

Вплив флеботропної терапії на експресію судинного ендотеліального фактора росту

Г.П. Потебня¹, О.О. Литвиненко²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини АМН України», м. Київ

При лікуванні пацієнтів з хронічною венозною недостатністю ефективним є застосування венотоніка Веносмін. Про це свідчить як позитивна динаміка клінічних проявів захворювання, так і результати аналізу спеціальних показників. У пацієнтів, які пройшли курс лікування, не було виявлено жодних побічних явищ застосування запропонованого венотоніка та лікування закінчили всі пацієнти. Вплив Веносміну на рівень експресії VEGF демонструє перспективи застосування цього лікарського засобу в лікуванні хронічних захворювань судин.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність, експресія VEGF, Веносмін, лікування, ефективність.

У 1989 р. французьким медиком N.Ferrara виділений судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF) [16, 19, 21]. З одного боку, VEGF необхідний для стабільності ендотелію та фізіологічного неангіогенезу. З іншого боку, він відіграє провідну роль в патологічному ангіогенезі при пухлинних захворюваннях і є протизапальним цитокином, що індукуює активність макрофагів і ендотелію [45, 47, 50, 52].

VEGF був спочатку відкритий як неідентифікований, отриманий з пухлини фактор, що збільшує проникність мікросудин для рідини (судинний фактор проникності, VPF). Потім було встановлено, що цей білок має мітогенний вплив на ендотеліальні і моноцитарно-макрофагальні клітини, так як тільки на поверхні цих клітин є рецептори до нього [1, 2, 4, 9].

На сьогодні VEGF розглядають як мультифункціональний цитокин, який є гомодимерним глікопротеїном з молекулярною масою 45 кДа, що містить 26 амінокислот. VEGF виявлений в яєчниках людини, плаценті, нирках, печінці та мозку ембріона, в сироватці крові та в синовіальній рідині. Цей цитокін продукується різними типами клітин – макрофагами, фібробластами, лімфоцитами, поліморфноядерними клітинами, остеобластами, ендотеліальними (ЕК) і гладком'язовими (ГМК) клітинами, мезангіальними клітинами клубочків нирок, тромбоцитами і кератиноцитами [1–3, 12, 35].

Раніше показана експресія VEGF перикардіальними мезотеліальними клітинами, отриманими під час хірургічних втручань на серці, яка посилюється під дією інтерлейкіну-1 і гіпоксії [21]. Ці клітини експресують також рецептори VEGF 1-го і 2-го типу. Автори відзначають, що ендогенний VEGF є автокринним регуляторно-ростовим механізмом, оскільки сприяє активності культивованих клітин. W. Zheng і співавтори [59] в експерименті виявили експресію VEGF в коронарних мікроваскулярних ЕК у відповідь на розтягнення (stretch) як кардіоміоцитів (паракринний шлях), так і самих ЕК (автокринний шлях).

Ангіогенез, утворення нових судин з уже існуючих, є складним багатоклітинним феноменом, що включає проліферацію капілярних ЕК, інвазію їх у судинний матрикс та утворення капілярних трубок. ЕК вистеляють внутрішню поверхню кровоносних судин. Здатність ЕК формувати капілярноподібні структури регулюється позаклітинним мат-

риксом, що складається з базальних мембран і інтерстиціальної сполучної тканини. Значну роль при цьому відіграють інтегрини – адгезивні рецептори позаклітинного матриксу, що регулюють клітинно-матриксний зв'язок, а також адгезію ЕК, їх диференціювання і міграцію. Вони ж відповідальні за організацію цитоскелета і підтримання стабільності тканини [2].

Перехід ЕК в судини вимагає активації на їхній поверхні рецепторів VEGF. Активовані VEGF ЕК секретують металопротеїнази, що розщеплюють матрикс оболонки судини, який складається з білків і полісахаридів. У результаті ЕК отримують можливість мігрувати і ділитися. Пояснення дії біохімічних і молекулярних факторів, які контролюють ангіогенез, є фундаментальним для розуміння як нормального розвитку судини, так і патогенезу патологічного утворення нових кровоносних судин. Формування нових судин відбувається з примітивних відростків судин у аваскулярних зонах ембріона або з відростків попередніх судинних структур, що спостерігається у дітей і дорослих в умовах патології [2, 4, 5, 18, 39].

