

В.Ю. БОГАЧЕВ¹, д.м.н., профессор, Б.В. БОЛДИН¹, д.м.н., профессор,
О.В. ДЖЕНИНА², к.м.н., В.Н. ЛОБАНОВ²

Особенности фармакотерапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей

Хронические заболевания вен (ХЗВ) в зависимости от дизайна и оценочных критериев проводимых эпидемиологических исследований выявляют у 20—85% взрослых жителей индустриально развитых стран. Между тем только благодаря появлению единой международной классификации CEAP стало возможным более достоверно оценить частоту и структуру ХЗВ в различных регионах мира. Кроме этого, внедрение CEAP в рутинную клиническую практику определило необходимость унификации терминологии, используемой в отношении ХЗВ и их проявлений. В частности, были даны четкие определения понятий «хронические заболевания вен (ХЗВ)» и «хроническая венозная недостаточность (ХВН)». В первом случае речь идет обо всех — как функциональных, так и патоморфологических — проявлениях ХЗВ. Термином же ХВН предполагается обозначать более тяжелые формы заболевания, сопровождающиеся объективными признаками нарушения венозной макродинамики. Иными словами, диагноз «хроническая венозная недостаточность» правомочен применительно к пациентам с С3 (хронический венозный отек) — С6 (активная трофическая язва) клинического класса CEAP [1, 2].

Ключевые слова: хронические заболевания вен, международная классификация CEAP, консервативное лечение, МОФФ, Детралекс

Представление о частоте ХВН дают результаты международной программы VEIN CONSULT, в ходе которой по единому протоколу были обследованы 91 545 пациентов из 20 стран. Оказалось, что частота ХВН варьирует от 17,9% в Азии до 28,9% в странах Восточной Европы и в среднем составляет 24,3%. Непосредственно в РФ ХВН выявляют более чем у 50% пациентов, страдающих ХЗВ [3, 4]. В отличие от ранних стадий заболевания лечение ХВН требует более трудоемкого комплексного лечения, которое далеко не всегда гарантирует полное выздоровление. В соответствии с современными стандартами консервативная терапия ХВН может быть направлена на снижение клинического класса заболевания перед хирургическим вмешательством, преследовать цель улучшить его результа-

ты или предотвратить возможный рецидив. Например, операции на фоне закрытой трофической язвы или в отсутствие хронического венозного отека сопровождаются значимо меньшей частотой осложнений, а реабилитация таких пациентов протекает более быстро. Кроме того, необходимо четко помнить, что даже в случае успешно проведенной хирургической коррекции пациенты с ХВН нуждаются в длительной, а иногда пожизненной поддерживающей терапии, направленной на нивелирование известных факторов риска ХЗВ (избыточная масса тела, гиподинамия и др.) и его ключевых патогенетических механизмов (флебостаз, флебогипертензия, дисфункция эндотелия, веноспецифическое воспаление, венозная микроангиопатия и др.) [5—8]. В основе современного консервативного лечения ХВН лежит комбинация компрессионной и фармакологической терапии. По результатам многочисленных экспе-

риментальных и рандомизированных клинических исследований (РКИ) компрессионная терапия демонстрирует высокую эффективность и в ряде случаев не уступает хирургическим методам лечения. Вместе с тем проблема регулярного использования, особенно в жаркое время года, а также трудности, возникающие у пожилых пациентов, людей, страдающих ожирением, заболеваниями опорно-двигательной и сердечно-сосудистой системы, значимо снижают приверженность к компрессионной терапии до 15—25% уже в течение первого года. С другой стороны, комплаентность по отношению к фармакотерапии остается на достаточно высоком уровне и достигает 75—80% [9—10]. В качестве средств фармакологической терапии ХВН используют различные препараты, но наиболее часто применяются так называемые флебопротекторы (синонимы: веноактивные препараты, ВАП, венотоники и др.), получаемые из

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

² Первый Флебологический Центр

растительного сырья или путем химического синтеза и объединяемые по трем основным критериям: уменьшение вено-специфических симптомов, повышение тонуса венозной стенки и снижение выраженности хронического венозного отека. Основу подавляющего большинства ВАП составляют биофлавоноиды (вещества, получаемые из различных растений), и лишь малая их часть является продуктами полностью химического синтеза. Ряд специалистов считают препараты растительного происхождения пережитком прошлого, не имеющими достаточной доказательной базы. Вместе с тем 25% лекарственных средств и 121 активный компонент, используемые сегодня в мировой клинической практике, представляют собой растительные дериваты. Кроме того, 11% из 252 препаратов, включенных в различные рекомендации и стандарты ВОЗ, также производят из растительного сырья.

