

І.М. Гудз, д.м.н., професор, Івано-Франківський національний медичний університет

Роль веноактивних препаратів у лікуванні хронічних захворювань вен

3 8 по 13 вересня 2013 року в м. Бостоні (Массачусетс, США) проходив XVII світовий конгрес Міжнародного союзу флебологів (UIP). Оскільки такі події відбуваються один раз на чотири роки, зрозумілою була пильна увага великої кількості учасників до тематичних засідань. Як правило, на таких форумах наводяться результати рандомізованих досліджень, що дозволяє оновлювати чинні стандарти діагностики та лікування венозної патології. Цього разу були представлені клінічні результати, які підтвердили ефективність, безпечність і подальшу перспективу застосування методів термічної і хімічної абляції для усунення патологічних венозних рефлюксів. Змістовними були засідання щодо лікування венозних виразок, тромбозів глибоких і поверхневих вен, особливостей діагностики порушень венозної гемодинаміки тощо. Особливу зацікавленість учасників викликало питання консервативного лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ) – цій важливій проблемі сучасної флебології були присвячені окремі засідання.

Експерти міжнародних європейських асоціацій визнали хронічне запалення венозної стінки головною причиною розвитку таких симптомів, як біль, важкість у ногах, венозні набряки. Потреба в консервативному лікуванні хворих із симптомами ХЗВ зумовлена значною поширеністю останніх. Так, V. Crebassa, F.A. Allaert представили результати епідеміологічного дослідження за участю 21 319 пацієнтів: констатовано, що частота ХЗВ у загальній популяції становила 58,8%, а серед осіб із сімейним анамнезом ХЗВ – 60,4%. Якщо ж в обох батьків зафіксовано прояви ХЗВ, то ризик появи аналогічної проблеми зростає у 5,6 раза для жінок і у 8,4 раза – для чоловіків. Фактором ризику щодо розвитку ХЗВ визнано і вагітність, але не зміни гормонального статусу. Щодо останньої особливості, то цікавими є результати дослідження, проведеного лікарями загальної практики у 12 країнах Європи, Південної Америки, Близького й Далекого Сходу (доповідач D. Vranisteanu). Було опитано 20 376 невагітних жінок і 1586 пацієнток із середнім терміном вагітності 5,3±2,3 міс, проаналізовано отримані дані. Виявлено, що вагітні жінки рідше скаржилися на опухлі ноги, судинні зірочки, варикозне розширення вен (43 проти 49%, p<0,0001), проте лікарі загальної практики частіше приписували їм C0s (32 проти 22%, p<0,0001) і C3 (19 проти 15%, p<0,0001), але рідше – C1 (18 проти 26%, p<0,0001) і C2 (7 проти 15%, p<0,0001). Вагітні жінки також вказували на меншу кількість венозних симптомів, ніж невагітні, за винятком відчуття важкості в ногах і набряку, які однаково часто реєстрували в обох групах. Автори зробили висновок, що тільки важкість у ногах і відчуття набряку можуть бути безпосередньо пов'язані з вагітністю.

Добре відомо, що лікарі недооцінюють ступінь вираження болю у хворого із ХЗВ, а також його вплив на якість життя. Інколи проблема ускладнюється тим, що під час ультразвукового обстеження не візуалізуються порушення венозної гемодинаміки. Проте навіть у разі виявлення рефлюксів було показано, що існує слабка кореляція між наявністю рефлюксу і ступенем вираження болю. Окрім цього, венозний біль у класифікації CEAP і клінічний шкалі тяжкості VCSS (Venous Clinical Severity Score), на думку P. Neglen, також недооцінений. Доповідач вважає, що класифікація не передбачає будь-яких оцінок ступеня болю, класи позначають лише як із симптомами або без них. Використання візуальної аналогової шкали як бази оцінки болю допомогло автору

Таблиця 1. Позитивний вплив ВАП на симптоматику ХЗВ за даними Кокранівських оглядів	
Лікарські засоби	Значний вплив на:
Оригінальна мікронізована очищена фракція флавоноїдів (МОФФ, Детралекс)	Припухлість, набряк Трофічні розлади Судоми Важкість Загальне покращення
Рутозиди	Набряк
Кальцію добезилат	Припухлість Судоми Неспокій у ногах
Екстракт кіньського каштана	Неоднорідність результатів

