

Обзорная статья / Review article

Фиксированные комбинации в фармакотерапии хронических заболеваний вен

В.Ю. Богачев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com

Б.В. Болдин¹, <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>, faculty_surgery@gmail.com

К.В. Комов¹, <https://orcid.org/0009-0005-1238-2645>, komov@me.com

О.В. Дженина², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, helgelman@mail.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

Хронические заболевания вен представляют собой самую распространенную сосудистую патологию нижних конечностей, оказывающую негативное влияние на все составляющие качества жизни современного человека. В силу высокой распространенности профилактика и лечение хронических заболеваний вен являются одной из приоритетных задач национальных систем здравоохранения индустриально развитых стран. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, проведенные в последние годы, выявили важную роль в патогенезе хронических заболеваний вен сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия, определяющих не только широкий спектр веноспецифических симптомов, но и запускающих процесс патологического ремоделирования стенки вены и ее клапанного аппарата, с последующим развитием варикозного синдрома и более тяжелых форм хронической венозной недостаточности. Современные представления о патогенезе хронических заболеваний вен позволяют выделить несколько приоритетных стратегий, направленных на коррекцию основных патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболевания. Одной из них выступает фармакотерапия с применением флеботропных препаратов, некоторые из которых способны подавлять веноспецифическое воспаление, улучшать состояние микроциркуляторного русла, повышать тонус и сократимость вен и, как следствие, положительно влиять на клинические проявления хронического заболевания вен. В данном обзоре представлен механизм действия нового для Российской Федерации флеботропного препарата, представляющего собой комбинацию экстракта корневищ игольчатой колючей, гесперидина метилхалкона и аскорбиновой кислоты. Препарат обладает высоким уровнем доказательств клинической эффективности и безопасности для пациентов с различными формами хронических заболеваний вен. Исходя из уникальной особенности его механизмов действия оптимальными фокус-группами для его применения могут стать пациенты различных возрастных групп с начальными стадиями заболевания, в которых доминируют веноспецифические симптомы, и больные с хроническим венозным отеком.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, веноактивные препараты, экстракт игольчатой колючей, гесперидин метилхалкон, аскорбиновая кислота

Для цитирования: Богачев ВЮ, Болдин БВ, Комов КВ, Дженина ОВ. Фиксированные комбинации в фармакотерапии хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):44–51. <https://doi.org/10.21518/akh2024-042>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании «Пьер Фабр Медикамент» (Франция). Это никак не повлияло на результаты исследования и мнение авторов

Fixed-dose combinations in pharmacotherapy of chronic venous diseases

Vadim Yu. Bogachev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com

Boris V. Boldin¹, <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>, bvb195411@mail.ru

Konstantin V. Komov¹, <https://orcid.org/0009-0005-1238-2645>, komov@me.com

Olga V. Dzhenina², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, helgelman@mail.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

Chronic venous diseases are the most common vascular diseases of the lower extremities, negatively affecting all components of the quality of life in the modern society. Due to their high prevalence, the prevention and treatment of chronic venous diseases are one of the priorities of national healthcare systems in industrially developed countries. In recent years, numerous experimental and clinical studies have uncovered an important role of vascular inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of chronic venous diseases, which determine not only a wide range of vein-specific symptoms, but are also the main drivers of pathological remodelling of the vein wall and its valve apparatus, followed by the development of varicose syndrome and more severe chronic venous insufficiency. Modern knowledge

of the pathogenesis of chronic venous diseases enables us to identify several priority strategies aimed at managing the basic pathophysiological mechanisms of the development and progression of the disease. Pharmacotherapy with phlebotropic drugs is one of them. Some of these drugs are able to inhibit the vein-specific inflammation, improve the microcirculatory bed regulation, increase the vein tone and contractility and, as a result, have a positive effect on the clinical signs of chronic venous disease. This review presents the mechanism of action of a phlebotropic drug that is new to the Russian Federation. It is a combination of *Ruscus aculeatus* extract (*Ruscus* extract) with hesperidin methyl chalcone (HMC) and ascorbic acid. Studies showed a high level of evidence of clinical efficacy and safety of this drug for the treatment of patients with various forms of chronic venous diseases. Due to the unique features of its mechanisms of action, the optimal focus groups for its use may include patients of different age groups with early-stage disease, in which vein-specific symptoms predominate, and patients with chronic venous oedema.

Keywords: chronic venous diseases, chronic venous insufficiency, endothelial dysfunction, venoactive drugs, butcher's broom extract, hesperidin methyl chalcone, ascorbic acid

For citation: Bogachev VYu, Boldin VB, Komov KV, Dzhennina OV. Fixed-dose combinations in pharmacotherapy of chronic venous diseases. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(2):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2024-042>.

