

Добезилат кальция: возможности терапии хронической венозной патологии

Ю.М.Стойко, В.Г.Гудымович✉

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
✉ gudvic@mail.ru

В обзорной статье, посвященной флеботропной терапии в лечении пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, рассмотрен один из препаратов данной группы – добезилат кальция. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует об эффективности использования его у пациентов данной категории, что подтверждается рядом международных исследований и включением препарата в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Механизм действия, обеспечивающий противоотечный, противовоспалительный, антитромботический эффекты, позволяет использовать его не только во флебологии. Мультинаправленное действие добезилата кальция позволяет применять его как ангиопротектор у пациентов с диабетической ретинопатией и нефропатией.

Ключевые слова: хронические заболевания вен нижних конечностей, флеботропные препараты, добезилат кальция.

Для цитирования: Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Добезилат кальция: возможности терапии хронической венозной патологии. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 71–74.

REVIEW

Calcium dobesilate: possibility of therapy of chronic venous disease

Yu.M.Stoiko, V.G.Gudymovich✉

N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105203, Russian Federation, Moscow, ul. Nizhniaia Pervomaiskaia, d. 70
✉ gudvic@mail.ru

Abstract

In a review article devoted to phlebotropic therapy in the treatment of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities are considered one of the drugs of this group – calcium dobesilate. Analysis of domestic and foreign literature indicates the effectiveness of its use in patients of this category, as evidenced by a number of international studies and the inclusion of the drug in the Russian clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. The mechanism of action, providing anti-edematous, anti-inflammatory, antithrombotic effects, allows to use it not only in phlebology. Multidirectional action of calcium dobesilate allows its use both as a vasoprotector in patients with diabetic retinopathy and nephropathy.

Key words: chronic venous disease of the lower extremities, phlebotropics, calcium dobesilate.

For citation: Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G. Calcium dobesilate: possibility of therapy of chronic venous disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 71–74.

Хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВНК) остаются весьма распространенной группой заболеваний как в России, так и во всем мире. Ряд отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствует о тенденции к росту заболеваемости [1]. Так, если в 2002 г. венозная патология среди работников промышленных предприятий Москвы по данным эпидемиологического исследования «Профосмотр» выявлена в 62% случаев, то в исследовании ФАКТ (2004–2005 гг.), проведенном центром профилактической медицины в 38 городах России, частота выявления ХЗВНК уже составила 72% [2], а выполненное в 2006 г. программное исследование ДЕВА-1 по диагностике и лечению венозной недостаточности у женщин показало наличие признаков венозной недостаточности у 85,6% обследованных женщин [2].

Несмотря на то что среди пожилых пациентов ХЗВНК выявляются у 3–11%, отмечается также «омоложение» данного контингента. В ряде исследований продемонстрировано выявление заболеваний вен начальной степени практически у 10–15% школьников в возрасте 12–13 лет с наличием первых признаков венозного рефлюкса [2].

Наверное, трудно представить врача, не имевшего дело с данной патологией. В этой связи представляет интерес Международная исследовательская программа Vein Consult (2011 г.), которая объединила врачей 20 стран и в результате которой удалось обследовать 95 тыс. пациентов и опросить 4500 врачей общей практики и 500 специалистов – сосудистых хирургов и флебологов. Из 5750 пациентов, включенных в исследование врачами-терапевтами, рекомендации по изменению образа жизни получили 64,35% респондентов, флеботропный лекарственный препарат был назначен в 66,47% случаев, компрессионная терапия – в 47,01%, дру-

гие препараты (ацетилсалициловая кислота и т.д.) – в 28,99%. Какой-либо вариант хирургического вмешательства по поводу ХЗВНК был предложен лишь 8,7% пациентов.

Из 2364 пациентов, прошедших консультацию у врача-специалиста, необходимость в специфическом лечении была признана для 93,95% больных. Спектр лечебных мероприятий включал в себя коррекцию образа жизни (73,60%), назначение веноактивного препарата (88,37%), компрессионную терапию (82,83%), проведение обычной (16,29%) или микропенной (8,21%) склеротерапии, выполнение открытого (24,11%) или эндоваскулярного (4,06%) хирургического вмешательства и даже операцию на глубоких венах (2,20%) [3].

