

doi: 10.21518/1561-5936-2019-11-27-31

Краткое сообщение / Brief communication

Хронические заболевания вен – острая проблема современности

Роман Береговых, Юлия Прожерина, к.б.н., «Ремедиум»

Болезни системы кровообращения остаются значимой медико-социальной проблемой для населения Земли: их распространенность, особенности клинического течения и последствия во многом обуславливают снижение качества и продолжительности жизни человечества [1]. Особое место в данной группе патологий занимают хронические заболевания вен (ХЗВ), которыми все чаще становятся подвержены молодые люди. В связи с этим своевременная профилактика и эффективное лечение ХЗВ, особенно на ранних стадиях, представляются особенно важными.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, профилактика, лечение, флавоноиды, диосмин и гесперидин

Для цитирования: Береговых Р., Прожерина Ю. Хронические заболевания вен – острая проблема современности. *Ремедиум*. 2019;(11):27-31. doi: 10.21518/1561-5936-2019-11-27-31

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic vein diseases: a pressing issue of our time

Roman Beregovykh, Yuliya Prozherina, Cand. of Sci. (Bio.), *Remedium*.

Circulatory system diseases remain a challenging medical and social problem for the world's population: prevalence, clinical features and consequences of these diseases largely determine the decline in human life quality and expectancy [1]. Chronic venous diseases (CVD) take a special place in this group of pathologies to which young people are increasingly exposed. In this regard, timely prevention and effective treatment of CVD, especially at the early stages, are of prime importance.

Keywords: chronic vein diseases, prevention, treatment, flavonoids, diosmin and hesperidin

For citation: Beregovykh R., Prozherina Yu. Chronic vein diseases is a pressing issue of our time. *Remedium*. 2019;(11):27-31. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2019-11-27-31

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

НЕДООЦЕНЕННАЯ ОПАСНОСТЬ

Последнее десятилетие характеризуется массой эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, позволивших получить принципиально новые представления о структуре и частоте встречаемости ХЗВ нижних конечностей человека [2].

Несмотря на значительный прогресс в изучении данной патологии, ее реальная значимость, широка распространенности и опасность по-прежнему недооцениваются.

Оценки распространенности ХЗВ широко варьируют, отражая

различия в исследуемых популяциях, что связано как с социальными особенностями, такими как образ жизни, пищевые пристрастия, варианты трудовой деятельности, так и генетическими – пол, раса, преобладающая сопутствующая патология (например, патология соединительной ткани) [3].

Распространенность ХЗВ нижних конечностей в современном обществе, по данным имеющихся эпидемиологических исследований, приобретает глобальный характер. На сегодняшний день ХЗВ без преувеличения затрагивают все развитые

страны мира. Варикозной болезнью вен нижних конечностей, как основной разновидностью ХЗВ, страдает до 70% женского и до 50% мужского населения, в основном трудоспособного возраста. Российская статистика практически не отличается от зарубежной [4].

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

«ХЗВ развиваются как результат первичных и вторичных (посттромботических) патологических процессов, которые приводят к повреждению стенки вен и их клапанного аппарата.

При этом первичные формы составляют до 75% всех ХЗВ», – отмечает В.Ю. Богачев, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор [5].

Клинически симптомы ХЗВ проявляются от незначительной тяжести или дискомфорта в ногах, расширенных вен и отеков до фиброзного липодерматосклероза, связанного с рецидивирующим целлюлитом и хроническим изъязвлением. В целом проявления ХЗВ снижают качество жизни и общую трудоспособность пациента, а также могут стать причиной инвалидизации, что определяет социальную значимость данной проблемы [3].

Все многообразные симптомы и синдромы, встречающиеся у больных ХЗВ, в той или иной мере связаны с повышением венозного давления. Как правило, венозная гипертензия обусловлена рефлюксом крови вследствие клапанной недостаточности. Реже она может оказаться следствием окклюзии вен или нарушения нормальной работы мышечно-венозной помпы, например, в результате ожирения, иммобилизации или блока голеностопного сустава [6].

ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ – ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ

Патогенез заболеваний вен достаточно подробно изучен. В последнее время в качестве одного из основных звеньев данного процесса рассматривают дисфункцию эндотелия с нарушением функционирования сложной мозаичной системы NOS-NO. Поэтому актуальным являются поиск и применение флебопротекторов с доказанными плеiotропными эффектами, особенно обладающих эндотелиопротективной активностью.

При этом использование лекарственных препаратов является не только неотъемлемой частью

современных схем лечения, но и средством повышения толерантности венозной системы нижних конечностей к неблагоприятным факторам [7].

Задостаточно долгое время изучения проблемы ХЗВ накопилось огромное число публикаций, посвященных эффективности тех или иных флебопротекторов. Для лечения ХЗВ широко используют как системные флеботропные препараты, предназначенные для перорального применения и оказывающие влияние на патогенез болезни, так и местные формы (мази, гели, спреи), в состав которых входят гепарин, нестероидные противовоспалительные средства и флебопротекторы [8, 9].

По мнению В.Ю. Богачева, «основным показанием к применению флебопротекторов служит наличие веноспецифических симптомов (боль, тяжесть в ногах, дискомфорт, зуд, чувство жжения), хронического венозного отека, а также трофических нарушений кожи, включая венозные язвы» [5].

ВАЖНЫЕ ФЛАВОНОИДЫ

Флавоноидные соединения зарекомендовали себя как мощные антиоксиданты с комплексной фармакологической активностью, которая включает капилляроукрепляющее, противовоспалительное, антиаллергическое, спазмолитическое, анаболическое, антитромботическое, вентонизирующее, гипохолестеринемическое, антиатеросклеротическое, кардиостимулирующее, противоопухолевое, противовирусное, гепатозащитное и эндотелиопротекторное действие. При этом эндотелиопротекторное действие проявляется не только в прямом влиянии на эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов и продукцию оксида азота, но и в улучшении антитромбогенной, адгезивной функции эндотелия, снижении проницаемости сосудистой стенки [10]¹.

Таким образом, флебопротекторы на основе флавоноидной фракции играют важную роль в профилактике и лечении ХЗВ и их осложнений. Все

они успешно используются при ранних проявлениях ХЗВ. В то время как на более поздних стадиях, сопровождающихся отеком и трофическими нарушениями кожи, наиболее доказанную эффективность проявляет микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ). Это связано с тем, что для профилактики и лечения ХЗВ при варикозной болезни и посттромботической болезни необходимо воздействовать не только на отдельные их проявления (отеки, варикозные вены, трофические язвы и т.д.), но и системно, с учетом патогенеза заболевания. Именно такой подход к лечению включает использование МОФФ [11]. На сегодняшний день препараты на основе МОФФ являются единственными средствами с экспериментально доказанной эффективностью, подавляющими лейкоцитарно-эндотелиальную реакцию, защищающими венозные клапаны, а также нормализующими уровень простагландина (ПГ) E2. При этом необходимо отметить, что наибольшее количество исследований посвящено именно эффективности МОФФ для перорального применения, представленной под торговым названием Детралекс (французская фармацевтическая компания «Сервье») [7].

Как подчеркивает А. Николаидес, профессор хирургии в Университете Святого Георга в Лондоне / Школе медицины Университета Никосии (Кипр), «...для эффективного лечения хронической венозной недостаточности в ряде случаев необходим длительный, а иногда и пожизненный прием веноактивных препаратов». Вот почему так важны результаты международного исследования RELIEF, подтверждающие эффективность Детралекса при длительной терапии [12].