Conflict of interest: The article was prepared with support from Pierre Fabre Medicament (France). That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ), по данным различных эпидемиологических исследований, обнаруживают более чем у половины населения индустриально развитых стран. При этом в структуре ХЗВ доминируют начальные формы поражения венозной системы, в частности клинические классы C0s (флебопатии) и C1 (расширенные внутрикожные вены) по CEAP занимают до 70%, в то время как более тяжелые формы – C2 (варикозные вены), C3 (хронический венозный отек), C4 (трофические нарушения кожи), C5, 6 (зажившие и открытые трофические язвы) – встречаются значительно реже, в 25% и 5% соответственно [1–5]. Исходя из этих эпидемиологических данных, становится очевидным, что хирургическое вмешательство, направленное на устранение проявлений ХЗВ требуется лишь третьей части всех пациентов. В остальных случаях рассматривают различные варианты консервативной терапии, в том числе с использованием флеботропных препаратов. Справедливости ради, следует подчеркнуть, что показания к комбинированной консервативной терапии не ограничиваются только начальными стадиями ХЗВ, а распространяются и на более тяжелые формы заболевания. Дело в том, что консервативная терапия в режиме предоперационной подготовки позволяет снизить клинический класс CEAP, например, ликвидировать хронический венозный отек и перевести C3 в C2 или закрыть трофическую язву [6–8]. Очевидно, что понижение клинического класса ХЗВ благоприятно скажется на результатах хирургического вмешательства и темпах медико-социальной реабилитации пациента. Вот почему, когда ведущим современным трендом стало амбулаторное лечение пациентов со всеми формами и классами ХЗВ, пристальное внимание профессионалов приковано к регламентам консервативной терапии и их эволюции.

Основу консервативной терапии ХЗВ, наряду с устраняющей известные факторы риска коррекцией образа жизни, составляют компрессионная и фармакологическая терапия. Последняя представлена большим ассортиментом агентов природного и синтетического происхождения, объединяемых в группу флебопротекторов или веноактивных препаратов (ВАП) по признаку улучшения тока венозной крови и лимфы на уровне макро- и микроциркуляторного сосудистого русла [9–11].

В данной публикации мы хотели бы более подробно остановиться на новом для Российской Федерации флеботропном препарате Цикло 3 Форт (Цикло 3) (Пьер Фабр Медикамент, Франция; рег. удостоверение ЛП-№(003230)-(ПГ-RU)), состав которого (иглицы колючей корневидной экстракт (150 мг), гесперидин метилхалкон (150 мг) и аскорбиновая кислота (100 мг)) и будет определять его терапевтические эффекты.

КОМПОНЕНТЫ ФЛЕБОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ЦИКЛО 3 И МЕХАНИЗМ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Иглица колючая, или Иглица понтийская (лат. *Ruscus aculeatus*) – вечнозеленый многолетний полукустарник семейства Спаржевые (*Asparagaceae*), давно известный как лекарственное растение, экстракты различных частей которого издавна используют в народной медицине. Вместе с тем наибольшее количество активных веществ, определяющих основные терапевтические эффекты иглицы, содержится в ее корнях. В частности, в них обнаружены биофлавоноиды, сапонозиды и гетерозиды [12–14].

Сапонозиды (сапонины) обладают противовоспалительной и ангиопротективной активностью, снижают сосудистую проницаемость, стимулируют лимфатический дренаж, оказывая тем самым противоотечный эффект, повышают тонус гладкомышечных элементов сосудистой стенки, а также улучшают гемореологию.

Гетерозиды (гликозиды) оказывают кардиотоническое действие, тем самым улучшая возврат крови к сердцу, за счет позитивного влияния на механизм *vis a fronte*, способствуют оксигенации тканей, а также ускоряют реакцию между перекисью водорода, пероксидазой и аскорбиновой кислотой, превращая последнюю в дегидроаскорбиновую кислоту – ключевой фактор, обеспечивающий внутриклеточный энергетический метаболизм [15].

В современной классификации экстракт иглицы (ЭИ) относят к сапонинам. Это не совсем верно, т. к. его состав более сложен и включает в себя большое количество других биологически активных веществ, таких как сапонины (рускогенин, нейрорускогенин, русцин и рускозид), флавоноиды, стеролы (ситостерин, стигмастерин и кемпестерол), тирамин, кумарин, тритерпены, лигноцереновая и гликолевая кислота, а также бензофураны [16–20].

Экстракт иглицы в отношении ХЗВ демонстрирует разнонаправленные терапевтические эффекты, наиболее актуальные среди которых венотонизирующий, противовоспалительный и антиоксидантный [21]. Сужение просвета вены и уменьшение патологической венозной емкости под действием ЭИ связывают с повышением чувствительности $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -рецепторов в гладкомышечных элементах сосудистой стенки и стимуляцией высвобождения норадреналина в адренергическом синапсе [22, 23]. Относительно недавно было установлено, что ЭИ выступает в качестве агониста мускариновых рецепторов, экспрессируемых венозным эндотелием [24, 25]. В результате возникает спазм сосуда, увеличивается напряжение сдвига, блокируется лейкоцитарно-эндотелиальная воспалительная реакция и снижается высокомолекулярная проницаемость микроциркуляторного русла. Важно, что указанные вазомоторные эффекты ЭИ потенцирует гесперидин метилхалкон (ГМХ) [26].

