doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-13-23

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Современные показания к флеботропной терапии и ее продолжительность

В.Ю. Богачёв[1,2]✉, ORCID: 0000-0002-3940-0787, vadim.bogachev63@gmail.com
Б.В. Болдин[1], ORCID: 0000-0003-4488-9123, facultysurgery@gmail.com
П.Ю. Туркин[1], ORCID: 0000-0002-6262-4770, pavelturkin@gmail.com
О.В. Дженина[2], ORCID: 0000-0003-3811-5156, helgelman@mail.ru
А.Ю. Саменков[1], samen-alex@yandex.ru
[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[2]Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Резюме

Флеботропная терапия является важным компонентом патогенетического лечения хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей. Веноактивные препараты, которые доказали свою эффективность и безопасность в ходе разнообразных исследований, широко представлены в международных и российских клинических рекомендациях и стандартах. Вместе с тем нет единого мнения о регламенте флеботропной терапии и, прежде всего, ее продолжительности при различных клинических классах ХЗВ. Кроме того, отсутствуют четкие указания на методики контроля эффективности лечения, которые могут быть использованы в реальной клинической практике. Представленный систематизированный обзор литературных данных о микронизированной очищенной флавоноидной фракции не только раскрывает возможности флеботропной терапии различных клинических классов и форм ХЗВ, но и предлагает эффективный регламент применения этого препарата в конкретных ситуациях. Подробно приведены данные по эффективности флеботропной терапии в реальной клинической практике при начальных стадиях ХЗВ (C0s–C1s), при лечении C2s (варикозное расширение поверхностных вен с веноспецифической симптоматикой), C3 (хронический венозный отек), C4 (трофические нарушения кожи), а также при стадиях C5–C6 и C6r (венозные трофические язвы). Кроме этого приведены результаты исследований применения микронизированной очищенной флавоноидной фракции при флебосклерозирующем лечении. Длительность флеботропной терапии находится в прямой зависимости от тяжести заболевания и отклика на проводимое лечение. При этом важную роль играет не только персонификация лечения по конкретным симптомам и синдромам, но и, по возможности, объективный контроль их динамики.

Ключевые слова: веноактивные препараты, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, эффективность, варикозное расширение, хронический венозный отек, трофические нарушения кожи, венозные трофические язвы

Для цитирования: Богачёв В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю., Дженина О.В., Саменков А.Ю. Современные показания к флеботропной терапии и ее продолжительность. *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(1):13–23. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-13-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current indications for phlebotropic therapy and its duration

Vadim Yu. Bogachev[1,2]✉, ORCID: 0000-0002-3940-0787, vadim.bogachev63@gmail.com
Boris V. Boldin[1], ORCID: 0000-0003-4488-9123, facultysurgery@gmail.com
Pavel Yu. Turkin[1], ORCID: 0000-0002-6262-4770, pavelturkin@gmail.com
Olga V. Dzhenina[2], ORCID: 0000-0003-3811-5156, helgelman@mail.ru
Aleksandr Yu. Samenkov[1], samen-alex@yandex.ru
[1]Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[2]First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia

Abstract

Phlebotropic therapy is an important component of the pathogenetic treatment of chronic venous insufficiency (CVI) of the lower extremities. Venoactive drugs, which have proven their effectiveness and safety in a variety of studies, are widely represented in international and Russian clinical guidelines and standards. However, there is no consensus on the regulation of phlebotropic therapy and, above all, its duration in different clinical classes of CVI. In addition, there are no clear indications on the methods of treatment efficacy monitoring, which can be used in real clinical practice. The presented systematized review of the literature data on micronized purified flavonoid fraction not only reveals the possibilities of phlebotropic therapy of different clinical classes and forms of CVI, but also suggests effective regulations for the use of this drug in specific situations. The data concerning the efficacy of phlebotropic therapy in real clinical practice at the initial stages of CVI (C0s-C1s), in the treatment of C2s (varicose superficial veins with venospecific symptoms), C3 (chronic

© Богачёв В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю., Дженина О.В., Саменков А.Ю., 2021

venous edema), C4 (trophic skin disorders), as well as in stages C5-C6 and C6r (venous trophic ulcers) are presented in details. In addition, the results of studies on the use of micronized purified flavonoid fraction in phlebosclerosing treatment are presented. The duration of phlebotropic therapy is in direct relation to the severity of the disease and the response to the ongoing treatment. The important role is played not only by personalization of treatment according to specific symptoms and syndromes, but also, if possible, by objective control of their dynamics.

Keywords: venoactive drugs, micronized purified flavonoid fraction, efficacy, varicosity, chronic venous edema, trophic skin disorders, venous trophic ulcers

For citation: Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu., Dzhenina O.V., Samenkov A.Yu. Current indications for phlebotropic therapy and its duration. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021;18(1):13–23. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-1-13-23.

Conflict of interest: **the authors declare no conflict of interest.**

ВВЕДЕНИЕ

Важность флеботропной терапии при лечении хронических заболеваний вен (ХЗВ) подчеркивается во всех современных рекомендациях и руководствах. Последние гайдлайны Европейского венозного форума (ЕВФ) и Ассоциации флебологов России (АФР) делают акцент на необходимости так называемого персонифицированного подхода к использованию веноактивных препаратов (ВАП) с учетом конкретных симптомов и синдромов. С этой целью ЕВФ делает акцент на целесообразности учета показателя NNT (number needed to treat – число пациентов, которое необходимо пролечить для получения положительного результата в одном случае), отражающего эффективность того или иного препарата в отношении отдельных симптомов и синдромов ХЗВ [1]. Российские же эксперты отдали предпочтение системе GRADE с определением уровня и силы доказанности эффекта того или иного ВАП при устранении отдельных веноспецифических симптомов и синдромов [2].