ДЕТРАЛЕКС – СОВРЕМЕННЫЙ ЛИДЕР РЫНКА

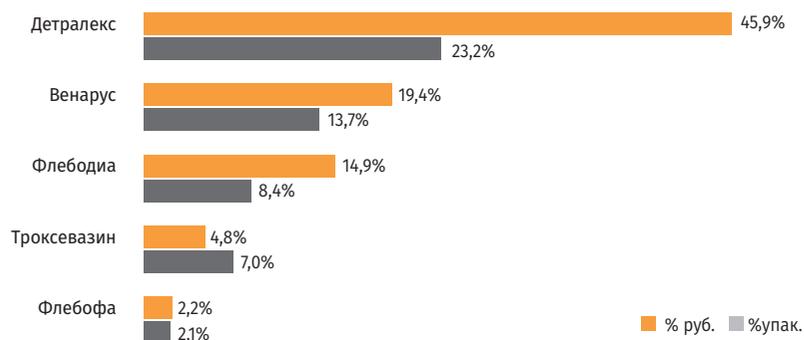
Согласно данным компании IQVIA, по итогам 9 мес. 2019 г. лидером аптечного рынка системных ангиопротекторов² неизменно остается

¹ Инструкция по медицинскому применению к препарату Детралекс®. РУ № ЛП – 003635.

² Учитывались объемы продаж препаратов ErhMRA COBC «Системные вазопротекторы»

РИСУНОК 1. Доли продаж топ-5 системных препаратов-венотоников по итогам 9 месяцев 2019 г.

FIGURE 1. Sales shares of the top 5 systemic venotonic drugs for the first 9 months of 2019



Источники: розничный аудит IQVIA

препарат Детралекс, содержащий в своем составе микронизированную очищенную фракцию флавоноидов, на 90% состоящую из диосмина и на 10% – из других флавоноидов в пересчете на гесперидин³. Объем его продаж за указанный период составил 5 млрд руб. в ценах конечного потребления (3,1 млн упаковок), а доля на рынке среди ближайших конкурентов – 45,9% в рублях и 23,2% в упаковках соответственно (рис. 1).

Лидерство препарата Детралекс на рынке неслучайно. Данный бренд отличает важное конкурентное

преимущество. Известно, что МОФФ (Детралекс) сочетает в себе все эффекты, необходимые для терапии ХЗВ: повышает сократительную способность венозных сосудов и коэффициент их эластичности, уменьшает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, сочетание нескольких флавоноидов, входящих в состав МОФФ улучшает лимфатический дренаж. В Российских клинических рекомендациях указано, что венопротекторы, в т.ч. МОФФ, повышают тонус периферических вен и лимфатических сосудов за счет влияния на норадреналин-зависимый механизм, а также благодаря специфическим

эффектам. МОФФ не изменяет электрогенные свойства мембраны гладкомышечных клеток венозной стенки и реализует свое контрактильное воздействие за счет миграции ионов кальция из внутриклеточного депо, что доказано в исследованиях на денервированном препарате.

Большое практическое значение имеют результаты исследований, подтверждающих выраженное положительное влияние МОФФ на состояние сосудистого эндотелия. Именно у препарата Детралекс по сравнению с другими ЛП этой группы ярко выражена способность ингибировать адгезию лейкоцитов к эндотелию и их миграцию через венозную стенку в паравазальные ткани [7]. Важным преимуществом Детралекса является микронизация – специальная технология, позволяющая действующему веществу всасываться значительно быстрее [8]. Согласно инструкции по медицинскому применению, оптимальной для терапии данного заболевания является дозировка 1000 мг.

