

В.Ю. БОГАЧЕВ, д.м.н., профессор, **В.Н. ЛОБАНОВ**, **О.В. ДЖЕНИНА**, к.м.н.
ГБУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Первый флебологический центр, Москва

Консервативное лечение хронических заболеваний вен

Обсуждаем новые рекомендации Европейского общества сосудистых хирургов

Нехирургические (консервативные) методы лечения хронических заболеваний вен (ХЗВ) разных клинических классов имеют непреходящее значение благодаря своей универсальности и доступности. Говоря о консервативном лечении ХЗВ, в первую очередь подразумевают компрессионную терапию, которая по-прежнему остается краеугольным камнем, на котором базируются все другие лечебные и профилактические опции.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, консервативное лечение, веноактивные препараты, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, Детралекс

Компрессионная терапия направлена на снижение венозной гипертензии — основного патофизиологического механизма развития и прогрессирования ХЗВ. Наиболее часто используют медицинский эластический трикотаж различных степеней компрессии, ригидные или эластичные (короткой и длинной растяжимости) бандажи, а также аппаратную переменную пневмокомпрессию. Основным механизмом компрессионной терапии заключается в уменьшении калибра поверхностных и глубоких вен с улучшением работы мышечно-венозной помпы. В результате снижается динамическая венозная гипертензия и выраженность хронического отека. Несмотря на относительно небольшое количество рандомизированных клинических исследований, можно утверждать, что компрессионная терапия снижает выраженность клинических проявлений ХЗВ, способствует заживлению венозных язв и улучшает качество жизни пациентов. Вместе с тем проведение полноценной компрессионной терапии может быть проблематичным у лиц пожилого возраста, испытывающих трудности с надеванием и снятием медицинского трикотажа, в жар-

кое время года, а также при сопутствующих зудящих дерматитах и венозной экземе. Отдельные ограничения к компрессионной терапии возникают у пациентов с открытыми повреждениями кожи и имеющими патологию периферических артерий. К средствам консервативного лечения ХЗВ относят некоторые физиотерапевтические процедуры, постуральный дренаж (элевацию конечностей), а также специальный дренирующий массаж. Физиотерапия актуальна для пациентов, имеющих ограниченную подвижность в голеностопном суставе или его блок, что отчетливо коррелирует с тяжестью хронической венозной недостаточности (ХВН) и плохим заживлением венозных язв. Причина утяжеления ХВН у таких пациентов объясняется значительным ухудшением работы мышечно-венозной помпы голени. Небольшие рандомизированные исследования свидетельствуют о не всегда достоверном, но вместе с тем очевидном тренде на увеличение скорости закрытия венозных трофических язв при восстановлении подвижности в голеностопном суставе. Периодический постуральный дренаж с подъемом конечностей в горизонтальном положении туловища

выше уровня сердца используется очень давно и по-прежнему рекомендуется для уменьшения венозного стаза и облегчения различных проявлений ХЗВ. Постуральный дренаж у пациентов с ХВН приводит к уменьшению объема конечности, снижению венозного давления и улучшению микроциркуляции. В прошлом элевацию конечностей в сочетании с компрессионной терапией часто применяли для заживления венозных трофических язв. Важной задачей постурального дренажа может служить уменьшение выраженности венозного отека, что необходимо для адекватного подбора компрессионного трикотажа. Мануальный или аппаратный дренирующий массаж служит одной из составляющих комплексной терапии ХВН, направленной на уменьшение венозного отека и заживление венозных язв. Медикаментозное лечение хронических заболеваний вен (ХЗВ) используют на протяжении десятилетий. Несмотря на это, роль и эффективность различных веноактивных препаратов (ВАП), а также показания к их применению постоянно обсуждают. Интересно, что ВАПы, широко используемые в одних странах, абсолютно недоступны или

ТАБЛИЦА 1. Клинические классы (С) обновленной классификации CEAP

| | |
|---|--|
| <i>Клинический раздел «С» (описание внешних признаков болезни и субъективных жалоб)</i> | |
| C0 | нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ |
| C1 | телеангиэктазии или ретикулярные вены |
| C2 | варикозно измененные поверхностные вены |
| C3 | отек |
| C4 | трофические изменения кожи и подкожных тканей: |
| C4a | гиперпигментация и/или варикозная экзема |
| C4b | липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи |
| C6 | открытая (активная) венозная язва |
| C5 | зажившая венозная язва |
| S | наличие субъективных вено-специфических жалоб |
| A | отсутствие вено-специфических жалоб |

запрещены в других. Все ВАПы, в зависимости от технологии их производства, могут быть разделены на две большие группы: натуральные и синтетические. К натуральным относят многообразные растительные дериваты, среди которых наиболее известны биофлавоноиды (производные диосмина и др.). Группа синтетических препаратов относительно малочисленна, и в нее из зарегистрированных в Российской Федерации препаратов входит только добезилат кальция.

