

Терапия диосмином при хронических заболеваниях вен в условиях амбулаторной практики: результаты неинтервенционного исследования СТАТУС

© Ю.М. СТОЙКО¹, А.В. ЦЫПЛЯШУК¹, С.М. КРЫЖАНОВСКИЙ², С.М. МАРКИН³

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка соблюдения врачами инструкции по применению диосмина и приверженности больных лечению, а также распространенности симптомов хронического заболевания вен (ХЗВ) и динамики их выраженности на фоне терапии.

Материал и методы. Проведено проспективное многоцентровое неинтервенционное (наблюдательное) исследование по оценке результатов применения 600 мг диосмина в течение 2 мес у пациентов старше 18 лет с ХЗВ классов С1—С3 по CEAP с субъективными симптомами. Оценивали долю пациентов, которым назначен препарат, в соответствии с рекомендуемым режимом приема. Приверженность пациента и его удовлетворенность терапией определяли на основе анкетирования. Фиксировали объективные и субъективные симптомы ХЗВ, изменение их выраженности на фоне терапии. Регистрировали частоту нежелательных явлений.

Результаты. В исследование включены 2013 пациентов: 1551 женщина и 462 мужчины. По основной схеме — по 1 таблетке 1 раз в день — препарат принимали 1964 больных. Рекомендацию принимать по 1 таблетке 2 раза в день получили 49 (2,4%) пациентов. Длительность приема варьировала от 4 до 18 нед, курс в 8 нед был назначен 1795 (89,2%) пациентам. Ко 2-му визиту 9,7% больных пропустили в среднем 2,2±1,3 дозы препарата, к 3-му — 2,4±1,6 дозы препарата были пропущены 8,3% пациентами. Выраженность симптомокомплекса ХЗВ до начала лечения составила 6,0±1,85 балла, при 2-м — 4,2±1,65 балла, при 3-м — 2,3±1,60 балла. Через 1 мес лечения о полном исчезновении субъективных симптомов сообщили 10,6% пациентов, через 2 мес — 225 (11,4%). Удовлетворенность терапией была высокой. Нежелательные явления зарегистрированы у 1,99% больных, при этом четкая или возможная связь с применением препарата была установлена в 0,55% случаев.

Выводы. Подавляющее большинство врачей рекомендуют диосмин в соответствии с инструкцией по его применению. Прием препарата в дозе 600 мг/сут сопровождается снижением выраженности субъективных симптомов и отека. Отмечены высокая приверженность пациентов терапии и удовлетворенность лечением.

Ключевые слова: хроническое заболевание вен, диосмин, наблюдательное исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Стойко Ю.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3394-5858>, e-mail: ystoyko@mail.ru*

Цыпляшук А.В. — e-mail: vascul@yandex.ru

Крыжановский С.М. — e-mail: sergey.kryzhanovskiy@ligand-research.com

Маркин С.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4026-3863>

* — автор, ответственный за переписку

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Стойко Ю.М., Цыпляшук А.В., Крыжановский С.М., Маркин С.М. Терапия диосмином при хронических заболеваниях вен в условиях амбулаторной практики: результаты неинтервенционного исследования СТАТУС. *Флебология*. 2020;14(3):230–236. <https://doi.org/10.17116/flebo202014031230>

Diosmin therapy for chronic vein diseases in outpatient settings: results of non-intervention STATUS study

© YU.M. STOYKO¹, A.V. TSYPLYASHCHUK¹, S.M. KRYZHANOVSKIY², S.M. MARKIN³

¹N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

³Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate physicians' compliance with diosmin instructions and patients' adherence to treatment, as well as to evaluate the prevalence of symptoms of chronic vein diseases (CVD) and the dynamics of their severity in the background of therapy.

Material and methods. A prospective multicenter non-interventional (observational) study was carried out to evaluate the results of 600 mg diosmin administration during 2 months in patients over 18 years of C1—C3 CVD classes under CEAP with subjective symptoms. The proportion of patients to whom the drug was administered according to the recommended regimen was estimated. Patient's adherence to and satisfaction with therapy were determined on the basis of a questionnaire. Objective and subjective

symptoms of CVD were fixed, their severity was changed on the background of therapy. The frequency of undesirable phenomena was recorded.