Биофлавоноиды не только служат пигментами, передающими растению оригинальную окраску, но и играют важную роль в его росте и развитии, обеспечении защиты от ультрафиолетового облучения, грибковой и микробной инфекции, а также атак вредных насекомых. Для человека биофлавоноиды выступают в качестве незаменимых компонентов, необходимых для регулирования работы жизненно важных ферментных систем. Например, биофлавоноиды увеличивают стабильность аскорбиновой кислоты, ингибируя активность фермента аскорбинооксидазы.

Важной особенностью фармакологического действия биофлавоноидов является чрезвычайно широкий спектр потенциальных мишеней, на которые они могут воздействовать в организме. В основе этого феномена лежит способность биофлавоноидов выступать в роли хелаторов, т. е. образовывать стабильные комплексы с ионами ме-

таллов (Zn, Fe, Cu, Cr, Mn), которые служат ко-факторами различных ферментных систем. Описано более двух десятков различных ферментов (фосфолипаза, циклооксигеназа, липооксигеназа и др.) и провоспалительных медиаторов (цитокины, простагландины, лейкотриены, NO), активность которых изменяется под действием биофлавоноидов [12—13].

Несмотря на то, что в клинической практике ВАП используют достаточно давно, механизм их действия в точности не изучен и для разных препаратов может иметь различия. Например, улучшение венозного тонуса при использовании препаратов на основе диосмина связывают с повышением аффинитета рецепторов венозной стенки к норадреналину, в то время как производные троксерутина тормозят активность ферментов, расщепляющих последний. Производные эсцина стимулируют синтез гормонов коры надпочечников и способствуют повышению уровня простагландинов в венозной стенке. В качестве дополнительных опций ВАП нормализуют проницаемость стенки сосудов микроциркуляторного русла, улучшают лимфатический дренаж, оказывают профибринолитическое и дезагрегантное действие. «Визитной карточкой» микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ, Детралекс) служат подавление лейкоцитарно-эндотелиальной реакции и вено-специфического воспаления, а также целенаправленная защита створок венозных клапанов от гипертонического повреждения. На эффективность и безопасность ВАП влияют два основных фактора:

- химическая структура активного вещества определяет силу / прочность связывания с мишенью, т. е. избирательность флеботропного эффекта, а также возможные точки воздействия на патогенез ХЗВ;
- концентрация / количество ак-

тивного вещества в непосредственной близости от мишени действия влияет на скорость наступления и продолжительность действия препарата, т. е. величину флеботропного эффекта.

Для понимания вопросов, связанных с клинической эффективностью и безопасностью ВАП, необходимо иметь общие представления об их пространственной структуре и особенностях химического строения, а также информацию о «дорожной карте» — последовательных этапах высвобождения ВАП из таблетки/капсулы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), всасывания, транспорта к месту действия, а также инактивации (местный и системный метаболизм). Важная роль в своевременной адресной доставке ВАП к месту действия принадлежит вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата. Как правило, ВАП состоит из двух компонентов: активного вещества или их комбинации и вспомогательных веществ, состав которых определяется лекарственной формой препарата (таблетки, гранулы, капсулы и др.).

Наиболее часто в клинической практике используют ВАП на основе диосмина. Диосмин — компонент Биофармацевтической классификационной системы IV (BCS IV), характеризуется низкими растворимостью и всасываемостью в ЖКТ. При пероральном приеме диосмин не абсорбируется в ЖКТ в нативном виде, а с помощью микробиоты трансформируется в ряд метаболитов, попадающих в кровоток и определяющих фармакологическую активность препарата.

Биодоступность диосмина может быть в значительной мере повышена с помощью микронизации, которая достигается путем воздействия на нативный диосмин струей воздуха со скоростью, близкой к сверхзвуковой. Эта методика использована в производстве микронизированной очищенной флавоноидной

фракции (МОФФ) Детралекс. В результате размер частиц препарата уменьшается до ≤ 2 микрон. Оценка

эксcreции с мочой после перорального приема меченого ^{14}C -диосмина показала, что микронизация значительно увеличивает его биодоступность ($57,9 \pm 20,2\%$) в сравнении с немикронизированной формой ($32,7 \pm 18,8\%$) ($p = 0,0004$). Кроме этого, микронизация повышает растворимость, ускоряет метаболизм и увеличивает концентрацию в кровотоке активных фармакологически активных метаболитов диосмина. Эффективность микронизации демонстрирует модель ишемия/реперфузия, когда МОФФ (Детралекс) более значимо подавляла проницаемость сосудистой стенки для макромолекул, чем обычный немикронизированный диосмин ($83,4\%$ против $47,9\%$). При клиническом применении Детралекс в дозе 1000 мг/сут в течение 2-х мес. уменьшил симптомы ХЗВ и улучшил флебогемодинамические параметры значимо лучше, чем немикронизированный диосмин, назначенный в дозе 300 мг 3 р/сут (900 мг/сут).