виявити пацієнтів із сильним болем (>5/10), який не був пропорційним клінічним або ультразвуковим даним. Це спонукало робочу групу продовжити подальші дослідження, особливо у пацієнтів з ураженням клубово-стегнових венозних сегментів. Венозний біль при оклюзії може бути у вигляді істинної «венозної кульгавості» з наступною редукцією у стані спокою. Можливо, венозна гіпертензія на тлі високої венозної оклюзії викликає і запальний біль – вісцеральний тип болю, який включає дискомфорт, стискання, тяжкість і неонов'язково проявляється під час ходьби. Водночас дослідники констатували, що корекція венозного відтоку стентуванням ураженого клубового сегмента сприяла зникненню болю у 75-85% пацієнтів усіх С-класів. Також було виявлено, що залишкові набряки зазвичай легше коригувалися, якщо у пацієнта вдавалося усунути венозний біль.

Вищенаведені дані щодо поширеності ХЗВ і їх значного впливу на якість життя обґрунтовують доцільність призначення адекватного лікування. При цьому не слід недооцінювати роль медикаментозної терапії. Остання має базуватися на даних доказової медицини, ураховуючи наявність на ринку великої кількості веноактивних препаратів (ВАП). На конгресі були представлені результати вивчення впливу різних ВАП на симптоматику ХЗВ, проте визначального слід вважати роботу M. Perrin і A. Nicolaidis щодо оновлення міжнародних рекомендацій стосовно медикаментозного лікування ХЗВ нижніх кінцівок. Для аналізу сучасного стану доказової медицини щодо ВАП розглянуто результати восьми рандомізованих контрольованих досліджень, шести метааналізів, із яких чотири були включені до Кокранівських оглядів.



І.М. Гудз

В останніх вивчали вплив ВАП на симптоматику ХЗВ (табл. 1). При цьому констатовано, що оригінальна мікронізована очищена фракція флавоноїдів (МОФФ) має найбільш широкий спектр дії у пацієнтів із ХЗВ. В Україні оригінальну МОФФ зареєстровано під торговельною назвою Детралекс®.

Загалом ВАП, згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень, характеризуються різною вираженістю патогенетичних механізмів впливу на порушення венозної гемодинаміки при ХЗВ (табл. 2). Так, найефективнішим препаратом щодо дії на основні ланки патогенезу ХЗВ виявився Детралекс® (оригінальна МОФФ), який має унікальний склад: очищена фракція флавоноїдів, яка містить діосмін, гесперидин, лінарин, ізорхоїфолін та діосметин [1]. Високий ступінь дроблення часток цієї фракції (до 1,79 мікрона) шляхом ультразвукової мікронізації збільшує сумарну площу контакту речовини зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту й покращує

абсорбцію препарату. Цим пояснюється висока біодоступність і вища клінічна ефективність препарату Детралекс® порівняно зі звичайним немікронізованим діосміном [2]. Застосування Детралексу сприяє підвищенню венозного тону, покращенню венозного відтоку; блокує запалення стінок вен і клапанів; стимулює лімфовідтік і поліпшує мікроциркуляцію, знижує підвищену проникність капілярів, зменшує набряк тканин. Саме протизапальна дія Детралексу зумовлює його значно ефективніший вплив на симптоми ХЗВ порівняно з іншими ВАП.

Якщо підсумувати, то з позиції доказової медицини на основі системи GRADE [3] для медикаментозного лікування пацієнтів із проявами ХЗВ актуальними стають рекомендації, які

Таблиця 2. Доведені механізми впливу ВАП на основні ланки патогенезу ХЗВ							
Група	Препарат	Венозний тонус	Венозні клапани і стінка	Проникність капілярів	Лімфатичний відтік	Геморагічні розлади	Виведення вільних радикалів
γ-Бензопірени	Оригінальна МОФФ	+	+	+	+	+	+
	Діосміни	–	–	–	–	–	–
	Рутин Рутозиди	+	–	+	+	+	+
Сапоніни	Есцин Екстракт кіньського каштана	+	–	+	–	–	+
	Екстракт рускусу	+	–	+	–	–	–
Інші рослинні екстракти	Антоціани Гінкго білоба	–	–	+	–	–	+
Синтетичні препарати	Кальцію добезилат	+	–	+	+	–	–