Важнейшими эффектами ВАПов, актуальными при лечении ХЗВ и их осложнений, служат снижение проницаемости капилляров, подавление активности медиаторов вено-специфического воспаления и повышение тонуса сосудистой стенки. В реальной флебологической практике используют и другие лекарственные средства, такие как пентоксифиллин, снижающий активацию лейкоцитов, а также производные ацетилсалициловой кислоты, ингибирующие активность тромбоцитов и оказывающие противовоспалительный эффект.

Хронические заболевания вен на основании внешних проявлений в соответствии с международной классификацией CEAP разделяют на семь

клинических классов (С), для каждого из которых лечение, в т. ч. и медикаментозное, будет иметь свои особенности (табл. 1).

С0-С4 клинические классы по CEAP

В 2005 г. Кокрановская библиотека проанализировала 110 публикаций, посвященных медикаментозному лечению ХЗВ С0-С4 по CEAP, из которых лишь 44 исследования были признаны валидными.

Кокрановский обзор зафиксировал недостаточность фактов, подтверждающих эффективность ВАПов при лечении различных проявлений ХЗВ. Вместе с тем оказалось, что микро-низированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ, Детралекс 500 мг) продемонстрировала наибольшую эффективность в отношении таких вено-специфических симптомов, как отек и повышенная усталость ног. Кроме этого, прием МОФФ ускорил заживление венозных язв, а также сократил частоту возникновения судорог в икроножных мышцах и ощущение отека голени. Прием рутозидов позволил снизить выраженность хронического венозного отека, а добезилат кальция оказался эффективным в отношении

судорог в икроножных мышцах и синдрома «усталых ног» [1, 2]. Кокрановский обзор 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что экстракт семян конского каштана (ЭСКК) может эффективно снижать отек, венозную боль и зуд [3].

Многочисленные исследования, особенно с использованием МОФФ, демонстрируют способность ВАПов повышать венозный тонус и уменьшать выраженность симптомов ХЗВ [4—8]. Так, в международное исследование RELIEF были включены 5 052 пациента с ХЗВ от С0 до С4 клинических классов CEAP, как с подтвержденной при ультразвуковом исследовании клапанной недостаточностью магистральных и перфорантных вен, так и без нее. Все пациенты получили МОФФ в суточной дозе 1 000 мг в течение 6 мес. Критериями оценки эффективности лечения были наличие и выраженность таких симптомов ХЗВ, как боль, чувство тяжести, ощущение отека и судороги в икрах. Выраженность отека оценивали с помощью Leg-0-Meter. При обработке результатов исследования RELIEF оказалось, что МОФФ привела к значимому уменьшению вено-специфических симптомов и жалоб, а также уменьшению отека лодыжек [9].

Оценке эффективности синтетического ВАП — добезилата кальция посвящено небольшое количество РКИ и один метаанализ, опубликованный в 2004 г. Раннее проведенное большое РКИ с включением 509 пациентов не смогло обнаружить принципиальной разницы между основной и контрольной группами [10]. Тем не менее двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ зафиксировало, что добезилат кальция снижает выраженность отека голени и улучшает симптомы объективно подтвержденной ХЗВ независимо от сопутствующего использования компрессионных чулок [11].

Эффект экстракта красных листьев винограда был оценен в проспективном РКИ, включившем 248 паци-

ентов. Конечными контрольными точками стали изменение объема конечности, измеренное с помощью водно-иммерсионного волюметра, симптомы ХЗВ, оцененные по визуальной аналоговой шкале и глобальная оценка эффективности терапии. В результате оказалось, что экстракт красных листьев винограда уменьшил объем конечностей и симптомы ХЗВ более значимо, чем плацебо [12].

Венозные язвы (C5-C6 клинические классы по CEAP)

Обзор кокрановской базы данных показывает, что у пациентов с открытыми венозными язвами пентоксифиллин эффективен не только в качестве адьюванта к компрессионной терапии, но и как самостоятельный препарат даже при отсутствии компрессии [13]. Ряд исследований свидетельствует, что пентоксифиллин сокращает время заживления венозных язв в сочетании со стандартным местным лечением [14—16]. Другие препараты, такие как ацетилсалициловая кислота и цинк, не ре-

комендованы для рутинного использования при терапии венозных язв. Некоторые исследования демонстрируют ускорение заживления венозных язв на фоне приема препаратов ацетилсалициловой кислоты. Но небольшие выборки и значительные вариации по размерам оцениваемых язв определяют необходимость проведения дальнейших исследований [17—20]. Эффективность рутинного использования системных антибиотиков при открытых венозных язвах не была продемонстрирована ни в одном из 25 РКИ, включенных в кокрановскую базу данных. Тем не менее в свете проблемы возрастания резистентности к антибактериальным препаратам использование системных антибактериальных препаратов можно считать оправданным при наличии клинических проявлений бактериальной инфекции, но не при бактериальной колонизации [21]. Гепариноид сулодексид — еще один препарат, эффективность которого при тяжелых формах ХЗВ активно обсуждается в последние годы. Есть несколько РКИ, показывающих, что сулодексид в сочетании с компрес-