ГМХ служит продуктом метилирования флаванона гесперицина, в большом количестве содержащегося в цитрусовых. Гесперидин и его дериваты часто включают в состав различных флеботропных препаратов, БАД и средств косметологии. В чистом виде гесперидин гидрофобен, и для перевода его в активную быстроусвояемую водорастворимую форму используют технологию метилирования, в результате которой и получают гесперидин метилхалкон [27]. Гесперидин и его метаболиты, в частности гесперитин, обладают выраженной противовоспалительной активностью за счет подавления ряда регулирующих механизмов, начиная с ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- κ B) и заканчивая прямым ингибированием циклооксигеназы

2-го типа – фермента, отвечающего за синтез простагландинов, оказывающих сосудорасширяющее действие и стимулирующих болевые С-ноцицепторы венозной стенки [28, 29]. При этом снижение уровня провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с концентрацией гесперетина в плазме крови [30, 31]. То есть можно утверждать, что гесперидин способен подавлять сосудистую воспалительную реакцию, сопровождающую патологическое ремоделирование венозной стенки. Триметил гесперидин халкон, входящий в состав препарата Цикло 3, оказывает различные флеботропные эффекты, среди которых наиболее актуальны повышение тонуса венозной стенки и снижение патологической проницаемости микроциркуляторного русла [32].

Наряду с ангиопротективными эффектами гесперидин и гесперетин обладают и другими терапевтическими свойствами. Так, гесперидин и его метаболиты стимулируют высвобождение нейропептидного гормона холецистокинина, подавляющего аппетит, ингибируют некоторые гены, участвующие в синтезе жировой ткани, уменьшают выработку адипокинов и других цитокинов, активирующих синтез жировых клеток и воспаление. Гесперидин дозозависимо ускоряет метаболизм липидов и жирных кислот, снижает уровень липопротеинов низкой и очень низкой плотности, значительно увеличивает уровень липопротеинов высокой плотности, подавляет развитие стеатоза печени, замедляет дифференцировку предшественников жировых клеток в адипоциты и стимулирует распад зрелых адипоцитов [33–36]. Очевидно, что указанные эффекты гесперицина могут быть полноценно реализованы у пациентов с ХЗВ, когда в качестве одного из факторов риска выступает избыточная масса тела.

Аскорбиновая кислота (АК), или витамин С – пожалуй, наиболее изученный и, можно сказать, легендарный компонент препарата Цикло 3. Впервые химически чистую аскорбиновую кислоту из красного перца и цитрусовых в 1928 г. выделил венгерско-американский химик Альберт Сент-Дьёрдьи – первооткрыватель флавоноидов, который в 1937 г. за цикл работ, посвященных биологическому окислению, получил Нобелевскую премию. В результате многочисленных экспериментов и клинических наблюдений Сент-Дьёрдьи и его последователи установили, что средняя суточная потребность в АК составляет 100 мг, т. е. ровно столько, сколько ее содержится в препарате Цикло 3 [37]¹.

В 1970 г. Лайнус Полинг, ставший к этому времени уже дважды нобелевским лауреатом, а также обладателем

¹The Nobel Prize. Albert Szent-Györgyi. Biographical. Available at: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1937/szent-gyorgyi-bio.html.

еще десятка самых престижных премий мира в области естественных наук, опубликовал в Докладах национальной академии США статью «Эволюция и потребность в аскорбиновой кислоте», в которой описал физиологические механизмы АК в человеческом организме, и прежде всего способность подавлять оксидативный стресс путем нейтрализации супероксидного радикала и защиты клеток от апоптоза [38–40]. Кроме этого, витамин С оказался необходим для синтеза и восстановления волокон полноценного коллагена – ключевого компонента соединительной ткани [41]. Следует подчеркнуть, что врожденный или приобретенный дефект коллагеновых волокон рассматривают в качестве одной из важных причин варикозной трансформации стенки вены [42]. Ну и, наряду с эффектами, перечисленными выше, АК оказывает системное иммуномодулирующее и капилляропротективное действие, что приносит очевидную пользу при трофических нарушениях кожи сосудистого генеза [43–45].

Данные о нейропротекторном действии аскорбиновой кислоты, профилактике преждевременного старения и возрастного снижения когнитивных способностей, на первый взгляд, не имеют прямого отношения к ХЗВ [46]. Вместе с тем, если вспомнить, что частота ХЗВ и их более тяжелых форм прогрессивно увеличивается в пожилом возрасте, то появляется еще одна целевая группа пациентов, для которых Цикло 3 может стать препаратом первого выбора [47].

