

В.Ю. БОГАЧЕВ^{1,2}, С.В. РОДИОНОВ¹, О.В. ДЖЕНИНА²¹ Кафедра факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России² Первый флебологический центр, Москва

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН. НОВЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На 19-м ежегодном конгрессе Европейского венозного форума, который проходил в Афинах 28–30 июня 2018 г., были представлены долгожданные обновленные рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (ХЗВ), полный текст которых можно прочитать в июньском номере журнала «Международная ангиология» (International Angiology). Данная публикация ставит своей целью познакомить практических врачей с одним из ключевых разделов новых Европейских рекомендаций, посвященным фармакотерапии ХЗВ.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, фармакотерапия, веноактивные препараты, МОФФ, Детралекс.

V.YU. BOGACHEV³, S.V. RODIONOV¹, O.V. DZHENINA²¹ Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University (RNIMU) of the Ministry of Health of Russia² First Phlebological Center, Moscow

PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC VEIN DISEASES. NEW EUROPEAN GUIDELINES

The 19th Annual Meeting of the European Venous Forum held in the city of Athens in 28-30 June 2018 presented the long-awaited updated guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases (CVD), the full text of which can be found in the June issue of International Angiology Journal. This publication aims at acquainting practitioners with one of the key sections of the new European guidelines devoted to the pharmacotherapy of CVD.

Keywords: chronic venous diseases, pharmacotherapy, venoactive drugs, micronized purified flavonoid fraction, Detralex.

Основными средствами медикаментозного лечения ХЗВ остаются веноактивные препараты (флебопротекторы, ВАП), которые представляют собой гетерогенную группу фармакологических агентов, большинство из которых имеют растительное происхождение. Значительно реже их получают в результате химического синтеза. Принято различать пять категорий ВАП, происхождение которых и дозы представлены в *таблице 1*.

Некоторые ВАПы применяют в виде фиксированных комбинаций. Так, к экстракту иглицы колючей добавляют гесперидин метил халкон и аскорбиновую кислоту. Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ, Детралекс) включает 90%

микронизированного диосмина и 10% флавоноидов в пересчете на гесперидин (гесперидин, диосметин, линарин и изорхоифолин). Экстракт гинкго двудольного сочетают с гептаминолом и троксерутином.

Наряду с веноактивными препаратами, в фармакотерапии венозных трофических язв широко используют пентоксифиллин и сулодексид.

В качестве дополнительных средств лечения ХЗВ обсуждается большое количество биологически активных пищевых добавок (БАД), применение которых не поощряется, но и не запрещается официальным медицинским сообществом. Интересно, что некоторые ВАП в одних странах имеют статус лекарства, а в других – БАД. Например, экстракт красных листьев

винограда (*Vitis vinifera*) зарегистрирован как фармакологический препарат в семи странах Евросоюза, а в остальных восьми – в качестве БАД.

● МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВЕНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Далеко не все механизмы действия ВАП хорошо изучены. На сегодняшний день очевидно, что ВАП могут оказывать влияние на макро- и микроциркуляцию, защищать стенку вены, ее клапаны, а также сосуды

микроциркуляторного русла от повреждающего действия высокого венозного давления. В свете новых представлений о патогенезе ХЗВ большой интерес представляет способность некоторых ВАП подавлять хронический воспалительный процесс в стенке крупных и мелких вен, а также в их клапанах.

Влияние на венозный тонус

Основные веноактивные препараты, включая МОФФ, рутин, рутозиды, эсцин, экстракт иглицы и добесилат

