



В.Ю. БОГАЧЕВ, д.м.н., профессор, **Б.В. БОЛДИН**, д.м.н., профессор, **М.Р. КУЗНЕЦОВ**, д.м.н., профессор
Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Фармакотерапия хронических заболеваний вен. Между прошлым и будущим

Статья посвящена хроническим заболеваниям вен (ХЗВ), начальным проявлениям болезни (C0s, C1s и C2s по классификации CEAP), сфокусировано внимание на субъективных жалобах пациента, патофизиологических механизмах и симптомах ХЗВ, существенно снижающих уровень жизни. Предложена современная фармакотерапия флегботропных препаратов.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, симптомы, лечение

V.Y. BOGACHEV, MD, Prof., B.V. BOLDIN, MD, Prof., M.R. KUZNETSOV, MD, Prof.

State Budgetary Education Institution of Higher Professional Education Pirogov Russian Scientific and Research Medical University, Moscow

DRUG THERAPY OF CHRONIC VEIN DISEASES. BETWEEN THE PAST AND THE FUTURE

The article is devoted to chronic vein diseases (CVD), initial manifestations of the disease (C0s, C1s and C2s by CEAP Classification), attention is focused on subjective complaints of the patient, pathophysiological mechanisms and CVD symptoms that significantly reduce the life quality. A modern drug therapy of phlebotropic drugs is proposed.

Keywords: chronic vein diseases, symptoms, therapy

Барикозное расширение поверхностных вен служит характерным, но далеко не единственным проявлением хронических заболеваний вен (ХЗВ). Более половины пациентов предъявляют жалобы на чувство тяжести в икрах, боль, ощущение распирания, повышенную усталость ног, парестезии, ночные судороги и др. В 20—25% случаев на первый план выходят хронический венозный отек и трофические нарушения кожи. При этом лишь 15—20% больных строго и круглогодично соблюдают рекомендации по компрессионной терапии. Кроме того, более половины всех пациентов с ХЗВ имеет так называемые ранние формы заболевания (C0s-C1s по классификации CEAP), когда разнообразные симптомы доминируют над отсутствующими или незначительно выраженным патоморфологическими изменениями

ямы венозной системы и серьезными флегбогемодинамическими нарушениями [1, 2]. Вместе с тем многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в последние годы, убедительно показали, что именно субъективные беспокойства служат основными причинами, снижающими качество жизни пациентов с ХЗВ. Исходя из вышеизложенного, патогенетическое симптоматическое и синдромальное лечение ХЗВ с использованием современных фармакологических препаратов имеет непрходящее значение [3].

Основной задачей фармакотерапии является устранение или уменьшение ХЗВ-ассоциированных симптомов и синдромов, которые, несмотря на большое разнообразие и низкую специфичность, имеют характерные особенности [4]:
1. Определяются положением тела

и физической активностью: появляются после длительного пребывания в положении стоя или сидя к концу дня; уменьшаются или полностью исчезают утром, во время ходьбы, а также при подъеме конечностей выше уровня сердца.

2. Зависят от температуры окружающей среды: усиливаются в жаркое время года, после приема горячей ванны, посещения бани или сауны, в результате восковой эпилиляции или при наличии теплых полов. И напротив, спонтанный регресс жалоб отмечается в холодное время года.

3. Связаны с уровнем половых гормонов: жалобы пациенток часто колеблются в соответствие с фазами менструального цикла, могут быть спровоцированы гормональной терапией (КОК или ЗГТ) и исчезать после ее прекращения. В настоящее время субъективные

жалобы пациентов, включающие венозную боль, связывают с раздражением специализированных рецепторов — С-ноцицепторов, локализующихся в венозной стенке и паравазальных структурах. Венозные С-ноцицепторы выступают в качестве системы раннего оповещения о наличии патологического процесса, а их активация происходит в результате механического (перерастяжение венозной стенки, паравазальный отек), термического (венозная гиперемия) и химического (простагландины, брадикинин, гистамин и др.) воздействия. Ноцицептивный ответ формируется на самых ранних стадиях заболевания, когда визуальные патоморфологические изменения в венозной системе могут отсутствовать. Более того, выраженный болевой синдром и другие неприятные ощущения часто присущи пациентам именно с начальными формами поражения поверхностных вен. По мере прогрессирования заболевания и нарастания дегенеративных процессов в венозной стенке С-ноцицепторы разрушаются и выражен-

ность субъективных жалоб ослабевает [5, 6].

