

Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат

«Фармакотерапия ХВН»

Выполнил: к/о Марудов Михаил Владимирович

Руководитель: д.м.н., профессор кафедры клиники хирургических болезней им. проф. Ю. М. Лубенского
Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович

Красноярск 2019, г.

Введение

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) до сих пор сохраняет за собой первое место по распространенности среди заболеваний периферической сосудистой системы и продолжает оставаться актуальной медицинской проблемой во всем мире: согласно крупнейшему эпидемиологическому исследованию VEIN CONSULT, проявления ХВН и других форм хронических заболеваний вен – от C0s до C6-класса по классификации CEAP – встречаются более чем у 80 % взрослого населения. Зачастую как со стороны пациентов, так и со стороны практикующих врачей ХВН рассматривается как «нестрашное» заболевание, не приводящее к смертельным исходам, что в итоге отрицательно отражается на приверженности к лечению. При этом не учитывается распространенность осложненных форм, особенно трофических язв, которые диагностируются у 1–2 % больных с хронической венозной патологией. А ведь именно венозные трофические язвы (ВТЯ) и придают проблеме ХВН значимость не только медицинскую, но и социальную. Долго не заживающие, с выраженным болевым синдромом и нередко обильным экссудатом, трофические язвы приводят к резкому снижению качества жизни больных, ограничению их профессиональной и социальной активности, а также требуют больших материальных вложений на лечение и реабилитацию как со стороны пациентов, так и со стороны государства.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Не следует рассматривать ХВН как отдельную нозологию, скорее это синдромокомплекс, развивающийся при нарушении флебогемодинамики в нижних конечностях в результате ремоделирования вены. В тех случаях, когда органическое поражение сосудистой стенки и клапанного аппарата отсутствует, а ремоделирование вызвано воздействием внешних факторов и носит обратимый характер, речь идет о функциональной форме ХВН или флебопатии (C0s-класс по CEAP). В качестве триггера для появления веноспецифичных жалоб обычно выступают: статические нагрузки (ортостатические отеки), избыточная масса тела или особенности конституции (идиопатические отеки), резкое увеличение физической нагрузки, а у женщин дополнительной причиной может служить изменение уровня и соотношения эстрогенов и гестагенов – на фоне беременности (гестационная флебопатия), гормональной контрацепции и заместительной гормонотерапии (гормон-индуцированная флебопатия).

Функциональная венозная недостаточность встречается у 20 % взрослого населения, преимущественно у женщин. Несмотря на внешнюю безобидность состояния, быстрое купирование веноспецифичных симптомов при исключении триггера, флебопатии

приводят к снижению качества жизни пациентов и определенным финансовым затратам как на лечение, так и на модификацию образа жизни.

Органические предпосылки для развития ХВН связаны с варикозной и посттромботической болезнями, реже – с врожденными аномалиями строения венозного русла.

При первичной варикозной трансформации изменение архитектоники сосудистой стенки происходит при сочетании экзогенных и эндогенных факторов: эндотелиальная дисфункция и лейкоцитарная инфильтрация стенки накладываются на генетически обусловленные нарушения синтеза коллагена, матричных металлопротеаз и пр. Нарушение венозного оттока после перенесенного тромбоза глубоких вен связано с повреждением стенки и клапанного аппарата в процессе организации и замещения соединительной тканью тромботических масс.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вне зависимости от генеза ХВН субъективные ее проявления складываются в так называемые веноспецифичные симптомы: чувство тяжести, распирания, ощущение отечности в голенях, снижение толерантности к нагрузкам и т. д., которые, несмотря на название, часто встречаются при неврологических заболеваниях и патологии опорно-двигательного аппарата и поэтому требуют дифференциальной диагностики. К ранним объективным признакам относят отек, появляющийся во второй половине дня. Пациенты часто отмечают нарастание дискомфорта и отека в жаркое время года, при увеличении статической нагрузки, женщины – также во вторую фазу менструального цикла.

При отсутствии корректирующих мероприятий изменения макро- и микрогемодинамики прогрессируют: венозный отек приобретает стойкий, постоянный характер (С3-класс по CEAP). С момента появления трофических расстройств мягких тканей голени речь идет уже об осложненных формах ХВН: С4а – экзема и/ или гиперпигментация, С4b – липодерматосклероз и/ или белая атрофия кожи, С5- и С6-класс по CEAP – закрытая и открытая венозная трофическая язва соответственно.