ТАБЛИЦА 1. Основные категории веноактивных препаратов

Категория	Препарат	Исходное сырье	Суточная доза (мг)	Кратность приема в сутки
Флавоноиды (гамма-бензопироны)	Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ)	Rutaceae; Citrus aurantium, ssp amara	1000	1–2
	Диосмин	Citrus species (Sophora japonica)	300–600	1–2
	Рутин и рутозиды, О-(β-гидроксиэтил)-рутозиды (троксерутин, ГР)	Sophora japonica Eucalyptus species Fagopyrum esculentum	1000	1–2
	Кверцетин глюкуронид, кемпферол глюкозид	Экстракт из красных листьев винограда (<i>Vitis vinifera</i>)	100–300	1–3
	Проантоцианидины	Экстракт из виноградных косточек (<i>Vitis vinifera</i>)	100–300	1–3
		Французская морская сосна (пиния) (<i>Pinus pinaster</i> , formerly <i>P. maritima</i>)	300–360	3
	Антоцианы	Экстракт из красных листьев винограда (<i>Vitis vinifera</i>), экстракт из черники (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	116	2
Альфа-бензопироны	Кумарин*	Экстракт из донника лекарственного (<i>Melilotus officinalis</i>) Ясменник душистый (<i>Asperula odorata</i>)	90 в комбинации с троксерутином (540)	3
Сапонины	Экстракт косточек конского каштана, эсцин	Конский каштан (<i>Aesculus hippocastanum</i>)	Сначала 120, затем 60	3
	Экстракт иглицы колючей (понтийской)*	Иглица колючая (понтийская) (<i>Ruscus aculeatus</i>)	2–3 таблетки	2–3 раза
Другие растительные экстракты	Экстракт гинкго двудольного	Гинкго двудольное (<i>Ginkgo biloba</i>)	2 саше комбинации экстракта гинкго двудольного, гептаминала и троксерутина	2
Синтетические препараты	Добесилат кальция	Синтез	1000–1500	2–3
	Бензарон (Benzarone)*	Синтез	400–600	2–3
	Нафтазон (Naftazon)*	Синтез	30	1

* Не зарегистрированы в Российской Федерации.

кальция, повышают венозный тонус, модулируя норадренергический механизм. МОФФ и гидроксизил-рутозиды угнетают метаболизм норадреналина, пролонгируя его воздействие на гладкомышечные элементы стенки вены. Экстракт иглицы выступает как агонист α 1-адренергических рецепторов. Экстракт семян конского каштана в эксперименте усиливал кальций-зависимое сокращение гладкомышечных волокон венозной стенки, но при этом угнетал действие α -адренергического агониста – фенилэфрина.

Влияние на воспаление стенки вены и ее клапанов

Большинство ВАП подавляет различные этапы воспалительного каскада, что проявляется в многочисленных позитивных эффектах при лечении ХЗВ.

Флавоноиды, известные своими антиоксидантными свойствами, используют в лечении не только ХЗВ, но и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также онкологии и артрологии. Антиоксидантный эффект флавоноидов объясняют их способностью нейтрализовать активные формы кислорода и восстановить антиоксидантную емкость клеток, защищая последние от повреждения.

Наиболее сильными антиоксидантными эффектами обладают МОФФ и рутозиды, в меньшей степени свободные радикалы нейтрализуют эсцин, добесилат кальция и др. ВАП.

В дополнение к антиоксидантной активности ряд ВАП обладает противовоспалительными свойствами. Например, проантоцианидин снижает экспрессию эндотелиальных молекул клеточной адгезии. МОФФ подавляет активацию нейтрофилов и моноцитов у пациентов с ХЗВ. Похожий эффект демонстрируют рутозиды.

На экспериментальных моделях было показано, что на фоне венозной гипертензии происходит активация нейтрофилов и макрофагов, разрушающих структурные элементы стенки вены и ее клапаны. При этом МОФФ дозозависимо подавлял эти процессы. Полученные данные позволяют предположить, что некоторые ВАП, такие как МОФФ, могут препятствовать развитию и прогрессированию ХЗВ.

Влияние на проницаемость капилляров и отек

Контроль микрососудистой проницаемости является сложным процессом и служит непаханным полем для изучения. В настоящее время очевидно, что повышенная проницаемость венул и венозных капилляров с последующим интерстициальным отеком индуцируется не только повышенным гидравлическим давлением в просвете микрососуда. Исследования, проведенные в последние годы, доказали важность воспалительного

компонента, обусловленного лейкоцитарно-эндотелиальным взаимодействием и оксидативным стрессом с высвобождением активных форм кислорода. Вот почему обладающие антиоксидантной и противовоспалительной активностью ВАП, такие как МОФФ, рутозиды, эсцин, экстракт иглицы, экстракт виноградных косточек и добесилат кальция, способны уменьшать патологическую проницаемость капилляров и снижать выраженность интерстициального отека.

Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет одну из ключевых ролей в качестве регулятора проницаемости капилляров. Так, было показано, что уровни VEGF в плазме повышаются у пациентов с ХЗВ по мере прогрессирования трофических нарушений кожи. У пациентов с тяжелыми формами хронической венозной недостаточности (ХВН) МОФФ значительно снижает уровень VEGF, и динамику его плазменного уровня можно использовать для контроля эффективности терапии.

Трофические нарушения кожи, связанные с венозной микроангиопатией

Хроническое вено-специфическое воспаление, являющееся результатом продолжительной флебогипертензии, имеет важное значение для возникновения трофических нарушений кожи и подкожной клетчатки при ХЗВ. Длительная лейкоцитарно-эндотелиальная реакция может приводить к выходу активных нейтрофилов и макрофагов в паравазальное пространство с экстравазацией воспаления, которое, в свою очередь, приводит к фибробласт-опосредованному ремоделированию кожи и подкожной клетчатки, включающему пролиферацию капилляров дермы с последующим развитием фиброза. Считается, что перманентный оксидативный стресс, обусловленный высвобождением активных форм кислорода из нейтрофилов и макрофагов вместе с проистекающим фибробластным старением, имеет важное значение в образовании персистирующих венозных язв и их рецидиве.

Интерес к механизмам, лежащим в основе трофических нарушений кожи, получил новый импульс благодаря обнаружению микроклапанов в небольших венах и венулах. Было показано, что тончайшие поверхностные вены нижней конечности человека в большом количестве содержат типичные двустворчатые клапаны, большинство из которых расположены в сосудах диаметром менее 100 мкм и даже присутствуют в сосудах калибром менее 18 мкм. Такие микроклапаны могут быть недостаточными независимо от наличия патологического рефлюкса в магистральных венах и их притоках. Дегенеративные

процессы, приводящие к недостаточности микроклапанов, с появлением рефлюкса и повышением давления микровенозной сети кожи могут иметь решающее значение для развития серьезных трофических нарушений кожи при ХЗВ.

В эксперименте было показано, что ВАП, способные уменьшать воспаление и оксидативный стресс, могут защитить венозные микроклапаны от повреждения и предотвратить рефлюкс, который может привести к неблагоприятному ремоделированию кожи и мягких тканей с последующим развитием трофических язв.

Роль ноцицепторов в развитии венозных симптомов

В последних эпидемиологических исследованиях было показано, что преобладание и тяжесть симптомов ХЗВ прямо пропорциональны тяжести заболевания или его клиническому классу по CEAP. Вместе с тем существуют отдельные указания на слабую корреляцию жалоб пациентов и внешних проявлений ХЗВ. Более того, отдельные работы продемонстрировали большую выраженность субъективных симптомов как раз на ранних стадиях ХЗВ. Так, в недавнем отчете международной скрининговой программы VEIN CONSULT, включившей более 90 000 респондентов из 20 стран, вено-специфические симптомы были выявлены у 19,7% пациентов с C0 и у 21,7% с C1-клиническими классами по CEAP.

Возможным фактором, обуславливающим такой диссонанс данных, может выступать периферическая нейропатия, развивающаяся у пациентов с тяжелыми формами ХВН.

Точные механизмы, благодаря которым ХЗВ на ранних стадиях вызывают боль и другие вено-специфические симптомы, до конца не понятны. Исследования последних лет ключевую роль в их возникновении отводят воспалению, в процессе которого образуются различные медиаторы. Последние возбуждают ноцицепторы симпатических С-волокон, локализующиеся в интимах вен и паравазальном пространстве. Очевидно, что на всех стадиях и во всех клинических классах ХЗВ присутствует вено-специфическое воспаление, и симптомы, связанные с ним, появляются задолго до видимых патоморфологических изменений в сосудистом русле. То есть благодаря противовоспалительным свойствам ВАП могут улучшить симптомы у пациентов на всех стадиях заболевания, в том числе в классе C0sAP по CEAP.

