

# Применение чистого диосмина 600 мг в лечении хронических заболеваний вен: обзор литературы

**Флеботоники – гетерогенная группа лекарственных средств растительного или синтетического происхождения, способных уменьшать выраженность отека и/или других симптомов, вызванных хроническими заболеваниями вен (ХЗВ). Этот класс препаратов доказал способность эффективно нивелировать симптомы ХЗВ и геморроя, поэтому флеботоники стали неотъемлемой частью терапевтического арсенала, предназначенного для лечения всех стадий данных заболеваний. Флеботоники подразделяют на 4 группы: бензопироны, сапонины, препараты, содержащие экстракты других трав, и синтетически синтезированные медикаменты. В данной статье особое внимание будет уделено флеботонику бензопирановой группы – диосмину.**

Диосмин является естественным природным изофлавоноидом, получаемым путем экстракции из растений семейства Rutacea. Это основной флавоноид, применяемый для лечения геморроя и ХЗВ.

Флеботоники обладают двумя механизмами действия: противоотечное действие достигается посредством нивелирования макроциркуляторных изменений в венозной стенке и клапанах (вызывающих гемодинамические нарушения и приводящих к развитию венозной гипертензии), а также улучшения микроциркуляции в условиях венозной гипертензии, способной спровоцировать возникновение микроангиопатии. Благодаря своей способности проникать в капилляры диосмин оказывает противоотечное действие на уровне венозных и лимфатических сосудов, улучшая:

- обратный ток крови по сосудам (удлиняет действие венозного парietального норадреналина, увеличивает венозный тонус, уменьшает венозную застой);
- микроциркуляцию (подавляет реакцию, вызванную высвобождением медиаторов воспаления и нарушением целостности эндотелия капилляров посредством ингибирования адгезии и миграции лейкоцитов, а также пассажа белка через эндотелий);
- состояние лимфатической системы (усиливает частоту и интенсивность венозных сокращений, уменьшает отек, увеличивает онкотическое давление что в конечном итоге способствует улучшению лимфатического дренажа).

На протяжении длительного периода времени проводилось большое количество различных фармакокинетических и фармакодинамических исследований: в условиях *in vitro*; с участием лабораторных животных и людей; результаты этих исследований сформировали представления о механизмах действия и физиологических свойствах диосмина. Полученные в результате исследований данные представлены ниже.

## In vitro

Агаццо и соавт. (1991), изучая образцы венозных сосудов, полученные в ходе оперативного вмешательства у пациентов с варикозным расширением вен (ВРВ), попытались установить, оказывает ли длительный пероральный прием терапевтических доз диосмина значимое влияние на метаболизм норадреналина ([3H]NA) в условиях *in vitro*. Ученые подтвердили, что вены пациентов, на протяжении 10 дней принимавших диосмин в терапевтических дозах, аккумулируют и метаболизируют значительно меньшее количество норадреналина по сравнению с венами больных, не получавших указанный препарат.

Bodiner и соавт. (1994) провели исследование противовоспалительных свойств полусинтетического диосмина в совместной культуре венозных эндотелиальных клеток и человеческих гранулоцитов. Авторы доказали, что диосмин ингибирует адгезию гранулоцитов, не изменяя при этом синтез С4-лейкотриенов в указанной культуре.

В исследовании, проведенном Dutour (1984), был осуществлен анализ влияния диосмина в условиях *in vitro* на активность системы комплемента и липооксигеназы у животных с/без воспаления. Исследователи зафиксировали нетоксические эффекты диосмина, предупреждающие активацию комплемента и ингибирование липооксигеназы.

## У животных

Duregaу и соавт. (1984), изучавшие фармакокинетические свойства и метаболизм диосмина у крыс линии Sprague-Dawley, описали основополагающее свойство этого вещества – способность аккумулироваться в венозных сосудах.

Oustrin и соавт. (1977) провели фармакокинетическое исследование абсорбции диосмина, меченого радиоактивным изотопом водорода, у крыс линии Вистар. Ученые доказали, что абсорбция диосмина из желудочно-кишечного тракта происходит достаточно быстро и сопровождается активным его метаболизмом, которое не позволяет препарату даже кратковременно накапливаться в органах выделительной системы. Концентрация препарата в почках и печени не превышает его содержания в сыворотке крови, формирующегося в течение нескольких часов после перорального приема диосмина; обнаружена способность

диосмина к кратковременному связыванию с сосудистой оболочкой. Возможна персистенция активности изотопа водорода, обусловленная некоторыми метаболитами диосмина, т. к. их связывание с сосудистой оболочкой занимает много времени.