Интересно распределение форм ХВН по гендерным признакам и происхождению. Согласно результатам VEIN CONSULT:

- флебопатии в большинстве характерны для женщин,
- класс С3 преобладает у женщин, классы С4-С6 – у мужчин,

- встречаемость функциональных (C0s) и осложненных (C4-C6) форм ХВН сопоставимы: 20 и 22–24 % соответственно,

- осложненные формы значительно чаще встречаются в рамках посттромботического синдрома.

При сборе анамнеза важно определить условия труда и характер физической нагрузки пациента в прошлом и настоящем, выяснить, какие болезни предшествовали заболеванию вен. Особенно важно установить, не было ли в прошлом каких-либо проявлений или симптомов, свидетельствующих о поражении глубоких вен. Для уточнения характера варикозного расширения вен следует тщательно проследить, как развивалось и протекало заболевание, а также характер и динамику развития расстройства в пораженной конечности и проанализировать общее состояние организма.

При объективном исследовании очень важно не пропустить новообразования в тазовой части, в особенности у лиц молодого возраста, когда возникновение варикозного расширения вен нижних конечностей бывает труднообъяснимым. В таких случаях следует обязательно проводить вагинальное или ректальное исследование.

Обследование нижних конечностей необходимо начинать с их тщательного осмотра, а также осмотра нижней части живота и области гениталий. При этом следует обращать особое внимание на характер и протяженность варикозного расширения, цвет кожных покровов, область распространения отека (стопа, голень, бедро) и трофические изменения. При обследовании необходимо, чтобы больной находился в вертикальном или горизонтальном положении.

После визуального осмотра переходят к пальпаторному обследованию варикозно расширенных участков, ощупыванию кожи, определению ее влажности, плотности и температуры на разных уровнях ноги. Необходимо сравнительное измерение окружности обеих ног в разных местах.

Для диагностики относительной клапанной недостаточности обязательно проведение аускультации. Для этого фонендоскоп прикладывают к точке, расположенной на 1 см медиальнее пульсации бедренной артерии и ниже паховой связки при положении больного стоя, и просят его произвести пробу Вальсальвы в классическом виде или резко натуживая брюшной пресс. При несостоятельности клапанного аппарата в зоне аускультации появляется ретроградный кровоток по венам и выслушивается короткий мягкий дующий шум.

Для того чтобы отличить несостоятельность остиального клапана большой подкожной вены от истинной несостоятельности клапанов бедренной вены, проекцию сафено-бедренного соустья тотчас под фонендоскопом нужно плотно прижать пальцем. Если при повторной пробе шум сохраняется, то имеет место несостоятельность клапанов глубоких вен бедра; если исчезает, это означает, что несостоятелен лишь остиальный клапан большой подкожной вены. При достаточных навыках врача аускультация позволяет поставить диагноз клапанной несостоятельности в 80–90% случаев.

Нужно обращать внимание на окраску кожи, особенно голени, где при патологии вен нередко появляются участки бурого цвета (гиперпигментация), на наличие язв, трещин, расчесов (эксориаций), неровность ногтевых пластинок. Наконец, именно в вертикальном положении больного более четко контурируются варикозно расширенные вены.

Отмечаем характер расширения в виде отдельных узлов (змеевидных, цилиндрических). Чаще всего расширена большая подкожная вена на бедре и голени, однако может быть расширена и малая подкожная вена на задней поверхности голени.

Нередко заметно расширение внутрикожных мелких вен в виде сеточки на стопе и в области голеностопного сустава. При наличии острого воспаления можно выявить участки покраснения кожи по ходу вены. Важно отметить наличие или отсутствие отеков, четкость контуров суставов.

Необходимо продолжить осмотр вен и на передней брюшной стенке. При тромбозе вен таза или нижней полой вены и достаточно длительном анамнезе в надлобковой области и боковых областях живота можно обнаружить обильную венозную сеть вновь развившихся коллатералей. Это важно для правильной топической диагностики. При пальпации можно выявить участки уплотнения в виде шнура. При этом нужно определить наличие или отсутствие болезненности.

Важным для диагностики тромбоза глубоких вен голени является симптом Холдена — болезненность при сдавливании икроножных мышц в переднезаднем направлении и отсутствие болезненности при боковом сдавливании. Обязательным является определение движений и чувствительности в пальцах, наличия пульсации на артериях стоп.

В ряде случаев возникают трудности в дифференциальной диагностике между бедренной грыжей и варикозным расширением вен в данной зоне. При этом перкуторно определяется тимпанит при наличии кишки в бедренной грыже, при варикозных венах всегда будет притупление звука.

