

© И.Ш.Микадзе, 2006
УДК 616.147.3/.39-007.64-08:615.035/.036

И.Ш.Микадзе

ВЕНОТОНИКИ

Лечебно-исследовательский центр ангиологии и ангиохирургии ж/д Грузии (дир. — проф. Г.А.Абзианидзе),
г. Тбилиси

Ключевые слова: венотоники, классификация венонтоников, флавоноиды, сапонины, диосмин, гесперидин, рутин, проантоцианиды, эскузан, алкалоиды спорыньи, синтетические венотоники.

Знания, накопленные за последнее время в области заболевания сосудов и, в частности, венозной системы, настолько обширны и узкоспецифичны, что заниматься проблемами в этой интереснейшей области медицины должны квалифицированные специалисты-флебологи.

Понимание причин возникновения хронического нарушения венозного кровообращения, а также знание тех процессов, которые привели к появлению симптомов болезни, может дать ключ к лечению этой патологии. Особенно важно понять, что хроническая венозная недостаточность (ХВН) не является отдельно взятой патологией, а определяет степень нарушения венозного кровотока при варикозном расширении вен, посттромботическом синдроме, мальформации вен. Это особенно важно для понимания механизма действия различных препаратов, используемых для лечения ХВН.

Симптомокомплекс хронического нарушения венозного кровотока проявляется тяжестью в ногах, усталостью, чувством «горячих ног», отеками, судорогами. В более поздних стадиях, при длительном действии факторов венозной недостаточности, появляются склерозирование подкожной клетчатки—липодерматосклероз и индукция кожи с возможными проявлениями различных форм дерматитов и трофических язв. Ранние проявления ХВН могут протекать на фоне «здоровых ног», когда нет никаких видимых признаков поражения вен или на фоне незначительных телеангиоэктазий или небольшого ретикулярного варикоза.

В комплексе лечебных мероприятий и средств большое место занимают препараты, обладающие ангиопротекторным свойством, именуемые венонтониками, и способные уменьшать отеки, боли и усталость в ногах, улучшать микроциркуляцию.

Сегодня существует довольно большое число препаратов, обладающих подобными свойствами, и нет общей системы, позволяющей понять общие принципы действия существующих венонтоников. Очевидно, на этом фоне необходимо выделить основные фармакологические составляющие каждого существующего препарата и конкретизировать их механизмы действия.

Все существующие сегодня венотоники можно поделить на препараты из растительного сырья и синтетические препараты. Остановившись на фармакоклинической характеристике каждого из них, мы можем классифицировать их в группы препаратов родственного происхождения и с единым механизмом действия.

Флавоноиды. Флавоноиды, первые выделенные из растений, имели желтую окраску. Группа природных биологически активных соединений — производных бензо-γ-пирона [7, 17, 40], в основе которых лежит фенилпропановый скелет, состоящий из С6-С3-С6 углеродных единиц. В зависимости от степени окисления и гидроксирования пропанового скелета С6-С3-С6 и положения фенильного радикала, флавоноиды делятся на несколько групп: флавоны, флавонолы.

Комплекс флавоноидных соединений, способный снижать остроту авитаминоза С, уменьшая проницаемость и ломкость капиллярных сосудов, называют витамином Р. Типичным представителем витаминов группы Р является гесперидин, открытый В.Б.Брукнером в 1936 г. и содержащийся в значительных количествах в цитрусовых. В высушенных апельсиновых корках его содержание может достигать 8% [2]. В кожуре цитрусовых, помимо флавононов и флавонов, содержатся производные кумарина [7, 20, 22, 33, 35]. Эриокридин, катехин, кверцетин (флаван желтых цветков) и его гликозид рутин также относятся к витаминам группы Р. Последние исследования показали наличие гесперидина в валериане, обладающей седативным и снотворным свойством [27]. Из известных флавоноидов, наиболее успешно используемых в ангиологии, нужно отметить гесперитин, диосмин, рутин, эскулин.

Препараты, содержащие вышеперечисленные флавоноиды, сегодня очень популярны — это детралекс (дафлон), венорутон, троксевазин, диовенор-600 (Флебодиа).

Диосмин и гесперидин являются составляющими комплекса витамина Р, или цитрина. Агликон диосмина — это флаван диосметин, агликон гесперидина флаванон гесперитин [2]. Действие диосмина и гесперидина основано на его противовоспалительном эффекте, антиоксидантных свойствах, противоспазматическом эффекте, ингибировании цитохрома Р 450 [22, 25, 28, 33, 34, 40].