The results. Included in the study are 2013 patients: 1551 women and 462 men. The main pattern of administration was taking 1 tablet once a day (1964 patients). The recommendation to take 1 tablet 2 times a day was given to 49 (2.4%) patients. The recommended duration of administration ranged from 4 to 18 weeks, with 1795 patients (89.2%) receiving the course at 8 weeks. By the second visit, 9.7% of patients missed an average of 2.2 ± 1.3 doses, and by the third visit — 2.4 ± 1.6 doses were missed by 8.3% of patients. Expression of the CVD symptom-complex (all symptoms in total) before treatment was 6.0 ± 1.85 points, at the second visit — 4.2 ± 1.65 , at the third visit — 2.3 ± 1.60 points. In 1 month of treatment 10.6% reported complete disappearance of subjective symptoms, in 2 months — 225 (11.4%). The satisfaction with the therapy was high. Unwanted events were registered in 1.99% of patients, while a clear or possible relationship with the drug was established in 0.55% of cases.

Conclusions. The vast majority of doctors recommend diosmin according to the instructions for its use. Taking the drug in a dose of 600 mg/day leads to a decrease in the severity of subjective symptoms and swelling. Patients' adherence to and satisfaction with the therapy is high.

Keywords: chronic vein disease, diosmin, surveillance study.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Stoyko Yu.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3394-5858>; e-mail: ystoyko@mail.ru*

Tsypliyashchuk A.V. — e-mail: vascul@yandex.ru

Kryzhanovskiy S.M. — e-mail: sergey.kryzhanovskiy@ligand-research.com

Markin S.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4026-3863>

* — corresponding author

TO SITE THIS ARTICLE:

Stoyko YuM, Tsypliyashchuk AV, Kryzhanovskiy SM, Markin SM. Diosmin therapy for chronic vein diseases in outpatient settings: results of non-intervention STATUS study. *Flebologiya*. 2020;14(3):230–236. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo202014031230>

Введение

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей являются одними из самых распространенных заболеваний сосудистой системы. ХЗВ встречаются у 29—60% работающего населения в различных странах. Среди женщин этот показатель выше, чем среди мужчин, у каждого 10-го пациента наблюдаются декомпенсированные формы заболеваний [1–7]. К распространенным субъективным симптомам ХЗВ относятся боль, отечность, быстрая утомляемость, тяжесть, ночные судороги, ощущение покалывания [8].

Флеботропные препараты (веноактивные препараты, флебопротекторы, венотоники) являются препаратами выбора для лечения пациентов с ХЗВ. Они повышают венозный тонус, способствуют снижению проницаемости сосудистой стенки, улучшению лимфатического оттока [9]. Препараты этой группы могут обладать самостоятельным противовоспалительным действием [10].

Диосмин является известным и хорошо изученным биофлавоноидом, он обладает венотонизирующим, капилляропротективным, противоотечным, профибринолитическим, противовоспалительным действием [9, 11–14]. В 2018 г. были опубликованы результаты наблюдательного исследования, включившего 868 пациентов с ХЗВ классов C0S—C3 по СЕАР, которым назначали диосмин [15]. Авторы отметили значимое уменьшение выраженности веноспецифических симптомов, улучшение качества жизни и хорошую переносимость препарата [10, 16]. Часть пациентов использовали компрессионный

трикотаж, однако исследователи отдельный анализ по подгруппам в зависимости от его использования не проводили, что служит ограничением этого исследования.

Для сбора дополнительных данных о соблюдении врачами рекомендаций по дозировке и длительности применения препарата, приверженности пациентов лечению, а также для оценки распространенности симптомов ХЗВ в популяции и влияния на них терапии было инициировано проспективное мультицентровое неинтервенционное исследование СТАТУС — наблюдательное исследование по оценке приверженности врача и пациента с ХЗВ классов C1—C3 по СЕАР к терапии диосмином (Флебо-диа 600) в условиях амбулаторной практики.

Основная цель исследования — оценка соблюдения врачами инструкции по применению диосмина и приверженности больных лечению. Дополнительные — оценка распространенности симптомов ХЗВ и динамики их выраженности на фоне терапии, оценка нежелательных явлений (НЯ), удовлетворенности пациентов и врачей лечением.