Выслушивание по ходу измененных вен и артерий позволяет заподозрить наличие артериовенозных соустьев. При этом прослушивается характерный шум по типу «кошачье мурлыканье». Если же имеется только патология вен, шум не выслушивается.

Среди методов диагностики хронических заболеваний вен выделены клинические (по характерным жалобам, факторам риска и визуальным проявлениям) и инструментальные: ультразвуковая доплерография (используется как метод скрининга), ультразвуковое дуплексное сканирование (основной метод постановки диагноза). В сосудистой хирургии применяют радионуклидную флебографию (радиофлебографию), КТ и МРТ (КТ-венографию, МРТ-венографию).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время отсутствует единый метод радикального лечения ХВН, приводящий к абсолютному излечению и отсутствию рецидивов в дальнейшем. На первый взгляд, все довольно просто: необходимо полностью исключить причину развития синдрома. Но что показывает реальная клиническая практика?

Флебопатии – единственные формы ХВН, способные к самостоятельному регрессу веноспецифичных симптомов при устранении триггера. Но зачастую оказывается, что моментальное исключение провоцирующего фактора из жизни пациента возможно не всегда: при беременности, нарушениях двигательной активности неврологического генеза и т. д. Также бывает, что устранение причины флебопатии требует от пациента нежелательных изменений в лечении сопутствующей патологии (например, прерывание гормонотерапии эстроген-гестагенами) или само по себе приводит к снижению качества жизни.

В случае если развитие ХВН связано с варикозной болезнью нижних конечностей, то ликвидация патологического участка поверхностного венозного русла и является радикальным лечением. Но даже при активном внедрении в широкую практику малоинвазивных методов, выполняемых в амбулаторных условиях, – эндовенозная лазерная и радиочастотная облитерация – сохраняется значительное количество пациентов, отказывающихся по личным мотивам от хирургического вмешательства. Использование же оперативных способов лечения ХВН при посттромботической болезни, к сожалению, в настоящее время возможно у очень ограниченного числа больных.

Следовательно, потребность в адекватном и эффективном консервативном лечении сохраняется до сих пор. Учитывая многообразие причин и проявлений ХВН, комплекс

лечебных мероприятий складывается из модификации образа жизни, эластической компрессии нижних конечностей и медикаментозной терапии – системной и местной, которые в различных комбинациях применяются до ликвидации причины венозного застоя. Принимая во внимание вышесказанное, консервативное лечение, особенно его лекарственная составляющая, зачастую растягивается на несколько лет и десятилетий.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ХВН

Медикаментозное лечение неосложненных форм ХВН направлено на уменьшение субъективных (боль, дискомфорт, тяжесть и распирание в ногах) и объективных (венозный отек) проявлений венозного застоя, как функционального, так и органического генеза (C0s, C1s, C2s, C3 по CEAP), и складывается из системной и местной фармакотерапии.

Системная фармакотерапия представлена крупной группой флеботропных (веноактивных) препаратов растительного и синтетического происхождения (табл. 1).

Основная цель всех венотоников – уменьшение степени ремоделирования вены и поддержание постоянства диаметра венозного сосуда, в т. ч. малого калибра, на уровне микроциркуляторного русла. Для выполнения этой задачи, например:

- МОФФ и диосмин повышают количество высвобождаемого норадреналина с последующим пролонгированием его действия,
- ГЭР, наоборот, препятствуют инактивации нор адреналина,
- эсцин и экстракт иглицы нейтрализует оксид азота через агонистическое воздействие на венозные $\alpha 1$ -адренорецепторы.

Современные флеботропные лекарственные препараты (ФЛП) в основном обладают плеiotропностью и, помимо непосредственно венотонизирующего эффекта, успешно подавляют адгезию лейкоцитов к эндотелию (что особенно важно в свете механизмов

ТАБЛИЦА 1. Классификация основных флеботропных лекарственных препаратов [16]

Группа	Вещество	Источники сырья
γ-бензопироны (флавоноиды)	Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ)	Рутовые (Rutaceae aurantiae)
	Диосмин	Софора японская (Sophora japonica)
	Рутин и гидроксиэтилрутозиды (ГЭР)	Эвкалипт (Eucalyptus spp.), гречиха посевная (Fagopyrum esculentum)
Сапонины	Экстракт семян конского каштана, эсцин	Конский каштан (Aesculus hippocastanum L)
	Экстракт иглицы	Иглица колючая (Ruscus aculeatus)
Другие растительные экстракты	Проантоцианидины (олигомеры)	Виноградные косточки и красные листья винограда
	Экстракт гинкго двудольного + гептаминол + ГЭР	Гинкго двудольное
Синтетические препараты	Кальция добезилат	Синтетический