Из сказанного понятно, что лечебная программа в отношении пациентов с ХЗВНК со стороны врачей общей практики базируется в основном на консервативных мероприятиях с безусловным лидированием флеботропной лекарственной терапии. Врачи-специалисты демонстрируют более сбалансированный подход к лечению пациентов.

Прогресс и успехи, достигнутые в понимании физиологии венозного кровообращения, весьма значительны, но многое в этой области остается до сих пор недостаточно ясным [1]. Процессы дисфункции и дисрегуляции эндотелия, повреждения структуры венозной стенки продуктами метаболизма активированных лейкоцитов, гипертрофии венозной стенки в результате фенотипической модуляции гладкомышечных клеток являются основными звеньями патогенеза варикозной трансформации вен. На этом уровне происходят существенные обменные и трофические процессы, которые объединяются термином «транскапиллярный обмен» [1, 4]. Он происходит в результате микро-

Классификация флеботропных препаратов	
Химическая группа	Активный компонент
γ-Бензопироны	Диосмин, гесперидин метил халькон, экстракт красных листьев винограда
Производные рутина	Рутозиды, гидроксирUTOзиды
Пикногенолы	Лейкоцианидол процианиды, олигомеры
Сапонины	Эсцин
Синтетические и комбинированные препараты	Добезилат кальция (Докси-Хем®), трибензозид, гептаминол, дигидроэргокристин

циркуляции, включая переход в ткани наиболее важных продуктов метаболизма, белков, кислорода и жидкости. При этом одним из проявлений патологического симптомокомплекса при хронической венозной недостаточности является накопление жидкости в тканях. Последующие нарушения микроциркуляции приводят к развитию трофических изменений наиболее уязвимых участков кожных покровов нижней трети голени [4].

Арсенал фармакологических средств, применяемых для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВННК), постоянно увеличивается. В этом обилии информации первостепенно важным является выделение основных звеньев патогенеза заболевания, на основе чего вырабатываются принципы и тактика лечения.

Исходя из патогенеза ХВННК, задачи консервативной терапии можно представить следующим образом: повышение тонуса венозной стенки, улучшение лимфооттока, воздействие на микроциркуляторные изменения, коррекция гемореологических нарушений, купирование воспалительных проявлений.

Флеботропные препараты являются основой медикаментозного лечения больных ХВННК. Это достаточно большая группа фармакологических средств, обладающих способностью увеличивать венозный отток из нижних конечностей. Этот эффект флеботропных препаратов достигается путем суммирования воздействий на различные звенья микроциркуляторного русла, а у многих из них – прямым действием на сократимость венозной стенки. Безусловно, флеботоническое воздействие нужно признать основным эффектом флебопротективных препаратов. Все они обладают поливалентным механизмом действия: стимулируют лимфоотток, обладают противовоспалительной активностью, улучшают гемореологию. Именно эта особенность, позволяющая воздействовать на основные звенья патогенеза ХВННК, объединила многие препараты в группу флебопротекторов и сделала их базовыми в консервативном лечении пациентов с ХВННК (см. таблицу) [1, 4].

Одним из препаратов, используемых при ХВННК и имеющих обширную доказательную базу, является добезилат кальция (Докси-Хем® и другие его аналоги). Это лекарственное средство обладает ангиопротекторным, антиоксидантным и антиагрегантным действием. Кальция добезилат обеспечивает комплексный как флеботропный, так и лимфотропный эффект [5].

Ангиопротективный эффект обусловлен снижением проницаемости капилляров, который обеспечивается не только воздействием на эндотелий, но и блоком серотонина, брадикинина и гистамина [6–8]. Кроме того, с помощью кининов из аденозинтрифосфата образуется внутриклеточный медиатор – циклический аденозинмонофосфат, NO-синтаза, окись азота (NO). NO влияет на гладкие мышцы сосудов, улучшая микровазкуляризацию эндотелия [9].