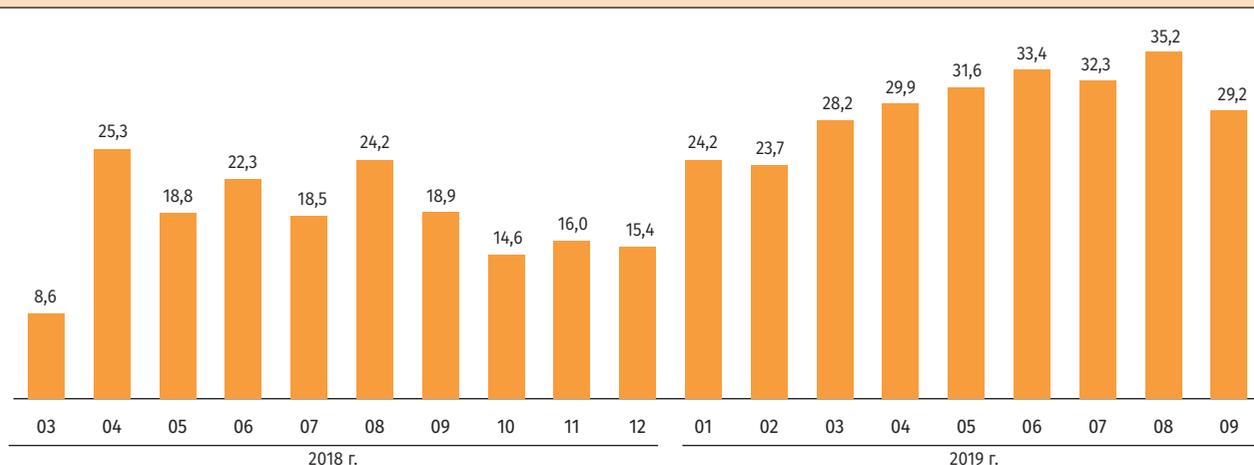
НОВИНКИ ОТ ЛИДЕРА

На протяжении многих лет препарат Детралекс выпускается в виде таблеток для приема внутрь с дозировкой 500 и 1000 мг. В 2018 г. на российский рынок вышла новинка от бренда Детралекс – первый и на сегодняшний день единственный

³ Инструкция по применению к препарату Детралекс.

РИСУНОК 2. Динамика продаж препарата Детралекс в форме суспензии для приема внутрь, млн руб.

FIGURE 2. Dynamics of Detralex sales in the form of oral suspension, mil. RUB



Источники: розничный аудит IQVIA

флеботропный препарат в форме суспензии для приема внутрь.

За сравнительно короткий период присутствия этой лекарственной формы препарата Детралекс на рынке отмечен существенный рост ее продаж. За первые 9 месяцев 2019 г. было продано 208 тыс. упаковок суспензии на сумму 267,9 млн руб. в ценах конечного потребления (рис. 2).

В марте 2018 г. на фармацевтическом рынке появилась другая новинка от бренда Детралекс – местное средство Детрагель®.

Как показывают данные опросов потребителей⁴, более 90% пациентов с симптомами ХЗВ используют местные препараты. Поэтому выход Детрагеля полностью соответствует текущим трендам в потреблении категории венотонизирующих средств.

Детрагель® не имеет аналогов на фармацевтическом рынке России⁵.

Детрагель® представляет собой инновационную по составу местную лекарственную форму, состоящую из трех компонентов: гепарина, эссенциальных фосфолипидов и эсцина [13]⁶.

Эссенциальные фосфолипиды являются одним из важнейших компонентов клеточных мембран, а также способны образовывать липосомы – трансдермальную транспортную форму для эсцина и гепарина. Терапевтический эффект Детрагеля в отношении широкого спектра нозологий: хронических заболеваний вен, гематом, включая послеоперационные, поверхностного тромбоза – обусловлен взаимопотенцирующим действием эсцина и гепарина, трансдермальная транспортировка которых осуществляется с помощью липосом из эссенциальных фосфолипидов [14, 15].

Помимо терапевтического действия, Детрагель® отличает также удобство применения, которое является одной из важных характеристик местных средств для пациентов. Детрагель® не оставляет липкой пленки и следов на коже и одежде [15].

Эти уникальные свойства Детрагеля позволили препарату за относительно небольшой период существования продемонстрировать динамичный рост (более 150%) и занять уже 3-ю позицию в классе местных препаратов для лечения ХЗВ⁹.

Стремительное развитие линейки Детралекс было отмечено победами в нескольких номинациях престижной фармацевтической премии «Платиновая унция»: Детралекс «Препарат года», Детрагель «Лонч года»⁸.

Детралекс – это линия средств для любого пациента с ХЗВ: Детралекс в таблетках, Детралекс суспензия и местное средство Детрагель®.

Поступила / Received 17.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2019

Принята в печать / Accepted 06.11.2019

⁴ Отчет исследовательской компании Ipsos. Трекинг здоровья марки. Волна 4, сентябрь 2019.

