

Терапевтичний потенціал ангіопротектора ЕСКУЗАН

ЕСКУЗАН® — венотонік на основі стандартизованого екстракту кінського каштану, має довгу і успішну історію застосування у терапії хронічної венотної недостатності (ХВН), посттромботичного синдрому, геморою, посттравматичних та післяопераційних набряків і гематом. Модернізація високотехнологічного виробництва esparma GmbH (Німеччина) дозволила створити нову сучасну форму випуску відомого венотоніка ЕСКУЗАН®. Так, окрім традиційної — краплі, на ринку нині наявна новинка — ЕСКУЗАН® ЛОНГ — капсули проЛОНГованої дії. Завдяки численним активним компонентам, головний з яких — есцин, препарат ЕСКУЗАН® чинить потужний ангіопротекторний ефект, зумовлений багатоплановим механізмом дії.

«Ендотелій — маестро кровообігу» Дж. Вейн (Лауреат Нобелівської премії)

Ендотелій — найбільша тканина людського організму за площею своєї поверхні. Утворюючи внутрішню клітинну оболонку всіх кровоносних і лімфатичних судин, він важить 1,5–1,8 кг і має загальну площу 4 000–7 000 м², досягаючи розмірів футбольного поля! Ендотелій бере участь у більшості патофізіологічних процесів, нерідко відіграючи головну роль (Aird W.C., 2013). Маючи на увазі здатність ендотелію чинити опір гемодинамічним силам, його називають диригентом судинного гомеостазу. Вирішальне значення у цьому процесі належить глікокаліксу (ГК), що відповідає за регуляцію судинного тону, підтримку інтерстиціальної рідиної рівноваги, контроль взаємодії клітин крові та сигнальних з'єднань із судинною стінкою.

У нормі ГК діє як «молекулярне сито» в капілярних стінках: великі частинки, такі як протеїни, не можуть проникнути за межі судин. ГК має властивість стоншуватися у розгалуженнях судин із порушеним кровотоком (Reitsma S. et al., 2007; Dogné S. et al., 2018). До того ж, у крові пацієнтів із ХВН міститься збільшена кількість лізосомних ферментів, які роблять ГК проникним для великих частинок (протеїнів), що призводить до розвитку набряку (Frick R.W., 2000; Yilmaz O. et al., 2020).

Роль венотоніка ЕСКУЗАН у збереженні та відновленні ендотелію

ЕСКУЗАН знижує активність лізосомних ферментів, відновлюючи рівновагу між синтезом і розпадом мукополісахаридів, зменшуючи проникність капілярних стінок, а також запобігаючи розвитку, а при тривалому застосуванні — навіть забезпечуючи регресію набряку. Таким чином, ЕСКУЗАН захищає ендотелій від пошкодження і проявляє **ендотелійпротекторні властивості**, що є патофізіологічним обґрунтуванням його застосування, перш за все при ХВН.

ЕСКУЗАН — ключ до патогенетичної терапії ХВН

Механізм протинабрякової, протизапальної, венотонізуючої та антиоксидантної дії екстракту кінського каштану (ЕКК), до складу якого, крім есцину, також входять флавоноїди (кверцетин і похідні кемпферола), проантоціаніди, стероли, кумарини тощо, є багатоплановим (рис. 1).

В умовах запалення, а також на тлі стази крові розвивається гіпоксія венозного ендотелію, в результаті чого активність окисного фосфорилювання в мітохондріях знижується, що, у свою чергу, призводить до зниження продукції аденозинтрифосфату (АТФ). Це запускає каскад метаболічних подій, таких як вивільнення простагландинів і фактора активації тромбоцитів (ФАТ), активацію і адгезію нейтрофілів. Усі ці процеси індукують розвиток набряку так, як наприклад це відбувається при ХВН.