Несмотря на заявленный персонифицированный подход, ни европейские, ни российские рекомендации не конкретизируют продолжительность флеботропной терапии при различных клинических ситуациях, а также не дают объективных критериев для ее прекращения или пролонгации.

Согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (№ 323-ФЗ от 21.11.2011) основным документом, регламентирующим прием того или иного лекарственного препарата, служит зарегистрированная инструкция к нему. Но даже если мы обратимся к таковой для одного из самых изученных ВАП – микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) – Детралекса, то в отношении ХЗВ обнаружим следующую фразу: «Продолжительность курса лечения может составлять несколько месяцев (вплоть до 12 месяцев). В случае повторного возникновения симптомов, по рекомендации врача, курс лечения может быть повторен».

В зарубежной литературе, посвященной применению МОФФ, конкретика по длительности терапии и критериям контроля ее эффективности у пациентов с различными клиническими классами ХЗВ также отсутствует. Так, в семи рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), оценивающих эффективность МОФФ при ХЗВ C1–C6 клинических классов по CEAP, длительность приема препарата варьировала от 1 до 4 мес. [3].

Очевидно, что такой диссонанс, с одной стороны, затрудняет принятие правильного решения о продолжительности флеботропной терапии, а с другой стороны, может стать причиной ее низкой эффективности.

В рамках данного обзора мы попытаемся систематизировать и проанализировать результаты различных экспериментальных, наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, в которых учитывалась длительность приема наиболее изученного и, пожалуй, самого популярного флеботропного препарата – МОФФ (Детралекс, «Сервье», Франция).

ФЛЕБОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В РОССИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению ХЗВ основными показаниями к назначению ВАП служат связанные с ХЗВ субъективные симптомы (боль, чувство тяжести в икрах, дискомфорт, зуд, неприятные ощущения по ходу варикозных вен, парестезии, ночные судороги и другие веноспецифичные жалобы), а также признаки ХВН (хронический отек, трофические нарушения кожи, включая венозные язвы). Продолжительность флеботропной терапии предложено определять в зависимости от клинического класса ХЗВ. Так, для пациентов с классами C0s–C2s длительность стандартного курса может колебаться от 1,5 до 3 мес., а при хроническом венозном отеке (C3), трофических нарушениях кожи и особенно открытых язвах (C4–C6) ВАП рекомендуют назначать на 3–6 мес. и более не реже 2 раз в год. В то же время в разделе, посвященном лечению венозных язв, для профилактики их рецидива предложен двухмесячный курс приема МОФФ 3 раза в год. В качестве

дополнительных показаний к назначению МОФФ рекомендации АФР рассматривают пелвалгию при синдроме тазового венозного полнокровия, периоперационную профилактику нежелательных побочных явлений (НЯ), а также, с некоторым скепсисом, коррекцию транзиторного рефлюкса по поверхностным венам [2].

ФЛЕБОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Начальные стадии ХЗВ (C0s–C1s)

Флебопатия (C0s по CEAP) – состояние, характеризующееся наличием симптомов ХЗВ при отсутствии морфологических признаков поражения венозной системы нижних конечностей [4]. Частота флебопатий варьирует в пределах 13–31% в зависимости от этнических особенностей изучаемой популяции и используемых методик. Для лечения флебопатий, как правило, используют различные ВАП, среди которых реальную доказательную базу имеет только МОФФ, эффективность которой у этой категории пациентов была изучена в трех исследованиях [5]. В одном из них двухмесячный прием МОФФ по 500 мг 2 раза в сутки значимо уменьшил частоту жалоб на чувство тяжести, отеки и судороги в икроножных мышцах, возникшие на фоне использования гормональных контрацептивов, а также, согласно результатам фотоплетизмографии, улучшил упруго-эластические показатели стенки вен [6]. Еще в одной работе было продемонстрировано исчезновение транзиторного (вечернего) рефлюкса по большой подкожной вене с сокращением ее калибра на фоне двухмесячного приема МОФФ в суточной дозе 1000 мг [7]. В продолжении предыдущего исследования было показано, что прием МОФФ в стандартной суточной дозе 1000 мг в течении 3 мес. привел к исчезновению транзиторного рефлюкса со значимым уменьшением калибра большой подкожной вены у 76,1% пациентов с C0s–C1s, что сопровождалось снижением выраженности веноспецифических симптомов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с 5,2 до 1,7 ($p < 0{,}001$), а также почти двухкратным улучшением глобального индекса качества жизни [8].

Таким образом, опираясь на представленные данные, можно констатировать, что у пациентов с C0–C1 клиническими классами при наличии веноспецифических симптомов МОФФ при регламенте приема 1000 мг/сут. в течение 2–3 мес. обладает высокой и объективно доказанной эффективностью, контроль которой может быть проведен путем оценки выраженности веноспецифических симптомов по ВАШ, а также с помощью УЗИ.

