

Ибадоев Д.Н.,
Мурадова Р.Р.,
Суннатова Г.И.,
Хасанжанова Ф.О.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ВЕНОТРОПНЫХ (ФЛЕБО-ГРОПНЫХ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Самаркандский Государственный медицинский институт

В связи с медицинской и социально-экономической значимостью патологии венозной системы венозные (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 венозных 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. Все это создает определенные трудности в обобщении опубликованных данных. Тем не менее, учитывая важность проблемы, систематизация имеющихся сведений о венозных средствах необходима не только для ориентировки в современном состоянии проблемы, но и для определения перспектив развития этого важного направления.

Венодилатирующие средства:

1. Донаторы NO (нитраты, молсидомин).
2. α -Адреноблокаторы (пазозин, 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. Отмеченные различия следует учитывать при использовании препаратов в клинике.

Как известно, препараты, расширяющие емкостные (венозные) сосуды понижают преднагрузку на сердце. Последнее представляет большой интерес, так как при ряде патологических состояний применение таких препаратов создает благоприятные условия для работы сердца. Так, показано, что расширение емкостных сосудов и соответственно снижение преднагрузки на сердце является основным механизмом антиангинального действия нитратов

(нитроглицерина и др.). Аналогичным механизмом действия обладает антиангинальное средство из группы производных сиднонимина - 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 венозотропном действии «петлевых» диуретиков свидетельствует то, что при их внутривенном введении больным с острой сердечной недостаточностью сначала возникает расширение вен, лишь затем наступает диуретический эффект. Большинство препаратов, представленных в табл. 1, используются в качестве гипотензивных средств. Их выбор в зависимости от состояния пациента также следует осуществлять с учетом влияния на тонус вен.

Применение веноконстрикторных (венотонизирующих) и венопротекторных препаратов. **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.

Препараты этой группы: 1. Препараты с веноконстрикторным (венотонизирующим) действием. 2. Препараты с венопротекторным действием. 3. Препараты смешанного типа (венотонизирующее + венопротекторное действие). 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 -адреномиметики и дигидрированные алкалоиды спорыньи, у которых веноконстрикторный компонент действия выражен в достаточной степени.

Таблица 1

Венодилататоры (препараты, расширяющие преимущественно вены)	Вазодилатирующие препараты	Неизбирательные вазодилататоры (препараты, расширяющие артерии и вены примерно в одинаковой степени)
Донаторы NO (нитроглицерин, нитросорбид, изосорбида мононитрат, молсидомин) а^Адреноблокаторы (празозин, доксазозин) Симпатолитики (окстадин) «Петлевые» диуретики (Фуросемид)	Артериодилататоры (препараты, расширяющие преимущественно артериальные сосуды) Миотропные сосудорасширяющие средства (апрессин) Активаторы K ⁺ -каналов (миноксидил, диазоксид) Блокаторы Ca ²⁺ -каналов L- типа (нифедипин)	Донатор NO (натрия нитропруссид) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, лизиноприл) Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан, валсартан) Гипотензивные средства центрального действия (клофелин, гуанфацин)
Ганглиоблокаторы (пентамин и др.) Неизбирательные (сп. аг Адреноблокаторы (фентоламин) а.р— Адреноблокаторы(лабеталол) [3—Адреномиметики (изадрин) ингибиторы фосфодиэстеразы _____		
(милринон) Милринон ингибирует III тип фосфодиэстеразы.		

а - Адреномиметики относятся к синтетическим препаратам.

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

Мидодрин (гуфрон) также влияет преимущественно на а-адренорецепторы. Стимулируя их, он суживает артериолы и вены. Повышает артериальное давление. Действие развивается постепенно и сохраняется продолжительное время. В организме из мидодрина 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 а-адренорецепторов. Блокируя а-адренорецепторы артерий, они вызывают гипотензию. Частичный агонизм этих препаратов проявляется в отношении вен, которые они тонизируют. Благодаря последнему дигидроэрготамину мезилат и другие дигидрированные алкалоиды спорыньи широко применяют для профилактики ортостатической гипотензии. Вводят препараты внутрь и парентерально.

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

Особенно распространенной патологией вен является **хроническая 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. 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 лечении этой патологии основными являются хирургические и компрессионные методы. Однако за последнее время все большее внимание привлекает фармакотерапия, что обусловлено появлением ряда новых эффективных венопропиев препаратов.

Для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей используют:

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

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

тические препараты (кальция добезилат).

А. Препараты с венотонизирующим и венопротекторным действием.

Наиболее эффективным препаратом этой группы является детралекс (дафлон 500). Содержит биофлавоноиды диосмин (90%) и гесперидии (10%). В кишечнике под влиянием микроорганизмов диосмин быстро превращается в агликон диосметин, который и абсорбируется. Таким образом, он 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.

Таблица 2

Препараты с веноконстрикторным (венотонизирующим) и венопротекторным действием

**Веноконстрикторные
(венотонизирующие)**

а-Адреномиметики:

фетанол (этилэфрин), мидодрин (гутрон)

Венопротекторные

Дигидрированные алкалоиды спорыньи: дигидро-эрготоксин, дигидроэрготамин, дигидроэргокрипин, вазобрал (альфа-дигидроэргокрипин + кофеин)

Препараты рутина и его производных (биофлавоноиды; рутозиды):

рутин (рутозид), троксерутин (трооксезавин)

Препараты из листьев дерева Гинкго двулиственного:

экстракт листьев Гинкго билоба (билобид, гинкио, мемоплант), гинкор форт (экстракт гинкго билоба + гептаминола гидрохлорид + троксерутин)

Синтетический препарат (производное диоксибензола): кальция добезилат (доксимум)

Препараты смешанного действия

Биофлавоноиды: детралекс (диосмин + гесперидии), диовенор (диосмин)

Препараты из плодов конского каштана: эсцин, репарил, эскузан, эсфлазин, веноплант, анавенор (дигидроэргокристина мезилат + эскулин + рутин)

Препараты из иглицы шиповатой (рускус; рускозиды): цикло-3 форт (экстракт иглицы + гесперидии метилхалкон + кислота аскорбиновая)

Экстракт из виноградных косточек: эндотелон

Синтетический препарат (производное глюкофуранозида): трибенозид (гливенол)

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 накожном нанесении.

