



# РЕЦЕПТ

Лауреат  
V Национального  
конкурса  
«Золотая литера»

О лекарстве на каждой странице

4 (84) 2012

## Правила для авторов



АЭРОЗОЛЬ ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ДОЗИРОВАННЫЙ

### БЕКЛОСОЛ

Беклометазон/Сальбутамол

**ВДОХНИ ПОЛНОЙ ГРУДЬЮ**

Действующие вещества: сальбутамол (в виде сульфата) 100 мкг  
и беклометазон (в виде дипропионата) 50 мкг.

- Профилактика приступов бронхиальной астмы
- Используется в качестве базисной терапии бронхиальной астмы
- Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и бронходилатирующее действие
- Предназначен для поддерживающей терапии



MaxPharma

Представительство в Республике Беларусь: 220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 32 а; тел.: (017) 293 25 03

ISSN 1993-4882



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
Издания  
[www.recipe.by](http://www.recipe.by)

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

## Резюме

В работе проанализированы литературные данные по основным медикаментозным препаратам, применяемым в терапии хронических заболеваний вен, известным ранее под названием венотоники, или флеботоники, а в настоящее время – как веноактивные лекарственные средства. Приведена их международная классификация по источникам получения и механизму действия. Описаны показания, противопоказания и основные побочные эффекты, возможные при их применении. Представлена оценка их эффективности с позиций доказательной медицины.

**Ключевые слова:** хронические заболевания вен, веноактивные лекарственные средства, классификация, применение.

Современные подходы к профилактике и лечению ХЗВ включают рекомендации по изменению образа жизни, ношению компрессионного трикотажа, медикаментозное и хирургическое лечение (стандартная флебэктомия и эндовазальные методы), а также склеротерапию [7, 38, 44].

Хронические заболевания вен (ХЗВ) – одна из наиболее частых патологий сосудов, с которой сталкиваются врачи различного профиля. Ею страдают 20–60% взрослого населения стран Европы [1, 3, 4] и Америки [12], причем распространенность этого недуга возрастает из года в год. ХЗВ проявляются симптомами, вызванными венозной гипертензией, развивающейся в результате функциональных и структурных нарушений в стенке вен и расстройств гемодинамики. Наиболее характерными проявлениями являются боль, чувство тяжести в ногах, судороги, зуд, отечность, расширение внутрикожных и подкожных вен, трофические расстройства [46].

Лекарственные средства, применяемые для лечения ХЗВ, подразделяются на две группы. Первая, ранее известная как венотоники, или флеботоники, получила в настоящее время название веноактивных лекарственных средств (ВАЛС), чем подчеркивается более широкий спектр фармакологической активности этих препаратов. Их получают из сырья растительного происхождения (натуральные или природные препараты) либо синтетическим способом (полусинтетические и синтетические препараты). Вторая группа фармакологических средств, используемых в лечении различных форм варикоза, – невеноактивные препараты.

Основными проявлениями действия ВАЛС являются [51, 53, 54]:

- снижение капиллярной проницаемости, улучшение лимфатического дренажа, уменьшение ортостатического отека (противоотечный эффект);
- повышение тонуса вен;
- ингибирование адгезии лейкоцитов к стенке и клапанам вен, подавление высвобождения медиаторов воспаления, факторов адгезии лейкоцитов и синтеза простагландинов;
- уменьшение воспаления в клапанах вен, приводящего к их дисфункции, патологическому ретроградному рефлюксу и возрастанию давления в венах;
- антиагрегантный эффект, уменьшение вязкости крови, повышение степени деформируемости эритроцитов.

Кроме того, важной особенностью ВАЛС является их способность подавлять боль, связанную с расширением вен (механизм этого действия еще полностью не выяснен), которая не устраняется назначением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Согласно классификации Ramelet A.A. с соавт. [45] выделяют следующие группы химических веществ, из которых получают ВАЛС (табл. 1).

**Таблица 1**  
Основные веноактивные лекарственные средства и источники их получения

Группа	Активная субстанция	Источники получения	Название препарата и форма выпуска	Суточная доза при приеме внутрь, мг
Бензопироны Альфа-бензопироны Гамма-бензопироны (флавоноиды)	Кумарин	<i>Melilotus officinalis</i>	Кумарин, табл. по 90 мг	100–400
	Диосмин	<i>Citrus spp.</i> ( <i>Sophora japonica L.</i> )	Метаксаз, табл. по 500 мг	1000
	Микронизированная очищенная флавоноидная фракция	<i>Rutaceae aurantiae</i>	Флебодиа, табл. по 600 мг	600
	Рутин и рутозиды 0-(β-гидроксиэтил)-рутозиды (оксерутин, троксерутин)	<i>Sophora japonica L.</i> <i>Eucalyptus spp.</i>	Детралекс, табл. по 500 мг	1000
			Троксерутин, капс. по 300 мг	900
			Троксевазин, капс. по 300 мг	900
			Венорутон, капс. по 300 мг	900
Сапонины	Эсцин (экстракт конского каштана)	<i>Aesculus hippocastanum</i>	Эсцин, табл. по 20 мг	80–120
	Экстракт иглицы колючей	<i>Ruscus aculeatus</i>	Цикло 3 форт, капс. по 400 мг	800
	Экстракт щитолистника азиатского	<i>Centella Asiatica</i>	–	–

Группа	Активная субстанция	Источники получения	Название препарата и форма выпуска	Суточная доза при приеме внутрь, мг
Другие растительные экстракты	Экстракт Гинкго-Билоба	Ginkgo Biloba L.	Гинкор-форт, капс. по 200 и 300 мг	600
	Антоцианы	Bilberry	—	—
	Проантоцианидины (олигомеры)	Maritime pine	Эндотелон, табл. по 150 мг	300
Синтетические вещества	Добезилат кальция Бензарон Нафтазон	—	Табл. по 500 мг	1000–1500

Наиболее многочисленной группой природных соединений, используемых для получения ВАЛС, являются бензопироны. Их выделяют из плодов дикорастущих и экзотических растений, широко используемых в народной медицине. Действующими компонентами этой группы веществ являются альфа- и гамма-бензопироны. Представителями альфа-бензопиранов является кумарин, а гамма-бензопиранов – флавоны и их производные, флавонолы (диосметин, диосмин, рутин или рутозиды и их производные, включая оксерутин) и флаваны или флаваноны (гесперитин, гесперидин и их производные, проантоцианидины олигомеры).

#### Основные лекарственные средства веноактивного действия

Арсенал этих препаратов сегодня достаточно велик: только в странах Европы используется около 20 оригинальных лекарственных средств и такое же количество их аналогов. Как показали многочисленные экспериментальные и клинические исследования, которые интенсивно начали проводиться в конце 90-х гг. прошлого столетия, ВАЛС оказывают многостороннее действие на венозные и лимфатические сосуды как на макро- так и на микроциркуляторном уровне, изменяют реологические свойства крови (табл. 2).

Метаксаз, Флебодиа – полусинтетические венотоники, созданные на основе немикронизированного диосмина (3',5,7 тригидрокси-4'-метоксифлавоно-7-рамногликозид). Диосмин слабо растворим в воде, плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Период полувыведения его равен 8–12 ч. Выводится почками (65%) и с желчью (35%).

Препараты диосмина оказывают венотонизирующее и ангиопротекторное действие. Уменьшают растяжимость вен, повышают их тонус, снижают венозный застой, улучшают микроциркуляцию и лимфатический дренаж. Снижая проницаемость капилляров, они оказывают противоотечное действие.

Детралекс (микронизированная очищенная флавоноидная фракция, МОФФ) – новое патентованное лекарственное средство, полученное в результате улучшения технологии обработки диосмина путем его ультразвуковой микронизации – измельчения с 20 микрон до 2 микрон. Сырьем для получения диосмина служит растение рода Rutaceae

aurantiae, Citrus spp., Sophora japonica L. Возможно также его получение синтетическим способом.

Препарат создан фармацевтической компанией Сервье (Servier, France) и зарегистрирован впервые под торговым названием Дафлон. Сегодня он применяется более чем в 100 странах мира. В республиках бывшего СССР препарат реализуется под названием Детралекс, в других странах (Австрия, Бельгия, Франция, Италия, Португалия, Испания, Канада, государства Южной Америки, Австралия и др.) – под иными патентованными наименованиями (Альвенор, Варитон, Венитол и пр.). В состав препарата помимо 450 мг микронизированного диосмина входят 50 мг других флавоноидов (главным образом гесперидин, а также диосметин, линарин, изоройфин).

Высокая степень измельчения частиц диосмина повышает суммарную площадь контакта вещества со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта и увеличивает тем самым более чем в 3 раза абсорбцию препарата в пищеварительном тракте. Этим и объясняется его более высокая биодоступность в сравнении с обычным диосмином [28]. Отсюда следует клиническая эффективность МОФФ, на 30–40% превосходящая немикронизированные аналоги. Даже при самой низкой дозе препарата (1 табл. в сутки) его эффективность на 20% выше, чем при назначении стандартной дозы немикронизированного диосмина [16]. Терапевтическое действие лекарственного средства начинается уже через 4 ч после его приема [15].

Основные данные по фармакокинетике МОФФ или Детралекса получены при изучении ее диосминовой составляющей. После однократного приема препарата внутрь он трансформируется в желудочно-кишечном тракте под влиянием кишечной флоры в диосметин, лютеолин и карболовые кислоты. В течение 48 ч абсорбируется примерно половина 500 мг-й дозы микронизированного диосмина, меченого радиоактивным изотопом  $^{14}\text{C}$ . Концентрация диосметина в плазме достигает максимума к концу 1-го часа, а через 2 ч начинает медленно снижаться.

Диосметин в печени подвергается значительному метаболизму: расщепляется до карболовых (полифенольных) кислот и их производных, конъюгированных с глицином. Элиминируется микронизированный диосмин почками (65%) и печенью (35%) достаточно быстро: в течение первых 24 ч экскретируется (ЖКТ и почками) 34%, а за двое суток – 86% дозы препарата.

В последние годы установлено также, что и другие флавоноидные субстанции, входящие в состав МОФФ, – гесперидин, диосметин, линарин, изоройфин, главным образом гесперидин, принимают участие в реализации эффекта этого веноактивного средства [42].

Рутин (рутозид, Руцетин, Рутавит, Неорутин) – натуральный (био) флавоноид, сырьем для получения которого служат почки цветов софоры японской (*Sophora japonica* L.) и листья руты пахучей (*Ruta graveolens* L.). Назначают его внутрь по 0,02–0,05 2–3 раза в сутки. Рутин входит в состав препарата Аскорутин (таблетки содержат по 0,05 рутина и аскорбиновой кислоты и 0,2 глюкозы). Применяют рутин главным образом при заболеваниях, сопровождающихся повышенной проницаемостью и ломкостью сосудов [14].

Таблица 2  
Фармакодинамические свойства веноактивных лекарственных средств

Группа	Препараты	Венотонизирующее влияние	Микроциркуляторный эффект	Действие на лимфатические сосуды	Противовоспалительный эффект
Альфа-бензопи- роны	Кумарин	-	-	Улучшает лимфатический дренаж за счет протеолиза белков плазмы крови с высокой молекулярной массой	-
Гамма-бензопи- роны	Микроинизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ)	Пролонгирует вазоконстрикторное действие норадrenalина путем ингибирования его разрушения катехол-О-метилтрансферазой. Повышает чувствительность контрактильных центров изолированной бедренной вены к ионам $Ca^{2+}$	Ингибирует процессы, индуцируемые гистамином, брадикинином, лейкотриеном либо ишемией и подавляет транссудацию протеинов, увеличивая их отечность тканей. Снижает проницаемость капилляров, обуславливая в итоге противоположный эффект. Ингибирует функцию тромбоцитов. Уменьшает вязкость крови, повышает деформируемость эритроцитов <sup>16, 27</sup>	Увеличивает число функционирующих лимфатических капилляров и частоту их спонтанных сокращений. Улучшает лимфатический дренаж (скорость лимфотока). Повышает контрактильность лимфатических сосудов. Снижает концентрацию белка в периваскулярном пространстве.	Блокирует синтез и выработку основных медиаторов воспаления – простагландинов $E_2$ и $F_{2\alpha}$ – простагландина $V_2$ , а также свободных радикалов – важнейших факторов повреждения сосудистой стенки <sup>11, 40</sup> . Подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов в периваскулярное пространство через цели между эндотелиальными, в том числе – на уровне створок клапанов <sup>32</sup> .
	Рутин и рутозиды 0- $\beta$ -гидроксиэтил- рутозиды (оксерутин, троксерутин)	Обладают повышенным средством к венозной стенке, диффундируют и аккумулируются в ней <sup>18, 41</sup> . Блокируя инкапсуляцию норадrenalина, они пролонгируют его действие <sup>6</sup>	Снижают проницаемость и ломкость капилляров, ингибируют активность гиалуронидазы (анти-экссудативный эффект), оказывают дезагрегантное, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. Обладают также выраженными реологическими свойствами	-	Ингибируют активацию и адгезию нейтрофилов к эндотелию стенки вен во время стаза. Подавляют высвобождение молекул экспрессии <sup>33</sup> .

Окончание табл. 2

Группа	Препараты	Венотонизирующее влияние	Микроциркуляторный эффект	Действие на лимфатические сосуды	Противовоспалительный эффект
Сапонины	Эстракт иллици колючей	Повышает тонус вен за счет активации постсинаптических $\alpha_1$ - и $\alpha_2$ -адренорецепторов гладкомышечных клеток сосудистой стенки и стимуляции высвобождения норадреналина из гранул, содержащихся в окончаниях постганглионарных волокон симпатических нервов <sup>17</sup>	Уменьшает проницаемость сосудистой стенки, индуцированную брадикинином, лейкотриеном $B_4$ или гистамином <sup>10, 48</sup>	Увеличивает лимфоток за счет их сужения и стимуляции частоты сокращения лимфангионов <sup>10</sup>	Ингибирует активацию эндотелиальных клеток путем снижения содержания АТФ, а также подавляет адгезию нейтрофилов, как причину воспаления венозной стенки и створок клапанов, вызванного гипоксией <sup>34</sup>
Другие растительные экстракты	Экстракт Гинкго Билоба, антоцианы, проантоцианидины (олигомеры)	Повышают тонус вен <sup>44</sup>	Оказывают антиагрегантное и противоотечное действие, снижают вязкость крови <sup>44</sup>	-	-
	Добезилат кальция, бензарон	-	Снижают капиллярную проницаемость, вязкость крови и несколько уменьшают агрегацию тромбоцитов <sup>20</sup>	Улучшают лимфатический дренаж <sup>20</sup>	-
Синтетические препараты	-	-	-	-	-

Гидроксиэтилрутозиды используются в консервативной терапии варикозной болезни и ее осложнений на протяжении более 20 лет. Они остаются наиболее часто назначаемыми препаратами венотонизирующего действия (нельзя не учитывать и их низкую стоимость) в странах Европы, но гетерогенность научных исследований и низкая доказательная база снижают популярность этих лекарственных средств в других государствах [8, 9].

Троксерутин (Троксевазин, Венорутон, Паровен, Верутил) – гидроксиэтилрутозид, полусинтетическое производное рутина. Имеет низкую биодоступность (при приеме внутрь всасывается 10–15% дозы) и достаточно большой период полувыведения – 25 ч. Экскретируется главным образом с желчью. После однократно принятой дозы выявляется в крови на протяжении 120 ч (5 сут). Максимальный уровень его концентрации в плазме крови достигается через 9 ч.

Препарат применяют внутрь в капсулах (по 0,3) и местно (в виде 2%-го геля для наружного применения) [9]. Может использоваться также в комбинации с кумарином.

Цикло 3 Форт (Флебодрил, Фабровен) – препарат группы сапонинов, полученный фармацевтической компанией Pierre Fabre (Франция). В Германии и Швейцарии используется под названием Флебодрил, в Испании и Мексике – Фабровен). Терапевтическая эффективность препарата обусловлена наличием в нем трех активных компонентов – экстракта иглицы колючей (*Ruscus aculeatus* – 150 мг), гесперидин метилхалькона (*Hesperidine methyl chalcone* – 150 мг) и аскорбиновой кислоты (витамин С – 100 мг), действие которых направлено на основные звенья патогенеза хронической венозной и лимфо-венозной недостаточности. Выпускается лекарственное средство в капсулах по 400 мг и в виде 1%-го геля для наружного применения.

Эсцин (Репарил, Венитан, Венастат, Цикловен форте) получают из листьев и плодов конского каштана (*Aesculus hippocastanum* L.). В его состав входит много активных веществ, в частности альфа- и бета-эсцин, протоэсцигенин, баррингтогенол, бензопироны. Названные субстанции плохо (до 12,5%) всасываются в ЖКТ. Эсцин и его метаболиты элиминируются почками и с желчью. Максимальный эффект достигается через 16 ч после их приема. Препарат оказывает действие также при местном (транскутанном) применении. Выпускается в таблетках по 0,02. Применяют внутрь после еды по 0,04 (2 табл.) три раза в сутки (запивая большим количеством воды). Дозу снижают по мере достижения лечебного эффекта до 0,04 два раза в сутки. Для наружного применения используют также 1%-й крем и 5%-й гель. Курс лечения составляет 2 месяца и более. Наряду с противоотечным действием Эсцин уменьшает болевые проявления ХЗВ [52].

Эскузан – жидкий (водно-спиртовой) или сухой экстракт из плодов конского каштана - содержит сапонины (эсцин), флавоноиды (близкие по природе к рутину), тиамин и другие вещества. Оказывает такое же действие, как и предыдущий препарат. Назначают его внутрь (до еды) по 10–20 капель или по 1 табл. (драже) 3 раза в день.

Гливенол (Трибенозид), Анавенол – препараты, содержащие эсцин и другие растительные экстракты (рутин), а также синтетические вещества. Они оказывают венотонизирующее и ангиопротекторное действие.

Основное активное вещество экстракта растения Центеллы азиатской (экстракт *Centella Asiatica* или щитолистника азиатского, син.: Готу Кола), произрастающего в Индии, Южной Азии, – азиатикоцид – эффективно стимулирует рост клеток. Экстракт традиционно используется как средство для заживления ран, он стимулирует кровообращение, обмен веществ, делает кожу упругой, укрепляет стенки сосудов.



Гинкор-форт – препарат на основе экстракта листьев дерева Гинкго двудольного (*Ginkgo biloba*), в состав которого входят терпены (гинкголиды) и флавоноиды, а также антоцианы и проантоцианидины (олигомеры). Выпускается в капсулах. В одной капсуле содержится 14 мг экстракта Гинкго двудольного и по 300 мг гептаминола гидрохлорида и троксерутина. Благодаря этим трем компонентам препарат улучшает гемодинамику (повышается тонус венул и внутримышечных вен, устраняется артериальный спазм, уменьшается объем венозного русла нижних конечностей), снижает гиперпроницаемость сосудистой стенки, обеспечивая тем самым противоотечный эффект. Помимо этого он оказывает прямое воздействие на лимфатические сосуды (улучшает лимфодренаж), а также подавляет действие факторов воспаления и восстанавливает оксигенацию ишемизированных тканей.

Эндотелон – очищенный экстракт виноградных косточек, активным компонентом которого являются проантоцианидиновые олигомеры. Оказывает венозотонизирующий эффект, обладает защитным действием в отношении эндотелия сосудов, уменьшает проницаемость капилляров и увеличивает их резистентность. Препарат уменьшает симптомы, связанные с нарушением венозной и лимфатической циркуляции.

Кальция добезилат (Этрувал, Доксиум, Ромивен) – наиболее часто используемый представитель синтетических ВАЛС. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 6 ч после приема. Применяют его при заболеваниях, сопровождающихся нарушением сосудистой проницаемости и расстройствами микроциркуляции, в т.ч. при ХЗВ с выраженным отеком синдромом, тромбфлебите, трофических язвах, диабетической ангиопатии и ретинопатии.

Препарат принимают внутрь во время или после еды в дозе 0,25 г 3–4 раза в день или 0,5 г 1–2 раза в день. Наиболее выраженный эффект наблюдается при приеме больших доз препарата – до 1500 мг и более в сутки. Противоотечное действие лекарства сохраняется около 2 месяцев после прекращения его приема. Продолжительность курса лечения – 1–3 месяца. Противопоказано лекарственное средство при беременности.

*(Окончание следует.)*