⁵ Согласно данным ГРПС от 16.10.2019.

⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Детрагель® ЛП-001044 от 03.08.2017 с учетом изменений.

⁷ Розничный аудит IQVIA, RUR, по состоянию на октябрь 2019 года на годовой основе в классе C05B «местные средства для лечения ХЗВ».

⁸ Платиновая Унция XXI. Ссылка: <https://uncia.ru/history/>. Дата доступа 05.12.2019.

⁹ Розничный аудит IQVIA, RUR, по состоянию на июль 2019 года на квартальной основе в классе C05B «местные средства для лечения ХЗВ».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13 (2):4–11. doi: 10.15829/1728–8800–2014–2–4–11.
- Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н., Ершов П.В. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4739/>.
- Кудькин М.Н. Возможности терапии симптомов хронических заболеваний вен нижних конечностей. *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019;(1-2):34–37. doi: 10.21518/1995–1477–2019–1–2–34–37.
- Беселов Б.А. Клинико-экономическая эффективность миниинвазивных методов лечения варикозной болезни нижних конечностей: дис. ... канд. мед. наук (In Russ.) Available at: <https://www.dissertat.com/content/kliniko-ekonomicheskaya-effektivnost-miniinvazivnykh-metodov-lecheniya-varikoznoi-bolezni-ni>.
- Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен как проблема пациентов молодого возраста. *Медицинский Совет*. 2015;(4):62–66. doi: 10.21518/2079–701X–2015–4–62–66.
- Jeanneret C., Jager K.A., Zaugg C.E., Hoffmann U. Venous reflux and venous distensibility in varicose and healthy veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34 (2):232–242. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.03.018.
- Воронков А.В., Гамзелива О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен. *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019;(1-2):27–33. doi: 10.21518/1995–1477–2019–1–2–27–33.
- Garner R.C., Garner J.V., Gregory S., Whattam M., Calam A. Comparison of the absorption of micronized (daflon 500mg) and non micronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002;91 (1):32–40. doi: 10.1002/jps.1168.
- Порембская О.Я., Косенко И.М. Фармакотерапия при хронических заболеваниях вен – как рационально выбрать флеботропный препарат? *Флебология*. 2018;(3):123–132. doi: 10.17116/flebo2018123123.
- Silambarasan T., Raja B. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2012;679 (1-3):81–89. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.040.
- Allaert F.A. Metaanalysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol*. 2012;31 (4):310–315. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2012N04A0310>.
- Богачев В.Ю. Обзор Материалов Международного Флебологического Конгресса (Сан-Диего, США, 27–31 августа, 2003 год). *Ангиология и Сосудистая хирургия*. 2004;10

(2):54–59. Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2004/2/8.htm>.

13. Савельева М.И., Сычев Д.А. Возможности трансдермальных систем доставки лекарственных средств, применяемых при хронических заболеваниях вен. *Флебология*. 2018;12 (1):40–49. doi: 10.17116/flebo201812140–49.

14. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Современная терапия хронических заболеваний вен нижних конечностей: в фокусе – трансдермальные флеботропные препараты. *РМЖ*. 2018;6 (II):61–65. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/>

angiologiya/Sovremennaya_terapiya_hronicheskikh_zabolevaniy_ven_nighnih_konechnostey_v_fokuse_transdermalnyye_flebotropnye_preparaty/#.

15. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю., Лобанов В.Н. Местные препараты в лечении и снижении частоты развития нежелательных реакций после склеротерапии ретикулярных вен и телеангиэктазов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25 (4):102–107. Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org/en/magazine/2019/4/10.htm>.

REFERENCES

1. Boitsov S.A., Samorodskaya I.V. Mortality and lost years of life as a result of cardiovascular premature deaths. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):4–11. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2014–2–4–11.

2. Bogachev V.Yu., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Ershov P.V. Chronic venous diseases of the lower limbs: a modern view of pathogenesis, treatment and prevention. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4739/>

3. Kudykin M.N. Possibilities of treatment of symptoms of chronic diseases of lower limbs veins. *Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery*. 2019;(1-2):34–37. (In Russ.) doi: 10.21518/1995–1477–2019–1–2–34–37.

