

# Хронічна венозна недостатність в практиці лікаря-інтерніста

М.В. ОЛІЙНИК, к. мед. н., доцент

/Національна медична академія після-  
дипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

## Резюме

### Хроническая венозная недостаточность в практике врача-интерниста

М.В. Олейник

Основой лечения хронической венозной недостаточности (ХВН) является максимальная коррекция ее факторов риска – модификация способа жизни, физические упражнения, снижение массы тела, ношение обуви с соответствующими ортопедическими характеристиками и т.д. Второй опорный компонент терапии ХВН – эластическая компрессия. Третьим компонентом является применение современных флеботропных препаратов (венотоники, флебопротекторы) в качестве базисной терапии. Сочетание антикоагулянтного, антисклеротического, антиоксидантного и гипогликемического эффектов делают Эскузан уникальным препаратом-флеботоником выбора для пациентов с избыточной массой тела, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** хроническая венозная недостаточность, эластическая компрессия, флеботропные препараты

## Summary

### Chronic Venous Insufficiency in Therapeutic Practice

M.V. Olejnik

The treatment of chronic venous insufficiency (CVI) is directly connected with risk factor correction, which includes the lifestyle modification, physical exercises, body weight reduction, and the use of special orthopedic shoes. The elastic compression is another basic component of CVI treatment. The third important component of CVI treatment is application of up-to-date phlebotropic drugs (such as venotonics and phlebotroptors) as the basic therapy method. The combination of anticoagulative, antisclerotic, antioxidant and hypoglycemic effects of Aescusan makes it the unique drug of choice for patients with excessive body mass, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, and arterial hypertension.

**Key words:** chronic venous insufficiency, elastic compression, phlebotropic drugs

Хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок (ХВННК) є одним із найбільш поширених захворювань сучасності. За даними літератури поширеність ХВННК коливається від 10 до 30%, а якщо врахувати низький рівень діагностики цього стану, особливо на рівні початкових проявів, кількість таких пацієнтів, напевне, буде ще вищою. Цей синдром має різноманітні причини виникнення і досить неспецифічну симптоматику на початку свого розвитку, – адже кому незнайома втома та біль у ногах під кінець робочого дня. Ці симптоми вважаються «нормою» насамперед серед самих пацієнтів. Недостатньо орієнтовані на профілактику та лікування цієї патології і лікарі-інтерністи, оскільки традиційно хронічна венозна недостатність (ХВН) вважається парафією вузьких спеціалістів. Поглиблює гіподіагностику також стереотип, що провідною ознакою захворювання є, перш за все, очевидне варикозне розширення поверхневих вен нижніх кінцівок, і за відсутності цієї ознаки діагноз ХВННК вважається неправомірним. Слід зазначити, що на теперішній час загальноновизнано, що венозна гіпертензія ще за відсутності розширення поверхневих вен може маніфестувати підвищеною втомлюваністю ніг, їх пастозністю, застійними дерматитами, явищами гіперпігментації шкіри, відчуттям важкості у нижніх кінцівках.

ХВННК зумовлена порушенням венозного відтоку в ортостазі. В основі її лежить гіпертензійний синдром у системі порожнистих вен, зумовлений нездатністю венозної системи забезпечувати нормальний адекватний відтік крові, оптимальний стан мікроциркуляції і клітинного метаболізму в дренажних тканинах і органах. Надана природному перебігу венозна гіпертензія (ВГ) зазвичай прогресує, поступово знижуючи якість життя пацієнта та інвалідизуючи його.

Основною причиною ВГ є обструкція венозного кровотоку, при якій гіпертензія носить периферичний характер і виявляється головним чином до периферії від місця обструкції (обструктивна венозна гіпертензія). Після усунення обструкції цей вигляд гіпертензії зазвичай зникає або вона стає менш вираженою. Другою частою причиною ВГ є збільшення об'єму циркулюючої крові внаслідок її депонування у венозному басейні або артеріовенозних комунікаціях, різних портокавальних природних і артіфіціальних шунтах (перевантажувальна венозна гіпертензія). Цей вид гіпертензії з часом поширюється на всю кавальну систему, що супроводжується порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки і може бути причиною загибелі хворого внаслідок правошлуночкової серцевої недостатності.

В етіологічному і патогенетичному розвитку ХВННК бере участь безліч чинників (порушення співвідношення морфологічних структур венозної стінки, гормональні зміни, гемодинамічні порушення, а також взаємодії біологічно активних речовин і клітинних елементів в системі «венозна стінка – кров»). Теорія гемодинамічних порушень ґрунтується на негативному впливі гідростатичного тиску на стінку вени в положенні хворого стоячи і при дії всіх чинників, що призводять до підвищення внутрішньочеревного тиску та утруднюють венозний відтік з басейну нижньої порожнистої вени – НГВ (вагітність, пухлини малого тазу, тривала робота стоячи, важка фізична робота, хронічний коліт тощо). Безперечним є вплив вродженої або набутої клапанної недостатності на клінічну картину ХВННК. Велике значення для розвитку варикозної хвороби має слабкість еластичних і м'язових волокон венозної стінки, а також загальний фізичний розвиток, від якого залежить ефективність роботи м'язово-венозного насоса нижніх кінцівок.

