

Рецензия 2012, №5

Баешко А.А., Миклевич А.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Лекарственные средства, применяемые в терапии хронических заболеваний вен

Поступила в редакцию 16.01.2012 г. Контакты:
e-mail: BaeshkoAA@bsmu.by

(Окончание. Начало в в/ж4.)

Препараты для местной терапии

Некоторые веноактивные вещества хорошо всасываются при их наружном использовании в виде кремов, мазей или гелей.

Это касается таких препаратов как эсцин (топическая форма - Венитан), экстракт иглицы колючей (Цикло 3 крем), гидроксипрохлориды (Венорутон-гель, Троксевазин-гель). Наряду с ними в терапии хронических заболеваний вен (ХЗВ) достаточно широко применяются и гепаринсодержащие лекарственные средства (Лиотон 1000-гель, Гепатромбин, Гепариновая мазь, Гепароид-Лечива, Эссавен-гель и др.). Различные формы топических средств, особенно гели, оказывают положительное влияние на динамику симптомов ХЗВ. Болевые ощущения и тяжесть в ногах, к примеру, исчезают нередко в течение ближайших часов и даже нескольких минут. Нельзя недооценивать также их освежающего и увлажняющего действия на кожу, улучшающего самочувствие пациентов и дающего ощущение эффективности лечения.

Механизм действия топических средств, созданных на основе венопротоников, аналогичен, вероятно, таковому при приеме веноактивных лекарственных средств (ВАЛС) внутрь (системное действие). Гепаринсодержащие формы обладают противовоспалительным и анальгезирующим действием, а также слабым антитромботическим влиянием. Эффективность веноактивных и гепаринсодержащих препаратов зависит от концентрации действующих компонентов (дозозависимый эффект). Пороговой дозой гепарина считается 50 000-100 000 МЕ натриевой соли препарата на 100 г геля (1000 МЕ в 1 г геля).

Наиболее высококонцентрированной из гепаринсодержащих форм считается Лиотон 1000-гель (в 1 г геля содержится 1000 МЕ гепарина). Остальные препараты этой группы, например Гепариновая мазь или Гепатромбин, содержат от 100 до 500 МЕ гепарина в 1 г. Доказано, что при одинаковой исходной концентрации гепарина в мазевой и гелевой формах через эпидермис проникает соответственно 6% и 10% действующего вещества. Непосредственно в дерме концентрируется примерно 2% и 3% гепарина соответственно. Увеличение концентрации гепарина до 1000 МЕ/г обеспечивает повышение его уровня в подкожной клетчатке до 7,2 МЕ/г.

К недостаткам местной
терапии ХЗВ с
использованием мазей
венотонизирующего
протично-рицинолито-
МД действия следует от-
сутствие возможности
применения в сочетании с
компрессионным
лечением. Этого
недостатка лишены ле-
карственные формы на
гелевой основе*, в
частности, лиотон: после
применения в течение
нескольких минут средство
полностью резорбируется
и не оставляет на
эластичном бинде
компрессионных изделий
и кожи.

Эффект применения топических препаратов возрастает, если их комбинировать с пероральными флеботониками.

Показания к применению. Назначают ВАЛС с целью устранения либо уменьшения тяжести симптомов ХЗВ в следующих клинических ситуациях:

