениях кожи – не менее 6 месяцев. Таким образом, для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов с ХЗВ необходим индивидуальный подход к назначению флебопротекторов, учитывающий стадию заболевания и состояние венозной системы.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании Сервье (Франция), которая не оказывала влияние на обработку и конечные результаты данной работы.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. *Robertson L., Evans C., Fowkes F.* Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008; 23: 3: 103–111. doi:10.1258/phleb.2007.007061.
2. *Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Селиверстов С.Е.* Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *Флебология*. 2012; 6: 1: 4–9.
3. *Bergan J.* Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Ann. Vasc. Surg.* 2007; 21: 3: 260–266. doi:10.1016/j.avsg.2007.03.011.
4. *Lim C., Davies A.* Pathogenesis of primary varicose veins. *Br. J. Surg.* 2009; 96: 11: 1231–1242. doi:10.1002/bjs.6798.
5. *Pocock E., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schonbein G.* Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc. Cell*. 2014; 6: 24. doi:10.1186/s13221-014-0024-5.
6. *Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А.* Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7: 2: 283–293. doi: 10.23888/HMJ201972283–293.
7. *Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. и др.* Уровень оксида азота при посттромботическом синдроме. *Российский медико-биологический*

- вестник имени академика И.П. Павлова. 2016; 24: 2: 79–85.
8. **Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Камаев А.А.** Влияние уровня магния на концентрацию матриксных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью. *Флебология*. 2016; 10: 4: 171–175.
 9. **Кириенко А.И., Золотухин И.А., Гаврилов С.Г.** Флебология сегодня. *Анналы хирургии*. 2016; 21: 1: 2: 19–25. doi:10.18821/1560–9502–2016–21–1–19–25.
 10. **Андріяшкін А.В., Андріяшкін В.В., Арутюнов Г.П. и др.** Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9: 4: 2: 1–52.
 11. **Богачев В.Ю.** Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Фармацевтический вестник*. 2006; 10: 2: 54–59.
 12. **Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д.** Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21: 3: 91–96.
 13. **Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А. и др.** Эндотелиотропные эффекты венотонизирующих препаратов при лечении больных с варикозной болезнью. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24: 4: 72–75.
 14. **Howlader M.H., Coleridge Smith P.D.** Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 27: 1: 89–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2003.10.002.
 15. **Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мнихович М.В. и др.** Эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при различных экспериментальных моделях венозной эндотелиальной дисфункции. *Флебология*. 2014; 8: 4: 29–36.
 16. **Jantet G.** RELIEF Study Group. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF Study. *Angiology*. 2002; 53: 3: 245–256.
 17. **Rabe E., Agus G.B., 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.
 18. **Shoab S.S., Porter J.B., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D.** Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J. Vasc. Surg.* 2000; 31: 3: 456–461.
 19. **Shoab S.S., Porter J., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D.** Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease a prospective study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1999; 17: 4: 313–318.
 20. **Shoab S.S., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D.** Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction – a pilot study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1999; 18: 4: 334–338. doi: 10.1053/ejvs.1999.0890.
 21. **Roztocil K., Stvrtinova V., Strejcek J.** Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int. Angiol.* 2003; 22: 1: 24–31.
 22. **Ligi D., Mosti G., Croce L., et al.** Chronic venous disease. Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1862: 10: 1964–1974. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.07.018.
 23. **Mannello F., Medda V., Ligi D., Raffetto J.D.** Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2013; 11: 3: 354–365. doi: 10.2174/1570161111311030010.
 24. **Elleuch N., Zidi H., Bellamine Z., et al.** Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv. Ther.* 2016; 33: 9: 1536–1549.
 25. **Andreozzi G.M., Bignamini A.A., Davi G., et al.** SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2015; 132: 20: 1891–1897. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.
 26. **Gonzalez Ochoa A.** Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int. Angiol.* 2017; 36: 1: 82–87. doi: 10.23736/S0392–9590.16.03718–4.
 27. **Kalus U., Koscielny J., Grigorov A., et al.** Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R&D.* 2004; 5: 2: 63–71.
 28. **Arceo A., Berber A., Trevino C.** Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology.* 2002; 53: 5: 539–544. doi: 10.1177/000331970205300506.
 29. **Rabe E., Stücker M., Esperester A., et al.** Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency – results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011; 41: 4: 540–547. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.12.003.
 30. **Rabe E., Ballarini S., Lehr L.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2016; 31:

