М.Н. КУДЫКИН

Ассоциация флебологов России, Нижний Новгород

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Представлены современные сведения об эпидемиологии, патогенезе и клинических проявлениях хронических заболеваний вен и хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Обсуждается механизм действия различных флеботропных препаратов, предназначенных для терапии симптомов хронических заболеваний вен и хронической венозной недостаточности, приводятся данные о преимуществах микронизированной очищенной флавоноидной фракции для терапии всех клинических классов хронических заболеваний вен.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, посттромботический синдром, диосмин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, флеботропная терапия, детравенол.

M.N. KUDYKIN

Russian Association of Phlebologists, Nizhniy Novgorod

MANAGEMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF THE LOWER EXTREMITIES

The article presents up-to-date information about epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations of chronic venous diseases and chronic venous insufficiency of the lower extremities. It discusses the mechanism of action of various phlebotropic drugs intended for the treatment of symptoms of chronic venous diseases and chronic venous insufficiency and describes the advantages of micronized purified flavonoid fraction for the treatment of all clinical classes of chronic venous diseases.

Keywords: chronic venous diseases, chronic venous insufficiency, varicose veins, post-thrombotic syndrome, diosmin, micronized purified flavonoid fraction, phlebotropic therapy, detravenol

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования в области флебологии характеризуются углубленным изучением вопросов патофизиологии и патологической анатомии хронических заболеваний вен (ХЗВ). В многочисленных публикациях отражаются данные о механизмах развития патологических процессов при хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей. Широко внедряются новые клинические подходы, обеспечивающие не только симптоматическое, но и патогенетически обоснованное лечение пациентов с ХВН.

В настоящее время в литературе термином «хронические заболевания вен» обозначают комплекс различных патологических состояний, вызванных

нарушением оттока венозной крови из нижних конечностей. ХЗВ проявляются рядом различных симптомов и синдромов, среди которых принято выделять:

- отечный;
- варикозный;
- болевой;
- синдром трофических нарушений кожи голеней (венозная экзема, гиперпигментация кожи в области лодыжек, белая атрофия кожи, липодерматосклероз и фиброз подкожно-жировой клетчатки) [1].

Среди наиболее изученных механизмов возникновения и прогрессирования ХЗВ важнейшее место принято отдавать воспалению, которое реализуется через

сложный каскад патологических реакций в венозной стенке [2, 3].

Практически повсеместно в клинической практике флебологов в настоящее время используется классификация ХЗВ, построенная на основании клинических, этиологических, анатомических и патофизиологических критериев.

В соответствии с таким обобщающим подходом все ХЗВ объединяют в международную классификацию СЕАР. Эта классификация используется в повседневной практике врача-клинициста, при организации и проведении международных эпидемиологических исследований, на ее основе разрабатываются национальные стандарты лечения и практические рекомендации.

Всего различают 7 клинических классов, последовательно отражающих степень тяжести проявлений симптомов ХЗВ, – от C0 до C6. При этом внешние проявления венозной патологии, определяющие клинический класс, могут сопровождаться различными жалобами (S) или протекать без симптомов (A). Симптомы и жалобы, описываемые пациентами с ХЗВ, разнообразны и включают в себя: ноющую боль, чувство тяжести, ощущение отека, судороги, зуд кожи, покалывание и повышенную усталость нижних конечностей. Выраженность симптомов и их частота возрастают по мере увеличения клинического класса по СЕАР (табл. 1).

Нозологическая форма ХЗВ включает все клинические классы (от C0s до C6), сопровождающиеся субъективными и объективными признаками поражения венозного русла [4].

В современном мире распространенность ХЗВ давно превысила эпидемиологический предел.

Крупные международные эпидемиологические исследования демонстрируют, что признаки ХЗВ отсутствуют лишь у 16,4% людей со средним возрастом $50,6 \pm 16,9$ года. При этом начальные формы ХЗВ (C0s–C2) обнаруживают у 19,7%, развернутые формы ХЗВ – у 63,9% населения [5].