Лимфатический дренаж

Благодаря тесной анатомической и функциональной связи между венозной и лимфатической системами у пациентов с тяжелыми формами ХЗВ развивается

разной степени выраженности нарушение лимфатического дренажа, приводящее к накоплению и фиксации в интерстициальном пространстве белков и липидов плазмы, а также активированных лейкоцитов и макрофагов, вызывающих экстравазальное воспаление с нарастанием дисфункции лимфатических коллекторов. Некоторые ВАП, включая альфа-бензопироны (кумарин) самостоятельно или в комбинации с рутином, МОФФ, экстракт иглицы и добесилат кальция, способны улучшать лимфатический дренаж.

Гемореологические нарушения

При ХЗВ гемореологические нарушения проявляются увеличением вязкости крови и агрегации эритроцитов. Положительные гемореологические эффекты демонстрируют МОФФ, троксерутин, экстракт иглицы и добесилат кальция.

Суммарные фармакологические эффекты ВАП представлены в *таблице 2*.

● ВЛИЯНИЕ ВЕНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ВЕНОЗНЫЕ СИМПТОМЫ И ОТЕК

Эффективность и безопасность ВАП при лечении симптомов и отека, связанных с ХЗВ, были оценены в большом количестве международных клинических исследований. В результате выводы об эффективности ВАП в значительной мере основываются на метаанализах, обзорах и консенсусных документах.

Кокрановские обзоры

Систематический обзор и метаанализ представляют собой наиболее формальный и объективный способ объединить результаты нескольких небольших клинических исследований – вот почему Кокрановские метаанализы оказали большое влияние на разработку рекомендаций по применению различных веноактивных препаратов. Суммируя полученные данные, можно констатировать, что наибольшее количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) было посвящено рутозидам (23 РКИ), МОФФ (10 РКИ) и добесилату кальция (6 РКИ). При этом в качестве исходных переменных рассматривались как объективные признаки ХЗВ (отек, трофические расстройства), так и субъективные симптомы, включая боль, чувство тяжести, судороги, синдром беспокойных ног и ощущение отека. При суммарном анализе все ВАП продемонстрировали пользу при лечении всех исходных переменных, за исключением зуда и венозных язв. Так, процент пациентов с полным исчезновением боли был значимо выше в группе ВАП по сравнению с плацебо (63% vs. 37%, $P < 0,00001$);

ТАБЛИЦА 2. Фармакологические эффекты ВАП

Категория	Препарат	Влияние на:						Окислительный стресс (свободные радикалы)
		Венозный тонус	Стенка вены и клапаны	Проницаемость капилляров	Лимфатический дренаж	Гемореологические нарушения		
Флавоноиды (гамма-бензопироны)	Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ)	+	+	+	+	+	+	
	Немикронизированный или синтетический диосмин*							
	Рутин и рутозиды, О-(β-гидроксизетил)-рутозиды (троксерутин, ГР)	+		+	+	+	+	
	Антоцианы (Vitis vinifera)						+	
	Проантоцианидины (Vitis vinifera)			+			+	
Альфа-бензопироны	Кумарин			+	+			
Сапонины	Экстракт из косточек конского каштана, эсцин	+		+			+	
	Экстракт из иглицы колючей (понтийской)*	+	+	+	+	+		
Другие растительные экстракты	Экстракт гинкго двудольного*							
Синтетические препараты	Добесилат кальция	+		+	+	+	+	
	Бензарон (Benzarone)*							
	Нафтазон *(Naftazon)*							

* Данные отсутствуют.

чувства тяжести (60% vs. 33%, $P < 0,00001$), ощущения отека (63% vs. 38%, $P < 0,0001$), судорог (68% vs. 45%, $P = 0,003$) и синдрома беспокойных ног (46% vs. 33%, $P < 0,006$).

Общая частота нежелательных побочных эффектов при использовании ВАП не отличалась от плацебо, хотя большинство исследований было относительно непродолжительным.