Особливе значення у профілактиці та лікуванні ХВН набуває вплив на фактори ризику, які в тій чи іншій мірі беруть участь у розвитку патологічних змін. Найбільш відомими з них є такі.

**Генетична схильність.** Спадково передаються структурно-морфологічні особливості венозної стінки і клапанного апарату судин: порушення співвідношень колагену й еластину в структурі стінки вени, недостатня оснащеність вен клапанами або їх природжена анатомічна неповноцінність, що зумовлює можливість їх патологічного розширення. Варикозне розширення вен у жінок зустрічаються удвічі частіше, ніж у чоловіків.

**Особливості професійної діяльності.** Всі статичні навантаження (тривале стояння, сидіння) створюють передумови для застою венозної крові. До груп ризику входять люди, яким на роботі доводиться постійно сидіти (наприклад, співробітники офісів, водії) або стояти (викладачі, перукарі, лікарі-хірурги). У літніх пацієнтів або у молодих людей, що багато годин проводять перед монітором комп'ютера, виникає так званий симптом «ніжки стільця». При цьому відмічається збільшення обводу гомілки – ознака перевантаження венозної системи. У фахівців, які через свою професійну діяльність постійно знаходяться в роз'їздах, від довгого сидіння в літаку або машині може розвинути «синдром тривалих подорожей». Шкідливо сидіти «нога на ногу», оскільки при цьому перетискаються вени.

**Малорухливий спосіб життя** призводить до поступового ослаблення м'язів, що підтримують вени, і зниження венозного тону. Під дією ж працюючих м'язів запускається ряд механізмів, що сприяють венозному відтоку.

**Надмірна маса тіла** – серйозне випробування на міцність для венозної системи. Збільшення маси тіла на 20% підвищує ризик розвитку ХВННК у 5 разів.

**Зміни при вагітності** перешкоджають нормальному функціонуванню венозної системи за рахунок підвищення маси тіла; через значне збільшення об'єму циркулюючої крові, велика частина якої знаходиться у венах; внаслідок тиску плода на НГВ, що збирає кров від нижніх кінцівок.

Для венозної системи шкідливі **перевантаження, пов'язані з підвищенням внутрішньочеревного тиску**, тому хронічні захворювання, що супроводжуються тяжким кашлем або хронічними запорами, також є факторами ризику розвитку ХВННК.



П.Р. МОЗ України №УА/0217/01/01

# краплі Ескузан

*Нова сторінка  
в житті ваших ніг*

- Хронічна венозна недостатність
- набряки й судоми в литкових м'язах
- Варикозне розширення вен
- Біль і відчуття важкості в ногах
- Застійні стани
- Геморой

**Вікове зниження еластичності стінок судин** також має значення для виникнення порушень венозної гемодинаміки.

Аналіз чинників ризику дозволяє певною мірою прогнозувати вірогідність розвитку ХВН. Ризик ХВН зростає:

- на 70–80% при важкій фізичній праці, при роботі в положенні стоячи або сидячи;
- в 2 рази після травм кінцівок, при хронічних запорах;
- в 4,5 разу у чоловіків за наявності варикозної хвороби у батька;
- в 3,5 разу у жінок при тривалій гормонотерапії;
- на 40% при одній вагітності в анамнезі;
- в 2,6 разу після трьох вагітностей.

Наявність навіть одного чинника ризику підвищує вірогідність захворювання на 25–30%. Поєднання кількох чинників збільшує ризик ХВН в 3–4 рази.

Клінічні прояви ХВН визначаються стадією та мірою її розвитку. На початкових етапах з'являються так звані судинні «зірочки» або «сіточки». Це можуть бути телеангіоектазії (внутрішньошкірні вени діаметром не більше 0,5 мм) або ретикулярний варикоз (підшкірні вени діаметром 0,6–2 мм) (рис. 1). Інколи зовнішні ознаки захворювання виникають раніше, ніж неприємні або хворобливі симптоми: підвищена стомлюваність, відчуття важкості у ногах в кінці робочого дня, локальний біль, печія, відчуття «повзання мурашок» у гомілці.

У разі, якщо внутрішні резерви кровоносної системи вичерпані, з'являється періодичний біль у ділянці нижньої кінцівки, невеликі набряки або пастозність в ділянці гомілковостопних суглобів, що, з'являючись до вечора, зникають протягом нічного відпочинку. Вираженість цих явищ залежить від величини статичного навантаження на ноги. Якщо не розпочати лікування, з'являються постійне відчуття важкості в ногах, швидка стомлюваність, біль, трофічні зміни шкірного покриву. У горизонтальному положенні, особливо під час сну, інколи виникають судоми в литкових м'язах, що супроводжуються короточасним гострим болем. Часто больовий синдром супроводжується локальними больовими відчуттями у венозних вузлах, рідше – парестезіями. Пацієнти скаржаться на болісне шкірне свербіння, що з'являється вечорами.



