

И.Г. УЧКИН¹, д.м.н., профессор, Е.Н. САВЕРСКАЯ², д.м.н., профессор, И.Т. ХАДЖИШВИЛИ³

¹ Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», кафедра ФПК МР РУДН

² Кафедра фармации Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «МГУПП»

³ Кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН

Консервативное лечение хронической венозной недостаточности с использованием препарата Флебифа

В обзорной статье приводятся данные по распространенности хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей. Особое внимание уделено современным представлениям о факторах риска и патогенеза данной патологии. Рассматриваются ключевые подходы к терапии ХВН. Подробно представлены фармакологические особенности флавоноидов, в частности диосмина. Приводятся данные по клинической эффективности и безопасности высокоочищенного диосмина, а также результаты сравнительного исследования терапевтической эквивалентности отечественного лекарственного препарата Флебифа 600 мг с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, диосминсодержащие препараты, консервативная терапия, Флебифа

I.G. UCHKIN¹, MD, Prof., E.N. SAVERSKAYA², MD, Prof., I.T. KHADZHISHVILI³

¹ Semashko Central Clinical Hospital No 2 of JSC "Russian Railways", Faculty of Continuing Medical Education, RUDN University; ² Pharmacy Faculty of Medical Social Technologies Institute, FGBOU VO Moscow State University of Food Production; ³ Hospital Surgery Faculty with Paediatric Surgery Course, RUDN University

¹ Semashko Central Clinical Hospital No 2 of JSC "Russian Railways", Faculty of Continuing Medical Education, RUDN University; ² Pharmacy Faculty of Medical Social Technologies Institute, FGBOU VO Moscow State University of Food Production; ³ Hospital Surgery Faculty with Paediatric Surgery Course, RUDN University

CONSERVATIVE MANAGEMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY USING FLEBIFA DRUG

The review presents data on the prevalence of chronic venous insufficiency (CVI) of the lower limbs. Particular attention is paid to contemporary views of the risk factors and pathogenesis of this disease. Key approaches to the CVI therapy are considered. The article provides detailed information on the pharmacological effects of flavonoids, in particular, diosmin. It also provides data on the clinical efficacy and safety of a highly purified diosmin and the results of a comparative study of the therapeutic equivalence of the domestic drug Flebif 600 and the original drug.

Keywords: chronic venous insufficiency, varicose disease, diosmin-containing drugs, conservative management, Flebifa

Введение

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей чрезвычайно распространена в современном мире. Согласно результатам различных статистических исследований, в развитых странах проявления заболеваний венозной системы нижних конечностей выявляют более чем у 80% взрослого населения (Evans C.J. et al., 1999; Oganov et al., 2006). В России различными ее формами страдают около 35 млн человек, причем у 15% из них имеются трофические изменения голени, открытые или рецидивирующие трофические язвы. По данным Ас-

социации флебологов, только в Москве ХВН страдают более 67% активно работающего населения. Особенностью последнего времени стало омоложение болезни; если раньше проблема встречалась у лиц старшей возрастной группы (старше 50 лет), то в настоящее время у 10—15% школьников в возрасте 12—13 лет выявляют первые признаки венозных проблем (Cossio J., 1995). Варикозной болезнью страдают исключительно люди, что чаще всего связывают с прямохождением, при котором большая часть циркулирующей крови (60—70%) находится ниже уровня сердца. Первые проявления варикозного

расширения вен, примерно у 60%, наблюдаются в возрасте до 30 лет. Заболевание часто имеет осложненное течение. Лечение в таких случаях отличается высокой стоимостью, а также длительным периодом нетрудоспособности больных. Так, к примеру, затраты на лечение пациентов с язвами нижних конечностей, обусловленными ХВН, в США и Великобритании ежегодно составляют 3 млрд долл., а потери рабочего времени исчисляются в 2 млн рабочих дней в год (Mc Guckin M. et al., 2002). В возрасте до 20 лет варикозное расширение вен встречается одинаково часто у мужчин и женщин.

В этот период основным фактором риска является наследственная предрасположенность и дефекты развития венозной системы, которые одинаково часто встречаются вне зависимости от пола. После 20 лет частота возникновения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей начинает в 2—3 раза преобладать у женщин (20—25%) по сравнению с мужчинами (10—15%), причем у рожавших варикоз встречается чаще.

