

О.В. ДЖЕНИНА, В.Н. ЛОБАНОВ, В.С. ГОРДЕЕВ
Первый флебологический центр, Москва

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – самая распространенная патология периферической сосудистой системы. Фармакотерапия с использованием веноактивных препаратов – один из основных принципов консервативного лечения как малых, так и осложненных форм. Эффективность терапии во многом связана с выбором флеботропного препарата. Рассмотрены подходы к системной и топической медикаментозной терапии в зависимости от формы и стадии ХВН.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, веноактивные препараты, ФЛП, МОФФ, диосмин, местное лечение.

O.V. DZHENINA, V.N. LOBANOV, V.S. GORDEEV
First Phlebological Center, Moscow

PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC VEIN INSUFFICIENCY OF THE LOWER EXTREMITIES

Chronic venous insufficiency (CVI) is the most common pathology of the peripheral vascular system. One of the main principles of conservative treatment for both small and complicated forms is pharmacotherapy with the use of venoactive drugs. The effectiveness of therapy is largely associated with the choice of phlebotropic drug. The article discusses approaches to systemic and topical drug therapy depending on the form and stage of CVI.

Keywords: chronic venous insufficiency, venoactive drugs, phlebology drug, micronized purified flavonoid fraction, diosmin, local treatment.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) до сих пор сохраняет за собой первое место по распространенности среди заболеваний периферической сосудистой системы и продолжает оставаться актуальной медицинской проблемой во всем мире: согласно крупнейшему эпидемиологическому исследованию VEIN CONSULT, проявления ХВН и других форм хронических заболеваний вен – от C0s-до C6-класса по классификации CEAP – встречаются более чем у 80% взрослого населения [1–2]. Зачастую как со стороны пациентов, так и со стороны практикующих врачей ХВН рассматривается как «нестрашное» заболевание, не приводящее к смертельным исходам, что в итоге отрицательно отражается на приверженно-

сти к лечению. При этом не учитывается распространенность осложненных форм, особенно трофических язв, которые диагностируются у 1–2% больных с хронической венозной патологией. А ведь именно венозные трофические язвы (ВТЯ) и придают проблеме ХВН значимость не только медицинскую, но и социальную. Долго не заживающие, с выраженным болевым синдромом и нередко обильным экссудатом, трофические язвы приводят к резкому снижению качества жизни больных, ограничению их профессиональной и социальной активности, а также требуют больших материальных вложений на лечение и реабилитацию как со стороны пациентов, так и со стороны государства [3–5].

◆ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Не следует рассматривать ХВН как отдельную нозологию, скорее это синдромокомплекс, развивающийся при нарушении флебогемодинамики в нижних конечностях в результате ремоделирования вены. В тех случаях, когда органическое поражение сосудистой стенки и клапанного аппарата отсутствует, а ремоделирование вызвано воздействием внешних факторов и носит обратимый характер, речь идет о функциональной форме ХВН или флебопатии (C0s-класс по CEAP). В качестве триггера для появления веноспецифичных жалоб обычно выступают: статические нагрузки (ортостатические отеки), избыточная масса тела или особенности конституции (идиопатические отеки), резкое увеличение физической нагрузки, а у женщин дополнительной причиной может служить изменение уровня и соотношения эстрогенов и гестагенов – на фоне беременности (гестационная флебопатия), гормональной контрацепции и заместительной гормонотерапии (гормон-индуцированная флебопатия) [6].

Функциональная венозная недостаточность встречается у 20% взрослого населения, преимущественно у женщин [1–2]. Несмотря на внешнюю безобидность состояния, быстрое купирование веноспецифичных симптомов при исключении триггера, флебопатии приводят к снижению качества жизни пациентов и определенным финансовым затратам как на лечение, так и на модификацию образа жизни.

Органические предпосылки для развития ХВН связаны с варикозной и посттромботической болезнями, реже – с врожденными аномалиями строения венозного русла.

