

DOI:10.33529/ANGIO2020211

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ОЧИЩЕННОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕНОЗНОГО ОТЕКА

БОГАЧЕВ В.Ю., БОЛДИН Б.В., ТУРКИН П.Ю., САМЕНКОВ А.Ю.,
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА VAR-PRO-C3

Кафедра факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Цель: оценить эффективность и безопасность применения в реальной клинической практике микроенизированной очищенной флавоноидной фракции (Детралекс) у пациентов с хроническим венозным отеком.

Материалы и методы. В исследование включены 708 пациентов с хроническим заболеванием вен, относящихся к СЗЕрAsPr по СЕАР (хронический венозный отек), которым в зависимости от принятой клинической практики врачи-эксперты назначали компрессионную и флеботонную терапию, а также проводили хирургическое вмешательство. Основными критериями эффективности микроенизированной очищенной флавоноидной фракции были динамика хронического венозного отека, вено-специфических симптомов, а также основных показателей качества жизни. Для оценки использовались визуальные аналоговые шкалы, вено-специфический опросник CIVIQ-14, метод дисков для измерения объема голени.

Результаты. Отмечена значимая положительная динамика основных вено-специфических симптомов, оцениваемых по визуальной аналоговой шкале. При сравнении между визитами включения в исследование и его завершением чувство тяжести в икрах уменьшилось с $5,38 \pm 2,19$ см до $1,56 \pm 1,56$ см ($p < 0,001$), боль в голени сократилась с $4,24 \pm 2,39$ см до $1,12 \pm 1,37$ см ($p < 0,001$), ощущение отека упало с $5,68 \pm 2,44$ см до $1,38 \pm 1,59$ см ($p < 0,001$), выраженность ночных судорог снизилась с $2,46 \pm 2,30$ см до $0,43 \pm 1,01$ см ($p < 0,001$), а интенсивность кожного зуда – с $1,46 \pm 2,06$ см до $0,43 \pm 1,01$ см ($p < 0,001$).

Наряду с вено-специфическими симптомами зафиксировано значимое улучшение всех показателей качества жизни пациентов по CIVIQ-14: по шкале боли – с $41,0 \pm 19,1\%$ до $12,8 \pm 11,6\%$ ($p < 0,001$), по шкале физического состояния – с $31,6 \pm 23,8\%$ до $11,1 \pm 15,4\%$ ($p < 0,001$), по шкале психологического состояния – с $24,5 \pm 21,1\%$ до $5,7 \pm 9,0\%$ ($p < 0,001$). Глобальный индекс качества жизни также значимо улучшился с $32,4 \pm 18,5\%$ до $9,9 \pm 9,9\%$ ($p < 0,001$). Результаты вмешательства по всем рассматриваемым параметрам (внешний вид, возможность носить разную одежду и повысить качество выполнения своей работы, улучшить как взаимоотношения с окружающими, так и социальную активность и отдых) оказались лучше, чем ожидания от вмешательства.

Объем голени как основной критерий за период наблюдения в среднем по группе уменьшился с $3,07 \pm 0,84$ до $2,78 \pm 0,80$ литров ($p < 0,001$). Значимое уменьшение объема голени с $3,03 \pm 0,87$ до $2,77 \pm 0,85$ литров ($p < 0,001$) отмечено у 288 пациентов, которым в период наблюдения хирургическое вмешательство выполнено не было. При этом в динамике хронического венозного отека не выявлено значимых различий между оперированными пациентами и теми, кто получал только консервативное лечение.

Обсуждение. Согласно метаанализу микроенизированная очищенная флавоноидная фракция (Детралекс) обладает лучшими показателями в отношении терапии хронического венозного отека по сравнению с другими флеботонными препаратами. В связи с этим абсолютно логично преимущественное использование микроенизированной очищенной флавоноидной фракции в реальной клинической практике у пациентов с С3 клиническим классом по СЕАР, что и зафиксировало настоящее исследование. Важным результатом стал и тот факт, что в заданные сроки наблюдения хирургическое вмешательство не продемонстрировало значимого преимущества перед только консервативной терапией в лечении хронического венозного отека. Более того, консервативное лечение в виде комбинации компрессионной и флеботонной терапии показывало динамическое уменьшение объема пораженной конечности с вероятным переходом С3 клинического класса по СЕАР в С2.

Заключение. Микроенизированная очищенная флавоноидная фракция (Детралекс) в стандартной суточной дозе 1000 мг в сочетании с компрессионной терапией независимо от выполненного хирургического вмешательства приводит к значимому динамическому уменьшению объема голени у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей СЗЕрAsPr по СЕАР. Противоположный эффект микроенизированной очищенной флавоноидной фракции (Детралекс) в сочетании с компрессией проявляется в течение всего периода лечения.

