

И.Г. УЧКИН¹, д.м.н., профессор, И.Т. ХАДЖИШВИЛИ², А.А. АКУЛОВА²

Актовегин в лечении осложненных форм хронической венозной недостаточности

Только в Москве, по данным Ассоциации флебологов России, с патологией ХВН сталкиваются 67% активного работающего населения. Среди причин, приводящих к развитию трофических язв нижних конечностей, наиболее часто встречается хроническая венозная недостаточность — более 50%. Трофические нарушения на фоне ХВН являются причиной длительной нетрудоспособности и инвалидности лиц наиболее трудоспособного и активного возраста, приводят к выраженным ограничениям основных категорий жизнедеятельности, от способности к трудовой деятельности до способности к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, что приводит к снижению качества жизни. Общее число больных, имевших в анамнезе или страдающих в настоящее время венозными трофическими нарушениями нижних конечностей, достигает 6% популяции. Частота их увеличивается среди пациентов старшей возрастной группы, а радикальное устранение заболевания может быть достигнуто лишь у каждого десятого пациента. Даже в случаях закрытия трофических дефектов остается высокая частота их рецидива. В данной статье рассмотрены применение препарата Актовегин®, механизм его действия на разных уровнях, а также этиология ХВН и осложненные формы, целесообразность и адекватность консервативного лечения с применением препарата Актовегин®.

Ключевые слова: Актовегин®, ХВН, варикозная болезнь, трофические расстройства, клинические исследования, консервативное лечение

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) — патологическое состояние, обусловленное нарушением венозного оттока, проявляющееся умеренным или выраженным отеком, изменениями кожи и подкожной клетчатки, трофическими язвами (классы С3—С6 по СЕАР) [1].

Встречаемость ХВН всех классов в популяции составляет от 7 до 51,4%, причем у женщин — 62,3%, у мужчин — 21,8%. Течение ХВН средней тяжести и тяжелое встречается в 10,4% (у 12,1% женщин и 6,3 мужчин), с развитием трофических язв — у 0,48% в популяции. Частота варикозного расширения вен у беременных колеблется от 20,0 до 50,0%, а при учете всех форм достигает 70—85% [2]. Причинами ХВН служат первичные и вторичные патологические процессы, приводящие к повреждению стенки вен и их клапанного аппарата.

В результате формируются патологические рефлюксы крови, варикозная трансформация подкожных вен, нарастают макрогемодинамические и микроциркуляторные нарушения. В случае отсутствия адекватного лечения болезнь постепенно прогрессирует, что проявляется появлением отека нижних конечностей и развитием трофических нарушений кожи с образованием язв. Первичное поражение вен нижних конечностей является наиболее частым и приводит к развитию варикозной болезни. Посттромботическая болезнь или синдром служит следствием перенесенного тромбоза глубоких вен и, как правило, становится причиной тяжелых форм хронической венозной недостаточности [3].

В 15—18% ХВН осложняется трофическими нарушениями. При этом если даже удастся закрыть трофический дефект, в 31,8% слу-

чаев после хирургического лечения может наблюдаться рецидив, при консервативном лечении — от 15 до 100%.

Независимо от причины хронической венозной недостаточности в основе патогенеза трофических нарушений лежат нарушения местного питания и защитных свойств кожи, развивающиеся вследствие тканевой гипоксии на фоне патологических венозных рефлюксов. При изучении данной проблемы все больше внимания уделяется проблемам нарушения микроциркуляции. Длительное существование венозной недостаточности приводит к первоначальному спазму в артериях, что сопровождается гиперплазией интимы, склерозированием и тромбированием артериол гиподермы, уменьшением количества капилляров, возникновением феномена артериоло-веноулярного шунтирования крови и редукцией микроциркуляторного русла [9]. Возможно применение различных схем консервативного лечения

¹ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, кафедра ФПКМ РУДН

² Кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Российского университета дружбы народов

больных с трофическими дефектами венозной этиологии. Наиболее часто применяемыми препаратами базисных групп являются растворы декстранов (реополиглюкин) в сочетании с антиагрегантами (пентоксифиллин). Основные эффекты: улучшение реологических свойств крови, повышение изгибаемости эритроцитов, снижение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение уровня фибриногена в плазме крови (эффект обратим и слаб выражен, поэтому геморрагических осложнений не возникает), улучшение отдачи клеткам кислорода и уменьшение за счет этого гипоксии тканей. Другой группой препаратов, применяемых для лечения ХВН, осложненной трофическими язвами, являются препараты простагландина E1 — алпростадил (вазапростан, алпростан). Это препарат, который объединяет действие различных сосудистых препаратов (вазодилаторов, дезагрегантов и ангиопротекторов), одновременно дает метаболический, иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект и хорошо зарекомендовал себя в лечении осложненных форм ХВН. Главными недостатками этого препарата является высокая стоимость и необходимость госпитализации больного для тщательного гемодинамического контроля при проведении курса терапии [9]. Современное консервативное лечение ХВН должно носить комплекс-

ный характер и в качестве основных компонентов включать в себя модификацию образа жизни, компрессионную и фармакологическую терапию [6].