Даже в профессиональной среде бытует мнение, что терапевтический эффект Детралекса связан только с диосмином. Между тем состав препарата более сложен и включает в себя не только диосмин и гесперидин, но и ряд других биофлавоноидов (лимарин, изорозиолин и диосметин). Paysant et al., тестируя фармакологические эффекты пяти входящих в состав МОФФ биофлавоноидов, пришли к выводу, что каждый из них обладает уникальными свойствами, которые в совокупности и обуславливают высокий терапевтический эффект Детралекса [14].

Хронический венозный отек (С3) [15—19]

Хронический отек голени служит одним из наиболее частых и типичных проявлений ХВН, предвещающая начало трофических нарушений.

Сравнительную оценку различных флеботропных препаратов в отношении хронического венозного отека представляет известный метаанализ, проведенный Allaert в 2012 г. Отобрав в базе данных 11 хорошо спланированных РКИ, включающих 1 245 пациентов, автор обнаружил, что при хроническом венозном отеке была оценена эффективность всего лишь четырех ВАП. При этом конечный результат имел существенные различия. Так, среднее уменьшение окружности голени для МОФФ (Детралекс) составило $-0,80 \pm 0,53$ см, для экстракта иглицы и гидроксипролизидина — $-0,58 \pm 0,47$ см и $-0,58 \pm 0,31$ см соответственно. Худшие показатели ($-0,20 \pm 0,50$ см), не отличимые от показателей плацебо ($-0,11 \pm 0,42$ см), продемонстрировал обычный, немикронизированный диосмин.

Таким образом, препаратом первого выбора при терапии хронического венозного отека является МОФФ (Детралекс), а второго — гидроксипролизидина.

Трофические нарушения кожи (С4) [20]

Оценка эффективности различных препаратов у этой категории больных вызывает объективные затруднения. Дело в том, что четких критериев, позволяющих в разумные временные промежутки оценить влияние флеботропной терапии на явления индуративного целлюлита и диспигментации, не разработано. Вместе с тем интерес представляют результаты недавнего двойного слепого РКИ, в которое были включены 592 пациента С3-С4 клинических классов с выраженной венозной болью и чувством тяжести в икрах. Пациенты были разбиты на две одинаковые группы по 296 человек в каждой. В основной группе

был назначен Детралекс в суточной дозе 1000 мг, в другой — плацебо. Исходная и конечная оценки ключевых симптомов были проведены по 10 см визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Через 4 мес. после лечения в основной группе отмечено уменьшение симптомов с $6,2 \pm 1,5$ см до $3,4 \pm 2,4$ см. В контрольной группе аналогичные показатели составили $6,0 \pm 1,4$ см и $3,7 \pm 2,5$ см. Различия достоверны при $p = 0,031$. Дополнительно у пациентов, получавших Детралекс, отмечено значимое увеличение глобального индекса качества жизни с $57,3 \pm 19,3$ балла до $69,9 \pm 20,6$ балла против $59,5 \pm 17,9$ балла до $69,1 \pm 20,6$ балла в группе плацебо ($p = 0,040$).

Венозные язвы [21—22]

При венозных трофических язвах фармакотерапия, как правило, дополняет компрессионное лечение. Известно достаточно большое количество препаратов, которые были использованы в качестве адьювантной терапии у этой наиболее тяжелой категории больных ХВН.

Так, метаанализ пяти РКИ, включавших в общей сложности 723 пациента, продемонстрировал значимую эффективность МОФФ (RR 1,36; 95% ДИ 1,07—1,74) при заживлении венозных трофических язв площадью от 6 до 12 см² и длительностью существования 6 до 12 мес. При этом в сравнении с группой контроля Детралекс на 32% увеличил вероятность и скорость (16 нед. против 21) закрытия трофических язв [23]. В трех РКИ с участием 279 больных назначение гидроксипролизидина также способствовало заживлению венозных язв (RR 1,70; 95% ДИ: 1,24—2,34).