На сьогодні VEGF і його фізіологічна активність викликають величезний інтерес. Експресія VEGF стимулюється цілою низкою проангіогенних факторів, включаючи епідермальний ростовий фактор, основний фібробластний ростовий фактор, тромбоцитарний ростовий фактор і інтерлейкін-1β. Крім того, рівні VEGF безпосередньо регулюються такими чинниками навколишнього середовища, як рН, тиск і концентрація кисню [38]. Загальний вплив цих зовнішніх факторів полягає в опосередкованій через VEGF стимуляції важливих для ангіогенезу факторів, включаючи антиапоптичні білки, молекули клітинної адгезії і металопротеїнази [46].

Важливу роль у фізіологічній відповіді на підвищення концентрації VEGF грають рецептори до нього на поверхні різних клітин. Існує два різних, але структурно близьких, рецептора VEGF, розташованих на поверхні ЕК судин. Ці рецептори, відомі як рецептор VEGF 1-го типу (фермент, подібний до тирозинкінази, – Flt-1) і рецептор VEGF 2-го типу (кіназа-1 фетальної печінки – KDR/Flk-1), що є рецепторними тирозинкіназами, які після зв'язування з лігандом VEGF піддаються фосфорилюванню. При розвитку і прогресуванні атеросклерозу відзначають [44] особливу роль рецептора VEGF 1-го типу, оскільки останній активує функцію макрофагів, сприяючи стимуляції прозапальних процесів. Даний рецептор грає також важливу роль при пухлинному метастазуванні і експресується у великій кількості в плаценті при еклампсії, будучи причиною таких патологічних симптомів, як гіпертензія і ниркова дисфункція.

Зустрічаються відомості й про рецептор VEGF 3-го типу (VEGFR-3 або flk-4), який експресується на поверхні ЕК вен і лімфатичних судин в процесі пізнього розвитку. На нормальних клітинах ендотелію в здоровому організмі таких рецепторів немає. Рецептори VEGF виявлені не тільки на ЕК, а й на макрофагах. Активація рецепторів на клітинах веде до включення численних внутрішньоклітинних пострецептор-

них сигнальних каскадів, що запускають ангиогенез і індують прозапальні реакції [2, 3, 41, 44, 46].

Раніше були описані [2, 13, 33, 42] множинні рецепторні субтипи, які можуть частково пояснити множинність біологічних ефектів VEGF: placenta-derived growth factor (PLGF), VEGF-A, VEGF-C, D, c-fos-induced growth factor (FIGF). Їхні гомо- і гетеродимеризація здатні зумовлювати біологічну специфічність останніх.

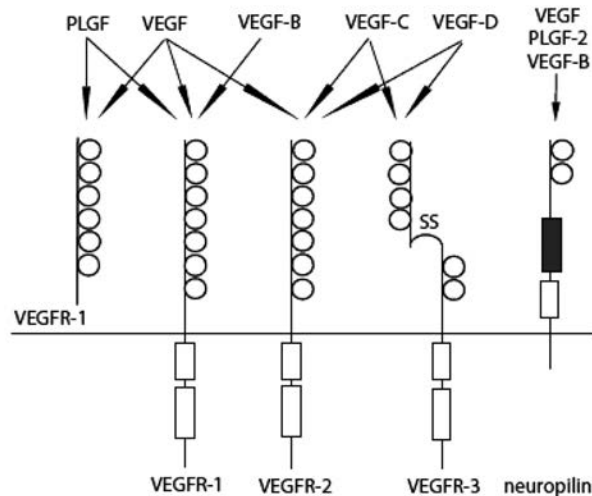
Placental growth factor (PLGF) експресується в плаценті і меншою мірою в серці, легенях і щитоподібній залозі. Він зв'язується тільки з VEGFR-1 і забезпечує передачу внутрішньоклітинних сигналів у ЕК і трофобласт. PLGF гомодимера зумовлює проліферацію та міграцію ендотелію, проникність судин і ангиогенез (можливо, завдяки взаємодії з VEGF або в результаті стимуляції рекрутування моноцитів). PLGF володіє прозапальною дією, є провідним у формуванні атеросклеротичної бляшки через активацію VEGFR-1 на моноцитах. Гіпоксія істотно впливає на формування PLGF/VEGF-гетеродимерів. Відсутність PLGF у трансгенних мишей не веде до порушення ангиогенезу під час ембріонального і постнатального розвитку, але порушує ангиогенез за різних патологічних умов.