**Рис. 1.** Ретикулярний варикоз та телеангіоектазії в підколінній ділянці

Найчастішою скаргою є відчуття важкості в ногах. На другому місці по частоті – біль у ногах. Описуючи симптоми, хворі використовують різні терміни: «відчуття розпирання гомілок», «втомлені» ноги, ноги «гудуть», «ниють». Для хворих з ХВН характерний зв'язок цих скарг з ураженою кінцівкою, виникнення в другій половині дня, досягнення максимуму до вечора і повне зникнення після нічного відпочинку.

Біль, важкість у ногах, стомлюваність литкових м'язів і нічні судоми в литкових м'язах відносять до суб'єктивних симптомів ХВН.

Наступна по частоті скарга – набряки гомілки в кінці дня – відносяться до об'єктивних симптомів захворювання і є ранньою ознакою його декомпенсації.

Для набряків при ХВН характерна поява в кінці дня («вечірні набряки»), ізольований характер (виявляються на нижніх кінцівках). Набряки спостерігаються більше ніж у третини пацієнтів. Постійні набряки зустрічаються значно рідше (8%), але їх поява свідчить про тяжку декомпенсацію венозного і лімфатичного відтоку.

У всіх випадках при набряках потрібно з'ясувати їх причину. Якщо набрякає одна нога, переважно наприкінці дня, набряк носить мало- або безболісний характер, насамперед потрібно запідозрити патологію вен.

Найчастіше доводиться проводити диференціальний діагноз з серцевими набряками, для яких характерним є завжди двобічне ураження, поява набряків у будь-який час доби, локалізація їх залежить від положення тіла хворого, це можуть бути не тільки нижні кінцівки, але й ділянка крижів при положенні лежачи. Характерні також інші ознаки серцевої патології.

Не можна забувати, що серцева недостатність відіграє помітну роль у пацієнтів літнього і старечого віку і може супроводжувати ХВН, бути однією з патогенетичних складових.

Для немолодих жінок часто проблемою є лімфедема, що характеризується на початкових стадіях появою набряку в другій половині дня в нижній третині гомілки і на стопі, на пізніх стадіях – постійним характером, охоплюючи стопу, гомілку і стегно. При натисненні на ділянку набряку залишається чіткий слід від пальця. Одним із найбільш яскравих симптомів є характерний подушкоподібний набряк тилу стопи і пальців з розвитком патогномнічного для лімфедери симптому Стеммера (неможливість зібрати складку шкіри на тильному боці 2-го пальця стопи). Для лімфедери не характерні варикозне розширення вен і трофічні розлади.

Набряк при кістково-суглобовій патології (остеоартрити) має локальний характер, з'являється тільки в ділянці ураженого суглоба в гострий період і проходить після курсу протизапальної терапії.

Набряки ніг часто супроводжують ожиріння. З одного боку, вони викликані здавленням судин жировою тканиною, з іншої – відсутністю м'язових скорочень через малорухомий спосіб життя. Набряки ніг можуть виникати при тривалій нерухомості, наприклад – при тривалому сидінні в кріслі, що часто спостерігається серед літніх осіб, а також при здавленні ніг панчохами або гольфом з тугою гумкою.

Ця стадія характеризується вираженим розширенням вен і глобальним порушенням венозної гемодинаміки, коли в судинах ніг депонується велика кількість крові, що може призвести навіть до різкого зниження артеріального тиску і непритомного стану. При цьому самі вени у вертикальному положенні напружені, їх



стілки мають тугоеластичну консистенцію, інколи склерозовані й тісно спаяні зі шкірою.

По ходу розширених вен з'являється і прогресує гіперпігментація шкіри, а також виражений ціаноз або окремі плями синюшно-багрового кольору, зумовлені численними дрібними крововиливами. Розвивається асептичний целюліт з подальшим склерозом і ущільненням підшкірної жирової клітковини, шкіра стає нерухомою, сухою і шорсткою.

Постійний застій крові в дистальних відділах кінцівок, різке підвищення тиску у венозній системі, склеротичні зміни підшкірної клітковини, порушення капілярного кровообігу призводять до появи трофічних розладів. Особливо часто вони розвиваються в нижній третині гомілки, оскільки підшкірна капілярна мережа в цій ділянці слабо розвинена, а висота стовпа крові, що давить на неї, велика, що визначає несприятливі умови кровообігу. Вогнища атрофії шкіри, гемосидерозу (відкладення пігменту гемосидерину – продукту позаеритроцитарного розпаду гемоглобіну), дерматосклерозу мають тенденцію до поширення і можуть циркулярно охоплювати дистальну третину гомілки. Надалі розвивається суха або мокнуча екзема, на фоні якої зазвичай формуються трофічні виразки гомілки.