При отдельном анализе РКИ, посвященных МОФФ, рутозидам и добесилату кальция, была продемонстрирована высокая эффективность этих препаратов при лечении симптомов ХЗВ и венозного отека. При этом частота нежелательных побочных реакций была сопоставимой с плацебо. Что касается экстракта семян конского каштана, то метаанализ шести РКИ показал значимую эффективность этого препарата при венозном отеке, а семь РКИ выявили уменьшение боли в сравнении с плацебо. Нежелательные побочные реакции были крайне редкими и слабовыраженными.

■ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ ФЛЕБОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Идея персонализированного лечения ХЗВ, основанная на выборе препарата, доказанно влияющего на отдельные симптомы и синдромы, впервые прозвучала в Кокрановском обзоре, подготовленном Martinez-Zapata с соавт. в 2016 г. К сожалению, из-за гетерогенности данных авторам не удалось конкретизировать эффективность основных флеботропных препаратов в отношении вено-специфических симптомов и синдромов. Для решения этой проблемы в новые рекомендации включен показатель NNT (number-needed-to-treat) – количество больных, которых необходимо пролечить для получения положительного результата у одного пациента. То есть идеальный NNT должен быть равен единице.

Новые европейские рекомендации по лечению ХЗВ как раз и составлены с учетом влияния каждого веноактивного препарата на отдельные симптомы и синдромы.

МОФФ

Эффективность МОФФ была оценена на основании результатов РКИ, в которые были включены пациенты с С0-С6-клиническими классами по CEAP. При анализе динамики отдельных вено-специфических симптомов было отчетливо продемонстрировано преимущество МОФФ по сравнению с плацебо.

Так, применение МОФФ снижало выраженность болевого синдрома (NNT = 4,2, уровень доказанности высокий, класс А); уменьшало чувство тяжести (NNT = 2,9, уровень доказанности высокий, класс А)

и ощущение отека (NNT = 3,1, уровень доказанности высокий, класс А).

Использование МОФФ привело к уменьшению выраженности судорог. NNT составил 4,8 при умеренном уровне доказанности и классе В. В отношении парестезий отчетливый эффект от применения МОФФ зафиксирован не был. Вместе с тем NNT был 3,5 от умеренного до низкого уровня доказанности и классе В/С. Такой же уровень доказанности и класс рекомендаций отмечены в отношении чувства жжения.

Функциональный дискомфорт в нижних конечностях значимо снижался на фоне приема МОФФ. По этому симптому NNT оказалось на уровне 3,0 при высоком уровне доказанности и классе А рекомендаций.

МОФФ не продемонстрировал значимого по сравнению с плацебо влияния на ощущение скованности в нижних конечностях, их усталость.

Что касается синдрома беспокойных ног, то МОФФ существенно снизил его выраженность и частоту, но маленькая выборка пациентов не позволила выявить значимых различий в сравнении с плацебо.

Применение МОФФ уменьшало гиперемию кожи голени с NNT = 3,6 при умеренном уровне доказанности (класс В).

В сравнении с плацебо МОФФ значимо улучшал состояние кожи при ее трофических нарушениях с NNT = 1,6 (высокий уровень доказанности, класс А).

В отношении отека были получены противоречивые данные. Так, на фоне приема МОФФ окружность голени на уровне лодыжек значимо уменьшилась (умеренный уровень доказанности, класс рекомендаций В). Между тем в исследованиях с водноиммерсионным волюметром достоверного уменьшения объема голени и стопы зафиксировано не было.

В то же время при проведении метаанализа оказалось, что среди всех ВАП, которые были исследованы в отношении хронического венозного отека, лучшие показатели продемонстрировала МОФФ, опередив экстракт иглицы и гидроксипропэтилрутозиды.

Что касается качества жизни, то МОФФ оказался значимо эффективнее плацебо (высокий уровень доказанности, класс рекомендаций А).

Таким образом, МОФФ служит примером веноактивного препарата с плейотропным действием, которое реализуется за счет повышения венозного тонуса, подавления оксидативного стресса, нормализации проницаемости стенки капилляров, улучшения лимфатического дренажа, снижения вязкости крови и агрегации эритроцитов, а также путем подавления вено-специфического воспаления, разрушающего венозную стенку и клапаны.