Ключевые слова: хронический венозный отек, хроническая венозная недостаточность, С3 по СЕАР, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, МОФФ, Детралекс.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический венозный отек (ХВО) голени, определяемый как видимое или пальпируемое увеличение объема интерстициальной жидкости, обусловленное хроническим заболеванием вен (ХЗВ), служит основным объективным критерием С3 клинического класса СЕАР, а также отражает переход заболевания в трудно обратимую стадию хронической венозной недостаточности (ХВН) [1]. Частота обнаружения ХВН С3 по СЕАР не только характеризует общую эпидемиологическую ситуацию по ХЗВ, но и выявляет вероятные риски развития трофических нарушений кожи и венозных язв [2].

Истинная распространенность ХВО в популяции не является ясной и может варьировать в широких пределах (от 7 до 20%) в зависимости от способа оценки, возраста и этнических особенностей респондентов, а также циркадных и циркадианных ритмов [3].

Исследования последних лет свидетельствуют, что появление и прогрессирование ХВО связано не только с серьезными макро- и микроциркуляторными нарушениями в венозном русле, но и значительным ухудшением лимфатического дренажа [4].

ХВО ухудшает качество жизни пациентов с ХЗВ, создает технические проблемы при проведении хирургического лечения, а также обуславливает более высокий риск развития нежелательных побочных явлений после него. Кроме того, даже радикальное хирургическое вмешательство не гарантирует исчезновение или уменьшение ХВО [5].

По этой причине в режиме предоперационной подготовки целесообразно проведение комплекса консервативных мероприятий, в обязательном порядке включающих в себя компрессионную и флеботропную терапию, направленную на уменьшение или ликвидацию ХВО.

В данной публикации анализируются результаты очередного этапа Российской национальной многоцентровой наблюдательной программы Vein Act Prolonged (VAP), посвященной изучению целесообразности периоперационного применения в реальной клинической практике у пациентов с ХЗВ С3 клинического класса по СЕАР микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) — Детралекс, Servier, Франция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательная программа VAP-C3 была реализована в 2018–2019 гг. В ней приняли участие 86 российских врачей, рекрутировавших в общей сложности 833 пациента, из которых 125 (15%) в последующем были исключены из окончательного анализа в связи с нарушениями требований протокола. Таким образом, в настоящей публикации рассматриваются результаты лечения 708 пациентов (25% мужчин и 75% женщин) со средним возрастом $48,6 \pm 12,6$ лет, страдающих ХВН С3 по СЕАР. При этом 25,6% больных были старше 65 лет.

Основным критерием включения служил ХВО голени, вызванный ХЗВ С3ЕрAd,s,p по СЕАР. Дополнительные критерии включения и исключения

Таблица 1

Дизайн наблюдательной исследовательской программы VAP-C3

Регламент мероприятий в программе VAP-C3	B0	B1	B2	B3	B4
Проверка критериев включения/исключения	*				
Возраст и пол	*				
Рост, масса тела, индекс массы тела	*				
Факторы риска ХЗВ НК	*				
Анамнез ХЗВ НК	*				
Предшествующая терапия заболеваний вен НК	*				
Клиническая оценка заболеваний вен НК (VCSS)	*				*
Клиническое исследование обеих ног (СЕАР)	*				*
Измерение объема конечности (метод дисков)	*	*	*	*	*
Назначение и контроль приема Детралекса или других флеботропных препаратов	*	*	*	*	*
Назначение и контроль компрессионной терапии ХЗВ НК	*	*	*	*	*
Назначение и контроль местной терапии ХЗВ НК	*	*	*	*	*
Хирургические вмешательства	*	*	*	*	*
Оценка симптомов ХЗВ НК пациентом по ВАШ	*				*
Оценка пациентом качества жизни CIVIQ-14	*				*
Оценка ожиданий пациента от лечения и результатов лечения	*				*
Наличие рефлюкса и окклюзии	*				*
Оценка нежелательных явлений		*	*	*	*

Примечание. ХЗВ НК – хронические заболевания вен нижних конечностей; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

соответствовали предыдущим этапам наблюдательной программы VAP [6, 7].

В ходе VAP-C3 было запланировано пять визитов пациента к врачу: визит включения (B0) и промежуточные визиты B1, B2, B3 и B4 через 14, 30, 60 и 90 суток после визита включения соответственно. Дизайн наблюдательной исследовательской программы VAP-C3 представлен в табл.

Исходя из конкретной клинической ситуации, врач самостоятельно принимал решение о целесообразности назначения и длительности приема МОФФ в суточной дозе 1000 мг или другого флеботропного препарата.

Для оценки результатов проведенного лечения использовали следующие критерии: выраженность и динамика вено-специфических симптомов в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); показатели качества жизни (КЖ) и удовлетворенность пациентов результатами лечения по специализированным опросникам CIVIQ-14 и Дарваля; изменение клинического класса ХЗВ по СЕАР.

