https://doi.org/10.21518/akh2025-016

BY-NC-ND

Обзорная статья / Review article

Роль препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции в лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей

Э.А. Щеглов[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0746-7290, ernestsheglov@gmail.com
Н.Н. Алонцева[2], https://orcid.org/0000-0002-6572-4793, nnalontsevabsmp@gmail.com
[1] Петрозаводский государственный университет; 185035, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33
[2] Республиканская больница скорой и экстренной медицинской помощи; 185031, Россия, Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40

Резюме

Хронические заболевания вен нижних конечностей, в т. ч. варикозная болезнь, являются одной из самых распространенных патологий современного общества, которой подвержены до 73% женщин и до 56% мужчин. Несмотря на значительные успехи хирургического лечения, роль консервативной терапии в лечении этого заболевания не уменьшается. Основной группой препаратов, применяемых при консервативном лечении венозной патологии, являются т. н. флеботропные лекарственные препараты, представляющие собой достаточно разнородную группу медикаментов как естественного, так и синтетического происхождения. Одно из ведущих мест среди флеботропных лекарственных препаратов занимает микронизированная очищенная флавоноидная фракция, представляющая собой веноактивный препарат, состоящий из диосмина 900 мг и флавоноидов в пересчете на гесперидин 100 мг. Эффективность микронизированной очищенной флавоноидной фракции в отношении венозных симптомов, в т. ч. боли, тяжести, отеков, трофических расстройств и др., была продемонстрирована во многих исследованиях. При использовании микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ) заживление трофических язв венозного происхождения происходило быстрее и с большей частотой, чем в группе контроля без препарата. Применение препарата было эффективно у пациентов, получавших инвазивное лечение варикозной болезни – как склеротерапию, так и открытые и эндоваскулярные вмешательства. Также препарат хорошо зарекомендовал себя у пациентов с различными коморбидными расстройствами, например флебогонартрозом. Существует значительный массив данных, демонстрирующий эффективность МОФФ при варикозном расширении вен таза. В настоящее время, помимо оригинального препарата, на рынке представлены четыре дженерика, на которые, согласно существующей точке зрения, нельзя переносить эффекты, доказанные при исследовании оригинального препарата. Однако препарат Детравенол в сравнительном исследовании продемонстрировал одинаковую с оригинальным препаратом эффективность и профиль безопасности препарата. Это дает нашим пациентам возможность выбирать между оригинальным и воспроизведенным препаратом.

Ключевые слова: варикозная болезнь, хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, консервативное лечение, МОФФ, Детравенол

Для цитирования: Щеглов ЭА, Алонцева НН. Роль препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции в лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2025;22(1):59–69. https://doi.org/10.21518/akh2025-016.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of the micronized purified flavonoid fraction drug in lower extremities chronic vein diseases treatment

Ernest A. Shcheglov[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0746-7290, ernestsheglov@gmail.com
Natalia N Alontseva[2], https://orcid.org/0000-0002-6572-4793, nnalontsevabsmp@gmail.com
[1] Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185035, Russia
[2] Republican Hospital of Emergency and Emergency Medical Care; 40, Kirov St., Petrozavodsk, 185031, Russia

Abstract

Chronic venous diseases of thelower extremities, including varicose veins, are one of the most common pathologies in modern society, affecting up to 73% of women and up to 56% of men. Despite significant advances in surgical treatment, the role of conservative therapy in the treatment of this disease does not diminish. The main group of drugs used in the conservative treatment of venous pathology are the so-called phlebotropic drugs, which are a fairly diverse group of medications of both natural and synthetic origin. One of theleading places among phlebotropic drugs is occupied by micronized purified flavonoid fraction, which is a venoactive drug consisting of diosmin 900 mg and flavonoids, in terms of hesperidin 100 mg. The effectiveness of micronized purified flavonoid fraction in relation to venous symptoms, including pain, heaviness, edema, trophic disorders and others has been demonstrated in many studies. When using MPFF, venous trophic ulcers healed

© Щеглов ЭА, Алонцева НН, 2025

faster and more frequently than in the control group without the drug. The drug was effective in patients who received invasive treatment for varicose veins, both sclerotherapy and open and endovascular interventions. The drug also proved itself in patients with various comorbid disorders, such as phlebogonarthrosis. There is a significant amount of data demonstrating the effectiveness of MPFF in pelvic varicose veins. Currently, in addition to the original drug, there are 4 generics on the market, to which, according to the current point of view, the effects proven in the study of the original drug cannot be transferred. However, the drug Detravenol in a comparative study demonstrated the same efficacy and safety profile as the original drug. This gives our patients the opportunity to choose between the original and the reproduced drug.

Keywords: varicose veins, chronic vein diseases, chronic venous insufficiency, pharmacology treatment, MPFF, Detravenol

For citation: Shcheglov EA, Alontseva NN. The role of the micronized purified flavonoid fraction drug in lower extremities chronic vein diseases treatment. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2025;22(1):59–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/akh2025-016.

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

ВВЕДЕНИЕ

Варикозная болезнь является одним из наиболее широко распространенных заболеваний человечества в настоящее время. По данным ранних исследований, частота распространенности варикозной болезни (ВБ) колеблется в достаточно широких пределах, от менее 1 до 73% у женщин и от 2 до 56% у мужчин, частота же хронической венозной недостаточности (ХВН) также находится в весьма широких пределах от менее 1 до 40% у женщин и от менее 1 до 17% у мужчин [1]. Приводятся различные объяснения такого колебания распространенности заболеваний: так, указывается на значительно большую их распространенность в развитых странах, чем в развивающихся. Например, приводятся данные о том, что ВБ в 5 раз чаще встречается у работниц легкой промышленности Великобритании, чем в Египте [2].

Одним из самых представительных по числу исследованных пациентов эпидемиологических исследований хронических заболеваний вен (ХЗВ) стала программа Vein Consult, которая включила более 91 545 пациентов, в программе приняли участие 6 232 врача [3]. Согласно опубликованным результатам ХЗВ были выявлены у 83,6% больных, которые были классифицированы согласно CEAP. Класс C0 был выявлен у 19,7% принявших участие в исследовании, в 63,9% имелся класс C1-C6.