Экстракт иглицы + гесперидин метил халкон + аскорбиновая кислота

Эффективность фиксированной комбинации, основу которой составляет экстракт иглицы, была оценена в различных РКИ и недавно проведенном метаанализе.

Этот препарат в сравнении с плацебо снижал выраженность венозной боли (NNT = 5,0), чувства тяжести в икрах (NNT = 2,4) и ощущение отека (NNT = 4,0) (высокий уровень доказанности, класс рекомендаций А).

Преимущество экстракта иглицы перед плацебо в отношении повышенной усталости нижних конечностей, мышечных судорог, зуда кожи и ощущения жжения было не очевидным (уровень доказанности умеренный или от умеренного к низкому, класс рекомендаций В или В/С).

Значимо лучшие, чем плацебо, результаты экстракт иглицы продемонстрировал при парестезиях (NNT = 1,8) и отеке (уровень доказанности высокий, класс рекомендаций А). Также экстракт иглицы значимо снижал выраженность глобальных симптомов ХЗВ (NNT = 4,3) (уровень доказанности высокий, класс рекомендаций А).

Гидроксипрохлориды (оксерутины)

Анализ результатов проведенных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал не очевидную эффективность гидроксипрохлоридов в отношении

венозной боли, чувства тяжести и мышечных судорог (умеренный уровень доказанности, класс рекомендаций В). При этом нет никакой информации, касающейся других вено-специфических симптомов и синдромов. Столь «бледные» данные можно объяснить отсутствием современных рандомизированных клинических исследований гидроксипрохлоридов.

Экстракт семян конского каштана

На фоне применения этого препарата плацебо-контролируемые исследования и метаанализ зафиксировали значимое уменьшение боли (NNT = 5,1), зуда (NNT = 6,1) и отека голени (NNT = 4,0) при высоком уровне доказанности (класс рекомендаций А).

Нежелательные побочные реакции включали в себя желудочно-кишечные расстройства, тошноту, рвоту, головную боль и кожный зуд. Выраженность их была умеренной, а частота возникновения значимо не отличалась от плацебо.

Добесилат кальция

Несмотря на относительно редкое использование в клинической практике, добесилат кальция обладает доказанной флебопротективной активностью. В сравнении с плацебо этот препарат значимо снижал выраженность венозной боли (NNT = 1,4, умеренный

ТАБЛИЦА 3. NNT и классы рекомендаций для основных флеботропных препаратов по отношению к конкретным симптомам и синдромам, связанным с ХЗВ

Симптом/синдром	МОФФ (Детралекс)	Экстракт иглицы	Оксерутин	HCSE	Добесилат кальция
Боль	A (4,2)	A (5)	B	A (5,1)	B (1,4)
Чувство тяжести	A (2,9)	A (2,4)	B		A (1)
Ощущение отека	A (3,1)	A (4)			
Функциональный дискомфорт	A (3,0)				B (4)
Усталость нижних конечностей	NS	B			
Мышечные судороги	B (4,8)	B/C	B		
Парестезии	B/C (3,5)	A (1,8)			B (2)
Ощущение жжения	B/C	NS			
Раздражение кожи и зуд		B/C		A(6,1)	
Напряжение в икрах	NS				
Синдром беспокойных ног	NS				
Гиперемия кожи голени	B (3,6)				
Трофические нарушения кожи голени	A (1,6)				
Окружность голени на уровне лодыжек	B	A	NS	A (4)	
Объем стопы и голени	NS	A	NS	A	A
Качество жизни	A				NS
Качество жизни	A				NS

ТАБЛИЦА 4. Показания и сила рекомендаций по использованию основных флеботропных препаратов в отношении отдельных симптомов и синдромов ХЗВ