Таким образом, Цикло 3 Форт представляет собой комбинированный препарат, уникальный состав которого позволяет эффективно воздействовать на различные патогенетические механизмы развития и прогрессирования ХЗВ и их осложнений.

● КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛО 3 ФОРТ

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных было продемонстрировано, что комбинация Цикло 3 оказывает стимулирующее действие не только на вены, но и на лимфатические сосуды, а также микроциркуляторное русло. Механизмы реализации этого эффекта включают вено- и веноулоспазм с ускорением тока крови, снижением венозной гипертензии, увеличением силы сдвига, приводящим к эндотелиопротекции и подавлению сосудистой воспалительной реакции. На уровне микроциркуляторного русла Цикло 3 ингибирует индуцированную патологическую проницаемость сосудов, подавляет раннюю фазу веноспецифического воспаления, угнетает экспрессию молекулы клеточной адгезии (ICAM-1), препятствуя роллингу и адгезии лейкоцитов к венозному эндотелию. Согласно последним

данным, все эти процессы контролируют мускариновые рецепторы эндотелия, их агонистом выступает экстракт иглицы, вазоконстрикторную активность которого повышает прогестерон [48, 49].

Наряду с венозным возвратом Цикло 3 улучшает лимфатический дренаж за счет сужения лимфатических капилляров и коллекторов с усилением их перистальтической активности [50].

Цикло 3 подавляет индуцированную гипоксией активацию эндотелиальных клеток, препятствует снижению уровня внутриклеточного АТФ и уменьшает индуцированную различными агентами патологическую проницаемость капилляров щечных мешков у хомяков [51].

Очевидно, что для реальной практики наибольший интерес представляют клинические результаты применения Цикло 3 Форт в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализа. И, забегая вперед, хочется отметить, что разочарований здесь не будет.

Так, недавний систематический обзор и метаанализ 10 РКИ, включающих 719 пациентов с ХЗВ С2–С5 клинических классов CEAP, выявил очевидное преимущество Цикло 3 Форт над плацебо по снижению выраженности и частоты как субъективных веноспецифических симптомов (боль, чувство тяжести и усталости в икрах, ощущение отека, отек, судороги, парестезии), так и объема голени [52].

Как правило, в классических клинических исследованиях многокомпонентного препарата рассматривается его эффективность в целом. В то же время относительно Цикло 3 есть одно плацебо-контролируемое РКИ с 148 пациентами, страдающими ХЗВ С3 клинического класса по CEAP, в основной группе был использован сухой очищенный рускогенин (основной компонент экстракта иглицы) в капсулах по 4,5 мг, принимаемых 2 раза в сут. в течение 12 нед. Первичной конечной точкой данного исследования было уменьшение объема стопы и голеностопного сустава, а вторичной – изменение окружности голени с динамикой веноспецифических симптомов и качества жизни. У пациентов, принимавших рускогенин, было зафиксировано значимое уменьшение отека голени, коррелирующее с положительной динамикой веноспецифических жалоб как на 8, так и на 12-й нед. наблюдения. В то же время в группе плацебо значимых изменений по всем оцениваемым параметрам отмечено не было. Частота нежелательных побочных явлений не имела статистически достоверных различий в основной и контрольной группах [52].

В открытом исследовании раздельное применение сухого экстракта иглицы и ГМХ привело к сокращению калибра вены на 50% и 40% соответственно,

что позволяет сделать вывод о возможной интеграции веноконстрикторных эффектов этих компонентов в составе препарата Цикло 3, что подтверждает сужение магистральных вен нижних конечностей и ускорение кровотока по ним, обнаруженное при УЗИ [52].

Еще в одном плацебо-контролируемом РКИ у пациентов с ХЗВ, которые принимали Цикло 3, окклюзионная плетизмография зафиксировала уменьшение патологической венозной емкости и нормализацию дренажа мышечных вен. В то же время у больных контрольной группы эти показатели остались без изменений. Кроме этого, оказалось, что Цикло 3 повышал устойчивость тонуса венозной стенки к повышению температуры окружающей среды [53].

В другом проспективном исследовании у 124 пациентов с ХЗВ прием Цикло 3 в течение 8 нед. позволил значительно уменьшить выраженность проявлений ХЗВ, включая отек голени. У этих же пациентов при капилляроскопии отмечено сокращение объема венозного отдела микроциркуляторного русла, сужение эфферентной петли капилляра, уменьшение перикапиллярного отека и количества патологических мегакапилляров [54].

Кроме пациентов с ХЗВ, статистически значимое уменьшение венозной емкости и объема мягких тканей на фоне приема Цикло 3 было отмечено и у здоровых людей [55].

