

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов, Москва

Об использовании флавоноидов в качестве флеботропных средств

Флавоноиды (Фл) присутствуют во многих фруктах, овощах, злаках и лекарственных растениях. Препараты Фл назначают при хронической венозной недостаточности (ХВН) и варикозном расширении вен. В прошлом препараты Фл (рутин и его производные, гесперидин, эсцин, кверцетин, катехины, витамин Р) применяли в связи с их способностью, особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой, снижать проницаемость и ломкость капилляров (Машковский М.Д., 1978), хотя эффективность подвергалась сомнению. С 1970-х годов все чаще обсуждается вентонизирующий эффект некоторых Фл (Guillaume M., Padioleau F., 1994). В настоящее время при заболеваниях вен широко используют микронизированную очищенную флавоноидную фракцию (МОФФ), состоящую из 90% диосмина и 10% гесперидина. Фл в качестве флеботропных средств используют в странах СНГ. В США они зарегистрированы как диетические добавки, а в ряде стран Европы — как лекарственные средства, что, однако, не обязательно означает широкое использование. Так, в Скандинавских странах эти препараты при заболеваниях вен назначают редко (Danielsson G. et al., 2002). В Испании длительность приема некоторых Фл (диосмин, гидросмин, эсцин, некоторые рутозиды и др.) при нестабильной ХВН ограничена периодом до 2–3 мес (Martinez-Zapata M.J. et al., 2016).

Обсуждаются вентонизирующий, противоотечный, противовоспалительный, антиоксидантный эффекты Фл. Механизмы их действия остаются малопонятными (Харкевич Д.А., 2004; Katsenis K., 2005; Martinez-Zapata M.J. et al., 2016). Под вентонизирующим эффектом подразумевают повышение тонуса вен. Если понимать тонус как напряжение стенок сосуда, то его мерой может служить величина давления крови. Понятие тонуса может включать в себя также объем содержащейся в сосуде крови (Орлов В.В., 1961). По данным экспериментов *in vitro*, гладкие мышцы крупных и средних вен практически не имеют тонуса и не расслабляются под действием вазодилаторов (Bevan J.A., 1979). Просвет спавшихся крупных вен щелевидный, циркулярный слой гладких мышц тонкий, пучки их перемешаются с соединительной тканью. При варикозном расширении вен и посттромбофлебитическом синдроме, когда рекомендуют Фл, вены местами расширены и склерозированы, а гладкие мышцы подвергаются атрофии. Все это свидетельствует против значительного вентонизирующего эффекта Фл, в особенности вызывает сомнение его продолжительность. Это относится также к предполагаемому потенцированию вазопрессорного эффекта норадреналина под действием Фл (Juteau N. et al., 1995; Яблоков Е.Г. и соавт., 1996; Katsenis K., 2005; Perrin M., Ramelet A.A., 2011). Сосудосуживающее действие норадреналина кратковременно, его концентрация в крови подвержена колебаниям, тогда как Фл предлагается использовать для лечения при хронических заболеваниях. Вместе с тем сообщалось об ослаблении под действием кверцетина вызванной норадреналином вазоконстрикции (Duarte J. et al., 1993). Сколько-нибудь значимый вентонизирующий эффект трудно представить без одновременно влияния на гладкие мышцы артерий (Харкевич Д.А., 2004). Если флеботропные Фл на самом деле потенцируют действие норадреналина, то их прием может способствовать повышению артериального давления. Артериальная гипертензия числится среди побочных эффектов МОФФ (Scallon C. et al., 2013), вместе с тем обсуждается антигипертензивное действие ряда Фл (Clark J.L. et al., 2015). Таким образом, влияние различных Фл на артериальное давление требует дальнейшего изучения.

Существуют объективные методы оценки фармакологических воздействий на сосудистое русло, например с использованием изолированных вен (Aellig W.H., 1994). Так, дигидрокверцетин не влиял на тонус изолированных вен крыс (Иванов И.С. и соавт., 2013). На основании экспериментов с изолированными венами сообщалось о сенсibiliзирующем действии диосмина по отношению к пре-