- при первичных формах ХЗВ (не идентифицирована причина и механизм венозной дисфункции) независимо от класса заболевания (от С0доС6);
- при вторичных формах ХЗВ - последствия перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей (посттромботическая болезнь);
- при врожденной патологии вен (артериовенозные мальформации и дисплазии, гипо- и аплазии магистральных вен, в т.ч. нижней полой вены);
- в качестве альтернативной терапии либо в комплексе с эластической компрессией у пациентов, которым хирургическое лечение или склеротерапия по ряду причин противопоказаны либо невозможны;
- в пред- и послеоперационном периоде хирургического лечения ХЗВ (как в случае традиционной флебэктомии, так и при эндовазальных вмешательствах). Лекарственная терапия более действенна, если она проводится в сочетании с компрессионной терапией;
- с целью профилактики и купирования побочных эффектов склеро-терапии (гиперпигментации, воспаления мягких тканей, флебита);
- пациентам, которым компрессионная терапия противопоказана (нейропатия, хроническая артериальная недостаточность) либо которыми она непереносима (индивидуальная чувствительность, теплая пора года). ВАЛС в таких случаях заменяют эффект эластической компрессии (альтернатива компрессионной терапии для больных, проживающих в жарких странах);
- с целью предупреждения отеков ног при длительных перелетах и путешествиях другими видами транспорта;
- в случае острого и хронического варикотромбофлебита;
- при предменструальном синдроме;
- при тазовом болевом синдроме;
- при наличии симптомов варикозной болезни, обострившихся при применении оральных противозачаточных средств или наступлении менструации. В последнем случае прием веноактивных препаратов может быть непрерывным (в течение всего цикла) или прерывистым (с 10-го по 28-й дни);
- для купирования симптомов ХЗВ во время беременности (2-3-й триместры беременности). Ряд веноактивных препаратов (диосмин и его микронизированная фракция, рутозиды, экстракт иголицы, препараты местного действия) могут использоваться без риска возникновения побочных эффектов и угрозы нормальному развитию плода. Компании - производители этих лекарственных средств не рекомендуют их использование во время кормления грудью;
- для топических лекарственных форм: явления острого и хронического варикотромбофлебита, послеоперационные гематомы, индуцированный целлюлит, дерматит, экзема, симптомные формы ХЗВ, а

также в случаях склеротерапии с целью профилактики и лечения побочных эффектов (гиперпигментация, экхимозы, воспаления мягких тканей).

Режим дозирования. Используемые дозы вышеприведенных препаратов представлены в табл. 1. Дозирование лекарственных средств веноактивного действия варьируется в зависимости от страны, где они применяются, причем отмечается тенденция к назначению более высоких доз. Так, например, в Швейцарии рутозиды назначаются в дозе до 1000 мг в сутки, тогда как во Франции доза колеблется от 2000 мг до 3500 мг в сутки (6-7 капсул). Кальция добезилат применяется как в стандартной дозе - по 500 мг 2 раза в день, так и в высокой - по 500 мг 3 раза в сутки.

Для Детралекса общепринятой, рекомендуемой во флебологической практике суточной лечебной дозой препарата считается 1000 мг; она может назначаться однократно (2 табл. по 500 мг утром либо вечером) или двукратно (по 1 табл. утром и вечером). Стандартной рекомендацией является указание на прием препарата во время еды с достаточным количеством жидкости. Однократный и двукратный ежедневные режимы приема препарата использовались в различных контролируемых исследованиях, и явного преимущества одного из них не доказано. Однако назначение всей дозы МОФФ в утренние часы (во время завтрака) получило большее распространение на практике, по-видимому, в связи с удобствами для пациента, а также логикой защиты вен в дневные часы суток - периода наибольших «нагрузок» на вены.

Курс лечения. Продолжительность лечения ХЗВ веноактивными препаратами должна составлять не менее одного месяца. Стандартный срок - 3-4 месяца. Исключение составляют случаи рецидива функциональных симптомов заболевания, обусловленного незаконченной или прерванной венотонизирующей терапией. Ограничение длительности лечения двумя неделями допустимо у женщин, страдающих предменструальным синдромом с болями и отеками ног.

По завершении курса лечения достигнутый венотонизирующий и противоотечный эффекты сохраняются по меньшей мере в течение нескольких месяцев. С целью предупреждения рецидива заболевания или его обострения курс терапии повторяют спустя 3-4 месяца.

При трофических нарушениях (С₁-С₆) и особенно при язвах нижних конечностей (С₅-С₆) некоторые из ВАЛС, в частности Детралекс, рекомендуется принимать в течение 6 месяцев - 1 года. Длительный (свыше 6 месяцев) прием препарата не сопровождается увеличением количества и выраженности побочных эффектов.

Побочное действие. Обычно переносимость веноактивных средств хорошая. Каких-либо побочных эффектов и осложнений, связанных с приемом большинства веноактивных препаратов, не отмечается. Они регистрируются примерно у 1-2% больных. Наиболее частыми являются желудочно-кишечные расстройства, которые могут проявиться чувством тяжести в желудке, тошнотой, метеоризмом, запорами или диареей (табл. 3).