В таблице 1 представлены вероятные связи между патофизиологическими механизмами и симптомами ХЗВ.

Перерастяжение венозной стенки и гипоксия эндотелия служат главными триггерами, приводящими к возбуждению С-ноцицепторов, а следовательно, появлению венозной боли и других симптомов ХЗВ. Таким образом, основными патогенетическими задачами фармакотерапии ХЗВ служат повышение тонуса стенки вены, увеличение ее толерантности к флебостазу и флегмогипертензии, а также нивелирование последствий гипоксии эндотелия.

Фармакотерапия показана при начальных, симптоматических формах ХЗВ (C0s, C1s и C2s по классификации CEAP), а также при хронической венозной недостаточности (ХВН), к которой относят C3–C6 клинические классы по классификации CEAP. Кроме того, назначение флебопротекторов целесообразно для уменьшения нежелательных последствий

различных хирургических вмешательств по поводу хронических заболеваний вен.

В качестве дополнительных показаний к назначению флеботропных препаратов рассматривают профилактику гипостатических и предменструальных отеков, а также проявлений синдрома тазового венозного полнокровия.

Универсальный противоотечный и капилляропротективный эффекты позволяют с успехом применять флебопротекторы в диабетологии, акушерстве-гинекологии, офтальмологии, пластической и сосудистой хирургии, а также в других отраслях клинической медицины. При лечении хронических заболеваний вен в зависимости от конкретной клинической ситуации могут быть использованы самые разные лекарственные препараты и их формы. Вместе с тем основу фармакотерапии ХЗВ составляют флеботропные лекарственные препараты (синонимы: ФЛП, веноактивные препараты, флебопротекторы, венотоники и т. д.), которые представляют собой многочисленную гетерогенную группу

ТАБЛИЦА 1. Связь между патофизиологическими механизмами и симптомами ХЗВ

Патофизиологический механизм	Симптомы	Клинические проявления
Флебостаз, флегмогипертензия и растяжение венозной стенки	Спонтанная боль	Усиление и асимметрия подкожного венозного рисунка, переходящий отек
Гипоксия стенки вены	Спонтанная боль	-
Адгезия лейкоцитов к эндотелию венозной стенки и клапанов, дисфункция эндотелия, синтез медиаторов воспаления	Спонтанная и индуцированная боль, чувство жжения, парестезии, снижение толерантности к статическим нагрузкам и т.д.	Ранний венозный рефлюкс, гипотония венозной стенки
Гемореологические нарушения и повышение агрегации тромбоцитов	Ночные судороги, синдром беспокойных ног	-
Клапанная недостаточность	Боль	Персистирующий рефлюкс
Увеличение давления в капиллярах, венозная микроangiопатия	Ощущение тяжести и отека	Хронический отек

**ТАБЛИЦА 2.** Классификация, происхождение и регламентируемые суточные дозы основных флеботропных препаратов

Группа	Вещество	Источники сырья	Доза (мг/сут)	Кратность приема
γ -бензопироны (флавоноиды)	Диосмин	Софора японская	500—1 000	1—2
	Троксерутин		300—900	
	Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ)	Рутовые	1000	
	Производные рутина (гидроксиэтилрутозид)	Эвкалипт или гречиха посевная	600—1000	
Сапонины	Экстракт конского каштана, эсцин	Конский каштан	Сначала 120, затем 60	3
	Экстракт иглицы	Иглица колючая	2—3 таблетки	2-3
Другие растительные экстракти	Антоцианы (протоэсцин, барингтонол, α - и β -эсцин, криптоэсцин)	Черника, виноградные косточки	116	2
	Проантоцианидины (олигомеры)	Сосна приморская	100—300	1-3
			300—360	3
	Экстракт Гinkго двудольного + гептаминал + ГЭР	Гinkго двудольное	1 капсула	2—3
Синтетические препараты	Кальция добесилат	Синтетический	1000—1500	2—3

биологически активных веществ, получаемых путем переработки растительного сырья или химического синтеза. Отличающиеся по химическому составу, происхождению, способу получения, регламенту применения и т. д., флеботропные лекарственные препараты объединяет способность повышать венозный тонус, уменьшать выраженность симптомов и синдромов хронических заболеваний вен и прежде всего венозного отека [7, 8].