Представители «стоячих» и «сидячих» профессий — продавцы, парикмахеры, водители встречаются с варикозом и венозным стазом чаще представителей других профессий. Поскольку величина давления в венах ног прямо пропорциональна росту, высокий рост также отнесен к факторам риска. Тяжелая физическая работа, подъем тяжестей, занятия силовыми видами спорта, избыточный вес и ношение тесной одежды и корсетов, хронические заболевания дыхательных путей (кашель), запоры и другие состояния, приводящие к повышению внутрибрюшного давления, являются причинами венозной недостаточности. Травмы ног и венозный тромбоз, при которых практически полностью разрушаются клапаны в пораженной вене, всегда сопровождаются варикозом.

Современные представления о патогенезе ХВН

Патогенез ХВН в настоящее время все еще является обсуждаемым вопросом. Современные исследования функций эндотелия указывают на главенствующую роль венул при этом патологическом синдроме. В нижних конечностях площадь поверхности венул, контактирующая с кровью, больше, чем во всех остальных венозных сосудах вместе взятых. Эндотели-

альные клетки, благодаря их расположению на границе между кровью и другими тканями, ответственны за поддержание сосудистого гомеостаза. Они регулируют прохождение содержимого плазмы и лейкоцитов из кровяного русла в интерстиций. Эти свойства эндотелия связывают с наличием специфических молекул — мембранных рецепторов, молекул адгезии, внутриклеточных ферментов и особой конфигурацией цитоскелета. Также клетки эндотелия синтезируют различные вещества, регулирующие функции тромбоцитов, — фактор, активирующий тромбоциты, простагландины; лейкоцитов — интерлейкин-1, интерлейкин-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; гладкомышечных клеток — эндотелин, факторы роста. Воспалительные или другие патологические процессы во внутренней стенке венул активируют эндотелиальные клетки. Активированный эндотелий выделяет медиаторы воспаления, что ведет к притоку, адгезии и активации полиморфно-ядерных нейтрофилов и тромбоцитов. Если этот процесс становится хроническим, к поверхности эндотелия прикрепляются Т-лимфоциты и моноциты, которые высвобождают высокорекреактивные радикалы, приводя в итоге к разрушению эндотелиального барьера венул. Контакт, возникающий между факторами свертывания плазмы и тканевым фактором, находящимся во внесосудистом пространстве, и особенно на перicyтах расположенных рядом капилляров, может запускать внутрисосудистую коагуляцию [1].

По данным зарубежных и российских авторов, представленным на 15-м Европейском венозном форуме в 2014 г., в настоящее время в патогенезе ХВН доказано значимое увеличение уровней провоспалительных цитокинов — IL-6,

IL-8, MCP-1 и матриксных металлопротеиназ 1 и 9 (Kalodiki et al.; Urbanek et al.). По данным Nikolaev et al., на экспериментальных моделях было показано снижение синтеза оксида азота и повышение маркеров оксидативного стресса (супероксиддисмутаза и малонового диальдегида) при эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе ХВН [2].

Общие подходы к терапии ХВН

Поскольку ХВН представляет собой хроническое заболевание, требующее раннего и активного лечения с целью снижения динамической венозной гипертензии и предупреждения развития осложнений, подходы к терапии данной патологии должны быть комплексными и системными. К общепринятым методам лечения ХВН следует отнести воздействие на факторы риска, возможную коррекцию образа жизни пациента, компрессионную терапию, фармакотерапию и хирургические методы лечения [3].