сионной терапией улучшает заживление венозных язв [22]. Экстракт семян конского каштана, достаточно эффективный при лечении симптомов на ранних стадиях развития ХЗВ, не подтвердил способность влиять на патогенетические механизмы формирования венозных язв и ускорять их заживление. Вероятно, уменьшения отека, доказанного для этого препарата, оказалось недостаточным при лечении венозных язв [23]. В нескольких РКИ скорость заживления венозных язв у пациентов, получавших МОФФ, сравнивали с плацебо. В результате было выявлено значимое сокращение времени закрытия венозной язвы в основной группе. Другие оцениваемые вено-специфические симптомы, такие как чувство тяжести, боль, отек и пр., также уменьшались. Но анализируемые исследования имели ряд недостатков при рандомизации пациентов и использованной терминологии [24—27]. В 2005 г. был представлен метаанализ пяти РКИ, объединивших 723 пациента с венозными язвами, который показал, что в течение 6 месяцев шанс заживления венозных язв на 32% был

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации Европейского общества сосудистых хирургов по фармакотерапии хронических заболеваний вен

| | Класс рекомендаций | Уровень доказанности | Ссылки |
|---|--------------------|----------------------|---------------|
| <i>Рекомендации 34</i> | | | |
| Веноактивные препараты могут быть использованы для лечения отека и боли, вызванных ХЗВ | IIa | A | 1—10 |
| <i>Рекомендации 35</i> | | | |
| Сулодексид и микронизированная очищенная флавоноидная фракция могут быть использованы в дополнение к компрессионной терапии у пациентов с венозными язвами | IIa | A | 22, 24—26, 28 |
| <i>Рекомендации 36</i> | | | |
| Рутинное использование препаратов цинка, пероральных антибиотиков, экстракта семян конского каштана и пентоксифиллина не рекомендовано у пациентов с венозными язвами | III | B | 13—16, 23 |
| <i>Рекомендации 37</i> | | | |
| Ацетилсалициловая кислота не рекомендована для ускорения заживления венозных язв, но может быть использована в случае их резистентности к стандартным методам лечения | III | C | 17—20 |

выше у пациентов, получавших адъювантную терапию МОФФ в сравнении с традиционным лечением. Ряд недавно проведенных РКИ показывает, что МОФФ и другие флавоноидные дериваты, а также такие препараты, как

пентоксифиллин и сулодексид, демонстрируют клинические предпочтения у пациентов с ХВН (С4—С6) [28]. Таким образом, фармакотерапия служит важной составляющей в современном лечении различных клиниче-

ских классов хронических заболеваний вен и в качестве полноправного компонента включена в рекомендации Европейского общества сосудистых хирургов (табл. 2) [29].



ИСТОЧНИКИ

- Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD003229.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2005, 33: 309-319.
- Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD003230.
- Barbe R, Amiel M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. *Phlebology*, 1992, 7: 41-44.
- Blume J, Langenbahn H, de Champvallins M. Quantification of oedema using the volometer technique: therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology*, 1992, 7: 37-40.
- Galley P, Thiollet M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol*, 1993, 12: 69-72.
- Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new veno-active micronized flavonoid fraction (S5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb. A double-blinded, placebo-controlled trial. *Phlebology*, 1994, 9: 67-70.
- Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol*, 2012, 31: 310-315.
- Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*, 2002, 53: 245-256.
- Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7: 303-308.
- Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology*, 2011, 26: 162-168.
- Rabe E, Stucker M, Esperester A, Schafer E, Ottillinger B. Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency: results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41: 540-547.
- Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD001733.
- Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Br Med J*, 1999, 319: 875-878.
- Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, Hunter G, Jorizzo J, Lawrence PF, et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen*, 1999, 7: 208-213.
- Nelson EA, Prescott RJ, Harper DR, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. A factorial, randomized trial of pentoxifylline or placebo, four-layer or single-layer compression, and knitted viscose or hydrocolloid dressings for venous ulcers. *J Vasc Surg*, 2007, 45: 134-141.
- Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet*, 1994, 344: 164-165.
- Ibbotson SH, Layton AM, Davies JA, Goodfield MJ. The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol*, 1995, 132: 422-426.
- del Rio Sola ML, Antonio J, Fajardo G, Vaquero Puerta C. Influence of aspirin therapy in the ulcer associated with chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*, 2012, 26: 620-629.
- Wilkinson EA, Hawke CI. Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcers? A systematic literature review. *Arch Dermatol*, 1998, 134: 1556-1560.
- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD003557.
- Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, 12: 73-81.
- Leach MJ, Pincombe J, Foster G. Clinical efficacy of horse chestnut seed extract in the treatment of venous ulceration. *J Wound Care*, 2006, 15: 159-167.
- Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, Ouvry P, Zuccarelli F, Debure C et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*, 1997, 48: 77-85.
- Gliniski W, Chodynicka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz-Torun B, Kaszuba A, et al. The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled randomised study. *Phlebology*, 1999, 14: 151-157.
- Roztocil K, Stvrtinova V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 2003, 22: 24-31.
- Scallan C, Bell-Syer SE, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 5: CD006477.
- Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30: 198-208.
- Wittens C, Davies AH, Baekgaard N et al. Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 49: 678-737.