**Рис. 2.** Трофічні зміни шкіри при ХВН: гіперпігментація, ціаноз, склероз та ущільнення шкіри нижньої третини гомілки

Завданням консервативної терапії ХВН є не тільки усунення її основних симптомів (набряки, судоми тощо – рис. 2), а також її профілактика і запобігання розвитку ускладнень цього захворювання. Таким чином, важливим є своєчасне (раннє) лікування синдрому ХВН, що має базуватися на системному підході. Володіти принципами консервативної терапії ХВН повинен лікар будь-якої спеціальності, причому керуватися в своїх рішеннях слід критеріями доказової медицини.

Основою лікування ХВН незалежно від генезу і стадії захворювання, безперечно, є максимальна корекція її факторів ризику – модифікація способу життя, фізичні вправи, зниження маси тіла, носіння взуття з відповідними ортопедичними характеристиками та ін.

Другим опорним компонентом терапії ХВН є еластична компресія. Клінічна ефективність цього методу підтверджена на найвищих рівнях доказової медицини багатьма великими рандомізованими плацебо-контрольованими дослідженнями і є, так би мовити, еталонною. Її показано призначати вже при мінімальних проявах порушення венозного відтоку («судинні зірочки», стомлюваність кінцівок наприкінці дня).

Основні механізми, що визначають терапевтичний ефект еластичної компресії:

**Таблиця.** Вибір класу компресійного виробу

Клінічна ситуація	Компресійний клас
Ретикулярний варикоз і телеангіоектазії, синдром «важких ніг»	I (18–21 мм рт.ст.)
Варикозна хвороба без трофічних порушень	II (23–32 мм рт.ст.)
Флеботатія	II (23–32 мм рт.ст.)
Посттромбофлебітична хвороба, лімфовенозна недостатність, трофічні порушення шкіри гомілки	III (34–46 мм рт.ст.)
Вроджені аномалії венозної системи, вторинна лімфедема	IV (>49,0 мм рт.ст.)

- зниження патологічної венозної «ємкості» нижніх кінцівок, зумовлене компресією міжм'язових язвочок венозних переплетень і перфорантних вен;
- поліпшення функціональної здатності відносно недостатнього клапанного апарату у зв'язку зі зменшенням діаметра вени, внаслідок чого зростає швидкість кровотоку;
- зростання зворотного всмоктування тканинної рідини у венозному коліні капіляра і зниження фільтрації – в артеріальному за рахунок підвищення тканинного тиску;
- збільшення фібринолітичної активності крові за рахунок більш інтенсивного синтезу тканинного активатора плазміногену, що вкрай важливо для попередження тромботичних ускладнень ХВН.

Сучасний медичний компресійний трикотаж створюють за технологією, що забезпечує фізіологічний розподіл тиску, – максимальне на рівні щиколоток, що поступово зменшується в проксимальном напрямі. Залежно від міри компресії еластичний медичний трикотаж розподіляють на профілактичний (тиск на рівні щиколоток нижче 18 мм рт.ст.), призначений для попередження венозної недостатності у групах ризику і лікувальний (тиск на рівні щиколоток вище 18 мм рт.ст.), який підбирають з урахуванням форми і тяжкості ХВН (таблиця). У наш час весь медичний компресійний трикотаж випускається відповідно до Єдиного європейського стандарту – GZG/RAL, прийнятого в 2000 році. Медичний трикотаж необхідно вдягати вранці. Припинення носіння трикотажу має бути пов'язане з припиненням ортостатичних навантажень, яке відбувається зазвичай в другій половині дня і ввечері.

Еластичні бинти, які також використовують для компресійного лікування, залежно від міри розтяжності поділяють на три класи: короткий (подовження бинта в процесі бинтування не більше 70% від початкової довжини), середній (діапазон збільшення початкової довжини при розтягуванні в межах 70–140%) і довгий (більше 140% розтягування). При накладенні еластичного бинта необхідно дотримуватися певних правил:

- еластичне бинтування проводять при тильному вигині стопи під кутом 90 градусів для попередження утворення складок бинта в ділянці щиколоток;
- перший тур бинта накладають біля основи проксимальних суглобів пальців стопи, подальші тури охоплюють у вигляді «гамачка» п'яту;
- рулон бинта розкручують назовні в безпосередній близькості від шкіри;

- компресійний биндаж має відповідати формі кінцівки, для чого тури бинта на гомілці і стегні повинні йти у висхідному та низхідному напрямках (у вигляді «вісімки») змінно, що забезпечує його надійну фіксацію;
- кожен тур бинта повинен перекривати попередній на 50–70%;
- необхідно моделювати кінцевий профіль кінцівки за допомогою латексних подушечок, які заповнюють підколінну і підщиколоткову ямки;
- верхній рівень компресійного биндажа, по можливості, має бути на 8–10 см проксимальніше від зони клапанної недостатності.

