

DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-19-25>

Эскузан: фармакология, фармакокинетика и терапевтические характеристики

В.Ю. БОГАЧЕВ^{1,2}, Б.В. БОЛДИН¹, О.В. ДЖЕНИНА²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Общество с ограниченной ответственностью «Первый флебологический центр»: 117447, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Информация об авторах:

Богачев Вадим Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный

руководитель Первого флебологического центра; тел.: +7 (499) 955-44-53; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com. ORCID 0000-0002-3940-0787

Болдин Борис Валентинович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Дженина Ольга Вадимовна – к.м.н., врач-флеболог, ведущий специалист Первого флебологического центра; тел.: +7 (495) 967-94-42, e-mail: dzhenina@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена хорошо изученному и традиционно применяемому в клинической практике при лечении хронических заболеваний вен, геморроя, послеоперационного и посттравматического отека препарату Эскузан®, основным действующим веществом которого служит аэсцин, содержащийся в экстракте семян конского каштана – *Aesculus hippocastanum*. Представлены данные рандомизированного контролируемого исследования, демонстрирующего эффективность Эскузана при лечении хронических заболеваний вен и хроническом венозном отеке наравне с компрессионной терапией. Эффективность Эскузана убедительно подтверждена в ряде экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*. В частности, доказано противоотечное, противовоспалительное и вентонизирующее действие препарата. Эскузан® улучшает поступление ионов кальция в каналы гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что ведет к росту венозного тонуса. Противовоспалительный эффект Эскузана связан с блокадой высвобождения простагландина F₂ (PGF₂) из венозной стенки, антагонизмом с 5-гидрокситриптамимином (5-HT) и гистамином, уменьшением катаболизма тканевых мукополисахаридов. Вывод: Эскузан® оказывает плурипотентное действие на различные патогенетические механизмы хронических заболеваний вен. Отличается хорошей переносимостью и удобством приема, что позволяет широко использовать препарат у пациентов с хроническими заболеваниями вен, геморроем и периферическим посттравматическим отеком.

Ключевые слова: аэсцин, конский каштан, хронические заболевания вен, геморрой, послеоперационный отек

Для цитирования: Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В. Эскузан: фармакология, фармакокинетика и терапевтические характеристики. *Амбулаторная хирургия*. 2019;1-2:19-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-19-25>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aescusan: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic characteristics

VADIM YU. BOGACHEV^{1,2}, B BORIS V. OLDIN¹, OLGA V. DZHENINA²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

² Limited Liability Company «First Phlebological Center»: 117447, Russia, Moscow, Dmitry Ulyanov Street, 31

Author credentials:

Bogachev Vadim Yurievich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2 of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Pirogov National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Scientific Director of the First Phlebological Center; tel.: +7 (499)

955-44-53; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com. ORCID 0000-0002-3940-0787

Boldin Boris Valentinovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Faculty Surgery No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian

Federation; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Dzhenina Olga Vadimovna, Cand. of Sci. (Med.), Phlebologist, Leading Specialist of First Phlebology Center; Tel.: +7 (495) 967-94-42, e-mail: dzhenina@rambler.ru

ABSTRACT

The article is devoted to Aescusan, a well-studied preparation that is traditionally used in clinical practice for the treatment of chronic diseases of veins, hemorrhoids, postoperative and post-traumatic edema. The main active substance is aescin that is contained in horse chestnut seed extract - *Aesculus hippocastanum*. The paper presents data of a randomized controlled study demonstrating the efficacy of Aescusan in the treatment of chronic venous diseases and chronic venous edema along with the compression therapy. A number of in vitro and in vivo experimental studies provided convincing proof of efficacy of Aescusan. In particular, they proved the anti-edema, anti-inflammatory and venotonic effect of the preparation. Aescusan improves calcium ions entry into the smooth muscle cell channels in the vascular wall, which increases the venous vascular tone. The anti-inflammatory effect of Aescusan is associated with blockade of prostaglandin F₂ (PGF₂) release from the venous wall, 5-hydroxytryptamine (5-HT) and histamine antagonism, decreased catabolism of tissue mucopolysaccharides. Conclusion: Aescusan has a pluripotent effect on various pathogenetic mechanisms of chronic venous diseases. It is known for its good tolerability and ease of use, which makes it possible to use the preparation in patients with chronic venous diseases, hemorrhoids, and peripheral post-traumatic edema.