Компрессионная терапия продолжает оставаться базисной терапией, позволяя улучшить деятельность мышечно-венозной помпы голени, уменьшить отеки и купировать тяжесть и распирающие боли в ногах. Однако в последние годы существенно пересмотрены традиционные представления об использовании лечебных бандажей и медицинского трикотажа. Так, ригидные компрессионные бандажы наиболее предпочтительно используются при венозном тромбозе, трофических язвах, варикотромбофлебите, после флебосклерозирующего и хирургического вмешательства. Компрессионный трикотаж следует использовать в период реабилитации после острых состояний, перечисленных выше, и с целью профилактики возможных реци-

дивов. Вместе с тем недавние исследования ученых из Австрии (Boehler et al.), представленные в рамках 15-го Европейского венозного форума, показали, что компрессионные чулки в дополнение к медикаментозной терапии низкомолекулярными гепаринами и нестероидными противовоспалительными препаратами при варикотромбофлебите давали более быструю инволюцию тромба только в течение первой недели; дальнейшее их использование не показало разницы между группами, получающими и не получающими компрессионную терапию [2].

Хирургическое лечение ХВН зачастую является наиболее эффективным радикальным методом, однако, по данным статистики, его применение позволяет добиться стойкого результата лишь у 10% пациентов [4].

Консервативная терапия на сегодняшний день остается наиболее востребованным методом лечения ХВН. Среди основных средств, используемых на всех стадиях заболевания, наиболее широкое распространение получили венотоники, или флебопротекторы, которые способствуют уменьшению отеков, болей и усталости в ногах, улучшают микроциркуляцию [5]. Это разнообразные фармакологические препараты растительного или синтетического происхождения, которые объединяет общее свойство, — стабилизация структурных компонентов венозной стенки и повышение ее тонуса.

Флавоноиды и диосминсодержащие препараты

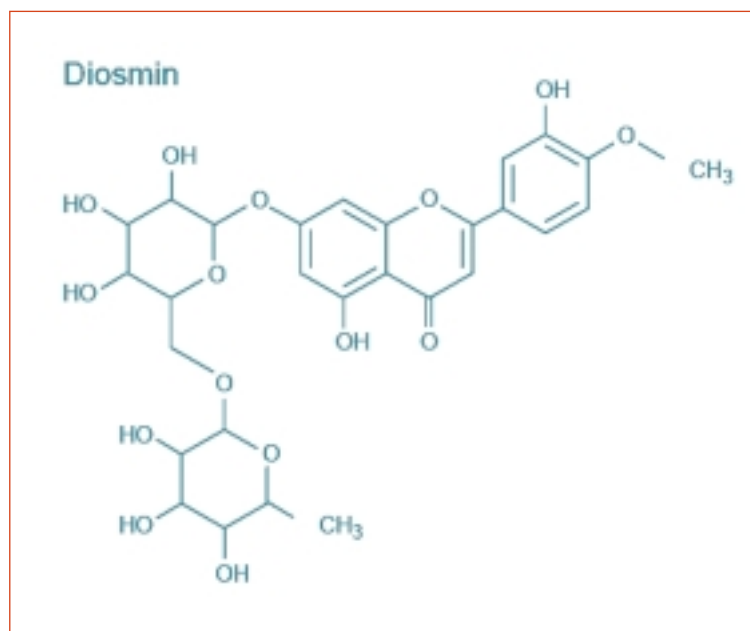
Из основных венотоников лучше всего изучены γ-бензопироны (флавоноиды) — микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) и препараты на

основе чистого диосмина. Из этого эталонного химического соединения в настоящее время производят различные лекарственные формы диосминсодержащих препаратов [6, 7].

Биохимия и фармакокинетика диосмина. Флавоноиды представляют собой природные биологически активные соединения, имеющие в основе своей фенилпропановый скелет из С6-С3-С6 углеродных единиц с присоединенными гидроксильными группами. Диосмин (С₂₈H₃₂O₁₅) является природным флавоноидным гликозидом, выделенным еще в 1925 г. из растения *Scrophularia podosa* и впервые введенным в качестве лекарственного вещества в 1969 г.

дальнейшего превращения гесперидина в диосмин [8]. Фармакокинетические исследования показали, что диосмин быстро всасывается и распределяется в плазме крови с периодом полувыведения 26—43 ч. Он быстро трансформируется кишечной флорой до агликона и диосметина. Диосметин расщепляется до фенольных кислот или их производных, связанных с глицином, и выводится через почки [9, 10]. Одной из проблем разработок диосминсодержащих препаратов была низкая биодоступность, которая напрямую влияла на скорость наступления клинического эффекта и зависела от суточных доз диосмина и длительности его приема. Современные техноло-

РИСУНОК. Химическое строение флавоноида Diosmin



Диосмин (рис.) отличается молекулярно от флавоноида гесперидина наличием двойной связи между двумя атомами углерода в центральном углеродном кольце. Диосмин может быть получен путем первичной экстракции гесперидина из кожуры цитрусовых и

гии производства путем ультразвуковой микронизации, а также получение полусинтетического чистого диосмина с улучшенным путем коагрегации позволили значительно повлиять на фармакокинетические параметры диосминсодержащих препаратов в от-

личие от их природных аналогов [2, 5, 11].

