

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.99.58.008>

СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)

Е.С. Колмакова, ассистент кафедры фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России), г. Иркутск, elena_cot85@mail.ru

Г.Н. Ковальская, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России), г. Иркутск, kovalskaya_gn@mail.ru

Данный обзор посвящен современным ЛС для наружного применения, используемым в фармакотерапии ХЗВ нижних конечностей и ХВН. Отражены современные представления о применении флеботропных ЛС для наружного применения и комплексном подходе к лечению ХВН и ХЗВ нижних конечностей. Актуализированы преимущества гелей как мягкой лекарственной формы (ЛФ) для наружного применения при лечении ХВН, освещены современные разработки ЛП для лечения этого заболевания на основе компонентов растительного происхождения с использованием отечественной сырьевой базы. Представлен обзор результатов изучения фармакологической активности экспериментального геля на основе биологически активных веществ, полученных при переработке коры лиственницы сибирской.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность (ХВН), хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей, лекарственные средства (ЛС) для наружного применения, биологически активные вещества, биофлавоноиды, гели

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является широко распространенным заболеванием, существенно влияющим на качество жизни и трудоспособность пациентов. Распространенность заболевания в мире варьирует от 2% до 60%, по данным разных авторов [1,2].

Частота распространения хронических заболеваний вен (ХЗВ) в Российской Федерации: симптомы ХЗВ выявлены у 69,3% населения в возрасте старше 18 лет, притом что ХВН выявляют более чем у 50% пациентов, страдающих ХЗВ [3,4].

ХВН – это патология периферической сосудистой системы, обусловленная нарушением венозного оттока, проявляющаяся умеренным или выраженным отеком, изменениями кожи или подкожной клетчатки, трофическими язвами. Наиболее частой причиной ХВН является варикозная болезнь нижних конечностей [4].

В международной классификации СЕАР, которая учитывает клинические проявления (C-clinical), этиологию (E-etiology), анатомическую локализацию (A-anatomy) и патогенез (P-pathogenesis) заболевания, были даны четкие определения понятий «хронические

заболевания вен» и «хроническая венозная недостаточность». В первом случае речь идет обо всех – как функциональных, так и патоморфологических – проявлениях ХЗВ. Термином же ХВН предполагается обозначать более тяжелые формы заболевания, сопровождающиеся объективными признаками нарушения венозной гемодинамики. Иными словами, диагноз «хроническая венозная недостаточность» правомочен применительно к пациентам с хроническим венозным отеком или активной трофической язвой [3,5].

ХВН протекает с каскадом воспалительных реакций в мягких тканях нижних конечностей. На первом этапе происходит увеличение площади капиллярного русла в результате его удлинения и извитости, затем запускается процесс связывания лейкоцитов с эндотелием и их проникновением в ткань, возникает воспалительный процесс.

Для ХВН характерны изменения на уровне микроциркуляции, обусловленные венозной обструкцией, которая связана либо с нарушением венозного оттока, либо с несостоятельностью венозных клапанов. Клинические проявления ХВН складываются в так называемые веноспецифические симптомы: чувство тяжести, распирающего, отека.

Современная терапия ХВН основана на комплексном подходе к лечению, включая применение флеботропных препаратов для внутреннего и наружного применения, компрессионной терапии. Самой широко распространенной группой флеботропных препаратов являются лекарственные средства на основе флавоноидных соединений (диосмин, рутин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция), они обладают мощным капилляропротективным, противовоспалительным и антиаллергическим действием [4–8].

Фармакотерапия преследует определенные цели, прежде всего устранение или уменьшение веноспецифических симпто-

мов и синдромов, профилактика и лечение осложнений ХВН, потенцирование эффекта компрессионной терапии и других методов лечения ХВН, а также уменьшение нежелательных побочных эффектов инвазивных методов лечения [3–8].