Такое чрезвычайное распространение ХЗВ оказывает влияние как на индивидуальное восприятие собственного здоровья личностью, так и на состояние здоровья общества в целом. Но наибольшие последствия для социума связаны с прогрессирующим характером течения ХЗВ и развитием осложнений, особенно трофических язв венозной этиологии (ТЯВЭ).

Установлено, что в среднем 20% ТЯВЭ не заживают в течение 2 лет, а 66% больных отмечают регулярные рецидивы на протяжении 5 лет и более. Длительное лечение, затратное как по времени, так и по материальным ресурсам, приводит к потере 2 млн рабочих дней и стоит примерно 3 млрд долл. США ежегодно. Даже при очень высоком уровне оказания медицинской

ТАБЛИЦА 1. Международная классификация ХЗВ (СЕАР)

Клинический раздел «С» (описание внешних признаков болезни и субъективных жалоб)	Этиологический раздел «Е» (причина заболевания)	Анатомический раздел «А» (локализация патологического процесса)	Патофизиологический раздел «Р» (характер нарушения венозного оттока)
C0 – нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ; C1 – телеангиэктазии или ретикулярные вены; C2 – варикозно измененные подкожные вены; C3 – отек; C4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей: a – гиперпигментация и/или варикозная экзема; b – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи; C5 – зажившая венозная язва; C6 – открытая (активная) венозная язва	Ec – врожденное заболевание; Ep – первичное заболевание; Es – вторичное заболевание с известной причиной; Ep – не удается установить этиологический фактор	As – поверхностные вены; Ap – перфорантные вены; Ad – глубокие вены; An – не удается выявить изменения в венозной системе	Pr – рефлюкс; Po – окклюзия; Pr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии; Pn – не удается выявить изменения в венозной системе
S – наличие субъективных веноспецифических жалоб A – их отсутствие			

помощи населению в европейских странах и США не произошло снижения общего количества пациентов с ТЯВЭ. Количество больных с открытыми трофическими язвами составляет 2–3% от общей популяции и не имеет тенденции к снижению, что связано со значительным увеличением продолжительности жизни в этих странах [3].

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что существование ХЗВ приводит к значительному снижению качества жизни. Причины этого – прежде всего болевой синдром и ограничение физической активности [6].

Несмотря на широкое разнообразие клинических проявлений ХЗВ, все они имеют общее патофизиологическое начало, связанное с извращением венозного кровотока, развитием венозного застоя и венозной гипертензии. Чаще всего нарушение венозного кровотока обусловлено развитием патологического рефлюкса крови через несостоятельный клапанный аппарат, несколько реже патологический венозный кровоток может быть следствием окклюзии вен или нарушения нормальной работы мышечно-венозной помпы, например, в результате ожирения, иммобилизации или ограничения движений в голеностопном суставе. Рефлюкс крови может быть обнаружен в поверхностных и глубоких венах, а также в обеих венозных системах одновременно.

В ходе инициации, формирования и манифестации ХЗВ происходят многочисленные изменения, которые реализуются на ультраструктурном, молекулярном и клеточном уровнях. Условно их можно разделить на два больших направления: изменение венозного кровотока и развитие хронического воспаления в венозной стенке и паравазальном пространстве.

ЛЕЧЕНИЕ ХЗВ

Традиционно выбор стратегии лечения базируется на улучшении венозного кровотока путем уменьшения или прекращения патологического рефлюкса крови. Для этого могут быть использованы средства компрессионной терапии (бандаж, специализированный медицинский компрессионный трикотаж) или различные варианты хирургического вмешательства. Компрессия улучшает венозный и лимфатический отток, снижает отек паравазальных тканей, уменьшает выраженность трофических нарушений, в частности гиперпигментацию и липодерматосклероз, способствуя заживлению венозных язв, а также достоверно улучшая качество жизни больных ХЗВ. Кроме того, применение компрессии позволяет в кратчайшие сроки улучшить венозное кровообращение

и микроциркуляцию, понизив степень возбуждения интравенозных и паравазальных ноцицепторов.