Протинабряковий ефект препарату ЕСКУЗАН реалізується за рахунок стабілізації мембрани судинної стінки і зниження патологічної активації ендотеліальних клітин. ЕСКУЗАН перешкоджає зниженню концентрації АТФ, та підвищенню активності ФАТ. Певну роль відіграють також здатність есцину пригнічувати активацію та агрегацію нейтрофілів, зумовлювати антигістамінний та антисеротоніновий ефекти. ЕСКУЗАН здатний пригнічувати активність лізосомних ферментів, еластази і гіалуронідази, відновлювати баланс між синтезом і руйнуванням протеогліканів у бік синтезу, тим самим зміцнюючи стінку капілярів і запобігаючи екстравазації рідкої частини плазми крові. Здатність есцину нормалізувати проникність плазмалімфатичного бар'єру покращує лімфовідтік.

ЕСКУЗАН володіє вираженим **протизапальним ефектом**, впливаючи на клітинну фазу запального процесу. Відбувається гальмування міграції лейкоцитів, зниження адгезивних властивостей нейтрофілів і пригнічення вивільнення запальних медіаторів. Вищезазначена властивість препарату ЕСКУЗАН — знижувати активність лізосомних ферментів — захищає ендотелій і



Рис. 1. Механізм дії ЕКК/есцину при ХВН (Dudek-Makuch M., Studzińska-Sroka E., 2015). Тут і далі: фосфоліпаза А2 (ФЛА2); простагландин F2 (ПГ-F2)

навоколишні тканини від пошкодження і пригнічує процеси запалення. Есцин пригнічує активність ФЛА2, яка при гіпоксії тканин активується у великій кількості, руйнує фосфоліпідні клітинних мембран і запускає каскад утворення медіаторів запалення, тим самим ЕСКУЗАН чинить не тільки протизапальний, а й антикоксидантний ефект.

Також **антиоксидантний ефект** препарату ЕСКУЗАН пояснюється тим, що кверцетин, який є компонентом ЕКК, здатний інактивувати активну форму кисню та гідроксильні групи, знижуючи їх руйнівний ефект на клітинні мембрани. Кверцетин також здатен інгібувати ліпоксигеназу, гальмувати синтез лікотриєна В4 і зменшувати притік гранулоцитів до пошкоджених стінок судин, що сприяє покращенню стану ендотелію судин і м'язів судинної стінки.

Есцин впливає на венозний тиск, підвищуючи продукцію ПГ-Г2. При цьому підвищується тонус венозних судин і відбувається більш щільне закривання венозних клапанів. **Венотонізуючий ефект** препарату ЕСКУЗАН реалізується як щодо нормальних, так і варикозних вен. Крім того, венотонізуючий ефект реалізується завдяки вибірковій сенситизації гладких м'язів судин до іонів кальцію, що призводить до підвищення тону вен.

Вищенаведені ефекти препарату ЕСКУЗАН нині розцінюють як ключ до патогенетичної терапії ХВН (Gallelli L., 2019).

Хронічна венозна недостатність

Проблема сучасного людства — захворювання серця і судин, а ХВН серед них — одне з найпоширеніших. Його відзначають до 40% жінок і 17% чоловіків (Beebe-Dimmer J.L. et al., 2005).

Фактори, що призводять до розвитку ХВН, — жіноча стать, малорухливий спосіб життя, надмірна маса тіла, спадковість, похилий вік, ТГВ та нетромботична обструкція клубової вени (синдром Мей — Турнера), прийом оральних контрацептивів, травми нижніх кінцівок, підвищений артеріальний тиск, вагітність, куріння.

Відчуття важкості, напруженості, дискомфорту в ногах, набряки (часто наростають упродовж доби), біль, судоми, свербіж, поколювання — часті характерні ознаки ХВН. Вираженість симптомів зменшується з відпочинком і підйомом ніг, та їх поява не пов'язана із фізичними вправами. Ця остання особливість відрізняє венозну недостатність від облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок.