Кроме того, фармакотерапия призвана повышать качество жизни пациентов. Фармакотерапия неосложненных форм ХВН направлена на устранение боли, дискомфорта, тяжести и чувства распирания в ногах, а также объективных проявлений венозного застоя (отека) и складывается из системной и местной терапии. Системная фармакотерапия представлена достаточно обширной группой флеботропных (веноактивных) ЛС как растительного, так и синтетического происхождения (табл. 1).

Основная цель всех венотоников – уменьшение степени ремоделирования вены и поддержание постоянства диаметра венозного сосуда на уровне микроциркуляторного русла. Для выполнения этой задачи, например:

- МОФФ (микронизированная очищенная фракция флавоноидов) и диосмин повышают количество высвобождаемого норадреналина с последующим пролонгированием его действия,
- ГЭР (гидроксиэтилрутозиды), наоборот, препятствуют инактивации норадреналина,
- эсцин и экстракт иглицы нейтрализуют оксид азота через агонистическое воздействие на венозные α_1 -адренорецепторы [7,8].
- Кальция добезилат подавляет активность свободных радикалов, обладает антиоксидантными свойствами; повышая активность NO-синтазы, увеличивает синтез NO и улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, предотвращает дисфункцию и апоптоз эндотелия [9].

Если обратиться к отечественным клиническим рекомендациям, то препаратом первого выбора являются ЛС на основе такой группы биологически активных соединений,

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ФЛЕБОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группа	Биологически активные вещества	Источники сырья	Торговое наименование
γ-бензопироны (флавоноиды)	Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ) Диосмин Рутин и гидроксиэтилрутозиды (ГЭР)	Рутовые (Rutaceae aurantiae) Софора японская (Saphora japonica) Эвкалипт (Eucalyptus spp.), гречиха посевная (Fagopyrum esculentum)	Детралекс® Флебодиа® Венорутон®, Троксевазин®, Троксерутин
Сапонины	Экстракт семян конского каштана, эсцин	Конский каштан (Aesculus hippocastanum L.)	Эскузан®
	Экстракт иглицы	Иглица колючая (Ruscus aculeatus)	
Другие растительные экстракты	Проантоцианидины (олигомеры)	Виноградные косточки и красные листья винограда	
	Экстракт гинкго двудольного + гептаминол + ГЭР	Гинкго двудольное	Прото-Венол®
Синтетические препараты	Кальция добезилат	Синтетический	Докси-Хем®

как флавоноиды, обладающие максимальным спектром воздействия на венозную систему.

Применение флеботропных ЛС наряду с компрессионной терапией и модификацией образа жизни в настоящее время рассматривают в качестве обязательного компонента в лечении и реабилитации больных варикозной болезнью [4–7].

Отдельную, но очень популярную группу составляют ЛС для наружного применения, что обусловлено их невысокой стоимостью, безопасностью, удобством и комфортом применения. Согласно литературным данным, ЛС для наружного применения, содержащие биофлавоноиды, рекомендуют использовать с целью быстрого купирования веноспецифических симптомов при ХВН.

Помимо основного действующего вещества, в составе местных форм терапевтический эффект также обуславливают такие явления,

как испарение летучих компонентов (локальная гипотермия) и самомассаж во время нанесения препарата [10,11].

Средства для наружного применения широко используются во флебологической практике, их современная классификация включает следующие группы.

1. Веноактивные средства, как правило, в своем составе содержат флавоноиды растительного происхождения (Троксевазин гель, Венитан, Венолайф). При проведении комбинированной фармакотерапии применение этих средств обосновано повышением эффективности ЛП для внутреннего применения или их заменой в случае возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гастрит, энтероколит и др.).

2. Гепаринсодержащие средства (Лиотон-гель 1000, Тромблесс, гепариновая мазь)

наибольший клинический эффект обеспечивают при лечении и профилактике тромбозов поверхностных вен, а также с целью рассасывания гематом и инфильтратов в послеоперационном периоде и после склеротерапии.