Динамику отека контролировали с помощью метода дисков [8, 9].

Перед включением в наблюдательную программу все больные подписывали информированное согласие, а также разрешение на обработку персональных данных. На каждого пациента заполнялась электронная регистрационная карта.

Обработку результатов исследования и post-hoc анализ проводил независимый специалист в области медицинской статистики с использованием двусторонних параметрических и непараметрических критериев с уровнем значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обработке полученных результатов вследствие различных нарушений из исследования были исключены 125 (15%) пациентов. Таким образом, в дальнейшем обсуждаются 708 пациентов, которые полностью соответствовали всем требованиям протокола. Характеристика пациентов, включенных в окончательный анализ, представлена в табл. 2.

Всем пациентам, включенным в исследование было выполнено ультразвуковое исследование по стандартному протоколу. Патологический рефлюкс был выявлен в 78,7% случаев: в 74,6% по поверхностным венам, в 3,7% по перфорантам и в 0,4% по глубоким венам.

Локализация и характер отека представлены в табл. 3 и 4.

Медицинский компрессионный трикотаж был рекомендован 91,4% больных. При этом трикотаж первого, второго и третьего классов (RAL-стандарт) был назначен в 5,5, 85,3 и 0,3% случаев соответ-

ственно. Рекомендуемая длительность компрессионной терапии представлена на рис. 1.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в окончательный анализ	
Характеристика пациентов	Всего пациентов с С3 (n=708)
Пол:	
Мужчины	176 (25%)
Женщины	532 (75%)
Возраст:	
Средний	48,6±12,6
>65 лет	25,6%
ИМТ (средний)	26,8±4,10 кг/м ²
ИМТ ≥25 кг/м ²	64,8%
Семейный анамнез ХЗВ	61,3%
ОВТ в анамнезе	2,3%
Курение:	
Никогда не курили	66,2%
Курили и бросили	16,7%
Курят в настоящее время	17,1%
Средняя продолжительность ежедневных статических нагрузок:	
В положении «стоя»	5,7±2,4
В положении «сидя»	5,7±2,3
Регулярный фитнес	19,1%
Лечение ХЗВ в прошлом: Флеботропные препараты	48,2%
Компрессионная терапия	39,8%
Жидкостная склеротерапия	33,2%
Микропенная склеротерапия	4,8%
Открытая флебэктомия	2,5%
Эндоваскулярное лечение	7,9%
Другое	2,3%
Трудовой анамнез:	
Смена работы, связанная с ХЗВ	5,7%
Госпитализация, связанная с ХЗВ	9,5%
Нетрудоспособность в последние пять лет, связанная с ХЗВ	8,5%
Прием препаратов женских половых гормонов с целью контрацепции или заместительной терапии	4,1%
Роды	
1	37,6%
2	43,2%
3	11,4%
>3	0,8%
Не рожали	7,0%

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОВТ – острый венозный тромбоз.

Таблица 3

Локализация отека		
Локализация отека	n	%
На обеих голених	301	42,51
Только на правой голени	201	28,39
Только на левой голени	206	29,10
Нет	0	0,00
Всего	708	100,00

Характеристика отека		
Характеристика отека	Количество пациентов	%
Утренний отек выше лодыжек, требующий возвышенного положения нижней конечности	48	6,78
Отек во второй половине дня выше лодыжек	467	65,96
Только вечерний отек лодыжек	193	27,26
Отсутствие отека голени	0	0,00
Все	708	100,00

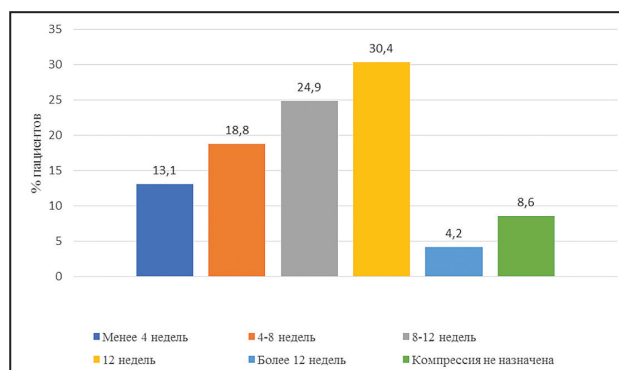


Рис. 1. Длительность компрессионной терапии, рекомендованная врачами, в программе VAP-C3 (n=708)