Патогенетические особенности венозной боли, при которой основным индуктором выступает застой венозной крови, определяют основное направление лечебных воздействий на улучшение региональной венозной гемодинамики. Для этого рекомендуют:

- оптимизировать физическую активность за счет как специальной физкультуры, так и механических активаторов венозного кровообращения – пневмокомпрессии или электромиостимуляции;
- хирургическое вмешательство, направленное на устранение патологических рефлюксов крови; удаление или критическое видоизменение варикозных вен, выступающих в качестве резервуаров «балластной» крови, перегружающей работу мышечно-венозной помпы. Оперативное лечение с использованием современных малоинвазивных технологий позволяет значительно улучшать венозный отток.

Современное представление о патофизиологии венозного расстройства базируется на основополагающей роли лейкоцитарно-эндотелиальной реакции с последующим воспалением венозной стенки. Именно на коррекции этих изменений основывается действие системной фармакологической терапии ХЗВ и связанной с ними ХВН.

В связи с этим большой интерес представляют фармакологические препараты, нормализующие функцию эндотелия. Ранее ряд исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали возможность подавления лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и других компонентов веноспецифического воспаления с помощью ряда лекарственных препаратов (гепарин, аспирин, биофлавоноиды и др.). Очевидно, что раннее начало фармакотерапии – до запуска процесса патоморфологической перестройки стенки вены и ее клапанов позволит снизить число пациентов с тяжелыми формами ХЗВ [7].

Одной из базисных групп препаратов для лечения ХВН являются так называемые флеботоники и флебопротекторы, в специальной литературе иногда обозначаемые как флеботропные препараты. Основным механизмом их действия заключается в нормализации структуры и функции сосудов венозного русла, реализуемых на уровне микроциркуляции и молекулярном уровне.

В настоящее время флеботропные лекарственные препараты большинство авторов национальных клинических руководств, в т. ч. и российского национального согласительного документа по лечению и профилактике ХЗВ, рассматривают в качестве первоочередных [8–17].

◆ ПРЕПАРАТЫ МОФФ

На сегодняшний день единственным препаратом, для которого *in vitro* и *in vivo* доказан эффект подавления лейкоцитарно-эндотелиальной реакции, выступает микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) [18].

Так, в масштабном международном исследовании RELIEF на большом клиническом материале (3132 пациента) с использованием специализированного вопросника (CIVIQ) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) было продемонстрировано достоверное снижение венозной боли у пациентов с органическим (клапанная недостаточность) и функциональным (флебопатия) поражением венозной системы нижних конечностей [19].

Недавнее большое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было проведено для оценки эффектов лечения ХВН. Одним из критериев оценки была степень выраженности болевого синдрома по ВАШ и опросника качества жизни (КЖ) (CIVIQ-20). В исследование были включены 1137 пациентов с С3 или С4 клиническим классом по классификации CEAP, часть рандомизированных пациентов получали МОФФ, в контрольной группе проводилось сравнение с плацебо. В группе пациентов, которым назначался МОФФ, степень выраженности боли была статистически значительно меньше, чем в группе с применением плацебо через 4 мес. терапии (различия между группами = -0,5 см; $p = 0,031$). Это позволило сделать авторам вывод о том, что терапия МОФФ хорошо переносится пациентами, отмечаются значительное снижение боли и тяжести в ногах, улучшение КЖ по сравнению с таковыми у пациентов группы плацебо [20].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 592 пациентов (С3-С4А по классификации CEAP), у которых в качестве ведущего симптома выступала венозная боль (исходный уровень – более 4 см по ВАШ). Пациенты основной группы получали 2 таблетки препарата МОФФ в сутки, в то время как в контрольной группе – 2 таблетки плацебо. Контрольными результатами были: снижение болевого синдрома не менее чем на 3 см по ВАШ и повышение КЖ не менее чем на 20 баллов по шкале CIVIQ. Данных результатов удалось добиться у 24,6% пациентов, получавших препарат МОФФ, и у 14,8% группы плацебо ($RR = 1,67$) [21].

Богатое научное досье, посвященное результатам клинического применения МОФФ, постоянно пополняется новыми исследовательскими работами с дизайном,

НОВИНКА!

Детравенол

Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг

Терапия хронических заболеваний вен нижних конечностей

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. ООО «Озон», ЛП-004728.