3. Нестероидные противовоспалительные средства (Финал гель, Вольтарен, Фастум гель, индометацин, диклофенак) чаще всего назначают в комплексной терапии тромбозов поверхностных вен и воспалительных изменений мягких тканей. Для уменьшения воспалительной реакции в послеоперационный период (послеоперационные инфильтраты) они также могут назначаться пациентам. С целью купирования боли и судорожного синдрома их можно комбинировать с препаратами двух предыдущих групп.

4. Кортикостероидные средства (гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон, флуометазон) назначают в небольшом количестве 1–2 раза в сутки при проявлении клинических симптомов дерматита или венозной экземы. Длительное применение ЛС этой группы нежелательно, т. к. может приводить к осложнениям.

5. Местные анестетики используют для усиления обезболивающего эффекта (например, Лидокаин спрей).

Из всего разнообразия ЛС для наружного применения при лечении ХВН максимальные доказательства своей эффективности показали гепарин и флеботропные ЛС, если говорить о наружных лекарственных формах, то преимущество имеют ЛС, выпускаемые в форме гелей для наружного применения.

При наружном применении гели обладают большим количеством преимуществ перед мазями. Например, при их нанесении на кожу образуют тончайшие гладкие пленки, обеспечивающие высокую биологическую доступность ЛС, их быстрое и полное всасывание, с другой стороны – образуют на коже упругие защитные пленки с пролонгированным действием;

обеспечивают комфортность (поддерживают нормальный тепло-, влаго- и газообмен кожи, имеют рН, близкий к рН кожи человека, не обладают раздражающим действием и т. д.); в состав гелей можно вводить как гидрофильные, так и гидрофобные вещества; высокая вязкость дисперсионной среды гелей препятствует взаимодействию химически несовместимых веществ. Гели обладают хорошими тиксотропными свойствами, что определяет их оптимальную намазывающую способность, хорошую выдавливаемость из тубы [12].

Гели способствуют проникновению ЛС в гиподерму, в связи с этим их использование очень эффективно при лечении ХВН, подкожных кровоизлияниях, флебитах и варикотромбозах, послеоперационных состояниях на венах.

Проблема трансдермальной доставки ЛС с большой молекулярной массой (гепарин) успешно решается при использовании липосомальных форм. При этом нефракционированный гепарин легко проникает через дерму независимо от формы препарата, его накопление в дерме было достоверно усилено, а задержка проникновения по времени возросла в присутствии липосом.

Инновационный лекарственный препарат Детрагель (эсцин + эссенциальные фосфолипиды + гепарин) можно использовать для коррекции симптомов ХВН и варикозной болезни с симптоматикой в виде боли, отеков, чувства тяжести, судорог нижних конечностей и телеангиэктазий. Препарат показан к применению при поверхностных флебитах и тромбозах, а также при лечении травм, включая спортивные растяжения и ушибы.

Эсцин – это тритерпеновый гликозид (сапонин) из плодов (семян) конского каштана (в виде натриевой соли), является флебоактивным средством, часто применяемым для уменьшения венозных симптомов. Эсцин обладает по меньшей мере тремя типами фармакодинамического действия:

- противоотечным,
- противовоспалительным,
- вентонизирующим.

Эсцин препятствует снижению количества АТФ и снижает уровень фосфолипазы А2 в клетках эндотелия сосудов, также способствует уменьшению адгезии лейкоцитов. Накопление лейкоцитов в пораженной ХВН конечности с их последующей активацией считается важным патофизиологическим механизмом ХВН, и эсцин действует, предотвращая активацию лейкоцитов. Эсцин имеет противоотечные и вентонизирующие свойства и вместе с эссенциальными фосфолипидами (ЭФ), обладающими способностью уменьшать агрегацию тромбоцитов и улучшать показатели вязкости крови, активизирует микроциркуляцию. Особого внимания заслуживают ЭФ, ранее не применявшиеся в лекарственных формах для местного лечения ХЗВ и ХВН. Они включены в состав геля в качестве агента, улучшающего всасываемость эсцина, что было изучено и доказано в исследовании с тремя группами добровольцев с ХЗВ и диабетической микроангиопатией.