При первичной варикозной трансформации изменение архитектоники сосудистой стенки происходит при сочетании экзогенных и эндогенных факторов: эндотелиальная дисфункция и лейкоцитарная инфильтрация стенки накладываются на генетически обусловленные нарушения синтеза коллагена, матричных металлопротеаз и пр. [7–13]. Нарушение венозного оттока после перенесенного тромбоза глубоких вен связано с повреждением стенки и клапанного аппарата в процессе организации и замещения соединительной тканью тромботических масс.

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вне зависимости от генеза ХВН субъективные ее проявления складываются в так называемые веноспецифичные симптомы: чувство тяжести, распирания, ощущение отечности в голенях, снижение толерантности к нагрузкам и т. д., которые, несмотря на название, часто встречаются при неврологических заболеваниях и патологии



- ◆ Уменьшает венозный застой ⁽¹⁾
- ◆ Уменьшает растяжимость вен ⁽¹⁾
- ◆ Снимает боль, тяжесть в ногах ⁽¹⁾



НОВИНКА!*

* Среди препаратов торговой марки KRKA

Источник информации:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Флебавен*



Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91
E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Реклама

опорно-двигательного аппарата и поэтому требуют дифференциальной диагностики. К ранним объективным признакам относят отек, появляющийся во второй половине дня. Пациенты часто отмечают нарастание дискомфорта и отека в жаркое время года, при увеличении статической нагрузки, женщины – также во вторую фазу менструального цикла.

При отсутствии корректирующих мероприятий изменения макро- и микрогемодинамики прогрессируют: венозный отек приобретает стойкий, постоянный характер (С3-класс по CEAP). С момента появления трофических расстройств мягких тканей голени речь идет уже об осложненных формах ХВН: С4а – экзема и/или гиперпигментация, С4b – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи, С5- и С6-класс по CEAP – закрытая и открытая венозная трофическая язва соответственно [6].

Интересно распределение форм ХВН по гендерным признакам и происхождению. Согласно результатам VEIN CONSULT [1, 2]:

- флеботатии в большинстве характерны для женщин,
- класс С3 преобладает у женщин, классы С4–С6 – у мужчин,
- встречаемость функциональных (С0s) и осложненных (С4–С6) форм ХВН сопоставимы: 20 и 22–24% соответственно,
- осложненные формы значительно чаще встречаются в рамках посттромботического синдрома.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время отсутствует единый метод радикального лечения ХВН, приводящий к абсолютному излечению и отсутствию рецидивов в дальнейшем. На первый взгляд, все довольно просто: необходимо полностью исключить причину развития синдрома. Но что показывает реальная клиническая практика?

Флеботатии – единственные формы ХВН, способные к самостоятельному регрессу веноспецифичных симптомов при устранении триггера. Но зачастую оказывается, что моментальное исключение провоцирующего фактора из жизни пациента возможно не всегда: при беременности, нарушениях двигательной активности неврологического генеза и т. д. Также бывает, что устранение причины флеботатии требует от пациента нежелательных изменений в лечении сопутствующей патологии (например, прерывание гормонотерапии эстроген-гестагенами) или само по себе приводит к снижению качества жизни.

В случае если развитие ХВН связано с варикозной болезнью нижних конечностей, то ликвидация патологического участка поверхностного венозного русла и является радикальным лечением. Но даже при активном

внедрении в широкую практику малоинвазивных методов, выполняемых в амбулаторных условиях, – эндовенозная лазерная и радиочастотная облитерация – сохраняется значительное количество пациентов, отказывающихся по личным мотивам от хирургического вмешательства. Использование же оперативных способов лечения ХВН при посттромботической болезни, к сожалению, в настоящее время возможно у очень ограниченного числа больных.