Очищенный и микронизированный диосмин (90%) и гесперидин (10%) входят в состав детралекса [18, 21, 26, 29]. Получение микрочастиц флавоноидов со средним размером 1,79 мкм отличает этот препарат от его аналогов немикронизированного диосмина со средним размером частиц 36,5 мкм — флебодиа (диовенор-600) [18]. Особое значение при использовании препаратов диосмина имеет его биодоступность. Исследования А.М.Johnston [21] показали увеличение биодоступности микронизированного диосмина по скорости поглощения и выведения препарата по сравнению с немикронизированным диосмином. Уменьшение размеров частиц диосмина привело к его лучшему всасыванию, что объясняет его лучший клинический эффект в сравнении с немикронизированным диосмином [18]. В исследованиях М.Соспите, А.Доминичи [12] подтверждено, что увеличение биодоступности микронизированного диосмина обеспечивает более высокий клинический эффект в сравнении

с немикронизированным диосмином. У пациентов, принимавших микронизированный диосмин, боль уменьшилась на 86 против 54%, а тяжесть в ногах — на 75 против 54% в группе больных с немикронизированным диосмином. Длительное применение препаратов, содержащих диосмин и гесперидин (дафлона, цикло-3-форте), в течение 6 мес позволяет снять отечный синдром при ХВН, уменьшить боль, судороги, тяжесть и парестезию, ускоряет заживление хронических венозных язв, их использование возможно при склеротерапии, хирургическом лечении и компрессионной терапии [5, 26, 29, 43]. Дафлон (детралекс) уменьшает ишемические и постишемические отеки, что, очевидно, связано с уменьшением миграции лейкоцитов [24, 29, 31, 42]. Исследования действия диосмина и гесперицина при длительном лечении ХВН по основным симптомам — тяжесть в ногах, дискомфорт, зуд, судороги, боль и отеки показали, что они уменьшаются в течение 2 мес. После 1 года положительный эффект наступает более чем у 80% больных [6, 17].

Исследования показали, что одной из основных причин, приводящей к поражению эндотелия венозной стенки, является нейтрофильная агрессия и высвобождение лизосомальных ферментов. Венозная гипертензия является причиной активации нейтрофилов и моноцитов. Этот механизм инициирует патологический процесс, который приводит к образованию венозных язв. Активизация лейкоцитов, адгезия и миграция приводят к высвобождению таких компонентов, как цитокины, лейкотриены, свободные радикалы, протеолитические ферменты, что является причиной нарушения микроциркуляции и трофических изменений в тканях [32]. Нарушения микроциркуляции в тканях связано с повышением в плазме молекул VCAM, ICAM, ELAM, ответственных за эндотелиальную адгезию. Повышение уровня в плазме этих молекул при ХВН отмечено при длительной венозной гипертензии. R.J.Korthuis [25] показал, что Р-селектин играет основную роль в приграничном к эндотелию расположению в потоке крови лейкоцитов. Впоследствии наступает адгезия лейкоцитов к эндотелию, модулированная молекулами иммуноглобулинов ICAM-1/CD54 и их лигандами MAC-1, CD11b/CD18. Нейтрофилы повреждают эндотелий в результате адгезии и миграции через стенку венул в ткани. Комплекс диосмин-гесперидин в составе препарата «Дафлон» снижает уровень иммуноглобулинов, ответственных за адгезию к поверхности эндотелия и, действуя на нейтрофилы, уменьшает этот эффект [24, 39, 42].

G.Danielsson и соавт. [13] изучили действие дафлона-500 на показатели активации клеток белой крови по уровням экспрессии гранулоцитами и моноцитами молекул адгезии CD11b и CD18, а также интерлейкина-6 (IL-6), IL-8, растворимого Е-селектина (sE-селектин), sL-селектин и sICAM-1. Исходный уровень экспрессии CD11b или CD18 на моноцитах изменились незначительно. Также не было значительных изменений на уровнях IL-6, IL-8 или растворимых молекул адгезии. Было сделано заключение, что лечение флавоноидами в течение 30 дней повысило экспрессию CD11b молекул адгезии на циркулирующие гранулоциты.