Материал и методы

Исследование представляло собой проспективное многоцентровое неинтервенционное наблюдение, проведенное с сентября 2018 г. по апрель 2019 г. Набор пациентов осуществляли в 222 центрах в 40 городах Российской Федерации. В работе приняли участие 257 врачей, ведущих амбулаторный прием пациентов с заболеваниями вен. Исследование было одобрено этическим комитетом (выписка из протокола

заседания независимого Междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований от 27.09.18). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку данных.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; верифицированные ранее первичные ХЗВ классов С1—С3 в соответствии с классификацией СЕАР. Фиксировали такие данные о пациентах, как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ). Перед включением у всех больных собирали анамнез, выполняли физикальное обследование и осмотр. Оценивали симптомы ХЗВ: отеки, боль, утомляемость, ощущение отечности, тяжесть в ногах. Пациенты оценивали выраженность каждого из описанных симптомов в соответствии с цифровой рейтинговой шкалой в баллах от 0 до 10, где 0 — отсутствие симптома, 10 — максимальная его выраженность. По такой же шкале пациенты оценивали все имеющиеся субъективные симптомы в совокупности. В исследование включали пациентов с интегральной оценкой выраженности всех субъективных симптомов не менее 2 баллов. Выраженность отека определяли путем измерения маллеолярной окружности голени.

При сборе анамнеза обращали внимание на предшествующую терапию ХЗВ в течение 6 мес — как системную, так и топическую.

Критерии невключения: наличие тромбозов и тромбэмболий в течение 6 мес перед началом исследования; противопоказания к применению диосмина в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению препарата; запланированное хирургическое лечение ХЗВ, склеротерапия или плановая госпитализация по другому поводу; кормление грудью, беременность, планирование беременности в ближайшие 2 мес.

В рамках исследования оценивали долю пациентов, которым был назначен препарат Флебодиа 600 (диосмин 600 мг) в соответствии с рекомендуемым режимом приема, согласно утвержденной в РФ инструкции по медицинскому применению (1 таблетка в день, курс 2 мес). Однако если врач назначал другую схему приема, пациентов включали в исследование вне зависимости от рекомендованной врачом схемы приема препарата.

Оценка врачом приверженности пациента лечению основывалась на ответах пациента, получаемых во время 2-го и 3-го визитов. В ходе исследования пациенты сообщали о перерывах в терапии и количестве пропущенных таблеток. Возврат упаковок для контроля приема препарата в исследовании предусмотрен не был. Также оценивали число пациентов, досрочно прекративших прием препарата.

Пациенты оценивали удовлетворенность проводимым лечением по 4-балльной шкале, где 1 — со-

всем не удовлетворен, 2 — неудовлетворен, 3 — удовлетворен, 4 — очень удовлетворен.

В процессе исследования проводили также сбор данных о ношении пациентами компрессионного трикотажа. Сравнивали выраженность симптомов у пациентов двух групп на фоне ношения компрессионного трикотажа и без него.

Данные о каждом пациенте собирались при 1-м (включение в исследование), 2-м и завершающем, 3-м, визите; визиты осуществляли с промежутком около 1 мес.

Статистический анализ. Для описания непрерывных переменных использовали среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы, медиану, верхний и нижний квартили. Категориальные переменные представлены в виде процентов и 95% доверительных интервалов. Все переменные сравнивали до и после завершения определенного периода наблюдения. Для тестирования значимости различий нормально распределенных данных были использованы соответствующие разновидности теста Стьюдента или тест Вилкоксона. Для тестирования значимости различий категориальных данных использовали тест χ^2 или точный тест Фишера. Для множественных сравнений использовали методы дисперсионного анализа. В исследовании был принят уровень статистической значимости $p=0,05$ (двустороннее тестирование).

Зарегистрированные НЯ были закодированы с использованием словаря MedDRA и описаны по их выраженности, связи с лечением диосмином, исходом, серьезности. Отдельно были описаны НЯ, приводившие к прекращению приема диосмина или прекращению наблюдения в исследовании. Статистический анализ данных проводили с использованием SAS version 4.

Результаты

В исследование были включены 2013 пациентов, подписавших информированное согласие. Завершили исследование 1993 пациентов. Нарушили протокол и досрочно прекратили прием препарата 20 пациентов. В базу данных для окончательного анализа были включены 1551 (77,0%) женщина и 462 (23,0%) мужчины. Средний возраст исследуемой популяции составил $49,1 \pm 14,6$ года.

От момента выявления ХЗВ до включения в исследование прошло в среднем 62,6 мес, медиана составила 23 мес. На момент включения врачи-исследователи диагностировали клинический класс С2 по СЕАР у 918 (45,7%) пациентов, С3 — у 850 (42,3%) и С1 — у 242 (12,0%).