Під час прогресування захворювання можна відзначити розвиток варикозного розширення вен, болісності за їх ходом, рефрактерного набряку, шкірних змін (атрофії та гіперпигментації). На пізніших стадіях розвивається постійна гіперпигментація шкіри внаслідок відкладення гемосидерину після проникнення еритроцитів у екстравасальний простір, ліподерматосклероз — потовщення шкіри від фіброзу підшкірного жиру. Із прогресуванням захворювання, порушення мікроциркуляції та трофіки шкіри можуть призвести до утворення виразок, найчастіше — на медіальній поверхні голени (Patel S.K., Surowiec S.M., 2020). Ці пацієнти також мають підвищений ризик розвитку ТГВ і тромбоемболії легеневої артерії. Крім того, будь-яка незначна травма може викликати рясну кровотечу, що іноді може бути смертельним. Саме тому **ХВН нижніх кінцівок — це захворювання, яке потребує якомога ранішого і регулярного лікування для запобігання загрозливим ускладненням.**

Стратегія лікування ХВН

Основне завдання — зменшити вираженість основних симптомів (біль, набряк, втомлюваність, важкість у ногах) та запобігти розвитку ускладнень (трофічні розлади, виразки), що потребують екстреної допомоги (кровотеча з варикозних вен, тромбоз поверхневих або глибоких вен).

Пацієнти повинні проходити консервативне лікування із періодичним підйомом ніг, фізичними вправами, контролем маси тіла і компресійною терапією, яка є тривалою і приносить користь тільки пацієнтам, які ретельно виконують правила. Хірургічне ж лікування потребує тривалої реабілітації та може викликати ускладнення: інфекцію, пошкодження артеріальної системи, травму нервів, рубцювання.

Основними засобами медикаментозного лікування ХВН є веноактивні препарати (ангіопротектори, капіляростабілізуючі засоби), в основному рослинного походження. До широко вживаних відносять ЕКК і його головний активний компонент — есцин (Dudek-Makuch M., Studzińska-Sroka E., 2015).

ЕСКУЗАН — альтернатива компресійній терапії

Компресійна терапія не в змозі розірвати або повернути назад каскад патологічних процесів, запущених при захворюванні. До того ж, для її застосування існує безліч обмежень, включаючи складність надягання, ожиріння, контактний дерматит, тендітна чи мокнуча шкіра (Raju S., Neglen P., 2009). Приблизно половина пацієнтів не можуть переносити тривалу компресійну терапію у зв'язку з відчуттям жару і сильного стиснення (Kiev J. et al., 1990; Erickson C.A. et al., 1995; Franks P.J. et al., 1995; Jull A.B. et al., 2004; Raju S. et al., 2007).

Чи існує дієва та комфортна альтернатива? У журналі «The Lancet» опубліковано результати порівняльного плацебо-контрольованого дослідження в паралельних групах, в якому оцінені результати 12-тижневого застосування компресійного трикотажу і ЕКК порівняно з плацебо (Diehm C. et al., 1996) (рис. 2).

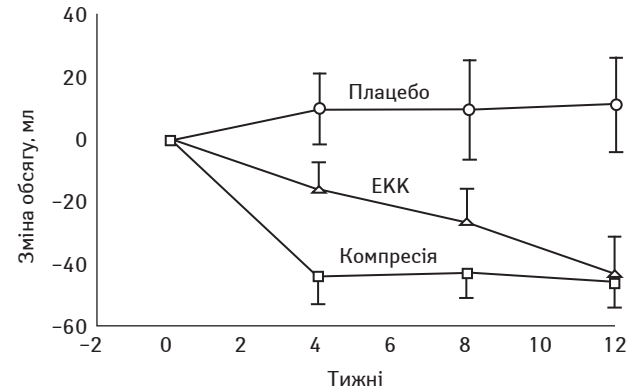


Рис. 2. Зміна обсягу нижніх кінцівок на тлі застосування ЕКК, плацебо і компресійного трикотажу

Автори дослідження дійшли висновку про: 1) статистично значуще зменшення обсягу кінцівок після лікування ЕКК (на 43,8 мл; $p=0,005$) і застосування компресійного трикотажу (на 46,7 мл; $p=0,002$); 2) еквівалентність ЕКК та компресійної терапії за ефективністю ($p=0,001$).