Противовоспалительный и противоопухолевый эффект при лечении гесперидином объясняется снижением продукции PGE_2 , окиси азота NO, циклооксигеназы-2 (COX-2), белка, ответственного за синтез NO (iNOS) [37].

По сравнению с рутозидами, диосмин и гесперидин оказались более эффективными при лечении лимфовенозной недостаточности. Оценка эффективности лечения проводилась по таким клиническим показателям, как тяжесть в ногах, усталость, отеки и боль [4].

Отмечено положительное влияние препарата «Дафлон-500» на эластичность венозной стенки при хронических заболе-

ваниях вен [44]. P.M.Vanhoutte [45] показал, что диосмин способен восстанавливать уровень пристеночного норадреналина до 70% при температуре 41°C, тем самым повышая сократительную способность вен.

J.Duhault, G.Pillion [15], исследуя действие препарата «Детралекс» на норадренергический венозный тонус, также показали, что повышение венозного тонуса связано с повышением активности пристеночного норадреналина.

Кроме того, исследования показали, что при приеме препарата «Дафлон» при ХВН в тканях повышается уровень Tc Po_2 и снижается уровень Tc Pco_2 [24]. Дафлон-500, уменьшая агрегацию клеток красной крови и ликвидируя отеки конечностей при ХВН, устраняет парестезию и усталость ног [29]. Длительное назначение препаратов микронизированного диосмина и гесперицина совместно с эластической компрессией эффективно уменьшает венозную гипертензию и сокращает сроки заживления венозных язв [36]. Отмечено, что длительный (до одного года) прием детралекса не влияет на показатели красной крови, лейкоцитарную формулу и гемоглобин. Однако в редких случаях он может вызвать явления гастралгии [17].

Флавоноловый глюкозид *рутин* представляет собой 3-рамноглюкозид кверцетина (агликон кверцетин). Софора японская (*Sophora japonica*) и гречиха (*Fagopyrum esculentum* moench., Polygonaceae) являются основным источником получения рутина [2]. Производные рутина входят в состав следующих лекарственных средств: венорутон, рутина, рутозида, аскорутин, троксевазина. В сравнительном изучении лечебного действия венорутон и дафлон при венозных микроангиопатиях было показано, что использование рутозида в дозе 2 г в день в течение 8 нед не менее эффективно, чем применение Дафлона-500 через 8 ч 3 раза в день [3, 8, 9, 20]. В исследовании были включены больные с ХВН, венозной гипертензией, отеком голени и липодерматосклерозом. Использование оксирутин при лечении ХВН в дозе 2–3 г в сутки эффективно снижает венозную гипертензию, при этом не наблюдались побочные эффекты и отмечена хорошая толерантность препаратов [30]. Венорутон при ХВН оказывает благоприятное влияние на микроциркуляцию и различные параметры плазмы, включая уровень свободных радикалов в плазме [3, 8, 10].

Экспериментальные исследования показали, что рутин эффективен преимущественно при хронических воспалительных процессах [10, 35]. Одновременное использование в течение 16 нед кумарина и троксерутина (30 мг кумарина и 180 мг троксерутина) не приводит к изменениям функциональных тестов печени. Из обследованных 114 пациентов только у одного отмечалось появление усталости [38].

Интересны данные по профилактике отеков во время длительных перелетов, при назначении венорутон по 1 г дважды в день в течение трех дней. У 89% обследованных в контрольной группе отмечались отеки голени различной степени, сопровождающиеся чувством дискомфорта. В группе обследованных, принимавших венорутон, отеки отмечались у 12% из них и не сопровождались болью и чувством дискомфорта в нижних конечностях [8].

Одна из групп флавоноидов, которые имеют широкий спектр биологической активности, — это проантоцианиды (процианидоловые олигомеры). Они способны увеличивать внутриклеточное содержание витамина С, снижать проницаемость и ломкость капилляров, связывать свободные радикалы. Проантоцианиды поддерживают структуру коллагена и препятствуют его разрушению. Экстракт виноградных зерен содержит галловые эфиры проантоцианидов, которые являются самыми активными из известных антиоксидантов. Сегодня различные фирмы выпускают множество биологических добавок, содержащих проантоцианиды.

Из известных препаратов можно отметить Эндотелон, официально зарегистрированный в Российской Федерации.

Сапонины. Следующая группа препаратов — сапонины, получаемые из конского каштана. Их водные растворы при встраивании образуют пену, отсюда и их название — мыльные. Разные части растения содержат сапонины, флавоноиды (рутин, кверцетин) и другие органические соединения. Важным фармакологически активным веществом является эсцин.