Различные фармакологические препараты для лечения ХЗВ ранее уже получали 36,6% (586) пациентов: диосмин в комбинации — 347 (17,24%); моно-

терапию диосмином — 108 (5,37%); троксерутин — 82 (4,07%) и топические гепариноиды и гепарин, пентоксифиллин, ацетилсалициловую кислоту, сулодексид — 31 (2%). При 1-м визите 36,8% пациентов сообщили о том, что эпизодически применяли компрессионный трикотаж, 9,6% носили его постоянно, остальные не использовали эти изделия. К концу исследования число пациентов, использующих трикотаж, возросло: при 3-м визите 24,5% пациентов отметили, что используют его постоянно, а 41,3% — эпизодически.

Основной схемой назначения был прием по 1 таблетке 1 раз в день на протяжении 8 нед. Рекомендацию принимать препарат по 1 таблетке в сутки получили 1964 больных. Вместе с тем ряд докторов по своему усмотрению изменяли схему приема, назначая по 1 таблетке 2 раза в день, что имело место у 49 (2,4%) пациентов. Рекомендованная длительность приема варьировала от 4 до 18 нед, при этом курс лечения в 8 нед был назначен 1795 (89,2%) пациентам.

Ко 2-му визиту 9,7% (195/2006) больных пропустили в среднем $2,2 \pm 1,3$ (медиана 2,0) таблетки, к 3-му визиту было пропущено $2,4 \pm 1,6$ таблетки (медиана 2,0) у 8,3% (166/1992) пациентов.

Выраженность симптомокомплекса ХЗВ (всех симптомов в совокупности) в целом при 1-м визите составила $6,0 \pm 1,85$ балла, при 2-м — $4,2 \pm 1,65$ балла, при 3-м — $2,3 \pm 1,60$ балла.

Анализ динамики отдельных симптомов при помощи модели ANCOVA с восстановлением пропущенных данных по методу LOCF выявил достоверные изменения с момента начала участия в исследовании (см. таблицу).

Через 1 мес лечения о полном исчезновении субъективных симптомов сообщили 12 (0,6%) пациентов, через 2 мес — 225 (11,4%).

Маллеолярная окружность уменьшилась ко 2-му визиту и стала более очевидной к концу исследования, проведенный анализ показал достоверную разницу уменьшения объема от исходных значений к визитам (рис. 1).

Компрессионный трикотаж признан эффективным средством для уменьшения выраженности симптомов ХЗВ, была проведена оценка динамики сим-

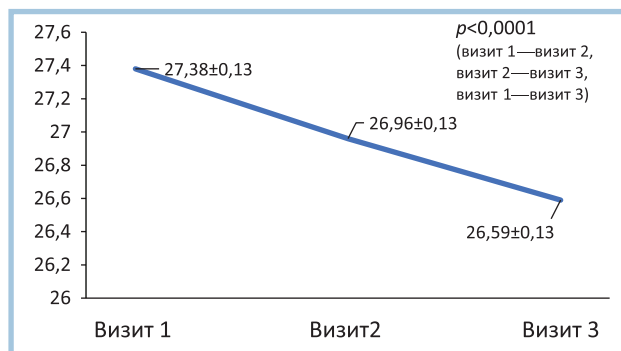


Рис. 1. Динамика маллеолярной окружности (см) на фоне терапии диосмином 600 мг.

Среднее арифметическое ± ошибка среднего. Модель ANCOVA с восстановлением пропущенных данных по методу LOCF.

Fig. 1. Mallheolar Circle Dynamics in Diosmin 600 mg treatment.

Arithmetic mean ± error of the mean. ANCOVA model with missing data recovery by LOCF method.

птомов у пациентов, которые во время наблюдения не использовали компрессионные изделия (681 пациент), и у тех, кто к окончанию исследования эпизодически или на постоянной основе использовал компрессионный трикотаж (1311).

При визите включения пациенты, носившие трикотаж, имели более выраженные симптомы ХЗВ, а к окончанию наблюдения — более существенный регресс симптомов. К моменту окончания наблюдения статистически значимых отличий в выраженности симптомов на фоне терапии не было выявлено. Наиболее выраженным был регресс ощущения распирания/отечности ног (рис. 2).

Сходная динамика наблюдалась и в отношении других субъективных симптомов (рис. 3).

При этом уменьшение интенсивности веноспецифических симптомов как у пациентов, использовавших компрессионный трикотаж, так и у тех, кто его не использовал, было статистически достоверным ($p < 0,0001$).