сорным эффектам кальция (Savineau J.P., Marthan R., 1994). Напротив, гесперидин или его аналог гесперетин обладал сосудорасширяющим действием у гипертензивных крыс. Сосудорасширяющее влияние продемонстрировано также для эриодиктиола — Фл, содержащегося в лимоне (Testai L., Calderone V., 2017). В исследованиях наиболее высокого качественного уровня не выявили положительного эффекта от приема Фл при трофических язвах у больных ХВН (Scallon C. et al., 2013). Очевидно, необходимы дальнейшие исследования флеботонического эффекта различных Фл, если таковой имеется. Среди отмеченных эффектов преобладали субъективные: улучшение качества жизни, уменьшение выраженности боли, ощущения тяжести и судорог (Cheate T.R. et al., 1991; Katsenis K., 2005; Perrin M., Ramelet A.A., 2011; Aziz Z. et al., 2015), что можно объяснить эффектом плацебо. Необходимо признать, однако, что улучшение венозной гемодинамики под действием МОФФ подтверждено с помощью тензометрической плетизмографии и измерений окружности голени над лодыжками у больных ХВН (Duchene Marullaz P. et al., 1988; Geroulakos G., Nicolaidis A.N., 1994; Allaert F.A., 2012). Данные волюметрии нижних конечностей неубедительны (Danielsson G. et al., 2002; Rabe E. et al., 2015). В целом качество исследований на данную тему считается недостаточным, причем имеет место конфликт интересов (Харкевич Д.А., 2004; Scallon C. et al., 2013).

Механизмы предполагаемого противовоспалительного и противоотечного действия Фл остаются малопонятными. Неясно, почему вместо препаратов с доказанным противовоспалительным или диуретическим действием следует использовать Фл. Диуретики при венозной недостаточности обычно не рекомендуют (Cheate T.R. et al., 1991; Покровский А.В., 2004). Обсуждается также антиоксидантное действие Фл. Однако прием антиоксидантов не всегда приносит пользу (Papas A.M., 1999; Kaludercic N. et al., 2014; Giorgio M., 2015; Conti V. et al., 2016). Как правило положительный эффект от приема с пищей антиоксидантов доказать не удается (Gordon M.H., 2012). В качестве антиоксидантов обсуждаются разные вещества, иногда со сложным механизмом действия. Некоторые антиоксиданты в высоких дозах воздействуют как прооксиданты (Papap A.M., 1999). Окислительно-восстановительный баланс поддерживается в динамическом равновесии под влиянием многих факторов и не всегда ясно, показано ли применение антиоксидантов, какие препараты и в каком количестве следует принимать (Denisov E.V., Afanas'ev I.B., 2005; Edeas M., 2009; Giorgio M., 2015).

Фл могут оказывать побочное действие, ингибировать различные ферменты, вызывать мутации и т.д. (Уминский А.А. и соавт., 2007; Lorent K. et al., 2015). Фл и аналогичные вещества трициклического строения (фуранокумарины в грейпфруте) могут взаимодействовать с лекарственными препаратами, влияя на их эффективность (Sermak R., Wolfram S., 2006; Бейли Д. Дж., Яргин С.В., 2017), некоторые Фл (фитострогены) обладают эстрогенной активностью (Яргин С.В., 2012). Отмечалось также, что высокая концентрация Фл в лекарственных препаратах и диетических добавках может обуславливать дисбактериоз толстого кишечника (Duda-Chodak A., 2012). Среди побочных эффектов Фл отмечены экзема, диарея и артериальная гипертензия (Scallon C. et al., 2013; Martinez-Zapata M.J. et al., 2016).

Не вдаваясь в подробности биологии Фл, отметим их роль репеллентов, препятствующих поеданию растений животными. Известно, что животные неохотно поедают citrusовые. Некоторые Фл являются токсинами для насекомых и других организмов (Abu Raihan S.M., 2014). Предполагается, что Фл, действуя как слабые токсины, могут стимулировать эндогенные защитные механизмы (Goszcz K. et al., 2015). Однако в пожилом возрасте и при близких к декомпенсации состояниях даже слабые повреждающие факторы могут оказывать нежелательное влияние (Jargin S.V., 2016).