Детралекс обычно хорошо переносится. Побочные эффекты выражены в небольшой степени и имеют проходящий характер. Возможны диспепсические явления, боли в эпигастриальной 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 - эсцин, репарил, эскузан и др. Все они обладают венотонизирующим, противоотечным и противовоспалительным действием. Применяют их внутрь и накожно. При их использовании иногда наблюдаются диспепсические явления. Местное нанесение препаратов (например, репарил-геля) может вызвать аллергические реакции со стороны кожи.

Венотонизирующее (а-адреномиметическое) и противоотечное действие имеется также у препаратов иглицы шиповатой - *Ruscus aculeatus*. Содержат сапонины и флавоноиды. Точный состав неизвестен. Используют обычно комбинированные препараты. Одним из них является цикло-3 форт (экстракт иглицы + гесперидии метилхалкон + аскорбиновая кислота). Принимают внутрь. Побочные эффекты - боли в области живота, тошнота.

Схема

Механизмы развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей

Недостаточность вен и венозных клапанов -----

Венозная гипертензия

Задержка в микроциркуляторном русле
лейкоцитов, их активация и адгезия
к активированным эндотелиоцитам

Нарушение микро-
циркуляции

I

Отеки, гипоксия тка-
ней, воспаление
Повреждение окру-
жающих тканей

Миграция активированных лейкоцитов в окру-
жающие ткани и их дегрануляция с высвобожде-
нием протеолитических ферментов, свободных

радикалов кислорода ...

Хроническая венозная
недостаточность 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.)

Препаратом растительного происхождения является также эндотелон. Представляет собой очищенный экстракт виноградных косточек со стандартным содержанием процианидиловых 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 отмечаются 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 ректально. Хорошо всасывается из кишечника $T_{1/2} \sim 24$ ч. Метаболиты выводятся почками. Часто вызывает побочные эффекты (кожные высыпания, диспепсические 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. Эталонным препаратом является рутин (руто-зид). 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)*. Действующими началами являются флавоногликозиды и терпенлактоны (гинколид, билобалид). В практической медицине используют стандартизованный экстракт листьев гинкго билоба. Выпускается он под торговыми названиями - билобил, 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 (доксидум) 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 накожном применении.

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 некоторые детергенты (коагулируют эндотелиальные белки) или гиперосмотические растворы (дегидратирующие эндотелиальные клетки). 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.

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 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 сенсibilизации и последующего развития контактного дерматита. Поэтому желательно предварительно проверять реакцию кожи пациента на выбранные препараты. Следует также с осторожностью использовать лекарственные средства, которые при накожном нанесении нередко вызывают аллергические реакции (например, местные анестетики, неомидин, полимиксин, некоторые венотропные препараты, гепариноиды и др.).

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 тромбоксана (ингибиторы циклооксигеназы: кислота ацетилсалициловая).

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

а) антагонисты гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, тирофибан); б) средства, блокирующие пуриновые рецепторы тромбоцитов и препятствующие стимулирующему действию на них АДФ (гликопротеиновые 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 (Реополглюкин и др.).

Выбор препаратов определяется степенью выраженности патологии и состоянием пациента.

Литература

1. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л. А., *Геморрой*, Митра-Пресс, Москва (2002).
2. Мойсеев С.В., Хроническая венозная недостаточность эффективны ли венотропные средства, *Клин. фармакол. и терапия*, 7(4), 75-79 (1998)
3. Савельев В.С. (ред.), *Флебология*, Медицина, Москва (2001).
4. Шашков В.С., Модин А.Ю., Шашков А.В., Вопросы экспериментальной и клинической фармакологии венотропных лекарственных средств, *Экспер. И клин.фармакол.*, 61(3), 3-9 (1998).
5. Яблоков В.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю., *Хроническая венозная недостаточность*, изд. «Берег», Москва (1999).
6. Gloviczki P. and Yao J. S. T. (eds.), *Handbook of venous disorders*, 2-nd ed., Arnold (2001).
7. Henri F. and Schlittgen K., *Multicenter study in Germany of 2,952 patients under Ginkor Fort treatment. Phlebologie*, 47(3), 1-6 (1994).
8. Lyzeng-Williamson K.A. and Perry C.M., Micronized purified flavonoid fractions. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids, *Drugs*, 63 (1), 71 - 100 (2003).
9. Messmer K. (ed.), Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей и микроциркуляция, *Медикография* (Журнал компании Сервье), 22(3), (2000).
10. Schindler C. et al., Mechanisms of p-adrenergic receptor - mediated venodilation in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75 (1), 49-59 (2004).
11. Scrimdi-Schonbein G.W. and D. Neil Granger (eds.), *Molecular basis for microcirculatory disorders*, Springer
12. Ramelet A.A. and M. Monti, *Phlebology*, 4-th ed., Elsevier (1999).
13. Vanhoutte P.M., Endothelial adrenoreceptors, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 38, 796-808 (2001).
14. Wadworth A.N. and D. Faunds, Hydroxyethylrutosides, *Drugs*, 44(6), 1013 - 1032 (1992).