Эссенциальные фосфолипиды являются одним из важнейших компонентов клеточных мембран, а также способны образовывать липосомы – трансдермальную транспортную форму для эсцина и гепарина, которые обеспечивают адресную доставку активных компонентов [13].

Современный ассортимент ЛС для наружного применения в форме геля, используемых для лечения ХВН, представлен в Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России (ГРЛС), где зарегистрировано более 30 таких ЛС с различными торговыми наименованиями (табл. 2).

Как видно из табл. 2, активные вещества гелей имеют, как правило, растительное происхождение флавоноидной природы (эсцин, троксерутин, экстракт конского каштана) и используются как самостоятельно, так и в ком-

плексе с другими активными веществами. Среди гелей с действующим веществом флавоноидной природы чаще всего встречается троксерутин, значительно реже эсцин, в том числе имеют в составе экстракт конского каштана.

Троксерутин – флавоноид, полусинтетическое производное рутина, γ -бензопирона, оказывает ангиопротективное (снижает проницаемость капилляров), а также вентонизирующее действие, вследствие этого приводит к уменьшению отеков и улучшению трофики мягких тканей в зоне поражения при наружном использовании [14,15].

Также очень широко в гелях для наружного применения при лечении ХВН используется гепарин как основное действующее вещество, так и в комплексе действующих веществ геля и встречается практически в половине позиций зарегистрированных ЛС в виде гелей для наружного применения.

Гепарин – это линейный полисахарид, природный полимер, относящийся к классу кислых гликозаминогликанов, являющийся высокомолекулярным соединением, состоящий из остатков глюкозамин-N-серной кислоты и сульфатированных остатков глюкуроновой кислоты, связанных друг с другом гликозидной связью. Он является антикоагулянтом прямого действия, уменьшает агрегацию тромбоцитов и ускоряет процессы регенерации в тканях, обладает ангиопротекторным действием.

Субстанция гепарина относится к классу органолепратов, получаемых из легких крупного рогатого скота и слизистой оболочки тонкого кишечника свиней. Существенными недостатками подобных лекарственных средств являются: во-первых, наличие в их составе следов белка и гистаминоподобных веществ, что может привести к появлению аллергических реакций при применении, а во-вторых, так как это органолепараты, они имеют сложный состав, не всегда являющийся постоянным (как в процессе производства,

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕПАРАТОВ В ФОРМЕ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХВН
В ГОСРЕЕСТРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РФ (01.05.2023)**

№ п/п	Активное вещество	Торговое наименование	Действие и применение
1.	β-эсцин	Венитан гель	Венотонизирующее средство растительного происхождения, показания: венозная недостаточность, варикозное расширение вен, травмы и ушибы
2	Эсцин, эссенциальные фосфолипиды, гепарин	Детрагель	Венотонизирующее средство, показания: варикозная болезнь, ночные судороги икроножных мышц, флебит, тромбофлебит, посттравматические и послеоперационные гематомы без нарушения целостности кожных покровов
3	Эсцин, диэтилминасалицилат	Репарил-гель Н	Венотонизирующее средство растительного происхождения, показания: ушибы, гематомы, травмы, поверхностные флебиты, варикозное расширение вен
4	Гепарин натрия	Гепатромбин гель Тромблесс гель Гепарин гель Гепарин 1000 гель Лиотон гель Лавенум гель	Антикоагулянты прямые (гепарин и его производные), показания: тромбофлебит поверхностных вен, локализованные инфильтраты и отеки мягких тканей, подкожные гематомы, травмы и ушибы
5	Троксерутин	Троксевазин гель Троксифарм гель Троксерутин Вертекс гель Троксерутин гель Троксерутин АКОС гель Троксерутин Врамед гель Троксерутин ВП гель Троксимед гель	Ангиопротекторное средство, показания: ХВН, варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит, перифлебит, флеботромбоз, посттравматический отек мягких тканей, гематома, посттромботический синдром, профилактика осложнений после операций на венах, геморрой
6.	Троксерутин, гепарин натрия	Венолайф гель Тромблесс плюс гель	Антикоагулянтное средство прямого действия для наружного применения и прочие препараты, показания: хроническая венозная недостаточность, мигрирующие флебиты, тромбофлебиты поверхностных вен, подкожные гематомы, локализованные отеки и асептические инфильтраты, травмы и ушибы, осложнения после хирургических операций на венах