Большой интерес представляет эффективность флеботропных препаратов у женщин, которые традиционно составляют большинство пациентов с ХЗВ и имеют большие факторы риска этой патологии, такие как циклические колебания гормонального фона, частое использование препаратов женских половых гормонов, беременность и роды. Цикло 3, назначенный 65 небеременным женщинам с ХЗВ C2s и C3s клинических классов по CEAP привел к значимому улучшению показателей фотоплетизмографии, которое коррелировало с уменьшением веноспецифических симптомов и отека голени [53, 56].

Что касается реальной клинической практики, то в мультицентровом исследовании, проведенном в Латинской Америке, было продемонстрировано, что прием Цикло 3 значительно снижает тяжесть основных симптомов и синдромов у пациентов с ХЗВ C0–C3 клинических классов по CEAP. Важность этих данных определяется тем фактом, что в силу климатических условий и психологических особенностей пациентов в странах Латинской Америки использование компрессионного трикотажа крайне непопулярно [57].

Оценивая различные флеботропные препараты, всегда возникает вопрос об их сравнительной эффективности. Так, в 1999 г. было проведено сравнение Цикло 3 и гидроксипрохлорида у пациентов с хронической

лимфовенозной недостаточностью. В этом исследовании ведущие симптомы флеболимфедемы, включающие чувство тяжести, усталость, боль и отек голени, оценивали на исходном уровне и после 30, 60 и 90 дней лечения. В обеих группах отмечено уменьшение веноспецифических симптомов, в то время как отек через 90 дней регрессировал только на фоне приема Цикло 3 [58].

Важным, и чрезвычайно интересным представляется исследование, включающее 100 пациентов с ХЗВ, предъявляющих жалобы на чувство тяжести, судороги и отеки в икрах, дискомфорт в груди и малом тазу. Больные были рандомизированы на две равные группы, в одной из которых был назначен Цикло 3, а в другой – микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ). Динамику жалоб проводили через 15 и 60 дней после начала лечения. В результате у пациентов обеих групп было зафиксировано эквивалентно значимое уменьшение всех оцениваемых симптомов, включая отек голени. Тем не менее у пациентов, получавших Цикло 3, положительная динамика развивалась быстрее [48, 59].

Известно, что большое количество пациентов пожилого возраста с ХЗВ в качестве неблагоприятного коморбидного фона имеют сахарный диабет 2-го типа. Именно у этой категории больных Цикло 3 не только обеспечил снижение частоты и тяжести веноспецифических симптомов, но и продемонстрировал выраженный капилляропротективный эффект [13, 26, 60].

Ну и наконец, нельзя обойти вниманием несколько, хоть и не больших, но весьма актуальных исследований, в которых Цикло 3 показал хороший эффект при вторичной лимфедеме [61].

Как известно, метаанализ служит верхушкой иерархической пирамиды доказанности клинических эффектов фармакологических препаратов.

В одном из первых метаанализов, посвященных Цикло 3, были проанализированы результаты 20 плацебо-контролируемых двойных слепых РКИ и 5 сравнительных РКИ, которые в общей сложности включили 10 246 пациентов с ХЗВ. Применение Цикло 3 способствовало более быстрому уменьшению веноспецифических симптомов и отека голени и превосходило по эффективности как плацебо, так и препараты сравнения [62].

В 2017 г. в журнале *International Angiology* был опубликован систематический обзор и метаанализ 10 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, включающих 719 пациентов с симптомами ХЗВ. В рамках этой работы был проведен отдельный анализ влияния на хронический венозный отек Цикло 3 Форт, который по уменьшению объема голени статистически значимо превзошел плацебо. Также было продемонстрировано значимое

преимущество Цикло 3 над плацебо в отношении традиционных веноспецифических симптомов, таких как боль и чувство тяжести в икрах, повышенная усталость и ощущение отека, судороги, зуд и парестезии. Авторы этого метаанализа пришли к однозначному выводу, что, опираясь на имеющиеся доказательства высокого качества, Цикло 3 Форт демонстрирует высокую эффективность и безопасность при лечении хронического венозного отека и других веноспецифических симптомов у пациентов с ХЗВ [52].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подытоживая основную, но далеко не полную информацию, приведенную в данном обзоре: препарат Цикло 3 Форт обладает высоким уровнем доказательств клинической эффективности и безопасности для пациентов с различными формами ХЗВ. Исходя из уникальной

особенности механизмов действия Цикло 3 оптимальными фокус-группами для его применения могут стать пациенты различных возрастных групп с начальными стадиями заболевания, в которых доминируют веноспецифические симптомы, и больные с хроническим венозным отеком, а также те, кто в качестве факторов риска имеет избыточную массу тела, а в виде коморбидного фона – сахарный диабет 2-го типа.

Очевидно, что появление препарата Цикло 3 Форт в Российской Федерации позволит расширить возможности в лечении социально значимых хронических заболеваний вен, а также откроет перспективы для дальнейших исследований в ангиологической и флебологической практике.