Клинический класс C2s (варикозное расширение поверхностных вен с веноспецифической симптоматикой)

Очевидно, что для данной категории пациентов наиболее эффективным способом решения проблемы служит хирургическое вмешательство. Вместе с тем при невозможности последнего или в случае его вынужденной задержки на первый план выходит устранение веноспецифических симптомов с целью повышения качества жизни пациента. Единственным исследованием, в котором было изучено влияние флеботропной терапии на больных с C2S, оказалось RELIEF, основными задачами которого были валидация опросника CIVIQ, а также оценка эффективности и безопасности длительного, в течение 180 дней, приема МОФФ в суточной дозе 1000 мг. К сожалению, в рамках этого исследования не было проведено межклассового раздельного анализа по динамике веноспецифических симптомов на фоне приема МОФФ. Вместе с тем полученные данные демонстрируют значимое повышение показателей качества жизни в группе пациентов с C0s–C2s уже через 4 мес. от начала приема МОФФ по 500 мг 2 раза в сутки. Интересно, что при дальнейшем наблюдении кумулятивная кривая стала более пологой, но на плато так и не вышла [9].

Кстати, несмотря на постоянный прием МОФФ в течение 6 мес., НЯ носили спорадический характер, не требующий отмены препарата.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют рекомендовать для пациентов с C2s по CEAP прием МОФФ в суточной дозе 1000 мг на период от 4 до 6 мес. В то же время при более быстром достижении терапевтического эффекта, по усмотрению лечащего врача, использование МОФФ может быть прекращено.

Клинический класс C3 (хронический венозный отек)

Отек служит первым объективным проявлением нарушения венозного оттока при ХЗВ. С этого момента правомочно говорить уже о хронической венозной недостаточности (ХВН). Вначале венозный отек появляется в области лодыжек только в конце дня, затем приобретает хронический характер и захватывает уже всю нижнюю, а иногда и среднюю треть голени. Благодаря существованию простых и дешевых инструментов для измерения окружности голени на разных уровнях, таких как сантиметровая лента, у этой категории больных впервые появляется возможность объективного и легко документируемого мониторинга эффективности терапии венозного отека.

В ходе уже ставшего каноническим исследования RELIEF для динамической оценки окружности голени был использован ЛегоМетр, представляющий собой сантиметровую рулетку, зафиксированную на заданной высоте от платформы, на которую вставал пациент. ЛегоМетр позволял проводить последовательные измерения на одном и том же уровне во избежание искажений, связанных с конической формой голени. По результатам исследования через 180 дней приема МОФФ в дозе 500 мг 2 раза в сутки количество пациентов с С3 уменьшилось на 8,8%, которые перераспределились между С2 (+4%) и С0 (+4,8%) клиническими классами по CEAP [10].

Известный метаанализ, проведенный по результатам четырех РКИ, продемонстрировал превосходство МОФФ в сравнении с другими ВАП по выраженности противоотечного эффекта. Суммарное сокращение окружности голени у пациентов, принимавших МОФФ, в ходе наблюдения составило 0,8 ± 0,53 см. Вместе с тем длительность флеботропной терапии в этих РКИ колебалась от 8 до 16 нед. [11].

В реальной клинической практике противоотечный эффект МОФФ был изучен в ходе наблюдательной программы VAP-PRO-C3, во время которой МОФФ в качестве экскорт-терапии хирургического или компрессионного лечения была назначена на 3 мес. в суточной дозе 1000 мг. Оказалось, что при сравнении групп пациентов, получавших только консервативное лечение (компрессия и МОФФ) или перенесших хирургическое вмешательство, достоверные различия по динамике отека голени отсутствуют. При этом за весь период наблюдения объем голени у неоперированных пациентов суммарно снизился на 0,201 ± 0,158 л, а у оперированных этот показатель оказался несколько больше и составил 0,236 ± 0,189 л (p = 0,021). В ходе этого исследования была сформирована относительно небольшая (n = 32) группа пациентов, получавших только МОФФ. Через 3 мес. наблюдения в этой группе объем голени суммарно снизился на 0,19 л против 0,16 л у больных, получавших комбинированное лечение (компрессионная терапия и МОФФ) [12, 13]. То есть можно говорить об эффективности МОФФ при лечении хронического венозного отека даже в режиме монотерапии.

Резюмируя этот раздел, можно сделать вывод о том, что МОФФ обладает доказанной противоотечной активностью при ХВН, а регламент применения препарата – 1000 мг/сут в течение 3–6 мес. Контроль за эффективностью лечения следует проводить путем измерения окружности голени с помощью измерительной ленты с последующей документацией полученных данных. При этом необходимо четко понимать, что хронический венозный отек может персистировать после хирургического и флебосклерозирующего лечения ХЗВ, что требует более длительного назначения ВАП [14].

Трофические нарушения кожи (С4 по CEAP)

Флеботропная терапия трофических нарушений кожи голени при ХВН является наименее изученным разделом. Связано это с трудностями объективного контроля результатов лечения. Тем не менее существуют исследования, в которых оценивалась эффективность МОФФ у этой категории больных.

В одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием МОФФ в суточной дозе 1000 мг в течение 4 мес. значимо снижает боль и чувство тяжести в икрах, а также повышает качество жизни у пациентов с С4 по CEAP. Вместе с тем значимого улучшения состояния кожи отмечено не было [15, 16].