При применении веноактивных средств, как и при применении любого другого лекарственного средства, могут отмечаться, хотя и крайне редко, случаи индивидуальной непереносимости того или иного пре-

Необходимо избегать изменения рекомендуешь доз веноактивных препаратов в сторону/увеличения, а также комбинации различных лекарственных средств, поскольку усиление эффекта в клинических исследованиях за счет этого не наблюдается. Используются препараты в более низкой дозе (у тэйл. Б. Денъ) - иалоэфектиака 144].

Н Ш Ш Ш К Я

Обзоры и лекции В

Таблица 3
Основные побочные действия ВАЛС

Препарат	Побочное действие		
	Диспептические расстройства	Кожные проявления	Другие осложнения
Диосмин и его фракции		1 +	-
Рутин и рутозиды	" + f		-
Кумарин в комбинации с оксерутином		+	Гепатит (преимущественно при использовании высоких доз кумарина)
Эсцин			Крапивница
Экстракт иглицы		+	-
Гинкго Билоба	+	+	-
Кальция добезилат	+	+	Повышение температуры агранулоцитоз
Препараты местного действия			Контактный дерматит, раздражение, сухость кожи

парата (аллергические и псевдоаллергические реакции) в виде кожных высыпаний.

Другие проявления (головокружение, головная боль), крайне редки. Тяжелые осложнения в виде гепатита регистрировались лишь при использовании кумарина в высоких дозах (400 мг в сутки), сочетании кумарина с рутином, а также бензарона, применявшихся для лечения лимфедемы. Описаны случаи агранулоцитоза при применении добезилата кальция [38].

Терапевтическая эффективность. Результаты применения ВАЛС оцениваются по динамике клинических симптомов ХЗВ и данных объективных методов обследования (ультразвуковое исследование, плетизмография, окружность голени и др.). Количество и выраженность субъективных проявлений - жалоб (дискомфорт, усталость, боли, парестезии, судороги, отеки и пр.) оцениваются в большинстве исследований по 5- или 10-балльной шкале. Однако следует признать, что объективная оценка эффективности применения этих препаратов сложна по ряду причин:

- во-первых, констатация динамики отечности и тяжести симптомов ХЗВ проблематична из-за индивидуальных ощущений больного;
- во-вторых, хотя назначение венотоников сопровождается выраженной положительной динамикой течения болезни, плацебо-эффект достигает в ряде исследований 50%. Балльная оценка регрессии симптомов варьируется от 54% до 76% - при применении венотоников и от 18% до 46% - в плацебо-группах;
- в-третьих, работы по изучению эффективности препаратов часто публикуются в нерецензируемых журналах, что не позволяет дать объективную оценку проведенным исследованиям.

Поскольку основными показаниями к назначению ВАЛС являются симптомы, связанные с ХЗВ, то оценке эффективности этих препаратов придается большое значение. В Кокрановском обзоре, проведенном под руководством Martinez M.J. et al. [35], детально изучена активность большинства из применяемых в клинической практике средств. Проанализированы результаты 44 рандомизированных плацебо-контролируемых неоднородных исследований за период с 1996 г. по 2005 г. по оценке эффективности ВАЛС. Изучены данные 23 исследований по применению рутозидов, 10 - диосмина, 2 - экстракта растения Центеллы азиатской, 6-добезилату кальция, 1 -аминафону, 1 - экстракту виноградных косточек, 1 - экстракту красных листьев винограда. По мнению авторов, наиболее выраженным и достоверно подтверждаемым для всех препаратов было их противоотечное действие и влияние на ночные судороги.

Аналогичное исследование проведено швейцарскими учеными, в частности, Ramelet A.A. et al. [45]. Изучено 83 источника, из которых 72 - рандомизированные или мета-анализы с тремя уровнями доказательности - А, В, С (от высокодостоверных или двойных плацебо-контролируемых до нерандомизированных). По мнению авторов, несмотря на клинически доказуемый эффект ВАЛС (уменьшение чувства тяжести в ногах, исчезновение судорог и других симптомов, а также отека), основу лечения ХЗВ должны составлять методы, направленные на устранение первопричины болезни - патологических рефлюксов и венозной гипертензии. Венотоники могут заменить компрессионную терапию (особенно у больных, проживающих в жарких странах) либо применяться в комплексе с ней в качестве адъювантной терапии.