В России одним из эпидемиологических исследований последних лет явилось опубликованное в 2017 г. эпидемиологическое исследование одного из регионов Центральной России, которое включало в себя анализ данных 703 пациентов [4]. ХЗВ были выявлены у 487 (69,3%) из них. При распределении по классам CEAP класс C2 был выявлен у 150 (21,3% обследованных, 30,8% пациентов с венозной патологией), класс C3-C6 – у 58 (8,2%/11,9%).

Представление о патогенезе варикозной болезни претерпело значительные изменения за последнее столетие. Выдвигались различные предположения, среди которых широко были распространены теория «пульсионных дивертикулов» [5], теория наследственной слабости системы соединительной ткани [6], нейротрофическая теория [7], теория артериовенозных анастомозов [8], гормональная теория [9], теория наследственной предрасположенности [10, 11], гемодинамическая теория [12]. Одной из ведущих на настоящий момент считается теория о роли эндотелиальной дисфункции в возникновении варикозной болезни [13].

ФЛЕБОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Несмотря на развитие хирургических методик, появление современных малоинвазивных технологий, технологий «стационара одного дня», которые позволяют добиться хорошего и отличного результата, роль консервативной терапии в лечении патологии вен вообще и варикозной болезни в частности не снижается. Практически все без исключения хирурги, флебологи используют в своей повседневной практике и компрессионные изделия, и флеботропные лекарственные препараты в послеоперационном периоде, а также в случае отказа от операции по любым причинам. Кроме того, флеботропные лекарственные препараты играют важную роль в лечении сочетанной патологии, например флебогонартроза, когда их применение приводит не только к уменьшению проявлений хронической венозной недостаточности, но и к улучшению течения сочетанной суставной патологии [14].

В группу препаратов, которые получили название «флеботропные лекарственные препараты», в настоящее время объединяют несколько классов как синтетических веществ, так и продуктов переработки растительного сырья. Они обладают целым спектром лечебных эффектов, воздействуя на разные звенья патогенеза ХВН. Отдельно хотелось бы выделить группу препаратов, содержащих в своем составе очищенную микронизированную флавоноидную фракцию (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин) (МОФФ), в связи как с наличием хорошей доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, так и с многообразием клинических эффектов в отношении симптомов ХВН. Последнее было очень информативно продемонстрировано в ранней версии Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХЗВ,

опубликованной в 2013 г. (*табл. 1*) [15, 16]. Среди всех 11 основных клинических эффектов применения флеботропных лекарственных препаратов (ФЛП) МОФФ указана во всех случаях.

МИКРОНИЗИРОВАННАЯ ОЧИЩЕННАЯ ФЛАВОНОИДНАЯ ФРАКЦИЯ

Эффективность МОФФ в отношении венозных симптомов была также указана в рекомендациях Европейского общества сосудистых хирургов 2022 г. МОФФ продемонстрировала эффективность в устранении таких симптомов, как боль, чувство тяжести, чувство отечности, судороги, парестезия, отек [17]. Следует, однако, отметить, что, по данным этих рекомендаций, МОФ уступает экстракту иглицы в плане устранения чувства усталости нижних конечностей, а кальцию добезилату в плане устранения чувства усталости нижних конечностей и зуда, но превосходит последний в устранении чувства отечности. Также МОФФ доказала эффективность в устранении функционального дискомфорта, улучшении качества жизни и уменьшении окружности в области лодыжки [18].

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция представляет собой веноактивный препарат, состоящий из диосмина 900 мг (90%) и флавоноидов в пересчете на гесперидин 100 мг (10%). Действие МОФФ, направленное на уменьшение степени ремоделирования вены и поддержание постоянства диаметра венозного сосуда, в т. ч. и на уровне микроциркуляторного русла, реализуется благодаря повышению количества высвобождаемого норадреналина с последующим пролонгированием его действия [16].

К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований, доказывающих эффективность МОФФ при различных симптомах хронических заболеваний вен.

Исследование RELIEF, опубликованное в 2002 г. [19], включало в себя 5 052 пациента классов C2-C4 по CEAP. В исследовании оценивали выраженность болевого синдрома, чувства тяжести и отека, судороги в нижних конечностях. Отек конечности исследовался с помощью Leg-O-Meter. Было доказано достоверное уменьшение симптомов и признаков при лечении МОФФ. На основании данного исследования была сформулирована рекомендация о целесообразности применения ФЛП, в т. ч. МОФФ, при лечении ХЗВ с классом рекомендаций IIaA [20, 21].

Метаанализ 5 РКИ, опубликованный в 2005 г., доказал эффективность МОФФ при лечении пациентов с трофическими язвами. По данным метаанализа, через 6 мес. вероятность заживления язв была на 32% выше у пациентов, получавших МПФФ в качестве дополнительного лечения по сравнению с только традиционной терапией [22]. Полученные данные легли в основу рекомендаций Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS) 2015 г. по включению МОФФ в качестве терапевтической опции при лечении трофических язв венозного происхождения с классом рекомендаций IIaA [20].

В 2020 г. был опубликован обновленный Кохрейновский обзор Phlebotonics for venous insufficiency [23]. В обзоре указано, что ФЛП немного уменьшают отеки голеней по сравнению с плацебо, практически не влияют на качество жизни, оказывают незначительное влияние или не влияют на заживление трофических язв, кроме того, ФЛП незначительно увеличивают количество побочных эффектов, среди которых наиболее часто отмечены желудочно-кишечные расстройства. Однако следует упомянуть, что в данном обзоре были проанализированы данные, полученные только при применении препаратов, содержащих

Таблица 1. Распределение флеботропных лекарственных препаратов в зависимости от оказываемого ими клинического эффекта
Table 1. Distribution of phlebotropic drugs according to their clinical effect

Эффект	Флеботропный лекарственный препарат
Противоотечный и капилляропротективный	Все флебопротекторы
Анальгетический (венозная боль)	МОФФ, экстракт красных листьев винограда
Венотонизирующий	Все флебопротекторы
Лимфотропный	МОФФ, экстракт иглицы
Реологический	МОФФ, троксерутин, рутин
Профибринолитический	МОФФ, троксерутин, диосмины
Противовоспалительный	МОФФ, экстракт гинкго двудольного, диосмины
Подавление лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии	МОФФ
Протекция венозных клапанов	МОФФ
Протекция венозной стенки	МОФФ, олигомеры, экстракт гинкго двудольного, ГЭР
Ингибирование PGE2	МОФФ

МОФФ – микронизированная очищенная фракция флавоноидов.