Эсцин — из известных сапонинов самый распространенный тритерпеновый сапонин [8]. Принятый внутрь эсцин всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем в течение первого часа абсорбируется около 50% препарата. Максимальная концентрация в сыворотке крови наступает через 2–3 ч после приема препарата. Длительность ангиопротекторного эффекта продолжается 16–20 ч. Период полувыведения составляет 20 ч. Эсцин выводится через почки полностью и повторно не реабсорбируется. При внутривенном введении вызывают гемолиз. Эсцин фракционируется в легкокристаллизующийся и водорастворимый эсцин. Сила действия водорастворимого эсцина выражена больше, при одновременном снижении побочного гемолитического эффекта и уменьшении анафилактических реакций. Препараты, содержащие эсцин: эскузан, репарил, венен драже, венэсцин, аэсцин.

Алкалоиды спорыньи с α -адреноблокирующей активностью. Спорынья (*Claviceps purpurea* Tulasne, класс сумчатых грибов Ascomycetes) паразитирует на злаках, преимущественно на ржи. Алкалоиды спорыньи широко используются в медицине, являясь ядами. Вызывая сужение капилляров, спорынья может стать причиной заболевания, известного под названием «антонова огня» или иначе гангренозный эрготизм, приводящего к гангрене пальцев и ушных раковин. Производные алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин мезилат, дитамин, клавигренин, эрготам), обладают выраженной α_1 - и α_2 -адреноблокирующей активностью, расширяют периферические сосуды, повышают тонус вен.

Препараты этой группы следует применять при тяжелых формах ХВН под строгим врачебным контролем. Они противопоказаны при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, стенокардии, артериальной гипертензии, сепсисе, выраженных нарушениях функции печени и почек, в I триместре беременности, в период лактации.

Вазобрал (α -дигидроэргокриптин мезилат и триметилксантин) снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает периферический венозный тонус, уменьшает сосудистую проницаемость. Их назначают по 2–4 мл 2 раза в сутки, разбавляют большим количеством воды, принимают во время еды. Безопасность применения вазобрала в период беременности не доказана, назначение препарата кормящим матерям может привести к уменьшению лактации.

Синтетические веноτονники. Классическим представителем веноотоников синтетического происхождения является трибенозид (*Tribenozidum*) — этил-3,5,6-три-О-бензил-D-глюкофуранозид. Синонимы: гливенол, польфавенол, трибенол. Полусинтетическое соединение — глюкофуранозид, производное из группы сахаров. Терапевтическая доза составляет 800 мг/сут. Курс лечения не менее 1,5–2 мес. Трибенозид не аккумулируется в организме. 20% его метаболизируется до бензойной кислоты, которая присутствует в организме, как и гиппуровая кислота, которая не превышает нормальных концентраций и не аккумулируется в организме [41]. При острых тромбозах препарат не останавливает миграцию лейкоцитов в очаге воспаления [19]. Его целесообразно использовать при ХВН в стадии трофических расстройств [14]. Трибенозид повышает тонус вен, улучшает микроциркуляцию; оказывает капилляропротек-

торное действие, обладает антиаллергической и противовоспалительной активностью, являясь антагонистом брадикинина, гистамина и серотонина [11, 16, 23].

Другим синтетическим ангиопротектором, который используют при лечении ХВН как вспомогательный вено-тоник, является кальция добезилат (*Calcii dobesilas*)-2,5-диокси-бензолсульфоната кальция дигидрат. Синонимы: Доксиум, Dobesifar, Dobesilat-calcium, Etruval, Romiven, Stifanol, Tricatine. Действие препарата связано с увеличением активности тромбоцитов, уменьшением активности плазматических кининов (брадикинина, серотонина), а также непосредственным влиянием на эндотелий сосудов. Препарат медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация в крови после приема внутрь наблюдается через 5–6 ч. Как ионизированное соединение практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится в основном почками в течение 24 ч. Противопоказан при беременности.

Комбинированные препараты. Группа комбинированных препаратов представляет сочетание в составе медикамента представителей различных гликозидов из флавоноидов и сапонинов, алкалоидов спорыньи, синтетических составляющих. К ним можно отнести следующие препараты: гинкор форте, эскузан, анавенол, цикло-3-форте (флебодрилл).