В некоторых достаточно хорошо проведенных контролируемых рандомизированных исследованиях изучено влияние ВАЛС на отек (Сз). Доказана эффективность таких препаратов, как МОФФ (микронизированная очищенная флавоноидная фракция), рутозиды, эсцин, кальция добезилат, проантоцианидины и комбинация кумарина с рутином [38, 47]. Причем в этих работах противоотечное действие ВАЛС оценивалось на основании данных объективных методов (измерение окружности лодыжки, плетизмография и волюметрия).

Аналогичные данные приводятся и в Кокрановском обзоре, проведенном Martinez M.J. et al. [35], где проанализировано действие ВАЛС у 1245 больных. Установлен их положительный эффект в смягчении отека. Однако следует признать, что ни в одном из этих исследований не учитывалась динамика анатомических и патофизиологических параметров болезни при назначении препаратов, что не соответствует современным требованиям доказательной медицины [50]. Результаты лечения оценивались только на основании субъективных данных, причем независимо от стадии заболевания.

В то же время в соответствии с результатами недавно проведенного мета-анализа (в 2011 г.) установлено, что Детралекс в дозе 2 табл. в день уменьшает венозный отек, причем в большей степени, чем гидроксизилрутозиды, экстракт игольчатой глицины и простой диосмин [5].

Обзоры и лекции В

При изучении результатов фармакотерапии ХЗВ в стадии трофических язв (С₆) эсцин и гидроксирозиды не подтвердили своего превосходства над компрессионной терапией [39, 56]. Применение МОФФ в комбинации с компрессионной терапией ускорило заживление венозной язвы (класс С₆). Назначение препарата (ежедневно по 2 табл.) в сочетании со стандартной терапией (компрессионный бандаж + местное лечение) ускорило заживление варикозных язв по сравнению с традиционным лечением без адьювантной (поддерживающей) венотонизи-

рующей терапии (61,3% и 47,7% соответственно). Основанием для такого заключения являются результаты 5 крупных сравнительных, проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности 6- и 12-месячного применения Детралекса у 723 пациентов с этой патологией [37]. Аналогичные данные об эффективности применения МОФФ у больных с трофическими язвами полу чены лицензированно также Савельевым В.С. с соавт, [2].

Оценке целесообразности применения ВАЛС с позиций доказательной медицины Результаты более 130 рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, посвященных клинической оценке эффективности ВАЛС в терапии ХЗВ, были обсуждены на двух крупных международных форумах (Пафос - Кипр, 2004 г.; Сиена - Италия, 2005 г.), где были разработаны критерии оценки достоверности публикуемых данных.

Согласно Сиенскому согласительному документу [45] все исследования в зависимости от вероятности ошибки оценки, обусловленной субъективным фактором или неточностью диагностической процедуры, были разделены по уровню достоверности на три класса:

- А - исследования, основанные на результатах по меньшей мере двух рандомизированных контролируемых клинических исследований с большой выборкой, мета-анализы с единой или гомогенной методикой подхода к учету результатов, фундаментальные или базовые работы (высокий уровень достоверности полученных результатов);
- В - исследования, основанные на данных единичных рандомизированных контролируемых клинических исследований с противоречивыми результатами и/или небольшой выборкой обследованных больных (средний уровень достоверности полученных результатов);
- С - исследования, основанные на нерандомизированных или неполных и недостаточно контролируемых клинических исследованиях с некорректным дизайном или малой выборкой (низкий уровень достоверности полученных результатов).

В соответствии с данными консенсуса в Сиене к классу А были отнесены МОФФ, кальция добезилат и 0-(бета гидроксипропиловый)рутозиды (оксерутин), к классу В - эсцин и экстракт иглицы колючей (Цикло 3 Форт) и к классу С - остальные ВАЛС (табл. 4).

Международные руководства по ХЗВ [38] используют ту же классификационную систему, что и эксперты согласительного совещания в Сиене, за исключением мета-анализов, которые относят к классу В. Результаты применения ВАЛС в них оценивались не только по регрессии симптомов (жалоб больного), но и по динамике объективных параметров ХЗВ (уменьшение отека, заживление трофической язвы). Анализ оо овались положительные данные последних Кохрановских исзоров [35,43] по доказательности эффективности кальция добезилата, МОФФ, рутозидов, эсцина, проантоцианидинов, комбинации кумарин + рутин в лечении венозных отеков, а также отдельно результаты применения МОФФ как адьювантного средства в стандартной компрессионной терапии трофических язв.