Dasquet и коллеги (1992) изучали влияние полусинтетического диосмина на изменение локальной сосудистой проницаемости у самок крыс, вызванное внутрикожным введением 17-β-эстрадиола. Результаты исследования подтвердили, что диосмин может ингибировать гиперпроницаемость сосудистой стенки, индуцированную локальным введением высоких доз 17-β-эстрадиола.

Mesangeau и соавт. (1985) продемонстрировали влияние полусинтетического диосмина на микроциркуляцию у крыс линии Вистар, измеряя парциальное давление кислорода у лабораторных животных после введения дозы препарата из расчета 20 мг/кг. Ученые доказали, что терапия диосмином способствует увеличению парциального давления кислорода.

Perrin и коллеги (1985) изучали фармакодинамические свойства диосмина у животных. Низкие концентрации препарата оказывали слабое ингибирующее действие на активность фосфоэстеразы, локализованной в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, в то время как высокие концентрации диосмина оказывали обратное действие.



Р. С. № UA/8590/01/01 от 26.07.2013 г.

Группа ученых под руководством Wermille (1986) исследовала особенности абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции диосмина у крыс. Исходя из полученных результатов они сделали вывод, что абсорбция и метаболизм препарата являются насыщаемыми процессами, т. к. доля поглощенного радиоактивного излучения и элиминированной гиппуровой кислоты уменьшалась с увеличением дозы диосмина.

Savineau и соавт. (1994) изучали влияние диосмина на чувствительность венозного сократительного аппарата химически обнаженной изолированной бедренной вены крыс к ионам Ca<sup>2+</sup>. Полученные результаты продемонстрировали, что венотоническое действие диосмина заключается в повышении чувствительности сократительного аппарата к ионам Ca<sup>2+</sup>.

Нунан и коллеги (2002) исследовали влияние фенолов растительного происхождения, таких как диосмин, на активность цитохрома P450 2B1 в печени крыс. Ученые доказали, что диосмин незначительно ингибирует только процесс деэтилирования 7-этокси-4-трифторметилкумарина в микросомах 20-месячных крыс. Таким образом, диосмин не оказывает ингибирующего воздействия на систему цитохрома P450, ответственную за окисление различных соединений, включая стероиды, жирные кислоты и ксенобиотики.

Основываясь на результатах своих наблюдений за крысами, Escot и соавт. (1992) подтвердили, что диосмин обладает протекторным эффектом, противодействуя росту венозной проницаемости, которая была вызвана высоким давлением.

## У людей

Coва и соавт. (1990) изучали фармакокинетические характеристики и особенности метаболизма диосмина (10 мг/кг) у здоровых волонтеров. Обнаружение, определение диосмина и его агликона проводилось с использованием жидкостной хроматографии высокого давления в сочетании с масс-спектрометрией. Авторы сделали вывод, что наличие в моче продуктов деградации этих веществ (алкилфенолов и производных фенолов) подтверждает особенности метаболизма других флавоноидов. Эти данные соответствуют результатам, ранее опубликованным Mosser в 1964 г.

Под руководством Barbe (1988) было проведено фармакологическое исследование с участием 10 женщин, целью которого было определение продолжительности действия 300 мг диосмина при помощи плетизмографии. Венотоническое действие началось спустя 2 ч с момента приема препарата. Через 1 нед после начала лечения флеботоническая активность сохранялась в течение 16-20 ч с момента приема препарата.

Maressescaux и соавт. (1987) провели сравнительное исследование, посвященное изучению влияния диосмина на активность лизосомальных ферментов у 20 пациентов с ХЗВ. Больные принимали 900 мг диосмина в сутки на протяжении 15 дней. Исследователи доказали, что диосмин уменьшает активность указанных ферментов у больных с ВРВ.

Schuller и коллеги (1982) анализировали влияние диосмина на состояние варикозно расширенных вен и метаболизм мукополисахаридов у 13 пациентов с ХЗВ после однократного приема 900 мг диосмина. Авторы исследования сообщили об увеличении венозного тонуса и снижении активности метаболизма мукополисахаридов.