В состав препарата гинкор форте входят 300 мг троксерутина, 14 мг экстракта гинкго двудольного и 300 мг гептаминола хлорида. Гептаминол хлорид, компонент препарата «Гинкор Форте» — синтетический алкалоид. Его действие проявляется сокращением межмышечных вен и венозных синусов в нижних конечностях. Кроме того, он стимулирует контрактильную активность правых отделов сердца. Анавенол — комбинированный препарат в виде драже, содержащих 1,5 мг эскулина, 0,5 мг дигидроэргокристина и 30 мг рутина. Дигидроэргокристин повышает тонус вен за счет прямого влияния на гладкую мускулатуру. Рутин и эскулин снижают проницаемость и хрупкость капилляров. Противопоказан при беременности и в период лактации. Эскузан — капли для приема внутрь. Препарат содержит 50–60 мг густого экстракта семян конского каштана, что соответствует 10 мг эсцина, 5 мг тиамин гидрохлорида, а также флавоноид эскулин. Препарат используется как эсуинсодержащий препарат, однако необходимо учитывать, что в его составе есть вещества, обладающие кумариноподобным свойством.

Цикло-3-форте (флебодрилл) содержит экстракт иглицы (с титрованным 22% содержанием стероловых гликозидов), гесперидин, аскорбиновую кислоту. Действие связано с прямым стимулированием постсинаптических α -адренергических рецепторов гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижает проницаемость и увеличивает резистентность капилляров. Суточная доза препарата составляет 3 капсулы после еды.

Клиническое применение «Цикло-3-форте» и «Цикло-3-крем» показало его эффективность при варикозной болезни. К концу курса лечения скорость венозного кровотока выросла на 40–45% и приблизилась к нормальным значениям. У больных с посттромботической болезнью эти показатели увеличились не более чем на 10% [1]. Отмечается его более высокая эффективность при лечении лимфове-нозной недостаточности по сравнению с гидроксиротозидом [4]. К преимуществам этой группы препаратов можно отнести то, что различные составляющие обеспечивают многокомпонентное действие. Составными компонентами, входящих в тот или иной препарат, объясняется его механизм действия: повышение тонуса вен, антиоксидантная защита, снижение проницаемости сосудистой стенки, улучшение метаболических процессов в тканях, антиаллергиче-

ская и противовоспалительная активность, прямое гемодинамическое влияние на мышечно-венозную помпу голени, кумариноподобный эффект, улучшение лимфотического дренажа. Однако, если увеличение дозы диосмин-гесперидиновых препаратов или рутинсодержащих медикаментов имеет довольно широкие пределы, то использование высоких доз медикаментов, содержащих алкалоиды с α -адреноблолирующей активностью или синтетических составляющих, ограничивает врача в его выборе.