Обзоры и лекции В

На основании вышеуказанных критериев доказательности эффективности препаратов к классу А в международных руководствах по ХЗВ, как и в Сиенском документе, отнесены всего лишь три ВАЛС (табл. 4): добезилат кальция, Детралекс (МОФФ) и оксерутины по их влиянию на симптомы ХЗВ, отек и кожные изменения [38].

В то же время согласно рекомендациям руководства Американского венозного форума (3-е издание, 2009 г.) [21] ни один из приведенных в табл. 4 веноактивных препаратов по уровню доказательности не отнесен к классу А, поскольку ни по одному из них не проведено крупных, гомогенных рандомизированных исследований, которые бы достоверно оценили результаты их применения в лечении ХЗВ (результаты мета-анализов в данной градационной системе также относятся к классу В). И только два из них (МОФФ, рутозиды) отнесены к классу 1В, а остальные - к классу 1-2С. Причем их рекомендовано назначать в качестве дополнения (адьювантной терапии) к базовому компрессионному лечению выраженных форм ХЗВ (С₂-С₆).

В европейских руководствах, в отличие от американских, спектр применения ВАЛС расширен - их рекомендуют использовать на всех стадиях ХЗВ (С₀-С₆).

Противопоказания. Основным противопоказанием является индивидуальная непереносимость (повышенная чувствительность к препарату), которая может проявляться желудочно-кишечными расстройствами, а также тяжелыми поражениями печени или почек. Следует помнить также, что необходимо избегать назначения МОФФ кормящим женщинам.

В лечении варикоза средней тяжести, проявляющегося судорогами, чувством раотирания ки л и трофическими расстройствами, возможно применение МОФФ и рутозидов изолированно (без компрессионной терапии]. Аналогичные рекомендации даются при применении руголизидов при печении отеками.

Применение других (невеноактивных) лекарственных средств

Группа невеноактивных лекарственных препаратов может использоваться главным образом для лечения больных с язвами венозного происхождения. К этому классу препаратов относят пентоксифиллин, или Трентал (улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, обладает слабым фибринолитическим действием), эрготамин (повышает тонус гладкой мускулатуры вен), простагландины (расширяют мелкие сосуды, ингибируют функцию тромбоцитов) и ацетилсалициловую кислоту, или Аспирин (ингибирует функцию тромбоцитов).

Таблица 4
Результаты оценки эффективности ВАЛС в соответствии с требованиями доказательной медицины

Препарат	Анализируемые параметры	Уровень доказательности
МОФФ	Жалобы, отек, трофические язвы	А
Гидроксиэтил рутозиды (Оксерутин, Троксерутин)	Жалобы, отек	А
Кальциядобезилат	Жалобы, отек	А
Эксгрант иглицы колючей	Жалобы, отек	В
Эсцин	Боль, отек	В
Диосмин	-	-
Проантоцианидины	Боль	С
Гинкго Билоба	-	с

Пентоксифиллин широко применяется при лечении больных с артериальной патологией. Он используется также в терапии ХЗВ, особенно класса С. В системном обзоре Jull A. [31], в основу которого положены результаты 8 исследований (547 взрослых больных), проанализированы результаты лечения 3 групп больных (сравнивали эффективность препарата с плацебо, компрессионной терапией и без нее). Установлено, что пентоксифиллин может играть определенную роль в ускорении заживления язв, особенно в сочетании с компрессионной терапией и даже без ее применения [25, 26]. Однако в других работах это не было подтверждено, следовательно, оценка его эффективности требует дополнительных исследований [23].

Тем не менее в последнем системном Кохрановском обзоре пентоксифиллин рассматривается в качестве эффективного вспомогательного средства к компрессионной терапии у больных с хроническими венозными язвами [30].

Касаясь используемых доз пентоксифиллина, следует отметить, что стандартной суточной дозой препарата является 1200 мг (400 мг 3 раза в сутки). В то же время, по данным V. Falanga с соавт. [26], высокие дозы препарата (2400 мг: по 800 мг 3 раза в сутки) более эффективны, чем общепринятые.

В последнем 3-м издании руководства по заболеваниям вен в главе, посвященной медикаментозной терапии ХЗВ и, в частности, С3-С6, применение пентоксифиллина в качестве адъювантной (вспомогательной) терапии длительно существующих больших трофических язв отнесено к классу рекомендаций 1 В [21].