Симптомы/ синдромы	МОФФ (Детралекс)	Экстракт иглицы	Оксерутины	Экстракт конского каштана	Добесилат кальция
Боль	Сильные	Сильные	Сильные	Сильные	Слабые из-за риска развития агранулоцитоза
Чувство тяжести	Сильные	Сильные	Сильные	-	
Ощущение отека	Сильные	Сильные	-	-	
Функциональный дискомфорт	Сильные	-	-	-	
Мышечные судороги	Сильные	Слабые	Сильные	-	
Гиперемия кожи голени	Сильные	-	-	-	
Трофические нарушения кожи	Сильные	-	-	-	
Отек	Сильные	Сильные	Слабые	Сильные	
Качество жизни	Сильные	-	-	-	
Парестезии	Слабые	Сильные	-	-	
Ощущение жжения	Слабые	-	-	-	
Повышенная усталость ног	-	Сильные	-	-	
Раздражение кожи и зуд	-	Слабые	-	Сильные	

уровень доказанности, класс рекомендаций В), чувство тяжести в икрах (NNT = 1, высокий уровень доказанности, класс рекомендаций А), ощущение дискомфорта (NNT = 4, умеренный уровень доказанности, класс рекомендаций В).

Добесилат кальция не продемонстрировал значимой эффективности в отношении парестезий слабой и средней интенсивности. Вместе с тем он оказался значительно эффективнее плацебо при лечении тяжелых парестезий (NNT = 2, умеренный уровень доказанности, класс рекомендаций В).

Использование добесилата кальция приводило к значимому уменьшению объема голени при «умеренном» и «выраженном» отеке (NNT = 1,2, высокий уровень доказанности, класс рекомендаций А). При этом эффективность добесилата кальция находилась в прямой зависимости от тяжести отека.

Частота нежелательных побочных эффектов при использовании добесилата кальция по результатам всех доступных плацебо-контролируемых исследований колебалась от 0 до 39%.

В таблице 3 представлены NNT и классы рекомендаций для основных флеботропных препаратов по отношению к конкретным симптомам и синдромам, связанным с ХЗВ.

Подводя итог, можно конкретизировать показания и силу рекомендаций по использованию основных флеботропных препаратов в отношении отдельных симптомов и синдромов ХЗВ (табл. 4).

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ

Известно несколько исследований, оценивающих эффект от дополнительного к компрессии применения фармакологических препаратов при лечении венозных трофических язв.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин, представляющий собой дериват ксантина, оказывает ряд плеiotропных эффектов. Так, пентоксифиллин увеличивает уровень внутриклеточного цАМФ, ингибирует синтез фактора некроза опухоли α (TNF- α) и лейкотриенов, снижает воспаление и иммунный ответ, ингибирует агрегацию тромбоцитов и активацию нейтрофилов. Кроме того, пентоксифиллин уменьшает вязкость крови, улучшая деформируемость эритроцитов, стимулируя тем самым кровоток и микроциркуляцию.

В Кохрановском обзоре доступно одиннадцать РКИ (в общей сложности 864 пациента), в которых

пентоксифиллин сравнивали с плацебо при лечении венозных язв. Пентоксифиллин оказался значимо более эффективным в сравнении с плацебо по критериям «полное закрытие» или «серьезное улучшение». Причем преимущество пентоксифиллина над плацебо было отмечено как в комбинации с компрессией, так и без нее. Уровень доказанности высокий (класс А).

Нежелательные побочные эффекты, 72% которых было желудочно-кишечными расстройствами, отмечены у 19,5% пациентов, получавших пентоксифиллин, и у 11,3 в группе плацебо.

МОФФ (Детралекс)

Как уже было отмечено выше, МОФФ повышает венозный тонус и лимфатический дренаж, подавляет оксидативный стресс, обладает противовоспалительной активностью, предотвращает активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также снижает патологическую проницаемость капилляров.

Известный метаанализ пяти РКИ, включающих 723 пациента, продемонстрировал, что назначение МОФФ на шесть месяцев в дополнение к компрессионной терапии значимо ускоряет заживление венозных трофических язв. В течение шести месяцев вероятность заживления венозной язвы оказалась на 32% выше у пациентов, получавших комбинированную терапию (компрессия + МОФФ), в сравнении с больными, использующими только компрессию, что соответствует NNT 7,3 (95% ДИ: 4,6 до 17,1). Эта разница начинала проявляться со 2-го месяца лечения и ассоциировалась с более коротким сроком заживления (16 недель vs. 21 недели, $P = 0,0034$). Уровень доказательности высокий (класс А).