Окончание таблицы 2

№ п/п	Активное вещество	Торговое наименование	Действие и применение
7.	Гинкго билоба экстракт сухой стандартизованный	Гинкор гель	Венотонизирующее средство растительного происхождения, показания: ХВН нижних конечностей с симптомами (боль, отек, судороги), кровоподтеки, местные гематомы, в том числе в месте введения инъекционных препаратов, поверхностный флебит
8.	Индометацин, троксерутин	Троксиметацин гель Индовазин гель	Комбинированный противовоспалительный препарат, показания: симптоматическое лечение отеков после хирургических вмешательств, ревматического поражения мягких тканей, симптомов хронической венозной недостаточности – отека, тяжести и боли в ногах, флебита, поверхностного тромбофлебита

так и в процессе хранения), что приводит к отсутствию адекватных методов его стандартизации. Поэтому поиск аналогов гепарина, лишенных его недостатков, является весьма актуальной задачей медицинской и фармацевтической науки [16].

Также следует отметить, что практически 40% позиций, это гели зарубежного производства, 60% позиций составляют гели, воспроизведенные в России.

Как уже выше обсуждалось, в качестве основного действующего вещества гелей используется флавоноид троксерутин, который достаточно давно используется как венопротективное средство. На данный момент существуют соединения из класса флавоноидов, которые обладают более высокой фармакологической активностью. Доказано, что капилляропротекторная и антиоксидантная активность дигидрокверцетина превосходит активность кверцетина и рутина в 1,3–1,4 раза, что позволяет создавать более высокоэффективные препараты для лечения хронической венозной недостаточности [12].

В Институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского на основе биофлавоноида дигидроквер-

цетина (ДКВ) и полисахарида арабиногалактана (АГ) разработан нанобиокомпозит ДКВ и АГ, который обладает свойствами входящих в его состав компонентов и содержит не менее 5% ДКВ и не более 95% АГ.

Дигидрокверцетин – основной компонент флавоноидной фракции из древесины лиственницы, обладающий высокой антиоксидантной, капилляропротекторной, противовоспалительной, гастро-, гепато- и радиопротекторной, гиполипидемической, диуретической и мембранотропной активностями.

Образцы ДКВ, выпускаемые на данный момент в промышленных условиях различными производителями, отличаются по количественному соотношению оптических изомеров в своем составе. Основным природным изомером является *транс(+)-2R3R*-изомер ДКВ, именно этот изомер обуславливает биологическую активность данного вещества. Различия в физико-химических параметрах производимых образцов ДКВ можно объяснить разными технологическими условиями их производства: различные параметры процесса (температура, давление, время и т. д.), использование разных растворителей для экстракции

(водных или безводных), очистки и кристаллизации. Изменение любого из этих параметров технологического процесса может повлиять на количественное соотношение оптических изомеров в конечном продукте.

При использовании в эксперименте в качестве экстрагента этилацетата содержание *транс(+)-2R3R*-изомера наибольшее и достигает 99% от общего выхода ДКВ, в то время как ацетоновые и спиртовые экстракты имеют значительно более низкие показатели. Полученный трансизомер ДКВ обладает не только максимальной биологической активностью, но и высокой стабильностью при хранении. Таким образом, технология, разработанная в лаборатории химии древесины ИРИХ СО РАН с использованием в качестве экстрагента этилацетата, позволяет получить продукт с содержанием не менее 97% трансизомера (+)-2R3R изомера от общего количества ДКВ и защитить его от рацемизации при хранении [17,18].