ЕСКУЗАН з позиції доказової медицини

Дані близько двох десятків клінічних випробувань ЕКК/есцину свідчать про статистично значуще зменшення суб'єктивних відчуттів (болю, напруженості, втоми, свербіння, судом, парестезій та ін). Доведено, що ЕСКУЗАН доцільно застосовувати для ефективного лікування пацієнтів із варикозними венами, набряками і венозними виразками (Gloviczki P. et al., 2011). Завдяки своїй плейотропній активності (протизапальній, протинабрякової, венотонізуючій, антиоксидантній, що поліпшує реологічні властивості), ЕСКУЗАН сприяє поліпшенню венозного кровотоку і тим самим зменшує набряклість і запалення тканин (Pittler M.H., Ernst E., 2012). Продемонстровано, що есцин «запечатує» протікаючі капіляри, покращуючи тону венозних стінок і запобігаючи викиду ферментів, що ушкоджує кровоносні судини (Underland V. et al., 2012). Застосовувати ЕСКУЗАН можна для лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ) різного ступеня тяжкості від C0 до C6 за класифікацією CEAP (табл. 1).

Таблиця 1. Оцінка тяжкості ХЗВ за клінічною класифікацією CEAP

C0	Відсутність ознак захворювання вен
C1	Розширення внутрішньошкірних вен (телеангіектазія)
C2	Варикозне розширення вен
C3	Варикозне розширення вен та незначний набряк кінцівки, незмінена шкіра
C4	Зміни шкіри, зумовлені захворюванням вен, такі як пігментація, венозна екзема чи ліподерматосклероз
C5	Зміни шкіри та виразка, що загоюється
C6	Зміни шкіри та активна виразка

Примітка. За наявності симптомів ХЗВ до позначення клінічного класу додають S.

Оскільки патологічний симптомокомплекс у зв'язку з ХЗВ формується роками, для отримання стійкого і надійного ефекту курс лікування повинен бути тривалим і регулярним. ЕСКУЗАН призначають курсами, тривалість яких підбирається індивідуально. Для пацієнтів із класами C0S–C2S тривалість стандартного курсу лікування має становити 1,5–3 міс; при хронічному венозному набряку

(СЗ), тріфолічні порушення шкіри і особливо відкритих виразках (С4–С6) — 3–6 міс і більше. І все це не рідше двох разів на рік.

ЕСКУЗАН краплі приймають по 12–15 крапель 3 рази на добу. ЕСКУЗАН ЛОНГ капсули проЛОНГованої дії приймають по 1 капсулі 2 рази на добу. Завдяки системі модифікованого вивільнення активної речовини (пелети) вдалося зменшити кратність прийому препарату, що зручно для пацієнтів, які ведуть активний спосіб життя.

Лікування та профілактика при геморої

Консервативне лікування геморою з використанням есцину (ЕСКУЗАН) дозволяє забезпечити запобігання прогресуванню і ускладненням цього захворювання (Ezberci F., Ünal E., 2018). Ефективність та безпека есцину оцінена в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні протягом 2 тиж (Pirard J. et al., 1976). Статистично значуще поліпшення симптомів відзначали у 81,6% пацієнтів, а зменшення кровоточивості при ендоскопії — у 94,8%. При цьому досягають не лише тимчасового полегшення болю та усунення неприємних відчуттів, а тривале морфофункціональне покращення. Найчастіше добова доза есцину для лікування у разі геморою становить 100–150 мг/добу, але при гострому гемороїдальному кризі її може бути подвоєно (Ünal E. et al., 2018).

Корекція циркуляторних та метаболічних змін

ЕСКУЗАН застосовують при патології кровообігу внаслідок травм, операцій, цереброваскулярних захворювань (European Medicines Agency, 2009; Wang T. et al., 2009). Так, клінічний досвід застосування есцину в **післяопераційний період** у більше ніж 1200 пацієнтів, які перенесли різні хірургічні втручання, свідчить про статистично значуще зменшення набрякості й температури шкіри (Sirtori C.R., 2001).