VEGF-B має подібний до VEGF-A ендотеліальний мітогенний потенціал, зв'язується з VEGFR-1 і експресується в першу чергу в міокарді, що розвивається, і меншою мірою – у м'язах, кістках, підшлунковій залозі, надниркових залозах і ГМК великих судин. Його експресія не регулюється гіпоксією. VEGF-B ко-експресується і гетеродимеризується з VEGF і залишається в основному асоційованим з клітинами. Мабуть, він передає просторові сигнали підростаючим ЕК або діє як вивільнювальний пул для індукції регенерації ЕК після пошкодження.

VEGF-C і FIGF утворюють нову субгрупу VEGF-подібних факторів росту. Зрілий VEGF-C, подібно до VEGF-A, стимулює проникність судин, міграцію і проліферацію капілярних ЕК, хоча для реалізації зазначених ефектів потрібні більш високі концентрації речовини. Він також інгібує міграцію PDGF-стимульованих ГМК. У дорослих VEGF-C рясно експресується в серці, плаценті, легенях, нирках, м'язах, яєчниках і тонкій кишці. VEGF-C зв'язується з VEGFR3 у своїй зрілій формі і з VEGFR2 з низькою спорідненістю у своїй формі після неповного процесингу. VEGF-C і VEGFR3 можуть залучатися у розвиток венозної системи і регулюють лімфоангиогенез. Відомо також [18, 47], що VEGF-C стимулює диференціювання клітин-попередників (стовбурових клітин) в ЕК. VEGF-D експресується в легенях, серці, тонкій кишці, передній частині гіпофіза, нирках, печінці та шкірі. VEGF-D є лігандом для VEGFR2 і VEGFR3 і мітогеном для ЕК.

Ген VEGF-A людини [50, 58] дає кілька ізоформ (VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 і VEGF206). Найкоротша форма VEGF121 вільно дифундує в навколишнє позаклітинне середовище, тоді як довгі ізоформи можуть зв'язуватися з багатим на гепарин позаклітинним матриксом. VEGF165 може вивільнятися з позаклітинного матриксу за допомогою серинпротеїнази плазміну, яка розщеплює його на мітогенний С-кінець (VEGF111-165) та N-кінцевий фрагмент (VEGF110) зі зниженою здатністю зв'язувати рецептори VEGFR-1, VEGFR-2 (мал. 1). VEGF110 і VEGF121 володіють в 100 разів меншим мітогенним потенціалом для ЕК, ніж VEGF165. Різні ізоформи відрізняються за мітогенним потенціалом, хемотактичними властивостями, здатністю переносу білка, сигнальної трансдукції, взаємодії з фактором росту, за характеристиками зв'язування рецепторів і тканинспецифічності експресії.

VEGF діє селективно на судинний ендотелій, забезпечуючи його стабільність, сприяючи проліферації, міграції та формуванню тубул ЕК [33, 37].