На жаль, при всій простоті й ефективності цього методу профілактики і лікування він не часто зустрічає підтримку серед пацієнтів, особливо на ранніх стадіях розвитку ХВН, тобто саме тоді, коли його профілактичний ефект може виявитися найяскравіше. Адже використання еластичних засобів все ж таки негативно впливає на якість життя пацієнтів, розклад їх дня, комфорт та емоційний стан, а, наприклад, літня спека практично унеможливує його застосування.

Третім «китом» лікування ХВН є застосування сучасних флеботропних препаратів (венотоники, флебопротектори) як базисної терапії. Це чимала група фармакологічних засобів, як правило – натурального походження, що мають здатність збільшувати венозний відтік із нижніх кінцівок. Цей ефект флеботропних препаратів досягається шляхом сумарної дії на різні ланки мікроциркуляторного русла, а у багатьох із них – прямою дією на тонус венозної стінки. Безумовно, флеботонічну дію слід визнати основним ефектом флебопротективних препаратів. Проте всі вони мають полівалентний механізм дії: стимулюють лімфовідтік, мають протизапальну, антиоксидантну активність, покращують гемореологію, стабілізують ендотелій. Саме ця особливість, що дозволяє впливати на основні ланки патогенезу ХВН, об'єднала багато препаратів у групу флебопротекторів і зробила їх базовими в консервативному лікуванні пацієнтів із ХВННК.

Коли слід призначати флеботропні препарати? Наявність симптомів ХВННК уже є показанням до застосування флебопротекторів. Безумовним показанням до застосування флебопротекторів є так звані функціональні (ортостатичні і гормонпродуковані) флебопатії. У цих випадках зміна способу життя з виключенням продукуючого чинника, прийом флеботоніків та еластична компресія зумовлюють виражений позитивний ефект. З іншого боку, не слід призначати ці дуже популярні засоби як у вигляді топічних, так і пероральних форм при ознаках тромбофлебіту, що є дуже поширеною і стереотипною помилкою лікарів. Венозна стінка при гострому тромботичному процесі малосприйнятлива до флеботонічної дії, а її реалізація лише погіршить гостро виниклі порушення відтоку крові. Надалі в разі розвитку посттромботичної хвороби, коли процеси посттромботичної оклюзії та реканалізації в різних венозних сегментах урівноважаться, коли сформуються патологічні венозні рефлюкси крові і, отже, виникне той чи інший ступінь ХВН, показання до призначення венотоніків слід вважати виправданими.

І нарешті, використання флебопротективних препаратів показане при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок – захворюванні, що є найбільш частою причиною розвитку ХВН.

Флеботоніки призначаються короткими (1–1,5 міс) курсами, інтервал між курсами фармакотерапії становить в середньому 3–4 тижні. Хворим із декомпенсацією відтоку крові, достовірною ознакою якої є поява набряків, флеботоніки призначають більш тривалими курсами (2–2,5 міс). Часовий інтервал між курсами не повинен перевищувати 1 місяць. Призначення ж діуретиків з метою боротьби з набряковим синдромом є також досить частою помилкою практичних лікарів (особливо враховуючи небажаний вплив діуретиків на реологію крові). В цьому випадку, навпаки, необхідним і доцільним є призначення саме венотоніків, і саме цей підхід є виправданим і підтвердженим доказами.

Складне і важливе питання, яке постає перед кожним клініцистом, – який саме препарат обрати? Чотири групи препаратів, що позиціонуються як венотоніки, включаючи кумарини ( $\alpha$ -бензопірони), флавоноїди ( $\gamma$ -бензопірони – гесперидин, діосмін, рутин, ескулін), сапоніни (есцин, екстракти кінського каштана, гінко білоба) та венотоніки синтетичного походження або комбіновані препарати (кальцію добезілат, трибеназон, нафтазон, бензарон). Безумовно, слід враховувати наявність і якість доказової бази кожного препарату. Великими рандомізованими клінічними дослідженнями була підтверджена клінічна ефективність порівняно з плацебо лише деяких препаратів із надзвичайно широкого переліку венотоніків – це препарати, що містять мікронізовані фракції флавоноїдів гесперидину та діосміну (Детралекс, Дафлон), комбінації кумарину та флавоноїда троксерутину (Венорутон). Дуже переконливу доказову базу мають препарати кінського каштана (Ескузан) – декілька послідовно виконаних Кокранівських систематичних оглядів (2002, 2004, 2006) роблять висновки щодо їх ефективності та безпечності і навіть вказують на висновки рандомізованих клінічних досліджень про можливість використання препаратів есцину в якості альтернативного лікування щодо «еталонної» еластичної компресії при початкових стадіях ХВН, оскільки ефективність методик виявилася подібною. В ряді досліджень із меншим ступенем доказовості була показана клінічна ефективність комбінованих флеботропних препаратів Гінкор-форт та Цикло-3 форт. З іншого боку, накопичений досвід порівняння клінічної ефективності щодо купірування симптомів ХВННК різних препаратів-венотоніків з різних фармакологічних груп поки що не дозволяє з певністю визначити препарат вибору – подібні дослідження поки що нечисленні, охоплення препаратів для порівняння обмежене, і у висновках єдиного присвяченого цьому питанню систематичного Кокранівського огляду наголошується, що клінічна ефективність флеботоніків різних груп є подібною і питання її уточнення потребує подальших досліджень [7, 10, 14].

