

© В. Я. Хрыщанович, Н. Я. Скобелева, 2023
УДК 617.58-007.64-085.225-084
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18022>
ISSN – 2073-8137

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА RUSCUS ACULEATUS У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ

В. Я. Хрыщанович¹, Н. Я. Скобелева^{1,2}

¹ Государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Республика Беларусь

EFFICACY OF RUSCUS ACULEATUS EXTRACT IN CHRONIC VENOUS DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS

Khryshchanovich V. Y.¹, Skobeleva N. Y.^{1,2}

¹ Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus

Представлена актуальная информация о терапевтической эффективности веноактивных препаратов, содержащих экстракт иглицы колючей, у пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ). Метаанализ указал на высокую эффективность экстрактов *Ruscus aculeatus* в отношении ряда веноспецифических симптомов, уменьшения объема голени у пациентов с ХЗВ. Поиск доказательств в отношении других симптомов и признаков ХЗВ требует проведения дополнительных исследований.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, веноспецифические симптомы, флеботропная терапия, иглица колючая, геспередин, витамин С

The review presents up-to-date information on the therapeutic efficacy of venoactive drugs containing *Ruscus aculeatus* extract in patients with chronic venous diseases (CVD). Meta-analysis indicated the high efficacy of *Ruscus aculeatus* extracts in relation to a number of nonspecific symptoms, a decrease in the volume of the lower leg in patients with CVD. Finding evidence for other symptoms and signs of CVD requires additional research.

Keywords: chronic vein disease, vein-specific symptoms, venoactive therapy, *Ruscus aculeatus*, hesperidin, vitamin C

Для цитирования: Хрыщанович В. Я., Скобелева Н. Я. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА RUSCUS ACULEATUS У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):92-97. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18022>

For citation: Khryshchanovich V. Y., Skobeleva N. Y. EFFICACY OF RUSCUS ACULEATUS EXTRACT IN CHRONIC VENOUS DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):92-97. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18022> (In Russ.)

ВАП – веноактивный препарат
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ДИ – доверительный интервал
КЖ – качество жизни
ОР – относительный риск

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ХЗВ – хронические заболевания вен
Ruscus/НМС/VitC – экстракт иглицы колючей/геспередина метилхалькон/аскорбиновая кислота

До недавнего времени эффективность флеботропной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) оценивали по изменению общей симптоматики или интенсивности боли, в то время как влияние веноактивных препаратов (ВАП) на один или несколько специфических симптомов целенаправленно не изучалось [1]. В 2016 году было опубликовано согласительное заключение группы экспертов SYM Vein, в котором приводится подробное описание симптомов в нижних конечностях, связанных с венозными расстройствами [2, 3]. На основании указанного консенсуса был разработан новый подход для оценки влияния ВАП на отдель-

ные симптомы и признаки ХЗВ с определением количества пациентов, нуждающихся в лечении (number needed to treat [NNT]), в результате которого получен клинический эффект у одного из них [4, 5].

Обновленное международное руководство по диагностике и лечению ХЗВ содержит сведения, подтверждающие эффективность комбинированного ВАП экстракта иглицы колючей/геспередина метилхалькона/аскорбиновой кислоты (*Ruscus/НМС/VitC*) в части облегчения некоторых «венозных» симптомов (боли, тяжести, ощущения отечности, слабости, парестезий) и уменьшения отека [6]. Доказательная база представленных рекомендаций опирается на

метаанализ десяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований Ruscus/НМС/VitC, проведенных в период с 1976 по 1999 год и включавших 719 участников с 2–5 клиническими классами ХЗВ по классификации CEAP [7]. Вместе с тем недостаточно изученным остается влияние экстракта иглицы колючей на качество жизни (КЖ) пациентов и другие проявления ХЗВ (двигательное беспокойство, судороги, чувство жжения и сдавливания, зуд, кожные расстройства) [8, 9]. Поэтому цель настоящего сообщения заключается в систематизации и метаанализе результатов сравнительных исследований, связанных с оценкой терапевтической эффективности флеботропных препаратов, содержащих Ruscus aculeatus.