Мал. 1. Схема взаємодії членів родини VEGF з рецепторами VEGFR: VEGFR-1 (Flt), VEGFR-2 (Flk/KDR), VEGFR-3

У нормі судинний ендотелій підтримує свою поверхню нетромбогенною і незапальною. Однією з особливостей ЕК є наявність у них поверхневих молекул, що забезпечують нормальний рух крові по судинах. Ці клітинно-асоційовані молекули, що знаходяться як на циркулюючих клітинах, так і на ЕК, відповідальні також за міграцію клітин в навколишні тканини і утворення тромбів. Циркулюючі лейкоцити і тромбоцити здатні прилипати до ЕК в субендотеліальній зоні, утворюючи шар, який швидко реагує на пошкодження тканини і інфекції. Ця мультиклітинна взаємодія є провідною у префазі запалення. Такий самий, але неконтрольований зв'язок цих клітин з ЕК, призводить до тромбоутворення і підтримує прозапальні процеси [2]. VEGF грає важливу регуляторну роль, сприяючи експресії ендотеліальних адгезивних факторів і модулюючи адгезію лейкоцитів і тромбоцитів [4, 43]. Тим самим він регулює міграцію ЕК і експресію матриксних металопротеїназ. В експерименті [13] було встановлено, що нейтралізація VEGF призводить до збільшення експресії Р-селектину і рухливості лейкоцитів.

Підтримці ендотелію в стабільному стані сприяє також NO [24, 40, 46, 51], стабільна продукція якого необхідна для підтримки ендотелію в неактивному стані. NO синтезується ендотелієм і опосередковується ендотеліальною NO-синтазою (eNOS). Дисбаланс NO веде до порушення судинного тонуру.

Антитромботичну дію VEGF зумовлено збільшенням експресії та активації серинових протеаз, урокінази і активатора плазміногену, що веде до генерації ключових тромболітичних ферментів, включаючи плазмін. Парадоксально, але VEGF також індуює секрецію фактора Віллебранда і експресію тканинного фактора в ЕК, що, на противагу дії NO і простагліцину, сприяє стимуляції тромбогенезу. Фактор Віллебранда відіграє провідну роль в адгезії тромбоцитів до субендотеліального колагену, експресії та активації тканинного фактора, що є необхідною умовою для стимуляції коагуляції і утворення згустку [46, 52].

Ключовим компонентом судинної протекції за допомогою VEGF-індукованої продукції NO є здатність NO інгібувати рухливість і адгезію лейкоцитів до ендотелію, а також регулювати експресію молекул адгезії ICAM і VCAM [24, 46]. Захисні властивості VEGF полягають також у зниженні токсичності ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) по відношенню до ендотелію [30].

При цьому слід підкреслити, що фізіологічні функції VEGF залежать від певних рівнів VEGF. На експериментальних моделях було встановлено, що захисними властивостями володіють низькі рівні VEGF [46, 47, 54].

VEGF також спричиняє сильний вплив на проникність судин, забезпечуючи вихід з судин плазмових білків (фібрoneктину, вітронектину, фібриногену, факторів коагуляції) і активуючи експресію тканинного фактора (клітинний ініціатор коагуляції крові), що веде до формування місць контакту для мігруючих ендотеліальних, гладком'язових і запальних клітин. Так, в експериментах на мишах він підвищував проникність судин, збільшував набряк і відповідно припухлість суглобів [3, 39, 40, 52, 53].

Патогенетичне значення підвищеного рівня VEGF відзначають при нирковій патології [34], діабетичній ретино- і нефропатії [7], гіпертензії [8, 32], атеросклерозі [9, 29, 32] та серцевій недостатності [11, 51], явищах венозного застою в нижніх кінцівках [55–59].

При венозній недостатності нижніх кінцівок не є рідкісними альтераційні зміни не тільки в дрібних венах і венулах, а й у капілярах і артеріолах, що може призвести до розвитку синдрому капілярного витоку (СКВ) – переміщення рідкої частини крові через стінки судин у навколосудинний простір.

Найбільш очевидними механізмами втрати внутрішньосудинної рідини в інтерстиції є:

- 1) збільшення градієнта гідростатичного тиску в артеріальній частині капіляра;
- 2) зниження градієнта колоїдно-осмотичного тиску в венозному кінці капіляра;
- 3) порушення лімфатичного дренажування.