Опрос пациентов о восприятии проводимого лечения показал высокий уровень удовлетворенности терапией — 3 и 4 балла в соответствии с предлагаемой для заполнения шкалой (рис. 4).

Оценка изменений симптомов ХЗВ при помощи цифровой рейтинговой шкалы (в баллах от 0 до 10)

Evaluation of changes in symptoms of CVD using a digital rating scale (in points from 0 to 10)

Симптом	Степень выраженности			Изменение			p
	визит 1	визит 2	визит 3	визит 1—2	визит 1—3	визит 2—3	
Ощущение распирания/отечности ног	$4,89 \pm 0,05$	$3,34 \pm 0,04$	$1,720 \pm 0,04$	$1,56 \pm 0,03$	$3,18 \pm 0,04$	$1,62 \pm 0,03$	<0,0001
Боль	$3,64 \pm 0,05$	$2,26 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,03$	$2,62 \pm 0,04$	$1,25 \pm 0,03$	<0,0001
Утомляемость ног	$5,14 \pm 0,05$	$3,45 \pm 0,04$	$1,82 \pm 0,04$	$1,69 \pm 0,03$	$3,32 \pm 0,04$	$1,63 \pm 0,03$	<0,0001
Тяжесть в ногах	$5,46 \pm 0,04$	$3,52 \pm 0,04$	$1,74 \pm 0,04$	$1,94 \pm 0,03$	$3,72 \pm 0,04$	$1,78 \pm 0,03$	<0,0001

Примечание. Среднее арифметическое ± ошибка среднего. Модель ANCOVA, визит 3/LOCF, n=1998.

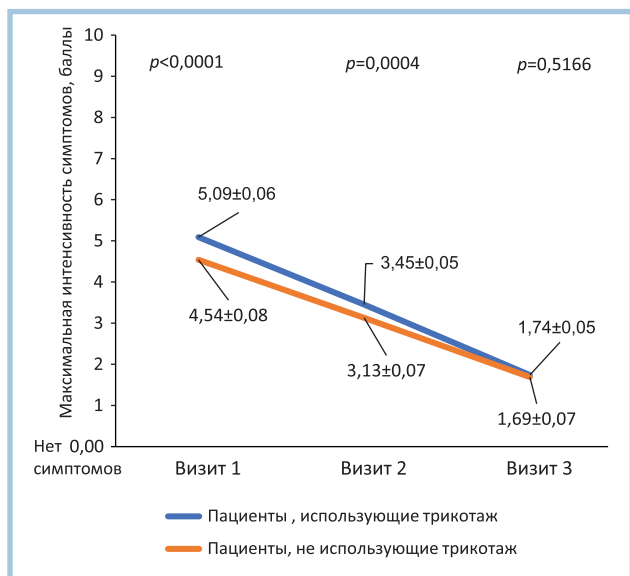


Рис. 2. Динамика ощущения распирания/отечности ног в зависимости от использования компрессионного трикотажа. Среднее арифметическое±ошибка среднего. Модель ANCOVA с восстановлением пропущенных данных по методу LOCF.

Fig. 2. Dynamics of the feeling of stretching/swelling of the legs depending on the use of compression knitwear.

Arithmetic mean ± error of the mean. ANCOVA model with missing data recovery by LOCF method.

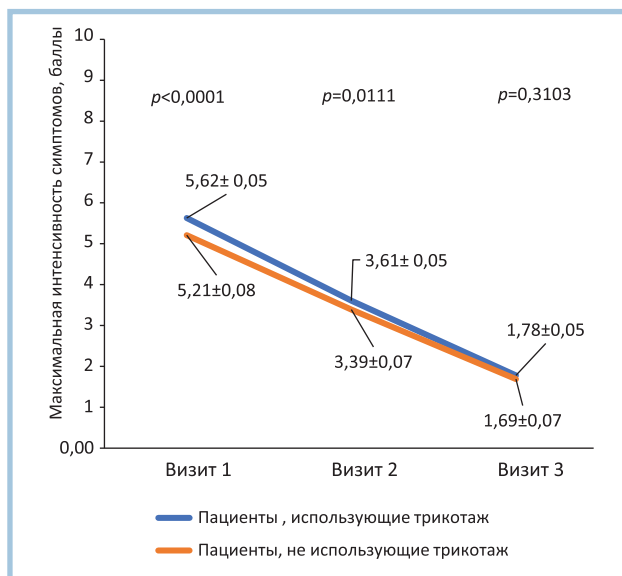


Рис. 3. Динамика ощущения тяжести в ногах ног в зависимости от использования компрессионного трикотажа.