Сулодексид

Сулодексид представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярным весом 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%). Механизм действия сулодексида обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к антитромбину III, дерматановая – к кофактору II гепарина. Сулодексид – это еще один препарат с плейотропными свойствами. Он оказывает антикоагулянтное, ангиопротективное, профибринолитическое

и антитромботическое действие. Кроме того, сулодексид демонстрирует противовоспалительный и эндотелиопротективный эффекты, а также подавляет пролиферацию гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Несколько наблюдательных исследований продемонстрировали положительное влияние сулодексида на симптомы ХЗВ. Вместе с тем уровень доказательности этих исследований низкий (класс С). В отношении же венозных язв известно три РКИ, включающие 438 пациентов. В этих РКИ сравнивали эффективность комбинированной терапии (компрессия + сулодексид) и только компрессию. Метаанализ показал значимое увеличение доли язв, полностью заживших при комбинированном лечении, соответствующее NNT 5,6 (95% ДИ: 3,7–11,5). При этом частота побочных эффектов у пациентов, получавших сулодексид, была низкой (4,4%) и статистически не отличалась от контрольной группы (3,1%).

Более поздний метаанализ, объединивший уже четыре РКИ с участием 482 пациентов, продемонстрировал NNT в 5,1 (95% ДИ: 3,6 до 9,0). Уровень доказательности высокий (класс А).

Гидроксиэтилрутозиды (ГЭР)

Недавний систематический обзор эффективности и переносимости гидроксиэтилрутозидов (ГЭР) для улучшения проявлений и симптомов ХВН выявил четыре РКИ, посвященные лечению венозных язв (табл. 5). В трех РКИ было проведено сравнение эффективности компрессионной терапии в сочетании с ГЭР с компрессионной терапией и плацебо. Эти исследования не выявили значимой разницы в количестве заживших язв в основной и плацебо группах. И напротив, четвертое исследование, в котором приняли участие 149 пациентов, поставило своей целью сравнить эффективность комбинации «троксерутин – компрессия» с «плацебо – компрессия». В результате значимо лучший результат был достигнут в группе «троксерутин – компрессия». Уровень данного исследования умеренный (класс В).

МЕСТО ВЕНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХЗВ

Благодаря новым данным о патогенезе ХЗВ в представленных Европейских рекомендациях подчеркивается

ТАБЛИЦА 5. Эффективность фармакологических препаратов при сочетанном с компрессионной терапией лечении венозных язв

	МОФФ	Пентоксифиллин	Сулодексид	Гидроксиэтилрутозиды
Заживление язв	Класс А	Класс А	Класс А	Класс В

еще более важная роль, которую играет фармакологическая терапия, как в коррекции симптомов, так и в решении фундаментальных задач профилактики и лечения ХЗВ. Углубленное понимание механизма действия веноактивных лекарственных препаратов позволяет персонализировать их выбор и объективизировать оценку эффективности.

Адекватная флеботропная терапия на всех стадиях патологического процесса от С0s до С6, независимо от ключевого патогенетического механизма – рефлюкса или окклюзии, расширяет наши возможности в контроле над ХЗВ.

Не менее важны данные, полученные в отдельных исследованиях, демонстрирующие улучшение

результатов флебосклерозирующего и эндоваскулярного лечения ХЗВ на фоне приема веноактивных препаратов. И наконец, доказано, что комбинация компрессии и веноактивных препаратов служит мощным инструментом в лечении тяжелых форм ХВН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, De Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas A, Lugli M, Maleti O, Myers K, Nelzen O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. International Angiology, 2018, 37 (3): 232–254.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

БОГАЧЕВ ВАДИМ ЮРЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; научный руководитель «Первого флебологического центра», г. Москва.

РОДИОНОВ СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий учебной частью кафедры факультетской хирургии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ДЖЕНИНА ОЛЬГА ВАДИМОВНА – к.м.н., ведущий специалист, Московский городской флебологический центр при ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (Первая Градская)



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru