

Возможности терапии симптомов хронических заболеваний вен нижних конечностей

М.Н. КУДЫКИН

Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области: 603141, Россия, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Геологов, д.1, пом. п 29

Информация об авторе:

Кудыкин Максим Николаевич – д.м.н., исполнительный директор общественной организации «Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области»; вице-президент «Ассоциации флебологов России»; e-mail: mady5@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены литературные данные об эпидемиологии хронических заболеваний вен (ХЗВ) и хронической венозной недостаточности (ХВН). Приводятся основные подходы к выбору консервативной терапии ХЗВ и ХВН. Обосновывается рациональность симптоматического лечения этой категории пациентов. Приводятся сведения о клинических эффектах и механизмах их реализации у препарата добезилат кальция. Освещаются результаты доклинических и клинических исследований по оценке эффективности и безопасности добезилата кальция в отношении симптоматического лечения ХЗВ и ХВН. На основании анализа литературных источников приводится вывод о целесообразности широкого применения добезилата кальция во флебологической практике.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, кальция добезилат

Для цитирования: Кудыкин М.Н. Возможности терапии симптомов хронических заболеваний вен нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2019;1-2:34-37. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-34-37>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of treatment of symptoms of chronic diseases of lower limbs veins

MAXIM N. KUDYKIN

Association of Angiologists, Phlebologists and Vascular Surgeons of Nizhny Novgorod Region: 603141, Russia, Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Geologov St., 1, bldg. 29

Author information:

Kudykin Maxim Nikolayevich – Dr. of Sci. (Med), Executive Director of the public organization «Association of Angiologists, Phlebologists and Vascular Surgeons of Nizhny Novgorod Region»; Vice-President of «Association of Phlebologists of Russia»; e-mail: mady5@yandex.ru

ABSTRACT

The review presents literature on the epidemiology of chronic venous diseases (CVD) and chronic venous insufficiency (CVI). The main approaches to the choice of conservative therapy for CVD and CVI are presented. The rationality of symptomatic treatment of this category of patients is justified. Data on clinical effects and mechanisms of their realization in the preparation of calcium dobesilate are given. The results of preclinical and clinical studies to assess the efficacy and safety of calcium dobesilate in relation to the symptomatic treatment of CVD and CVI are presented. On the basis of the analysis of literary sources the conclusion on expediency of wide application of calcium dobesilate in phlebological practice is presented.

Keywords: chronic vein diseases, chronic venous insufficiency, calcium dobesilate

For citing: Kudykin M.N. Possibilities of treatment of symptoms of chronic diseases of lower limbs veins. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;1-2:34-37. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-34-37>

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) по-прежнему является недооцененной проблемой здравоохранения, затрагивающей все развитые страны. В современной профессиональной медицинской литературе принято различать понятия *хроническая венозная недостаточность (ХВН)* и *хронические заболевания вен (ХЗВ)*. Оценки распространенности хронических заболеваний вен (ХЗВ) широко варьируют, отражая различия в исследуемых популяциях, что связано как с социальными особенностями, такими как образ жизни, пищевые пристрастия, варианты трудовой деятельности, так и генетическими – пол, раса, преобладающая сопутствующая патология (например, патология соединительной ткани). Клинически симптомы ХЗВ проявляются от незначительной тяжести или дискомфорта в ногах, расширенных вен и отеков до фиброзного липодерматосклероза, связанного с рецидивирующим целлюлитом и хроническим изъязвлением. В целом проявления ХЗВ снижают как качество жизни и общую трудоспособность, так и могут стать причиной инвалидизации, что определяет социальную значимость проблемы.

Хроническая венозная недостаточность определяет как самостоятельная нозологическая форма, заболевание, которое развивается за счет гемодинамических нарушений в венозном кровообращении. Наиболее широко используемая во всем мире классификация хронических заболеваний вен – СЕАР относит к ХВН клинические стадии С3 – С6. Сообщения о распространенности ХВН в популяции варьируют от 4,5% до 13,6% для венозного отека (С3) и от 3,6% до 8,6% для кожных изменений, включая венозные язвы (С4 – С6). Оценки распространенности варикозного расширения вен составляют от 21,8% до 29,4% [1].

В одном из классических эпидемиологических исследований [2] частота встречаемости ХЗВ увеличивалась с возрастом. Ретикулярные вены и телеангиоэктазии, варикозное расширение поверхностных подкожных вен, явления варикотромбофлебита чаще встречались у женщин, чем у мужчин, но трофические расстройства и глубокие функциональные изменения реже были выявлены у женщин. Было показано [3, 4], что рефлюкс положительно коррелирует с увеличением степени выраженности варикозной трансформации и что наличие симптомов, особенно отека, почти всегда связано как с выраженностью варикозной трансформации, так и с изменениями гемодинамики у обоих полов.

Похожие данные были получены и в отечественных эпидемиологических исследованиях [5, 6].

При ХВН венозная гипертензия и стаз приводят к рефлюксу к капиллярам, что является причиной ультраструктурных изменений, способных вызывать гиперпроницаемость капилляров, что отвечает за транскапиллярный выход жидкости и компрессию мягких тканей. При тяжелой хронической венозной недостаточности не только наблюдается микроангиопатия кровеносных капилляров, но и повреждаются лимфатические капилляры. Формирование отеочного синдрома происходит в результате повышенной проницаемости кровеносных капилляров и сопутствующего недостаточного лимфодренажа интерстициальной жидкости [7].

Такое сложившееся осознание патогенетических механизмов развития и течения ХВН определяет терапевтические подходы к лечению этой патологии. Главенствующая роль радикальной коррекции патологически извращенной венозной гемодинамики в современной флебологии, реализуемая через разнообразные хирургические подходы, не отменяет важность и значимость симптоматического лечения.

В подавляющем большинстве стран, в том числе и в России, консервативная терапия продолжает оставаться самым популярным методом лечения как у практикующих врачей, так и среди пациентов, такое признание является очевидным свидетельством эффективности применения флеботропных препаратов. Это достаточно большая группа фармакологических средств, обладающих способностью увеличивать венозный отток из нижних конечностей, тем самым купируя венозный застой и уменьшая проявления венозной недостаточности. Мультипотентный механизм действия (активация лимфангиона, антиинфламаторная активность, оптимизация гемореологии), позволяющий воздействовать на основные звенья патогенеза ХВН, сделал флеботропные препараты базовыми в консервативной терапии.

Добезилат кальция (дигидроксид-2,5-бензолсульфонат кальция – CaD) представляет собой синтетическое соединение, которое, как известно, эффективно при микроциркуляторных расстройствах за счет снижения проницаемости капиллярной стенки, ингибирования агрегации тромбоцитов и образования тромба, снижения гипервязкости крови и увеличения гибкости эритроцитов. Добезилат кальция – это флеботропный препарат, который широко назначается более чем в 60 странах Европы, Латинской Америки, Азии и Ближнего Востока по трем основным показаниям: хронические венозные заболевания, диабетическая ретинопатия и симптомы геморроидальной болезни. В нескольких клинических испытаниях добезилат рассматривался

как средство симптоматического лечения для облегчения симптомов, связанных с ХЗВ [8, 9].

Было доказано, что добезилат кальция существенно уменьшает проницаемость капилляров, оказывает антиоксидантное и ангиопротективное действие [10, 11].