В этой связи практический интерес представляют еще неопубликованные результаты российской наблюдательной программы VAP-PRO-C4 (рег. номер NCT04138576), в рамках которой наряду с оценкой веноспецифических симптомов с помощью инструментальных методов, таких как УЗИ, дюрометрия (измерение эластичности кожи) и курвиметрия (измерение длины границы трофических нарушений), была проведена объективная оценка динамики трофических нарушений кожи у пациентов, получавших комбинированное лечение в виде компрессионной терапии и МОФФ в суточной дозе 1000 мг в течение 6 мес. При подведении итогов было зафиксировано уменьшение толщины подкожно-жировой клетчатки в зоне нарушенной трофики с 12,4 до 9,9 мм ($p < 0,001$), укорочение длины границы трофических нарушения с 30,3 ± 19,7 см до 23,4 ± 17,7 см ($p < 0,001$), а также повышение эластичности кожи на 3,3 дюрометрических единиц Шора. Таким образом, компрессия с терапией сопровождения МОФФ значимо улучшила состояние кожи и подкожной клетчатки у пациентов с ХВН класса С4 CEAP. Вместе с тем очевидно, что шестимесячного курса недостаточно для полного исчезновения трофических нарушений кожи. Иными словами, для этой категории пациентов целесообразна пролонгация курса консервативной терапии на период более 6 мес. с динамической инструментальной оценкой состояния кожи и мягких тканей. Прекращение или коррекция консервативной терапии возможна при переходе С4 в С2А класс CEAP.

Венозные трофические язвы (С5–С6 и С6r)

Венозные трофические язвы являются типичным и наиболее тяжелым осложнением длительно существующей

ТАБЛИЦА 1. Эффективность фармакологической эскорт-терапии при лечении венозных трофических язв
TABLE 1. Effectiveness of pharmacological escort-therapy in the treatment of venous trophic ulcers

Препарат	Сроки наблюдения (недели)	Процент заживших язв		Эффективность, %	Критерий *p*
		Компрессия	Компрессия + фармакотерапия		
МОФФ (*n* = 616)	24	47,6	61,3	32	0,03
Пентоксифиллин (*n* = 659)	8–24	40	64	33	0,001
Сулодексид (*n* = 488)	8–12	32	54	41	0,001

ХВН, требующим длительного и комплексного лечения, основу которого составляет компрессионная терапия. Вместе с тем известно, что системная фармакотерапия за счет улучшения микроциркуляции и влияния на другие патологические процессы способна ускорять репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с ХВН.

В настоящее время известно три метаанализа, обобщающих РКИ, в которых оценивалось влияние некоторых лекарственных препаратов в дополнение к стандартной компрессионной терапии (*табл. 1*).

Метаанализ, посвященный пентоксифиллину, критикуют за включение в него РКИ, в которых участвовали пациенты, находящиеся на стационарном лечении, а следовательно, имевшие лучшие условия для заживления венозных язв, чем амбулаторные больные. Несмотря на этот факт, для закрытия 64% трофических язв на фоне приема пентоксифиллина потребовалось 6 мес. В четырех РКИ было показано, что сулодексид в дополнение к компрессионной терапии в сроки наблюдения 2–3 мес. обеспечил закрытие 54% трофических язв [17].

Пожалуй, наиболее известный метаанализ 5 РКИ, включивший 616 пациентов, доказал, что добавление МОФФ в суточной дозе 1000 мг к стандартному двухслойному компрессионному бандажу при наблюдении в течении 6 мес. повышает шансы на заживление впервые возникших венозных трофических язв на 32% и сокращает его срок на 5 нед. (16 нед. vs 21 нед.; $p = 0{,}0034$). Через 6 мес. наблюдения в группе пациентов, получавших МОФФ, зажило 61,3% язв, а в группе контроля – 47,6%. При этом отмечено значимое уменьшение болевого синдрома у пациентов, получавших МОФФ [18–20]. Тем не менее высокий процент открытых язв через 6 мес. комбинированной терапии свидетельствует о необходимости более длительного лечения, прекращение или коррекция которого возможна лишь после полного закрытия трофической язвы.

В настоящее время в Российской Федерации проводится мультицентровое исследование VAP-PRO-C6 (рег. номер NCT04757766), результаты которого позволят получить дополнительную информацию в отношении регламента флеботропной терапии венозных трофических язв.

ФЛЕБОТРОПНАЯ ЭСКОРТ-ТЕРАПИЯ ПРИ ИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Флебосклерозирующее лечение

Отправной точкой для назначения ВАП при проведении флебосклерозирующего лечения служит современное понимание механизма последнего как химического ожога эндотелия с инициацией воспаления, результатом которого должна стать облитерация целевой вены с последующим ее фиброзом и полной инволюцией. При этом основной причиной НЯ служит экстравазация воспаления с вовлечением паравазальных тканей.

В эксперименте на животных было показано, что МОФФ подавляет активность лейкоцитов и макрофагов, инициированную введением флебосклерозирующего препарата, и тем самым предотвращает экстравазацию воспалительного процесса [21].

В клиническом исследовании назначение МОФФ приводило к снижению местных уровней провоспалительных цитокинов (гистамин, интерлейкин-1) и ростовых факторов (VEGF, TNF-альфа). Клиническим результатом стало значимое уменьшение частоты основных нежелательных побочных реакций склеротерапии, таких как гиперпигментация, флебит и мэттинг [22].

Многоцентровая исследовательская программа VAP-PRO-C1 при анализе результатов лечения 1150 пациентов с C1 клиническим классом CEAP продемонстрировала снижение частоты НЯ на фоне приема МОФФ в суточной дозе 1000 мг [23, 24].

Исследования, посвященные применению МОФФ при флебосклерозирующем лечении, и их результаты представлены в *табл. 2*.