Типові побутові та спортивні травми призводять до звуження судин, вивільнення медіаторів запалення, підвищення тромбоутворення. Підвищення судинної проникності дозволяє нейтрофілам взаємодіяти з ендотелієм з подальшою адгезією до нього. Клінічно це виглядає як набряк та біль, функціональне обмеження та зниження рухливості. Прийом препарату ЕСКУЗАН у **посттравматичний період** зменшує запалення, набряк і підвищує венозний тонус, справляючи поліпшення венозної гемодинаміки (Gallelli L., 2019).

Добре відома патогенетична дія препарату ЕСКУЗАН при **вегетативній дисфункції, особливо при церебралістичному синдромі**. Досить поширеною лікувальною тактикою є призначення препарату ЕСКУЗАН у комплексному лікуванні головного болю та мінімальної мозкової дисфункції за ознак порушеного тонуусу вен та зменшеному відтоку крові від головного мозку.

Цукровий діабет — ще одна сфера застосування препарату ЕСКУЗАН, оскільки його головної компонент — есцин — покращує стан судинної стінки, пригнічує виділення цитокінів запалення та сприяє підвищенню рівня ендогенних антиоксидантів (Guillaume M., Radoleau F., 1994; Kıcıkkurt I. et al., 2010). Потужні антиоксидантні та протизапальні властивості есцину здатні зупиняти запальний каскад та окисний стрес, що відіграють центральну роль у діабетичній периферичній нейропатії (Suryavanshi S.V., Kulkarni Y.A., 2020).

Крім того, тіамін (вітамін В₁), що додатково входить до складу ЕСКУЗАН краплі, посилює антиоксидантну дію препарату за рахунок пригнічення перекисного окиснення ліпідів і захищає мембрану клітин від токсичного впливу продуктів перекисного окиснення. В організмі тіамін перетворюється на кокарбоксілазу, яка є коферментом багатьох ферментних реакцій і відіграє важливу роль у вуглеводному, білково- та жировому обміні, а також у процесах проведення нервового збудження в синапсах. Тіамін активує метаболізм глюкози та покращує синтез та секрецію інсуліну (Luong K.V., Nguyen L.T., 2012). Таким чином, ЕСКУЗАН краплі, завдяки додатковому компоненту тіаміну, доцільно призначити пацієнтам із цукровим діабетом.

Гормональний дисбаланс та індивідуальні патофізіологічні реакції на зміну гормонального фону під час менструального циклу, у постменопаузальний період та під час прийому гормональних контрацептивів підвищують ризик гіпонатріємії та набряків у жінок (Philbrick J.T. et al., 2007). Здатність есцину (ЕСКУЗАН) «зачиняти» капіляри, що протікають, знижувати активність лізосомних ферментів та підвищувати венозний тонус долає **симптоми передменструального напруження та інших станів, пов'язаних із гормональною активністю** (Rehn D. et al., 1996; de Vries J., 2001).

Щонайменше два подвійних сліпих дослідження, проведені у здорових волонтерів, показали зменшення обсягу судин, проникності капілярів і вираженості набряку нижніх кінцівок після тривалого перельоту. Це ще одна перспективна сфера застосування препарату ЕСКУЗАН. Необхідність **профілактики тромбоемболічних явищ під час тривалих подорожей**, особливо у осіб груп ризику, є нагальною медичною потребою (Philbrick J.T. et al., 2007). ЕСКУЗАН як компонент комплексу профілактичних заходів може стати у нагоді подорожуючим.

ЕСКУЗАН: баланс безпеки та ефективності

Метааналіз досліджень із пероральним застосуванням есцину показав, що він добре переноситься, а його профіль побічних явищ — не вищий, ніж у плацебо (Siebert U. et al., 2002). При цьому ЕСКУЗАН краплі швидко абсорбуються (процес починається у ротовій порожнині) і зумовлюють швидкий терапевтичний ефект. ЕСКУЗАН ЛОНГ у капсулах проЛОНГованої дії також має сприятливий профіль безпеки. По-перше, оболонка капсули захищає травний тракт від подразнення. По-друге, капсули проЛОНГованої дії ЕСКУЗАН ЛОНГ сприяють вирівненню фармакокінетичного профілю препарату: знижується ступінь коливань концентрації діючої речовини в крові і тканинах, завдяки чому підтримується постійна концентрація в терапевтичному діапазоні, забезпечуючи очікуваний стабільний терапевтичний ефект, і при цьому знижується частота виникнення побічних ефектів. У разі застосування венотоніків у твердих лікарських формах зі звичайним вивільненням коливання концентрації діючої речовини неминучі, значно сильніші й періодично повторюються. За рахунок цього можуть спостерігатися недостатній терапевтичний ефект і/або доволі часті небажані ефекти, що змушують пацієнта переривати курс лікування.