Следовательно, потребность в адекватном и эффективном консервативном лечении сохраняется до сих пор. Учитывая многообразие причин и проявлений ХВН, комплекс лечебных мероприятий складывается из модификации образа жизни, эластической компрессии нижних конечностей и медикаментозной терапии – системной и местной, которые в различных комбинациях применяются до ликвидации причины венозного застоя. Принимая во внимание вышесказанное, консервативное лечение, особенно его лекарственная составляющая, зачастую растягивается на несколько лет и десятилетий [13–16].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ХВН

Медикаментозное лечение неосложненных форм ХВН направлено на уменьшение субъективных (боль, дискомфорт, тяжесть и распирание в ногах) и объективных (венозный отек) проявлений венозного застоя, как функционального, так и органического генеза (С0s, С1s, С2s, С3 по CEAP), и складывается из системной и местной фармакотерапии [14–17].

Системная фармакотерапия представлена крупной группой флеботропных (веноактивных) препаратов растительного и синтетического происхождения (табл. 1) [16].

Основная цель всех венотоников – уменьшение степени ремоделирования вены и поддержание постоянства диаметра венозного сосуда, в т. ч. малого калибра, на уровне микроциркуляторного русла. Для выполнения этой задачи, например:

- МОФФ и диосмин повышают количество высвобождаемого норадреналина с последующим пролонгированием его действия,
- ГЭР, наоборот, препятствуют инактивации норадреналина,
- эсцин и экстракт иглицы нейтрализует оксид азота через агонистическое воздействие на венозные α1-адренорецепторы.

Современные флеботропные лекарственные препараты (ФЛП) в основном обладают плейотропностью и, помимо непосредственно венотонизирующего

ТАБЛИЦА 1. Классификация основных флеботропных лекарственных препаратов [16]

Группа	Вещество	Источники сырья
γ-бензопироны (флавоноиды)	Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ)	Рутовые (Rutaceae aurantiae)
	Диосмин	Софора японская (Sophora japonica)
	Рутин и гидроксиэтилрутозиды (ГЭР)	Эвкалипт (Eucalyptus spp.), гречиха посевная (Fagopyrum esculentum)
Сапонины	Экстракт семян конского каштана, эсцин	Конский каштан (Aesculus hippocastanum L)
	Экстракт иглицы	Иглица колючая (Ruscus aculeatus)
Другие растительные экстракты	Проантоцианидины (олигомеры)	Виноградные косточки и красные листья винограда
	Экстракт гинкго двудольного + гептаминол + ГЭР	Гинкго двудольное
Синтетические препараты	Кальция добезилат	Синтетический

эффекта, успешно подавляют адгезию лейкоцитов к эндотелию (что особенно важно в свете механизмов возникновения и прогрессирования ХВН), блокируют специфические ноцицепторы венозной стенки, благодаря чему достигается снижение венозной боли, не поддающейся в полной мере стандартной анальгезии с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Также в зависимости от типа действующего вещества венотоники могут дополнительно влиять на капиллярную проницаемость, обладать лимфодренажным эффектом благодаря стимуляции лимфангиона, снижать оксидативный стресс и т. д. (табл. 2) [15–18].

Учитывая, что непосредственное венотонизирующее действие присуще всем представителям ФЛП, на первый взгляд кажется, что и результат их применения будет одинаков. Практика показывает, что в целом терапевтический эффект при неосложненных формах ХВН действительно будет получен при использовании любых видов венотоников.

Однако препараты с плейотропным действием зачастую показывают более быстрое и выраженное достижение желаемого результата и более равномерное воздействие на все варианты субъективных проявлений ХВН, веноспецифичную боль и венозный отек. Если обратиться к отечественным клиническим рекомендациям, то препаратами первого выбора на настоящее время являются флавоноиды, обладающие максимальным спектром воздействия на венозную систему [16].

Каким образом следует применять системную фармакотерапию при неосложненных формах ХВН? Стандартный курс, особенно при первом применении, составляет

ТАБЛИЦА 2. Терапевтические эффекты ФЛП [16]

Эффект	ФЛП
Противоотечный и капилляропротективный	Все флебопротекторы
Анальгетический (венозная боль)	МОФФ, экстракт красных листьев винограда
Венотонизирующий	Все флебопротекторы
Лимфотропный	МОФФ, экстракт иглицы
Реологический	МОФФ, троксерутин, рутин
Профибринолитический	МОФФ, троксерутин, диосмины
Противовоспалительный	МОФФ, экстракт гинкго двудольного, диосмины
Подавление лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии	МОФФ
Протекция венозных клапанов	МОФФ
Протекция венозной стенки	МОФФ, олигомеры, экстракт гинкго двудольного, ГЭР
Ингибирование PGE2	МОФФ