З наведених механізмів у формуванні СКВ при критичних станах, безумовно, найбільш важливе значення мають перший і другий. Витік рідини зростає і завдяки підвищеній капілярній проникності, яка опосередкована дією медіаторів запалення.

Патологічне підвищення судинної проникності спостерігається і при дії інших медіаторів запалення – цитокінів (фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкінів-2 і -6, фактора судинної проникності (судинний ендотеліальний фактор росту A), активних протеаз, вільних радикалів, бактеріальних токсинів та ін. Серйозну роль у регуляції судинної проникності в даний час відіграє тромбін.

Капілярний витік рідкої частини крові може зумовити розвиток значної гіповолемії, аж до розвитку гіповолемічного шоку. У свою чергу, сам стан шоку, який характеризується системною гіперперфузією тканин, гіпоксією ендотелію, вивільненням великої кількості агресивних медіаторів, важкими порушеннями обмінних процесів, обов'язково сприяє формуванню СКВ.

Певні надії на зменшення інтенсивності СКВ при різних патологічних станах пов'язують із застосуванням діосміну. Діосмін має виражений венотонізувальний ефект і використовується для місцевого і системного застосування при порушеннях венозного кровообігу і насамперед при венозній недостатності, для усунення венозного застою.

Діосмін підвищує тонус венозної стінки, усуває венозний застій, зменшує проникність і ламкість капілярів. Посилення венозного кровотоку дає сприятливий ефект при захворюваннях, що супроводжуються венозним застоєм, набряками, трофічним пошкодженням стінок кровоносних судин, запальними процесами і тромбозом вен, сприяє репарації органів і тканин.

В останні роки в клінічній практиці широко використовують комбіновані препарати діосміну, зокрема комбінації діосміну і гесперидину (Веносмін).

Веносмін – це ангіопротекторний, венотонізувальний, капіляростабілізувальний, протинабряковий, протизапальний засіб. Препарат стабілізує лізосомальні мембрани, гальмує вивільнення автолітичних клітинних ферментів, що розщеплюють протеоглікани, зменшує патологічно підвищену проникність і ламкість капілярів, запобігає транскapілярній фільтрації низькомолекулярних білків, електролітів і води у міжклітинний простір, попереджує венозний застій і тромбоз (особливо, у нижніх кінцівках), підвищує венозний тонус, зменшує периферійні набряки, відчуття тяжкості, втоми, напруження і болю в ногах.

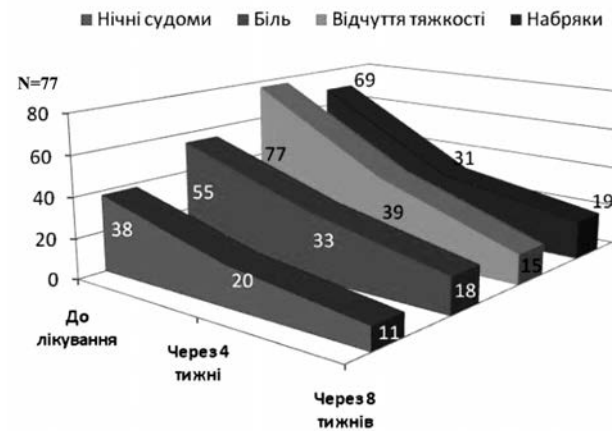
Мета дослідження: вивчити ефективність і безпеку Веносміну в лікуванні хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок, а також оцінити вплив Веносміну на експресію VEGF як на індикатор запального процесу в судинній стінці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було сформовано 2 групи хворих з хронічною венозною недостатністю (ХВН) нижніх кінцівок, яким проводили автовакцинацію з приводу онкопатології в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології НАН України імені Р.Є. Кавецького. У досліджувану групу лікування ХВН I та II стадій увійшли 77 пацієнтів (59 чоловіків та 18 жінок віком від 41 до 66 років). Веносмін призначали у дозовій дозі по 1 таблетці (500 мг) 2 рази на день. Контрольна група хворих була ідентичною досліджуваній за статевим і віковим складом, стадіями ХВН та нозологічними формами пухлин (n=45).