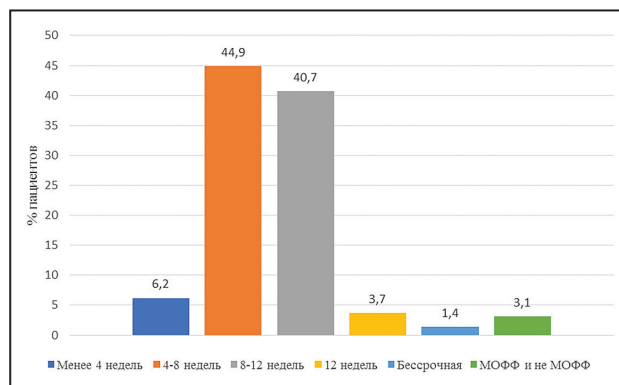


Рис. 2. Длительность флеботропной терапии, рекомендованная врачами, в программе VAP-C3 (n=708)

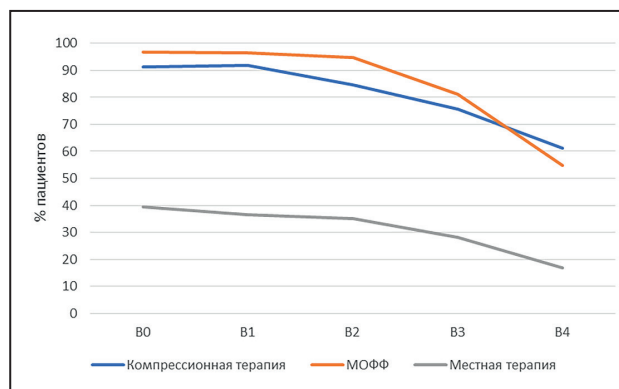


Рис. 3. Местные лекарственные препараты, рекомендованные врачами, в программе VAP-C3 (n=708)

В качестве системной флеботропной терапии для 96,9% пациентов была назначена МОФФ (Детралекс). Регламент приема препарата: таблетка 1000 мг в сутки однократно был выбран для 77,5%, таблетка 500 мг 2 раза в сутки – для 4,4% и суспензия 1000 мг в сутки – для 15% больных.

В ходе обработки результатов наблюдательной программы выявлена небольшая группа (3,1%) больных, которые согласно регистрационным картам на различных этапах лечения получали как МОФФ, так и немикронизированный диосмин. Также учитывая хоть и нерегулярную, но тем не менее присутствующую флеботропную терапию, решено этих пациентов не исключать из обработки окончательных результатов исследования.

Рекомендуемая длительность флеботропной терапии представлена на рис. 2.

Регламент исследования VAP-C3 предполагал возможность использования местных лекарственных форм, которые были назначены 39,4% больных. Виды местных лекарственных препаратов и частота их применения представлены на рис. 3.

Хирургическое вмешательство по поводу ХВН в различных вариантах было запланировано у 66,7% пациентов, в остальных случаях врачи приняли решение ограничиться консервативной терапией.

Соотношение частоты назначения и разновидностей консервативной терапии представлено на рис. 4.

Динамика основных жалоб и параметров качества жизни в результате проведенного лечения продемонстрирована на рис. 4 и 5.

Была зафиксирована значимая положительная динамика основных вено-специфических симптомов, оцениваемых по ВАШ. Так, при сравнении между V0 и V4 чувство тяжести в икрах уменьшилось с $5,38 \pm 2,19$ см до $1,56 \pm 1,56$ см ($p < 0,001$), боль в голени сократилась с $4,24 \pm 2,39$ см до $1,12 \pm 1,37$ см ($p < 0,001$), ощущение отека упало с $5,68 \pm 2,44$ см до $1,38 \pm 1,59$ см ($p < 0,001$), выраженность ночных судорог снизилась с $2,46 \pm 2,30$ см до $0,43 \pm 1,01$ см ($p < 0,001$), а интенсивность кожного зуда – с $1,46 \pm 2,06$ см до $0,43 \pm 1,01$ см ($p < 0,001$).

Кроме вено-специфических симптомов, отмечено улучшение показателей качества жизни пациентов. Поскольку согласно опроснику CIVIQ-14 количество баллов прямо пропорционально снижению ее отдельных параметров, то на графике (рис. 6) для наглядности роста КЖ представлено отношение 1/КЖ в баллах.

Так как в исследование были включены пациенты, у которых доминирующим синдромом выступал ХВО голени, то интерес представляет его динамика (рис. 7).

В табл. 5 и на рис. 7 представлена динамика отека голени у оперированных в период наблюдения

пациентов и тех, кому проводилась только консервативная терапия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие хронического отека коррелирует с утяжелением других вено-специфических симптомов и свидетельствует о декомпенсации дренажной функции венозной и лимфатической систем. Пациенты с С3 по СЕАР не только отмечают значительное снижение всех показателей качества жизни, но и попадают в группу высокого риска по развитию трофических нарушений мягких тканей голени [10, 11].