в среднем 8–12 недель с ежедневным приемом препарата. При сохранении фактора, провоцирующего развитие ХВН, как внешнего (при флебопатиях), так и внутреннего (венозная недостаточность на фоне варикозной болезни или в рамках посттромботического синдрома), подобный курс повторяется 2–3 раза в год. Целесообразно соотносить начало очередного курса флеботропной

терапии с ожидаемым ухудшением состояния пациента, в т. ч. с учетом возможного временного отказа от ношения компрессионного трикотажа, что мы часто наблюдаем в жаркое время года.

Местная фармакотерапия, включающая топические средства с венотониками и гепарином, – симптоматическая, направленная на уменьшение субъективных симптомов ХВН и отечности. Следует признать, что эффективность ее низка, ограничена только областью аппликации и связана в первую очередь с отвлекающим действием за счет испарения спирта или эфирных масел основы. Только гепарин-содержащие препараты показывают умеренное локальное противовоспалительное, анальгезирующее и антиэкссудативное воздействие. Определенный вклад в уменьшение симптоматики дает самомассаж, который пациенты проводят при нанесении мази или геля.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ХВН

Фармакотерапия осложненных форм ХВН направлена непосредственно на лечение существующих трофических нарушений, а в случае ВТЯ – также на профилактику рецидива.

Патогенетическая **системная фармакотерапия**, так же как и при неосложненных формах, представлена флеботропными средствами. И если при начальных формах ХВН допустимо (хотя такой подход и вступает в противоречие с принципами ЕВМ – evidence-based medicine) выбирать ФЛП исходя из личных предпочтений и финансовой составляющей – практически любой приведет к уменьшению симптоматики и улучшению качества жизни, то при лечении трофических расстройств эффективность веноактивных препаратов становится крайне неравнозначной.

До сих пор только одно действующее вещество при рандомизированных контролируемых исследованиях подтвердило свою эффективность в терапии ХВН С4–С6-классов – МОФФ. Только МОФФ доказанно ускоряет заживление открытых трофических язв, как при сопутствующем компрессионном лечении, так и при монотерапии.

Учитывая, что при лечении осложненных форм ХВН длительность системной фармакотерапии зачастую выходит за пределы 2–3 месяцев стандартного курса и может быть пролонгирована до полугода и дольше, дополнительное значение приобретает безопасность использования ФЛП. Опять-таки наиболее высокий профиль безопасности определяется у МОФФ [3, 14, 16, 17, 19–22].

В настоящее время разработаны новые веноактивные препараты, ведущим действующим веществом которых

является МОФФ. В частности, на российском фармацевтическом рынке в качестве подобной новинки выступает ФЛП Флебавен (КРКА, Словения). Появление альтернативных МОФФ-содержащих средств позволяет расширить варианты терапии осложненных форм ХВН, дает и врачу, и пациенту право выбора лекарственного препарата без снижения качества и эффективности лечения.

При использовании Флебавена сохраняются все основные принципы фармакотерапии для С0–С6-классов: минимальный курс приема составляет 2 месяца, но при наличии открытой язвы, затажного индуративного целлюлита и т. д. показано пролонгирование системного медикаментозного лечения до 6–12 месяцев постоянного, ежедневного приема. Для увеличения эффективности терапии применение Флебавена целесообразно сочетать с топическими средствами, речь о которых пойдет ниже, компрессионной терапией (медицинский компрессионный трикотаж и прерывистая пневмокомпрессия) и электромеханической стимуляцией икроножных мышц.