Одним из медикаментозных препаратов, который позволяет компенсировать нарушения микроциркуляции при заболеваниях сосудистого русла нижних конечностей различной этиологии, является Актовегин® — препарат, который за более чем полувековую историю применения доказал свою высокую метаболическую эффективность.

В его состав входят аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты, а также макро- и микроэлементы, обладающие высокой биологической активностью. Молекулярная масса органических соединений <5000 дальтон. Актовегин® содержит макроэлементы — магний, натрий, кальций, фосфор, а также нейрорактивные микроэлементы — кремний и медь. Макро- и микроэлементы, входящие в состав препарата, являются частью нейрорепептидов, ферментов и аминокислот, поэтому значительно лучше усваиваются, чем макро- и микроэлементы, находящиеся в составе солей. Одним из наиболее важных макроэлементов является магний — основа нейрорепептидных ферментов и каталитический центр всех известных нейрорепептидов [12]. Магний — компонент 13 металлопроте-

инов и более 300 ферментов в организме, необходим для синтеза клеточных пептидов. Микроэлементы имеют большое значение для активизации супероксиддисмутазы — одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты, который способствует превращению супероксидного радикала в его электро-нейтральную форму H_2O_2 . Кроме того, магний, который содержится в глутатионпероксидазе, участвует в дальнейшем метаболизме H_2O_2 , что приводит к образованию глутатиона. Инозитолфосфат-олигосахариды, входящие в состав препарата Актовегин®, оказывают инсулиноподобное действие, усиливают транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя непосредственно на инсулиновые рецепторы. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется даже в условиях инсулинорезистентности, при этом Актовегин® не изменяет уровень глюкозы в крови [13]. Были изучены также и другие компоненты препарата Актовегин®, представленные в таблице [14]. Таким образом, метаболическое действие выражено за счет увеличения утилизации кислорода и улучшения энергетического метаболизма, а усиление транспорта глюкозы в клетку — за счет активации переносчиков, благодаря содержанию в препарате Актовегин® ИПФ (инсулиноподобный фактор). Выделим характерные эффекты: улучшение метаболической активности ми-

ТАБЛИЦА. Некоторые компоненты препарата Актовегин® и их действие

Компонент	Действие	
	Направленность	Механизм
Аланин, лейцин	Активизация пластического и энергетического обмена	Ресинтез глюкозы, регуляция обмена кальция
Холин, глутамат	Активизация обмена нейромедиаторов	Активизация нейротрансмиссии
Аденозин	Активизация пластических свойств пуриновых и пиримидиновых оснований	Синтез нуклеиновых кислот, захват свободных радикалов
Гипоксантин трансфераза	Повышение ферментативной активности	Увеличение продукции АТФ

крососудистого эндотелия, эндотелиопротекторное действие на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла; антиоксидантное действие, торможение оксидантного стресса; снижение содержания активных форм кислорода; дозозависимое снижение продукции активных форм кислорода фагоцитами крови у больных с ХВН; достоверная защита нейронов от гибели при добавлении пероксида водорода; ингибирование активности ПАРП-ядерного фермента поли-АДФ-рибозополимеразы, играющего важную роль в развитии дисфункции эндотелия и ДПН; нейропротективное действие, торможение нейронального апоптоза; активация нуклеарного фактора NF- κ B, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза, воспаления и др. Применение препарата Актовегин® способствует развитию коллатерального кровотока и улучшению трофического обеспечения тканей при хронической ишемии нижних конечностей, трофических нарушениях венозной этиологии, а также сосудистых и нейропатических осложнениях сахарного диабета. Клиническая эффективность препарата Актовегин® обусловлена его выраженным эндотелиопротекторным действием именно на уровне микрососудистого русла. Через 2 ч после окончания в/в инфузии препарата Актовегин® отмечается существенное увеличение вазомоторной активности прекапиллярных артериол и скорости капиллярного кровотока, уменьшение количества элементов артериоло-венулярного шунтирования и снижение степени гидратации (отека) интерстициального пространства. Также отмечены увеличение вазомоторной активности прекапиллярных артериол за счет усиленной выработки эндотелием оксида азота, повышение непосредственно обменной функции эндотелия, проявляющееся в увеличении поступления кислорода в ткани [4].