рутозид, пикногенол (экстракт французской приморской сосны), диосмин, гидросмин, азиатскую центеллу, кальция добезилат и другие синтетические препараты. Важно понимать, что МОФФ, так же как экстракт иглицы и эсцин, не были включены в данный обзор, поэтому данные об отсутствии влияния или незначительном влиянии на течение патологического процесса не могут быть распространены на МОФФ.

Представляет значительный интерес информация, опубликованная в статье группы авторов во главе с В.Ю. Богачевым [24], посвященная продолжительности приема флеботропных лекарственных препаратов, в т. ч. МОФФ, при различных классах ХЗВ. Применение препарата у пациентов класса C0S-C1S по CEAP можно ограничить 2–3 мес., у больных класса C2S срок приема препарата должен составлять 4–6 мес., однако он может быть сокращен по решению лечащего врача при более раннем достижении клинического эффекта. При развитии у больного хронического венозного отека применение МОФФ может быть эффективно даже при использовании препарата в режиме монотерапии, что было доказано в рамках наблюдательной программы VAP-PRO-C3 [24–26]. У пациентов с хроническим венозным отеком длительность применения МОФФ должна составлять от 3 до 6 мес. При развитии у пациента признаков трофических расстройств класса C4 по CEAP продолжительность терапии ФЛП увеличивается, как это было продемонстрировано в исследовании VAP-PRO-C4 [27]. В такой ситуации курс терапии должен продлеваться с проведением периодической оценки результатов лечения. Основанием для прекращения терапии может явиться решение о переходе пациента в класс C2 [24]. При выявлении у пациента трофической язвы венозного генеза (класс C5-C6) терапия МОФФ, как было указано выше, способна значительно увеличить шансы на заживление язвы в течение ближайших 6 мес. [22]. Однако в случае, когда подобная продолжительность курса терапии оказалась недостаточной для ликвидации язвенного дефекта, терапия МОФФ должна быть продлена.

Крайне важным в оценке эффективности МОФФ является акцент на его плейотропное действие. Это было подчеркнуто в рекомендациях Европейского венозного форума 2018 г. (Афины) [28, 29]. Все фармакологические эффекты ФЛП были объединены в *табл. 2*.

Обращает на себя внимание, что только МОФФ продемонстрировала влияние на все элементы патологического процесса, указанные в *табл. 2*. Подобные данные позволили сделать вывод о возможности выбора персонализированного подхода к лечению пациентов с признаками хронических заболеваний вен. Так, выраженность болевого синдрома в нижних конечностях уменьшилась по данным трех исследований, включавших 839 пациентов. Показатель NNT (Number Needed to Treat – число больных, которых необходимо лечить) равнялся 4,2. Чувство тяжести уменьшилось по сравнению с плацебо по данным двух исследований, включавших 254 пациента. Показатель NNT равнялся 2,9. Чувство отечности уменьшилось в сравнении с плацебо в двух исследованиях (254 пациента), NNT 3,1. Функциональный дискомфорт значительно снижался при применении МОФФ в сравнении с плацебо. Это было показано в четырех исследованиях: двух с количеством пациентов 254 и двух 134, а показатель NNT составил 3,0. Все эти данные имели высокий уровень доказанности А.

Оценка выраженности судорог проведена в одном исследовании на основании данных 150 пациентов,

Таблица 2. Фармакологические эффекты флеботропных лекарственных препаратов
Table 2. Pharmacological effects of phlebotropic drugs

Препарат	Терапевтическое влияние					
	Венозный тонус	Стенка вены и клапана	Проницаемость капилляров	Лимфатический дренаж	Гемореологические нарушения	Оксидантный стресс
МОФФ	+	+	+	+	+	+
Рутин и рутозиды	+		+	+	+	+
Антоцианы (Vitis vinifera)						+
Проантоцианидины (Vitis vinifera)			+			+
Кумарин			+	+		
Эсцин	+		+			+
Экстракт из иглицы колючей (понтийской)	+	+	+	+	+	
Кальция добезилат	+		+	+	+	+

Примечание. Данные по немикронизированному или синтетическому диосмину, экстракту гинкго двудольного, бензарону и нафтазону отсутствуют.

и был продемонстрирован эффект МОФФ. NNT составил 4,8. В одном исследовании (150 пациентов) не было доказано уменьшение парестезий, хотя другое исследование (61 пациент) продемонстрировало снижением парестезий по сравнению с плацебо. NNT в этом исследовании составил 3,5, уровень доказанности средне/низкий B/C. Такой же уровень доказанности был получен в отношении чувства жжения. В одном исследовании (150 пациентов) эффект в сравнении с плацебо был получен, в двух других (96 больных) эффекта не было. Гиперемия (краснота) кожи уменьшилась при применении МОФФ, это было продемонстрировано в нескольких исследованиях, хотя в одном улучшение было статистически недостоверным. Показатель NNT составил 3,6, уровень доказанности средний B.

Очень хорошее влияние терапия МОФФ оказала на состояние кожи при ее трофических расстройствах венозного происхождения. В двух исследованиях получено достоверное улучшение, NNT составил 1,6 с высоким уровнем доказанности A. Такой же высокий уровень доказанности имели результаты улучшения качества жизни пациентов, полученные в двух исследованиях, включавших 601 пациента.

Не было получено достоверных данных по снижению скованности (1 исследование – 56 пациентов), а также общих проявлений (4 исследования, 225 пациентов). Было достигнуто снижение проявлений усталости (1 исследование – 36 больных) и синдрома беспокойных ног (1 исследование – 56 пациентов), но данные этих исследований были недостоверны ввиду малой выборки пациентов.

Данные по снижению отека были противоречивы. При оценке отека с помощью измерения окружности лодыжки применение МОФФ было статистически лучше плацебо в трех исследованиях, включавших в себя 282 пациента со средним уровнем доказанности B. Однако при оценке динамики отека с помощью волюметра в двух исследованиях со 166 пациентами динамики не получено.