Keywords: Aescusan, aescin, horse chestnut, chronic vein diseases, hemorrhoids, postoperative edema

For citing: Vadim Yu. Bogachev, Boldin Boris V., Dzenina Olga V. Aescusan: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic characteristics. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;1-2:19-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-19-25>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эскузан® представляет собой комбинированный препарат, включающий в себя экстракт семян конского каштана и тиамин (витамин В₁). Основным действующим веществом эскузана служит аэсцин, относящийся к группе тритерпеновых гликозидов и входящий в экстракт семян конского каштана – *Aesculus hippocastanum*. Конский каштан благодаря превосходной устойчивости к различным условиям внешней среды широко распространен во всем мире. Он растет в Иране, Северной Индии, Малайзии, странах Юго-Восточной Европы – от Балкан и до Кавказа, а также в США. С декоративной целью конский каштан повсеместно выращивают в парках, садах и вдоль улиц городов. Частями этого растения, используемыми в медицине, являются семена и кора молодых ветвей. Плод конского каштана представляет собой небольшую сморщенную округлую капсулу, которая по мере созревания становится на ощупь кожистой. Внутри плода содержится от 2 до 4 крупных семян, из которых и получают экстракт для медицинских нужд.

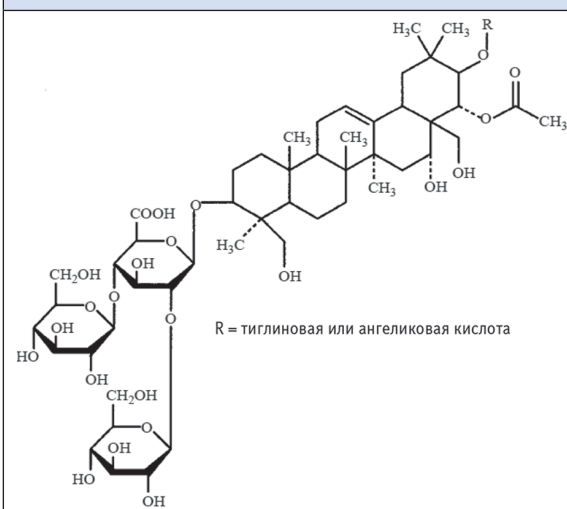
В многочисленных сообщениях, датируемых началом XVIII в., отмечаются разнообразные лечебные свойства конского каштана, в частности жаропонижающее, противоотечное и противогеморроидальное действие.

АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЭКСТРАКТА СЕМЯН КОНСКОГО КАШТАНА

Семена *A. hippocastanum* содержат смесь сапонинов, из которой можно выделить два кристаллизирующихся вещества – «аэсцин» (гемолитический) и «просапогенин» (негемолитический). Наряду с ними в экстракте семян конского каштана содержится большое количество других фармакологически активных веществ,

в частности, биофлавоноиды (кверцетин, кэмпферол и их дигликозильные производные), антиоксиданты (проантоцианидин А₂), а также кумарины (эскулин, фраксин). Вместе с тем противоотечное, антиэкссудативное и ангиопротекторное действие экстракта конского каштана обусловлено в основном аэсцином, который представляет собой природную смесь тритерпеновых сапонинов (рис. 1). Аэсцин существует в двух формах – α и β, которые различаются по температуре плавления, углу вращения плоскости поляризации, гемолитическому индексу и растворимости в воде. Именно β-аэсцин обладает актуальными фармакологическими свойствами.

РИСУНОК 1. Химическая структура аэсцина
FIGURE 1. Chemical structure of aescine



ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТА ЭСКУЗАН®

Благодаря действующему веществу аэсцину препарат оказывает три основных фармакологических



РИСУНОК 2. Механизмы действия эскузана при хронической венозной недостаточности
FIGURE 2. Mechanisms of action of Aescusan at chronic venous insufficiency

Сокращения: АТФ – аденозинтрифосфат; ТАФ – тромбоцит-активирующий фактор (PAF); $PGF_{2\alpha}$ – простагландин $F_{2\alpha}$.			
Гипоксия эндотелия $\Rightarrow$ АТФ $\downarrow$			
Высвобождение фосфолипазы A2 $\Rightarrow$ простагландины Высвобождение ТАФ			
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ $\downarrow$			
АЭСЦИН $\Rightarrow$	Отек Адгезия нейтрофилов	Активация нейтрофилов $\downarrow$	
Подавление адгезии нейтрофилов $\Rightarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	
	$\downarrow$ Кровоток	Высвобождение эластазы и других ферментов Высвобождение фактора роста фибробластов $\downarrow$	$\Leftarrow$ АЭСЦИН Подавление эластазы и других ферментов
Повышение чувствительности ионных каналов; увеличение напряжения венозной стенки, закупорка капилляров $\Rightarrow$	$\downarrow$ ГИПОКСИЯ	$\downarrow$ Повреждение венозной стенки Расширение вен	$\Leftarrow$ Высвобождение $PGF_{2\alpha}$

действия: противоотечное, противовоспалительное и вентонизирующее. Все они реализуются через базовый молекулярный механизм, идентифицированный как избирательная проницаемость клеточных мембран, обеспечивающая более высокую чувствительность кальциевых каналов к ионам кальция, что, в свою очередь, приводит к повышению венозного и артериального тонуса. Это сенсбилизирующее воздействие на ионы и другие молекулы способствует усилению сократительной активности венозной стенки и, как следствие, уменьшению отека. В специальной литературе Эскузан® рассматривают как фармакологический индикатор для оценки чувствительности сосудов к разным агонистам. Основные механизмы действия препарата обобщены на рисунке 2 [1].

ПРОТИВОТЕЧНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ЭСКУЗАН®

Эскузан® эффективен в профилактике отека на моделях, которые воспроизводят начальную экссудативную фазу воспаления. В то же время препарат не влияет на отек поздней, пролиферативной фазы воспаления.

Механизм противоотечного действия препарата реализуется за счет стабилизации сосудистой стенки и снижения индуцированной гипоксией активации эндотелиальных клеток человека. В условиях воспаления, а также на фоне стаза крови развивается гипоксия венозного эндотелия, в результате чего активность окислительного фосфорилирования в митохондриях падает, что в свою очередь приводит к снижению

продукции аденозинтрифосфата (АТФ). Это вызывает каскад метаболических событий, таких как высвобождение простагландинов и тромбоцит-активирующего фактора (PAF), активацию и адгезию нейтрофилов. Все это индуцирует развитие отека так, как, например, это происходит при хронических заболеваниях вен (ХЗВ). Эскузан® противодействует уменьшению содержания АТФ и увеличению уровня фосфолипазы A₂, ответственной за высвобождение предшественников медиаторов воспаления. Кроме того, препарат подавляет активацию и адгезию нейтрофилов. Все эти механизмы приводят к защите венозной стенки и уменьшению отека.

Противоотечный эффект препарата был подтвержден в ходе сравнительного плацебо-контролируемого исследования с искусственным повышением венозного давления путем наложения пневматической манжеты на бедро пациентов с ХЗВ. В результате оказалось, что у пациентов, получавших препарат, капиллярная фильтрация снижалась на 22%, в то время как в группе плацебо она, напротив, возрастала ($p = 0,006$ для сравнения между группами).

Дополнительно Эскузан® способен подавлять активность эластазы и гиалуронидазы, которые участвуют в разрушении протеогликанов, являющихся основным компонентами эндотелия и внеклеточного матрикса. Препарат может сдвигать баланс между синтезом и разрушением протеогликанов в сторону чистого синтеза, укрепляя стенку капилляров и предотвращая экстравазацию жидкой части плазмы.

◆ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ЭСКУЗАН®

Эскузан® обладает выраженными противовоспалительными свойствами благодаря содержанию аэсцина. В частности, препарат в эксперименте уменьшал размеры воспалительной гранулемы [1, 2]. Интересны результаты исследования с применением техники «кожного окна», когда проводилось измерение плотности лейкоцитов, нейтрофилов и макрофагов в воспалительном экссудате у пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН) на фоне внутривенного введения аэсцина (5 мг внутривенно каждые 12 ч в течение 7 дней). Было выявлено снижение плотности лейкоцитов в единице поверхности на 33%. Кроме того, произошли качественные изменения. Так, плотность макрофагов уменьшилась примерно на 50%, и они были замещены нейтрофилами, плотность которых увеличилась на 46% при сохранении их фагоцитарной активности.

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что аэсцин способен эффективно влиять на клеточную фазу воспалительного процесса, т. е. на активацию лейкоцитов. Данная гипотеза подтверждается торможением миграции лейкоцитов, снижением адгезивной способности нейтрофилов и подавлением высвобождения воспалительных медиаторов.

Уменьшение отека, всегда развивающегося на фоне воспалительного процесса, также продемонстрировано для Эскузана как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. При этом было показано, что противоотечный эффект препарата находится в прямой зависимости от концентрации и чистоты действующего вещества – аэсцина [1, 2].

◆ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ЭСКУЗАН®

В эксперименте Эскузан® на 50% повышал сократимость изолированных вен под действием норадреналина и поддерживал этот эффект в течение 5 ч. Важно, что данное явление было отмечено в отношении как нормальных, так и варикозных вен.

Для изолированных подкожных вен человека дозозависимые венотонирующие свойства были убедительно подтверждены при введении очищенного β-эсцина. Интересно, что 10–20% увеличение венозного тонуса было достигнуто при относительно небольших концентрациях аэсцина, которые могут быть легко и безопасно достигнуты при пероральном приеме Эскузана.

Механизм повышения венозного тонуса на фоне приема препарата четко связан с усилением образования простагландина $F_2\alpha$ в венах.

◆ ТОКСИКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТА ЭСКУЗАН®

Эскузан® обычно хорошо переносится. Сообщения об отравлении семенами конского каштана являются следствием наличия в них токсичного вещества эскулозида, а не аэсцина. Были проведены исчерпывающие токсикологические исследования аэсцина у грызунов. Токсические проявления после внутривенного (в/в) введения высоких доз аэсцина обусловлены массивным гемолизом. Летальная доза LD_{50} после в/в введения у грызунов в 28 раз выше максимальной дозы, рекомендуемой для терапевтического применения у человека; летальная доза LD_{50} после перорального приема превышает 100 мг/кг, что в 59 раз выше рекомендуемого терапевтического диапазона. У кроликов непрерывное введение препарата в дозе 1,1 мг/кг в течение 1 мес. (эквивалент 10 терапевтических доз) сопровождается субклиническим гемолизом, обнаруживаемым только по более активному эритропоэзу. В исследованиях подострой и хронической токсичности значимого токсического действия аэсцина выявлено не было. В исследованиях с оценкой репродуктивной функции и фертильности не было обнаружено каких-либо неблагоприятных эффектов у потомства либо в отношении мужской фертильности.

В обосновании предложенных терапевтических показаний к применению препарата Эскузан® в основных клинических ситуациях лежит несколько базовых механизмов. Препарат обладает мощными венотонизирующими свойствами благодаря сенсibilизации кальциевых каналов и повышению сократимости гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Кроме того, препарат оказывает антигипоксическое действие на эндотелий, блокируя синтез фосфолипазы A_2 и тромбоцит-активирующего фактора (PAF), тем самым препятствуя развитию воспаления и отека. Эскузан® подавляет активность лейкоцитов, ферменты которых, такие как эластаза и другие разрушающие субстанции, могут вызвать повреждение наружной стенки вен и стимулировать фактор роста фибробластов, приводящий к варикозной трансформации.

На разных этапах патологического процесса Эскузан® может предотвращать отек и адгезию нейтрофилов, оказывать антигипоксическое действие, уменьшать повреждение венозных стенок путем противодействия разрушению протеогликанов и, наконец, благодаря базовому сенсibilизирующему действию на ионы Ca^{2+} оказывать венотонирующее действие, потенциально опосредуемое через усиление высвобождения $PGF2a$.

Эти механизмы могут играть ключевую роль в профилактике и лечении послеоперационного отека,

снижая повреждение тканей и некроз, запущенные местным воспалительным процессом в сочетании с повышенной проницаемостью сосудов.

◆ АБСОРБЦИЯ И КИНЕТИКА ПРЕПАРАТА ЭСКУЗАН®

Эскузан® демонстрирует хорошую биодоступность и четкий потенциал к достижению равновесных уровней, достаточных для терапевтической пользы при назначении 3 р/день, по возможности, отдельно от приемов пищи, чтобы избежать влияния последней на биодоступность.