Поступила / Received 11.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2024

Принята в печать / Accepted 20.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175–184. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.05.015>.
2. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2012N02A0105&acquista=1>.
3. Wrona M, Jockel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):360–367. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.013>
4. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG, Evans CJ. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.008>.
5. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg.* 2021;274(6):971–976. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004631>.
6. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD003229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229>.
7. Mazzaccaro D, Muzzarelli L, Modafferi A, Righini PC, Settembrini AM, Nano G. Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study. *Int Angiol.* 2018;37(1):79–84. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03875-5>.
8. Mansilha A, Sousa J. Benefits of venoactive drug therapy in surgical or endovenous treatment for varicose veins: a systematic review. *Int Angiol.* 2019;38(4):291–298. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04216-0>.
9. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B 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. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>.
10. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184–267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>.
11. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(1):101670. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.08.011>.
12. Masullo M, Pizzi C, Piacente S. Ruscus Genus: A Rich Source of Bioactive Steroidal Saponins. *Planta Med.* 2016;82(18):1513–1524. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119728>.
13. Rodrigues JPB, Fernandes Á, Dias MI, Pereira C, Pires TCSP, Calhella RC et al. Phenolic Compounds and Bioactive Properties of *Ruscus aculeatus* L. (Asparagaceae): The Pharmacological Potential of an Underexploited Subshrub. *Molecules.* 2021;26(7):1882. <https://doi.org/10.3390/molecules26071882>.
14. Niu SL, Hao JH, Xu JY, Guan Q, Zhou ZC, Lv TM, Sun YT. Aculebiphenyl A–B, new biphenyl derivatives from *Ruscus aculeatus*. *J Asian Nat Prod Res.* 2023;25(11):1076–1084. <https://doi.org/10.1080/10286020.2023.2254702>.
15. Redman DA. *Ruscus aculeatus* (butcher's broom) as a potential treatment for orthostatic hypotension, with a case report. *J Altern Complement Med.* 2000;6(6):539–549. <https://doi.org/10.1089/acm.2000.6.539>.
16. Dunouau C, Bellé R, Oulad-Ali A, Anton R, David B. Triterpenes and sterols from *Ruscus aculeatus*. *Planta Med.* 1996;62(2):189–190. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957858>.
17. de Combarieu E, Falzoni M, Fuzzati N, Gattesco F, Giori A, Lovati M, Pace R. Identification of *Ruscus* steroidal saponins by HPLC-MS analysis. *Fitoterapia.* 2002;73(7–8):583–596. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(02\)00220-4](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00220-4).
18. Mimaki Y, Kuroda M, Kameyama A, Yokosuka A, Sashida Y. Aculeoside B, a new bisdesmosidic spirostanol saponin from the underground parts of *Ruscus aculeatus*. *J Nat Prod.* 1998;61(10):1279–1282. <https://doi.org/10.1021/np9704563>.
19. De Marino S, Festa C, Zollo F, Iorizzi M. Novel steroidal components from the underground parts of *Ruscus aculeatus* L. *Molecules.* 2012;17(12):14002–14014. <https://doi.org/10.3390/molecules171214002>.