Несмотря на вышеприведенную аргументацию, нельзя не отметить большого числа публикаций, свидетельствующих в пользу эффективности флеботропных препаратов. Если те или иные полезные свойства Фл цитрусового происхождения будут достоверно подтверждены, потребуется ответ на вопрос о возможности замены фармацевтических препаратов повышенным потреблением цитрусовых, являющихся одним из основных пищевых источников Фл (Gattuso G. et al., 2007), а также важным источником витаминов и микроэлементов. В апельсинах и грейпфрутах концентрация Фл особенно высока в мембранах, белом слое кожуры (альбедо) и сердцевине (Jourdan P.S. et al., 1985; Testai L., Calderone V., 2017). Учитывая максимальное содержание Фл в соке грейпфрута — 84 мг/100 мл и выше (Jourdan P.S. et al., 1985), среднюю концентрацию в пакетированных соках — 65 мг/100 мл (Gattuso G. et al., 2007) и более высокую их концентрацию в цельных плодах, потребление 1–2 плодов грейпфрута означает прием около 500 мг Фл (нарингин, нарирутин, гесперидин и др.). Относительно высокая концентрация гесперидина (компонент МОФФ) выявлена в апельсиновом и мандариновом соках (25–40 мг/100 мл), а самая высокая — в соке *C. clementina* (около 40 мг/100 мл). Концентрация диосмина (другой компонент МОФФ) довольно высока в пакетированном соке из сладких сортов апельсина — 3,46 мг/100 мл. Лимон также является источником гесперидина и диосмина. Подробную информацию о содержании Фл в различных соках можно найти в обзоре G. Gattuso и соавторов (2007). Важно отметить, что многие пакетированные соки содержат больше Фл, чем свежевыжатые, что может быть связано с большей силой отжима, а также с использованием пульпы плодов. Конечно, это касается не всех продаваемых соков, среди которых бывают разбавленные. Кожуру цитрусовых (цедру) можно добавлять в различные блюда и напитки. В связи с этим важно подчеркнуть необходимость тщательно мыть фрукты, а производителям — рекомендовать воздержаться от использования химических веществ с целью придания плодам привлекательного внешнего вида.

В заключение отметим, что данные в пользу флеботропного действия Фл противоречивы, а клинически значимые эффекты мало понятны теоретически. Эффективность Фл нуждается в верификации с помощью широкомасштабных исследований, защищенных от конфликта интересов (Jargin S.V., 2018). Требуется дальнейшего изучения также фармакокинетика Фл и возможность повышения их в целом невысокой биодоступности (D'Archivio M. et al., 2010; Gordon M.H., 2012; Thilakarathna S.H., Rupasinghe H.P., 2013). Среди объективных методов оценки венозного оттока следует упомянуть водную волюметрию, измерение периметра нижних конечностей на разных уровнях, а также современные оптико-электронные методы оценки кровенаполнения.

Список использованной литературы

Бейли Д.Дж., Яргин С.В. (2017) Взаимодействие грейпфрута с лекарственными препаратами. Укр. мед. часопис (<http://www.umj.com.ua/article/105072>).

Иванов И.С., Сидехменова А.В., Носарев А.В. и др. (2013) Влияние ди-гидрохверцетина на тонус изолированных вен крыс. Бюл. эксперим. биол. мед., 155(1): 71–72.

Машковский М.Д. (1978) Лекарственные средства. 8-е изд. Медицина, Москва, 560 с.

Орлов В.В. (1961) Плетизмография. Изд-во Акад. наук СССР, Москва, 254 с.

Покровский А.В. (ред.) (2004) Клиническая ангиология: Практ. руководство в 2 т. Медицина, Москва.

Уминский А.А., Хавстеен Б.Х., Баканева В.Ф. (2007) Биохимия флавоноидов и их значение в медицине: Моногр. Рос. акад. наук, Рос. акад. мед. наук, Пушин. науч. центр РАН, Ин-т биол. приборостроения РАН., Фотон-век, 262 с.

Харкевич Д.А. (2004) Принципы действия и применения флеботропных средств. Клини. медицина, 11: 4–10.

Яблоков Е.Г., Богачев В.Ю., Домарадская А.И. (1996) Лекарственная терапия хронической венозной недостаточности. Тер. архив, 68(10): 80–81.

Яргин С.В. (2012) О заместительной терапии в период менопаузы: эстрогены и фитозэстрогены. Укр. мед. часопис (<http://www.umj.com.ua/article/43348>).

Abu Raihan S.M. (2014) Effect of plant flavonoids on mosquito larvae. Nat. Univ. J. Sci., 1: 27–30.

Aellig W.H. (1994) Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins — 2. Br. J. Clin. Pharmacol., 38: 289–305.

Allaert F.A. (2012) Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. Int. Angiol., 31(4): 310–315.

Aziz Z., Tang W.L., Chong N.J., Tho L.Y. (2015) A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. J. Clin. Pharm. Ther., 40(2): 177–185.

Bevan J.A. (1979) Some bases of differences in vascular response to sympathetic activity. Circ. Res., 45: 161–171.

Cermak R., Wolfram S. (2006) The potential of flavonoids to influence drug metabolism and pharmacokinetics by local gastrointestinal mechanisms. Curr. Drug Metab., 7: 729–744.