Таким чином, обираючи препарат-флеботонік з доведеною клінічною ефективністю, слід згадати дійсно видатну фразу М. Мудрова: «Лікуй не хворобу, а хворого» і, керуючись клінічною ситуацією, використовувати весь спектр потенційних можливостей того чи іншого препарату. Під цим кутом зору дійсно унікальні властивості має «класичний» флеботонік – препарат Ескузан, що містить екстракт кінського каштана та тіамін (вітамін В<sub>1</sub>). Цей препарат має як власне судинотропні ефекти, що забезпечують системний вплив практично на всі ланки патогенезу ХВН, так і сприятливі полівалентні метаболічні властивості, які додатково

можна враховувати при корекції факторів ризику як власне ХВН, так і багатьох інших захворювань.

Для лікування захворювань кровообігу кінський каштан використовується вже декілька сторіч, так би мовити, «випробуваний часом». Його виражені протизапальні, протинабрякові, венотонізуючі та капілярозміцнюючі властивості ретельно вивчені як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях на різних стадіях венозної недостатності.

Фармакологічна активність плодів каштана кінського пов'язана з наявністю кумаринового глікозиду ескуліну (ескулозиду), його аглікону ескулетину (есцинолу), оксикумаринового глікозиду фраксину та його аглікону фраксетину, а також тритерпенового сапонінового глікозиду есцину (вміст до 13%), найбільш біологічно активним компонентом якого є  $\beta$ -есцин, та інших сапонінових глікозидів. Крім того, у плодах каштана кінського містяться флавоноїдні глікозиди (кверцитрин, ізокверцитрин, кверцетин, кемпферол).

Опорним елементом фармакологічної дії есцину є його прямиї венотонізуючий ефект. При дослідженні нормальних і трохи розширених вен із недостатністю клапанів отриманий ефект становив 70–71% від максимально можливого скорочення і 43% – від скорочення, зумовленого норадреналіном. Проте вени, глибоко уражені варикозною хворобою, реагували на есцин слабкіше – венотонізуючий ефект становив лише 10% від максимально можливого (F. Brunner et al., 2001). Наведені результати підтверджують велику терапевтичну ефективність есцину на ранніх стадіях варикозної хвороби. Щодо максимального ефекту есцин перевершив ацетилхолін і вазопресин та дорівнював за активністю серотоніну та дигідроерготаміну, проте афінність венозної стінки до есцину була меншою порівняно з перерахованими венотоніками.

Крім цього, терапевтичний ефект есцину при ХВН забезпечують його протизапальна та ендотелістабілізуюча активність. У виникненні варикозного розширення вен важливе значення відіграє не лише венозний стаз, але й активація ендотеліоцитів в умовах гіпоксії. Есцин гальмує дві важливі події, які є передумовами активації ендотеліоцитів при гіпоксії. Він протидіє зменшенню вмісту в ендотеліоцитах аденозинтрифосфату (АТФ) і подальшої активації фосфоліпази А2 – ферменту, що забезпечує вивільнення із клітинних мембран попередника фактора активації тромбоцитів (ФАТ) і арахідонової кислоти, попередника модуляторів запалення – лейкотрієнів і простагландинів. За допомоги скануючої електронної мікроскопії продемонстровано пригнічення адгезії нейтрофілів і нейтрофілоподібних клітин лінії HL60 до венозної стінки у присутності есцину. Пригнічення активації гіпоксії ендотеліоцитів венозної стінки виявлялося при концентрації есцину 100 нг/мл і досягало максимуму при концентрації 750 нг/мл [4]. При цьому в системі зменшувалася продукція аніонів супероксиду і лейкотрієну В4 (С. Bougelet et al., 1998). Антирадикальні властивості есцину підтверджені й іншими дослідниками – він дозозалежно пригнічував ферментативне і неферментативне перекисне окислення ліпідів *in vitro* (ЄС 5–500 мкг/мл) (M. Guillaume, F. Padioleau, 1994). Таким чином, есцин пригнічує індуковану гіпоксією активацію ендотеліоцитів, яка зумовлює посилення адгезії нейтрофілів, а їх медіатори і протеази сприяють руйнуванню міжклітинного матрик-