◆ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Среди больных с ХЗВ проведено большое количество исследований по оценке эффективности перорального приема аэсцина. Известно 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых аэсцин сравнивали с плацебо. Наибольший клинический интерес представляют 8 РКИ, представленные в *таблице 1*. Как следует из представленных данных, двукратный прием аэсцина в дозе 100–150 мг/сут на протяжении 2–8 нед. всегда приводил к существенному уменьшению объема нижних конечностей и выраженности симптомов (боль, усталость, ощущение напряжения, зуд) по сравнению с плацебо. В двух из четырех исследований с оценкой уменьшения объема нижних конечностей как первичной конечной точки различие по сравнению с плацебо было клинически значимым. Значимые нежелательные побочные реакции (НПР) были отмечены только в трех исследованиях, и по частоте они не отличались от группы плацебо.

При анализе РКИ особое значение имеют исследования, в которых приводятся сравнения вариантов ежедневного лечения. В одном РКИ в трех группах пациентов сравнивали пероральный прием аэсцина (50 мг 2 р/сут) с соответствующим плацебо и компрессионной терапией у пациентов с ХВН [4, 5]. Отобранные пациенты получали в течение 12 нед. либо компрессионную терапию (чулки класса компрессии 2), аэсцин 50 мг 2 р/сут, либо плацебо (по 1 капсуле 2 р/сут). Пациенты, распределенные в группу компрессионной терапии, также получали диуретик 1 р/сут в течение 7 дней с целью достижения максимального прилегания чулок. Первичной конечной точкой для оценки эффективности был логарифмический показатель объема нижних конечностей через 12 нед. лечения. Все пациенты были включены в период рандомизированного лечения и подходили для анализа в зависимости от назначенного лечения. Сред-

ний объем нижних конечностей уменьшился в группах, принимавших аэсцин и применявших компрессионную терапию, на $43,8 \pm 11,4$ мл и $46,7 \pm 8,2$ мл соответственно, тогда как в группе плацебо он фактически увеличился на $9,8 \pm 15,0$ мл. При статистическом анализе был сделан вывод, что терапевтическая эффективность аэсцина была такой же, как у компрессионной терапии, которой предшествовал прием диуретика, причем оба метода лечения были достоверно лучше плацебо ($p = 0,005$ и $p = 0,002$ соответственно). Данное исследование четко показывает, что при выборе лечения для уменьшения хронического венозного отека есть выбор между компрессионной терапией с низкой приверженностью и аэсцином.

Другие РКИ были проведены не с плацебо, а с другим широко используемым лекарственным препаратом – гидроксипролизидом (ГЭР). В 4 РКИ было проведено сравнение перорального приема Эскузана по 50–75 мг 2 р/сут и ГЭР в суточной дозе от 500 до 2000 мг. Результаты лечения в обеих группах были хорошими, без статистически значимых различий.

Интересным было РКИ с участием 137 женщин в постменопаузе, в котором двойным слепым методом сравнивали две схемы приема ГЭР (1000 мг/сут в течение всего периода лечения или 1000 мг/сут нагрузочная доза 4 нед., затем по 500 мг/сут еще 8 нед.) и прием аэсцина по 50 мг 2 р/сут. Периоду рандомизированного лечения предшествовал 2-недельный период «отмычки» с приемом плацебо, за которым следовал 6-недельный этап наблюдения без медикаментозного лечения. Диагноз ХЗВ у всех пациенток был подтвержден результатами ультразвукового исследования, специфической симптоматикой и наличием хронического венозного отека. Первичной конечной точкой была площадь под кривой (ППК) от начала и до конца исследования с поправкой на исходный объем нижних конечностей, который оценивали при помощи метода с вытеснением воды (ППК 0–18). Объем вытесненной воды измеряли 2 раза в день на каждом визите через 4, 8 и 12 нед. на фоне лечения и через 15 и 18 нед. в периоде наблюдения. Аэсцин оказался столь же эффективным, как и ГЭР, несмотря на небольшое, статистически недостоверное уменьшение объема при использовании ГЭР. Вместе с тем аэсцин привел к лучшей субъективной оценке таких жалоб, как усталость и чувство тяжести в ногах. Общая переносимость была лучше при лечении аэсцином.