Cheate T.R., Scurr J.H., Smith P.D. (1991) Drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration: a review. J. R. Soc. Med., 84(6): 354–358.

Clark J.L., Zahradka P., Taylor C.G. (2015) Efficacy of flavonoids in the management of high blood pressure. Nutr. Rev. 73(12): 799–822.

Conti V., Izzo V., Corbi G. et al. (2016) Antioxidant supplementation in the treatment of aging-associated diseases. Front. Pharmacol., 7: 24.

Danielsson G., Jungbeck C., Peterson K., Norgren L. (2002) A randomised controlled trial of micronized purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 23: 73–76.

D'Archivio M., Filesi C., Vari R. et al. (2010) Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. Int. J. Mol. Sci., 11(4): 1321–1342.

Denisov E.V., Afanas'ev I.B. (2005) Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. Taylor & Francis, Boca Raton, Florida.

Duarte J., Peérez-Vizcaino F., Zarzuelo A. et al. (1993) Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle. Eur. J. Pharmacol., 239(1–3): 1–7.

Duchene Marullaz P., Amiel M., Barbe R. (1988) Evaluation of the clinical pharmacological activity of a phlebotonic agent. Application to the study of Daflon 500 mg. Int. Angiol., 7(2 Suppl.): 25–32.

Duda-Chodak A. (2012) The inhibitory effect of polyphenols on human gut microbiota. J. Physiol. Pharmacol., 63(5): 497–503.

Edeas M. (2009) Anti-oxidants, controversies and perspectives: how can the failure of clinical studies using anti-oxidants be explained? J. Soc. Biol., 203: 271–280.

Gattuso G., Barreca D., Gargiulli C. et al. (2007) Flavonoid composition of Citrus juices. Molecules, 12(8): 1641–1673.

Geroulakos G., Nicolaides A.N. (1994) Controlled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. Angiology, 45(6 Pt. 2): 549–553.

Giorgio M. (2015) Oxidative stress and the unfulfilled promises of antioxidant agents. Ecanermedicalscience, 9: 556.

Gordon M.H. (2012) Significance of dietary antioxidants for health. Int. J. Mol. Sci., 13(1): 173–179.

Goszcz K., Deakin S.J., Duthie G.G. et al. (2015) Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? Front. Cardiovasc. Med., 2: 29.

Guillaume M., Padioleau F. (1994) Veinotonic effect, vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. Arzneimittelforschung, 44(1): 25–35.

Jargin S.V. (2016) Hormetic use of stress in gerontological interventions requires a cautious approach. Biogerontology, 17: 417–420.

Jargin S.V. (2018) The potential use of flavonoids as venoactive drugs and the role of citrus fruits. J. Complement. Med. Res., 7(1): 97–100.

Jourdan P.S., McIntosh C.A., Mansell R.L. (1985) Naringin levels in citrus tissues: II. Quantitative distribution of naringin in citrus paradisi MacFad. Plant Physiol., 77: 903–908.

Juteau N., Bakri F., Pomies J.P. et al. (1995) The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. Int. Angiol., 14(3 Suppl. 1): 8–13.

Kaludercic N., Deshwal S., Di Lisa F. (2014) Reactive oxygen species and redox compartmentalization. Front. Physiol., 5: 285.

Katsenis K. (2005) Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. Curr. Vasc. Pharmacol., 3(1): 1–9.

Lorent K., Gong W., Koo K.A. et al. (2015) Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. Sci. Transl. Med., 7(286): 286ra67.

Martinez-Zapata M.J., Vermoij R.W., Uriona Tuma S.M. et al. (2016) Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst. Rev., 4: CD003229.

Papas A.M. (1999) Antioxidant status, diet, nutrition, and health. CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 480.

Perrin M., Ramelet A.A. (2011) Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 41(1): 117–125.

Rabe E., Agus G.B., Rostocil K. (2015) Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. Int. Angiol., 34: 428–436.

Savineau J.P., Marthan R. (1994) Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca²⁺ of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. Br. J. Pharmacol., 111: 978–980.

Scallion C., Bell-Syer S.E., Aziz Z. (2013) Flavonoids for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst. Rev., 5: CD006477.

Testai L., Calderone V. (2017) Nutraceuical value of citrus flavanones and their implications in cardiovascular disease. Nutrients, 9: 10.3390/nu9050502.

Thilakarathna S.H., Rupasinghe H.P. (2013) Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. Nutrients, 5(9): 3367–3387.