Под руководством Thebault (1979) выполнено фармакологическое исследование влияния различных доз диосмина на венозный тонус и проницаемость капилляров у 10 здоровых добровольцев мужского пола. Даже после приема одной дозы диосмина (150, 300, 450, 600 и 900 мг) препарат оказывал сосудосуживающее действие, сила которого зависела от выбранной дозировки. Кроме того, диосмин в дозе 450 мг оказывал подобное действие на проницаемость капилляров.

## Хроническое заболевание вен

ХЗВ – это термин, использующийся для обозначения всех патологических клинических изменений, являющихся следствием хронического заболевания вен нижних конечностей. Доказано влияние социально-экономических факторов на развитие заболевания, им страдает значительная часть населения западных стран, а расходы на борьбу с этой патологией превышают 2-3% бюджета органов здравоохранения.

Проведено множество различных эпидемиологических исследований ХЗВ, но точная его распространенность в настоящее время остается окончательно не изученной из-за различий в исследуемых популяциях, использованных дефиниций заболевания, критериях отбора, применявшихся в разнообразных исследованиях. Тем не менее, по имеющимся данным, распространенность варикозной болезни вен нижних конечностей у женщин оценивается в 25-32%, у мужчин – 7-40%. Таким образом, данная патология больше распространена среди лиц женского пола; основной причиной выявленных гендерных различий может быть беременность и более частое обращение за медицинской помощью. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что распространенность ВРВ нижних конечностей увеличивается с возрастом; факторами риска заболевания признаны длительное пребывание в положении стоя, отягощенный наследственный анамнез, особенности питания и ожирение.

Классификация ХЗВ основывается на клинических проявлениях и других характеристиках заболевания. Клинико-этиологическая и анатомо-патологическая классификация дают возможность охарактеризовать любую клиническую ситуацию и описать все нюансы ХЗВ, используя систему кодирования, специально разработанную для обеспечения преемственности между врачами различных специальностей и облегчения диагностики ХЗВ.

ХЗВ – хроническое прогрессирующее заболевание, и раннее адекватное лечение необходимо для предотвращения или, по крайней мере, замедления трансформации этого заболевания в более тяжелые формы. Клинические проявления венозной недостаточности могут наличествовать на всех стадиях заболевания. К манифестным признакам ХЗВ относят варикозно расширенные вены и специфические трофические изменения, начинающиеся от пигментного дерматита до липодерматосклероза, белой атрофии и язв нижних конечностей, а также симптомы, связанные с венозной дисфункцией (тупая, ноющая боль, гиперемия, раздражение кожных покровов, мышечные судороги, тяжесть, напряженность, припухлость, кожный зуд, субфасциальная напряженность голени и, в некоторых случаях, ограничение подвижности нижних конечностей).

**Фізіопатологія**

ХЗВ в більшості випадків викликається первинними порушеннями венозної стінки, клапанів і/або вторичними змінами, появившимися внаслідок перенесеного раніше тромбоза глибоких вен, який може привести до розвитку гіпертензивної мікроангіопатії.

ВРВ – це найбільш розповсюджене клінічне проявлення ХЗВ; існує думка, що воно є наслідком внутрішніх структурних і біохімічних порушень венозної стінки. Предполагається, що ВРВ розвивається із-за дефектів з'єднаної тканини і змін венозного тону. Гістологічне дослідження виявило різні аномалії в будові венозної стінки у пацієнтів з ВРВ, включаючи несиметричне утолщення інтими, появу фіброза між інтимою і адвентицією, атрофію і руйнування еластичних волокон, дезорганізацію м'язового шару, утолщення окремих колагенових волокон, які неоднорідно розподілені по всій більшій підшкірній вені та її притокам. Ці зміни свідчать про варикозно розширені вени мають знижену скоротливість і податливість.

Остатки неясним, виявлені чи виявлені структурні зміни первинні або виникають внаслідок інших патологічних процесів. Предполагається патогенетичні механізми включають в себе зниження регуляції апоптозу, патологічне змінювання ендотелію, викликане гіпоксией, дефекте венозного тону, зв'язане з втратою реактивності судин, збільшенням лізосомальної активності і змінювання активності ферментів, спровоковане зниження активності метаболізму.