В одном из проведенных исследований по оценке эффективности применения препарата Актовегин® (ранее Nycomed, сейчас Takeda) при лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии были включены 30 больных с 40 трофическими язвами нижних конечностей (18 женщин, 12 мужчин). Методика лечения трофических язв в 1-й группе заключалась в назначении препарата Актовегин® в дозе 5 мл (200 мг) в/м 1 р/сут курсом 25 сут. с последующим применением препарата Актовегин® внутрь по 1 таблетке (200 мг) 3 р/сут в течение 30 дней. Местно применялись стерильные повязки с гелем на 2-й (грануляционной) стадии и 5%-ная мазь на стадии эпителизации. Комплексное применение препарата позволило достичь отличного результата. Актовегин® в лечении трофических язв венозной этиологии продемонстрировал эффективность, способствовал объективному улучшению течения раневого процесса. Это выражалось в уменьшении размеров язвы, уменьшении или исчезновении болевых ощущений при перевязках и вне их. Время достижения стадии эпителизации язвенной поверхности составило $11,1 \pm 3,9$ дня (от 6 до 16 дней). К этому времени вся язвенная поверхность была покрыта чистыми ярко-красными сочными грануляциями с высокой адгезивностью. Заживление варикозных трофических язв в 1-й группе было достигнуто у 100% пациентов с ХВН. Побочных эффектов, таких как аллергические общие и местные реакции, при использовании препарата Актовегин® не наблюдалось, препарат хорошо переносился пациентами [11]. К сожалению, производство топических форм было прекращено. Далее рассмотрим исследования, где можно оценить положительную динамику применения депротеинизированного гемодеривата крови телят в клинической практике. В исследовании, проведенном на базе

ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, использовали в лечении осложненных форм ХВН препарат Актовегин® и оценивали динамику наиболее типичных клинических синдромов: наличие и/или уменьшение отека дистальных отделов нижних конечностей; синдром «тяжелых ног» (боли, тяжесть, утомляемость конечности). Рассмотрим результаты исследования 55 участников с осложненными формами варикозной болезни нижних конечностей. Все пациенты были рандомизированы на 3 основные группы. В лечении 22 больных (I группа) применялись: гидрофильные мази с антимикробным и/или противовоспалительным действием: метилурацил, левомеколь и диоксиколь; препарат веноотонизирующего и ангиопротективного действия диосмин в дозе 1000 мг/сут; внутривенные инфузии: реополиглюкин 200 мл 10%-ного раствора + 100 мг (5 мл) пентоксифиллина 1 раз в сутки в течение 10 дней. 22 пациентам (II группа) для местного лечения назначали препарат Актовегин® по схеме. В лечении 11 пациентов (III группа), наряду с местным применением препарата Актовегин®, использовали сочетание терапии реополиглюкином, пентоксифиллином и 20%-ным раствором препарата Актовегин® по 250 мл ежедневно в течение 10 дней. В исследование включили больных с осложненными формами ХВН как на фоне варикозной болезни, так и с посттромбофлебитическим синдромом. Верификация диагноза осуществлялась согласно клинической международной классификации (система CEAP): все пациенты имели 4, 5 или 6-ю стадии ХВННК. При анализе результатов исследований большое внимание было уделено наиболее типичным клиническим синдромам. Выявлено, что в I и II группах количество пациентов с отеком через 1 месяц от начала наблюдения уменьшилось, причем это уменьшение было статистически