Для оценки антиангиогенного потенциала добезилата кальция было проведено слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ). В группу контроля был включен бевацизумаб. Рассматривали влияние препаратов на ангиогенез хориоаллантоисной мембраны эмбриона цыпленка. Антиангиогенный потенциал добезилата каль-

ция сравнивали с бевацизумабом, который является мощным ингибитором ангиогенеза, в модели хориоаллантоисной мембраны цыпленка. По завершении РКИ авторы рекомендовали применение кальция добезилата в случае, когда ангиогенез играет важную роль в заживлении [10]. К аналогичным выводам об антиоксидантном эффекте кальция добезилата пришли и O.Alda и соавт. (2011), исследовавшие состояние ряда маркеров окислительного стресса (общий антиоксидантный статус, концентрация малонового диальдегида) в удаленных интраоперационно фрагментах варикозно измененных вен при индукции окислительного стресса. Выяснилось, что применение *in vitro* кальция добезилата предотвращало нарастание концентрации малонового диальдегида и снижение антиоксидантного статуса [11].

J.Angulo и соавт. также сообщили результаты исследований, которые показали, что кальция добезилат ингибирует эндотелиальную пролиферацию в эндотелиальных клетках пупочной вены человека посредством восстановления фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов, что может быть полезным в лечении состояний, сопровождающихся избыточным ангиогенезом [12].

Добезилат кальция также обладает антиоксидантными свойствами [13]. J.Brunet и соавт. (1998 г.) в эксперименте показали, что препарат оказывает в терапевтических дозировках антиоксидантный эффект, а также значительно снижает концентрацию фактора активации тромбоцитов – медиатора воспаления, синтезирующегося многими типами клеток – нейтрофилами, базофилами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Подавление синтеза простагландинов и тромбоксанов снижает как агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, так и вязкость крови.

При доклинических исследованиях кальция добезилат также снижал искусственно вызванный лимфатический отек у животных и интралимфатическое давление, увеличивал лимфатический ток и ограничивал ангиогенез и избыточную выработку сосудистого эндотелиального фактора роста клеток, а также проницаемость стенки сосудов.

По данным ряда исследований, кальция добезилат обладает стимулирующим действием на лимфодренаж [13, 14]. Представляют интерес клинические данные F.Flota-Cervera и соавт. (2008 г.), исследовавших характер и изменения лимфодинамики с помощью лимфогаммаграфии у пациентов с ХВННК на фоне приема добезилата кальция в дозировке 1,5 г в день (500 мг через каждые 8 ч). В большинстве случаев у пациентов, получавших кальция добезилат, наблюдалась нормализация индекса захвата и скорости тока лимфы (80 и 78% соответственно). Улучшение лимфооттока отмечалось только в группе кальция добезилата ($p < 0,001$). В соответствии с данными авторов, улучшение клинической картины наблюдалось у 22 из 25 (88%) пациентов, получавших кальция добезилат, и только у 5 из 24 (20,8%) пациентов группы плацебо [15].

A.Ciarroni и соавт. (2004 г.) в своем метаанализе эффективности и безопасности добезилата кальция изучили 10 РКИ, включавших 778 пациентов, в которых действие добезилата кальция сравнивали с плацебо у пациентов с ХВННК. Кальция добезилат почти в 2 раза сокращал частоту возникновения ночных судорог и дискомфорта по сравнению с плацебо. Частота побочных эффектов суще-

ственно не отличалась от плацебо. Авторы не обнаружили различий в эффективности разных доз добезилата кальция (1000 или 1500 мг/сут). Полученные данные свидетельствуют о том, что добезилат кальция более эффективен, чем плацебо, в улучшении ряда симптомов ХЗВНК. Также имела место более высокая эффективность при более тяжелых заболеваниях, и было обнаружено, что доза 1000 мг в день столь же эффективна и безопасна, как и 1500 мг в день [16].