По суті, посттромботичні симптоми є наслідком венозної гіпертензії, обумовленої недостатністю клапанів і/або порушенням відтоку крові. Венозна гіпертензія збільшує трансмуральне тиснення в пост-капілярах, що призводить до розширення капілярних судин шкіри, ліпідерматосклерозу і в кінцевому підсумку – ізязвлень.

Венозна гіпертензія викликає екстравазацію макромолекул і еритроцитів в інтерстицій дерми в результаті персистируючого або хронічного пошкодження. Продукти розпаду еритроцитів і екстравазація проміжочкового білка є сильними хемоаттрактантами і, ймовірно, представляють собою первинний хронічний запальний сигнал, відповідальний за стимуляцію лейкоцитів. С активацією лейкоцитів, адгезією і їх міграцією крізь ендотелій венозна гіпертензія сприяє розвитку запалення і наступному ремоделюванню судинної стінки і клапанів.

В результаті зменшення механічного напруження стимулюється синтез фактора росту пухли-β1 внаслідок активації ендотеліальних і гладком'язових кліток,

включаючи міграцію гладком'язових кліток в інтиму і їх наступну проліферацію. Існує можливість збільшення проліферації фібробластів і синтезу матричної металопротеїнази в розмірі, переважає вплив тканинних інгібіторів цих ферментів. Дисбаланс між матричними металопротеїназами і їх тканинними інгібіторами може викликати деградацію еластина і колагену, що в подальшому спровокує руйнування гіпертрофованих і атрофованих венозних сегментів і клапанів (ознака ВРВ).

**Діагностика**

Окончателю діагноз ХЗВ повинен ґрунтуватися на клініко-лабораторних даних. Не існує жодного тесту, здатного представити повну інформацію, необхідну для розробки клінічних рішень і вибору стратегії лікування. Розуміння патофізіологічних процесів є важливим знанням для застосування необхідних досліджень, в тому числі клініко-лабораторного обстеження, проводимого з урахуванням етіологічних особливостей і патогенетичних механізмів. Інструментальне дослідження передбачає застосування наступних методик.

Дуплексна ультрасонографія переважає венографію і вважається методом вибору для виявлення рефлюксу в будь-якому венозному сегменті. Дослідження зазвичай проводиться на кольоровому сканері з використанням високочастотних датчиків, застосованих для оцінки стану поверхневих вен, і низькочастотних датчиків, необхідних в тих випадках, коли потрібен огляд глибоких, комунікантних і перфорантних вен.

Воздушна плетизмографія реєструє зміну тиснення при управляємій маніпуляції кінцівкою і забезпечує отримання повної інформації про функціональний стан вен. Количесна оцінка венозного рефлюксу в пре- і постопераційний період є цілком обґрунтованою для визначення ефективності терапії.

Венографія не є первинною, а тимчасовою методикою дослідження, вона може бути успішно замінена ультразвуковим дослідженням, що зберігає свою цінність в оцінці прогресуючої ХЗВ до і, можливо, після венозної реконструкції. Восходяща венографія дозволяє отримати цілісне уявлення про анатомію вен нижніх кінцівок і шляхи венозного повернення.

**Лікування**

Лікування ХЗВ на різних стадіях вимагає застосування різних терапевтичних підходів, які можуть бути консервативними, мінімально інвазивними або хірургічними. Ми зосередимося на консервативному методі лікування, метою якого є запобігання патологічній

адгезії, активації і міграції лейкоцитів, покращення венозної мікроциркуляції і лімфатичного дренажу, що дозволяє зменшити вираженість отеку на нижніх кінцівках і, відповідно, уповільнити прогресування захворювання. Цей спосіб лікування передбачає застосування флеботоніків. Флеботоніки є гетерогенною групою препаратів рослинного або синтетичного походження, основним компонентом яких є флавоноїди, що діляться на: флавоноли (апігенин, лютеолін, діосмін, діосметин), флаванолі (різні катехіни), ізофлавоноли (генистеїн, даїдзєїн), флавонолі (кверцетин, мірицетин, кемпферол), проантоціаніди або конденсовані таніни.

Були проведені широкомасштабні дослідження такого лікарського засобу, як діосмін; його клінічна ефективність і безпека були ретельно вивчені і доведені. Carpentier і соавт. (1998) провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване терапевтичне дослідження з участю 255 пацієнтів, в якому ефективність однократного прийому 600 мг полусинтетичного діосміну порівнювалася з такою двократного прийому 300 мг цього препарату впродовж 28 днів. Результати цього дослідження чітко продемонстрували порівняльну цінність вказаних схем лікування, однак швидше досягнення клінічного ефекту відмічено при однократному прийомі високих доз діосміну.