Простагландин Е, или Вазапрантан, как и пентоксифиллин, применяется при лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Целесообразность его использования в терапии венозных язв обосновывается выраженным действием препарата на процессы воспаления, которые рассматриваются в качестве одного из ведущих механизмов, лежащих в основе кожных изменений, в частности, возникновении трофической язвы. Кроме того, лекарственное средство улучшает микроциркуляцию путем снижения агрегации и адгезии тромбоцитов, обладает выраженным сосудорасширяющим действием, снижает уровень холестерина в артериальной стенке.

Эффективность применения простагландина в терапии ХЗВ класса С6 подтверждена в небольшом количестве контролируемых рандомизированных исследований. Так, в работе Milio G. с соавт. [36] больным наряду с компрессионной и местной терапией язв вводили на протяжении 20 дней внутривенно простагландин Е, (Вазапрантан, Шварц-Фарма, Германия) или плацебо. Через 3 месяца в группе, получавшей препарат, язвы зажили у всех пациентов, в то время как в контрольной группе - только у 84% ($P < 0,05$), и то к концу 4-го месяца.

Аналогичные данные получены в исследовании Rudofsky G. [49]. Установлено, что назначение препарата в суточной дозе 60 мкг (однократно 3 ампулы в 250 мл физиологического раствора) в течение 6-недельного периода значительно в сравнении с плацебо ускорило заживление трофических венозных язв (40% против 9%, $P < 0,001$). Тем не менее, несмотря на полученные данные, высокая стоимость препарата и необходимость внутривенного введения ограничивают его широкое клиническое использование.

Обзоры и лекции В

Антибиотикотерапия показана в тех случаях, когда доказано, что флора чувствительна к конкретному препарату

Контрольные исследования по применению других лекарственных средств (дезагрегантов, антибиотиков и др.) в терапии венозных язв не подтвердили их эффективности. Хотя бактериальная контаминация раны трофической язвы не вызывает сомнений и антибактериальная терапия представляется логичной, назначение этих препаратов не ускоряет заживления язв.

Закл ючение

Проведенный анализ применения основных лекарственных средств, используемых в терапии ХЗВ, показал, что их назначение позволяет добиться положительной динамики в симптоматике болезни. Это дает основание как врачу общей практики (терапевту), так и узкому специалисту (хирургу, неврологу, дерматологу, ангиохирургу и пр.) назначать ВАЛС при всех классах ХЗВ (Со-Сб) в качестве терапии первого уровня (на начальном этапе до определения тактики лечения), а в дальнейшем - в качестве адъювантной терапии (как дополнение к компрессионному склерозирующему или хирургическому лечению).

Resume

Baeshko A.A., Miklevich A.V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Drugs, used in the treatment of chronic venous diseases

In this article analyzed literature date of basic venoactive drugs used in treatment of chronic venous diseases. Reviews their classification, mode of action, clinicopharmacological characteris tics, indications, contraindications and undesirable effects. Their efficacy is evaluated according to evidence based medicine.

Key words: chronic venous diseases, venoactive drugs, classification, application.

Н ЛИТЕРАТУРА

1. Гришин, И.Н., Подгайский, В.Н., Старосветская, И.С. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей. - Мн.: Выш. шк., 2005. - 253 е., ил.
2. Савельев, В.С., Покровский, А.В., Кириенко, А.И. и др. Системная терапия венозных трофических язв. Результаты применения микронизированного диосмина (Детралекс) // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2002. - № 4. - С. 47-53.
3. флебология. Руководство для врачей / под редакцией В.С. Савельева. - М.: Медицина, 2001. -664 с.

4. Abramson, J.H., Hopp, C., Epstein, L.H. The epidemiology of varicose veins. Survey of western Jerusalem // *J. Epidermal Community Health*. - 1981; 35: 213-7.
5. Allaert, F.A. Meta-analysis of the effect of the main venoactive drugs on venous-origin malleolar oedema. Abstract presented at the European Chapter Meeting of the UIP, Prague, Czech Republic. - September 14-17, 2011.
6. Araujo, D, Gulati, O, Osswald, W. Effects of two venotropic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in an isolated canine vein // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* - 1985; 277: 192-202.
7. Bamigboye, A.A., Smyth, R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2007; (1): CD001066.
8. Belcaro, G., Cesarone, M.R., Ledda, A. et al. 5-Year control and treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension and diabetic microangiopathy using O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides: a prospective comparative clinical registry // *Angiology*. - 2008; 59: 145-205.
9. Belcaro, G., Rosaria Cesarone, M., Ledda, A. et al. O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides systemic and local treatment in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective comparative study // *Angiology*. - 2008; 59:75-135.
10. Berg, D. Venous constriction by local administration of ruscus extract // *Fortschr. Med.* - 1990; 108:473-6.
11. Bergan, J.J., Pascarella, L., Schmid-Schonbein, G.W. Pathogenesis of primary chronic venous disease; Insights from animal models of venous hypertension // *J. Vase. Surg.* 2008; 47: 183-92.
12. Bergan, J.J., Schmid-Schonbein, G., Coleridge-Smith, P. et al. Chronic venous disease // *N. Engl. J. Med.* - 2006; 355:488-98.
13. Bergan, J.J., Pascarella, L., Schmid-Schonbein, G. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension // *J. Vase. Surg.* - 2008; 47:1 83-92.
14. Blazso, G., Gabor, M. Influence of O-(beta-hydroxyethyl)-rutin on the oedema-inhibiting effect of indomethacin // *Acta. Pharm. Hung.* - 1994; 64:123 -4.
15. Boccalon, H., Causse, C. et al. Comparative efficacy of a single daily dose of two capsules Cyclo 3 Fort in the morning versus a repeated dose of one capsule morning and noon // *International Angiology*. 1998. - V. 17, № 3, P. 155-160.
16. Bouskela, E. et al. Micronization enhances the protective effect of purified flavonoid fraction on postischemic microvascular injury in the hamster cheek pouch // *Int. Angiol.* - 2001, 20 (Suppl. 1); 19.
17. Branco, D., Osswald, W. The influence of Ruscus extract on the uptake and metabolism of noradrenalin in the normal and varicose human saphenous vein // *Phlebology*. - 1988; 29:29-35.
18. Carlsson, K., Patwardhan, A., Poullain, J.C., Gerentes, I. Transport and localization of troxerutin in the venous wall // *J. Mai. Vase.* - 1996; 21 (Suppl. C): 270-4.
19. 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; 57:131-8.
20. Ciapponi, A., Laffaire, E., Roque, M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review // *Angiology*. - 2004; 55:147-54.
21. Coleridge-Smith, P. Drug treatment of varicose veins, venous oedema, and ulcers. In: Gloviczki P., editor. *Handbook of venous disorders: guidelines of the American venous Forum*. 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009. - P. 359-65.
22. Coleridge-Smith, P., Lok, C., Ramelet, A. A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction // *Eur. J. Vase. Endovasc. Surg.* - 2005; 30:1 98-208.
23. Dale, J.J., Ruckley, C.V., Harper, D.R. et al. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers // *B.M.J.* - 1999; 319:875-8.
24. de Jongste, A.B., Jonker, J.J., Huisman, M.V. et al. A double blind three center clinical trial on the short-term efficacy of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in patients with post-thrombotic syndrome // *Thromb. Haemost.* - 1989; 62:826-9.
25. De Sanctis, M.T., Belcaro, G., Cesarone, M.R. et al. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 12-month, double-blind, placebo controlled trial. Microcirculation and healing // *Angiology*. - 2002;53:549-51.
26. Falanga, V., Fujitani, R.M., Diaz, C. et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial // *Wound. Repair. Regen.* - 1999; 7:208-13.
27. Friesenecker, B., Tsai, A.G., Intaglietta, M. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* - 1995; 15 (Suppl. 1): 17-21.
28. Garner, R.C. et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers // *J. Pharm. Sci.* - 2002;91:32-40.
29. Grossman, K. Comparison of the efficacy of a combined therapy of compression stockings and Venoruton vs. compression stockings and placebo in patients with CVI // *Phlebology*. - 1997; 26:105-10.