Обычно рассматривают два возможных варианта лечения ХВО – консервативный и хирургический. При выборе консервативной тактики прибегают к комбинации компрессионной и флеботропной терапии, изредка дополняемой другими технологиями, такими как переменная пневмокомпрессия, электромышечная стимуляция и различные виды мануального дренирующего массажа. При выборе более агрессивной хирургической тактики отдают предпочтение эндоваскулярным хирургическим вмешательствам. Вместе с тем существует большое количество доказательств, что даже в этом случае целесообразно предварительно уменьшить или полностью ликвидировать отек. То есть перевести пациента из С3 клинического класса в С2 по СЕАР. Более того, в рекомендациях международного союза флебологов подчеркивается, что хирургическое вмешательство или склеротерапия не гарантируют уменьшение или полное исчезновение исходного ХВО, отмечая тем самым необходимость продленной консервативной терапии в послеоперационном периоде [12–14].

Перед данной наблюдательной программой стояла задача оценить тактику ведения пациентов с ХВО, обусловленным первичными формами ХЗВ, в реальной клинической практике. В качестве врачебной фокус-группы были выбраны специалисты, регулярно и профессионально занимающиеся лечением этой категории пациентов. То есть результаты исследования можно рассматривать в качестве критерия информированности врачей.

Все врачи начинали лечение пациентов с консервативной терапии, включающей в себя компрессионный трикотаж, системную и местную фармакотерапию. Подавляющему большинству пациентов был назначен медицинский трикотаж второго класса (RAL-стандарт), что соответствует рекомендациям международного компрессионного клуба. Не очень понятно, чем было обусловлено назначение компрессионного трикотажа третьего класса (RAL-стандарт) или отказ от компрессионной терапии вообще [15].

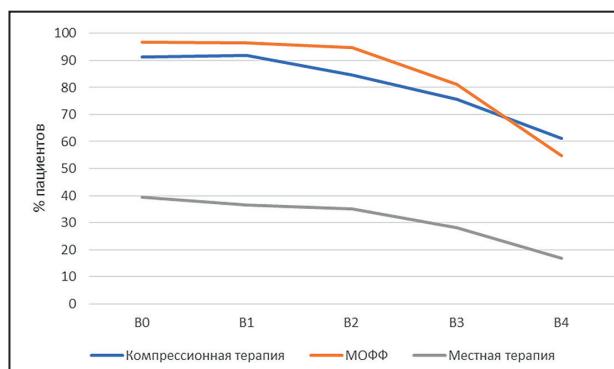


Рис. 4. Частота назначения, виды и длительность консервативной терапии в программе VAP-C3 (n=708)

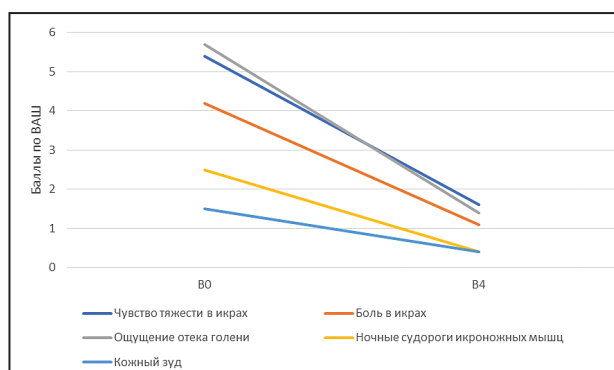


Рис. 5. Динамика основных вено-специфических симптомов в программе VAP-C3

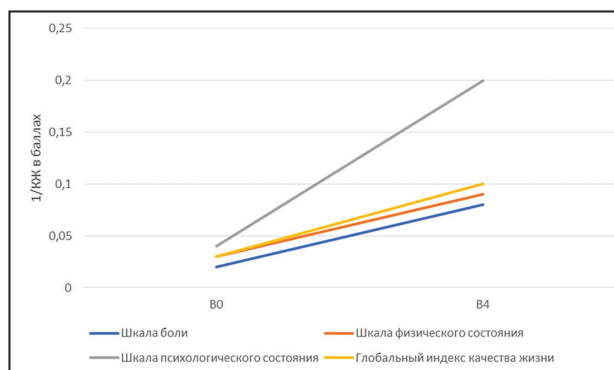


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни в программе VAP-C3 по CIVIQ-14

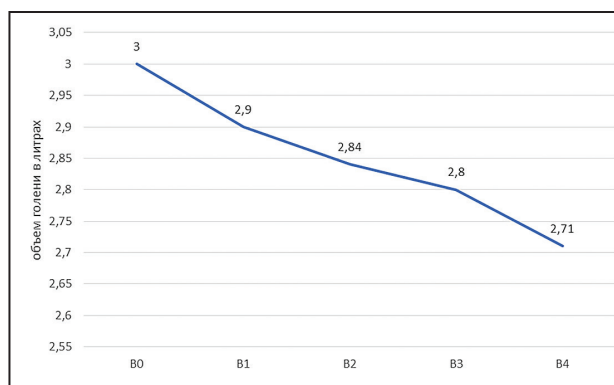


Рис. 7. Динамика объема голени у пациентов, включенных в программу VAP-C3 (n=708)