Относительно недавно было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование эффективности кальция добезилата при ХВН. Особенностью его дизайна явилось допущение ношения компрессионного трикотажа 2 класса компрессии у включаемых пациентов. Это важная деталь, поскольку известно, что использование эластической компрессии само по себе существенно влияет на выраженность симптомов ХВН. Наряду с использованием компрессионных чулок, пациентам основной группы назначался трехкратный прием добезилата кальция в суточной дозе 1500 мг. По прошествии 8 недель оценивались результаты терапии на основании расчета объема конечности и оценки динамики качества жизни. Всего было рандомизировано 256 пациентов (получавших добезилат: 132 и плацебо: 124). Объем нижней части голени по завершении курса терапии уменьшился в группе, где применяли добезилат, на $-64,72 \pm 111,93 \text{ см}^3$ по сравнению с плацебо, где отмечалось даже незначительное увеличение объема конечности $+0,8 \pm 152,98 \text{ см}^3$ ($p = 0,0002$) независимо от одновременного использования компрессионных чулок. Также было выявлено статистически значимое уменьшение выраженности симптомов ХЗВ: боли, дискомфорта, тяжести в ногах, усталости ног, покалывания, зуда и судорог ($p < 0,05$). Такая положительная динамика выразилась и в улучшении интегральной оценки качества жизни [12].

В 2016 году было предпринято еще одно плацебо-контролируемое рандомизированное испытание добезилата кальция с целью оценки эффективности у пациентов с хронической венозной недостаточностью клинического класса С3–С4 по классификации (CEAP). Для этого был рандомизирован 351 пациент (174 принимали добезилат кальция, 177 – плацебо). Лечение проводилось в течение 12 недель с последующим 12-недельным наблюдением. Было показано, что в конце лечения относительное изменение объема в наиболее патологически измененной конечности составило $-0,6 \pm 4,8\%$ при использовании добезилата кальция по сравнению с $-0,3 \pm 3,3\%$ при использовании плацебо ($p = 0,09$). В конце периода наблюдения он составлял $-1,01 \pm 5,4\%$ для добезилата кальция против $-0,08 \pm 3,5\%$ для плацебо ($p = 0,002$). Лечение в основной группе не приводило к значительному изменению объема в периоде между началом и концом

терапии. Тем не менее в группе, получавшей добезилат кальция, наблюдалось значительно большее уменьшение объема в конце периода динамического наблюдения [13]. Полученные в этом исследовании данные несколько отличаются от результатов предыдущего. Возможно, такой диссонанс объясняется применением компрессионного трикотажа и взаимным потенцированием противоотечного эффекта. Это, в свою очередь, свидетельствует о принципиальной важности именно комбинированного подхода в лечении пациентов с ХВН. Следует отметить, что сочетание фармакотерапии и компрессионного лечения воспринимается как вполне обоснованное и рациональное. Не столь однозначным является утверждение о необходимости комбинировать средства из разных фармакологических групп при симптоматической терапии ХВН. Тем важнее становится проведение проспективных рандомизированных исследований, позволяющих объективизировать результаты комбинированного лечения. Такое клиническое рандомизированное исследование было выполнено с целью определить, является ли комбинация гидроксизилрутозидов (Венорутон) и добезилата кальция более эффективной для уменьшения выраженности симптомов по сравнению с монотерапией. В исследование было включено 150 пациентов с ХВН, рандомизированных на три группы: группа А, получающая только добезилат кальция; группа В, получающая только оксерутин, и группа С, получающая и добезилат кальция, и оксерутин. До и через четыре недели после начала терапии оценивались выраженность симптомов ХВН: зуд, усталость, тяжесть, онемение, судороги и выраженность отека. Авторами были обнаружены односторонние изменения во всех группах, установлено уменьшение выраженности симптомов, но наилучшие результаты были получены в группе, получавшей комбинацию лекарственных средств. Очевидно, что полученные обнадеживающие результаты комбинации добезилата кальция и оксерутина должны быть подтверждены в больших сериях исследований с объективным контролем результатов лечения [14].

С клинической точки зрения большой интерес вызывает обзор литературы, посвященный безопасности применения добезилата кальция и оценке уровня нежелательных реакций. Анализируя результаты научных исследований, посвященных эффективности использования добезилата кальция, проведенных в период, охватывающий более 25 лет, авторы делают обоснованный вывод о высокой безопасности применения добезилата кальция и низкой частоте развития нежелательных явлений. Большинство описываемых в клинических работах и отчетах надзорных органов

нежелательных реакций на фоне приема добезилата кальция относится к типу В, т.е. это редкие нежелательные явления, не связанные с фармакологическими свойствами препарата [15].

Обширное научное досье, включающее по меньшей мере два метаанализа, позволяет говорить о высоком уровне доказательной базы, что, в свою очередь, определило включение добезилата кальция в большинство известных национальных консенсусов и руководств по лечению и профилактике хронических заболеваний вен нижних конечностей. Не стал исключением и национальный российский согласительный документ, созданный под эгидой Ассоциации флебологов России и опубликованный в 2018 г. [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании результатов клинических исследований можно убедительно утверждать, что препарат добезилат кальция эффективен и безопасен при симптоматическом лечении пациентов с хронической венозной недостаточностью. Его применение позволяет значительно повысить качество жизни пациентов с ХЗВ, снизить выраженность проявлений и симптомов. Препарат добезилат кальция может быть рекомендован к применению в широкой флебологической практике.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rabe E., Pannier F. Epidemiology of chronic venous disorders. In: Gloviczki P ed. Handbook of Venous Disorders. London: Hodder Arnold. 2009:105–110.
2. Criqui M.H., Jamosmos M., Fronek A., et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population. The San Diego Population Study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:448–56.
3. Maurins U., Hoffmann B., Lösch C., Jöckel K.H., Rabe E., Pannier F. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population – results from the Bonn Vein Study. *J Vasc Surg.* 2008;48:680–7.
4. Langer R.D., Ho E., Denenberg J.O., Fronek A., Allison M., Criqui M.H. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Internal Med.* 2005;165:1420–4.
5. Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2016;10(1):35–43. [Seliverstov E.I., Avakants I.P., Nikishkov A.S., Zolotukhin I.A. Epidemiology of chronic vein diseases. *Phlebology [Flebologija].* 2016;10(1):35–43.] (In Russ.)
6. Золотухин И.А. Хронические заболевания вен у женщин: результаты российского скринингового исследования ДЕВА. *Consilium Medicum.* 2008;8:128–131. [Zolotukhin I.A. Chronic Venous Diseases in Women: Results of the Russian DEVA screening study. *Consilium Medicum.* 2008;8:128–131.] (In Russ.)
7. Bollinger A., Herrig I., Fischer M., Hoffmann U., Franzeck U.K. Intravital capillaroscopy in patients with chronic venous insufficiency and lymphoedema: relevance to Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995;15:41–4.
8. Labs K.-H., Degischer S., Gamba G., Jaeger K.A. Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phlebology.* 2004;19:123–30.
9. Martínez-Zapata M.J., Moreno R.M., Gich I., Urrútia G., Bonfill X. Chronic Venous Insufficiency Study Group. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35:358–65.
10. Flota-Cervera F., Flota-Ruiz C., Trevino C., Berber A. Randomized double blind placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. *Angiology.* 2008;59(3):352–356.
11. Alda O., Valero M.S., Pereboom D., Serrano P., Azcona J.M., Garay R.P. In vitro effect of calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. *Phlebology.* 2011;26(8):332–337. doi: 10.1258/phleb.2010.010052.
12. Rabe E., Jaeger K.A., Bulitta M., Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phlebology.* 2011;26(4):162–8. doi: 10.1258/phleb.2010.010051.
13. Rabe E., Ballarini S., Lehr L. A randomized double-blind placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2016;31(4): 264–274. doi: 10.1177/0268355515586097.
14. Akbulut B. Calcium dobesilate and oxerutin: effectiveness of combination therapy *Phlebology.* 2010;25(2):66–71. doi: 10.1258/phleb.2009.008085.
15. Allain H., Ramelet A.A., Polard E., Bentue-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Safety.* 2004;27(9):649–660. doi: 10.2165/00002018-200427090-00003.
16. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018;3(3):143–240. [Russian Clinical Recommendations for Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Phlebology [Flebologija].* 2018;3(3):143–240.] (In Russ.)

Поступила/Received 04.02.2019