Fig. 3. Dynamics of feeling of heaviness in the legs depending on the use of compression knitwear.

Arithmetic mean ± error of the mean. ANCOVA model with missing data recovery by LOCF method.

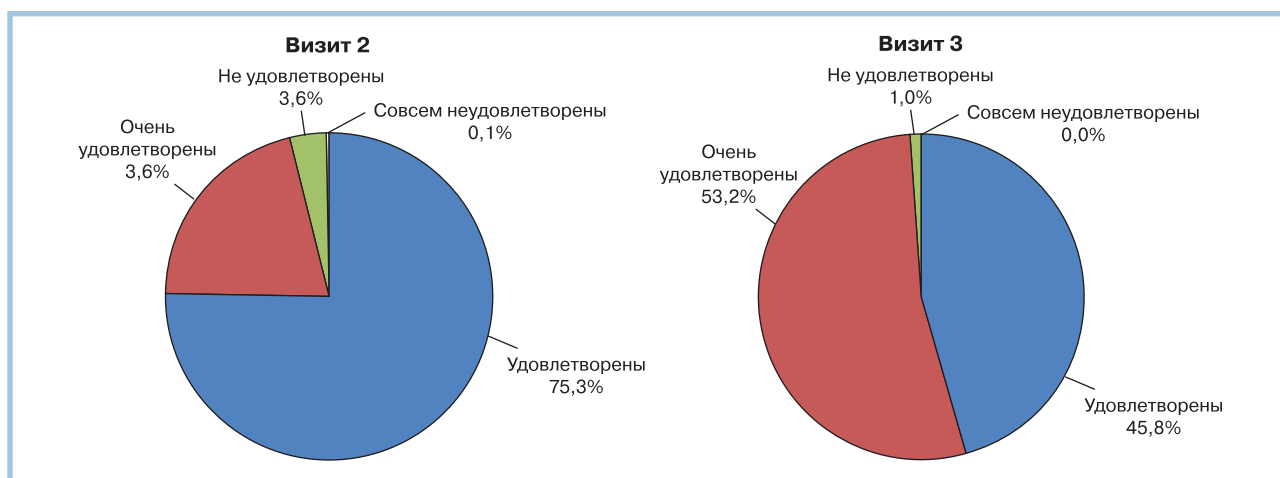


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов проводимой терапией.

Fig. 4. Patient satisfaction with the therapy performed.

При проведении оценки безопасности препарата в рутинной практике было зарегистрировано 41 НЯ у 40 (1,99%) пациентов. Наиболее часто регистрировали НЯ со стороны нервной системы — у 18 (0,9%) пациентов, со стороны ЖКТ — у 15 (0,8%), в том числе головную боль — у 16 (0,8%) и тошноту — у 6 (0,3%). По степени тяжести случаи НЯ являлись легкими у 28 (1,4%) пациентов, средней тяжести — у 12 (0,6%). В связи с развитием НЯ медикаментозная терапия была назначена 12 (0,6%)

пациентам, немедикаментозная — 1 (0,05%), в 28 (1,4%) случаях никаких действий не предпринималось. Госпитализаций пациентов по поводу НЯ не было. Все НЯ разрешились к окончанию наблюдения. В отношении терапии диосмином были приняты следующие действия: у 39 пациентов она была оставлена без изменений, в 1 случае ее временно отменили у пациента с головной болью. Серьезных НЯ за период проведения исследования зарегистрировано не было.

Обсуждение

Результаты проведенного многоцентрового проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования подтвердили эффективность и безопасность приема препарата диосмин в дозировке 600 мг при лечении пациентов с классами ХЗВ С1—С3. Регулярный прием препарата по 1 таблетке в день уже к окончанию 1-го месяца лечения способствовал уменьшению выраженности как симптомокомплекса в целом, так и отдельных симптомов, таких как ощущение распирания и тяжести в ногах, боли, утомляемости ног. До конца 2-го месяца приема препарата положительная динамика редукции симптомов сохранялась. Через 2 мес от начала терапии диосмином у 11,4% пациентов отмечалось исчезновение симптомов. Маллеолярная окружность уменьшилась у пациентов к концу 1-го и еще более значимо — к концу 2-го месяца применения диосмина. Данная терапия оказывается эффективной и для пациентов с наиболее выраженными симптомами, которые для их купирования вынуждены носить компрессионный трикотаж. Прием диосмина в течение 2 мес уменьшал и уравнивал выраженность симптомов ХЗВ у пациентов, применявших компрессионные изделия и не использовавших их.