Классификация и рекомендованные суточные дозы основных флеботропных лекарственных препаратов представлены в таблице 2. Флеботропные лекарственные препараты воздействуют на два основных патофизиологических механизма развития хронических заболеваний вен, которые с некоторыми оговорками можно определить как **макроциркуляторный** и **микроциркуляторный**.

Макроциркуляторные нарушения связаны с ухудшением упруго-эластических свойств венозной стенки и повреждением клапанов, приводящих к известным гемодинамическим последствиям — **рефлюксу крови и динамической венозной гипертензии**.

Флеботропные лекарственные препараты улучшают тонус периферических вен благодаря влиянию на норадреналин-зависимый механизм. Так, микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) пролонгирует норадренергическую активность гладкомышечных клеток венозной стенки. Производные рутина, напротив, подавляют механизм инактивации норадреналина, а троксерутин дополнительно улучшает циркуляцию в *vasa vasorum*. Высокая аффинность к венозной стенке, а также эндотелиопротективный эффект доказаны для МОФФ и производных рутина [9].

Разнообразные микроциркуляторные реакции, инициируемые флебостазом и повышением сопротивления в капиллярном русле, в качестве результирующего эффекта вызывают развитие **венозной микроангиопатии**. Ее отличительными особенностями служат увеличение проницаемости сосудистой стенки с выходом в паравазальное пространство плазматических протеинов, включая фибриноген, а также форменных элементов крови (эритроциты, макрофаги и др.). Фибриноген полимеризуется в фибрин и в виде так называемой «фибриновой манжетки» окружает венозные капилляры, нарушая обменные процессы. Эритроциты, попадая в интерстиций, разрушаются, а гемоглобин трансформируется в пигментный белок — гемосидерин, вызывающий окрашивание мягких тканей в буро-коричневый цвет. Большое количество белковых молекул, накапливаю-

щихся в интерстиции, нарушает осмотическое равновесие и способствует задержке жидкости с возникновением отека. Гемосидерин, в свою очередь, поддерживает местную воспалительную реакцию, в которой участвуют лейкоциты и макрофаги.

Флебопротекторы, в том числе и троксерутин, увеличивают резистентность капиллярной стенки, нормализуя ее проницаемость, а также уменьшают воспалительный ответ за счет подавления активности свободных радикалов и ферментов: эластазы и гиалуронидазы.

Основным показанием к применению флеботропных лекарственных препаратов служат симптомы, связанные с хроническими заболеваниями вен, — тяжесть в ногах, дискомфорт, зуд, болезненность по ходу варикозных вен, парестезии,очные судороги или синдром беспокойных ног и в первую очередь хронический венозный отек. При этом эффективность различных флебопротекторов в отношении отдельных симптомов и синдромов ХЗВ может варьировать.

Наиболее широкое «терапевтическое окно» с доказанной эффективностью в отношении различных проявлений ХЗВ демонстрируют производные рутинна, МОФФ и добесилат кальция.

Подавляющее большинство пациентов хорошо переносит прием стандартных доз флеботропных лекарственных препаратов. Лишь 5% больных отмечают диспепсические явления, боли в животе, диарею, рвоту, а также вегетативные нарушения (бессонница, головокружение, головные боли и усталость). Производные рутинна и МОФФ разрешены к применению во втором и третьем триместрах беременности. Вместе с тем польза от их назначения должна пре- восходить возможные риски.

Противопоказания к приему фле-

ботропных лекарственных препаратов возникают только в случае их непереносимости. Кроме того, следует учитывать, что флеботропные препараты не являются средствами «скорой помощи» и не могут быть самостоятельно использованы для лечения и профилактики острых венозных тромбозов и тромбофлебитов.

Правил, строго регламентирующих прием флеботропных лекарственных препаратов, не существует. Вместе с тем следует придерживаться ряда наработанных практических рекомендаций, повышающих безопасность и эффективность фармакотерапии ХЗВ.

Так, следует назначать адекватные дозы ФЛП и придерживаться рекомендуемой их производителями схем и продолжительности лечения. Превышение суточных доз далеко не всегда повышает клинический эффект, но, как правило, значительно увеличивает частоту нежелательных побочных реакций, срывающих начатый курс фармакотерапии.

Обычно ФЛП назначают как монотерапию, поскольку одновременный прием двух и более лекарственных препаратов, относящихся к родственным химическим классам, не усиливает терапевтический эффект, но опять же увеличивает вероятность развития нежелательных побочных реакций.

Как правило, ФЛП принимают курсами, продолжительность которых подбирают эмпирически, ориентируясь на динамику симптомов и синдромов, продолжительность ремиссии, а также возникновение нежелательных побочных реакций. То есть чем тяжелее проявления ХЗВ и больше негативных факторов их провоцирующих, тем более длительным должен быть курс флеботропной терапии. Например, для пациентов с начальными симптомными стадиями ХЗВ продолжительность стандартного курса в среднем составляет 2,5 месяца.

При хронической венозной недостаточности флеботропные препараты назначают до полного исчезновения основного синдрома.

Начало курсового приема ФЛП целесообразно сопрягать с периодом ожидаемого обострения заболевания или вероятного нарушения компрессионного режима. Так, применение средств компрессионной терапии затруднено в жаркое время года, при работе в условиях повышенной температуры и влажности, а также при необходимости соблюдения дресскода. Негативный фон, часто приводящий к обострению ХЗВ, создает длительное вынужденное пребывание в положении сидя или стоя (многочасовые авиационные перелеты, переходы в автобусе и автомобиле и др.), увеличение рабочей (подъем тяжестей и др.) или бытовой (работа по дому или на огороде, уход за лежачими больными и т. д.) физической нагрузки.

При тяжелых формах ХВН, особенно у пациентов, страдающих ожирением и испытывающих непреодолимые трудности с ношением компрессионных бандажей или медицинского трикотажа, а также в случаях, когда компрессионная терапия невозможна (тяжелый периферический атеросклероз с лодыжечно-плечевым индексом ниже 0,8; диабетическая стопа; некоторые формы нейропатии и др.), флеботропные лекарственные препараты назначают для постоянного приема.

Для более быстрой редукции симптомов ХЗВ целесообразно использовать местные лекарственные препараты, включающие в свой состав ФЛП, гепарин и НПВС. Гепарин оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие, за счет инактивации гистамина и гиалуронидазы, а также потенцирует локальный антитромботический эффект. Для профилактики гипостатических отеков эф-



фективны гели на основе производных рутина.

Противопоказаниями к применению флебологических гелей служат повреждения кожных покровов (эррозии, экскориации), явления дерматита и экземы, а также открытые трофические язвы.

Назначая препараты для местного применения, необходимо учитывать, что их эффективность в отношении симптомов ХЗВ во многом связана с отвлекающим эффектом за счет испарения летучих компонентов (локальная гипотермия) и массажа во время нанесения и втирания препарата. Каждый быстрый терапевтический эффект местных препаратов быстро проходит и требует их повторного применения. Необходимо четко понимать, что топикальные лекарственные формы следует использовать в сочетании с компрессионной терапией и препаратами системного действия.

Примером удачной комбинации флеботропного препарата, назначаемого *per os* и местно, служит троксевазин, который, пожалуй, является наиболее известным флеботоником, активное применение которого в клинической практике было начато еще в 80-е годы прошлого века. Уже тогда троксевазин продемонстрировал эффективность в отношении хронического венозного отека и трофических язв, а также более легких проявлений хронических заболеваний вен [10, 11].

Троксевазин представляет собой смесь гидроксиэтиловых производных рутина, с преобладанием три-гидроксиэтилрутозида, обладающего выраженной Р-витаминной активностью. Благодаря такому составу препарат оказывает венотоническое, капилляротоническое, антиэксудативное, гемостатическое, противоотечное и противовоспалительное действие. Частично терапевтический эффект троксевазина обусловлен блокированием венодилатирующего эф-

фекта гистамина, брадикинина и ацетилхолина. Препарат не обладает эмбриотоксическим, тератогенным и мутагенным эффектом. Показаниями к применению троксевазина служат боли и отеки конечностей, обусловленные венозной недостаточностью различной степени тяжести, трофические язвы, а также стихающий тромбофлебит. Благодаря неспецифическому противовоспалительному и противоотечному действию троксевазин успешно применяют при небольших травматических повреждениях, таких как ушибы, вывихи и контузии мягких тканей.

Троксевазин представлен в двух лекарственных формах — в виде 2% геля для наружного применения и капсул (по 300 мг троксевазина) для приема внутрь. Гель наносят на неповрежденную поверхность кожи утром и вечером в области поражения с помощью легких массирующих движений до полного впитывания. Капсулы принимают внутрь во время еды. Начальная доза — по 1 капсуле 3 раза в сутки. При парестезиях иочных тонических судорогах капсулы принимают перед сном и утром. Для поддерживающей терапии рекомендовано применение по 1 капсуле в течение 2—4 недель и более. Нужно отметить, что успех лечения троксевазином зависит от его регулярного применения в течение длительного времени и наибольшего эффекта удается добиться при сочетанном использовании капсул и геля.

Наряду с флеботропными лекарственными препаратами при лечении тяжелых форм ХВН, назначают тромбоцитарные дезагреганты, производные пентоксифиллина, суподексид и иногда простагландины группы Е (ПГЕ).

Тромбоцитарные дезагреганты, пентоксифиллин и суподексид в комбинации с компрессионной терапией увеличивают скорость заживления венозных язв.

ПГЕ применяют крайне редко при комбинации хронической венозной и артериальной недостаточности, осложненной трофическими язвами.

Как уже отмечалось выше, ФЛП традиционно назначают в виде монотерапии. Вместе с тем в последние годы появился ряд исследований, свидетельствующих о преимуществах одновременного назначения двух и более препаратов из разных фармакологических групп. Например, комбинированное применение производных рутина с дебислатом кальция приводит к более быстрому регрессу венозных жалоб и отека в сравнении с их раздельным приемом.

Учитывая патогенез ХЗВ, коморбидный фон, а также наличие перекрестных факторов риска с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в ряде случаев представляется рациональной комбинация флеботропных препаратов с тромбоцитарными дезагрегантами или суподексидом, комплексами витаминов и микроэлементов (медь, цинк, селен и др.), а также препаратами других групп (статины, метаболики и др.). Работа над оптимизацией комбинированного лечения является актуальной проблемой ближайшего будущего.

Между тем при планировании и проведении многокомпонентной фармакотерапии следует учитывать и значительное возрастание риска нежелательных побочных реакций.

Маркерами эффективности фармакотерапии хронических заболеваний вен могут быть исчезновение или уменьшение их проявлений. Наибольшие трудности возникают, когда речь идет о субъективной симптоматике. Здесь помочь могут оценочные шкалы и болезнь-специфичные опросники.

При контроле хронического венозного отека целесообразно использо-

зователь обычную измерительную ленту. Пациенту утром и вечером предлагается измерять окружность голени в самой узкой ее части (над лодыжками) и самой широкой (над икроножными мышцами). Данные заносят в специальный дневник. Об эффективности терапии свидетельствует уменьшение вечернего отека.

При трофических нарушениях кожи о правильности проводимого лечения свидетельствует уменьшение воспалительных явлений и площади идуративного целлюлита, а также признаки заживления венозной язвы.

В заключение необходимо отметить, что различные симптомы и синдромы, вызываемые хронической венозной патологией, могут быть успешно устранены с помощью рациональной фармакотерапии, которая на ранних стадиях заболевания служит хорошей альтернативой традиционному компрессионному лечению, а на поздних — потенцирует его действие. Превентивная флеботропная терапия позволяет подготовить пациента к открытому или эндоваскулярному хирургическому вмешательст-

ву, уменьшить последствия операционной травмы и ускорить медико-социальную реабилитацию. Все это делает фармакотерапию важ-

ным и эффективным инструментом в комплексном лечении хронических заболеваний вен.



ИСТОЧНИКИ

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. *Флебология*, 2010, 4(3): 9-12.
2. 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): 105–15.
3. Perrin M, Bo Eklof B, Van Rij A, et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol*, 2016, 35(4): 374-398.
4. Lee B-B, Nicolaides A N, Myers K, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2016, 35(3): 236-353.
5. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецова А.Н. Хронический венозный отек (C3 по CEAP): Новые международные рекомендации и консенсусы. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2013, 19(3): 75–82.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*, 2013, 7(2): 2–47.
7. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. CD003229.
8. 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.
9. Nicolaides A, Kakko S, Eklof B, Perrin V, Nelzen O, Neglen P, Partsch H, Rybak Z. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2014, 33(2): 87–208.
10. Даударис И.Н. Болезни вен и лимфатической системы конечностей. М., 1984.
11. Грицюк А.И. Клиническая ангиология. М.: Здоровье, 1988.