Эффективность пентоксифиллина была оценена в 12 РКИ, включавших в общей сложности 864 паци-

ента. При этом в 11 исследованиях пентоксифиллин сравнивали с плацебо или отсутствием лечения вообще, а в одном с антикоагулянтом — дефибротидом. Несмотря на гетерогенность отобранных пациентов, пентоксифиллин оказался более эффективен, чем плацебо, по критериям полного заживления язвы или уменьшения ее площади более чем на 60% (RR 1,70, 95% ДИ 1,30—2,24). Кроме того, комбинации пентоксифиллина с компрессией показала лучшие результаты, чем компрессия в сочетании с плацебо (RR 1,56, 95% ДИ 1,14—2,13), и, наконец, применение одного пентоксифиллина без компрессии оказалось лучше, чем отсутствие лечения вообще (RR 2,25, 95% ДИ 1,49—3,39).

Использование ацетилсалициловой кислоты (аспирина) при венозных трофических язвах было оценено лишь в одном пилотном исследовании и одном РКИ. Пилотное исследование 20 пациентов показало, что аспирин ускоряет заживление венозных язв как при 2-, так и при 4-месячном приеме. Схожие данные были получены при РКИ 51 пациента, получавших в дополнение к компрессионной терапии 300 мг аспирина в сутки. В отличие от только компрессионной терапии дополнительный прием аспирина ускорил заживление венозных язв на 46% ($p = 0,032$). Интересно, что мультивариантный анализ этого

РКИ показал, что прием аспирина служит независимым предиктором уменьшения площади, а не заживления венозной язвы.

Цинк необходим для нормального функционирования ряда ферментных систем и гормонов. Точный механизм влияния препаратов цинка на процесс заживления трофических язв неизвестен. Вместе с тем доказано, что цинк обладает противовоспалительной активностью, а его дефицит сопровождается ухудшением заживления хронических ран и трофических язв. Известно четыре плацебо-контролируемых исследования, в которых пациенты основной группы перорально получали сульфат цинка. При этом достоверного улучшения заживления венозных язв отмечено не было (RR 1,22, 95% ДИ 0,88—1,68).

Простагландины и аналоги простаглицина (ПГЕ-1) при венозных трофических язвах используют крайне редко. Известно лишь одно РКИ, включавшее 87 пациентов с венозными язвами площадью более 10 см², в котором проведено сравнение эффективности ПГЕ-1 и плацебо у пациентов, получавших стандартную компрессионную терапию. В группе, получавшей ПГЕ-1, в сроки до 100 сут зажили 100% язв. За этот же период в группе плацебо зажили 84% язв ($p < 0,05$). Вместе с тем в основной группе частота нежелательных побочных явлений (НПЯ) составила 11,36% (5/44)

против 4,65% (2/43) в группе плацебо.

Эффективность сулодексида при венозных язвах была оценена в двух РКИ. В первое итальянское пилотное исследование были включены 94 пациента с венозными язвами, причиной которых явились как первичные формы ХЗВ, так и перенесенный тромбоз глубоких вен. Больные были разделены на две группы. В основной группе к стандартной компрессионной терапии был добавлен сулодексид на 60 дней. Первичной точкой было количество заживших язв в основной и контрольной группах, а вторичной — время полного заживления язвы. Через 2 мес. в группе пациентов, получавших сулодексид, зажили 58% язв против 36% в контрольной группе ($p = 0,03$). При этом время заживления язвы в основной группе составило 72 дня против 110 дней в группе контроля ($p = 0,08$). В следующее РКИ были включены 230 пациентов, разделенных на 2 группы для терапии венозных язв в течение 3 мес. В основной группе к компрессионному лечению был добавлен сулодексид, а в контрольной — плацебо. Первичной контрольной точкой было заживление венозной язвы и сокращение ее площади. При промежуточной оценке через 2 мес. в основной группе зажили 35% язв, а в контрольной — 21% ($p < 0,018$). Через 3 мес. эти же показатели со-

ТАБЛИЦА 1. Побочные эффекты различных фармакологических препаратов при лечении венозных трофических язв

Препарат	Основные нежелательные побочные явления (НПЯ)	Частота НПЯ
Пентоксифиллин	Гастроинтестинальные расстройства	72%
Аспирин	–	–
Сулодексид	Кожная сыпь, диарея, боль в эпигастрии, зуд, головная боль	–
Флавоноиды	Изменения кожи, желудочно-кишечные расстройства, включая диарею, гипертензия	–
Простагландины и аналоги простаглицина (ПГЕ-1)	Диарея и рвота, головная боль, гипотензия, тошнота	11,36%
Цинк	Запоры, тошнота, головокружение	–