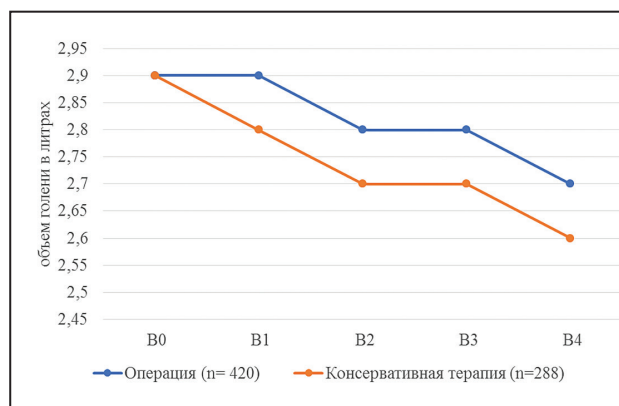


Рис. 8. Динамика объема голени в группах оперированных и неоперированных пациентов (n=708)

Серьезный вопрос вызывает рекомендованная длительность компрессионной терапии. Так, компрессия на оптимальный для лечения ХВО срок более 12 недель была назначена лишь 4,2% пациентов, а для 8,6% вообще не была назначена. Причина этого результата не ясна. Можно предположить, что данные, приведенные на рис. 1, косвенно отражают приверженность пациентов компрессионной терапии, падающей в зависимости от срока применения.

Не менее интересным представляется анализ флеботропной терапии. Так, если выбор МОФФ в различных модификациях в стандартной суточной дозе 1000 мг, в принципе, очевиден, то непонятно чем руководствовались врачи, назначающие немикронизированный диосмин, так как его эффективность в отношении ХВО не отличается от плацебо [16, 17]. Также вызывает вопрос отказ врачей от использования флеботропных препаратов при симптомных формах ХЗВ [18, 19].

Длительность назначенной флеботропной и компрессионной терапии имеет существенные различия. Так, в половине наблюдений (55,3%) компрессионная терапия была назначена на срок от 8 до 12 недель, в то время как флеботропная терапия в этот временной промежуток рекомендована всего для 44,4% пациентов. Вместе с тем известно, что приверженность компрессионной терапии существенно ниже, чем флеботропной, и логично назначать последнюю на более длительный срок [20].

Среди местных лекарственных препаратов, назначенных в рамках наблюдательной программы VAP-C3, лидирует Детрагель, рекомендованный более 30% пациентов и со значительным отрывом опережающий гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г* (7,1%) и троксерутин** (1,3%). Интересно,

что в 60,6% случаев врачи предпочли воздержаться от местного лечения, тем не менее фактически 40% врачей использовали местное лечение в данной программе.

В изучаемой группе на фоне проводимого лечения отмечена значимая положительная динамика качества жизни пациентов по всем оцениваемым показателям. Так, шкала боли сместилась с $41,0 \pm 19,1\%$ до $12,8 \pm 11,6\%$ ($p < 0,001$), шкала физического состояния уменьшилась с $31,6 \pm 23,8\%$ до $11,1 \pm 15,4\%$ ($p < 0,001$), а также шкалы психологического состояния с изменением от $24,5 \pm 21,1\%$ до $5,7 \pm 9,0\%$ ($p < 0,001$). Глобальный индекс качества жизни по CIVIQ-14 улучшился с $32,4 \pm 18,5\%$ до $9,9 \pm 9,9\%$ ($p < 0,001$).

Сравнения ожиданий от вмешательства с его реальными результатами показало, что в большинстве случаев ожидания оправдались. Более того, результаты вмешательства по всем рассматриваемым параметрам (внешний вид, возможность разнообразить одежду и выполнять свою работу эффективнее, улучшение взаимоотношений с окружающими, повышение социальной активности и отдыха) оказались даже несколько лучше, чем ожидания от вмешательства.

Мониторинг объема голени продемонстрировал его значимое ($p < 0,001$) уменьшение на каждом контрольном визите в сравнении с предыдущим. Но наибольший интерес представляет сравнение динамики объема голени у пациентов оперированных в период наблюдения и у тех, кто получал только консервативную терапию. В табл. 5 и на рис. 8 отчетливо видно отсутствие значимых различий по динамике отека в сравниваемых группах пациентов. Также консервативное лечение демонстрирует несколько более быстрое и динамическое уменьшение объема голени в течение всего периода наблюдения.