4. Veselov B.A. Clinical and economic efficiency of minimally invasive techniques in the treatment of varicose veins of lower extremities. Cand. of Sci. diss. (In Russ.) Available at: <https://www.dissercat.com/content/kliniko-ekonomicheskaya-effektivnost-miniinvazivnykh-metodov-lecheniya-varikoznoi-bolezni-ni>.

5. Bogachev V.Y. Chronic venous disease as a problem in young patients. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(4):62–66. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X–2015–4–62–66.

6. Jeanneret C, Jager K.A., Zaugg C.E., Hoffmann U. Venous reflux and venous distensibility in varicose and healthy veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34(2):232–242. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.03.018.

7. Voronkov A.V., Gamzeleva O.Y. Review of modern phlebotropic preparations based on flavonoids as perspective endothelioprotectors in the treatment of chronic diseases of the veins. *Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery*. 2019;(1-2):27–33. (In Russ.) doi: 10.21518/1995–1477–2019–1–2–27–33.

8. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S., Whattam M., Calam A. Comparison of the absorption of micronized (daflon 500mg) and non micronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and

liquid scintillation counting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002;91(1):32–40. doi: 10.1002/jps.1168.

9. Porembskaya O.Ya., Kosenko I.M. Pharmacotherapy of Chronic Venous Disease – How to Choose Appropriate Venoactive Drug? *Flebologiya*. 2018;(3):123–132. (In Russ.) doi: 10.17116/flebo2018123123.

10. Silambarasan T., Raja B. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2012;679(1-3):81–89. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.040.

11. Allaert F.A. Metaanalysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol*. 2012;31(4):310–315. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2012N04A0310>.

12. Bogachev V.Yu. The review of materials of the international phlebologic congress (San Diego, USA August 27–31, 2003). *Angiology and Vascular Surgery*. 2004;10(2):54–59. (In Russ.) Available at: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2004/2/8.htm>.

13. Savel'eva MI, Sychev DA. Potential of the Transdermal Drug Delivery Systems for the Topical Treatment of Chronic Venous Diseases. *Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2018;12(1):40–49. (In Russ.) doi: 10.17116/flebo201812140–49.

14. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Modern therapy of chronic venous diseases of the lower limbs: focus on transdermal phlebotropic drugs. *RMJ = Russian Medical Journal*. 2018;6(II):61–65. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/angiologiya/Sovremennaya_terapiya_hronicheskikh_zabolevaniy_ven_nighnih_konechnostey_v_fokuse_transdermalnyye_flebotropnye_preparaty/#.

15. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu., Lobanov V.N. Local drugs in treating and decreasing the incidence of adverse reactions after sclerotherapy of telangiectasia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(4):102–107. (In Russ.) Available at: <http://www.angiolsurgery.org/en/magazine/2019/4/10.htm>.



кроме того...

«Фармстандарт» получает права на препарат для лечения гепатита С

Компании «Фармстандарт» и Bristol-MyersSquibb (BMS) подписали соглашение о передаче российскому фармпроизводителю прав

на производство, продажу и дистрибуцию на территории России и ЕАЭС лекарственного препарата Даклинза (даклатасвир). Согласно сообщению пресс-службы «Фармстандарта», российской компании будут переданы регистрационное удостоверение на Даклинзу и права на интеллектуальную собственность с возможностью

использовать товарный знак «Даклинза» и логотип BMS в течение ограниченного периода времени. Даклинза (даклатасвир) – препарат, представляющий собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С. Лекарство предназначено для применения в составе комплексной терапии у взрослых пациентов.

Завершение трансфера технологий производства даклатасвира ожидается в 2021 г. Затем начнется выпуск препарата на площадке ОАО «Фармстандарт-Лексредства» под новым торговым наименованием. До этого момента «Фармстандарт» будет поставлять на российский рынок препарат Даклинза, произведенный BMS.