При тяжелом течении ХВН – частом рецидивировании индуративного целлюлита и/или ВТЯ, множественных язвах, одиночной, но гигантской трофической язве – возможно временное, до достижения стойкой положительной динамики, увеличение суточной дозы Флебавена. Учитывая высокий профиль безопасности данного препарата, мы вправе ожидать отсутствия значимых побочных эффектов при оценке соотношения «риск – польза». Подобную персонализированную модификацию фармакотерапии в обязательном порядке следует обсудить и согласовать с самим пациентом и зафиксировать в медицинской документации отдельным информированным согласием.

Ведущими противопоказаниями для назначения Флебавена являются только непереносимость МОФФ или других компонентов препарата и период грудного вскармливания. При этом имеется возможность применения Флебавена, как и других препаратов на основе МОФФ, во время беременности. Стоит отметить, что необходимость лечения тяжелых, осложненных форм ХВН у беременных возникает крайне редко. Мы в своей клинической практике сталкивались с единичными случаями, когда после перенесенного илиофemorального флеботромбоза большого срока давности именно на фоне беременности происходило быстрое прогрессирование ХВН от С3–С4- до С6-класса по СЕАР. Учитывая риск инфицирования, системных воспалительных осложнений и в результате потенциального негативного влияния на течение беременности и развитие плода, мы использовали все возможности консервативного лечения – сочетание повышенных доз МОФФ с постоянным ношением специализированного компрессионного трикотажа – с положительным

эффектом. К моменту родоразрешения трофические язвы были полностью зарубцованы, каких-либо побочных эффектов со стороны плода не отмечалось.

◆ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время медикаментозная терапия является важным компонентом в комплексном лечении хронической венозной недостаточности. Комбинирование системной и местной фармакотерапии позволяет использовать персонализированный подход, особенно к пациентам с осложненными формами ХВН. Взвешенный

выбор веноактивного препарата с учетом генеза и стадии патологического процесса позволяет получить стойкий положительный результат, увеличить длительность периода ремиссии, предотвратить прогрессирование венозной недостаточности и в итоге улучшить качество жизни пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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): 105–115.
2. Pitsch F. VEIN CONSULT Program: interim results from the first 70 000 screened patients in 13 countries. *Phlebolympolog*, 2012, 19 (3): 132.
3. Eberhardt R, Raffetto J. Chronic Venous Insufficiency. *Circulation*, 2014, 130: 333–346.
4. Nicolaidis A. Investigation of Chronic Venous Insufficiency. *Circulation*, 2000, 102: 126–163.
5. Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, et al. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Scin Wound Care*, 2003, 16: 305–316.
6. Rybak Z. Management of lower-limb venous symptoms: what the guidelines tell us. *Medicographia*, 2015, 37: 50–55.
7. Mellor RH, Brice G, Stanton AW, et al. Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lowerlimbs. *Circulation*, 2007, 115: 1912–1920.
8. Serra R, Buffone G, de Franciscis A, et al. A genetic study of chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*, 2012, 26: 636–642.
9. Krysa J, Jones GT and van Rij AM. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency. *Phlebology*, 2012, 27 (7): 329–335.
10. Kucukguven A, Khalil RA. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets*, 2013, 14 (3): 287–324.
11. Boisseau M-R. Chronic venous disease and the genetic influence. *Phlebolympology*, 2014, 21 (2): 100.
12. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*, 2014, 33 (3): 212–21.
13. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Coleridge-Smith PD. Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 2006, 355 (3): 488–96.
14. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, 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.
15. Nicolaidis A, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lowerlimbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2014, 33 (2): 87–208.
16. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*, 2013, 7 (2): 2–47. / Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Phlebology*, 2013, 7 (2): 2–47.
17. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41: 117–125.
18. Nicolaidis A, Allegra C, Bergan J, et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs: Guidelines According to Scientific Evidence. *Int Angiol*, 2008, 27 (1): 1–59.
19. Martinez M J, Bonfill X, Moreno R M, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD003229.
20. Ramelet A-A, Boisseau M R, Allegra C, Nicolaidis A, 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 (4): 309–319.
21. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet A-A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30: 198–208.
22. Głowiczki P. Handbook of Venous Disorders Guidelines of the American Venous Forum, Third Edition 2009.