Систематический обзор и метаанализ подготовлены в соответствии с основными принципами руководства PRISMA [10]. Протокол исследования зарегистрирован в международном регистре систематических обзоров PROSPERO под номером CRD42021289064. Стратегия поиска предполагала селекцию всех релевантных исследований в наукометрических базах данных Pubmed, EMBASE и Cochrane Library, опубликованных в полнотекстовом варианте с 2000 года по 1 ноября 2021 года. Библиографический поиск осуществляли с использованием следующих ключевых терминов или их аббревиатур: («chronic vein disease» or «chronic venous disorders» or «varicose veins» or «chronic venous insufficiency» or «vein-specific symptoms» and «Ruscus aculeatus» or «Ruscus/НМС/VitC» or «Cyclo 3 Fort®» or «Fabroven®» or «Fagorutin®» or «Phlebodril®» or «venoactive therapy» or «venotonic drugs»). Принимались во внимание библиографические ссылки из отобранных статей, наиболее близкие к изучаемой тематике. Работы оценивались на предмет соответствия следующим критериям: 1) объект исследования – пациенты с ХЗВ, получавшие флеботропную терапию; 2) сравниваемые группы – препараты, содержащие Ruscus aculeatus vs. плацебо или другие ВАП; 3) конечные точки – облегчение/купирование симптомов и признаков ХЗВ, улучшение КЖ [11]; 4) оценка результатов лечения при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), измерения объема нижней конечности и окружности в области лодыжек, соответствующих анкет и опрос-

ников; 4) статистические показатели – количество участников, которые достигли конечных точек, и общее количество пациентов в группах лечения и сравнения.

Авторы статьи независимо друг от друга проводили выборку следующих данных: фамилия и инициалы первого соавтора, год публикации, дизайн и исходные характеристики исследования, название и состав ВАП, количество наблюдений. Возможные расхождения в части полученных данных авторы разрешали посредством обсуждения и дополнительной проверки соответствующего источника информации. Определение риска систематических ошибок и методологический анализ отобранных работ проводили при помощи оценочного листа Downs и Black. При сумме баллов ≥ 20 уровень качества исследования считался удовлетворительным.

Статистическая гетерогенность оценивалась с помощью критерия χ^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях. Значение $p < 0,1$ указывало на наличие статистически значимой гетерогенности. Также рассчитывался индекс гетерогенности I^2 . Для проведения статистического анализа и вычисления относительного риска (ОР), стандартизированной разности средних (СРС) и их 95 % доверительного интервала (ДИ) использовали программу Review Manager v5.4.1 (Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания).

В процессе библиографического поиска было обнаружено 284 литературных источника, из которых после удаления дубликатов осталось 270. После ознакомления с заголовками и резюме 235 публикаций оказались нерелевантными. Оставшиеся 35 полнотекстовых статей оценивались на приемлемость, в итоге из последующего анализа были исключены 32 работы, которые носили обзорный ($n=16$) или экспериментальный ($n=5$) характер, не имели группы сравнения ($n=5$), являлись протоколом рандомизированного контролируемого исследования ($n=2$) или разделом клинического руководства ($n=5$). Последовательное изучение литературных ссылок в отобранных тематических статьях не выявило соответствия обозначенным выше критериям. Таким образом, две оригинальные публикации были признаны релевантными для включения в метаанализ (табл.) [12, 13].

Таблица

Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

Первый автор	Дизайн исследования	Количество пациентов, n	Класс ХЗВ по CEAP	Режим дозирования	Сроки наблюдения	Исходы (конечные точки)
Belt-ramino [12]	Многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое	Ruscus/НМС/VitC: 38 Гидроксипроксиэтилрутозид: 42	1–6	По 1 таблетке 2 раза в день Одна таблетка Ruscus/НМС/VitC содержит 150 мг экстракта Ruscus aculeatus, 150 мг геспередина метилхалькон, 100 мг аскорбиновой кислоты	4, 8, 12 недель	Окружность надлодыжечной области Субъективные симптомы: слабость, усталость, чувство отека, боль Приверженность пациентов к продлению терапии Эффективность лечения (по мнению пациента и врача) Побочные эффекты
Vanscheidt [13]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое	Fagorutin: 85 Плацебо: 81	3–5	По 1 капсуле 2 раза в день Одна капсула для лечения содержит 36–37,5 сухого экстракта Ruscus aculeatus	4, 8, 12 недель	Объем нижней конечности, окружность надлодыжечной области и средней трети голени Субъективные симптомы: слабость, тяжесть, чувство сдавливания, парестезии, боль Качество жизни

Примечание: ХЗВ – хронические заболевания вен; CEAP – клинико-этиологическая, анатомо-патологическая классификация ХЗВ.