У хворих досліджуваної групи ми фіксували позитивну динаміку клінічних проявів хвороби: зменшення інтенсивності або повне зникнення нічних судом, болю, відчуття тяжкості, зменшення набряків. Тривалість курсу лікування становила 8 тиж. Основні клінічні прояви ХВН оцінювали у контрольних точках до лікування, а також через 4 та 8 тиж після початку лікування.

Якщо до лікування відчуття тяжкості в ногах відзначили усі хворі (77, 100%), а біль 55 (71,4%) пацієнтів, то вже через 4 тиж застосування венотоніка тяжкість у кінцівках відчували лише 39 (50,6%) хворих, а біль – 33 (42,8%) пацієнти. До початку застосування Веносміну нічні судоми фіксували у 38 (49,3%) хворих, а набряки у 69 (89,6%) хворих. Через чотири тижні курсу лікування судоми та набряки були відзначені у 20 (25,9%) та 31 (40,2%) хворих відповідно. А вже після закінчення курсу лікування зазначені скарги лишилися у відносно невеликої кількості пацієнтів: відчуття тяжкості в ногах у 15 (19,4%), біль – у 18 (23,3%), нічні судоми – у 11 (14,2%), набряки – у 19 (24,6%) пацієнтів (мал. 2).

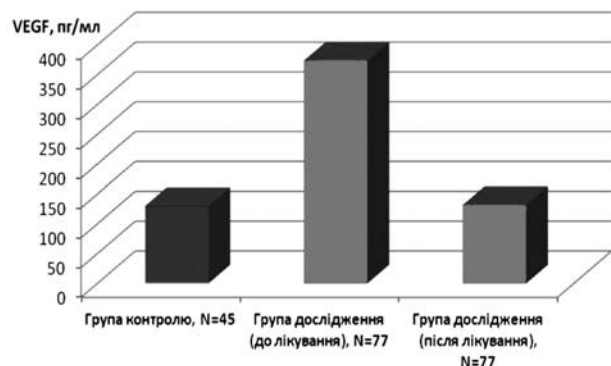


Мал. 2. Динаміка клінічних проявів ХВН нижніх кінцівок у пацієнтів до лікування, через 4 та 8 тиж після початку лікування

Рівень експресії VEGF, ІЛ-1β, ІЛ-17, ІgE у пацієнтів групи дослідження до і після лікування у порівнянні з показниками групи контролю

Показник	Група контролю	Група дослідження до лікування	Група дослідження після лікування
VEGF, пг/мл	129,8±17,7	373,4±57,0*	131,3±12,6*
ІЛ-1β, пг/мл	24,3±0,5	185,2±23,4*	25,3±0,7*
ІЛ-17, пг/мл	1,3±0,1	9,0±3,9*	1,9±0,3*
IgE, МО/мл	51,3±5,9	103,9±21,9*	53,9±5,7*

* p<0,05: вірогідні відмінності відносно показників групи контролю.



Мал. 3. Рівень експресії VEGF у пацієнтів з ХВН до та після курсу лікування у порівнянні з групою контролю

Уміст VEGF визначали у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА). Додатково вимірювали рівень ІЛ-1β, ІЛ-17, та ІgE, тому що ці фактори є індукторами секреції VEGF.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження свідчать (таблиця), що у хворих на ХВН показники експресії VEGF до початку лікування суттєво перевищують такі у пацієнтів групи контролю. Цитокін VEGF у групі дослідження вірогідно відрізнявся від такого показника у групі контролю і був у 1,5 разу вищий. У пацієнтів із високим рівнем VEGF присутня імунозапальна реакція – на фоні значно підвищеного рівня ІЛ-17 має місце високий рівень ІЛ-1β та ІgE. Наведені фактори є індукторами секреції VEGF, який у хворих цієї групи (на відміну від контрольної групи) значно підвищений. Слід зазначити, що у всіх хворих, які отримували лікування препаратом Веносмін, позитивна динаміка клінічної симптоматики захворювання корелювала зі зниженням рівня спеціальних показників запаленої ендотелію судин.