значимым. Однако при введении в комплекс лечебных мероприятий внутривенных инфузий препарата Актовегин® (группа III) наблюдали более выраженное уменьшение количества пациентов с отеком синдрома через 1 месяц (более чем в 2 раза), что достоверно отличалось от показателей в группах I и II. Похожие данные получены в отношении динамики течения синдрома «тяжелых ног»: в I и II группах наблюдали достоверное уменьшение и купирование синдрома через 1 месяц от начала лечения (45 и 47% соответственно). В III группе лишь 24% пациентов отмечали проявления синдрома «тяжелых ног», то есть количество пациентов с таким синдромом уменьшилось почти в 4 раза. Применение препарата Актовегин® достоверно улучшало параметры микроциркуляции, способствовало уменьшению отека и болевого синдрома. Отмечено, что назначение препарата в виде внутривенных инфузий как компонента системной фармакотерапии эффективно в отношении коррекции микроциркуляторных расстройств. Применение препарата Актовегин® (внутривенно) в сочетании с другими препаратами системной фармакотерапии способствовало уменьшению частоты возникновения синдрома тяжелых ног в 4 раза уже через 1 мес. от начала лечения. Также результаты исследования показали, что при использовании препарата Актовегин® средние сроки очищения ран от гнойных и некротических масс, появление грануляций были значительно меньше (в среднем на 3 суток). При анализе результатов исследования выявили, что при использовании препарата Актовегин® через 1 месяц от начала лечения эпителизация язвенного дефекта наблюдается более чем у половины пациентов (54,5%), что статистически достоверно [8]. В наблюдательном исследовании, проводившемся с 2007 по 2010 г., с участием 762 пациентов с различ-

ными классами варикозной болезни нижних конечностей было показано, что одной из эффективных схем лечения хронической венозной недостаточности является курс в/в инфузий 10%-ного раствора препарата Актовегин® 250 мл №15, затем прием таблетированной формы препарата — по 1 таблетке 3 р/сут на протяжении 45 дней. Такая схема подтвердила свою эффективность и характеризовалась хорошей переносимостью и безопасностью [10].

Выводы

1. Назначение препарата Актовегин® в виде внутривенных инфузий как компонента системной фармакотерапии эффективно в отношении коррекции микроциркуляторных расстройств.
2. Применение препарата Актовегин® внутривенно в сочетании с другими препаратами системной фармакотерапии способствует ку-

пированию отека-болевого синдрома у половины пациентов через 1 месяц от начала лечения.

3. Применение препарата Актовегин® внутривенно в сочетании с другими препаратами системной фармакотерапии способствовало уменьшению количества пациентов с синдромом «тяжелых ног» в 4 раза через 1 месяц от начала лечения.

4. Дополнительное назначение инфузий препарата Актовегин® как компонента системной фармакотерапии способствует улучшению гемореологии: снижению показателей вязкости крови и улучшению микроциркуляторных параметров.

5. Согласно результатам исследования, препарат Актовегин® рекомендуется для лечения пациентов с осложненными формами ХВННК по следующей схеме: 20%-ный раствор препарата Актовегин® по 250 мл ежедневно в течение 10 дней.



ИСТОЧНИКИ

1. Савельев В.С. Флебология. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Мадисфера, 2013.
2. Серов В.Н., Жаров Е.В. Хроническая венозная недостаточность. Семейная медицина. Профессионал-Ивент. 2014.
3. Богачев В.Ю. Консервативные методы лечения и профилактики хронических заболеваний вен нижних конечностей. *Лечащий врач*, 2014, 4.
4. Федорович А.А., Багдасарян А.Г., Учкин И.Г., Зудин А.М. Микроциркуляторное русло кожи при поражении периферического сосудистого русла конечностей. *Фарматека*, 2013, 12: 31-36.
5. Buchmayer F, Pleiner J, Elminger MW, Lauer G, Nell G, Sitte HH. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochensh*, 2011, 161(3-4): 80-88.
6. Nicolaides 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.
7. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. Под ред. С.А. Румянцевой. М., 2002.
8. Учкин И.Г., Мосесов А.Г., Цырульников А.А. Актовегин как компонент комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *РМЖ*, 2007, 15(12): 981-5.
9. Учкин И.Г. Талов Н.А. Рациональная инфузионная терапия при хронической венозной недостаточности, осложненной трофическими нарушениями. *РМЖ*, 2010, 18(29): 1765-1770.
10. Багдасарян А.Г. Современные аспекты амбулаторного лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности. *Лечащий врач*, 2011, 10: 2-4.
11. Хисматов Р.Р., Трухова В.В., Макарова Н.Н., Гусева С.Л. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *РМЖ*, 2008, 29.
12. Громова О.А., Панасенко О.М., Скальный А.В. Нейрохимические механизмы действия современных нейротропиков природного происхождения (элементный анализ и ферментативная антиоксидантная активность). Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002.
13. Obermaier-Kuser B, Muchibacher Ch, Mushack J et al. Further evidence for a two-step model of glucose transport regulation. *Biochem J*, 1989, 261: 699-705.
14. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002: 18-24.