Следует отметить, что информация о применении данного лекарственного средства при ХЗВНК фигурирует в современных Кохрановских обзорах [17]. Возможности его использования в лечении пациентов с ХЗВНК определены современными «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен нижних конечностей» (2013 г.) [18].

Препарат используется не только при ХЗВНК, но и при диабетической ангиопатии (нефропатия, ретинопатия и др.), что особенно актуально у больных пожилого возраста [19]. Положительные результаты назначения добезилата кальция получены при начальных проявлениях и развернутой клинической картине ХЗВНК, сопровождающейся возникновением судорог, отека нижних конечностей, синдрома «беспокойных ног» [20].

Таким образом, ряд клинических, экспериментальных и статистических исследований доказывает эффективность и безопасность применения синтетического ангиопротектора добезилата кальция как венотоника с лимфотропным эффектом, что реализуется в положительных изменениях симптоматики ХЗВНК и отека нижних конечностей.

Препарат продемонстрировал эффективность и безопасность в группе пациентов с ХЗВНК, однако необходимы дальнейшие исследования с накоплением клинического материала, позволяющие уточнить возможности использования данного лекарственного средства в зависимости от выраженности венозной патологии, возраста и тяжести состояния пациентов.

Литература/References

1. Клиническая флебология. Под ред. Ю.Л.Шевченко, Ю.М.Стойко. М.: ДПК Пресс, 2016. / *Klinicheskaja flebologija. Pod red. Ju.L.Shevchenko, Ju.M.Stoiko. M.: DPK Press, 2016. [in Russian]*
2. Совещание экспертов. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, основанные на принципах доказательной медицины. Рабочие материалы. М., 2008. / *Soveschanie ekspertov. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskikh zabolevanii ven, osnovannye na printsipakh dokazatel'noi meditsiny. Rabochie materialy. M., 2008. [in Russian]*
3. Rabe E, Guex JJ, Puskas A et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31 (2): 105–15.
4. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2014; 33 (2): 126–39.
5. Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol* 2005; 4 (4): 221–32.
6. Mestres P, Rodriguez L, Erill S, Laport J. Modification by calcium dobesilate of histamine effects on capillary ultra-structure. *Experientia* 1975; 31: 826–9.
7. Zabel-Langhennig R, Kulle M. Capillary fragility in diabetics and its modification by calcium dobesilate. *Z Gesamte Inn Med* 1983; 38: 633–6.
8. Van Bijsterveld OP, Janssen PT. The effect of calcium dobesilate on albumin leakage of the conjunctival vessels. *Curr Eye Res* 1981; 1: 425–30.
9. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentué-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf* 2004; 27: 649–60.
10. Demirtas S, Caliskan A, Guclu O et al. Can calcium dobesilate be used safely for peripheral microvasculopathies that require neoangiogenesis? *Med Sci Monit Basic Res* 2013; 19: 253–7.
11. Alda O, Valero MS, Pereboom D et al. In vitro calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicose veins. *Phlebology* 2011; 26 (8): 332–7.
12. Angulo J, Peiró C, Romacho T et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 153–9.

13. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 205–12.
14. Piller NB. The lymphagogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. *Lymphology* 1988; 21: 124–7.
15. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Treviño C, Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. *Angiology* 2008; 59 (3): 352–6.
16. Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology* 2004; 55 (2): 147–54.
17. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003229.
18. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013; 7 (2): 2–48. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskikh zabolevanii ven. *Flebologiya*. 2013; 7 (2): 2–48. [in Russian]
19. Cai T, Wu XY, Zhang XQ et al. Calcium Dobesilate Prevents Diabetic Kidney Disease by Decreasing Bim and Inhibiting Apoptosis of Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *DNA Cell Biol* 2017; 36 (4): 249–55.
20. Rabe EL, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2016; 26 (4): 162–8.

Сведения об авторах

Стойко Юрий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова»

Гудымович Виктор Григорьевич – д-р. мед. наук, доцент каф. хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова». E-mail: gudvic@mail.ru