Полученные в процессе исследования данные свидетельствуют о безопасности препарата. НЯ были зафиксированы у 1,99% пациентов. Ни у одного из пациентов не развились тяжелые побочные явления, которые потребовали бы госпитализации. Самыми частыми из НЯ были диспептические нарушения и головная боль.

Удобство приема, безусловный и значительный регресс симптомов, вероятно, лежат в основе высокой приверженности больных проводимому лечению. К 3-му визиту лишь 8,3% (166/1992) пациентов пропустили $2,4 \pm 1,57$ таблетки (медиана 2,0). Наглядным результатом является также удовлетворенность 99% пациентов проведенным лечением.

Полученные данные соотносятся с результатами других исследований, демонстрирующими эффективность диосмина при купировании симптомов ХЗВ. Так, в метаанализе 2016 г. показано значительное уменьшение выраженности венозной боли, тяжести и утомляемости ног при приеме диосмина [16]. Об этом же свидетельствуют результаты исследований, в которых положительные эффекты регистрируются на разных сроках приема. В исследовании М. Cazaubon и соавт. (2011) редукция отеков, тяжести в ногах оценивалась через 28 дней приема диосмина [13]. Была выявлена статистически значимая разница в показателях на фоне терапии. Приверженность пациентов достигала 96%, а врачи оценили результаты как «выраженные» и «умеренно выраженные» у 92% больных. Значимое уменьшение отеков, тяжести и утомляемости ног, боли в ногах оценивали и в исследова-

нии М. Maruszynski и соавт. (2004), в котором также в течение 28-дневного приема диосмина 600 мг пациенты отмечали значительную редукцию симптомов [12]. Нарастание эффекта препарата от 30 до 60 сут приема при сохраняющейся безопасности было отмечено и в исследовании Ю.М. Стойко и соавт. [15]. Было показано, что концу 2-го месяца приема препарата продолжала нарастать положительная динамика в отношении показателей качества жизни пациентов, маллеолярных отеков, чувства тяжести и отечности в ногах. При этом оценки «отлично» и «хорошо» по результатам проведенного лечения пациентами были даны в 91,7% случаев, а врачами — в 93% случаев.

Безопасность приема препарата в предложенной дозировке была продемонстрирована в других исследованиях. НЯ развивались не более чем у 5% пациентов, не имели тяжелого течения и не требовали проведения специфических лечебных мероприятий [12, 16]. Наиболее типичными НЯ являлись диспептические (боли в животе, диарея, рвота и др.) и вегетативные (бессонница, головокружение и др.) проявления, которые отмечали не более 5% больных [16]. Могли возникнуть покраснение и зуд кожи, отек рук и голеней [12].

Ограничения исследования. К ограничениям настоящего исследования можно отнести включение в него пациентов с разной продолжительностью анамнеза ХЗВ и историей приема препаратов различных фармакологических групп без предварительной оценки эффективности проведенной терапии. Другими ограничениями, которые необходимо учитывать при проведении будущих исследований, являются отсутствие объективного контроля за регулярностью приема таблеток. Последнее в определенной мере может повлиять на показатели приверженности пациентов и оценку конечных результатов эффективности терапии. Полученные результаты продемонстрировали эффективность комбинированной терапии — приема диосмина и компрессионного трикотажа. Последний назначался у пациентов с более выраженными веноспецифическими симптомами. При этом не были проанализированы влияние потребности в компрессионной терапии, класс компрессии, сроки начала использования и ее отмены для оценки максимальной выраженности симптомов перед началом фармакотерапии ХЗВ.

Заключение

Подавляющее большинство врачей рекомендовали препарат Флебодиа 600 в соответствии с инструкцией по его применению.

Использование диосмина в лечении пациентов с ХЗВ классов С1S—С3S в суточной дозировке 600 мг сопровождается существенным снижением выраженности субъективной симптоматики заболевания и отека.

Приверженность пациентов терапии и удовлетворенность ею высока. Фармакотерапия диосмином безопасна, частота НЯ является низкой.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Ю.М. Стойко, С.М. Крыжановский

Набор пациентов и сбор данных — А.В. Цыпляшук, С.М. Маркин

Написание текста — А.В. Цыпляшук, С.М. Крыжановский

Редактирование — Ю.М. Стойко, С.М. Маркин

Конфликт интересов. Исследование проведено при организационной и финансовой поддержке компании ООО «Иннотек».

