Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова
2019, № 2, с. 106-109
https://doi.org/10.17116/hirurgia2019021106

Pirogov Journal of Surgery
2019, №2, pp. 106-109
https://doi.org/10.17116/hirurgia2019021106

Фармакология препаратов, применяющихся при хронических заболеваниях вен

© О.Б. ТАЛИБОВ

Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены основные группы лекарственных препаратов, применяющихся для фармакотерапии хронического заболевания вен. Описаны основные терапевтические мишени лекарств, приведены данные об их влиянии на тонус венозной стенки, проницаемость и воспаление.

Ключевые слова: хроническое заболевание вен, биофлавоноиды, диосмин, рутозиды, аэсцин, кальция добезилат.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Талибов О.Б. — e-mail: oleg.talibov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6381-2450
Автор, ответственный за переписку: Талибов О.Б. — Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; e-mail: oleg.talibov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ

Талибов О.Б. Фармакология препаратов, применяющихся при хронических заболеваниях вен. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;2:106-109. https://doi.org/0.17116/hirurgia2019021106

Pharmacology of the drugs prescribed for chronic venous diseases

© O.B. TALIBOV

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Chair of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, Moscow, Russia

ABSTRACT

The main groups of the drugs used for pharmacotherapy of chronic venous disease are considered. The main therapeutic targets of the drugs including their effect on venous wall tone, permeability and inflammation are described.

Keywords: chronic venous disease, bioflavonoids, diosmin, rutosides, aescine, calcium dobesilate.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Talibov OB — https://orcid.org/0000-0001-6381-2450
Corresponding author: Talibov OB — A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; e-mail: oleg.talibov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE

Talibov OB. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Porogova*. 2019;2:106-109. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia2019021106

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей характеризуются симптомами венозной гипертензии, возникшей в результате структурных или функциональных нарушений венозной стенки и клапанов. Вторичные изменения могут проявляться рефлюксом и/или обструкцией.

Цель фармакотерапии — уменьшение выраженности или устранение субъективных и некоторых объективных (отеки) симптомов ХЗВ, а также профилактика и снижение выраженности нежелательных явлений после проведения хирургических вмешательств [1].

Потенциальными точками приложения фармакотерапии являются подавление воспаления, включая адгезию лейкоцитов к эндотелию, в первую очередь в подклапанных областях и участках тромбообразования; уменьшение выброса в кровь сигнальных молекул; регулирование тонуса и проницаемости венозной стенки; эндотелийпротективный эффект, включая регуляцию обмена и оксигенации тканей венозной стенки; подавление свободнорадикального повреждения клеточных структур; уменьшение активности матриксных металлопротеиназ; подавление локальной агрегации тромбоцитов, активация фибринолиза; улучшение лимфатического дренажа [2].

Лекарственные препараты, применяемые для лечения ХЗВ и оказывающие воздействие на вены, традиционно носят название флеботропные препараты. Несмотря на то что это и некоторые другие названия (веноактивные препараты, флебопротекторы, венотоники) нельзя признать однозначно корректными, так как они отражают только один из аспектов действия препаратов, употребление этих терминов стало привычным и узаконено в ряде клинических рекомендаций.

Классификация основных веноактивных препаратов
Classification of the main veno-active drugs

Группа	Субстанция
Бензопироны	Кумарины Диосмин Гесперидин Рутин и рутозиды
Сапонины	Аэсцин Экстракт рускуса
Прочие растительные препараты	Антоцианы и проантоцианы Гинкго билоба
Синтетические препараты	Добезилат кальция Бензарон Нафлазон

В анатомо-терапевтическо-химической классификации эта группа лекарств отнесена к капилляростабилизирующим средствам (C05C) и представлена следующими категориями:

— C05CA — биофлавоноиды;

— C05CX — прочие капилляростабилизирующие средства [3].

На сегодняшний день большинство лекарств, применяемых для лечения ХЗВ имеет растительное происхождение. В **таблице** перечислены группы лекарств с указанием их наиболее распространенных представителей.

Биофлавоноиды

Биофлавоноиды представляют собой полифенольные соединения, в основе которых находится флавоновая структура **(рис. 1)**. В зависимости от химической структуры (двойная связь C_2=C_3 и наличие присоединенной к C_3 группы $-CH_3$) флавоноиды разделяются на подклассы: флавонолы (кверцетин, кемпферол), флаваноны (гесперидин), флавоны (диосмин, лютеолин) и т.д. Всего в природе описано более 5000 флавоноидных соединений.

Диосмин и его комбинации с другими флавоноидами[1]

Диосмин является одним из наиболее часто применяемых препаратов в группе флавоноидов. Диосмин применяется как самостоятельно («очищенный» диосмин), так и в виде фракции с гесперидином (последний отличается от диосмина отсутствием одной двойной связи между C_2 и C_3) в соотношении 9:1.

Лекарственная форма, при получении которой использован процесс микронизации получила название микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ). Кроме стандартизованного количества диосмина и гесперидина, в состав МОФФ входят другие биофлавоноиды (изороифолин, линарин), однако их количество не имеет самостоятельного фармакологического значения [4].

Основные молекулы (диосмин и гесперидин), входящие в состав препаратов, представляют собой пролекарства, т. е. они не активны и не оказывают эффекты в тропных органах и тканях. Только после гидролиза ферментами кишечной флоры от диосмина и гесперидина отделяется дисахаридная структура (рутиноза), обусловливающая хорошую растворимость в воде, но недостаточное проникновение через биологические мембраны. После чего метаболиты, обладающие лучшей жирорастворимостью, диосметин и гесперитин, соответственно, всасываются в системный кровоток и оказывают основные эффекты.

Следует также отметить, что в результате метаболизма первой фазы в организме человека возможно превращение флавонов в флаваноны, в частности в эксперименте после приема только очищенного диосмина в плазме начинали обнаруживаться не только диосметин, но и гесперитин [5].

Под влиянием диосметина увеличиваются тонус венозной стенки и скорость лимфотока. Кроме того, диосметин уменьшает проницаемость капилляров. За счет этого действия уменьшается степень периферических отеков. Предположительно механизм этого эффекта связан со способностью диосметина ингибировать фермент катехоламин-О-метилтрансферазу, ответственный за деградацию норадреналина. Таким образом, локальное накопление норадреналина способствует поддержанию относительно высокого тонуса венозной стенки.

Еще одним механизмом, ответственным за увеличение тонуса гладкой мускулатуры под влиянием диосметина является повышение чувствительности миоцитов к ионам кальция [6].

Отдельным механизмом воздействия диосметина на течение ХЗВ является его противовоспалительный эффект. Он обусловлен способностью диосметина модулировать взаимодействие лейкоцитов и моноцитов с эндотелием, уменьшать способность иммунокомпетентных клеток крови к адгезии к венозной стенке, что в итоге тормозит тромбоцит- и комплементзависимые механизмы высвобождения гистамина и сигнальных молекул. В итоге это приводит к уменьшению степени проницаемости сосудов [7].

Кроме того, флавоноиды способствуют уменьшению экспрессии L-селектина и интегринов на мембране лейкоцитов, что также снижает воспалительный ответ.

Еще одним возможным механизмом действия диосмина является его влияние на концентрацию в крови молекул адгезии сосудистой стенки. У пациентов с ХЗВ повышены уровни ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule — молекула клеточной адгезии) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule — сосудистая молекула клеточной адгезии). Любопытно, что такое же повышение уровня VCAM-1 и ICAM-1 наблюдается у практически здоровых людей после многочасового стояния, т.е., скорее всего, является проявлением застоя крови в нижних конечностях. Снижение под влиянием диосмина экспрессии этих молекул приводит к тому, что клетки крови «не зацепляются» за сосудистые стенки, несмотря на способствующий этому застой крови [8].

Как препараты «очищенного» диосмина, так и комбинация диосмина с гесперидином удовлетворительно переносятся пациентами. Кроме того, несмотря на теоретическую возможность активации цитохромальной системы печени (CYP1A2 в первую очередь) через арил-гидрокарбоновый рецептор, для этой группы не описано важных негативных лекарственных взаимодействий [9].

Гидросмин

Гидросмин так же относится к группе биофлавоноидов. Имеет сходную с диосмином структуру – химически представляет собой 5,3-моно-О-(β-гидроксиэтил)-диосмин и 5,3-ди-О-(β-гидроксиэтил)-диосмин.

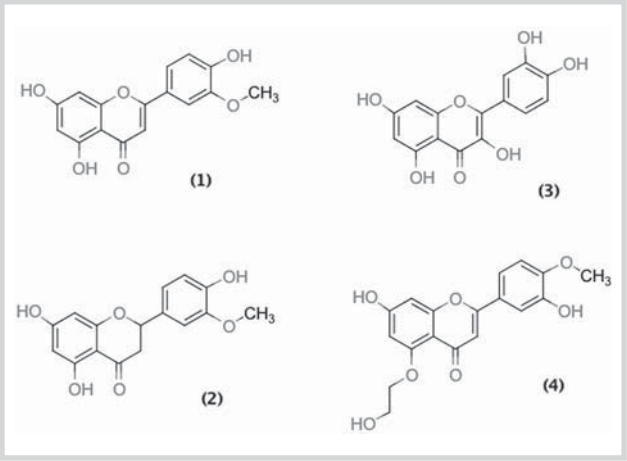

Рис. 1. **Биофлавоноиды.**

1 — приведены структуры агликонов — активных метаболитов диосметин; 2 — гесперетин; 3 — кверцетин; 4 — гидросметин.

Fig. 1. **Bioflavonoids (structures of the aglycones — active metabolites — are shown) Diosmetin (1); hesperetin (2); quercetin (3); hydrosmetin (4).**

[1]Закрепленное в АТХ название группы препаратов.

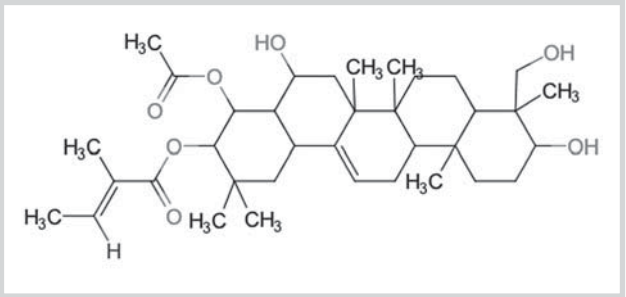

Рис. 2. **Аэсцин (агликоновая часть).**
Fig. 2. **Aescin (aglycone segment).**

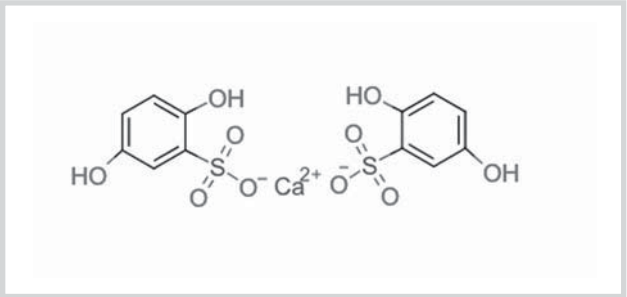

Рис. 3. **Добезилат кальция.**
Fig. 3. **Calcium dobesilate.**

Будучи связанным с рутинозидом, является пролекарством, из которого с участием кишечной флоры высвобождается и попадает в системный кровоток действующее вещество гидросметин. Обладает венотонизирующим и противоотечным эффектом, сходным с препаратами диосмина. Предположительный механизм действия — замедление деградации норадреналина посредством ингибирования фермента катехоламин-О-метилтрансферазы с последующим повышением венозного тонуса и уменьшением проницаемости сосудистой стенки [10].

Рутин и рутозиды

Оксерутин представляет собой стандартизованную смесь моно-, ди-, три- и тетрагидроксиэтилрутозидов — производных рутина (кверцетина) [11].

Механизм действия основан на уменьшении проницаемости сосудистого эндотелия и подавлении адгезии нейтрофилов и тромбоцитов к стенке сосуда. Кроме того, для препаратов этой группы описана способность модулировать текучесть мембран эритроцитов [12, 13].

Для кверцетина описана ингибирующая активность в отношении кальмодулин-зависимых ферментов, что приводит к торможению процесса дегрануляции тучных клеток. Возможно, противовоспалительная активность кверцетина реализуется через еще один механизм — подавление образования фактора некроза опухоли-альфа (TNF-a) [14, 15].

Имеются данные, что в отличие от препаратов группы диосмина, рутозиды не повышают сосудистый тонус, а напротив, уменьшают сосудосуживающий ответ на воздействие адреналином и хлоридом калия в эксперименте [16].

К этой группе препаратов также относятся троксерутин и моноксерутин, имеющие сходные фармакологические свойства.

Переносимость рутиновых производных удовлетворительная и мало отличается от переносимости группы диосмина.

Сапонины

Сапонины — гликозидные органические соединения, разделяющиеся по наличию или отсутствию поверхностно-активной и гемолитической активности. Как и флавоноиды, состоят из агликона и углеводной части. Стероидные сапонины синтезируются из холестерина, а тритерпеновые — напрямую из сквалена. Тритерпеновые сапонины делятся в зависимости от количества в структуре агликона углеводных колец на тетра- и пентациклические.

Аэсцин

Аэсцин (бета-аэсцин) представляет собой природную смесь пентациклических (пять углеводородных колец) тритерпеновых сапонинов **(рис. 2)**, обладающую противовоспалительными, противоотечными и венотонизирующими свойствами. Вероятной причиной активности является воздействие на кальциевые каналы, повышающее их проницаемость для Ca^{2+}, что приводит к увеличению тонуса сосудов [17].

Кроме того, аэсцин может увеличивать чувствительность 5-НТ (5-гидрокситриптамин) рецепторов к серотонину — один из механизмов, за счет которого осуществляется передача сигнала для повышения венозного тонуса [18].

Экстракт рускуса

Препарат, представляющий собой экстракт иглицы шиповатой, содержащий группу пентациклических сапонинов, в первую очередь рускозид и рускогенин. Помимо этого, в состав экстракта входят флавоноиды (производные рутина). Несмотря на то что для алкалоидов этой группы так же как и для других, описано благоприятное воздействие на тонус венозной стенки, экстракт хуже стандартизован по основным действующим веществам.

Кроме того, для препарата описано гипертензивное действие, в частности он применялся для лечения ортостатической гипотензии [19].

Прочие растительные препараты

Водорастворимая фракция флавоноидов из красных виноградных листьев

Комплекс флавоноидов, представленный в основном изокверцетином, кверцетин-глюкуронидом, кверцетин-глюкозидом и кемпферолом (стандартизация содержания осуществляется по двум первым компонентам). В отличие от рассмотренных ранее препаратов биофлавоноидов, кверцетин-глюкуронид для всасывания не требует этапа предварительного бактериального метаболизма в кишечнике.

Теоретически ожидаемые эффекты сводятся к эффектам других биофлавоноидных препаратов. Особенности фармакокинетики не имеют клинического значения. В связи с отсутствием опыта соответствующего применения препарат противопоказан беременным [20].

Гинкго билоба

Экстракт листьев гинкго двулопастного содержит два вида алкалоидов: флавоноиды, включая гесперидин и кверцетин, и имеющие терпеновую структуру гинкголиды и билобалиды. Основным механизмом, оправдывающим применение гинкго при ХЗВ, является комплексное воздействие биофлавоноидов.

Для гинкголидов влияние на венозный тонус убедительно не описано, однако воздействие терпеновых алкалоидов на ГАМК-рецепторы головного мозга и их свойство индуцировать систему цитохромов р450 (возможные лекарственные взаимодействия) ограничивают применение препаратов этой группы при лечении патологии вен [21].

Синтетические препараты

Добезилат кальция

В отличие от перечисленных выше растительных средств (за исключением очищенного диосмина), добезилат кальция (2,5 дигидрокси-бензен-сульфонат) имеет точно описанный химический состав **(рис. 3)**. Механизм действия этого препарата состоит в том, что он, действуя на уровне эндотелия и базальной мембраны капилляров, уменьшает гистамин- и брадикинин-индуци-

рованную проницаемость, а также ингибирует локальную агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования фактора агрегации тромбоцитов [22].

К недостаткам длительного применения препарата относится риск развития агранулоцитоза, с которым, несмотря на редкость развития, необходимо считаться [23].

Заключение

Как видно из сказанного выше, все применяемые при ХЗВ препараты обладают плейотропным действием, основными механизмами которого являются норадреналин-опосредованное увеличение сосудистого тонуса, подавление локальной воспалительной реакции в первую очередь за счет торможения адгезии иммунокомпетентных клеток крови к сосудистой стенке и уменьшение локальной свертывающей активности за счет подавления адгезии и агрегации тромбоцитов и активации фибринолитических механизмов эндотелия.

Недостатком большинства лекарств, кроме препаратов диосмина (в том числе диосмина-гесперидина) и добезилата кальция является невозможность точного определения количества действующего вещества, что затрудняет дальнейшее изучение как их фармакокинетических свойств, так и зависимостей «доза—эффект».

Отсутствие данных о четкой зависимости «доза—эффект» диктует возможность применения препаратов в широком дозовом спектре. При этом широкое терапевтическое окно, удовлетворительная переносимость и отсутствие выраженных лекарственных взаимодействий позволяют обходиться без тщательного мониторинга безопасности и терапевтического ответа во время курса лечения.

Необходимо отметить, что имеющиеся фармакотерапевтические опции не могут восстановить нормальную структуру венозной стенки и повлиять на причину заболевания, они предназначены для уменьшения выраженности симптомов болезни: отеков, неприятных ощущений в конечностях, чувства распирания, ночных судорог, боли. Назначение лекарств не исключает применения хирургических методов лечения и ношения компрессионного трикотажа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013;2(2):5-48. Russian Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Flebologia*. 2013;2(2):5-48. (In Russ.).
2. Ibrahim S, MacPherson DR, Goldhaber SZ. Chronic venous insufficiency: mechanisms and management. *Am Heart J*. 1996 Oct;132(4):856-860.
3. ATC/DDD index 2018 URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 17.07.2018).
4. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Jan;41(1):117-125.
5. Spanakis M, Kasmas S, Niopas I. Simultaneous determination of the flavonoid aglycones diosmetin and hesperetin in human plasma and urine by a validated GC/MS method: in vivo metabolic reduction of diosmetin to hesperetin. *Biomed Chromatogr*. 2009 Feb;23(2):124-131.
6. Savineau JP, Marthan R. Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca^{2+} of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. *British Journal of Pharmacology*. 1994;111(4):978-980.
7. First consensus meeting on veno-active agents and review of their clinical benefits. *Phlebolymphology*. 2005;49:384-396.
8. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg*. 2000 Mar;31(3):456-461.
9. Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:309-334.
10. Domínguez C, Brautigam I, González E, González JA, Nazco J, Valiente R, Boada J. Therapeutic effects of hidrosmin on chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Curr Med Res Opin*. 1992;12(10):623-630.
11. Balant LP, Wermeille M, Griffiths LA. Metabolism and pharmacokinetics of hydroxyethylated rutosides in animals and man. *Q Rev Drug Metab Drug Interact*. 1984;5(1):1-24.
12. Gerdin B, Svensjö E. Inhibitory effect of the flavonoid O-(beta-hydroxyethyl)-rutoside on increased microvascular permeability induced by various agents in rat skin. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1983;2(1):39-46.
13. Timeus C. The effect of oral 0-(beta-hydroxyethyl)-rutoside (HR) versus placebo on vessel wall permeability and selective permeability in the microcirculation of the skin in healthy volunteers. In: Negus D. et al. (eds). *Phlebology '85*. J Libbey & Co Ltd; London: 1986;825-827.
14. Kandere-Grzybowska K, Letourneau R, Kempuraj D, Donelan J, Poplawski S, Boucher W, Athanassiou A, Theoharides TC. IL-1 induces vesicular secretion of IL-6 without degranulation from human mast cells. *J Immunol*. 2003 Nov 1;171(9):4830-4836.
15. Kandere-Grzybowska K, Kempuraj D, Cao J, Cetrulo CL, Theoharides TC. Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin. *Br J Pharmacol*. 2006 May;148(2):208-215.
16. Ivanov IS, Sidekhmenova AV, Nosarev AV, Tyukavkina NA, Plotnikov MB. Effect of dihydroquercetin on the tone of isolated rat veins. *Bull Exp Biol Med*. 2013 May;155(1):65-66.
17. Mrwa U, Güth K, Haist C, Troschka M, Herrmann R, Wojciechowski R, Gagelmann M. Calcium-requirement for activation of skinned vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive (SHRSP) and normotensive control rats. *Life Sci*. 1986 Jan 13;38(2):191-196.
18. Guillaume M, Padioleau F. Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung*. 1994 Jan;44(1):25-35.
19. Redman DA. Ruscus aculeatus (butcher's broom) as a potential treatment for orthostatic hypotension, with a case report. *J Altern Complement Med*. 2000 Dec;6(6):539-549.
20. Nees S, Weiss DR, Reichenbach-Klinke E, Rampp F, Heilmeier B, Kanbach J, Esperester A. Protective effects of flavonoids contained in the red vine leaf on venular endothelium against the attack of activated blood components in vitro. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(5):330-341.
21. Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Sep;52(9):727-749.
22. Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology*. 2004 Mar-Apr;55(2):147-154.
23. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology*. 2014;30(2):95-101.

Поступила ??.??.2018
Received ??.??.2018
Принята в печать ??.??.2018
Accepted ??.??.2018