- 4: 264–274. doi: 10.1177/0268355515586097.
31. *Veverkova L., Kalac J., Jedlicka V., Wechsler J.* Analysis of surgical procedures on the vena saphena magna in the Czech Republic and an effect Detralex during its stripping. *Rozhl. Chir.* 2005; 84: 8: 410–416.
32. *Saveljev V., Pokrovsky A., Kirienko A., et al.* Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebolympol.* 2008; 15: 2: 43–51.
33. *Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н., Шекоян А.О. и исследовательская группа DECISION.* О целесообразности периоперационной флебопротекции при эндоваскулярном лечении варикозной болезни вен нижних конечностей. Первые результаты исследования DECISION. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 18: 2: 90–95.
34. *Allaert F., Gobin J.* Observation study on the synergy of action of sclerotherapy and Grade A phlebotonic agents in chronic venous disease of the lower limbs. *Angiology.* 2010; 29: 2: 2.
35. *Pittaluga P., Chastanet S.* Treatment of varicose veins by ASVAL: results at 10 years. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 38: 10. doi:10.1016/j.avsg.2016.07.021.
36. *O'Donnell T.F. Jr., Passman M.A., Marston W.A., et al.* Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J. Vasc. Surg.* 2014; 60: 2: 3–59. doi:10.1016/j.jvs.2014.04.049.
37. *Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int. Angiol.* 2018; 37: 3: 181–254. doi:10.23736/S0392–9590.18.03999–8.

SUMMARY

DURATION OF TREATMENT WITH PHLEBOTONICS IN PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS DISEASE

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Mzhavanadze N.D.

Department of Cardiovascular, Roentgenendovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Lower extremity chronic venous disease is a highly prevalent vascular pathology. Progression of the disease exerts a negative impact on the patients' quality of life and imposes a large economic burden on the healthcare systems. Conventional methods of conservative treatment of chronic venous disease include wearing compression knitwear and pharmacological therapy. Although highly effective, compression therapy appears to be associated with lower compliance due to difficulties putting on and taking off the compression stockings. Therefore, the majority of patients prefer pharmacological therapy with phlebotonic drugs. There are many phlebotropic agents possessing particular indications and recommendations regarding the duration of administration.

This article presents a review of the available literature addressing the problems related to prescription of pharmacotherapy to patients with lower limb chronic venous disease, also describing the results of published clinical studies evaluating efficacy and safety of phlebotropic drugs, as well as those concerning the duration of the course administration of drugs depending on the severity of the disease, invasive nature of a surgical intervention performed, or sclerotherapy. Besides, analysed is the role of phleboactive agents in correction of pathophysiological mechanisms of the development and progression of venous disease. This is followed by a review of clinical trials studying the influence of phlebotonics on such links of pathogenesis as leukocyte activation, vein-specific inflammation, endothelial dysfunction, and activation of proteolytic enzymes promoting destruction of the extracellular matrix.

Based on the above data, proposed herein are appropriate approaches to determining the duration of the courses of phlebotropic therapy with due regard for the patients' status, underlying once again the importance and necessity of a personalized approach to selection of the optimal duration of venotonic therapy.

Key words: *phlebotropic therapy, endothelial dysfunction, vein-specific inflammation, micronized purified flavonoid fraction, venotonics.*

Адрес для корреспонденции:
Сучков И.А.
Тел.: +7 (903) 836-24-17
E-mail: suchkov_med@mail.ru

Correspondence to:
Suchkov I.A.
Tel.: +7 (903) 836-24-17
E-mail: suchkov_med@mail.ru