су і викликають пошкодження венозної стінки, які за мікроскопічним характером нагадують зміни, що спостерігаються при варикозній хворобі. Зменшуючи прояви запалення і пошкодження венозної стінки, есцин гальмує вивільнення активованими клітинами факторів росту, що беруть участь у проліферативній фазі запалення, сприяють збереженню венозної недостатності і розвитку варикозу [10]. Есцин підтримує в інтактному стані ендотелій в умовах венозного стазу, попереджає адгезію і активацію нейтрофілів, виступає в ролі антагоніста медіаторів запалення, запобігаючи пошкодженню венозної стінки. Ці дані разом з результатами вивчення венотонізуючої активності ще раз підкреслюють особливу цінність профілактичного вживання препаратів есцину на ранніх етапах варикозної хвороби. Важливо, що інші біологічно активні речовини, що містяться в сумарних витягах каштана, потенціюють протизапальну дію есцину. Так, у присутності природного флавоноїдного комплексу каштана (1:10) активність есцину посилюється в 5 разів (F. Senatore et al., 1989).

Велике значення в реалізації антиексудативної дії есцину має його здатність підвищувати резистентність судин (M. Guillaume, F. Padioleau, 1994). Есцини, особливо його сапоніген есцинолу, пригніблюють активність гіалуронідази (IC<sub>50</sub> 149,9 мкМ і 1,65 мкМ відповідно) (R.M. Facino et al., 1995). Есцин має потужну капілярозміцнюючу дію: зменшує кількість пор у стінках капілярів та їх діаметр, знижує концентрацію лізосомальних ензимів, протидіючи цим розпаду мукополісахаридів у стінках капілярів, значно знижує транскапілярну фільтрацію. У дослідях на тваринах встановлено, що за антиексудативною дією есцин у 600 разів перевершує класичний флавонол рутинів, а за антиексудативним потенціалом ефект есцину порівняний з ефектом ацетилсаліцилової кислоти, гідрокортизону, фенілбутазону і бутадіону, а в окремих випадках – навіть перевершує їх. Існує припущення, що протизапальна дія есцину пов'язана з його впливом на кору наднирників і здатністю стимулювати секрецію глюкокортикоїдів.

Проте крім власне судинних ефектів препаратів кінського каштана суттєвим аргументом на користь призначення Ескузану є його полівалентні метаболічні впливи. Поєднання антикоагулянтного, антисклеротичного, антиоксидантного та гіпоглікемічного ефектів роблять Ескузан унікальним препаратом-флеботоніком вибору для пацієнтів із надмірною масою тіла, метаболічним синдромом, серцево-судинними захворюваннями, артеріальною гіпертензією. Так, есцини Ia, Ib, IIa і IIb проявляють гіпоглікемічну дію – їх гіпоглікемічний ефект пов'язують із пригніченням всмоктування глюкози в тонкому кишківнику (H. Matsuda et al., 1998). Ескулозид (ескулін) завдяки пригніченню активності гіалуронідази стимулює антитромботичну активність сироватки крові, блокує пригнічення синтезу антитромбіну клітинами ретикуло-ендотеліальної системи. Антикоагулянтний ефект препаратів каштана кінського пов'язаний також із фраксином. Есцин покращує властивості реології крові, завдяки чому препарати каштана кінського додатково сприяють венозному відтоку, покращують мікроциркуляцію, протидіють виникненню стазу в капілярах, сприятливо впливають на трофіку тканин.

У дослідях *in vitro* есцин у концентрації більше 10 мкг/мл помітно зменшує період кристалізації сечової кислоти. Ескулозид виявляє помірну салуретичну активність, дозозалежно підвищуючи

чи рівень ниркової екскреції хлоридів, натрію і калію. Діуретична активність есцину значно слабша, у найвищій досліджуваній дозі досягається мінімальний ефект ескулозиду (M.J. Martin et al., 1990). В експерименті продемонстрована слабка спазмолітична (папавериноподібна) дія ескулетину, ескуліну, фраксину і фраксетину на гладенькі м'язи внутрішніх органів і коронарних судин. У дослідженнях на щурах продемонстровано, що катехіновий димер проантоціанідин-А2 кори каштана покращує трофіку скелетних м'язів у нормі і після їх травматичної денервації (P. Ambrogini et al., 1995). Сапоніни, що містяться в препаратах каштана кінського, сприяють зниженню артеріального тиску. Існують дані, що сапоніни (зокрема ескулетин) у поєднанні з пептидною природою плодів каштана пригнічують зростання деяких бактерій і грибів.

Останнім часом виявлено, що есцин має також антиалергічні властивості – на експериментальних моделях алергічних ринітів, кон'юнктивітів, астми було показано, що есцин інгібує ефекти

активації опасистих клітин, знижує кількість лейкоцитів, еозинофілів, інтерлейкіну-5 та ІЗ [13]. Крім того, досліджено також протипухлинні властивості препаратів кінського каштана – бета-есцин пригнічує клітинну проліферацію та індукує апоптоз клітин деяких пухлин (гепатокарциноми, лімфоми).