В ходе данной программы не отмечено никаких нежелательных побочных явлений.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Прежде всего нужно отметить его наблюдательный характер без формирования эквивалентных групп сравнения. Кроме того, набор пациентов проходил в специализированных флебологических медицинских центрах, а не в обычных лечебно-профилактических учреждениях, что также могло сказаться на результатах. Вместе с тем использованный дизайн программы VAP-C3 и полученные результаты в большей мере отражают реальную клиническую практику, чем стандартные рафинированные сравнительные исследования.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Лиотон № 012107/01-140512 с учетом изменений 1.2.

** Инструкция по медицинскому применению препарата Троксевазин ЛП-004-124.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты национальной многоцентровой наблюдательной программы VAR-C3 свидетельствуют, что прием МОФФ продолжительностью не менее 3 месяцев в суточной дозе 1000 мг в сочетании с компрессионной терапией, а в трети случаев с топическими препаратами, значительно снижает выраженность ХВО и других вено-специфических симптомов у пациентов с ХЗВ С3 по СЕАР, а также улучшает все показатели качества жизни. При этом, по данным post-hoc анализа, консервативная терапия демонстрирует не меньшую эффективность, чем хирургическое вмешательство. Вот почему необходима более четкая регламентация тактики ведения пациентов с ХВО в отношении длительности консервативной терапии до хирургического вмешательства с целью подготовки к операции и после ее проведения. Вероятно, в некоторых случаях консервативного лечения, включающего компрессию и флеботропные препараты, будет достаточно для достижения результата, удовлетворяющего пациента и врача. В то же время полученные в программе VAR-C3 и подкрепленные результатами многих других исследований данные уже сейчас позволяют рекомендовать рутинное периоперационное назначение МОФФ пациентам с ХВО в реальной клинической практике.

Конфликт интересов отсутствует.

Наблюдательная программа Vein Act Prolonged-C3 реализована при поддержке фармацевтической группы Сервье (Франция), которая не оказывала влияние на конечные результаты исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Eklof B., Perrin M., Delis K.T., et al.** Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J. Vasc. Surg.* 2009; 49: 2: 498–501. doi: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
2. **Perrin M., Eklof B., van Rij A., et al.** Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int. Angiol.* 2016; 35: 4: 374–398.
3. **Rabe E., Guex J.J., Puskas A., et al.** Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol.* 2012; 31: 2: 105–115.
4. **Eklof B., Raju S., Kistner R.L.** Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus document. *Int. Angiol.* 2016; 35: 3: 233–235.
5. **Cornu Thenard A., Scuderi A., Ramelet A.A., et al.** UIP 2011 C3 Consensus. *Int. Angiol.* 2012; 31: 5: 414–419.
6. **Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю.** Детра-лекс-флебосклерозирующее лечение. Результаты национальной многоцентровой наблюдательной программы Vein Act Prolonged-C1. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018; 24: 1: 102–105.
7. **Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю.** Периоперационное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции при эндовазальном лечении варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019; 25: 2: 88–94. doi: 10.33529/ANGIO2019214.
8. **Kaulesar Sukul D.M., den Hoed P.T., Johannes E.J., et al.** Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. *J. Biomed. Eng.* 1993; 15: 6: 477–480. doi: 10.1016/0141-5425(93)90062-4.
9. **Rabe E., Carpentier P., Maggioli A.** Understanding lower leg volume measurements used in clinical studies focused on venous leg edema. *Int. Angiol.* 2018; 37: 6: 437–443. doi: 10.23736/S0392-9590.18.04057-9.
10. **Jantet G.** RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology.* 2000; 51: 1: 31–37. doi: 10.1177/000331970005100107.
11. **Jantet G.** Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology.* 2002; 53: 3: 245–256. doi: 10.1177/000331970205300301.
12. **Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N., et al.** Management of chronic venous disease. Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015; 49: 6: 678–737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
13. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018; 12: 3: 146–240. doi: 10.17116/flebo20187031146.
14. **Nicolaidis A., Kakkos S., Bækgaard 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.
15. **Stout N., Partsch H., Szolnoky G., et al.** Chronic edema of the lower extremities: international consensus recommendations for compression therapy clinical research trials. *Int. Angiol.* 2012; 31: 4: 316–329.
16. **Allaert F.A.** Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int. Angiol.* 2012; 31: 4: 310–315.
17. **Kakkos S.K., Nicolaidis A.N.** 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.

doi: 10.23736/S0392-9590.18.03975-5.

18. **Bush R., Comerota A., Meissner M., et al.** Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of micronized purified flavanoid fraction (MPFF). *Phlebology*. 2017; 32 (1 suppl): 3–19. doi: 10.1177/0268355517692221.
19. **Mansilha A., Sousa J.** Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 6: 1669. doi: 10.3390/ijms19061669.
20. **Bogachev V., Arribas J., Baila S., et al.** Management and evaluation of treatment adherence and effectiveness in chronic venous disorders: results of the international study VEIN Act Program. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2019; 35: 8: 396–404. <https://doi.org/10.1007/s40267-019-00637-5>.