ТАБЛИЦА 2. Результаты применения микронизированной очищенной флавоноидной фракции при флебосклерозирующем лечении варикозной болезни
TABLE 2. Results of micronized purified flavonoid fraction application in phlebosclerosing treatment of varicose veins

Автор, источник	Пациенты	Препарат	Регламент	Результаты
V. Bogachev [24]	30 пациентов с C1 по CEAP	МОФФ 1000 мг 2 раза в день	2 нед. до и 8 нед. после склеротерапии	Значимое снижение местного уровня провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, снижение частоты гиперпигментации, мэттинга и флебитов
В.Ю. Богачёв и др. [23, 24]	1150 пациентов с C1 по CEAP	МОФФ 500 мг 2 раза в день	2 нед. до и 6 нед. после склеротерапии	Уменьшение частоты гиперпигментации, мэттинга, экхимозов, флебитов, повышение качества жизни

Хирургическое лечение варикозной болезни

Современная тенденция к минимизации НЯ после хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) предполагает назначение ВАП в периоперационном периоде. Впервые о возможности снизить выраженность послеоперационных гематом и уменьшить потребность в анальгетиках после стриппинга большой подкожной вены на фоне периоперационного приема МОФФ было сообщено чешскими хирургами. Авторы представили результаты мультицентрового открытого сравнительного исследования, по результатам которого оказалось, что пациенты, начавшие прием МОФФ в суточной дозе 1000 мг за 2 нед. до предстоящей операции и продолжившие его в течение двух недель послеоперационного периода, на 43% реже требовали дополнительный прием анальгетиков, чем пациенты из группы контроля. Кроме того, в группе МОФФ

ТАБЛИЦА 3. Результаты периоперационного использования микронизированной очищенной флавоноидной фракции при хирургическом лечении варикозной болезни вен нижних конечностей
TABLE 3. Results of perioperative use of micronized purified flavonoid fraction in surgical treatment of varicose veins disease of the lower limbs

Автор, источник	Пациенты	Препарат	Регламент	Результаты
L. Veverkova et al. [25, 26]	181 пациент с ВБВНК, которому проводилась флебэктомия	МОФФ 500 мг 2 раза в день	14 дней до и 14 дней после оперативного вмешательства	Значимое уменьшение послеоперационной боли и экхимозов
V. Saveljev et al., ДЕФАНС [27, 28]	245 пациенток с ВБВНК, 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
В.Ю. Богачёв и др., DECISION [29, 30]	230 пациенток с ВБВНК 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
В.Ю. Богачёв и др. [31]	1039 пациентов с C2 по CEAP, которым было проведено ЭВЛК или РЧК	МОФФ 1000 мг/сут	4–14 дней до операции и 28 дней после	Снижение суммарной частоты НЯ в 2 раза
C. Karathanos et al. [32]	60 пациентов в группе МОФФ и 60 пациентов в группе контроля C2–6 класс по CEAP, которым проводилась ЭВЛК	МОФФ 500 мг 2 раза в сутки	7 дней до 30 дней после ЭВЛК	Снижение болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде
P. Pitalluga et al. [33]	Пациенты с ВБВНК, которым проводилась ASVAL	МОФФ 500 мг 2 раза в день	3–6 мес.	Уменьшение размеров сохраненных подкожных вен, последствий операционной травмы

ТАБЛИЦА 4. Регламент применения микронизированной очищенной флавоноидной фракции при лечении хронических заболеваний вен, а также в качестве терапии сопровождения хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей
TABLE 4. Regulations on the use of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous diseases as well as for accompanying therapy in surgical treatment of the varicose veins disease of the lower limbs

Клинический класс CEAP	Цель	Регламент		Контроль эффективности
		Доза	Длительность	
C0s–C1s	Устранение веноспецифических симптомов	1000	2–3 мес.	Исчезновение веноспецифических симптомов
C2s	Устранение веноспецифических симптомов	1000	4–6 мес. (может быть сокращена по усмотрению лечащего врача)	Исчезновение веноспецифических симптомов
C3	Уменьшение или исчезновение хронического венозного отека	1000	3–6 мес. (может быть пролонгирована по усмотрению лечащего врача)	Исчезновение суточной динамики окружности голени или полное исчезновение отека
C4	Улучшение состояния кожи и мягких тканей	1000	6 мес. и более	Уменьшение толщины подкожной клетчатки, повышение упругости кожи, сокращение площади трофических расстройств
C5–6	Ускорение заживления трофических язв и профилактика их рецидива	1000	6–12 мес.	Полное заживление трофической язвы
Эскорт-терапия инвазивного лечения ВБВНК				
Склеротерапия	Снижение частоты НЯ	1000 мг/сут	2 нед. до 4 нед. после процедуры	Отсутствие НЯ
Флебэктомия				
ЭВЛК и РЧК				

оказалась значимо меньшая площадь послеоперационных экхимозов [25, 26].

По схожему дизайну было проведено российское исследование DEFANS за исключением того, что предоперационный прием МОФФ был начат за 2 нед. перед предстоящим вмешательством. Итогом исследования DEFANS стало подтверждение факта значимого уменьшения болевого синдрома и выраженности послеоперационных экхимозов, сопровождающихся улучшением качества жизни пациентов, получавших в периоперационном периоде стандартную суточную дозу МОФФ [27, 28].

Очевидно, что замена открытых хирургических вмешательств при ВБВНК на эндоваскулярные технологии, а также переход на новые методы анестезии привели к значительному снижению операционной травмы, а следовательно, и частоты послеоперационных НЯ. Несмотря на это, тренд на применение флеботропной эскорт-терапии сохранился.