20. Шайдаков ЕВ, Росуховский ДА. Эффективность комбинации экстракта иголки, гесперидина и витамина С в лечении хронических заболеваний вен. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(2):82–91. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021208>.
Shaidakov EV, Rosukhovskiy DA. Efficacy of combination of needle extract, hesperidin and vitamin C in treatment of chronic venous diseases. *Angiology and Vascular Surgery*. 2021;27(2):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021208>.
21. Jawien A, Bouskela E, Allaert FA, Nicolaides AN. The place of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone, and vitamin C in the management of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2017;36(1):31–41. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.16.03788-3>.
22. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Effects of Ruscus extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22(2):221–224. <https://doi.org/10.1097/00005344-199308000-00008>.
23. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by Ruscus extract on hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24(1):165–170. <https://doi.org/10.1097/00005344-199407000-00025>.
24. Rauly-Lestienne I, Heusler P, Cussac D, Lantoine-Adam F, de Almeida Cyrino FZG, Bouskela E. Contribution of muscarinic receptors to *in vitro* and *in vivo* effects of Ruscus extract. *Microvasc Res*. 2017;114:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.05.005>.
25. de Souza MDGC, Cyrino FZGA, Sicuro FL, Bouskela E. Effects of Ruscus extract on muscarinic receptors: Is there a role for endothelium derived relaxing factors on macromolecular permeability protection and microvascular diameter changes? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77(4):443–459. <https://doi.org/10.3233/CH-201019>.
26. Allaert FA. Combination of Ruscus aculeatus extract, hesperidin methyl chalcone and ascorbic acid: a comprehensive review of their pharmacological and clinical effects and of the pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2016;35(2):111–116. Available at: https://www.researchgate.net/publication/303027751_Combination_of_Ruscus_aculeatus_extract_hesperidin_methyl_chalcone_and_ascorbic_acid_A_comprehensive_review_of_their_pharmacological_and_clinical_effects_and_of_the_pathophysiology_of_chronic_venous_d.
27. Wang Y, Liu B, Ma Y, Wang C, Ma H, Geng S. Oil/water interface behavior of hesperidin methylchalcone and its application in nano-emulsions. *Food Chem*. 2024;463(Pt 2):141235. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141235>.
28. Zhang J, Song N, Liu Y, Guo J. Platycodin D Inhibits β -Amyloid-Induced Inflammation and Oxidative Stress in BV-2 Cells Via Suppressing TLR4/NF- κ B Signaling Pathway and Activating Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Neurochem Res*. 2021;46(3):638–647. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03198-6>.
29. Jafni S, Sathya S, Arunkumar M, Kiruthiga C, Jeyakumar M, Muruges E, Devi KP. Hesperidin Methyl Chalcone reduces extracellular A β peptide aggregation and fibrillation and also protects Neuro 2a cells from A β ₍₂₅₋₃₅₎ induced neuronal dysfunction. *Bioorg Med Chem*. 2023;96:117536. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117536>.
30. Pinho-Ribeiro FA, Hohmann MS, Borghi SM, Zarpelon AC, Guazelli CF, Manchope MF et al. Protective effects of the flavonoid hesperidin methyl chalcone in inflammation and pain in mice: role of TRPV1, oxidative stress, cytokines and NF- κ B. *Chem Biol Interact*. 2015;228:88–99. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.01.011>.
31. Man MQ, Yang B, Elias PM. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:2676307. <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>.
32. Kakkos SK, Bouskela E, Jawien A, Nicolaides AN. New data on chronic venous disease: a new place for Cyclo 3[®] Fort. *Int Angiol*. 2018;37(1):85–92. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03935-9>.
33. Kim HY, Park M, Kim K, Lee YM, Rhyu MR. Hesperetin Stimulates Cholecystokinin Secretion in Enteroendocrine STC-1 Cells. *Biomol Ther*. 2013;21(2):121–125. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.077>.
34. Xiong H, Wang J, Ran Q, Lou G, Peng C, Gan Q et al. Hesperidin: A Therapeutic Agent For Obesity. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3855–3866. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S227499>.
35. Morshedzadeh N, Ramezani Ahmadi A, Behrouz V, Mir E. A narrative review on the role of hesperidin on metabolic parameters, liver enzymes, and inflammatory markers in nonalcoholic fatty liver disease. *Food Sci Nutr*. 2023;11(12):7523–7533. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3729>.
36. Taheri A, Mobaser SE, Golpour P, Nourbakhsh M, Tavakoli-Yaraki M, Yarahmadi S, Nourbakhsh M. Hesperetin attenuates the expression of markers of adipose tissue fibrosis in pre-adipocytes. *BMC Complement Med Ther*. 2023;23(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04152-z>.
37. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. 2014;5(1):16–18. <https://doi.org/10.3945/an.113.005157>.
38. Hemilä H. Vitamin C supplementation and the common cold—was Linus Pauling right or wrong? *Int J Vitam Nutr Res*. 1997;67(5):329–335. Available at: https://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/H/HH_1997_IJVN.pdf.
39. Carr AC, Lykkesfeldt J. Vitamin C: From Bench to Bedside. *Nutrients*. 2021;13(4):1102. <https://doi.org/10.3390/nu13041102>.
40. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis*. 2016;22(6):463–493. <https://doi.org/10.1111/odi.12446>.
41. Gref R, Deloménie C, Maksimenko A, Gouadon E, Percoco G, Laté E et al. Vitamin C-squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Sci Rep*. 2020;10(1):16883. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72704-1>.
42. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commanche C, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis. *Angiology*. 2003;54 (Suppl. 1):S13–S18. <https://doi.org/10.1177/0003319703054001S03>.
43. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA*. 1999;281(15):1415–1423. <https://doi.org/10.1001/jama.281.15.1415>.
44. Sauberlich HE. Pharmacology of vitamin C. *Annu Rev Nutr*. 1994;14:371–391. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.14.070194.002103>.
45. Tu Z, Yang J, Fan C. The role of different nutrients in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1393378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1393378>.
46. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kieczykowska M, Musik I, Kurzepa J. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients*. 2017;9(7):659. <https://doi.org/10.3390/nu9070659>.
47. Mayrovitz HN, Aoki KC, Colon J. Chronic Venous Insufficiency With Emphasis on the Geriatric Population. *Cureus*. 2023;15(6):e40687. <https://doi.org/10.7759/cureus.40687>.
48. de Almeida Cyrino FZG, Balthazar DS, Sicuro FL, Bouskela E. Effects of venotonic drugs on the microcirculation: Comparison between Ruscus extract and micronized diosmine. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(4):371–382. <https://doi.org/10.3233/CH-170281>.
49. Dai Y, Zhou Q, Liu Y, Chen X, Li F, Yu B et al. Ruscogenin Alleviates Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism Induced by Inferior Vena Cava Stenosis Inhibiting MEK/ERK/Egr-1/TF Signaling Pathway in Mice. *Curr Pharm Des*. 2022;28(24):2001–2009. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220526120515>.
50. Monjotin N, Tenca G. Lymphotonic activity of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone and vitamin C in human lymphatic smooth muscle cells. *Microvasc Res*. 2022;139:104274. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104274>.
51. Bouskela E, Cyrino FZ, Bougaret S. Effects of Cyclo 3 Fort on microvascular reactivity and the venoarteriolar reflex in diabetic hamsters. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1997;17(5):351–356. Available at: <https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/clin044>.
52. Kakkos SK, Allaert FA. Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort[®], on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2017;36(2):93–106. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03815-9>.

53. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M, Renaudin JM, Clavel T, Escourrou P. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort). *Int Angiol.* 2011;30(3):272–277. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2011N03A0272>.
54. Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Llamas Macías FJ, Navarro Ceja VH, Mendoza Cisneros SA, Martínez Macías CG. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. *Int Angiol.* 2007;26(4):378–384. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091707/>.
55. Urbanek T The clinical efficacy of *Ruscus Aesculatus* extract: is there enough evidence to update the pharmacotherapy guidelines for chronic venous disease? *Phlebol Rev.* 2017;25(1):75–80. <https://doi.org/10.5114/pr.2017.70594>.
56. Хрыщанович ВЯ, Роговой НА, Скобелева НЯ, Красько ОВ. Эффективность компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных. *Амбулаторная хирургия.* 2023;20(1):94–104. <https://doi.org/10.21518/akh2022-007>.
Khryshchanovich VY, Rogovoy NA, Skobeleva NY, Krasko OV. Efficacy of compression and phlebotropic therapy varicose veins in pregnant women. *Ambulatornaya Khirurgiya.* 2023;20(1):94–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2022-007>.
57. Guex JJ, Avril L, Enrici E, Enriquez E, Lis C, Taïeb C. Quality of life improvement in Latin American patients suffering from chronic venous disorder using a combination of *Ruscus aculeatus* and hesperidin methyl-chalcone and ascorbic acid (quality study). *Int Angiol.* 2010;29(6):525–532. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2010N06A0525>.
58. Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. An open-label, randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of Cyclo 3 Fort® versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *Angiology.* 2000;51(7):535–544. <https://doi.org/10.1177/000331970005100702>.
59. Monteil Seurin J. Insuffisance veino lymphatique: étude comparative de Cyclo 3 Fort® versus diosmine micronisée. *C R Ther Pharmacol Clin.* 1993;109:3–7. Available at: <https://typeset.io/papers/insuffisance-veino-lymphatique-etude-comparative-cyclo-3-5f42h1qnq4>.
60. Bihari I, Guex JJ, Jawien A, Szolnoky G. Clinical Perspectives and Management of Edema in Chronic Venous Disease-What about *Ruscus*? *Medicines.* 2022;9(8):41. <https://doi.org/10.3390/medicines9080041>.
61. Cluzan RV, Alliot F, Ghabboun S, Pascot M. Treatment of secondary lymphedema of the upper limb with CYCLO 3 FORT. *Lymphology.* 1996;29(1):29–35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8721977/>.
62. Gianesini S, Obi A, Onida S, Baccellieri D, Bissacco D, Borsuk D et al. Global guidelines trends and controversies in lower limb venous and lymphatic disease: Narrative literature revision and experts' opinions following the vWINTER international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23-25 January 2019. *Phlebology.* 2019;34(1 Suppl.):4–66. <https://doi.org/10.1177/0268355519870690>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.Ю. Богачев**

Написание текста – **О.В. Дженина**

Сбор и обработка материала – **Б.В. Болдин**

Обзор литературы – **К.В. Комов**

Анализ материала – **Б.В. Болдин, К.В. Комов**

Редактирование – **В.Ю. Богачев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.Ю. Богачев, О.В. Дженина, Б.В. Болдин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vadim Yu. Bogachev**

Text development – **Olga V. Dzhénina**

Collection and processing of material – **Boris V. Boldin**

Literature review – **Konstantin V. Komov**

Material analysis – **Boris V. Boldin, Konstantin V. Komov**

Editing – **Vadim Yu. Bogachev**

Approval of the final version of the article – **Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhénina, Boris V. Boldin**

Информация об авторах:

Богачев Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; хирург-флеболог, 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

Комов Константин Витальевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью, кафедра факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; komov@me.com

Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-флеболог, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; helgelman@mail.ru

Information about the authors:

Vadim Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Surgeon-Phlebologist, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; vadim.bogachev63@gmail.com

Boris V. Boldin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; bvb195411@mail.ru

Konstantin V. Komov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Academic Department, Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; komov@me.com

Olga V. Dzhénina, Cand. Sci. (Med.), Phlebologist, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; helgelman@mail.ru