Современные фармакокинетические характеристики полусинтетического диосмина демонстрируют его биодоступность в интервале 40—57,9% после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 5 ч после приема. Лекарственный препарат полусинтетического диосмина накапливается во всех слоях стенки полых вен и подкожных вен нижних конечностей. Максимальное избирательное накопление диосмина и/или его метаболитов в стенке венозных сосудов отмечается через 9 ч после его приема и сохраняется в течение 96 ч [12].

Механизм действия диосмина.

Механизм действия диосмина связан с улучшением венозного кровотока, увеличением лимфатического дренажа, защитой микроциркуляции капиллярного русла, ингибированием воспалительных реакций и уменьшением проницаемости капилляров [13—16].

Некоторые флавоноиды, включая диосмин, являются мощными ингибиторами простагландина E2 (PGE2) и тромбксана A2 (TxA2), а также являются ингибиторами активации, миграции и адгезии лейкоцитов [17]. Диосмин вызывает значительное снижение уровней адгезии эндотелиальных уровней в плазме и уменьшает нейтрофильную активацию, тем самым обеспечивая защиту от микроциркуляторного повреждения [13, 18].

Клиническая эффективность препаратов высокоочищенного диосмина. Эффективность и безопасность диосминсодержащих препаратов была доказана в большом количестве клинических исследований. В самом крупном и одном из первых зарубежных исследований чистого немикронизированного диосмина с участием 16 728 пациентов с ХВН, спрово-

ждающейся отеочным синдромом, было показано уменьшение клинических симптомов заболевания у 66—73% пациентов уже в первый месяц терапии и у 84—88% пациентов на втором месяце лечения [19].

В российском проспективном многоцентровом исследовании с участием 138 пациентов с ХВН II–III клинического класса по СЕАР (Покровский А.В., 2012) двухмесячная терапия препаратом немикронизированного диосмина достоверно уменьшала маллеоларный объем с $25,25 \pm 2,75$ см до $24,15 \pm 2,59$ см ($p = 0,001$), а также интегральный показатель степени тяжести ХВН по шкале VCSS с $5,81 \pm 2,09$ до $3,99 \pm 1,68$ ($p < 0,001$) [7].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется лекарственный препарат высокоочищенного диосмина Флебофа 600 мг, зарегистрированный к применению для устранения симптомов при варикозном расширении и лимфовенозной недостаточности вен нижних конечностей. Препарат обладает флеботонизирующим дозозависимым эффектом, уменьшая растяжимость и повышая тонус вен. Улучшает лимфатический дренаж и микроциркуляцию, повышая резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость. Снижает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, улучшает диффузию кислорода и перфузию кожи, обладая противовоспалительным действием [12].

В открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании была доказана эффективность и безопасность отечественного препарата Флебофа по сравнению с оригинальным препаратом высокоочищенного диосмина в дозировке 600 мг у 60 пациентов с ХВН нижних конечностей [20]. В результате двух меся-

цев терапии было достигнуто значимое улучшение суммарного показателя по клинической шкале оценки тяжести заболевания VSCC на фоне лечения как в основной ($p = 0,002$), так и в контрольной ($p = 0,0013$) группах. Маллеоларный объем на фоне лечения уменьшился как в основной (справа $p = 0,025$, слева $p = 0,008$), так и в контрольной ($p = 0,023$ и $p < 0,0001$) группах. Диаметр общей бедренной вены достоверно уменьшился после лечения в ортостатическом положении ($p = 0,01$) и при проведении пробы Вальсальвы ($p = 0,005$) в контрольной группе, а также в основной группе при проведении пробы Вальсальвы справа ($p < 0,0001$) и слева ($p = 0,01$). Системное венозное давление уменьшилось на фоне лечения как в группе Флебофа ($p = 0,001$), так и в контрольной ($p = 0,01$) группе. Достоверно улучшились показатели качества жизни пациентов по шкале CIVIQ как в группе исследуемого препарата ($p = 0,0001$), так и в группе сравнения ($p < 0,0001$). Полученные результаты данного исследования продемонстрировали терапевтическую эквивалентность оригинального и отечественного препарата высокоочищенного диосмина при лечении пациентов с ХВН нижних конечностей [20].