возникновения и прогрессирования ХВН), блокируют специфические ноцицепторы венозной стенки, благодаря чему достигается снижение венозной боли, не поддающейся в полной мере стандартной анальгезии с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Также в зависимости от типа действующего вещества венотоники могут дополнительно влиять на капиллярную проницаемость, обладать лимфодренажным эффектом благодаря стимуляции лимфангиона, снижать оксидативный стресс и т. д. (табл. 2)

ТАБЛИЦА 2. Терапевтические эффекты ФЛП [16]

Эффект	ФЛП
Противоотечный и капилляропротективный	Все флебопротекторы
Анальгетический (венозная боль)	МОФФ, экстракт красных листьев винограда
Венотонизирующий	Все флебопротекторы
Лимфотропный	МОФФ, экстракт иглицы
Реологический	МОФФ, троксерутин, рутин
Профибринолитический	МОФФ, троксерутин, диосмины
Противовоспалительный	МОФФ, экстракт гинкго двудольного, диосмины
Подавление лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии	МОФФ
Протекция венозных клапанов	МОФФ
Протекция венозной стенки	МОФФ, олигомеры, экстракт гинкго двудольного, ГЭР
Ингибирование PGE2	МОФФ

Учитывая, что непосредственное венотонизирующее действие присуще всем представителям ФЛП, на первый взгляд кажется, что и результат их применения будет одинаков. Практика показывает, что в целом терапевтический эффект при неосложненных формах ХВН действительно будет получен при использовании любых видов венотоников. Однако препараты с плеiotропным действием зачастую показывают более быстрое и выраженное достижение желаемого результата и более равномерное воздействие на все варианты субъективных проявлений ХВН, веноспецифичную боль и венозный отек. Если обратиться к отечественным клиническим рекомендациям, то препаратами первого выбора на настоящее время являются флавоноиды, обладающие максимальным спектром воздействия на венозную систему. Каким образом следует применять системную фармакотерапию при неосложненных формах ХВН? Стандартный курс, особенно при первом применении, составляет в среднем 8–12 недель с ежедневным приемом препарата. При сохранении фактора, провоцирующего развитие ХВН, как внешнего (при флебопатиях), так и внутреннего (венозная недостаточность на фоне варикозной болезни или в рамках посттромботического синдрома), подобный курс повторяется 2–3 раза в год. Целесообразно соотносить начало очередного курса флеботропной терапии с ожидаемым ухудшением состояния пациента, в т. ч. с учетом возможного временного отказа от ношения компрессионного трикотажа, что мы часто наблюдаем в жаркое время года.

Местная фармакотерапия, включающая топические средства с венотониками и гепарином, – симптоматическая, направленная на уменьшение субъективных симптомов ХВН и отечности. Следует признать, что эффективность ее низка, ограничена только областью аппликации и связана в первую очередь с отвлекающим действием за счет испарения спирта или эфирных масел основы. Только гепарин-содержащие препараты показывают умеренное локальное противовоспалительное, анальгезирующее и антиэкссудативное воздействие. Определенный вклад в уменьшение симптоматики дает самомассаж, который пациенты проводят при нанесении мази или геля.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ХВН

Фармакотерапия осложненных форм ХВН направлена непосредственно на лечение существующих трофических нарушений, а в случае ВТЯ – также на профилактику рецидива.

Патогенетическая системная фармакотерапия, так же, как и при неосложненных формах, представлена флеботропными средствами. И если при начальных формах ХВН допустимо (хотя такой подход и вступает в противоречие с принципами ЕВМ – evidence-based medicine) выбирать ФЛП исходя из личных предпочтений и финансовой

составляющей – практически любой приведет к уменьшению симптоматики и улучшению качества жизни, то при лечении трофических расстройств эффективность веноактивных препаратов становится крайне неравнозначной.

До сих пор только одно действующее вещество при рандомизированных контролируемых исследованиях подтвердило свою эффективность в терапии ХВН С4-С6-классов – МОФФ. Только МОФФ доказанно ускоряет заживление открытых трофических язв, как при сопутствующем компрессионном лечении, так и при монотерапии.