Результаты отобранных исследований включали 246 пациентов, 123 из которых (50 %) принимали препараты, содержащие *Ruscus aculeatus* (*Ruscus/HMC/VitC*, *Fagorutin*), остальные 123 участника составили группу сравнения (с плацебо или гидроксиэтилрутозидом). В анализируемые когорты вошли пациенты с 1–6 клиническими классами ХЗВ по классификации CEAP, однако большинство из них соответствовали 3–5 классам (в 9 случаях – с посттромботическим синдромом) [14]. По дизайну исследования носили характер многоцентровых РКИ, при этом одно из них было открытым [12], второе – двойным слепым [13]. По уровню качества указанные РКИ соответствовали категории «удовлетворительное».

В состав лекарственного средства *Fagorutin* входил только один активный компонент – сухой экстракт иглицы колючей в пропорции 15–20:1 к растворителю, в то время как одна таблетка *Ruscus/HMC/VitC* содержала 150 мг экстракта *Ruscus aculeatus*, 150 мг геспередина метилхалькон и 100 мг аскорбиновой кислоты. В исследованиях R. Beltramino с соавт. и W. Vanscheidt с соавт. пациенты из группы сравнения получали 500 мг гидроксиэтилрутозида и плацебо соответственно [12, 13]. Режим дозирования предполагал пероральный прием препаратов дважды в сутки (утром и вечером). Общая продолжительность лекарственной терапии в обоих РКИ составила 90 дней с промежуточными точками контроля на 4 и 8 неделях.

В исследовании W. Vanscheidt с соавт. компрессионное лечение не допускалось [13], в то время как в сообщении R. Beltramino с соавт. сведения о применении эластической компрессии отсутствуют [12]. В одном РКИ степень тяжести субъективных симптомов ХЗВ оценивали при помощи 10-сантиметровой ВАШ [13], в другом использовали количественную шкалу (от 0 – отсутствие, до 3 – максимальная выраженность симптомов) [12]. Определение объема нижней конечности и окружности голени посредством водной плевтизографии и измерительной ленты проводили во второй половине дня в положении пациентов сидя.

Качественный анализ отобранных РКИ указал на очевидные преимущества экстракта *Ruscus aculeatus* в части облегчения симптомов ХЗВ по сравнению с плацебо и гидроксиэтилрутозидом в течение всего периода наблюдения. Статистически значимые различия были получены в отношении боли [12], тяжести и усталости в нижних конечностях [12, 13], чувства сдавливания [13], ощущения отека [12]. Оба исследования продемонстрировали снижение общей симптоматики ХЗВ на фоне приема препаратов *Ruscus/HMC/VitC* ($p < 0,0001$) и *Fagorutin* ($p < 0,0498$). Применение сухого экстракта иглицы колючей сопровождалось тенденцией к снижению выраженности парестезий на протяжении трехмесячного курса веноактивной терапии ($p = 0,127$) [13]. *Ruscus*-содержащие лекарственные средства достоверно превосходили плацебо и гидроксиэтилрутозид в уменьшении объективных показателей венозного отека [12, 13]. Вместе с тем через 12 недель от начала лечения препаратом *Fagorutin* параметры КЖ, изученные при помощи опросника Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ), не претерпели изменений в обеих сравниваемых группах [13].