Таблиця 3. Оновлені рекомендації (на основі системи GRADE) щодо застосування ВАП при ХЗВ				
Показання	Препарати	Рекомендація	Якість доказовості	Клас і рівень доказів
Покращення венозних симптомів (C0s-C6s) і набряку (C3)	Оригінальна МОФФ	Сильна	Помірна	1B
	Простий діосмін	Слабка	Недостатня	2C
	Рутозиди	Слабка	Помірна	2B
	Кальцію добезилат	Слабка	Помірна	2B
	Екстракт кіньського каштана	Слабка	Помірна	2B
	Екстракт рускусу	Слабка	Помірна	2B
	Гінкго білоба	Слабка	Недостатня	2C
Додаткове лікування первинних венозних виразок (C6)	Інші	Слабка	Недостатня	2C
	Оригінальна МОФФ	Сильна	Помірна	1B

наведено в таблиці 3. Вони свідчать, що на сьогодні найвищий рівень доказовості (1B) для усунення основних венозних симптомів ХЗВ на різних стадіях (C0-C6) має Детралекс® (оригінальна МОФФ). Він може бути також рекомендований (1B) у комплексі лікування хворих із венозними виразками.

Доведена ефективність на всіх стадіях ХЗВ (C0s-C6)

Високу доказовість позитивного впливу оригінальної МОФФ на венозний біль і якість життя у пацієнтів із ХЗВ підтверджено також А.А. Ramelet. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 1137 хворих вивчали вплив оригінальної МОФФ на набряк, біль/важкість у ногах, а також якість життя (CIVIQ). Було показано, що 4-місячне застосування оригінальної МОФФ супроводжувалося статистично достовірним зниженням окружності гомілки ($-0,5$ см, $p=0,031$) та покращенням якості життя (різниця між групами $3,1\%$, $p=0,040$) у хворих із C3 і C4. Щодо лікування венозного набряку, то варто також навести результати роботи F.A. Allaert, який дослідив дані світової літератури щодо вивчення впливу різних ВАП на окружність кісточної ділянки у пацієнтів із ХЗВ. Проаналізовано публікації за період 1975-2009 рр., загалом до метааналізу включили 1010 хворих. Пацієнти отримували різні ВАП, але редукція середньої окружності кісточки становила $-0,8\pm 0,53$ см для оригінальної МОФФ, $-0,58\pm 0,47$ см — для екстракту рускусу, $-0,58\pm 0,31$ см — для гідроксиетилрутозиду, $-0,2\pm 0,5$ см — для простого діосміну та $-0,11\pm 0,42$ см — для плацебо. Таким чином, згідно з даними метааналізу оригінальна МОФФ (Детралекс®) має найвищий ступінь ефективності для лікування венозного набряку.

Огляд ефективності застосування ВАП для зниження ступеня вираження венозних симптомів було проведено також А. Mansilha: у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях показано, що на тлі прийому оригінальної МОФФ уже через 2 міс спостерігалася істотне покращення більшості венозних симптомів порівняно із використанням плацебо ($p<0,001$) або немікронізованого діосміну ($p<0,05$). Результати метааналізу досліджень за участю 459 пацієнтів із венозними виразками, які отримували оригінальну МОФФ, свідчать про суттєве зниження ступеня вираження симптомів у період лікування від 4 до 6 міс. Оригінальна МОФФ також позитивно впливала на післяопераційний біль і біль, пов'язаний із тазовим застійним синдромом. Хворі, які отримували оригінальну МОФФ протягом 2 тижнів до і 2 тижнів після венектрезу, значно рідше потребували призначення анальгетиків порівняно з пацієнтами контрольної групи. В іншому дослідженні жінки з венозним болем упродовж 6 міс приймали оригінальну МОФФ/плацебо: наприкінці курсу лікування больова шкала була істотно нижчою в першій групі ($p<0,05$).

Ефективність у поєднанні з ендovasкулярною та склерозуючою терапією

В інших виступах було представлено результати вивчення можливості застосування ВАП після ендovasкулярної та склерозуючої терапії

варикозної хвороби. Так, у дослідженні V.Y. Bogachev et al. 230 хворих, яким проводили абляційні втручання, розподілили на дві групи: одна отримувала МОФФ (протягом 2 тижнів до і 4 тижнів після втручання), інша була контрольною. За клінічною шкалою тяжкості VCSS (Venous Clinical Severity Score) уже через 2 тижні від початку використання оригінальної МОФФ спостерігалися кращі показники у хворих першої групи, а через 4 тижні ця різниця була ще більш вираженою ($p=0,000018$). Автори рекомендують оригінальну МОФФ для комбінованого лікування варикозної хвороби. Подібні результати, але вже внаслідок доповнення МОФФ до склерозуючої терапії варикозної хвороби, отримали французькі дослідники. V. Crebassa,

J.-C. Kerihuel проаналізували дані, що надійшли від 179 лікарів, які проводили склеротерапію телеангіектазій та ретикулярного варикозу у 1625 пацієнтів. Дослідники констатували, що шкірні ускладнення після склеротерапії спостерігалися значно рідше ($p=0,009$) у разі додаткового застосування оригінальної МОФФ у період лікування.