Таким чином, препарат Ескузан є флеботоніком з доведеною клінічною ефективністю щодо хронічної венозної недостатності та численними сприятливими метаболічними впливами, що надають широкі можливості для додаткової корекції різноманітних факторів ризику розвитку багатьох захворювань, уникаючи при цьому поліпрагмазії.

## Література

1. Варикозная болезнь нижних конечностей. Клиника, диагностика, лечение. Метод. рекоменд. / Под ред. М.И. Филимонова. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 24 с.
2. Жуков Б.Н., Быстров С.А., Шевалиев Э.Г., Яровенко Г.В. Опыт использования препаратов цикло-3 форт и цикло-3 крем в лечении больных с хронической венозной недостаточностью в условиях хирургического стационара // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. – Т. 5, №3. – С. 33–37.
3. Золотухин И.А. Особенности лечения и профилактики хронической венозной недостаточности нижних конечностей и ее осложнений при беременности // РМЖ. – 2005. – Т. 13, №17. – С. 1113–1116.
4. Arnould T., Janssens D., Michiels C., Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells // Eur. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 315 (2). – P. 227–233.
5. Boisseau M.R. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency // Int. Angiol. – 2002. – Vol. 21 (2 Suppl. 1). – P. 33–39.
6. Carrasco O.F., Ranero A., Hong E., Vidrio H. Endothelial function impairment in chronic venous insufficiency: effect of some cardiovascular protectant agents // Angiology. – 2009. – Vol. 60 (6). – P. 763–771.
7. Cesarone M.R., Belcaro G., Pellegrini L. et al. Venoruton vs Daflon: evaluation of effects on quality of life in chronic venous insufficiency // Angiology. – 2006. – Vol. 57 (2). – P. 131–138.
8. Diehm C., Schmidt C. Venostasin® retard gegen Placebo und Kompression bei Patienten mit CVI II/IIIa. Final Study Report. Klinge Pharma GmbH, Munich, Germany. 21 November 2000.
9. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic Venous Insufficiency // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2398–2409.
10. Frick R.W. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon // Angiology. – 2000. – Vol. 51 (3). – P. 197–205.
11. Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 7 (3). – P. 303–308.
12. Hu J.N., Zhu X.M., Han L.K. et al. Anti-obesity effects of escins extracted from the seeds of *Aesculus turbinata* BLUME (Hippocastanaceae) // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2008. – Vol. 56 (1). – P. 12–16.
13. Lindner I., Meier C., Url A. et al. Beta-escin has potent anti-allergic efficacy and reduces allergic airway inflammation // BMC Immunol. – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 24.
14. Martinez M.J., Bonfill X., Moreno R.M. et al. Phlebotonics for venous insufficiency // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – Vol. 3. – CD003229.
15. Niu Y.P., Li L.D., Wu L.M. Beta-aescin: a potent natural inhibitor of proliferation and inducer of apoptosis in human chronic myeloid leukemia K562 cells *in vitro* // Leuk. Lymphoma. – 2008. – Vol. 49 (7). – P. 1384–1391.
16. Niu Y.P., Wu L.M., Jiang Y.L. et al. Beta-escin, a natural triterpenoid saponin from Chinese horse chestnut seeds, depresses HL-60 human leukaemia cell proliferation and induces apoptosis // J. Pharm. Pharmacol. – 2008. – Vol. 60 (9). – P. 1213–1220.
17. Ohtlinger B., Greeske K. Rational therapy of chronic venous insufficiency – chances and limits of the therapeutic use of horse-chestnut seeds extract // BMC Cardiovasc. Disord. – 2001. – Vol. 1. – P. 5.
18. Petruzzellis V., Troccoli T., Candiani C. et al. Oxerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency—a double-blind, randomized, controlled study // Angiology. – 2002. – Vol. 53, №3. – P. 257–263.
19. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 1. – CD003230.
20. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Vol. 2. – CD003230.
21. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – Vol. 1. – CD003230.
22. Rathbun S.W., Kirkpatrick A.C. Treatment of chronic venous insufficiency // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 9 (2). – P. 115–126.
23. Rathbun S.W., Kirkpatrick A.C. Treatment of chronic venous insufficiency // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 9 (2). – P. 115–126.
24. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile // Pharmacol. Res. – 2001. – Vol. 44 (3). – P. 183–193.
25. Wang T., Fu F., Zhang L. et al. Effects of escin on acute inflammation and the immune system in mice // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61 (4). – P. 697–704.
26. Wang X.H., Xu B., Liu J.T., Cui J.R. Effect of beta-escin sodium on endothelial cells proliferation, migration and apoptosis // Vascul. Pharmacol. – 2008. – Vol. 49 (4–6). – P. 158–165.
27. Zhou X.Y., Fu F.H., Li Z. et al. Escin, a natural mixture of triterpene saponins, exhibits antitumor activity against hepatocellular carcinoma // Planta Med. – 2009. – Vol. 75 (15). – P. 1580–1585.