

РЕЦЕПТ

I БИБЛИОТЕКА

белорусского государственного
медицинского университета

4 (84) 2012

Беларусь

Украина

Учредители:
УП "Профессиональные издания",
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Главный редактор Годовальников Г.В.

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Редакционный совет:
Алексеев Н.А., к.ф.н.,
Боровая Т.В., к.м.н., доц.,
Вальковская Е.В.,
Воронов Г.Т., к.м.н., доц.,
Гавриленко Л.Н., к.м.н.,
Гореньков В.Ф., д.ф.н., проф.,
Турина Н.С., д.б.н., проф.,
Доста Н.И., к.м.н., доц.,
Захаревский А.С., д.м.н., проф.,
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.,
Покачайло Л.И., к.ф.н.,
Реутская Л.А.,
Рождественский Д.А., к.м.н.,
Сосонкина В.Ф.,
Сытый В.П., д.м.н., проф.,
Трухачев Т.В., к.м.н.,
Хулуп Г.Я., д.м.н., проф.,
Шамсутдинова Т.А., к.м.н.,
Шейн В.С.,
Шеряков А.А., к.ф.н.

Адрес редакции:
220023, Минск, ул. Чернышевского, 10а, оф. 805
Тел.: (01 7) 280 01 12, (017) 280 88 09
www.recipe.by
E-mail: red.pe@red.pe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Соловьева В.В.
Руководитель сектора рекламы Коваль М.А.
Технический редактор Мурашко А.В.
Корректор Ерошенко О.П.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных
исследований

© «Рецепт»
При перепечатке ссылка на журнал обязательна
Периодичность выхода - один раз в два месяца

Отпечатано в типографии
ООО «ТМ АРГО-ГРАФИКС»
г. Минск, ул. Мележа, 1, оф. 221
Тел.: (017) 262 71 91. Лиц. № 02330/110 от 03.04.09 г.

Тираж 1000 экз. Заказ № 123225
Формат 70x100 1/16, Печать офсетная

Авторские материалы не обязательно отражают
точку зрения редакции. Рукописи не возвращаются.
© Любое воспроизведение опубликованных материалов без
письменного согласия редакции не допускается.
Редакция не несет ответственности за достоверность информации,
опубликованной в рекламных материалах

О УП «Профессиональные издания», 2012
Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2012

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Главный редактор Гудзенко А.П.

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

Редакционный совет:
Волах Д.С., д.ф.н., проф.,
Громовик Б.П., д.ф.н., проф.,
Грошовой Т.А., д.ф.н., проф.,
Давтян Л.Л., д.ф.н., проф.,
Кабачная А.В., д.ф.н., проф.,
Кныш Е.Г., д.ф.н., проф.,
Лукьянчук В.Д., д.м.н., проф.,
Мнушко З.Н., д.ф.н., проф.,
Немченко А.С., д.ф.н., проф.,
Петюнин Г.П., д.ф.н., проф.,
Пономаренко Н.С., д.ф.н., проф.,
Посылкина О.В., д.ф.н., проф.,
Савченков Л.В., д.м.н., проф.,
Сятыня М.Л., д.ф.н., проф.,
Тихонов А.И., д.ф.н., проф., акад. УАН,
Толочко В.М., д.ф.н., проф.,
Трохимчук В.В., д.ф.н., проф.,
Хоменко В.Н., д.ф.н.,
Черных В.П., д.ф.н., д.х.н., проф.,
Шаповалова В.А., д.ф.н., проф.,
Шаповалов В.В., д.ф.н.,
Ярных Т.Т., д.ф.н., проф.

Представительство:
ООО «Издательский дом "Профессиональные издания"»

Директор представительства Ильина В.А.

Контакты представительства:
Тел. +38 (067) 363 65 05
E-mail: profidom@ukr.net

Подписка в Беларуси:
индивидуальный индекс - 74929,
ведомственный индекс - 749292

Подписка в Российской Федерации:
индекс 74929 в каталогах ООО «Интерпочта-2003»,
ООО «Информнаука», ЗАО «МК-Периодика», ОАО «АРЗИ»

Подписка в Украине:
индекс 74929 в каталоге ГП «Пресса»

Подписка в Молдове:
индекс 74929 в каталоге ГП «Пошта Молдовей»

Подписка в Германии:
индекс 74929 в каталоге Kubon&Sagner

Подписка в Литве:
индекс 74929 в каталоге АО «Летуовс паштас»

Подписка в Латвии:
индекс 74929 в каталоге ООО «Подписное агентство РК5»

Подписка в Болгарии:
индекс 74929 в каталоге агентства Фирма «INDEX»

Подписка в Казахстане:
индекс 74929 в каталоге АО «Казпочта»
По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакции г. Минска и г. Киева
Цена свободная
Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

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 по изменению образа жизни, ношению компрессионного триксажа, 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	Melilotus officinalis	Кумарин, табл. по 90 мг	100-400
	Диосмин	Citrus spp. (Sophora japonica L.)	Метаксаз, табл. по 500 мг	1000
	Микронизированная очищенная флавоноидная фракция	Rutaceae aurantiae	Флебодиа, табл. по 600 мг	600
			Детралекс, табл. по 500 мг	1000
	Рутин и рутозиды	Sophora japonica L. Eucalyptus spp.	Троксерутин, капе, по 300 мг	900
	О-(Р-гидроксиэтил)-рутозиды (оксерутин, троксерутин)		Троксевазин, капе, по 300 мг	900
Сапонины	Эсцин (экстракт конского каштана)	Aesculus hippocastanum	Эсцин, табл. по 20 мг	80-120
	Экстракт иглицы колючей	Ruscus aculeatus	Цикло 3 форт, капе, по 400 мг	800
	Экстракт щитолистника азиатского	Centella Asiatica		

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, капе, 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'-метоксифлавонон-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, Баритон, Венитол и пр.). В состав препарата помимо 450 мг микронизированного диосмина входят 50 мг других флавоноидов (главным образом гесперидин, а также диосметин, линарин, изороиолин).

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}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, изороиолин, 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	Микроциркуляторный эффект	Действие на лимфатические сосуды	Противовоспалительный эффект
Альфа-бензопи-роны	Кумарин	Пролонгирует вазокон-стрикторное действие норадреналина путем ингибирования его разрушения катехол-О-метилтрансферазой. Повышает чувствительность контрактильных центров изолирован-ной бедренной вены к ионам Ca, ⁴⁰	Ингибирует процессы, ин-дуцируемые гистамином, брадикинином, лейко-триеном либо ишемией и подавляет транссудацию протеинов, увеличиваю-щих отечность тканей. Снижает проницаемость капилляров, обуславливая в итоге противоотечный эффект. Ингибирует функцию тромбоцитов.	Улучшает лимфатический дренаж за счет протеолиза белков плазмы крови с высокой молекулярной массой	Блокирует синтез и вы-свобождение основных медиаторов воспаления - простагландинов E ₂ и F _{2a} , тромбосана V, а также сво-бодных радикалов - важней-ших факторов повреждения сосудистой стенки ^{1,40}
Гамма-бензопи-роны	Рутин и рутозиды О-(В-гидроксиэтил)-рутозиды (оксерутин, троксерутин)	Обладают повышенным сродством к венозной стенке, диффундируют и аккумулируются в ней ^{18*1} . Блокируя инак-тивацию норадренали-на, они пролонгируют его действие ⁶	Уменьшает вязкость крови, повышает деформируе-мость эритроцитов ⁶²⁷ Снижают проницаемость и ломкость капилляров, ингибируют активность гиалуронидазы (анти-экссудативный эффект), оказывают дезагрегантное, антиоксидантное и мем-браностабилизирующее действие. Обладают также выражен-ными реологическими свойствами	Увеличивает число функ-ционирующих лимфака-пилляров и частоту их спонтанных сокращений. Улучшает лимфатический дренаж (скорость лимфо-тока). Повышает контра-ктильность лимфатических сосудов. Снижает концен-трацию белка в периваску-лярном пространстве.	Подавляет адгезию и мигра-цию лейкоцитов в перива-зальное пространство через щели между эндотелиацита-ми, в том числе - на уровне створок клапанов ³² . Ингибируют активацию и адгезию нейтрофилов к эндотелию стенки вен во время стаза. Подавляют высвобождение молекул экспрессии

Окончание табл. 2

Группа	Препараты	Венотонизирующее влияние	Микроциркуляторный эффект	Действие на лимфатические сосуды	Противовоспалительный эффект
Сапонины	Эсцин	Повышает тонус вен ⁴¹ Повышает тонус вен за счет активации постсинаптических α, и α ₂ -адренорецепторов гладкомышечных клеток сосудистой стенки и стимуляции высвобождения норадреналина из гранул, содержащихся в окончаниях постганглионарных волокон симпатических нервов"	Слабовыраженное противоотечное действие ⁵² Уменьшает проницаемость сосудистой стенки, индуцированную брадикинином, лейкотриеном В ₄ или гистамином ¹⁰⁴⁸	Увеличивает лимфоток за счет их сужения и стимуляции частоты сокращения лимфангионов ¹⁰	Ингибирует активацию эндотелиальных клеток путем снижения содержания АТФ, а также подавляет адгезию нейтрофилов, как причину воспаления венозной стенки и створок клапанов, вызванного гипоксией ³⁴
	Экстракт иглицы колючей				
Другие растительные экстракты	Экстракт Гинкго Билоба, антоцианы, проантоцианидины (олигомеры)	Повышают тонус вен ⁴	Оказывают антиагрегантное и противоотечное действие, снижают вязкость крови ⁴⁴		
Синтетические препараты	Добезилат кальция, бензарон		Снижают капиллярную проницаемость, вязкость крови и несколько уменьшают агрегацию тромбоцитов ²⁴	Улучшают лимфатический дренаж ²⁰	

о
as
ш
о
x>

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, протозэсцигенин, баррингтогенол, бензопироны. Названные субстанции плохо (до 12,5%) всасываются в ЖКТ. Эсцин и его метаболиты элиминированы 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, тромбозом, 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.}

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 № 4.)

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), гидроксипроцетилрутозиды (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 веноотоников, 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, веноотонизирующего и противовоспалительного действия следует отнести невозможность их применения в сочетании с компрессионным лечением. Этого недостатка лишены лекарственные формы на гелевых носителях, в частности, Лиотон: после аппликации в течение нескольких минут средство полностью резорбируется без загрязнения эластического биндажа, 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 C_0 до C_6);
- 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 склеротерапии (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 иглицы, 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, индуктивный 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 (C_4 – C_6) и особенно при язвах нижних конечностей (C_5 – C_6) некоторые из ВАЛС, в частности Детралекс, рекомендуются 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 рекомендуемых доз веноактивных препаратов в сторону увеличения, а также комбинации различных лекарственных средств, поскольку усиления эффекта в клинических исследованиях за счет этого не наблюдается. Использование препаратов в более низких дозах (1 табл. в день) – малоэффективно [44].

Таблица 3
Основные побочные действия ВАЛС

Препарат	Побочное действие		
	Диспептические расстройства	Кожные проявления	Другие осложнения
Диосмин и его фракции	+	+	-
Рутин и рутозиды	+	+	-
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

пирата (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, плевтизмография, 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 Кохрановском обзоре, проведенном под руководством Martinez M.J. et al. [35], детально изучена активность боль-

шинства 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 (C_3). Доказана эффективность таких препаратов, как МОФФ (микронизированная очищенная флавоноидная фракция), рутозиды, эсцин, кальций 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 Кохрановском 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 гидроксипрохлорид рутозиды, экстракт ивгицы и простой диосмин [5].

При изучении результатов фармакотерапии ХЗВ в стадии трофических язв (C_6) эсцин и гидроксирутозиды не подтвердили своего превосходства над компрессионной терапией [39, 56]. Применение МОФФ в комбинации с компрессионной терапией ускоряло заживление венозной язвы (класс C_6). Назначение препарата (ежедневно по 2 табл.) в сочетании со стандартной терапией (компрессионный биндаж + местное лечение) ускоряло заживление варикозных язв по сравнению с традиционным лечением без адъювантной (поддерживающей) венотонизи-

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 (C₃-C₆).

В европейских руководствах, в отличие от американских, спектр применения ВАЛС расширен – их рекомендуют использовать на всех стадиях ХЗВ (C₀-C₆).

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.

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).

В лечении варикоза средней тяжести, проявляющегося судорогами, чувством распирания и/или трофическими расстройствами, возможно применение МОФФ и рутозидов изолированно (без компрессионной терапии). Аналогичные рекомендации даются по применению рутозидов при лечении ХЗВ, сопровождающихся отеками.

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

Препарат	Анализируемые параметры	Уровень доказательности
МОФФ	Жалобы, отек, трофические язвы	A
Гидроксиэтилрутозиды (Оксерутин, Троксерутин)	Жалобы, отек	A
Кальция добезилат	Жалобы, отек	A
Экстракт иглицы колючей	Жалобы, отек	B
Эсцин	Боль, отек	B
Диосмин	–	–
Проантоцианидины	Боль	C
Гинкго Билоба	–	C

Пентоксифиллин широко применяется при лечении больных с артериальной патологией. Он используется также в терапии ХЗВ, особенно класса С₆. 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].

Простогландин Е₁, или Вазапостан, 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, возникновения 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 Е₁ (Вазапостан, 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 ускоряло 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.

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.

Заключение

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 (C₀–C₆) 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 data of basic venoactive drugs used in treatment of chronic venous diseases. Reviews their classification, mode of action, clinicopharmacological characteristics, indications, contraindications and undesirable effects. Their efficacy is evaluated according to evidence based medicine.

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

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Гришин, И.Н., Подгайский, В.Н., Старосветская, И.С. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей. – Мн.: Выш. шк., 2005. – 253 с., 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: 183–92.
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*. 3 rd 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: 198–208.
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.
30. Jull, A., Arroll, B., Parag, V., Waters, J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007; 3: CD001733.
31. Jull, A., Waters, J., Arroll, B. Pentoxifylline for treating 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. Vasc. Res.* 1999; 36 (Suppl. 1): 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., Laressergues, 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. Vasc. 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. Nicolaidis, A., Allegra, C., Bergan, J. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence // *Int. Angiol.* – 2008; 27: 1-59.
39. Ottilinger, 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. Patwardhan, A., Carlsson, K., Poullain, J.C. et al. The affinity of troxerutin 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. Venous-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.

48. Rudofsky, G. AFs-Improving venous tone and capillary sealing. Effect of a combination of Ruscus extract and hes-peridine methyl chalcone in healthv 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. Vasc. Surg. – 2000; 31: 1307-12.
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. Vasc. 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: 305-15.
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., Pasarella, L., Bergan, J., Schmid-Schonbein, G. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2004; 28: 484-93.
55. Unkauf, M., Rehn, D., Klinger, 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.