Таким чином, на сьогодні, виходячи з позиції доказової медицини, у лікуванні ХЗВ закономірно збільшується частка малоінвазивних технологій. Консервативна медикаментозна терапія повинна ґрунтуватися на даних доказової медицини, та впливати на всі ланки патогенезу ХЗВ. Яскравий приклад — позитивні клінічні результати використання

оригінальної МОФФ (Детралекс®) на всіх стадіях ХЗВ (GRADE 1B).

Література

1. Paysant J., Sansilvestri-Morel P., Bouskela E., Verbeuren T.J. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch circulation. *Int Angiol.* 2008; 27: 81-85.
2. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S., Whattam M., Calam A., Leong D. Comparison of the Absorption of Micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J Pharm-Sci.* 2002; 91: 32-40.
3. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations / D. Atkins, D. Best, P.A. Briss, M. Eccles et al. // *BMJ.* — 2004. — № 328. — P. 1490.



ДЕТРАЛЕКС®

Оригінальна Мікронізована Очищена Флавоноїдна Фракція

Рекомендований для лікування ХЗВ¹



унікальна позиція
№1
у міжнародних рекомендаціях

Незалежно від стадії¹

2 таблетки 1 раз на добу мінімум 3 місяці²

1. Nicolaidis A, Perrin M. The updated guidelines held in Cyprus on 'The management of chronic venous disorders of the lower limbs' and the place of venoactive drugs. Presented at the Union Internationale de Phlebologie Congress; September 8-13, 2013; Boston, USA. 2. Інструкція для медичного застосування препарату. Р/п МОЗ України № UA/4329/01/01 від 28.01.2011 № 39.

Інформація про препарат Детралекс®*

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (450 мг діосміну [90%] і 50 мг флавоноїдів у вигляді гесперидину [10%]).
Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі кошти. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТС C05C A53. У фармакології. Детралекс® має венотонічну і ангіопротекторну дію, зменшує розтягність вен і венозний тиск, покращує мікроциркуляцію, зменшує проникність капілярів і збільшує їх резистентність, поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік. Детралекс® підвищує венозний тонус. Препарат також знижує взаємодію лейкоцитів і ендотелію, адгезію лейкоцитів у посткапілярних венулах. Це зменшує шкідливу дію медіаторів запалення на стінки вен і стулки клапанів.
Показання. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (тяжкість у ногах, біль, набряки). Симптоматичне лікування геморою. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. **Лікування венолімфатичної недостатності** (симптоми: набряки, біль, важкість у ногах, нічні судороги, трофічні виразки, лімфедема тощо), рекомендована доза становить 2 таблетки на добу. **Лікування хронічного геморою.** По 2 таблетки на добу (у два прийоми), під час їди. **Лікування гострого геморою.** По 6 таблеток на добу протягом 4 днів і по 4 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних речовин. **Особливі вказівки.** При гострому геморої застосування цього препарату не замінює специфічного лікування і не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. Якщо протягом короткого курсу лікування симптоми не зникають, необхідно провести додаткове проктологічне обстеження та відкоригувати лікування. **Період вагітності та годування груддю.** Вагітним жінкам препарат слід призначати з обережністю. Застосування препарату в період годування груддю слід уникати. **Побічні ефекти.** Часто: діарея, диспепсія, нудота, блювота. Рідко: запаморочення, головний біль, нездужання, висип, свербіж, кропив'янка. Не часто: коліти. Частота невідома: ізольований набряк обличчя, губ, повік. У виняткових випадках: набряк Квінке. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами.** Не впливає. **Передозування.** Упаковка. 60 таблеток у упаковці: 15 таблеток у блистері, по 4 блистери в коробці. **Умови відпуски.** Без рецепта. **Назва заявника.** Les Laboratoires Servier, France/Ле Лабораторуар Серв'є, Франція.

* Детальна інформація вказана в інструкції для медичного застосування препарату. Р/п № UA/4329/01/01.



Представництво Ле Лаборатуар Серв'є: м. Київ, вул. Воровського, 24. Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40
Для внутрішнього застосування.