Обзоры и лекции В

30. Jul I, A., Arroll, B., Pa rag, V., Waters, J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2007; 3: CD001733.
31. Jul I, A., Waters, J., Arroll, B. Pentoxifylline fortreating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* -2002 ; 1 :CD001733.
32. Korthuis, R.J., Gute, D.C. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction // *J. Vase. Res.* 1999; 36 (Suppl. I): 15-23.
33. Laemmel, E., Stucker, O., Pons, C. et al. Microcirculatory consequences of a venous striction in the rat. Effect of a coumarine-rutine association // *J. Mai. Vase.* - 1998; 23:176-82.
34. Marcelon, G., Verbeuren, T.J., Laressesgues, H., Vanhoutte, P.M. Effect of *Ruscus aculeatus* on isolated canine cutaneous veins // *Gen. Pharmacol.* - 1983; 14:103-6.
35. Martinez, M.J., Bonfill, X., Moreno, R.M. et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005; 3: CD003229.
36. Milio, G., Mina, C., Cospite, V. et al. Efficacy of the treatment with prostaglandin E-1 in venous ulcers of the lower limbs // *J. Vase. Surg.* - 2005; 42:304-8.
37. Neumann, H.A., van den Broek, M.J. A comparative clinical trial of graduated compression stockings and 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (HR) in the treatment of patients with chronic venous insufficiency // *Z. Lymphol.* - 1995; 19:8-11.
38. Nicolaides, A., Allegra, C., Bergan, J. et al. Manage me nt of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence // *Int. Angiol.* - 2008; 27:1-59.
39. Ottillinger, 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; 1:5.
40. Pascarella, L., Lulic, D, Penn, A.H. et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg // *Eur. J. Vase. Endovasc. Surg.* - 2008; 35:102-10.
41. Patward han, A., Carls son, K., Poullain, J.C. et a l. The affinity of troxe rutin for the venous wall measured by laser scanning microscopy // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* - 1995;36:381-5.
42. Paysant J. et al. Different flavonoids present in micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation // *Int. Angiol.* - 2008; 27: 81 -5.
43. Pittler, M., Ernst, E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2006; 3: CD003230.
44. Ramelet, A.A., Perrin, M., Kern, P., Bounameaux, H. // *Phlebology: Elsevier Masson; 2008, 566 p.*
45. Ramelet, A.A., Boisseau, M.R., Allegra, C. et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2005; 33:309-19.
46. Ramelet, A.A. Pharmacologic aspects of a phlebotropic drug in CVI-associated edema // *Angiology.* 2000; 51:19-23.
47. Rehn, D., Brunnauer, H., Diebschlag, W., Lehmacher, W. Investigation of the therapeutic equivalence of different galenical preparations of 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides following multiple dose peroral administration // *Arzneimittelforschung.* - 1996;46:488-92.

Обзоры и лекции В

48. Rudofsky, G. AFs-Improving venous tone and capillary sealing. Effect of a combination of Ruscus extract and hes-peridine methyl chalcone in healthy probands in heat stress // Fortschr. Med. - 1989; 107:52,55-8.
49. Rudofsky, G. Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers - a double-blind, placebo-controlled trial. -Vasa Suppl. 1989; 28:39-43.
50. Rutherford, R.B., Padberg, Jr. F.T., Comerota, A.J. et al. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment // J. Vase. Surg. - 2000; 31:1 307-12.
51. Saharay, M., Shields, D.A., Porter, J. B. et al. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease // J. Vase. Surg. - 1997. - Vol. 26, N 2. - P. 265-273.
52. Siebert, U., Brach, M., Sroczynski, G., Berla, K. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A metaanalysis of randomized controlled trials and large observational studies// Int. Angiol. - 2002; 21:305-1 5.
53. Takase, S., Bergan, J J ,, Schmid-Schoenbein, G.P. Leukocyte infiltration of venous valves. American Venous Forum, Abstract №6.- 1997. - P. 31.
54. Takase, S., Pascarella, L., Bergan, J., Schmid-Schonbein, G. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling // Eur.J. Vase. Endovasc. Surg. - 2004; 28:484-93.
55. Unkauf, M., Rehn, D., Kllnger, J., de la Motte, S., Grossmann, K. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings // Arzneimittelforschung. - 1996;46:478-82.
56. Wright, D.D., Franks, P.J., Blair, S.D., Backhouse, C.M., Moffatt, C, McCollum, C.N. Oxerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration: randomized controlled trial // Br.J. Surg.-1991; 78:1269-70.