В данных рекомендациях была еще раз сформулирована значительная роль терапии МОФФ у пациентов с трофическими язвами. Это связано с плейотропным эффектом препаратов, которые повышают венозный тонус, улучшают лимфатический дренаж, уменьшают воспаление, предотвращают активацию лейкоцитов и их адгезию к эндотелию, снижают патологическую проницаемость капилляров, количество свободных радикалов. В пяти РКИ с анализом данных 723 пациентов было продемонстрировано, что в течение 6 мес. при применении МОФФ + компрессия трофические язвы заживают быстрее, чем при использовании только компрессии. В двух исследованиях комбинация МОФФ + компрессия сравнивалась с комбинацией МОФФ + плацебо, а еще в трех с изолированным применением компрессии. Частота заживления язв при применении МОФФ была выше на 32%, NNT составил 7,3, а уровень доказанности оценивался как высокий A [22, 28, 29].

Все это позволило подтвердить вывод клинических рекомендаций 2014 г. [30] о возможности использования ФЛП в устранении симптомов ХЗВ и лечении отека. Однако было обращено внимание на то, что различные препараты имеют различное воздействие на разные симптомы. Для правильного применения препарата необходимо точное понимание патофизиологии патологического процесса и механизма действия лекарственного препарата.

МИКРОНИЗИРОВАННАЯ ОЧИЩЕННАЯ ФЛАВОНОИДНАЯ ФРАКЦИЯ ПРИ ИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция играет важную роль в инвазивном лечении пациентов с ХЗВ различного класса. Это может говорить и о сопровождении флебосклерозирующего лечения и хирургических вмешательств [24, 31]. Говоря о флебосклерозирующем лечении, то действие МОФФ связано с подавлением активности лейкоцитов и макрофагов и предотвращением таким образом экстравазации воспалительного процесса [32]. Клиническим результатом применения МОФФ, по данным проведенного исследования, стало значимое уменьшение частоты основных нежелательных побочных реакций склеротерапии, таких как гиперпигментация, флебит и мэттинг [24, 33]. При исследовании 1 150 пациентов с классом C1 было продемонстрировано снижение нежелательных явлений после склеротерапии на фоне применения МОФФ в дозе 1000 мг/сут [33, 34].

Положительные эффекты применения МОФФ в периоперационном периоде лечения варикозной болезни были продемонстрированы во многих исследованиях. Так, в исследованиях авторов из Чехии [35, 36] было продемонстрировано значимое уменьшение послеоперационной боли и экхимозов на фоне применения МОФФ. В двух российских клинических исследованиях «ДЕФАНС» и «DECISION» были получены данные о снижении послеоперационной боли и гематом, улучшении качества жизни [37–40]. Исследовался послеоперационный период как после стриппинга, так и после эндоваскулярной лазерной облитерации. У 1 039 пациентов, которым было проведено эндоваскулярное лечение (эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК) или радиочастотная облитерация), отмечалось уменьшение числа нежелательных явлений в послеоперационном периоде в два раза [41]. Уменьшение болевого

синдрома после ЭВЛК было достигнуто в исследовании C. Karathanos [42]. Данные о преимуществах приема МОФФ при веносохраняющих операциях (ASVAL) за 10 лет были опубликованы в 2016 г. [43].

Автор данной статьи провел в свое время исследование с целью оценить эффект применения МОФФ на этапе предоперационной подготовки пациентов с флебогонартрозом к открытому хирургическому вмешательству по поводу варикозной болезни. Согласно полученным данным, в группе больных, получавших МОФФ, в течение двух недель до операции отмечено более выраженное снижение болевого синдрома в коленном суставе, уменьшение проявлений синовита коленного сустава и уменьшение отека в области лодыжки по сравнению с группой пациентов, не получавших до операции такой терапии [44].

МИКРОНИЗИРОВАННАЯ ОЧИЩЕННАЯ ФЛАВОНОИДНАЯ ФРАКЦИЯ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Роль МОФФ в лечении коморбидной патологии при ХЗВ оценена в ряде работ. Следует упомянуть данные, опубликованные в 2021 г. группой авторов из Индии [45]. По данным авторов, терапия, включавшая в себя компрессионную терапию, прием МОФФ (1000 мг/сут) и витамина D, привела к клиническому улучшению у 94% пациентов из 197 и позволила вернуться к повседневной активности в течение 6 мес.

С учетом того, что флебогонартроз является зоной основного научного интереса автора статьи, хочу сказать, что в наших исследованиях также неоднократно оценивался эффект приема МОФФ у пациентов с коморбидной патологией. Так, согласно полученным нами данным, прием МОФФ в сочетании с ношением компрессионного трикотажа приводит к уменьшению болевого синдрома в коленном суставе и потребности в анальгетиках у 91% пациентов [46].

Хронические заболевания вен не ограничиваются только зоной нижних конечностей. Проблема охватывает также область малого таза. По данным ряда авторов, препаратом выбора для проведения консервативной терапии у пациенток с варикозной болезнью таза и синдромом венозной тазовой гипертензии является именно МОФФ. В первую очередь это связано с хорошей доказательной базой применения этого препарата в данной группе пациенток [47]. Также препараты на основе МОФФ продемонстрировали свои преимущества при лечении больных с сочетанием варикозной болезни таза и варикозной болезни нижних конечностей. Пациентки отметили уменьшение болевого синдрома со 2–4-го дня от начала лечения, а через месяц с начала лечения отмечено 3-кратное уменьшение болевого синдрома различной локализации [48]. Группа авторов из Омска продемонстрировала эффективность применения МОФФ в лечении проявлений синдрома венозного тазового полнокровия у пациентов, перенесших тромбоз подвздошных вен в анамнезе. Терапия препаратом МОФФ в течение 1 мес. привела к улучшению гемодинамических параметров и ультразвуковых показателей, улучшению клинических проявлений, уменьшению количества пациентов с тазовой болью с 33 до 4%. Количество пациентов с нарушениями мочеиспускания уменьшилось со 100 до 38%, а степень выраженности нарушений мочеиспускания снизилась. Количество женщин с жалобами на диспареунию уменьшилось в три раза [49].

Таким образом, можно констатировать, что микронизированная очищенная флавоноидная фракция является одним из ведущих препаратов для лечения признаков хронических заболеваний вен как нижних конечностей, так и малого таза.

ДЕТРАВЕНОЛ – ПРЕПАРАТ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ОЧИЩЕННОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ

Большинство приведенных выше данных было получено при применении оригинального препарата МОФФ. Уже неоднократно научное сообщество подчеркивало тот факт, что перенос данных, полученных при исследовании оригинального препарата, на все без исключения дженерики недопустим. Это подчеркивалось в отношении разных групп препаратов. Так, в статье, опубликованной в журнале «Флебология» в 2013 г., по поводу биоаналогов эноксапарина сказано следующее: «Вышеизложенное свидетельствует о том, что, несмотря на схожие физические и химические свойства биоаналогов с оригиналом, нельзя предполагать абсолютно одинаковые клинические свойства лекарственных препаратов. Совсем необязательно, что биоаналоги будут хуже копируемых лекарственных препаратов. Но можно утверждать, что они будут другими, т. е. не абсолютно идентичными. Их активность может быть как ниже, так и выше «дублируемого средства» [50]. Подобной точки зрения придерживаются специалисты разных направлений медицины. В статье, посвященной сравнению оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств, опубликованной в «Журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», авторы указывают на то, что не все воспроизведенные препараты могут быть взаимозаменяемыми с оригинальным препаратом. Для того чтобы удешевление воспроизведенного препарата не привело к снижению качества лечения пациента, авторы статьи считают необходимым тестирование не

только биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препарата, но и «сравнительной фармакокинетики с последующей оценкой терапевтической эквивалентности» [51].

Подобной точки зрения придерживаются и авторы национальных клинических рекомендаций по варикозной болезни, указывающие в разделе, посвященном медикаментозному лечению ХВВ, на недопустимость экстраполяции результатов, полученных по одному препарату, на «другие препараты такого же состава или схожие» в связи с отсутствием данных по клинической эквивалентности дженерикового препарата оригинальному [52].

В настоящее время при поиске по запросу «Микронизированная очищенная флавоноидная фракция» в Государственном регистре лекарственных средств выдается информация о пяти торговых наименованиях препаратов, из которых один оригинальный, а четыре являются воспроизведенными[1]. Для того, чтобы врач, назначающий препарат, содержащий МОФФ, мог считать его эквивалентным оригинальному препарату, необходимо наличие проведенного исследования. К настоящему времени при проведенном поиске в доступной автору базе данных единственным препаратом, в отношении которого были проведены подобные исследования, является препарат Детравенол производства ООО «Озон» (Россия). Опубликованы данные о таком исследовании, на котором стоит остановиться немного подробнее.

Исследование клинической эффективности препарата Детравенол и сравнения с оригинальным препаратом было выполнено коллективом сотрудников кафедры госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета и ООО «Экспертно-юридический центр», Москва. Данные были опубликованы в 2020 г. [53]. В исследовании приняли участие 106 пациентов, поровну разделенных на клиническую и контрольную группы. У всех пациентов была диагностирована ХВН класса С3 по CEAP. Сравнивали показатель маллеолярного объема, оценку тяжести заболевания по шкале VCSS, оценку качества жизни согласно опроснику CIVIQ-20, динамику данных ультразвукового ангиосканирования (УЗАС), а также профиль безопасности препаратов. Согласно полученным данным, на фоне приема исследуемого препарата снизился маллеолярный объем на 4,2% в среднем. Суммарная оценка тяжести по шкале VCSS уменьшилась в среднем на 50%, оценка качества жизни улучшилась в среднем на 40%. Отмечена положительная динамика данных УЗАС диаметра общей бедренной вены при пробе Вальсальвы, рефлюкса глубоких вен обеих нижних конечностей, диаметра в ортостазе большой подкожной вены, диаметра в ортостазе суральных вен обеих нижних конечностей, диаметра основных перфорантов; контрактильность нижней полой вены увеличилась. По показателям динамики маллеолярного объема и оценки по шкале VCSS и опроснику CIVIQ-20, а также данным УЗАС терапия исследуемым препаратом показала одинаковую эффективность с терапией оригинальным препаратом. Также был продемонстрирован одинаковый профиль безопасности препаратов. Авторы исследования сделали вывод, что установлена эффективность терапии с применением препарата Детравенол (ОМФФ) производства ООО «Озон» (Россия). При этом авторы заявляли об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования.

Кроме того, хотелось бы упомянуть о самом последнем исследовании, в котором оценивалась терапия Детравенолом в послеоперационном периоде, – «ДЕМО» («Влияние ДЕтравенола на динамику симптомОв ХВВ»). Протокол его проведения был опубликован в №4 журнала «Флебология» за 2023 г., а результаты – в том же журнале в №2 за 2024 г. [54, 55].

Согласно опубликованному протоколу в исследование включались пациенты, которым в дальнейшем проводилась ЭВЛО в комбинации с минифлебэктомией и/или склерооблитерацией. Клиническая группа получала Детравенол в течение 14 сут. после операции, контрольная группа терапию не получала. В исследование было включено 140 пациентов. По результатам продемонстрировано отсутствие достоверных различий между группами по жалобам: пульсация, судороги, зуд, «беспокойные ноги», покалывание, жар (жжение). Отмечено наличие достоверных различий по жалобам: боль, ощущение сдавления, тяжесть, утомляемость, ощущение отека – и по сумме выраженности всех симптомов ХВВ. Авторы подчеркивают, что полученные данные нельзя экстраполировать на другие препараты МОФФ, т. к. они получены только для препарата Детравенол. Следует заметить, что у авторов указано наличие конфликта интересов, однако сказано, что «Представители ООО «Озон» не оказывали какого-либо влияния на определение структуры исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных».

По результатам данного исследования развернулась дискуссия, опубликованная на страницах журнала «Флебология», в которой критик исследования обвиняет его авторов в наличии серьезных методологических проблем, а авторы статьи в свою очередь поясняют свою позицию, соглашаются с некорректностью использования для оценки результатов параметра «сумма венозных симптомов», однако настаивают на

[1] Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 26 февраля 2025 г. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru.

корректности полученных результатов [56, 57]. Всех желающих ознакомиться с полным текстом претензий к исследованиям и ответом авторов отсылаю к опубликованному тексту двух писем в редакцию журнала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение обзора хочется подчеркнуть, что препараты МОФФ неоднократно доказывали свою эффективность и безопасность при лечении хронических заболеваний вен. Это было продемонстрировано в очень большом количестве разнообразных исследований самого высокого уровня. В течение многих лет единственным доступным для наших пациентов был оригинальный препарат, однако в настоящее время появилось несколько воспроизведенных лекарственных средств. Как уже говорилось, переносить на большинство из них данные, полученные при изучении оригинального препарата, недопустимо. Однако появление препарата, который по своим параметрам эффективности и безопасности, продемонстрированным в описанном выше исследовании, имеет сходные показатели в сравнении с оригинальным, можно только приветствовать. Благодаря этому у пациентов появилась возможность выбора «своего» препарата, что внесет положительный вклад в лечение хронических заболеваний вен.

Поступила / Received 20.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2025
Принята в печать / Accepted 07.03.2025

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. Mekky S, Schilling RS, Walford J. Varicose veins in women cotton workers. An epidemiological study in England and Egypt. *Br Med J*. 1969;2(5657):591–595. https://doi.org/10.1136/bmj.2.5657.591.
3. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466974/.
4. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, Avakiants IP, Nikishkov AS, Tatarintsev AM, Kirienko AI. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(6):752–758. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.08.033.
5. Benda C. Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie der Zwischenzellen des Menschen und der Säugetiere. *Archiv f Frauenk u Eugenetik*. 1921;(7):30–40.
6. Prerovsky I, Linhart J, Dejdar R, Svejcar J, Kruml J, Vavrejn B. Research on the primary varicose veins and chronic venous insufficiency. *Rev Czech Med*. 1962;8:171–178. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13986047.
7. Azevedo I, Texeira AA, Osswald W. Changes induced by ageing and denervation in the canine saphenous vein; a comparison with the human varicose vein. In: Vanhoutte P (ed.). *Return circulation and norepinephrine: an update*. John Libbey Eurotext, Paris; 1991, pp. 131–137.
8. Pratt GH. Arterial varices; a syndrome. *Am J Surg*. 1949;77(4):456–460. https://doi.org/10.1016/0002-9610(49)90398-0.
9. Sicard AL. Description de trois espèces nouvelles de Coccinellidae. *J Natural History*. 1931;7(41):508–510. https://doi.org/10.1080/00222933108673339.
10. Dodd H, Cockett FB. *The pathology and surgery of the veins of the lower limb*. E.&S. Livingstone; 1956. Available at: https://archive.org/details/in.ernet.dli.2015.550448/page/n3/mode/2up.
11. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014;33(3):212–221. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24755829.
12. Шевченко ЮЛ, Стойко ЮМ. *Клиническая флебология*. М.: ДПК Пресс; 2016.
13. Боташев РН. Варикозная болезнь вен нижних конечностей: современное состояние проблемы. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2024;19(1):106–109. https://doi.org/10.25881/20728255_2023_19_1_106.
Botashev RN. Varicose veins of thelower extremities: the current state of the problem. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2024;19(1):106–109. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/20728255_2023_19_1_106.
14. Щеглов ЭА, Алонцева НН. Результаты коррекции нарушений венозного оттока у пациентов с варикозной болезнью и сопутствующим гонартрозом. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(2):111–118. https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-111-118.
Shcheglov EA, Alontseva NN. Chronic vein insufficiency correction in patients withlower extremities varicosity and knee osteoarthritis. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):111–118. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-111-118.
15. Стойко ЮМ, Кириенко АИ, Затевахин ИИ, Покровский АВ, Карпенко АА, Золотухин ИА и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146–240.
Stoyko YuM, Kiriyenko AI, Zatevakhin II, Pokrovskiy AV, Karpenko AA, Zolotukhin IA et al. Russian Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Flebologiya*. 2018;12(3):146–240. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo20187031146.
16. Дженина ОВ, Лобанов ВН, Гордеев ВС. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2018;(1-2):26–31. https://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-26-31.
Dzhenina OV, Lobanov VN, Gordeev BS. Pharmacotherapy of chronic venous insufficiency of thelower extremities. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2018;(1-2):26–31. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/1995-14772018-1-2-26-31.
17. 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
18. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon(R)) on improving individual symptoms, signs and quality oflife in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2018;37:143–154. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5.
19. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assEssment and quaLity oflIfe improvEment with micronized Flavonoids. *Angiology*. 2002;53(3):245–256. https://doi.org/10.1177/000331970205300301.
20. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(6):678–737. http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007.

21. Богачев ВЮ. Диагностика и лечение хронических заболеваний вен. Обзор практического руководства Европейского общества сосудистых хирургов. *Амбулаторная хирургия*. 2015;(3-4):6–11. Режим доступа: https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/14.
Bogachev VYu. Diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2015;(3-4):6–11. (In Russ.) Available at: https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/14.
22. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venousleg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:198–208. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.04.017.
23. 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.pub3.
24. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ, Дженина ОВ, Саменков АЮ. Современные показания к флеботропной терапии и ее продолжительность. *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(1):13–23. https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-1-13-23.
Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu, Dzhenina OV, Samenkov AYu. Current indications for phlebotropic therapy and its duration. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2021;18(1):13–23. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-1-13-23.
25. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ, Саменков АЮ. Эффективность микронизированной очищенной флавоноидной фракции при лечении хронического венозного отека. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):86–92. https://doi.org/10.33529/ANGIO2020211.
Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu, Samenkov AYu. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(2):86–92. (In Russ.) https://doi.org/10.33529/ANGIO2020211.
26. Bogachev VYu. 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-micronizedpurified-flavonoid-fraction-based-conservative-treatment-inchronic-venous-edema.
27. Bogachev V, Boldin B, Turkin P, Samenkov A, Dzhenina O. Micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment of chronic venous disease in a real-world setting. *Future Cardiol*. 2022;18(10):777–785. https://doi.org/10.2217/fca-2022-0026.
28. 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. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
29. Богачев ВЮ, Родионов СВ, Дженина ОВ. Фармакотерапия хронических заболеваний вен. Новые Европейские рекомендации. *Амбулаторная хирургия*. 2018;(3-4):12–21. https://doi.org/10.21518/1995-1477-2018-3-4-12-21.
Bogachev VYu, Rodionov SV, Dzhenina OV. Pharmacotherapy of chronic vein diseases. New European guidelines. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2018;(3-4):12–21. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/1995-1477-2018-3-4-12-21.
30. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas AD, Lugli M, Maleti O, Myers K, Nelzén O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of thelowerlimbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181–254. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
31. Калинин РЕ, Сучков ИА, Камаев АА, Мжаванадзе НД. Длительность флеботропной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями вен. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(3):1–7. https://doi.org/10.33529/ANGIO2020301.
Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA, Mzhavanadze N. Duration of treatment with phlebotonics in patients with chronic venous disease. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(3):1–7. (In Russ.) https://doi.org/10.33529/ANGIO2020301.
32. de Souza MD, Cyrino FZ, Mayall MR, Virgini-Magalhães CE, Sicuro F, de Carvalho JJ 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. https://doi.org/10.1177/0268355514564414.
33. Bogachev VYu, Boldin BV, Lobanov VN. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol*. 2018;3718(1):71–78. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03868-8.
34. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ. 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.
Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu. Detralex: Phlebosclerosing treatment. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018;2418(1):102–105. (In Russ.) Available at: http://angiologia.ru/journals/angiolsurgery/2018/1/12.php.
35. 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.
36. 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-variousprocedures-used-in-great-saphenous-vein-surgery-inthe-czech-republic-and-benefit-of-daflon-500-mg-topostoperative-symptoms.
37. Покровский АВ, Савельев ВС, Кириенко АИ, Богачев ВЮ, Золотухин ИА, Сапелкин СВ 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.
Pokrovskiy AV, Savelev VS, Kirienko AI, Bogachev VYu, Zolotukhin IA, Sapelkin SV et al. Surgical intervention in combination with add-on therapy with micronized diosmin in varicose vein disease (results of the Russian clinical multicenter, active-control study DEFANS). *Angiology and Vascular Surgery*. 2007;13(2):47–55. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2007/2/6.htm.
38. Saveljev V, Pokrovsky A, Kirienko A, Bogachev VYu, Zolotukhin IA, Sapelkin SV. 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-greatsaphenous-vein-under-micronized-purified-flavonoid-fractionmpff-protection-results-of-the-russian-multicenter-controlledtrial-defance.
39. Богачев ВЮ, Голованова ОВ, Кузнецов АН, Шекоян АО. О целесообразности периоперационной 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.
Bogachev VYu, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Shekoyan LO and the DECISION Study Group. On advisability of perioperative phleboprotection in endovascular treatment oflower in varicose disease: first initial results of the decision study. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(2):90–95. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2012/2/14.htm.
40. Bogachev V, Golovanova OV, Kuznetsov AN, Sheokyan AO. 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-flavonoidfraction-mpff-improve-outcomes-of-lower-extremity-varicoseveinendovenous-treatmentfirst-results-from-the-decisionstudy.
41. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ. Периоперационное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции при эндоваскулярном лечении варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):88–95. https://doi.org/10.33529/angio2019214.
Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu. Perioperative administration of micronized purified flavonoid fraction in endovascular treatment of varicose disease. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2):88–95. (In Russ.) https://doi.org/10.33529/angio2019214.

42. 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;36(8):026835552110023. https://doi.org/10.1177/02683555211002331.
43. Pittaluga P, Chastanet S. Treatment of varicose veins by ASVAL: results at 10 years. *Ann Vasc Surg*. 2017;38:10. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.07.021.
44. Щеглов ЭА. Флеботропные лекарственные препараты в предоперационной подготовке больных с варикозной болезнью и остеоартрозом коленных суставов. *Хирург*. 2012;(8):64–69. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/sgzzzf.
Scheglov EA. Phlebotropic drugs in preoperative preparation of patients with a varicose illness and osteoarthrosis of the knee. *Surgeon*. 2012;(8):64–69. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/sgzzzf.
45. Patel M, Varghese R, Rajarshi M. Case Series Analysis of Chronic Venous Insufficiency Patients to Determine Associated Arthrosis. *Indian J Surg*. 2023;85(1):106–111. https://doi.org/10.1007/s12262-021-02969-x.
46. Щеглов ЭА, Алонцева НН. Результаты коррекции нарушений венозного оттока у пациентов с варикозной болезнью и сопутствующим гонартрозом. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(2):111–118. https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-111-118.
Shcheglov EA, Alontseva NN. Chronic vein insufficiency correction in patients withlower extremities varicosity and knee osteoarthritis. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):111–118. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-111-118.
47. Ахметзянов РВ, Бредихин РА. Современные представления о фармакотерапии варикозной болезни таза у женщин. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):94–102. https://doi.org/10.21518/akh2024-039.
Akhmetzianov RV, Bredikhin RA. Modern ideas about pharmacotherapy of pelvic congestion syndrome in women. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(2):94–103. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/akh2024-039.
48. Гаврилов СГ, Москаленко ЕП, Каралкин АВ. Эффективность и безопасность применения микронизированной очищенной фракции флавоноидов в лечении сочетанной варикозной болезни таза и нижних конечностей. *Флебология*. 2018;(3):109–116. https://doi.org/10.17116/flebo2018123109.
Gavrilov SG, Moskalenko EP, Karalk AV. The Effectiveness and Safety of the Application of the Microionized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of the Patients Presenting with Concomitant Varicose Veins of the Pelvis and Lower Extremities. *Flebologiya*. 2018;(3):109–116. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo2018123109.
49. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ, Левданский ЕГ. Результаты применения микронизированной очищенной флавоноидной фракции при вторичном варикозном расширении вен малого таза. *Флебология*. 2015;(3):34–40. https://doi.org/10.17116/flebo20159334-40.
Tsukanov YuT, Tsukanov AYu, Levdansky EG. The results of the Application of the Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Secondary Varicose Veins in the Small Pelvis. *Flebologiya*. 2015;(3):34–40. https://doi.org/10.17116/flebo20159334-40.
50. Селиверстов ЕИ, Андрияшкин ВВ, Леонтьев СГ, Кириенко АИ. Биоаналоги эноксапарина: насколько оправдано их назначение при венозном тромбозе и тромбоэмболии легочных артерий? *Флебология*. 2013;7(4):57–64. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2013/4/031997-6976201349.
Seliverstov EI, Andriiashkin VV, Leont'ev SG, Kirienko AI. Biosimilars analogs of enoxaparin: to what extent is their prescription justified for the treatment of venous thrombosis and pulmonary thromboembolism? *Flebologiya*. 2013;7(4):57–64. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2013/4/031997-6976201349.
51. Щулькин АВ, Филимонова АА. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: что нужно знать клиницисту? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-2):99–104. https://doi.org/10.17116/jnevro202112110199.
Shchulkin AV, Filimonova AA. Original and generic drugs: what does the clinician need to know? *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-2):99–104. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202112110199.
52. Апханова ТВ, Булатов ВЛ, Вахратьян ПЕ, Волков АМ, Гаврилов ЕК, Головина ВИ и др. *Варикозное расширение вен нижних конечностей: клинические рекомендации*. 2025. Режим доступа: https://phlebounion.ru/recommendations#popup=/recommendations/varikoznoye-rasshireniye-ven-nizhnikh-konechnostey-afr-4-2024-31.
53. Пономарев ЭА, Стрепетов НН, Сотников ИЕ. Васильев СВ, Арнаутов ВС, Касаткина ИС, Бухтенков АВ. Применение препарата детравенол при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):95–102. https://doi.org/10.33529/ANGIO2020201.
Ponomarev EA, Strepetov NN, Sotnikov IE, Vasiliev SV, Arnautov VS, Kasatkina IS, Bukhtenkov AV. Use of Detravenol in treatment of chronic venous insufficiency oflowerlimbs. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(2):95–102. (In Russ.) https://doi.org/10.33529/ANGIO2020201.
54. Илюхин ЕА, Кургинян ХМ, Коваленко КЭ, Норвардян АМ, Абухамдан АС, Геворгян АА, Картоев ИР. Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на динамику субъективных симптомов у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации магистральных вен и устранения варикозно измененных притоков: протокол рандомизированного контролируемого исследования ДЕМО. *Флебология*. 2023;17(4):338–342. https://doi.org/10.17116/flebo202317041338.
Ilyukhin EA, Kurginyan KhM, Kovalenko KE, Norvardyan AM, Abukhamdan AS, Gevorgyan AA, Kartoev IR. Impact of Micronized Purified Flavonoid Fraction on Subjective Symptoms After Endovenous Laser Varicose Vein Surgery: the Protocol of the Randomized Controlled Trial DEMO. *Flebologiya*. 2023;17(4):338–342. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo202317041338.
55. Илюхин ЕА, Кургинян ХМ, Коваленко КЭ, Норвардян АМ, Абухамдан АС, Геворгян АА, Картоев ИР. Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на динамику субъективных симптомов у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации магистральных вен и устранения варикозно измененных притоков: рандомизированное контролируемое исследование ДЕМО. *Флебология*. 2024;18(2):122–131. https://doi.org/10.17116/flebo202418021122.
Ilyukhin EA, Kurginyan KhM, Kovalenko KE, Norvardyan AM, Abukhamdan AS, Gevorgyan AA, Kartoev IR. Impact of Micronized Purified Flavonoid Fraction on Venous Symptoms After Endovenous Laser Ablation: a Randomized Controlled Trial DEMO. *Flebologiya*. 2024;18(2):122–131. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo202418021122.
56. Лобастов КВ. Письмо в редакцию журнала «Флебология» по поводу результатов двух рандомизированных контролируемых исследований «ДЕМО» и «ГОЛИАФ», опубликованных Е.А. Илюхиным и соавт. (Флебология. 2024;18(2):122–131, 139–152). *Флебология*. 2024;18(4):351–352. https://doi.org/10.17116/flebo202418041351.
Lobastov KV. Letter to the Editor of the journal "Phlebology" regarding the results of two randomized controlled trials "DEMO" and "GOLIATH" published by Ilyukhin E.A. et al. (Flebologiya. 2024;18(2):122–131, 139–152). *Flebologiya*. 2024;18(4):351–352. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo202418041351.
57. Илюхин ЕА, Кургинян ХМ. Ответ авторов К.В. Лобастову на письмо по поводу результатов двух рандомизированных контролируемых исследований «ДЕМО» и «ГОЛИАФ», опубликованных Е.А. Илюхиным и соавт. (*Флебология*. 2024;18(2):122–131, 139–152). *Флебология*. 2024;18(4):353–354. https://doi.org/10.17116/flebo202418041353.
Ilyukhin EA, Kurginyan KhM. Authors' response to Lobastov K.V. regarding the results of two randomized controlled trials "DEMO" and "GOLIATH" published by Ilyukhin E.A. et al. (*Flebologiya*. 2024;18(2):122–131, 139–152). *Flebologiya*. 2024;18(4):353–354. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo202418041353.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Э.А. Щеглов**
Написание текста – **Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева**
Сбор и обработка материала – **Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева**
Обзор литературы – **Э.А. Щеглов**
Анализ материала – **Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева**
Редактирование – **Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Э.А. Щеглов, Н.Н. Алонцева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ernest A. Shcheglov**
Text development – **Ernest A. Shcheglov, Natalia N. Alontseva**
Collection and processing of material – **Ernest A. Shcheglov, Natalia N. Alontseva**
Literature review – **Ernest A. Shcheglov**
Material analysis – **Ernest A. Shcheglov, Natalia N. Alontseva**
Editing – **Ernest A. Shcheglov, Natalia N. Alontseva**
Approval of the final version of the article – **Ernest A. Shcheglov, Natalia N. Alontseva**

Информация об авторах:

Щеглов Эрнест Анатольевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры общей и факультетской хирургии, сердечно-сосудистый хирург, Петрозаводский государственный университет; 185035, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; ernestsheglov@gmail.com
Алонцева Наталья Николаевна, к.м.н., главный врач, Республиканская больница скорой и экстренной медицинской помощи; 185031, Россия, Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40; nnalontsevabsmp@gmail.com

Information about the authors:

Ernest A. Shcheglov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of General and Faculty Surgery, Cardiovascular Surgeon, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185035, Russia; ernestsheglov@gmail.com
Natalia N. Alontseva, Cand. Sci. (Med.), Doctor in Chief, Republican Hospital of Emergency and Emergency Medical Care; 40, Kirov St., Petrozavodsk, 185031, Russia; nnalontsevabsmp@gmail.com