ставили 52,5% и 37,7% ($p < 0,004$). Более того, скорость сокращения площади трофической язвы была более высокой у пациентов, получавших сулодексид. В качестве слабой стороны этого исследования критики отмечают многочисленность вариантов использовавшейся компрессионной терапии, что могло повлиять на конечные результаты. Между тем, учитывая некоторые специфические фармакологические свойства сулодексид (антикоагуляция, стимуляция фибринолиза и эндотелиопротекция), можно предположить, что этот препарат будет полезен у пациентов с ХВН посттромботического генеза. Поскольку при венозных трофических язвах адьювантная фармако-

рапия используется наиболее длительно, то большой интерес вызывают спектр и частота спровоцированных ею НПЯ (табл.). Подытоживая данные, представленные в этой публикации, необходимо выделить следующие принципиальные моменты, касающиеся фармакологии ХВН. Во-первых, у этой категории пациентов флеботропные препараты, за редким исключением, выступают в качестве адьювантов, дополняющих стандартное компрессионное лечение. Попытка противопоставить компрессионную и фармакологическую терапию у больных с ХВН является грубой ошибкой с неминуемым разочарованием в конечном результате лечения. Во-вторых,

регламент применения как флеботропных, так и других препаратов при разных клинических классах и этиологических формах ХВН в реальной клинической практике отличается от аннотируемого и нуждается в адаптации для конкретной клинической ситуации. В частности, продолжительность приема фармакологического препарата при условии его хорошей переносимости определяется динамикой ведущего синдрома и может колебаться от 6 до 12 мес. В целом же современное и грамотное консервативное лечение позволяет уменьшать клинический класс и добиваться долговременной ремиссии ХВН.



ИСТОЧНИКИ

1. Eklof B, Perrin M, Delis K, Rutherford R. Update terminology of chronic venous disorders: the Vein Term Transatlantic Interdisciplinary Consensus Document. *J Vasc Surg*, 2009, 21: 498-501.
2. Perrin M. Description and definition of venous symptoms in chronic venous disorders: a review. *Medicographia*, 2015, 37(1): 10-15.
3. Rabe E, Guex J-J, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*, 2012, 31(2): 105-115.
4. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. *Флебология*, 2010, 4(3): 9-12.
5. Bergan J, Schmid-Schonbein G, Coleridge-Smith P, Nicolaidis A, Bousseau M, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 2006, 355: 488-498.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*, 2013, 7(2): 2-47.
7. Nicolaidis A, Kakkos S, Eklof D, Perrin V, Nelzen O, Neglen P, Partsch H, Rybak Z. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2014, 33(2): 87-208.
8. Wittens C, Davies AH, ВЪькgaard N 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.
9. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н. Особенности лечения хронических заболеваний вен в России. Предварительные результаты программы VEIN ACT. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2015, 21(2): 76-82.
10. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004 Jun 5, 363(9424): 1854-1859.
11. Духанин А.С. Системные флебопротекторные препараты: от активного вещества к клиническому эффекту. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2014, 20(4): 84-92.
12. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. CD003229.
13. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н., Шеюкин А.О. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2013, 19(3): 75-82.
14. Paysant J, Sansilvestri-Morel P, Bouskela E, Verbeuren TJ. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol*, 2008 Feb, 27(1): 81-5.
15. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н. Хронический венозный отек (С3 по CEAP): Новые международные рекомендации и консенсусы. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2013, 19(3): 75-82.
16. Cornu Thenard A, Scuderi A, Ramelet AA et al. UIP 2011 C3 Consensus. *Int Angiol*, 2012, 31(5): 414-419.
17. Stout N, Partsch H, Szolnoky G et al. Chronic edema of the lower extremities: international consensus recommendations for compression therapy clinical research trials. *Int Angiol*, 2012, 31(4): 316-329.
18. Allaert F-A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol*, 2012, 31(4): 310-315.
19. Perrin M, Ramelet A-A. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41: 117-125.
20. Rabe E, Agus GB, 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: 428-436.
21. Maggioli A. Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micronized purified flavonoid fraction. *Phlebology*, 2016, 23(2): 82-91.
22. Varatharajan L, Thapar A, Lane T, Munster A, Davies A. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing: a systematic review. *Phlebology*, 2016, 31(5): 356-365.
- Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet A-A. Venous Leg Ulcer: A Meta-analysis of Adjunctive Therapy with Micronized Purified Flavonoid Fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30: 198-208.