Таким образом, существующие сегодня венотоники можно классифицировать по их составу и принадлежности к определенным группам биологически активных соединений и синтетических препаратов и можно разделить на пять групп: 1) флавоноидсодержащие препараты: детралекс (дафлон), диовенор-600 (флебодиа), венорутон, троксевазин, эндотелон; 2) сапонины: репарил, эсцин, L-лизина эсцинат; 3) алкалоиды с α -адреноблолирующей активностью (алкалоиды спорыньи): вазобрал; 4) синтетические венотоники: трибенозид, гливенол, польфавенол, трибенол, кальция добезилат; 5) комбинированные препараты: анавенол, гинкор форте, эскузан, цикло-3-форте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жуков Б.Н., Быстров С.А., Шевалиев Э.Г., Яровенко Г.В. Опыт использования препаратов цикло 3-форте и цикло-3-крем в лечении больных с хронической венозной недостаточностью в условиях хирургического стационара // *Ангиол. и сосуд. хир.*—1999.— № 3.—С. 33–37.
2. Муравьева Д.А. Фенольные соединения с двумя ароматическими кольцами. Фармакогнозия.—М.: Медицина, 1978.—С. 569–600.
3. Belcaro G., Cesarone M.R., Bava P. et al. HR (Venoruton1000, Paroven, O- [beta-hydroxyethyl]-rutosides) vs. Daflon 500 in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective, controlled, randomized trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*—2002.—Vol. 7, № 3.—P. 139–145.
4. Beltramino R., Penenory A., Buceta A.M. An open-label, randomised multicentre study comparing the efficacy and safety of CYCLO 3 FORT versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency // *Int. Angiol.*—1999.—Vol. 18, № 4.—P. 337–342.
5. Boisseau M.R. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency // *Int. Angiol.*—2002.—Vol. 21, № 2, Suppl. 1.—P. 33–39.
6. Boyle P., Diehm C., Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency // *Int. Angiol.*—2003.—Vol. 22, № 3.—P. 250–262.
7. Caristi C., Bellocco E., Panzera V. et al. Flavonoids detection by HPLC-DAD-MS-MS in lemon juices from Sicilian cultivars // *J. Agric. Food. Chem.*—2003.—Vol. 51, № 12.—P. 3528–3534.
8. Cesarone M.R., Belcaro G., Brandolini R. et al. The LONFLIT4-Venoruton Study: a randomized trial—prophylaxis of flight-edema in venous patients // *Angiology.*—2003.—Vol. 54.—P. 137–142.
9. Cesarone M.R., Incandela L., DeSanctis M.T. et al. Variations in plasma free radicals in patients with venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton; O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides): a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*—2002.—Vol. 7, Suppl. 1.—P. 25–28.
10. Cesarone M.R., Incandela L., DeSanctis M.T. et al. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with HR (Paroven, Venoruton; O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides): a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*—2002.— № 7, Suppl. 1.—P. 21–24.
11. Chaika L.A., Pankov E.I. Effect of tribenol on the activity of certain redox enzymes in inflamed venous walls // *Farmakol. Toksikol.*—1981.—Vol. 44, № 1.—P. 74–77.
12. Cospite M., Dominici A. Double-blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE in venous insufficiency. Advances of the new micronized form // *Int. Angiol.*—1989.— № 8, Suppl. 2.—P. 61–65.
13. Danielsson G., Norgren L., Truedsson L. et al. Flavonoid treatment in patients with healed venous ulcer: flow cytometry analysis suggests increased CD11b expression on neutrophil granulocytes in the circulation // *Vasc. Med.*—2003.—Vol. 8, № 2.—P. 83–88.
14. De Caprio M., Vinci L., Giunetti D., Colitta G. Clinical experiences with a vasoprotective drug in the treatment of venous problems of the lower limbs // *Clin. Ter.*—1982.—Vol. 101, № 5.—P. 497–508.
15. Duhault J., Pillion G. Mechanisme d'action de Daflon 500 mg. sur le tonus veineux noradrenergique // *Art. Veines.*—1992.— № 11.—P. 217–218.
16. Endo H., Kawada A., Yodate T. et al. Drug eruption due to tribenoside // *Contact Dermatitis.*—1999.—Vol. 41, № 4.—P. 223–225.
17. Francoise Pitsch. Efficacy and safety of Detralex in long-term treatment of CVI // *Phlebol. Lymph.*—1998.— № 33.—P. 19–25.
18. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S. et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting // *J. Pharm. Sci.*—2002.—Vol. 91, № 1.—P. 32–40.
19. Horvath M., Varsanyi M., Ladanyi A., Jossay A. The effects of azathioprine, clofibrate and tribenoside on leucocyte migration inhibition induced by vascular antigens in vascular disease // *Allergol. Immunopathol.*—1982.—Vol. 10, № 1.—P. 25–32.
20. Incandela L., Belcaro G., Renton S. et al. HR (Paroven, Venoruton; O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides) in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*—2002.— № 7, Suppl. 1.—P. 7–10.
21. Johnston A.M. Effect of micronization on digestive absorption of diosmin // *Phlebology.*—1994.— № 9, Suppl. 1.—P. 4–6.
22. Kanaze F.I., Gabrieli C., Kokkalou E. et al. Simultaneous reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for the determination of diosmin, hesperidin and naringin in different citrus fruit juices and pharmaceutical formulations // *J. Pharm. Biomed. Anal.*—2003.—Vol. 33, № 2.—P. 243–249.
23. Khadzhai I., Chaika L. Mechanism of the microcirculatory effects of ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranoside // *Farmakol. Toksikol.*—1983.—Vol. 46, № 2.—P. 72–75.
24. Korthuis R.J., Gute D.C. Anti-inflammatory actions of a micronized, purified flavonoid fraction in ischemia/reperfusion // *Adv. Exp. Med. Biol.*—2002.— № 505.—P. 181–190.
25. Korthuis R.J., Gute D.C. Postischemic leukocyte/endothelial cell interactions and microvascular barrier disruption in skeletal muscle: cellular mechanisms and effect of Daflon 500 mg // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*—1997.— № 17, Suppl. 1.—P. 11–17.
26. Lyseng-Williamson K.A., Perry C.M. Micronized purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids // *Drugs.*—2003.—Vol. 63, № 1.—P. 71–100.