Учитывая, что при лечении осложненных форм ХВН длительность системной фармакотерапии зачастую выходит за пределы 2–3 месяцев стандартного курса и может быть пролонгирована до полугода и дольше, дополнительное значение приобретает безопасность использования ФЛП. Опять-таки наиболее высокий профиль безопасности определяется у МОФФ.

В настоящее время разработаны новые веноактивные препараты, ведущим действующим веществом которых является МОФФ. В частности, на российском фармацевтическом рынке в качестве подобной новинки выступает ФЛП Флебавен (КРКА, Словения). Появление альтернативных МОФФ-содержащих средств позволяет расширить варианты терапии осложненных форм ХВН, дает и врачу, и пациенту право выбора лекарственного препарата без снижения качества и эффективности лечения.

При использовании Флебавена сохраняются все основные принципы фармакотерапии для С0-С6-классов: минимальный курс приема составляет 2 месяца, но при наличии открытой язвы, затяжного индуративного целлюлита и т. д. показано пролонгирование системного медикаментозного лечения до 6–12 месяцев постоянного, ежедневного приема. Для увеличения эффективности терапии применение Флебавена целесообразно сочетать с топическими средствами, речь о которых пойдет ниже, компрессионной терапией (медицинский компрессионный трикотаж и прерывистая пневмокомпрессия) и электромеханической стимуляцией икроножных мышц.

При тяжелом течении ХВН – частом рецидивировании индуративного целлюлита и/или ВТЯ, множественных язвах, одиночной, но гигантской трофической язве – возможно временное, до достижения стойкой положительной динамики, увеличение суточной дозы Флебавена. Учитывая высокий профиль безопасности данного препарата, мы вправе ожидать отсутствия значимых побочных эффектов при оценке соотношения «риск – польза». Подобную персонифицированную модификацию фармакотерапии в обязательном порядке следует обсудить и согласовать с самим пациентом и зафиксировать в медицинской документации отдельным информированным согласием.

Ведущими противопоказаниями для назначения Флебавена являются только непереносимость МОФФ или других компонентов препарата и период грудного вскармливания. При этом имеется возможность применения Флебавена, как и других препаратов на основе МОФФ, во время беременности. Стоит отметить, что необходимость лечения тяжелых, осложненных форм ХВН у беременных возникает крайне редко. Мы в своей клинической практике сталкивались с единичными случаями, когда после перенесенного илиофemorального флеботромбоза большого срока давности именно на фоне беременности происходило быстрое прогрессирование ХВН от С3-С4- до С6-класса по СЕАР. Учитывая риск инфицирования, системных воспалительных осложнений и в результате потенциального негативного влияния на течение беременности и развитие плода, мы использовали все возможности консервативного лечения – сочетание повышенных доз МОФФ с постоянным ношением специализированного компрессионного трикотажа – с положительным эффектом. К моменту родоразрешения трофические язвы были полностью зарубцованы, каких-либо побочных эффектов со стороны плода не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время медикаментозная терапия является важным компонентом в комплексном лечении хронической венозной недостаточности. Комбинирование системной и местной фармакотерапии позволяет использовать персонифицированный подход, особенно к пациентам с осложненными формами ХВН. Взвешенный выбор веноактивного препарата с учетом генеза и стадии патологического процесса позволяет получить стойкий положительный результат, увеличить длительность периода ремиссии, предотвратить прогрессирование венозной недостаточности и в итоге улучшить качество жизни пациентов.

Список использованной литературы

1. О.В. ДЖЕНИНА, В.Н. ЛОБАНОВ, В.С. ГОРДЕЕВ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ // Амбулаторная ХИРУРГИЯ СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ. - 2018. - №1–2 (69–70).
2. А. Л. Вёрткин, А. В. Носова Хроническая венозная недостаточность: расплата за блага цивилизации // Амбулаторный прием. - 2015. - Т. 1. № 2 (2).

Кафедра и клиника хирургических болезней им. проф. Ю.М.Лубенского

Рецензия «кафедры и клиники хирургических болезней им.проф.Ю.М.Лубенского»
ДМШ, доцент Здзитовецкий Дмитрий Эдуардовича на реферат ординатора первого года
обучения специальности Хирургия Марудова Михаила Владимировича по теме:
«Фармакотерапия ХВН»

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения
специальности Хирургия

Оценочный критерий	Положительный/ Отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Правильное использование известных научных источников	+
8. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 19.04.2019

Кафедраальный руководитель: Здзитовецкий Д.Э.

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: