

ЛЕКЦИЯ

ВЕНОТРОПНЫЕ (ФЛЕБОТРОПНЫЕ) СРЕДСТВА

Д. А. Харкевич¹

Состояние венозной системы имеет важнейшее значение для кровообращения в целом. Как известно, все отделы замкнутой сердечно-сосудистой системы тесно взаимосвязаны. Поэтому, нарушение функционирования какого-либо одного звена неизбежно сказывается на всей системе. В здоровом организме это обычно нивелируется компенсаторными механизмами. Однако на фоне патологии, физиологическая регуляция кровообращения может быть недостаточной. В этом случае целесообразно использовать лекарственные средства, способствующие восстановлению нормального кровообращения. При этом следует учитывать, что препараты могут влиять опосредованно, в том числе через венозную систему. Так, например, при некоторых заболеваниях сердца (например, при стенокардии, сердечной недостаточности) его деятельность можно нормализовать, понижая тонус венозных (емкостных) сосудов и соответственно снижая преднагрузку на сердце. Важную роль играет состояние венозного тонуса и в поддержании стабильного артериального давления, в частности, при возникновении ортостатической гипотензии. Кроме того, имеется целый ряд широко распространенных заболеваний, связанных непосредственно с венозной недостаточностью и поражением вен (варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой).

В связи с медицинской и социально-экономической значимостью патологии венозной системы венотропные (флеботропные) средства привлекают все большее внимание. Вместе с тем прогресс в направленном создании новых эффективных препаратов затруднен из-за ограниченности сведений о нейрогуморальной регуляции венозного тонуса, участия в этом процессе различных рецепторных систем, удельном весе эндогенных вазоактивных соединений различного типа, механизме действия веществ на вены и их влиянии на различные этапы развития хронической венозной недостаточности и т.д. Что касается клинических исследований большинства венотропных средств, то и они часто мало информативны, так как нередко проведены весьма поверхностно, а полученные результаты не всегда достоверны. Лишь единичные препараты (например, детралекс) исследованы достаточно широко и объективно с применением комплекса современных методов, плацебо и статистического анализа.

¹ Кафедра фармакологии лечебного и медико-профилактического факультетов Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Москва, 119881, ул. Большая Пироговская, 6/8.

Все это создает определенные трудности в обобщении опубликованных данных. Тем не менее, учитывая важность проблемы, систематизация имеющихся сведений о венотропных средствах необходима не только для ориентировки в современном состоянии проблемы, но и для определения перспектив развития этого важного направления.

1. Нейрогуморальная регуляция сосудистого тонуса

В регуляции сосудистого тонуса принимают участие симпатическая (адренергическая) иннервация и большое количество вазоактивных соединений, образующихся в организме (табл. 1). К числу последних относятся вещества эндотелиального происхождения, а также циркулирующие в крови гормоны и другие биологически активные соединения. Как известно, в эндотелии сосудов образуются как вазодилаторы (например, окись азота, простаглицлин, простагландин E₂, натрийуретический пептид C), так и вазоконстрикторы (эндотелины). Кроме того, тонус сосудов в значительной степени зависит от содержания циркулирующих в крови многих вазоактивных соединений, как сосудосуживающего, так и сосудорасширяющего действия. Таким образом, на уровне сосудов происходит взаимодействие веществ как локального, так и системного действия.

Таблица 1. Эндогенные вещества, оказывающие влияние на сосудистый тонус*

Вазоконстрикторы	Вазодилаторы
Адреналин	Адреномодулин
Ангиотензин II	Ацетилхолин
Вазопрессин (антидиуретический гормон)	Брадикинин
Нейропептид Y	Вазоактивный интестинальный пептид (VIP)
Норадреналин	Гистамин
Простагландин F _{2α}	Натрийуретические пептиды (В-и С-)
Тромбоксан	Окись азота (NO; эндотелиальный релаксирующий фактор)
Эндотелины	Простаглицлин (PGI ₂)
	Пурины (аденозин, АТФ)
	Дофамин
	Серотонин (5-НТ)
	Простагландины E ₂ и D ₂

* Приведены нейромедиаторы, нейромодуляторы, гормоны и другие биологически активные вещества.

Повышение тонуса мышц сосудов обычно происходит в результате повышения внутриклеточного содержания ионов кальция. Это может быть связано с более интенсивным поступлением Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы или по кальциевым каналам, регулируемым рецепторами. Концентрация Ca^{2+} может повышаться и за счет внутриклеточных депо (высвобождение из эндоплазматического ретикулума; например, под влиянием вторичного передатчика инозитолтрифосфата, образующегося при активации многих рецепторов, сопряженных с G-белками). Такими путями вызывают вазоконстрикцию ангиотензин II, эндотелины и др.

Релаксация гладких мышц сосудов соответственно возникает при снижении в клетке концентрации Ca^{2+} . Так, например, это может происходить при блоке кальциевых каналов и уменьшении поступления Ca^{2+} извне. Подобный эффект наблюдается либо при использовании прямых блокаторов Ca^{2+} -каналов L-типа (например, нифедипина), либо в результате активации K^+ -каналов (миноксидилом, diaзоксидом) и возникающей при этом гиперполяризации. Последняя опосредованно приводит к блоку потенциалзависимых кальциевых каналов.

Релаксацию мышц сосудов можно вызвать и путем повышения биосинтеза в клетках вторичных передатчиков — цАМФ (так действует простагландин) или цГМФ (например, донаторами NO: нитратами, натрия нитропруссидом). Повысить содержание в клетке циклических нуклеотидов можно также путем ингибирования фосфодиэстеразы (милриномом и др.). Этот фермент регулирует инактивацию цАМФ и цГМФ.

Все эти закономерности касаются как артериальных, так и венозных сосудов. В данном случае основное внимание будет уделено венозной системе.

Иннервация вен (как и артерий) осуществляется симпатическими (адренергическими) нервами. В венах находятся α_1 - и α_2 -адренорецепторы; их стимуляция вызывает веноконстрикцию. Кроме того, имеются β_2 -адренорецепторы, активация которых приводит к венодилатации.

С α_1 -адренорецепторами контактируют окончания (варикозные утолщения) адренергических нервов, высвобождающих медиатор норадреналин. α_2 - и β_2 -адренорецепторы локализованы пресинаптически, а также на постсинаптической мембране, но вне синапсов (т.е. не имеют адренергической иннервации).

В гуморальной регуляции тонуса вен играют роль многие вазоактивные эндогенные вещества, приведенные ранее (см. табл. 1). Однако степень венотропного действия каждого из соединений изучена недостаточно.

Помимо вазоконстрикторов и вазодилаторов имеются вещества со смешанным действием. Так, серотонин суживает большинство сосудов (органов брюшной полости, почек, легочных и мозговых сосудов), а некоторые — расширяет (сердца, скелетных мышц).

Сосудистый эффект дофамина зависит от дозы. В небольших дозах, стимулируя сосудистые D_1 -рецепторы, он расширяет сосуды (особенно почечные, мезентериальные). Однако в больших дозах превалирует опосредованное влияние дофамина на α -адренорецепторы сосудов (благодаря образованию из него норадреналина), что приводит к вазоконстрикции и повышению общего периферического сопротивления. Простагландины E_2 и D_2 , являясь активными вазодилаторами, снижают артериальное давление. Вместе с тем в отдельных сосудистых областях они вызывают вазоконстрикцию. Так, например, простагландин D_2 повышает тонус легочных сосудов.

Обычно вещества действуют на артериальные и венозные сосуды однонаправленно. Различие обычно заключается в преимущественном влиянии на тонус артерий или вен (табл. 2). Это касается и вазоконстрикторов и вазодилаторов. Известен также ряд веществ, которые примерно в одинаковой степени влияют на тонус артерий и вен (например, натрия нитропруссид). Вместе с тем имеются и некоторые исключения. Так, например, дигидроэрготамин и субстанция P снижают тонус артерий, а на вены оказывают констрикторное действие. Показано также, что серотонин расширяет артериолы, но суживает вены.

Лекарственные средства влияющие на венозные сосуды, могут вызывать их дилатацию или констрикцию. Следует, однако, иметь в виду, что чаще всего речь идет не о специфических веществах, воздействующих только на вены, а о препаратах различных групп с выраженным венотропным компонентом действия. Тем не менее для простоты изложения все они будут представлены как “венодилаторы” и “веноконстрикторы”.

2. Венодилатирующие средства

К венодилаторам можно отнести:

1. Донаторы NO (нитраты, молсидомин).
2. α -Адреноблокаторы (празозин, доксазозин).
3. Симпатолитики (октадин).
4. “Петлевые” диуретики (фуросемид).

Вазодилатирующее действие препаратов обычно направлено как на артерии, так и на вены. Однако соотношение артериодилатирующего и венодилатирующего эффектов у различных препаратов неодинаково. Одни влияют преимущественно на вены, другие — на артерии. У значительной части веществ расширение артерий и вен происходит примерно в одинаковой степени (см. табл. 2). Отмеченные различия следует учитывать при использовании препаратов в клинике.

Как известно, препараты, расширяющие емкостные (венозные) сосуды понижают преднагрузку на сердце (см. табл. 2). Последнее представляет большой интерес, так как при ряде патологических состояний применение таких препаратов создает более благоприятные условия для работы сердца. Так, показано, что расширение емкостных сосудов и соответственно сни-

жение преднагрузки на сердце является основным механизмом антиангинального действия нитратов (нитроглицерина и др.). Аналогичным механизмом действия обладает антиангинальное средство из группы производных сидномина – молсидомин. Препараты с достаточно выраженным венодилатирующим компонентом действия применяют при лечении острой и хронической сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, натрия нитропруссид, милринон и др.).

О венотропном действии “петлевых” диуретиков свидетельствует то, что при их внутривенном введении больным острой сердечной недостаточностью сначала возникает расширение вен и лишь затем наступает диуретический эффект.

Большинство препаратов, представленных в табл. 2 используются в качестве гипотензивных средств. Их выбор в зависимости от состояния пациента также следует осуществлять с учетом влияния на тонус вен.

3. Веноконстрикторные (венотонизирующие) и венопротекторные препараты

Веноконстрикторные (венотонизирующие) препараты повышают тонус гладких мышц вен.

Венопротекторный эффект включает способность препаратов уменьшать (предупреждать) повреждение вен, снижать проницаемость венул, препятствовать развитию отека, воспаления, нарушения микроциркуляции и последующего повреждения окружающих тканей.

Имеющиеся препараты этой группы можно представить следующим образом: 1. Препараты с венокон-

стрикторным (венотонизирующим) действием. 2. Препараты с венопротекторным действием. 3. Препараты смешанного типа (венотонизирующее + венопротекторное действие). Представители каждой из групп приведены в табл. 3.

4. Применение веноконстрикторных (венотонизирующих) и венопротекторных препаратов

Одна из возможностей практического применения веноконстрикторов — это *терапия ортостатической гипотензии*.

Для лечения ортостатической гипотензии в идеале требуются вещества, которые избирательно повышают венозный тонус. Однако таких препаратов нет. Поэтому сейчас в основном используют α -адренемиметики и дигидрированные алкалоиды спорыньи, у которых веноконстрикторный компонент действия выражен в достаточной степени.

α -Адренемиметики относятся к синтетическим препаратам.

Фетанол (этилэфрин), являясь агонистом α -адренорецепторов, тонизирует сосуды. Повышает артериальное давление. Действует длительно. Назначают внутрь и парентерально при гипотонических состояниях, включая ортостатическую гипотензию.

Мидодрин (гутрон) также влияет преимущественно на α -адренорецепторы. Стимулируя их, он суживает артериолы и венулы. Повышает артериальное давление. Действие развивается постепенно и сохраняется продолжительное время. В организме из ми-

Таблица 2. Вазодилатирующие препараты

Венодилататоры (препараты, расширяющие преимущественно вены)	Артериодилататоры (препараты, расширяющие преимущественно артериальные сосуды)	Неизбирательные вазодилататоры (препараты, расширяющие артерии и вены примерно в одинаковой степени)
<p><i>Донаторы NO</i> (нитроглицерин, нитросорбид, изосорбида мононитрат, молсидомин)</p> <p><i>α_1-Адреноблокаторы</i> (празозин, доксазозин)</p> <p><i>Симпатолитики</i> (октадин)</p> <p><i>“Петлевые” диуретики</i> (фуросемид)</p>	<p><i>Миотропные сосудорасширяющие средства</i> (апрессин)</p> <p><i>Активаторы K^+-каналов</i> (миноксидил, диазоксид)</p> <p><i>Блокаторы Ca^{2+}-каналов L-типа</i> (нифедипин)</p>	<p><i>Донатор NO</i> (натрия нитропруссид)</p> <p><i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</i> (каптоприл, эналаприл, лизиноприл)</p> <p><i>Блокаторы ангиотензиновых рецепторов</i> (лозартан, валсартан)</p> <p><i>Гипотензивные средства центрального действия</i> (клофелин, гуанфацин)</p> <p><i>Ганглиоблокаторы</i> (пентамин и др.)</p> <p><i>Неизбирательные (α_1, α_2) адреноблокаторы</i> (фентоламин)</p> <p><i>α, β-Адреноблокаторы</i> (лабеталол)</p> <p><i>β-Адренемиметики</i> (изадрин)</p> <p><i>Ингибиторы фосфодиэстеразы</i> (милринон)*</p>

* Милринон ингибирует III тип фосфодиэстеразы.

додрина образуется активный метаболит (десглимидодрин), который превосходит исходное вещество по активности. Таким образом, мидодрин является пролекарством. Применяется при гипотонических состояниях, в том числе при ортостатической гипотензии. Вводят внутрь и внутривенно.

Дигидрированные алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин и др.) обладают выраженным влиянием на сосуды. Являются частичными агонистами-антагонистами α -адренорецепторов. Блокируя α -адренорецепторы артерий, они вызывают гипотензию. Частичный агонизм этих препаратов проявляется в отношении вен, которые они тонизируют. Благодаря последнему дигидроэрготамин и другие дигидрированные алкалоиды спорыньи широко применяют для профилактики ортостатической гипотензии. Вводят препараты внутрь и парентерально.

Иногда при ортостатической гипотензии назначают препараты конского каштана, препараты иглицы шиповатой, трибенозид (см. ниже), однако они менее эффективны, чем вышеприведенные вещества.

Особенно распространенной патологией вен является *хроническая венозная недостаточность нижних конечностей*. Варикозное расширение вен наблюдается у 10–40 % трудоспособного населения развитых стран. Одно из наиболее тяжелых проявлений этой патологии — трофические язвы кожи — отмечаются у 1–2 %.

В основе развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей лежит снижение сократимости гладких мышц венозной стенки, патологическое расширение (растяжение) вен и недостаточность венозных клапанов (схема). Возникают венозный стаз и повышение венозного давления. На этом фоне активируются лейкоциты и клетки эндотелия. На их поверхности появляется большое количество молекул адгезии, способствующих взаимодействию лейкоцитов с эндотелием. Особенно активно этот процесс происходит в капиллярах и в венах. Затем происходит экстравазация лейкоцитов в окружающие ткани. В результате дегрануляции активированных лейкоцитов из них выделяются протеолитические ферменты, цитокины, свободные радикалы кислорода и другие биологически активные вещества, которые повреждают структурные, сократительные и транспортные белки, рецепторы и другие компоненты тканей. Повышается также проницаемость сосудов микроциркуляторного русла.

В результате венозной гипертензии и повреждения лейкоцитами вен и окружающих тканей возникает выраженное нарушение микроциркуляции. Это приводит к развитию отека, воспаления и деструкции тканей вплоть до образования трофических язв кожи.

В лечении этой патологии основными являются хирургические и компрессионные методы. Однако за последнее время все большее внимание привлекает фармакотерапия, что обусловлено появлением ряда новых эффективных венотропных препаратов.

Для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей² используют:

А. Препараты с вентонизирующим и венопротекторным действием: а) *Растительного происхождения* (биофлавоноиды, препараты плодов и других частей конского каштана, препараты иглицы шиповатой, экстракт виноградных косточек); б) *Синтетические препараты* (трибенозид).

Б. Препараты с венопротекторным действием: а) *Растительного происхождения* (препараты рутина и его производных, препараты из листьев дерева Гинкго двулиственного); б) *Синтетические препараты* (кальция добезилат).

А. Препараты с вентонизирующим и венопротекторным действием.

Наиболее эффективным препаратом этой группы является детралекс (дафлон 500). Содержит биофлавоноиды диосмин (90 %) и гесперидин³ (10 %). В кишечнике под влиянием микроорганизмов диосмин быстро превращается в агликон диосметин, который и абсорбируется. Таким образом, последний является основным действующим началом детралекса при его приеме внутрь.

Препарат обладает разнообразным действием, способствующим эффективному лечению хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Так, он повышает венозный тонус, снижает проницаемость капилляров, улучшает микроциркуляцию. Кроме того, препарат снижает продукцию молекул адгезии, подавляет активацию и адгезию лейкоцитов, уменьшает воспалительный процесс, угнетает продукцию медиаторов воспаления и свободных радикалов кислорода. Отмечено также улучшение лимфатического оттока. Все это оказывает благоприятное влияние на венозный кровоток, микроциркуляцию и трофику тканей.

Вводят препарат внутрь. Благодаря тому, что детралекс выпускается в микронизированном виде, т.е. с очень небольшим размером частиц (< 2 мкм; обычный размер немикронизированных частиц порядка 60 мкм), он значительно лучше всасывается из кишечника, чем немикронизированный препарат. Период “полужизни” диосметина — $T_{1/2} \sim 8 - 12$ ч. Выводится в виде метаболитов почками (~ 2/3) и с желчью (~ 1/3).

Препарат абсорбируется и при кожном нанесении.

² Принципы системной и местной фармакотерапии геморроя во многом сходны с тем, что отмечено для хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Однако имеется и своя специфика. Так, например, при лечении геморроя большое значение имеют неопиоидные (ненаркотические) анальгетики, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, гемостатики. Естественно, что нормализация функции толстого кишечника (профилактика запоров) также является важным компонентом комплексной терапии геморроя.

³ Выделяют из незрелых плодов китайского апельсина (*Citrus sinensis*), семейства рутовых (*Rutaceae*). Диосмин получают синтетическим путем из гесперидина.

Таблица 3. Препараты с веноконстрикторным (венотонизирующим) и венопротекторным действием

Веноконстрикторные (венотонизирующие) препараты	Венопротекторные препараты
<p><i>α-Адреномиметики:</i> фетанол (этилэфрин), мидодрин (гутрон)</p> <p><i>Дигидрированные алкалоиды спорыньи:</i> дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин, дигидроэргокриптин, вазобрал (альфа-дигидроэргокриптин + кофеин)</p>	<p><i>Препараты рутина и его производных (биофлавоноиды; рутозиды):</i> рутин (рутозид), троксерутин (троксевазин)</p> <p><i>Препараты из листьев дерева Гинкго двулистного:</i> экстракт листьев Гинкго билоба (билобил, гинкио, мемоплант), гинкор форт (экстракт гинкго билоба + гептаминола гидрохлорид¹ + троксерутин)</p> <p><i>Синтетический препарат (производное диоксибензола):</i> кальция добезилат (доксиум)</p>
Препараты смешанного действия	
<p><i>Биофлавоноиды:</i> детралекс (диосмин + гесперидин), диовенор (диосмин)</p> <p><i>Препараты из плодов конского каштана:</i> эсцин, репарил, эскузан, эсфлазин, веноплант, анавенор (дигидроэргокристина мезилат + эскулин² + рутин)</p> <p><i>Препараты из иглицы шиповатой (рускус; рускозиды):</i> цикло-3 форт (экстракт иглицы + гесперидин метилхалкон + кислота аскорбиновая)</p> <p><i>Экстракт из виноградных косточек:</i> эндотелон</p> <p><i>Синтетический препарат (производное глюкофуранозида):</i> трибенозид (гливенол)</p>	

¹ Гептаминола гидрохлорид тонизирует варикозные вены и обладает кардиостимулирующим действием. Химическое строение гептаминола: 6-амино-1-метил-гептан-2-ол гидрохлорид.

² Эскулин — гликозид кумарина из листьев и коры конского каштана (гликон — глюкоза, агликон — 6,7-диоксикумарин).

Детралекс обычно хорошо переносится. Побочные эффекты выражены в небольшой степени и имеют преходящий характер. Возможны диспепсические явления, боли в эпигастральной области, нарушения сна, головокружение, головная боль и др.

Помимо эффективного лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей, детралекс с успехом применяется при остром геморрое.

К этой же группе относятся *препараты плодов конского каштана (Aesculus hippocastanum L.)*. Действующими началами являются производные гидроксикумарина — тритерпеновые гликозиды (сапонины). Выпускаются многие препараты, содержащие экстракт из плодов конского каштана — эсцин⁴, репарил, эскузан и др. Все они обладают венотонизирующим, противоотечным и противовоспалительным действием. Применяют их внутрь и наружно. При их использовании иногда наблюдаются диспепсические явления. Местное нанесение препаратов (например, репарил-геля) может вызвать аллергические реакции со стороны кожи.

Венотонизирующее (α -адреномиметическое) и противоотечное действие имеется также у препаратов иглицы шиповатой — *Ruscus aculeatus*⁵. Содержат сапонины и флавоноиды. Точный состав неизвестен. Используют обычно комбинированные препараты. Одним из

них является цикло-3 форт (экстракт иглицы + гесперидин метилхалкон + аскорбиновая кислота). Принимают внутрь. Побочные эффекты — боли в области живота, тошнота.

Препаратом растительного происхождения является также эндотелон. Представляет собой очищенный экстракт виноградных косточек со стандартным содержанием процианидоловых олигомеров. Имеются данные, что последние, связываясь с мукополисахаридами венозной стенки, активируют синтез коллагена. Эндотелон обладает венотонизирующим и венопротекторным действием. Уменьшает ломкость и проницаемость капилляров. Принимают его внутрь. Он быстро всасывается из кишечника. $T_{1/2} \sim 5 - 10$ ч. Выделяется почками и с желчью. Из неблагоприятных эффектов отмечают боли в области живота, тошнота, головная боль, иногда — кожные аллергические реакции.

Препарат трибенозид (гливенол) — синтетическое соединение, производное глюкофуранозида. Обладает венотонизирующим действием. Характеризуется также венопротекторным и капилляропротекторным свойствами, улучшает микроциркуляцию, подавляет воспаление. Применяют внутрь, местно и ректально⁶. Хорошо всасывается из кишечника. $T_{1/2} \sim 24$ ч. Метаболиты выводятся почками. Часто вызывает побочные эффекты (кожные высыпания, дис-

⁴ Эсцин — смесь тритерпеновых сапонинов (β -эсцин, криптэсцин, баррингтогенол и др.).

⁵ Иглица — мышинный терн, рускус (Ruscus). Род вечнозеленых растений (полукустарник) семейства спаржевых.

⁶ При геморрое используют препарат Прокто-Гливенол в свечах и мазях.

Схема

Механизмы развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей



(возникают телеангиоэктазии, варикозное расширение вен, отеки нижних конечностей, липодерматосклероз, гиперпигментация кожи, экзема, трофические язвы; субъективно проявляется “тяжестью и усталостью в ногах”, болями, жжением, зудом по ходу варикозных вен, ночными судорогами и т.д.)

пепсические явления и др.), что нередко является поводом для отмены препарата.

Б. Препараты с венопротекторным действием.

Наиболее хорошо известны вещества с Р-витаминной активностью. Это группа биофлавоноидов растительного происхождения. Эталоном препаратом является рутин (рутозид)⁷. Он понижает проницаемость и ломкость капилляров. Улучшает микроциркуляцию, уменьшает отеки. Оказывает положительный эффект при хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

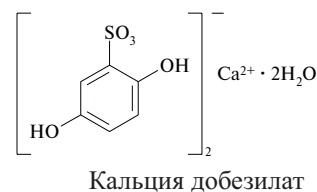
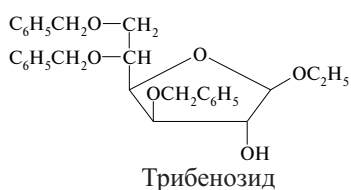
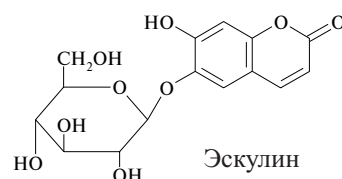
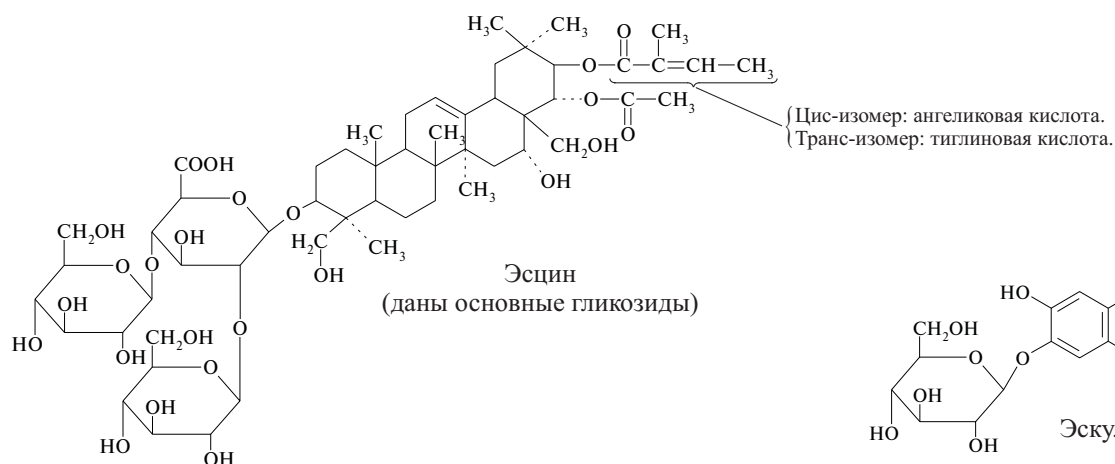
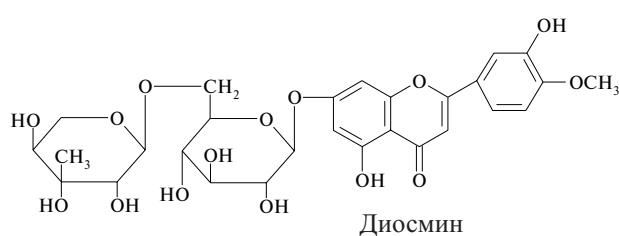
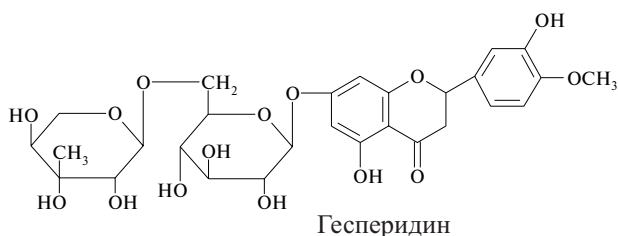
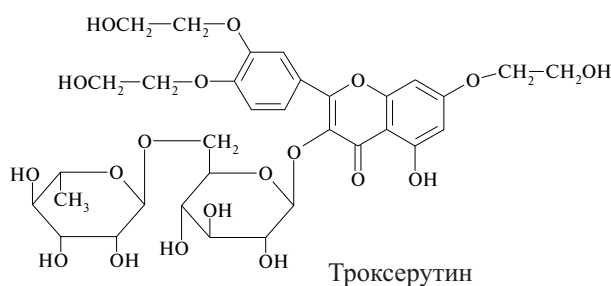
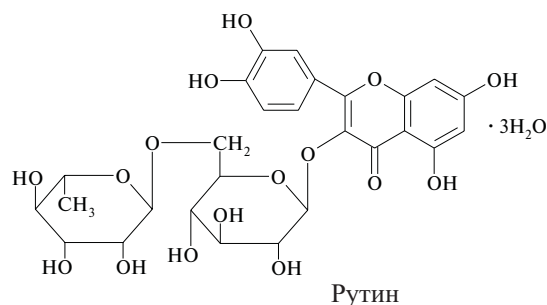
Аналогичным по действию рутину является его полусинтетическое производное — троксерутин (троксевазин, венорутон). Применяется внутрь, парентерально и местно (в виде геля). При введении внутрь $T_{1/2} \sim 24$ ч. Выделяется в основном с желчью. Побочные эффекты: в отдельных случаях возникают эрозивные поражения пищеварительного тракта, кожные высыпания аллергической природы, головная боль.

Привлекают внимание препараты из листьев дерева гинкго двулистного (*Ginkgo biloba*)⁸. Действующими началами являются флавогликозиды и терпенлактоны (гинколид, билобалид). В практической медици-

⁷ Содержится в листьях руты пахучей, гречихе, почках цветов софоры японской и других растениях.

⁸ Род листопадных голосеменных деревьев, семейства гинкговых, с высотой до 30 – 40 м. Живут более 1000 лет.

Химические структуры ряда соединений с венотропной активностью



не используют стандартизованный экстракт листьев гинкго билоба. Выпускается он под торговыми названиями — било бил, гинкио, мемоплант. Обладает антиоксидантным, противоотечным и антиагрегантным действием. Принимают внутрь. Всасываются хорошо. $T_{1/2} \sim 4,5$ ч. Иногда возникают диспепсические явления, кожные аллергические реакции, головная боль.

Синтетический препарат кальция добезилат (доксиум) повышает резистентность капилляров, снижает их проницаемость, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, а также несколько снижает агрегацию тромбоцитов. Принимают внутрь для системного действия. Он хорошо всасывается из

кишечника. Действует кратковременно. $T_{1/2} \sim 1$ ч. В неизменном виде выделяется с мочой. Побочные эффекты могут проявляться в виде диспепсических явлений, кожных аллергических реакций. Последние иногда вынуждают прекратить применение препарата.

Препарат абсорбируется и при наружном применении.

5. Веносклеротерапия

В данном случае речь идет об использовании веносклерозирующих препаратов, которые при введении в вену вызывают ее облитерацию. На месте бывшего венозного сосуда развивается соединительная ткань, которая может полностью рассосаться. Обычно в качестве склерозирующих препаратов используют некото-

рые детергенты (коагулируют эндотелиальные белки) или гиперосмотические растворы (дегидратирующие эндотелиальные клетки). В нашей стране для этих целей применяют детергенты децилат (тромбовар, фибро-вейн) и полидоканол (этоксисклерон), обладающие поверхностной активностью и вызывающие повреждение эндотелия вен и тромбообразование, что и приводит к облитерации вены.

6. Местное лечение при варикозном расширении вен нижних конечностей

Местное применение препаратов имеет вспомогательное значение. Однако, учитывая простоту такого метода лечения, он используется довольно часто, хотя эффективность его не всегда очевидна. Для местного лечения назначают многие из уже упоминавшихся препаратов с венопротекторной активностью (гель препаратов Гинкго, крем комбинированного препарата цикло-3 форт, мази троксерутина, гели препаратов плодов конского каштана — венитан и др.); препараты, препятствующие тромбообразованию (мази и гели, содержащие гепарины); глюкокортикоиды, обладающие противовоспалительным и противоаллергическим действием (в мазях, кремах; особенно при дерматите и экземе); противомикробные средства; местные анестетики, а также вещества, способствующие очищению и заживлению язв.

При местном применении препаратов следует иметь в виду возможность сенсибилизации и последующего развития контактного дерматита. Поэтому желательно предварительно проверять реакцию кожи пациента на выбранные препараты. Следует также с осторожностью использовать лекарственные средства, которые при кожном нанесении нередко вызывают аллергические реакции (например, местные анестетики, неомицин, полимиксин, некоторые венотропные препараты, гепариноиды и др.).

7. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза вен

Одним из основных путей предупреждения тромбоза является нормализация нарушенного кровообращения, в том числе венозного. При необходимости прибегают к препаратам, препятствующим образованию тромбов или способствующим их растворению. К ним относятся следующие группы:

I. Антиагреганты:

1. Угнетающие синтез тромбосана (ингибиторы циклооксигеназы: кислота ацетилсалициловая).

2. Средства, угнетающие связывание фибриногена с тромбоцитарными гликопротеиновыми рецепторами (GP IIb/IIIa):

а) антагонисты гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, тирофибан); б) средства, блокирующие пуриновые рецепторы тромбоцитов и препятствующие стимулирующему действию на них АДФ (гликопроте-

иновые рецепторы при этом не активируются) (тиклопидин, клопидогрел).

II. Антикоагулянты:

1. Антикоагулянты прямого действия:

а) биогенный гепарин (гепарин); б) низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, эноксапарин); в) препарат гирудина (лепирудин).

2. Антикоагулянты непрямого действия (варфарин и др.).

III. Фибринолитики (тромболитики):

1. Активаторы профибринолизина (плазминогена) системного действия (стрептокиназа, анистреплаза, урокиназа).

2. Тканевой активатор профибринолизина (алтеплаза).

IV. Средства, улучшающие реологические свойства крови:

1. Пентоксифиллин (трентал).

2. Низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин и др.).

Выбор препаратов определяется степенью выраженности патологии и состоянием пациента.

Заключение

Важность венотропных средств для практической медицины очевидна. Однако эта область фармакологии требует серьезного внимания как в отношении уровня и объема фундаментальных исследований, так и в плане объективной и достоверной оценки эффективности препаратов в клинике. Создание нового активного венотропного препарата детралекса значительно стимулировало такие исследования, способствовало более детальному изучению механизмов развития хронической венозной недостаточности, а также выяснению принципов положительного фармакотерапевтического действия венотропных препаратов. Одновременно, удалось определить перспективные направления исследований и новые мишени для действия венотропных средств (например, влияние на экспрессию и функционирование молекул адгезии, на взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, выяснение роли различных эндогенных биологически активных веществ в развитии венозной недостаточности и ее осложнений и т.д.). Для дальнейшего прогресса в этой области необходимы масштабные исследования с участием специалистов фундаментальных и клинических дисциплин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. И. Воробьев, Ю. А. Шельгин, Л. А. Благодарный, *Геморрой*, Митра-Пресс, Москва (2002).
2. С. В. Моисеев, Хроническая венозная недостаточность — эффективны ли венотропные средства, *Клин. фармакол. и терапия*, 7(4), 75 – 79 (1998).
3. В. С. Савельев (ред.), *Флебология*, Медицина, Москва (2001).

4. В. С. Шашков, А. Ю. Модин, А. В. Шашков, Вопросы экспериментальной и клинической фармакологии венотропных лекарственных средств, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(3), 3 – 9 (1998).
5. В. Г. Яблоков, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев, *Хроническая венозная недостаточность*, Изд. “Берг”, Москва (1999).
6. P. Gloviczki and J. S. T. Yao (eds.), *Handbook of venous disorders*, 2-nd ed., Arnold (2001).
7. F. Henri and K. Schlittgen, *Multicenter study in Germany of 2.952 patients under Ginkor Fort treatment. Phlebologie*, **47**(3), 1 – 6 (1994).
8. K. A. Lyzeng-Williamson and C. M. Perry, Micronized purified flavonoid fractions. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids, *Drugs*, **63**(1), 71 – 100 (2003).
9. K. Messmer (ed.), Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей и микроциркуляция, *Медикография* (Журнал компании Сервье), **22**(3), (2000).
10. C. Schindler et al., Mechanisms of β -adrenergic receptor – mediated venodilation in humans, *Clin. Pharmacol. a Ther.*, **75**(1), 49 – 59 (2004).
11. G. W. Schmidt-Schönbein and D. Neil Granger (eds.), *Molecular basis for microcirculatory disorders*, Springer (2003).
12. A. A. Ramelet and M. Monti, *Phlebology*, 4-th ed., Elsevier (1999).
13. P. M. Vanhoutte, Endotelial adrenoreceptors, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **38**, 796 – 808 (2001).
14. A. N. Wadworth and D. Faunds, Hydroxyethylrutosides, *Drugs*, **44**(6), 1013 – 1032 (1992).

Поступила 15.01.04.

VENOTROPIC (PHLEBOTROPIC) AGENTS

D. A. Kharkevich

Sechenov's Moscow Medical Academy, Department of Pharmacology, Bolshaja Pirogovskaja Street, 6/8, Moscow, 119881, Russia

Data on pharmacodynamics and clinical use of venodilators, venoconstrictors and venoprotectors are discussed.