Российское исследование DECISION, в котором оценивалось влияние переоперационного приема МОФФ на результаты эндоваскулярного лечения ВБВНК, продемонстрировало уменьшение болевого синдрома, снижение выраженности экхимозов и улучшение глобального индекса качества жизни. Дополнительно было зафиксировано уменьшение частоты специфических для эндовазальной лазерной (ЭВЛК) и радиочастотной (РЧК) коагуляции НЯ, таких как диспигментация кожи в проекции целевой вены и дистантные парестезии [29, 30].

В ходе исследовательской программы VAP-PRO-C2 также была подтверждена эффективность периоперационного приема МОФФ, что привело к двухкратному снижению суммарной частоты НЯ (7,6% vs 15%, $p < 0,001$) после эндоваскулярного хирургического лечения ВБВНК [31].

Еще в одном мультицентровом исследовании участники отметили значимое снижение болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде после эндоваскулярного лечения ВБВНК на фоне приема 1000 мг МОФФ в сутки [32].

Не менее интересен факт применения МОФФ при гемодинамическом хирургическом лечении ВБВНК по технологии ASVAL, что не только привело

к снижению НЯ вмешательства, но и способствовало сокращению калибра сохраненных поверхностных вен, а также ускорило медико-социальную реабилитацию пациентов [33].

Основные исследования по периоперационной флеботропной терапии и ее регламенту представлены в *табл. 3*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что МОФФ, обладая плюрипотентным механизмом действия, может быть эффективно и безопасно использована для решения различных задач при лечении пациентов с ХЗВ нижних конечностей. Применение этого препарата не ограничивается утилитарной симптоматической терапией ХЗВ, а может быть распространено на другие нозологические формы или реализовано в качестве эскорт-терапии флебосклерозирующего и хирургического лечения ВБВНК [34]. Возможные варианты и регламент применения МОФФ представлены в *табл. 4*.

Кроме того, следует принять за аксиому, что длительность флеботропной терапии находится в прямой зависимости от тяжести заболевания и отклика на проводимое лечение. При этом важную роль играет не только персонификация лечения в отношении конкретных симптомов и синдромов, но и, по возможности, объективный контроль их динамики. С этой целью в реальной клинической практике могут быть использованы ВАШ, простые и доступные методы измерения окружности голени, площади трофических нарушений и венозных язв. Кроме этого, сохраняется насущная потребность в проведении дополнительных клинических исследований по адаптации суточных доз ВАП к конституциональным особенностям пациентов и силе действующих факторов риска заболевания.

Поступила / Received 09.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 24.04.2021
Принята в печать / Accepted 25.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B. et al. Management of chronic venous disorders of thelowerlimbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
2. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И., Покровский А.В., Карпенко А.А., Золотухин И.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146–240. doi: 10.17116/flebo20187031146.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А., Мжаванадзе Н.Д. Длительность флеботропной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями вен. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(3):60–67. doi: 10.33529/ANGIO2020301.
4. Perrin M., Bo E., Van Rij A., Labropoulos N., Vasquez M., Nicolaides 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. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081866.
5. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., De Maeseneer M., Eklof B. at al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs – Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol*. 2020;39(3):175–240. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6.
6. Богачёв В.Ю. Гормоноиндуцированная флебопатия. Новая проблема современной флебологии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002;8(3):50–54.
7. Tsoukanov Yu.T., Tsoukanov A.Yu., Nikolaychuk A. Great saphenous vein transitory reflux in patients with symptoms related to chronic venous disorders, but without visible sins (C0s) and its correction with MPFF treatment. *Phlebolymphology*. 2015;2218(1):18–24. Available at: https://phlebolymphology.org/great-saphenous-vein-transitory-reflux-in-patients-with-symptoms-related-to-chronic-venous-disorders-but-without-visible-signs-c0s-and-its-correction-with-mpff-treatment.
8. Tsoukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu. Diagnosis and treatment of situational great saphenous vein reflux in daily medical practice. *Phlebolymphology*. 2017;24(3):144–151. Available at: https://phlebolymphology.org/diagnosis-and-treatment-of-situational-great-saphenous-vein-reflux-in-daily-medical-practice.
9. 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.
10. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assEssment and quaLity oflIfe improvement with micronized Flavonoids. *Angiology*. 2000;5118(1):31–37. doi: 10.1177/000331970005100107.
11. 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. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801396.
12. Богачёв В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю., Саменков А.Ю. Эффективность микронизированной очищенной флавоноидной фракции при лечении хронического венозного отека. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):86–92. doi: 10.33529/ANGIO2020211.
13. Bogachev V.Yu. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment in chronic venous edema. *Phlebolymphology*. 2020;27(2):70–80. Available at: https://phlebolymphology.org/effectiveness-of-micronized-purified-flavonoid-fraction-based-conservative-treatment-in-chronic-venous-edema.
14. Cornu Thenard A., Scuderi A., Ramelet A.A., Eklöf B., Flour M., Delis K. et al. UIP 2011 C3 Consensus. *Int Angiol*. 2012;31(5)414–419. Available at: https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/uip-2011-c3-consensus.

15. Rabe E., Agus G.B., Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality oflife in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol*. 2015;34(5):428–436. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972136.
16. Bush R., Comerota A., Meissner M., Raffetto J.D., Hahn S.R., 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. doi: 10.1177/0268355517692221.
17. 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.
18. Савельев В.С., Покровский А.В., Кириенко А.И., Богачёв В.Ю., Богданец Л.И., Сапелкин С.В. и др. Системная терапия венозных трофических язв. Результаты применения микронизированного диосмина (детралекс). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002;8(4):47–52. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2002/4/7.htm.
19. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.-A. Venousleg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30(2):198–208. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.04.017.
20. Smith P.C. Daflon 500 mg and venousleg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology*. 2005;56(1 Suppl.):S33–9. doi: 10.1177/00033197050560i106.
21. de Souza M.D., Cyrino F.Z., Mayall M.R., Virgini-Magalhães C.E., Sicuro F., de Carvalho J.J. et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology*. 2016;3118(1):505–506. doi: 10.1177/0268355514564414.
22. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Lobanov V.N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol*. 2018;3718(1):71–78. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03868-8.
23. Богачёв В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Детралекс-флебосклерозирующее лечение. Результаты национальной многоцентровой наблюдательной программы Vein Act Prolonged-C1. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;2418(1):102–105. Режим доступа: http://angiologia.ru/journals/angiolsurgery/2018/1/12.php.
24. Bogachev V., Boldin B., Turkin P. Administration of micronized purified flavonoid fraction during sclerotherapy of reticular veins and telangiectasias: results of the national, multicenter, observational program VEIN ACT PROLONGED-C1. *Adv Ther*. 2018;35(7):1001–1008. doi: 10.1007/s12325-018-0731-z.
25. 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. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16218350.
26. Veverkova L., Jedlicka V., Wechsler J., Kalac J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebolymphology*. 2006;13(4):195–201. Available at: https://phlebolymphology.org/analysis-of-the-various-procedures-used-in-great-saphenous-vein-surgery-in-the-czech-republic-and-benefit-of-daflon-500-mg-to-postoperative-symptoms.
27. Покровский А.В., Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачёв В.Ю., Золотухин И.А., Сапелкин С.В. и др. Проведение оперативного вмешательства при варикозной болезни под прикрытием микронизированного диосмина (Результаты Российского многоцентрового клинического исследования с контролем ДЕФАНС). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007;13(2):47–55. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2007/2/6.htm.
28. Saveljev V., Pokrovsky A., Kirienko A., Bogachev V.Yu., Zolotukhin I.A., Sapelkin S.V. Striping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebolymphology*. 2008;15(2):45–51. Available at: https://phlebolymphology.org/stripping-of-the-great-saphenous-vein-under-micronized-purified-flavonoid-fraction-mpff-protection-results-of-the-russian-multicenter-controlled-trial-defance.
29. Богачёв В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н., Шекоян А.О. О целесообразности переоперационной флебопротекции при эндоваскулярном лечении ВБВНК. Первые результаты исследования DECISION. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(2):90–95. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2012/2/14.htm.
30. Bogachev V., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Sheokyan A.O. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve outcomes oflower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from the DECISION study. *Phlebolymphology*. 2013;20(4):181–187. Available at: https://phlebolymphology.org/can-micronized-purified-flavonoid-fraction-mpff-improve-outcomes-of-lower-extremity-varicose-veinendovenous-treatmentfirst-results-from-the-decision-study.
31. Богачёв В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Периоперационное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции при эндоваскулярном лечении варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):88–95. doi: 10.33529/angio2019214.
32. Karathanos C., Batzalexis K., Nana P., Spanos K., Kouvelos G., Rousas N., Giannoukas A. Prospective comparative study evaluating the role of flavonoids after endovenous thermal ablation. *Phlebology*. 2021;2683555211002331. doi: 10.1177/02683555211002331.
33. 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.
34. Nicolaides A. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther*. 2020;37(1 Suppl.):1–5. doi: 10.1007/s12325-019-01218-8.

REFERENCES

1. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B. et al. Management of chronic venous disorders of thelowerlimbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
2. Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Zatevakhin I.I., Pokrovskiy A.V., Karpenko A.A., Zolotukhin I.A. et al. Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. *Flebologiya = Flebology*. 2018;12(3):146–240. (In Russ.) doi: 10.17116/flebo20187031146.
3. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Mzhavanadze N.D. Duration of treatment with phlebotonics in patients with chronic venous disease. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(3):60–67. (In Russ.) doi: 10.33529/ANGIO2020301.