Арабиногалактан – природный полисахарид с гепариноподобной структурой, который обладает антикоагулянтным и гиполипидемическим действием, он биологически индифферентен, нейтрален и неаллергогенен. Ввиду особенностей физико-химических, биологических свойств и структуры АГ способен выполнять функцию неспецифического контейнера адресной доставки для большого количества химических веществ, в том числе биологически активных, к тканям и клеткам-мишеням. Можно ожидать, что на основе АГ может быть разработано новое поколение препаратов пролонгированного действия [19].

Нанобиокомпозит ДКВ и АГ получают механохимической обработкой исходных компонентов ударно-стирающими воздействиями в специальных мельницах – механохимических активаторах. Механохимический путь позволяет получать целевые продукты модификации без участия растворителей, в одну технологическую стадию. Полученный нанобиокомпозит ДКВ и АГ отличается значи-

тельно более высокой растворимостью в воде по сравнению с исходным ДКВ (до 38 раз) и необработанной смесью АГ/ДКВ, а значит, и более высокой биологической активностью.

В исследованиях доказано, что совместное применение смеси ДКВ и АГ способно уменьшать оксидативный стресс, восстанавливать нормальную проницаемость сосудов, усиливать лимфоотток, обладает противоотечным действием, купирует воспалительные реакции, снижает лейкоцитарную агрессию и тромботические осложнения.

Ввиду того, что нанобиокомпозит ДКВ и АГ обладает свойствами входящих в его состав компонентов (антикоагулянтное действие полисахарида АГ с гепариноподобной структурой и мощное капилляропротективное и противовоспалительное ДКВ с более высокой биодоступностью и биологической активностью), он является перспективной субстанцией для разработки лекарственного средства для лечения ХВН [20,21].

На основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ авторами (Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С.) была разработана мягкая лекарственная форма для наружного применения в виде геля для лечения ХВН.

В эксперименте на начальном этапе был обоснован оптимальный состав геля, содержащий в качестве действующего вещества нанобиокомпозит ДКВ и АГ (3%). Технология разработанной мягкой лекарственной формы в виде геля для наружного применения апробирована с соблюдением традиционных этапов получения геля (приоритетная справка, заявка №2022105201, дата приоритета – 25.02.2022). В ходе технологического процесса контролировали такие показатели, как: внешний вид, подлинность, количественное содержание действующего вещества, рН, вязкость, микробиологическая чистота.

Также было проведено изучение фармакологической активности (антитранссудативное, капилляропротективное действие) геля

на модели острого венозного застоя в хвосте крысы (отек невоспалительного генеза). В исследовании в качестве препарата сравнения использовали официальный Троксевазин® гель 2%. Было доказано, что экспериментальный гель на основе нанобиокомпозиата ДКВ и АГ обладает более высоким по сравнению с Троксевазин® гелем венопротекторным (антитранссудативным) действием, в основе которого лежит уменьшение проницаемости венозных сосудов и повышение тонуса их стенок [22].

Полученные данные позволяют говорить о геле на основе нанобиокомпозиата ДКВ и АГ как о перспективной разработке ЛС для лечения ХВН.

ВЫВОДЫ

В настоящее время в комплексном лечении ХВН применяется комбинирование системной и местной фармакотерапии, которое позволяет использовать персонифицированный подход к пациентам. Современные топические средства доказали свою эффективность за счет поливалентного механизма действия на все факторы патогенеза заболевания, высокой биодоступности и минимальных побочных явлений. При наружном применении гели обладают большим количеством преимуществ, например, перед мазями: обладают лучшим проникновением ЛС через кожный барьер, при нанесении образуют тонкую пленку, равномерно и полно высвобождающую действующие вещества, не обладают раздражающим действием, легко наносятся, стабильны при хранении.