За офіційними даними, у разі застосування засобу ЕСКУЗАН у капсулах побічні реакції трапляються рідко, в основному з боку травної та нервової системи. Небажані явища при використанні препарату в краплях — взагалі рідкі (подразнення слизової оболонки травного тракту, реакції гіперчутливості). Хороший профіль безпеки — це ще одна перевага ангіопротектора ЕСКУЗАН, порівняно із препаратами біофлавоноїдів (діосмину, гісперидину), які часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) дають побічні реакції з боку органів травлення (діарея, диспепсія, нудота, блювання). Для профілю безпеки препарату на основі рускусу (іглиці) також властива часта діарея, іноді тяжка (ризик зменшення маси тіла і порушення водного/електролітного балансу), що може стати причиною відміни препарату.

Насамкінець, щодо порівняльної ефективності препаратів венотонічної та ангіопротекторної дії. Вона оцінена щодо препаратів, що були у широкому застосуванні десятки років тому (Pittler M.H., Ernst E., 1998). У такій ситуації запрошенням за достатньою вагою вважати експертну думку фармаколога, що займається розробленням, зокрема, ангіопротекторів (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика ангіопротекторних і венотонічних засобів (Цубанова Н.А., 2003)

Ефекти	Есцин (ЕСКУЗАН)	Іглиця + гісперидин + вітамін С	Діосмін + гісперидин	Троксерутин
Зниження проникності судин	+++	+	++	++
Венотонічний	++	+++	++	
Протизапальний	++	+		+
Антиагрегантний	+			+
Посилення лімфовідтоку	+	+++	++	+
Покращення трофіки	+	+	+	
Зниження ламкості капілярів	+	++	++	
Відносна ефективність, балів	11	11	9	5

Таким чином, призначаючи ЕСКУЗАН, венотонік з ендотелій-протекторними властивостями, лікар може розраховувати на комплексну системну дію препарату, пов'язану з корекцією широкого спектра різних патофізіологічних чинників циркуляторних порушень. Зважаючи на широке розповсюдження порушень тонуусу, трофіки та функціонування судинної стінки, ЕСКУЗАН стане у нагоді при багатьох патологічних станах, що трапляються у практиці сімейного лікаря, невролога, ендокринолога, травматолога, гінеколога.

Дар'я Полякова

Список використаної літератури — www.umj.com.ua

КРАПЛІ  КАПСУЛИ пролонгованої дії

ЕСКУЗАН®

лікування **ВАРИКОЗУ**
по-німецьки надійно



ПОТУЖНИЙ ВЕНОТОНІК
з ендотелійпротекторними властивостями

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. № UA/15249/01/01 від 15.08.2016 р. ЕСКУЗАН ЛОНГ. **Склад і форма випуску.** Капсули пролонгованої дії. Екстракт з насіння кінського каштана — 240-290 мг (в перерахунку на есцин — 50 мг). Р.П. № UA/0217/01/01 від 01.10.2018 р. ЕСКУЗАН КРАПЛІ. **Склад і форма випуску.** Краплі оральні флакон 20 мл. Екстракт з насіння кінського каштана — 4,725 г/100 г; тіаміну гідрохлорид — 0,5 г/100 г. **Показання.** Хронічна венозна недостатність: набряки, судоми литкових м'язів, свербіж, біль, відчуття важкості у ногах; варикозне розширення вен; посттромботичний синдром; трофічні зміни вен нижніх кінцівок; геморой. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонента лікарського засобу. Ниркова недостатність. **Виробник.** Фарма Вернігероде ГмбХ. Еспарма ГмбХ. Німеччина.



www.esparma.com.ua