27. Marder M., Viola H., Wasowski C. et al. 6-methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS // *Pharmacol. Biochem. Behav.*—2003.—Vol. 75, № 3.—P. 537–545.
28. Miyake Y., Minato K., Fukumoto S. et al. New potent antioxidative hydroxyflavanones produced with *Aspergillus saitoi* from flavanone glycoside in citrus fruit // *Biosci. Biotechnol. Biochem.*—2003.—Vol. 67, № 7.—P. 1443–1450.
29. Nicolaides A.N. From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg // *Angiology.*—2003.—№ 54, Suppl. 1.—P. 33–44.
30. Petruzzellis V., Troccoli T., Candiani C. et al. Oxerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency — a double-blind, randomized, controlled study // *Angiology.*—2002.—Vol. 53, № 3.—P. 257–263.
31. Pickelmann S., Nolte D., Schutze E., Messmer K. Effect of Daflon 500 mg on reperfusion damage following ischemia and reperfusion of striated muscle // *Langenbecks Arch. Chir.*—1998.—Bd. 115.—S. 353–356.
32. Preziosi P., Galan P., Aissa M. et al. Prevalence of venous insufficiency in French adults of the SUVIMAX cohort. Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants // *Int. Angiol.*—1999.—Vol. 18, № 2.—P. 171–175.
33. Proteggente A.R., Saija A., De Pasquale A., Rice-Evans C.A. The compositional characterisation and antioxidant activity of fresh juices from sicilian sweet orange (*Citrus sinensis* L. Osbeck) varieties // *Free Radic. Res.*—2003.—Vol. 37, № 6.—P. 681–687.
34. Rajnarayana K., Reddy M.S., Krishna D.R. Diosmin pretreatment affects bioavailability of metronidazole // *Europ. J. Clin. Pharmacol.*—2003.—Vol. 58, № 12.—P. 803–807.
35. Rotelli A.E., Guardia T., Juarez A.O. et al. Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation // *Pharmacol. Res.*—2003.—Vol. 48, № 6.—P. 601–606.
36. Roztocil K., Stvrtinova V., Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency // *Int. Angiol.*—2003.—Vol. 22, № 1.—P. 24–31.
37. Sakata K., Hirose Y., Qiao Z. et al. Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mouse macrophage cell line // *Cancer Lett.* — 2003.—Vol. 199, № 2.—P. 139–145.
38. Schmeck-Lindenau H.J., Naser-Hijazi B., Becker E.W. et al. Safety aspects of a coumarin-troloxerutin combination regarding liver function in a double-blind placebo-controlled study // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*—2003.—Vol. 41, № 5.—P. 193–199.
39. Schmid-Schonbein G.W., Takase S. The noxious role of leukocytes in CVI; is the problem insurmountable? // *Phlebology, Lymphology.*—1998.—№ 21.—P. 3.
40. Scordino M., Di Mauro A., Passerini A., Maccarone E. Adsorption of flavonoids on resins: hesperidin // *J. Agric. Food Chem.*—2003.—Vol. 51, № 24.—P. 6998–7004.
41. Sioufi A., Pommier F. Biotransformation of tribenoside into benzoic acid in man // *Europ. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*—1982.—Vol. 7, № 3.—P. 223–228.
42. Smith C. From skin disorders to venous leg ulcers: pathophysiology and efficacy of Daflon 500 mg in ulcer healing // *Angiology.* — 2003.—№ 54, Suppl. 1.—P. 45–50.
43. Smith P.D.C. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration // *Handbook of Venous Disorders. 2nd edition. Guidelines of the American Venous Forum.*—2001.—P. 310–313.
44. Struckmann I.R. Micronized Flavonoids' clinical efficacy: An overview // *Phlebology, Lymphology.*—1998.—№ 21.—P. 5–6.
45. Vanhoutte P.M. Modulation of postjunctional-adrenergic responsiveness by local changes in temperature // *Clin. Sci.*—1985.—№ 68.—P. 121–123.

Поступила в редакцию 02.06.2005 г.