SUMMARY

EFFICACY OF MICRONIZED PURIFIED FLAVONOID FRACTION IN TREATMENT OF CHRONIC VENOUS OEDEMA

**Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin I.Yu., Samankov A.Yu.,
research group VAP-PRO-C3**

Department of Faculty Surgery № 2, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow,

Objective. The purpose of the study was to assess efficacy and safety of using in real clinical practice micronized purified flavonoid fraction (Detralex) in patients with chronic venous oedema.

Patients and methods. The study enrolled a total of 708 patients presenting with chronic venous disease, belonging to C3EpAsPr according to the CEAP classification (chronic venous oedema), who, depending on the accepted clinical practice by expert physicians were prescribed compression and phlebotropic therapy, as well as undergoing surgical interventions. The main criteria for efficacy of the micronized purified flavonoid fraction included the dynamics of chronic venous oedema, vein-specific symptoms, as well as the main parameters of quality of life. Assessment was made using visual analogue scales, the vein-specific questionnaire CIVIQ-14, and the method of discs for measuring the volume of the crus.

Results. The obtained findings demonstrated significant positive dynamics of the main vein-specific symptoms assessed by a visual analogue scale. When comparing between the visits of recruitment into the study and its termination the feeling of heaviness in calves decreased from 5.38 ± 2.19 cm to 1.56 ± 1.56 cm ($p < 0.001$), pain in the calf diminished from 4.24 ± 3.39 cm to 1.12 ± 1.37 cm ($p < 0.001$), feeling of oedema dropped from 5.68 ± 2.44 cm to 1.38 ± 1.59 cm ($p < 0.001$), severity of nocturnal cramps fell from 2.46 ± 2.30 cm to 0.43 ± 1.01 cm ($p < 0.001$), and intensity of skin itching from 1.46 ± 2.06 cm to 0.43 ± 1.01 cm ($p < 0.001$).

Positive dynamics of venous-specific symptoms appeared to be accompanied by significant improvement of all dimensions of quality of life according to the CIVIQ-14 scale: by the pain scale from $41.0 \pm 19.1\%$ to $12.8 \pm 11.6\%$ ($p < 0.001$), by the physical condition scale – from $31.6 \pm 23.8\%$ to $11.1 \pm 15.4\%$ ($p < 0.001$), by the psychological state scale – from $24.5 \pm 21.1\%$ to $5.7 \pm 9.0\%$ ($p < 0.001$). The global index of quality of life also improved significantly from $32.4 \pm 18.5\%$ to $9.9 \pm 9.9\%$ ($p < 0.001$). The results of the intervention along all the examined parameters (external appearance, possibility of wearing various clothes and increasing the quality of the self-performed work, to improve both interactions with surrounding people and the social activity and rest) turned out better than expectations form an intervention.

The volume of the crus as the main criterion over the period of follow up averagely by the group decreased from 3.07 ± 0.84 to 2.78 ± 0.80 litres ($p < 0.001$). A significant decrease in the calf volume from 3.03 ± 0.87 to 2.77 ± 0.85 litres was observed in 288 patients who during the follow up period were not subjected to surgical interventions, with no significant differences in the dynamics of chronic venous oedema revealed between the operated patients and those having received conservative treatment alone.

Discussion. According to a meta-analysis, the micronized purified flavonoid fraction (Detralex) turned out to possess better parameters in relation to therapy of chronic venous oedema as compared with other phlebotropic agents. Therefore, it appears absolutely logical to predominantly use the micronized purified flavonoid fraction in real clinical practice in patients with the CEAP C3 clinical class, which was registered in our study. An important result was also the fact that within the specified terms of follow up surgical intervention demonstrated no significant advantage over conservative therapy alone in treatment of chronic venous oedema. Moreover, conservative treatment in the form of a combination of compression and phlebotropic therapy demonstrated a dynamic decrease in the volume of the affected extremity with a probable transition of the CEAP C3 clinical class to C2.

Bogachev V.Yu., et al. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema

Conclusion. The micronized purified flavonoid fraction (Detralex) at a standard daily dose of 1000 mg in a combination with compression therapy irrespective of the surgical intervention performed resulted in a significant dynamic decrease in the volume of the calf in patients with chronic diseases of lower limb veins (C3EpAsPr according to the CEAP classification). An anti-oedematous effect of the micronized purified flavonoid fraction (Detralex) in a combination with compression manifests itself during the entire period of treatment.

Key words: *chronic venous oedema, chronic venous insufficiency, CEAP C3, micronized purified flavonoid fraction, MOFF, Detralex.*

Адрес для корреспонденции:
Богачев В.Ю.
Тел.: + 7 (985) 211-53-57
E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Correspondence to:
Bogachev V.Yu.
Tel.: +7 (985) 211-53-57
E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com