Озон. Рациональные решения для вашей клинической практики

Реклама

свидетельствующим о высоком уровне доказательности [22].

В известном метаанализе, включившем 5 рандомизированных исследований, было показано, что включение МОФФ в лечебную программу способствует более быстрому заживлению трофических расстройств и достоверно снижает выраженность болевого синдрома [23].

Эффективность диосминсодержащих препаратов находит свое отражение не только в академических научных исследованиях, но и в приверженности врачей назначению тех или иных препаратов, что выражается в количественном отношении при оценке объема фармацевтического рынка. При его анализе первое место уверенно занимают диосминсодержащие препараты [24]. Такое положение дел очень ярко подчеркивает эффективность таких препаратов и отражает реальную клиническую практику.

Сегодня в российской клинической практике появился препарат МОФФ Детравенол® 500 мг, состоящий на 90% (450 мг) из диосмина и на 10% (50 мг) – из других флавоноидов в пересчете на гесперидин. Детравенол® оказывает тонизирующее действие на венозные сосуды: снижает венозную растяжимость, повышает тонус сосудов, уменьшает застой крови в венах. Кроме этого, препарат улучшает микроциркуляцию и отток лимфы, укрепляет капилляры и снижает их проницаемость. При систематическом применении уменьшается выраженность проявлений ХВН [25].

Диосмин как основной действующий компонент препарата повышает сократительную способность венозных сосудов, повышает коэффициент их эластичности. Препараты на основе диосмина и гесперидина оказывают выраженное противовоспалительное действие, блокируя синтез простагландинов E2, E2a и тромбоксана B2, являющихся основными медиаторами воспаления. При этом значительно уменьшается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла. Кроме этого, сочетание диосмина и гесперидина улучшает лимфатический дренаж [26, 27].

Одним из важнейших факторов, определяющих эффективность назначенной терапии, является стоимость комплексного лечения. Очевидно, что в условиях ограниченных ресурсов, при необходимости длительной терапии цена назначенного средства будет определять приверженность пациента лечению. В этой связи очень значимыми представляются данные Росстата за 2016 г.: на медицинское обеспечение одним гражданином Российской Федерации тратится всего 3,6% от всех расходов – это 580 руб. Эта сумма включает в себя практически все направления медицинского

обеспечения: диагностические процедуры, лекарственную терапию, немедикаментозное лечение, стоматологические услуги, т.е. практически все медицинские затраты [28]. В таких условиях стоимость оригинальных препаратов оказывается непосильным бременем для пациента и его семьи, заставляет отказываться от лечения, что негативно отражается на качестве жизни, трудоспособности, производительности труда и ведет к еще большему снижению уровня доходов населения. Таким образом, казалось бы, частная проблема лечения отдельной нозологической формы становится значимой и в национальном масштабе. Эту проблему призваны решить создаваемые на территории РФ новые собственные фармакологические предприятия, выпускающие биологически эквивалентные, полностью сопоставимые по эффективности с оригинальными лекарственные средства, подтвердившие свою эффективность в качественных клинических испытаниях. Так, в отношении дженерика Детравенол® 500 мг производитель – компания «Озон» при проведении сравнительного проспективного рандомизированного исследования в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и этическими нормами, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, доказала сопоставимую эффективность и безопасность в сравнении с таковыми оригинального препарата МОФФ.