В 1996 г. Национальная ассоциация врачей общей практики Германии провела наблюдательное исследование по использованию аэсцина при ХВН. В этом исследовании изучали влияние аэсцина на характерные для ХЗВ жалобы (боль, утомляемость, напряже-

ТАБЛИЦА 1. Плацебо-контролируемые исследования эффективности аэсцина [3]
TABLE 1. Placebo-controlled studies of efficacy of aescin [3]

Ссылка	Оценка качества	Дизайн исследования	Число подходящих для оценки пациентов / число выбывших	Препараты (стандартизованы в пересчете на мг эсцина)	Первичная конечная точка	Исход (среднее)
Neiss, Bohm (1976)	5	Перекрестное	233/7	50 мг 2 р/сут x 20 дней	Симптомы ХВН	Отек, боль, зуд по сравнению с плацебо ($p < 0,05$)
Friederich et al. (1978)	4	Перекрестное	118/23	50 мг 2 р/сут x 20 дней	Симптомы ХВН	Спазм мышц голени, боль, усталость, напряжение по сравнению с плацебо ($p < 0,05$)
Bisler et al. (1986)	5	Перекрестное	24/2	100 мг 2 р/сут x 2 нед.	Изменение объема голени при стандартизованном давлении при ХВН	22% по сравнению с плацебо (см. в тексте [16])
Lohr et al. (1986)	3	Параллельные группы	80/16	50 мг 2 р/сут x 8 нед.	Изменение объема нижних конечностей	12,7 мл по сравнению с плацебо
Rudofsky et al. (1986)	5	Параллельные группы	40/1	50 мг 2 р/сут x 4 нед.	Изменение объема нижних конечностей	10 мл по сравнению с плацебо ($p < 0,001$)
Pilz (1990)	4	Параллельные группы	30/2	50 мг 2 р/сут x 20 дней	Окружность голени	0,7 см по сравнению с плацебо ($p < 0,05$)
Steiner (1990)	3	Перекрестное	20 / не сообщ.	50 мг 2 р/сут x 2 нед.	Изменение объема нижних конечностей	113 мл по сравнению с плацебо ($p = 0,009$)
Diehm et al. (1992)	4	Параллельные группы	40/1	75 мг 2 р/сут x 6 нед.	Изменение объема нижних конечностей	80 мл по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$) плацебо: 4 мл

* Значение p не приводится.

ние, отечность, зуд в ногах) и его переносимость в клинической практике. В исследовании приняло участие 800 врачей общей практики, которые включили 5429 пациентов с различными формами и стадиями ХЗВ. Подавляющее большинство пациентов получали аэсцин 75 мг 2 р/сут на протяжении 4–10 нед. Положительная динамика со стороны симптомов ХЗВ была отмечена уже на первой неделе лечения и постепенно нарастала весь период терапии. Приверженность лечению была превосходной, приближаясь к 95%. Почти все врачи общей практики (94%) заявили, что терапевтическая эффективность аэсцина была хорошей или превосходной.

По итогам обзора исследований можно сделать вывод об эффективном контроле симптомов и отека, связанных с ХЗВ, на фоне приема аэсцина (Эскузан®), который продемонстрировал сравнимый с компрессионной терапией результат при более высокой приверженности.

На основании полученных данных аэсцин с уровнем доказательств «А» рекомендован для лечения связанных с ХЗВ болевого и отека синдромов [6, 7].

Клинический пример. Пациент А., 46 лет, рост 176 см, вес 103 кг, после 8-часового авиационного перелета отметил распирающие боли в икрах и симметричный отек в нижних третях обеих голени, который не проходил в течение 3 сут. При ультразвуковом исследовании каких-либо патологических изменений со стороны венозной системы нижних конечностей выявлено не было. Был поставлен диагноз «гипостатический отек». Поскольку пациент испытывал проблемы с глотанием, для коррекции отека и устранения болевого синдрома был назначен Эскузан® по 15 капель 3 р/сут. При контрольном осмотре через 14 дней отмечено полное исчезновение отека и болей. Поскольку профессиональная деятельность пациента сопряжена с регулярными длительными авиационными перелетами,

ему был рекомендован компрессионный трикотаж класса 1 и превентивный прием Эскузана за 10 дней до предполагаемого полета.