Заключение

Несмотря на высокую распространенность в популяции ХВН нижних конечностей, современный арсенал консервативной терапии позволяет эффективно купировать основные клинические симптомы данного заболевания. Препараты на основе диосмина, на примере отечественной Флебофы, представляют собой наиболее востребованные флеботропные лекарственные средства, обладающие патогенетически обоснов-

ванным действием. Воздействуя на микроциркуляторное русло нижних конечностей, препарат Флебифа повышает резистентность капилляров, оказывая ангиопротекторное действие. Кроме того,

уменьшает растяжимость вен и венозный застой в нижних конечностях, улучшает лимфатический дренаж, снижая лимфатическое давление, обладает противовоспалительным действием, повышает

оксигенацию кожи при ХВН. Значимым фактором является доступная цена препарата Флебифа, которая выгодна широкому кругу пациентов.



ИСТОЧНИКИ

1. Becker C, Zijlstra JA. Новые аспекты патогенеза хронической венозной недостаточности и направленности действия оксигенинов. *Consilium Medicum*, 2001, 3(11).
2. Богачев В.Ю. Актуальные проблемы современной флебологии. По мотивам 15-го Европейского венозного форума. Амбулаторная хирургия. *Стационарзамещающие технологии*, 2014, 3-4(55-56): 5-9.
3. Лупанов В.П. Хроническая венозная недостаточность, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика. *Атмосфера. Кардиология*, 2005, 3: 32-34.
4. Мурашко А.В., Кумыкова З.Х. Хроническая венозная недостаточность и беременность. *Consilium Medicum, Гинекология*, 2007, 1(9): 50-52.
5. Микадзе И.Ш. Венотоники. *Вестник хирургии*, 2006, 165(2): 114-118.
6. Шайдаков Е.В., Царев О.И., Булатов В.Л., Григорян А.Г. Росуховский Д.А. Эффективность и переносимость препаратов Диофлан и Детралекс в лечении хронических заболеваний вен: открытое, сравнительное, международное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*, 2015, 6: 95-115.
7. Покровский А.В. Результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Вазокет у пациентов с варикозной болезнью и хронической венозной недостаточностью. *Вестник хирургии Казахстана*, 2012, 1: 53-56.
8. Diosmin. Monograph. *Alternative Medicine Review*. 2004, 9(3): 308-311.
9. Cova D, De Angelis L, Giavarini F, et al. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1992, 30: 29-33.
10. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*, 2003, 63: 71-100.
11. Клиническое исследование: полусинтетический диосмин в терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Справочник поликлинического врача*, 2006, 1: 90-91.
12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ФЛЕБОФА®.
13. Ramelet AA. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. *Angiology*, 2001, 52: S49-S56.
14. Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency. *J Vasc Res*, 1999, 36: 24-36.
15. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg. *Angiology*, 2001, 52: S43-S47.
16. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Kempf C. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1997, 17: 27-33.
17. Labrid C. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg. *Angiology*, 1994, 45: 524-530.
18. Manthey JA. Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirculation* 2000, 7: S29-S34.
19. Zukarelli F. Study of therapeutic action Phlebodia 600 swelling of the lower limbs caused by venous insufficiency, in the employment drug during 3 months. *Tribune Medicale*, 1990, 343: 44-9.
20. Шумилина М.В., Прядко С.И., Мукасева А.В., Джабаева М.С., Самуилова Д.Ш., Самородская И.В., Соколов А.Г., Маликов В.Е. Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Флебифа при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Клиническая физиология кровообращения*, 2014, 1: 60-67.