В целом МОФФ смело можно отнести к наиболее изученным активным веществам, которые используются в клинической практике сосудистого хирурга и флеболога. Научное досье, собранное в отношении МОФФ, насчитывает, по данным общедоступных агрегаторов научных публикаций, таких как PubMed, eLibrary и др., несколько тысяч источников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные данные о патогенезе развития ХЗВ и ассоциированной с ними ХВН свидетельствуют о необходимости раннего начала лечения, в т. ч. до формирования морфологического субстрата поражения венозной системы. Основой такой терапии являются препараты МОФФ, содержащие в своем составе диосмин и другие флавоноиды. Дженерические препараты с доказанной биоэквивалентностью и эффективностью, сопоставимой с эффективностью оригинальных средств, подтвержденными в качественных сравнительных исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому применению. Одним из таких средств является Детравенол®. Это средство зарекомендовало себя как исключительно эффективное в отношении всего комплекса патологических проявлений, характерных для ХВН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шлякова А.А., Корнева К.Г., Кудыкин М.Н., Перетягин П.В. Особенности микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической венозной недостаточностью. *Терапевт*, 2014, 1: 15-18. /Shlyakova AA, Korneva KG, Kudykin MN, Peretyagin PV. Features of microcirculation of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with chronic venous insufficiency. *Terapevt*, 2014, 1: 15-18
2. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Coleridge-Smith PD. Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 2006, 355(3): 488-496.
3. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2014, 33(2): 87-208.
4. Allegra C, Antignani P-L, Bergan JJ et al. The «C» of CEAP: Suggested definitions and refinements: An international Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg*, 2003, 37(1): 129-131.
5. 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.
6. Eklof Bo, Perrin M, Konstantinos T Delis et al. Up-date terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg*, 2009, 49: 498-501.
7. Богачев В.Ю. Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Фармацевтический вестник*, 2006, 10(2): 54-59. /Bogachev VYu. Modern pharmacotherapy of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Farmatsevticheskiy Vestnik*, 2006, 10(2): 54-59
8. Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW. *Venous Disease. Epidemiology, Management and Delivery of Care*. Springer. 1999, 278.
9. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40095 patients. *Phlebology*, 2003, 81: 110-122.
10. Langer RD, Ho E, Deneberg JO et al. Relation-ship between symptoms and venous disease. *Arch Int Med*, 2005, 165: 1420-1424.
11. Labropoulos N, Stansby G. *Venous and Lymphatic Diseases*. Taylor & Francis. 2006, 559.
12. Schmid-Schonbein GW, Granger DN. *Molecular Basis for Microcirculatory Disorders*. Springer. 2003, 640.
13. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs Guidelines According to Scientific Evidence. *International Angiology*, 2008, 27: 1-59.
14. Ramelet A-A, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. *Phlebology*, 5-th edition, Elsevier Masson. 2008. 565.
15. Davies AH. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015 Nov 17. pii: S1078-5884(15)00699-1. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.09.024.
16. Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2013 Jul.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018, 3: 146-240. / Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Flebologiya*. 2018, 3: 146-240.
18. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol*, 2005 Jan, 3(1): 1-9.
19. Jantet G. RELIEF Study Group. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology*, 2002, 53: 245-256.
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 Oct, 34(5): 428-36. Epub 2015 May 14.
21. Pitsch F. Assessment of treatment efficacy on venous symptoms: the example of Detralex. *Phlebology*, 2008, 15: 137-142.
22. Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, Beserra J, Nering G, Aun R. Venoactive drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology*, 2014 Aug, 29(7): 454-60. doi: 10.1177/0268355513489550. Epub 2013 May 16.
23. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30: 198-208.
24. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Запорожская Л.И., Кудыкин М.Н. Исследование сегмента регионального рынка лекарственных препаратов для лечения и профилактики варикозной болезни нижних конечностей. *Медицинский альманах*, 2015, 4 (39): 205-209. / Chesnokova NN, Kononova SV, Zaporozhskaya LI, Kudykin MN. Research of the regional drug market segment for the treatment and prevention of varicose veins of lower extremities. *Meditinsky Almanakh*, 2015, 4 (39): 205-209.
25. Инструкция по медицинскому применению /Patient Information Leaflet: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=857a69bd-2c44-43dc-b38c-2eaff93ab244&t
26. Coleridge-Smith P. From Skin Disorders to Venous Leg Ulcers: Pathophysiology and Efficacy of Daflon 500 mg in Ulcer Healing. *Angiology*, 2003, 54(Suppl 1): 45-50.
27. Handbook of venous disorders. 7-nd ed. Guidelines Am Venous Forum 2017, 557.
28. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/ раздел: Доходы, расходы и условия проживания домашних хозяйств./ section: Incomes, expenses and living conditions of households

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

КУДЫКИН МАКСИМ НИКОЛАЕВИЧ – д.м.н., профессор, вице-президент Ассоциации флебологов России, исполнительный директор Ассоциации ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области (ААФСХ)