Как показал объединенный количественный анализ, назначение венотоников *Ruscus/HMC/VitC* и *Fagorutin* при сравнении с плацебо и гидроксиэтилрутозидом было связано со значимым улучшением общей симптоматики ХЗВ (ОР: 0,48; 95 % ДИ: 0,34–0,67; $p = 0,005$; $I^2 = 87$ %). Аналогичные результаты продемонстрировала сравнительная оценка категориальных переменных каждого из исследований:

HMC/VitC vs. гидроксиэтилрутозид (ОР: 0,66; 95 % ДИ: 0,48–0,91; $p = 0,01$) и *Fagorutin* vs. плацебо (ОР: 0,03; 95 % ДИ: 0–0,45; $p = 0,01$) [12, 13]. Через 90 дней от начала приема препарата *Ruscus/HMC/VitC* при сравнении с гидроксиэтилрутозидом метаанализ дискретных переменных указал на достоверное снижение уровня боли (CPC=–0,71; 95 % ДИ: –1,17, –0,26; $p = 0,002$), усталости в нижних конечностях (CPC=–0,65; 95 % ДИ: –1,11, –0,20; $p = 0,004$) и ощущения отека (CPC=–0,69; 95 % ДИ: –1,14, –0,23; $p = 0,003$) [12]. В результате сравнения окружности голени в надлодыжечной области стандартизированная разность средних составила –0,49 (95 % ДИ: –0,94, –0,04; $p = 0,03$) в пользу препарата *Ruscus/HMC/VitC*.

Приверженность к продлению терапии была достоверно выше в группе пациентов, получавших *Ruscus/HMC/VitC* (ОР: 0,15; 95 % ДИ: 0,04–0,6; $p = 0,008$), тогда как количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта преваляло в группе приема гидроксиэтилрутозида (ОР: 0,41; 95 % ДИ: 0,12–1,45; $p = 0,17$). По мнению пациентов и врачей, эффективность лечения, изученная при помощи 10-балльной ВАШ, составила 1,49 (95 % ДИ: 0,99–1,99; $p < 0,00001$) и 1,52 (95 % ДИ: 1,02–2,02; $p < 0,00001$) соответственно в пользу *Ruscus/HMC/VitC*.

Хронические заболевания вен нижних конечностей являются распространенной патологией и возникают в результате длительного воздействия венозной гипертензии, обусловленной рефлюксом, обструкцией или их сочетанием [6, 15]. Вызывая микро- и макроциркуляторные нарушения, венозная гипертензия может проявляться разнообразными симптомами с последующей прогрессией заболевания до отека, кожных расстройств (гиперпигментации, липодерматосклероза, экземы) и трофической язвы [16–18]. В основе развития первичных ХЗВ предположительно лежит воспаление, индуцированное лейкоцитарно-эндотелиальным взаимодействием, которое сопровождается ремоделированием венозной стенки и разрушением клапанов [19, 20]. Возникновение вторичных ХЗВ связано с перенесенным тромбозом глубоких вен, повреждением клапанного аппарата, резидуальной обструкцией просвета сосуда [21, 22]. В обоих случаях венозная гипертензия и замедление микроциркуляции провоцируют провоспалительный ответ с образованием интерлейкина-6, активных форм кислорода и активацией матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), что приводит к нарушению структурной целостности и дисфункции венозной стенки и клапанов [23–28]. Хроническое воспаление возбуждает ноцицепторы и вызывает боль, интенсивность которой возрастает по мере увеличения класса ХЗВ по классификации CEAP [29]. Сложные механизмы возникновения и прогрессирования ХЗВ в значительной степени объясняют клинические проявления. При этом удельный вес пациентов с веноспецифическими симптомами (тяжесть и боль в нижних конечностях, зудом, парестезиями, судорогами, чувством жжения или жара, отека) становится выше с каждым последующим классом заболевания [30–34].

Начиная с ранних стадий ХЗВ веноактивные лекарственные средства способны облегчить описанные выше симптомы и улучшить КЖ пациентов, поскольку обладают доказанным противоотечным, противовоспалительным и венотонизирующим эффектами [1, 35]. Несмотря на большой выбор флеботропных препаратов, только некоторые из них обладают доказанной активностью в отношении микроциркуляторного русла, венозной и лимфатической систем [36–40]. Так, комбинированный препарат *Ruscus/HMC/VitC*, в состав кото-

рого входят сапонин – экстракт иглицы колючей (*Ruscus aculeatus*), бифлавоноид – геспередин метилхалькон и аскорбиновая кислота, повышает тонус вен, улучшает лимфатический отток и снижает проницаемость капилляров [41]. Обладая плейотропными фармакологическими эффектами, препарат оказывает влияние практически на все звенья патогенеза ХЗВ, подавляет активацию эндотелиальных клеток и адгезию лейкоцитов, ингибирует активность свободных радикалов и фосфолипазы А₂, уменьшает вязкость крови [42–46].

Манифестация ХЗВ связана с большим спектром веноспецифических симптомов и признаков, устранение которых требует комплексного лечения – от изменения образа жизни, эластической компрессии, фармакотерапии до «классического» стриппинга подкожных вен или минимально инвазивных эндовенозных вмешательств [2]. Основным показанием для назначения флеботропных препаратов являются симптомы, отек и трофические расстройства, связанные с венозной гипертензией [6, 35]. Использование ВАП, обладающих противоотечным, противовоспалительным и вентонизирующим эффектами, способно облегчить течение восстановительного периода после приустьевого лигирования и стриппинга сафеновых вен, стволовой эндовенозной абляции и флебосклерозирующей терапии [47–53].

Вместе с тем судить о клинических преимуществах многих доступных ВАП, которые не обладают достаточной доказательной базой, не представляется возможным. Результаты десяти РКИ, вошедших в систематический обзор и метаанализ S. Kakkos с соавт., свидетельствуют о необходимости повышения уровня доказательности и класса рекомендаций для препаратов экстракта иглицы колючей в отношении веноспецифических симптомов (повышенной усталости нижних конечностей, мышечных судорог, зуда кожи, ощущения жжения) и качества жизни пациентов с ХЗВ [7].

Как показал проведенный метаанализ, применение *Ruscus*-содержащих ВАП (*Fagorutin* и *Ruscus/HMC/VitC*) было связано со значимым облегчением общих проявлений и субъективных симптомов ХЗВ (боли, усталости в нижних конечностях, ощущения отечности) по сравнению с плацебо и гидроксипроксиэтилрутозидом. Комбинация экстракта иглицы колючей, геспередин метилхалькона и аскорбиновой кислоты продемонстрировала очевидные преимущества в части редукции окружности голени на уровне лодыжек, повышения приверженности пациентов к лечению и уменьшения количества побочных эффектов, что согласуется с результатами открытых клинических исследований.

Полученные данные дополняют Европейские рекомендации 2018 года класса А по применению экстракта иглицы в отношении эффективного снижения выраженности глобальных симптомов ХЗВ: боли, чувства тяжести в икрах, ощущения отечности и хронического венозного отека, а также повышают уровень доказательств, связанных с купированием повышенной усталости нижних конечностей [6]. Преимущество препарата *Fagorutin* перед плацебо в части улучшения КЖ было неочевидным [13], тогда как врачи и пациенты выражали более высокую удовлетворенность от проведенного лечения фиксированной комбинацией *Ruscus/HMC/VitC* по сравнению с гидроксипроксиэтилрутозидом [12].

Есть все основания полагать, что флеботропная активность экстракта *Ruscus*, геспередин метилхалькона и аскорбиновой кислоты может способствовать улучшению КЖ пациентов с ХЗВ. Так, в многоцентровом клиническом испытании «QUALITY Study» на основании опросников Short Form Health Survey (SF-12) и CIVIQ эффективность препарата *Ruscus/HMC/VitC* оце-

нивалась у 917 пациентов с 0–3 клиническими классами ХЗВ по классификации CEAP [43]. В основном это были пациенты с избыточным весом или ожирением (72,7 %) и 2–3 классом ХЗВ (66,9 %). Через 12 недель от начала приема *Ruscus/HMC/VitC* по 2 капсулы в сутки наряду со снижением выраженности клинической симптоматики ХЗВ (боли, отека, судорог) отмечалось значимое улучшение всех параметров КЖ согласно данным опросника SF-12 ($p < 0,001$). Наибольшие преимущества были обнаружены при использовании анкеты CIVIQ в группе с избыточной массой тела ($P < 0,002$) и более высокими классами CEAP ($p < 0,05$).

Механизм действия экстракта иглицы колючей заключается в прямой активации постсинаптических α_1 - и α_2 -адренергических рецепторов и адренергических нервных окончаний путем вытеснения норадреналина [43]. В эксперименте были продемонстрированы эффекты дозозависимой сократимости вен (нормальных и варикозных), лимфатических сосудов животных и человека, торможение лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и активации фосфолипазы А₂, снижение экстравазации белка и флуоресцеин-меченого декстрана, повышение резистентности капилляров, увеличение венозного возврата и понижение венозного давления [45, 46, 54, 55]. С другой стороны, геспередин метилхалькон снижал скорость фильтрации капилляров и усиливал вазоконстриктивное действие *Ruscus aculeatus* [7, 45]. Таким образом, *Ruscus/HMC/VitC* представляет собой веноактивный препарат с плейотропным действием, реализуемым за счет повышения венозного тонуса, лимфатического дренажа, нормализации проницаемости стенки капилляров и подавления веноспецифического воспаления. Механизмы фармакологической активности экстракта иглицы колючей и геспередин метилхалькона объясняют высокую эффективность препарата в отношении сразу нескольких венозных симптомов и синдромов.

Представленный систематический обзор имеет целый ряд ограничений. В рассматриваемых публикациях не был представлен протокол рандомизации, оба исследования финансировались компаниями-производителями препаратов *Ruscus/HMC/VitC* и *Fagorutin*, группы пациентов были представлены небольшими когортами. Кроме того, отличия, связанные с критериями включения в исследование, выбор конечных точек и методы их оценки, неоднородность групп сравнения и неодинаковый состав анализируемых ВАП предполагали осторожную интерпретацию исходов лечения. Недостаточно изученным остается влияние экстракта иглицы колючей на такие проявления ХЗВ, как мышечные судороги, кожный зуд, чувство жжения, венозные язвы. Представляется целесообразным проведение большего количества прямых сравнительных исследований *Ruscus*-содержащих и других ВАП препаратов с последующим метаанализом данных.

Заключение. Систематический обзор и метаанализ двух сравнительных исследований продемонстрировали благоприятный профиль эффективности экстракта *Ruscus aculeatus* в части облегчения ряда симптомов и уменьшения отека у пациентов с хроническими заболеваниями вен. Вместе с тем результаты требуют взвешенной оценки, поскольку данные были получены в ходе проведения относительно небольших, различных по дизайну клинических испытаний. В связи с этим существует настоятельная необходимость в проведении хорошо спланированных контролируемых рандомизированных исследований с большой выборкой пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Nicolaides A., Kakkos S., Eklof B., Perrin M., Nelzen O. [et al.]. Management of chronic venous disorders of the lower limbs – guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2014;33:87-208.
- Perrin M., Eklof B., van Rij A., Labropoulos N., Vasquez M. [et al.]. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int. Angiol.* 2016;35(4):374-398.
- Kakkos S. K., Papageorgiou C. P., Nikolakopoulos K. M., Kalogeropoulou C., Tsolakis I. A. Validation of the 3D SYM VEIN symptom assessment tool. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020;60(4):587-593. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.06.028>
- Martinez-Zapata M. J., Vernooij R. W., Simancas-Racines D., Uriona Tuma S. M., Stein A. T. [et al.]. Phlebtonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;3(11(11)):CD003229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229.pub4>
- Kakkos S. K., Nicolaides A. N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (daflon(R)) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int. Angiol.* 2018;37(2):143-154. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5>
- Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M. [et al.]. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int. Angiol.* 2018;37:181-254. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>
- Kakkos S. K., Allaert F. A. 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>
- Van der Velden S. K., van den Bos R. R., Pichot O., Nijsten T., De Maeseneer M. Towards an individualized management strategy for patients with chronic venous disease: results of a Delphi consensus. *Phlebology.* 2018;33(7):492-499. <https://doi.org/10.1177/0268355517719357>
- Salim S., Tan M., Geoghegan L., Belramman A., Onida S. [et al.]. A systematic review assessing the quality of clinical practice guidelines in chronic venous disease. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2021;9(3):787-791.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.09.014>
- Hutton B., Salanti G., Caldwell D. M., Chaimani A., Schmid C. H. [et al.]. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann. Intern. Med.* 2015;162(11):777-784. <https://doi.org/10.7326/M14-2385>
- Launois R. A quality of life tool kit in chronic venous disorders. *Phlebology.* 2014;21(3):152-160.
- Beltramino R., Penenory A., Buceta A. M. 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>
- Vanscheidt W., Jost V., Wolna P., Lücker P. W., Müller A. [et al.]. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (Ruscus aculeatus L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(4):243-250. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299887>
- Lurie F., Passman M., Meisner M., Dalsing M., Masuda E. [et al.]. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020;8(3):342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075>
- Davies A. H. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Adv. Ther.* 2019;36(Suppl1):5-12. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0881-7>
- Lee B. B., Nicolaides A. N., Myers K., Meissner M., Kalodiki E. [et al.]. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2016;35(3):236-352.
- Vuytsteke M. E., Thomis S., Guillaume G., Modliszewski M. L., Weides N. [et al.]. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015;49(4):432-439. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.12.031>
- Escudero Rodríguez J. R., Fernández Quesada F., Bellmunt Montoya S. Prevalence and clinical characteristics of chronic venous disease in patients seen in primary care in Spain: results of the international study Vein Consult Program [Article in English, Spanish]. *Cir. Esp.* 2014;92(8):539-546. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.09.013>
- Raffetto J. D. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg. Clin. North. Am.* 2018;98(2):337-347. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002>
- Govind D., Thomas K. N., Hill B. G., van Rij A. M. Microvenous reflux in the skin of limbs with superficial venous incompetence. *Ultrasound Med. Biol.* 2018;44(4):756-761. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.014>
- O'Donnell T. F. Jr., Passman M. A., Marston W. A., Ennis W. J., Dalsing M. [et al.]. Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J. Vasc. Surg.* 2014;60(two Suppl):3S-59S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049>
- Lal B. K. Venous ulcers of the lower extremity: definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Semin. Vasc. Surg.* 2015;28(1):3-5. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.05.002>
- Frati-Munari A. C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch. Cardiol. Mex.* 2013;83(4):303-312. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015>
- Chen Y., Peng W., Raffetto J. D., Khalil R. A. Matrix metalloproteinases in remodeling of lower extremity veins and chronic venous disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:267-299. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.003>
- MacColl E., Khalil R. A. Matrix metalloproteinases as regulators of vein structure and function: implications in chronic venous disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015;355(3):410-428. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.227330>
- Sansivestri-Morel P., Fioretti F., Rupin A., Senni K., Fabiani J. N. [et al.]. Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? *Clin. Sci. (Lond).* 2007;112(4):229-239. <https://doi.org/10.1042/CS20060170>
- Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2018;46:380-393. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131>
- Kahn S. R. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2016;1:413-418. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.413>
- Radak D. J., Tanaskovic S. Z., Vlajinac H. D., Marinkovic J. M., Maksimovic M. Z. Relationship between pain and CEAP C categories of chronic venous disease. *Angiology.* 2016;67(7):670-675. <https://doi.org/10.1177/0003319715613179>
- Tsoukanov T. Y., Tsoukanov A. Y., Nikolaychuk A. Great saphenous vein transitory reflux in patients with symptoms related to chronic venous disorders, but without visible signs (C0s), and its correction with MPFF treatment. *Phlebology.* 2015;22:18-24.
- Keo H. H., Husmann M., Groechnig E., Willenberg T., Gretener S. B. Diagnostic accuracy of fluorescence microlymphography for detecting limb lymphedema. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015;49(4):474-479. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.12.033>
- Masuda E., Ozsvath K., Vossler J., Woo K., Kistner R. [et al.]. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020;8(4):505-525.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.02.001>
- Bignamini A. A., Matuska J. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: a systematic review and metaanalysis. *Adv. Ther.* 2020;37(3):1013-1033. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01232-1>

34. Nicolaidis A. The benefits of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) throughout the progression of chronic venous disease. *Adv. Ther.* 2020;37(Suppl 1):1-5. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01218-8>
35. Wittens C., Davies A. H., Bækgaard N., Broholm R., Cavezzi A. [et al.]. Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015;49:678-737. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007>
36. Belczak S. Q., Sincos I. R., Campos W., Beserra J., Nering G. [et al.]. Veno-active drugs for chronic venous disease: a randomized, doubleblind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology.* 2014;29(7):454-460. <https://doi.org/10.1177/0268355513489550>
37. Rabe E., Agus G. B., Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int. Angiol.* 2015;34(5):428-436.
38. Aziz Z., Tang W. L., Chong N. J., Tho L. Y. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015;40(2):177-185. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12247>
39. Scallan C., Bell-Syer S. E., Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;31(5):CD006477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006477.pub2>
40. Kalodiki E., Azzam M., Schnatterbeck P., Geroulakos G., Lattimer C. R. The Discord Outcome Analysis (DOA) as a reporting standard at three months and five years in randomised varicose vein treatment trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2019;57(2):267-274. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.013>
41. Allaert F. A. 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.
42. Allaert F. A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int. Angiol.* 2012;31:310-315.
43. Jawien A., Bouskela E., Allaert F. A., Nicolaidis A. N. 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>
44. Kakkos S. K., Bouskela E., Jawien A., Nicolaidis A. N. 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>
45. Kakkos S. K., Guex J. J., Lugli M., Nicolaidis A. N. CEAP clinical classes C0S-C4: differences, similarities and role of Ruscus + HMC + vitamin C in patients with chronic venous disease. *Int. Angiol.* 2020;39(2):118-124. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04341-2>
46. De Almeida Cyrino F. Z. G., Balthazar D. S., Sicuro F. L., 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>
47. Todd M. Compression in older people. *BJN.* 2019;28(9):566. <https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.9.566>
48. Caggiati A., De Maeseneer M., Cavezzi A., Mosti G., Morrison N. Rehabilitation of patients with venous diseases of the lower limbs: state of the art. *Phlebology.* 2018;33(10):663-671. <https://doi.org/10.1177/0268355518754463>
49. Rabe E., Partsch H., Morrison N., Meissner M. H., Mositi G. [et al.]. Risks and contraindications of medical ESVS 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of CVD of the Lower Limbs 255 compression treatment – a critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology.* 2020;35(7):447-460. <https://doi.org/10.1177/0268355520909066>
50. Carroll C., Hummel S., Leaviss J., Ren S., Stevens J. W. [et al.]. Systematic review, network meta-analysis and exploratory cost-effectiveness model of randomized trials of minimally invasive techniques versus surgery for varicose veins. *Br. J. Surg.* 2014;101(9):1040-1052. <https://doi.org/10.1002/bjs.9566>
51. 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>
52. Khryshchanovich V. Y., Nebylitsin Y. S., Kosinets V. A. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction-based venoactive therapy after endovenous mechanochemical obliteration: prospective comparative study. *Drugs Real. World Outcomes.* 2021;8(3):349-358. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00249-4>
53. Bogachev V. Y., Boldin B. V., Lobanov V. N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int. Angiol.* 2018;37:71-78. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03868-8>
54. Raully-Lestienne I., Heusler P., Cussac D., Lantoin-Adam F., de Almeida Cyrino F. Z., 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>
55. Urbanek T. The clinical efficacy of Ruscus Aesculatus extract: is there enough evidence to update the pharmacotherapy guidelines for chronic venous disease? *Phlebological Review.* 2017;25:75-80. <https://doi.org/10.5114/pr.2017.70594>

Поступила 09.03.2022

Сведения об авторах:

Хрыщанович Владимир Янович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии; тел.: 375296245578; e-mail: vladimirkh77@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5353-205X

Скобелева Наталья Яновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, врач-акушер-гинеколог, заведующая акушерским отделением патологии беременности; тел.: 375293096705; e-mail: nataliaskobeleva@yandex.by; ORCID: 0000-0003-2267-579X