4. Perrin M., Bo E., Van Rij A., Labropoulos N., Vasquez M., Nicolaides 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. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081866.
5. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., De Maeseneer M., Eklof B. at al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs – Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol*. 2020;39(3):175–240. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6.
6. Bogachev V.Yu. Hormone-induced phlebopathy. A new problem of modern phlebology. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2002;8(3):50–54. (In Russ.).
7. Tsoukanov Yu.T., Tsoukanov A.Yu., Nikolaychuk A. Great saphenous vein transitory reflux in patients with symptoms related to chronic venous disorders, but without visible sins (C0s) and its correction with MPFF treatment. *Phlebolymphology*. 2015;2218(1):18–24. Available at: https://phlebolymphology.org/great-saphenous-vein-transitory-reflux-in-patients-with-symptoms-related-to-chronic-venous-disorders-but-without-visible-signs-c0s-and-its-correction-with-mpff-treatment.
8. Tsoukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu. Diagnosis and treatment of situational great saphenous vein reflux in daily medical practice. *Phlebolymphology*. 2017;24(3):144–151. Available at: https://phlebolymphology.org/diagnosis-and-treatment-of-situational-great-saphenous-vein-reflux-in-daily-medical-practice.
9. 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.
10. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assEssment and quaLity oflIfe improvement with micronized Flavonoids. *Angiology*. 2000;5118(1):31–37. doi: 10.1177/000331970005100107.
11. 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. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801396.
12. Bogachev V.Iu., Boldin B.V., Turkin P.Yu., Samenkov A.Yu. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(2):86–94. (In Russ.) doi: 10.33529/ANGIO2020211.
13. Bogachev V.Yu. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment in chronic venous edema. *Phlebolymphology*. 2020;27(2):70–80. Available at: https://phlebolymphology.org/effectiveness-of-micronized-purified-flavonoid-fraction-based-conservative-treatment-in-chronic-venous-edema.
14. Cornu Thenard A., Scuderi A., Ramelet A.A., Eklöf B., Flour M., Delis K. et al. UIP 2011 C3 Consensus. *Int Angiol*. 2012;31(5)414–419. Available at: https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/uip-2011-c3-consensus.
15. Rabe E., Agus G.B., Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality oflife in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol*. 2015;34(5):428–436. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972136.
16. Bush R., Comerota A., Meissner M., Raffetto J.D., Hahn S.R., 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. doi: 10.1177/0268355517692221.
17. 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.
18. Savelev B.C., Pokrovskiy A.B., Kirienko A.I., Bogachev V.Yu., Bogdanets L.I., Sapelkin C.B. et al. Systemic therapy of venous trophic ulcers. Results of the use of micronized diosmin (Detralex). *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2002;8(4):47–52. (In Russ). Available at: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2002/4/7.htm.
19. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.-A. Venousleg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30(2):198–208. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.04.017.
20. Smith P.C. Daflon 500 mg and venousleg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology*. 2005;56(1 Suppl.):S33–9. doi: 10.1177/00033197050560i106.
21. de Souza M.D., Cyrino F.Z., Mayall M.R., Virgini-Magalhães C.E., Sicuro F., de Carvalho J.J. et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology*. 2016;3118(1):505–506. doi: 10.1177/0268355514564414.
22. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Lobanov V.N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol*. 2018;3718(1):71–78. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03868-8.
23. Bogachev V. Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Detralex-phlebosclerosing treatment. Results of the Vein Act Prolonged-C1 National, Multicenter, Observational Program. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2018;2418(1):102–105. (In Russ.) Available at: http://angiologia.ru/journals/angiolsurgery/2018/1/12.php.
24. Bogachev V., Boldin B., Turkin P. Administration of micronized purified flavonoid fraction during sclerotherapy of reticular veins and telangiectasias: results of the national, multicenter, observational program VEIN ACT PROLONGED-C1. *Adv Ther*. 2018;35(7):1001–1008. doi: 10.1007/s12325-018-0731-z.
25. 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. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16218350.
26. Veverkova L., Jedlicka V., Wechsler J., Kalac J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebolymphology*. 2006;13(4):195–201. Available at: https://phlebolymphology.org/analysis-of-the-various-procedures-used-in-great-saphenous-vein-surgery-in-the-czech-republic-and-benefit-of-daflon-500-mg-to-postoperative-symptoms.
27. Pokrovskiy A.V., Savelev V.S., Kirienko A.I., Bogachev V.Yu., Zolotukhin I.A., Sapelkin S.V. et al. Surgical intervention for varicose veins under the cover of micronized diosmin. (Results of the Russian multicenter controlled clinical trial DEFANS). *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2007;13(2):47–55. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2007/2/6.htm.
28. Saveljev V., Pokrovsky A., Kirienko A., Bogachev V.Yu., Zolotukhin I.A., Sapelkin S.V. Striping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebolymphology*. 2008;15(2):45–51. Available at: https://phlebolymphology.org/stripping-of-the-great-saphenous-vein-under-micronized-purified-flavonoid-fraction-mpff-protection-results-of-the-russian-multicenter-controlled-trial-defance.
29. Bogachev V.Yu., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Shekoyan L.O. On advisability of perioperative phleboprotection in endovascular treatment oflower in varicose disease: first initial results of the decision study. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(2):90–95. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2012/2/14.htm.
30. Bogachev V., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Sheokyan A.O. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve

outcomes oflower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from the DECISION study. *Phlebolymphology*. 2013;20(4):181–187. Available at: https://phlebolymphology.org/can-micronized-purified-flavonoid-fraction-mpff-improve-outcomes-of-lower-extremity-varicose-veinendovenous-treatmentfirst-results-from-the-decision-study.
31. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Perioperative administration of micronized purified flavonoid fraction in endovascular treatment of varicose disease. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2):88–95. (In Russ.) doi: 10.33529/angio2019214.
32. Karathanos C., Batzalexis K., Nana P., Spanos K., Kouvelos G., Rousas N., Giannoukas A. Prospective comparative study evaluating the role of flavonoids after endovenous thermal ablation. *Phlebology*. 2021;2683555211002331. doi: 10.1177/02683555211002331.
33. 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.
34. Nicolaides A. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther*. 2020;37(1 Suppl.):1–5. doi: 10.1007/s12325-019-01218-8.

Информация об авторах:

Богачёв Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; vadim.bogachev63@gmail.com
Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; facultysurgery@gmail.com
Туркин Павел Юрьевич, к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pavelturkin@gmail.com
Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-хирург, сосудистый хирург, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; helgelman@mail.ru
Саменков Александр Юрьевич, аспирант, кафедра факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; samen-alex@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; vadim.bogachev63@gmail.com
Boris V. Boldin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Intermediate Level Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; facultysurgery@gmail.com
Pavel Yu. Turkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pavelturkin@gmail.com
Olga V. Dzhenina, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Vascular Surgeon, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; helgelman@mail.ru
Aleksandr Yu. Samenkov, Postgraduate Student, Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; samen-alex@yandex.ru