Kirienko і колеги (2006) провели відкрите рандомізоване дослідження з участю 30 пацієнтів з 2-3 стадією ХЗВ за міжнародною класифікацією хронічних захворювань вен нижніх кінцівок (CEAP), яким рекомендували приймати 600 мг діосміну 1 р/сут на протязі 45 днів. Клінічне дослідження показало ефективність і безпеку полусинтетичного діосміну у досліджуваній групі хворих.

Maksimovic і колеги (2008) провели проспективне дослідження з участю 80 пацієнтів з ХЗВ, яким була рекомендована монотерапія діосміном в дозі 600 мг на протязі 30 днів. Вчені дійшли до висновку, що терапія полусинтетичним діосміном впродовж вказаного періоду часу дозволяє достовірно зменшити вираженість клінічних проявів, покращити якість життя хворих і змінити стадію захворювання, оцінену в відповідності з рекомендаціями CEAP.

Продолжение следует.

Steinbruch M., Geller M., Kaufman R. et al. Use of Pure Diosmin 600 mg in Chronic Venous Disease: A Review of the Literature. *Revista Brasileira de Medicina*. 2015. V. 72; № 7; p. 307-314.

Перевела с англ. Лада Матвеева

**НОВИНИ МОЗ****МОЗ посилить співпрацю зі Світовим банком у напрямку впровадження реформ у системі охорони здоров'я**

На цьому наголосив під час зустрічі з представниками Світового банку в Україні в. о. міністра охорони здоров'я Віктор Шафранський. В першу чергу, за його словами, це стосується спільного проекту «Поліпшення охорони здоров'я на службі у людей», що реалізується в Україні з 2015 р., спрямованого на розбудову медичної інфраструктури та поліпшення якості медичних послуг у 8 відібраних областях України, а також на підвищення ефективності системи охорони здоров'я. «Ми плануємо прискорити роботу над реалізацією проекту – як центрального, так і регіонального його компонентів. Для цього велике значення мають планування та координація дій між усіма сторонами, чітке окреслення завдань та термінів їх виконання, а головне – контроль за їх реалізацією, адже важливим є не сам процес проекту, а результат, до якого ми прагнемо», – підкреслив Шафранський.

Також, за його словами, для МОЗ України визначальним є продовження співпраці та отримання досвіду Світового банку в інших напрямках, визначених Програмою дій уряду: вирахування вартості медичних послуг, розвиток первинної та екстреної медичної допомоги, досягнення доступності та якості лікарських засобів, налагодження системи громадського здоров'я та ін. «Наша мета – максимально систематизувати досвід та надати технічну, методичну, фінансову допомогу Світовому банку та спрямувати її в ефективне русло розвитку системи охорони здоров'я», – відзначив в. о. міністра.

Сторони домовилися про подальший, більш щільний графік зустрічей з метою обговорення проблемних питань та спільних дій в рамках проекту, посилену роботу в регіонах, залучення представників Світового банку до складу робочих груп ключових напрямків реформ.

**У МОЗ сформовано робочу групу з питань затвердження єдиної методики розрахунку вартості надання медичних послуг**

Відповідний наказ № 538 від 08.06.2016 оприлюднений на офіційному сайті МОЗ України.

До складу робочої групи увійшли представники МОЗ, фахівці структурних підрозділів з питань охорони здоров'я деяких обласних установ, Київської міської державної адміністрації, а також низки державних підприємств. Очолює групу заступник міністра Роман Васишин.

Результатом діяльності групи стане опрацьована та затверджена наказом МОЗ України єдина методика розрахунку вартості медичних послуг, що дозволить закладам охорони здоров'я встановлювати економічно обґрунтовані тарифи, дотримуватися державної дисципліни цін та дасть можливість місцевим органам виконавчої влади проводити розрахунок вартості платних медичних послуг в єдиному порядку.

За інформацією прес-служби МОЗ України

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія наук України  
Національна академія медичних наук України  
Асоціація кардіологів України  
Асоціація дослідників України  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**XVII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС  
КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ**

**Інформаційне повідомлення № 1**

**21–23 вересня 2016 р., м. Київ**