Conflict of interest. The research was conducted with organizational and financial support of Innotec LLC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013;7(2-2):1-47. Russian Guidelines on Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease. *Flebologiya*. 2013;7(2-2):1-47. (In Russ.).
2. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, Avakiants IP, Nikishkov AS, Tatarintsev AM, et al. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(6):752-758. Accessed July 2, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29031868>
3. Кириенко А.И., Золотухин И.А., Юмин С.М., Селиверстов Е.И. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин и мужчин: данные проспективного наблюдательного исследования СПЕКТР. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(3):64-68. Kirienko AI, Zolotukhin IA, Yumin SM, Seliverstov EI. Lower limb varicose disease in men and women: findings of prospective study SPECTRUM. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(3):64-68. (In Russ.).
4. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(3):149-153. Accessed July 2, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396491>
5. Labropoulos N, Leon L, Kwon S, Tassiopoulos A, Gonzalez-Fajardo JA, Kang SS, Mansour MA, Littooy FN. Study of the venous reflux progression. *J Vasc Surg*. 2005;41(2):291-295.
6. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2007;21(3):260-266. Accessed 2, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484957>
7. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009;96(11):1231-1242.
8. Perrin M, Eklöf B, Van Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaides A, Blattler W, Bouhassira D, Bouskela E, Carpentier P, Darvall K, DE Maese-neer M, Flour M, Guex JJ, Hamel-Desnos C, Kakkos S, Launois R, Lugli M, Maleti O, Mansilha A, Neglén P, Rabe E, Shaydakov E. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol*. 2016;35(4):374-398. Accessed 2, 2020. <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2016N04A0374>
9. Bogucka-Kocka A, Woźniak M, Feldo M, Kockic J, Szweczyk K. Diosmin — isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use. *Nat Prod Commun*. 2013;8(4):545-550.
10. Germoush M. Diosmin protects against cyclophosphamide-induced liver injury through attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Intl J Pharmacol*. 2016;12(6):644-654.
11. Zuccarelli F. Diovenor 300. Etude de l'activité thérapeutique pendant 3 mois sur les oedèmes des membres inférieurs liés à une maladie veineuse fonctionnelle ou organique. *Tribune Médicale*. 1990;343:44-49.
12. Maruszynski M, Staszkiwicz W, Andziak P. A double blind, randomized study evaluating the influence of semisynthetic diosmin, and purified, micronized flavonoid fraction (diosmin and hesperidin), on symptoms of chronic venous insufficiency of lower limbs — a four week observation. *Prz Flebol*. 2004;12(3):89-95.
13. Cazaubon M, Bailly C, Ducros E, Lancrenon S. Acceptability, efficacy and safety of two pharmaceutical forms of diosmin 600 mg in patients with chronic venous disease: a randomized comparative multicenter study. *Angiology*. 2011;63(2):35-42.
14. Henriot J-P. Insuffisance veineuse fonctionnelle: essai clinique comparatif d'une seule prise par jour de Diovenor 600 mg (600 mg de diosmine d'hémisynthèse) versus 2 prises par jour d'un mélange de 500 mg de flavonoïdes (900 mg de diosmine). *Phlebologie*. 1995;48(2):2-7.
15. Стойко Ю.М., Талибов О.Б., Яшкин М.Н., Кудыкин М.Н., Беленцов С.М., Кательницкая О.В., Сучков И.А., Толстухин В.Ю., Клещкин А.Э., Севостьянова К.С. Многоцентровое наблюдательное исследование применения Флебодиа 600 у больных с хроническими заболеваниями вен классов C0—C3 по CEAP. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(1):107-113. Stoïko YuM, Talibov OB, Iashkin MN, Kudykin MN, Belentsov SM, Kattel'nitskaia OV, Suchkov IA, Tolstikhin VYu, Kletskin AE, Sevost'ianova KS. Multicentre observational study of Phlebodia 600 in treatment of patients with CEAP class C0-C3 chronic venous diseases. *Angiol Sosud Khir*. 2018; 24(1):107-113. (In Russ.).
16. Martínez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capellà D, Bonfill Cosp X. *Phlebotonics for venous insufficiency*. In: Martínez-Zapata MJ, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. Accessed 2, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048768>

Поступила 30.06.2020

Received 30.06.2020

Принята к печати 10.07.2020

Accepted 10.07.2020