ГЕМОРРОЙ

Хронический геморрой занимает важное место среди проктологических заболеваний, связанных с нарушением венозного оттока. При этом арсенал средств для его консервативного лечения относительно невелик. Подавляющее большинство препаратов для консервативного лечения хронического геморроя выпускается в виде суппозиториев или ректальных мазей. Вместе с тем пероральный прием препарата Эскузан® демонстрирует высокую эффективность при лечении хронического геморроя. Так, в РКИ на основании клинического и эндоскопического обследования было показано, что прием Эскузана по 40 мг 3 р/сут в течение 2 мес. значимо превосходил плацебо в отношении снижения болевого синдрома, уменьшения кровотечения и перианального отека. Улучшение клинической симптоматики происходило в среднем через 6 дней терапии, а эндоскопические признаки улучшались через 2 нед.

Клинический пример. Пациентка С., 32 года, рост 168 см, вес 85 кг, после вторых родов отметила эпизодическое появление алой крови после дефекации и дискомфорт в области заднего прохода, возникающие после физической нагрузки (пациентка работает инструктором по фитнесу). Проктологом после проведения ректороманоскопии и колоноскопии был поставлен диагноз «внутренний геморрой 1-й стадии». С целью профилактики геморроидальных кровотечений был назначен Эскузан® по 15 капель 3 р/сут. Геморроидальные кровотечения прекратились.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ОТЕК

Послеоперационный отек сопровождает самые разнообразные хирургические и ортопедические вмешательства, особенно на нижних конечностях. Традиционно для устранения посттравматического отека используют различные препараты для местного применения. В двух РКИ была оценена клиническая эффективность Эскузана

после герниопластики, менискэктомии и остеосинтеза по поводу перелома костей нижних конечностей. Было показано, что препарат оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, значимо более выраженное, чем плацебо.

Кроме этих двух РКИ в литературе приводится обширный опыт применения Эскузана для профилактики и лечения послеоперационного отека в различных клинических ситуациях.

Клинический пример. Пациент Б., 29 лет, рост 188 см, вес 82 кг, профессиональный спортсмен (волейбол), во время тренировки получил растяжение икроножных мышц. Развившийся болевой синдром и отек голени сделали дальнейшие тренировки невозможными. С целью ускорения восстановления физической активности пациенту наряду с тейпированием травмированной конечности был назначен Эскузан® в дозе 15 капель 3 р/сут. Через 3 нед. после начала терапии отмечено исчезновение посттравматического отека и исчезновение болевого синдрома. Пациент смог возобновить тренировки.

БЕЗОПАСНОСТЬ

В контролируемых исследованиях при ХЗВ частота НПР варьировала от 0,9% до 3,0%. В большинстве случаев НПР представляли собой желудочно-кишечные симптомы, головокружение, головную боль и зуд. Зарегистрированы единичные случаи развития острой анафилактической реакции.

ВЫВОДЫ

Исследования с применением препарата Эскузан® (аэсцин) представили убедительные доказательства клинической эффективности при ХЗВ, геморрое и послеоперационном отеке. После тщательной проверки в ведущих международных рецензируемых журналах были опубликованы итоги этих исследований, что подтверждает их легитимность. Аэсцин продемонстрировал хороший терапевтический результат, сопоставимый с таковым при компрессионной терапии, а также хорошую переносимость при различных схемах приема.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Naoum J.J., Hunter G.C. Pathogenesis of Varicose Veins and Implications for Clinical Management. *Vascular*. 2007;15(5):242–249.
2. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001;44:183–193.
3. Dudek-Makuch M., Studzinska-Sroka E. Horse chestnut- efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2015;25:533–541.
4. Perrin M., Ramelet A.A. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2011;41:117–25.
5. Diehm C., Trampisch H.J., Lange S., Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet*. 1996;347(8997):292–294.
6. Handbook of venous disorders (4th edition). Guidelines of the American Venous Forum edited by P. Gloviczki, 2017.
7. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *International Angiology*. 2018;37(3):181–254

Поступила / Received 06.03.2019