Однако, несмотря на постоянное расширение арсенала используемых ЛП, эффективность лекарственной помощи больным ХВН продолжает оставаться недостаточно высокой. Поэтому поиск и разработка новых высокоэффективных отечественных ЛП для лечения

ХВН с целью импортозамещения остается актуальной задачей, а гель на основе нанобиокомпозиата ДКВ и АГ является перспективной лекарственной формой для дальнейших исследований в этом направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rabe E., Guex J.-J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. *The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // Int. Angiol., 2012, 31(2): 105–115.*
2. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. *Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT // Флебология, 2010, 4(3): 9–12.*
3. Богачев В.Ю., Родионов С.В., Дженина О.В. *Фармакотерапия хронических заболеваний вен. Новые европейские рекомендации // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2018; 3–4: 12–21.*
4. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2018; 3: 146–240.*
5. Кудыкин М.Н. *Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2018; 3–4: 71–72.*
6. Черняков А.В. *Современные принципы лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // РМЖ. 2017; (8): 543–547.*
7. Дженина О.В., Лобанов В.С., Гордеев В.С. *Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2018; 1–2: 69–70.*

8. Воронков А.В., Гамзелева О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019; 1–2: 27–33.
9. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Родионов С.В., Дженина О.В. Кальция добезилат – идеальный незнакомец // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2020; (1–2): 15–21.
10. Дунаевская С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2021; 18(2): 55–60.
11. Кудыкин М.Н. Применение топических средств в лечении симптомов хронической венозной недостаточности // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2014; 1–2: 59–60.
12. Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н., Колмакова Е.С. Гели как лекарственная форма в Государственной фармакопее XIV издания, нормативно-правовых актах Минздрава России и Государственном реестре лекарственных средств // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2020; 1(27): 76–85.
13. Савельева М.И., Сычев Д.А. Возможности трансдермальных систем доставки лекарственных средств, применяемых при хронических заболеваниях вен (обзор литературы) // *Флебология*, 2018; 12: 9–61.
14. Дунаевская С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2021; 18 (2): 55–60.
15. Каторкин С.Е., Мельников М.А., Кушнарчук М.Ю., Яровенко Г.В., Мышенцев П.Н. Стандартизированное применение комбинированного топического препарата в комплексном лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2022; 19(1): 20–28.
16. Костыро В.В., Костыро Я.А. Разработка гидрофильного геля на основе сульфатированного арабиногалактана // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022; 6(1): 116–127.
17. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Левчук А.А., Онучина Н.А. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97% (+)-2R3R-трансизомера // *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 1(1): 19–23.
18. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов / Изд-во СО РАН. – Новосибирск, 2011, – 235 с. ISBN 978-7692-1175-1.
19. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования // *Химия растительного сырья*. 2003; 1: 27–37.
20. Душкин А.В. Механокомпозиты на основе биологически активных веществ древесины лиственницы // *Химия природных соединений*. 2010; 2: 177–180.
21. Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Механокомпозит на основе биологически активных веществ лиственницы как перспективное лекарственное средство / *Актуальные проблемы клинической медицины: Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 40-летию ИГМАПО*. 2019: 184–188.
22. Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Никифоров С.Б., Лозовская Е.А., Артемьева А.В. Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте // *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 212–218.

MODERN MEDICINES FOR EXTERNAL USE USED IN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY (REVIEW)

E.S. Kolmakova, G.N. Kovalskaya

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

This review is devoted to modern drugs for external use used in the pharmacotherapy of lower extremity CVD and CVI. Modern ideas about the use of phlebotropic drugs for external use and an integrated approach to the treatment of CVI and CVD of the lower extremities are reflected. The advantages of gels as a mild dosage form (LF) for external use for the treatment of CVI are updated, modern developments of medicinal products for the treatment of this disease based on components of plant origin using domestic raw materials are highlighted. A review of the results of studying the pharmacological activity of an experimental gel based on biologically active substances obtained during the processing of Siberian larch bark is presented.

Keywords: Chronic venous insufficiency (CVI), chronic venous diseases (CVD) of the lower extremities, medications (drugs) for external use, biologically active substances, bioflavonoids, gels