Насамперед, це стосується ключового показника – рівня експресії VEGF. Якщо до лікування середнє значення VEGF у пацієнтів з ХВН становило 373,4±57,0 пг/мл, то після лікування цей показник знизився до рівня 131,3±12,6 пг/мл (мал. 3). Рівень цитокіну ІЛ-1β після курсу лікування також знизився з 185,2±23,4 пг/мл до 25,3±0,7 пг/мл, а рівень ІЛ-17 – з 9,0±3,9 пг/мл до 1,9±0,3 пг/мл.

Сведения об авторах

Потебня Григорий Платонович – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (044) 259-01-83

Литвиненко Александр Александрович – ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», 03115, г. Киев, просп. Победы, 119

ВИСНОВКИ

З наведених даних видно, що після курсу консервативного лікування у пацієнтів з ХВН нижніх кінцівок відзначається достовірне зниження рівня експресії судинного ендотеліального фактора та цитокінів ІЛ-1β і ІЛ-17. Це свідчить про зниження запальної реакції у судинах та посилення перфузії і зменшення гіпоксії нижніх кінцівок на тлі проведеного лікування.

Таким чином, консервативне лікування пацієнтів з ХВН за допомогою венотоніка Веносмін є ефективним. Про це свідчить як позитивна динаміка клінічних проявів захворювання, так і результати аналізу спеціальних показників. У пацієнтів, які пройшли курс лікування, не було виявлено жодних побічних явищ застосування запропонованого венотоніка та лікування за планом закінчили усі пацієнти. Вплив препарату Веносмін на рівень експресії VEGF демонструє великі перспективи застосування цього лікарського засобу в лікуванні хронічних захворювань судин.

Влияние флеботропной терапии на экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста Г.П. Потебня, А.А. Литвиненко

При лечении пациентов с хронической венозной недостаточностью эффективным является применение венотоника Веносмин. Об этом свидетельствует как положительная динамика клинических проявлений заболевания, так и результаты анализа специальных показателей. У пациентов, которые прошли курс лечения, не было выявлено никаких побочных явлений применения предложенного венотоника и лечение закончили все пациенты. Влияние Веносмина на уровень экспрессии VEGF демонстрирует перспективы применения этого лекарственного средства в лечении хронических заболеваний сосудов.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, экспрессия VEGF, Веносмин, лечение, эффективность.

Effect of phlebo-tropic therapy on the expression of vascular endothelial growth factor G.P. Potebnya, A.A. Litvinenko

In the treatment of patients with chronic venous insufficiency use of venotonic Venosmin is effective. This is shown a positive dynamics of clinical manifestations of the disease and analysis of specific indicators. In patients who received treatment, there were no side effects of the proposed venotonic and all patients completed treatment. Effect of Venosmin on the level of VEGF shows perspectives for use of this drug in the treatment of chronic vascular disease.

Key words: chronic venous insufficiency, expression of VEGF, Venosmin, treatment efficiency.



ВЕНОСМИН

легко ходить, удобно сидеть!

- Устраняет причину заболевания и значительно уменьшает потребность в анальгетиках у больных с острым геморроем¹
- Эффективная профилактика повторных рецидивов и обострения хронического геморроя²
- Современный подход к фармакотерапии варикозного расширения вен³



Р.С. № UA97470101 от 04.05.2009

Инструкция ВЕНОСМИН (1 таблетка содержит 500 мг очищенной микронизированной флавоноидной фракции: 450 мг диосмина (90%) и 50 мг флавоноидов в виде гесперидина (10%). СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА: табл. п/лен. оболочкой 500 мг, № 30, № 60. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: ангиопротекторное, венотонизирующее, капилляростабилизирующее, противовоспалительное средство. Препарат стабилизирует лизосомальные мембраны, тормозит высвобождение аутолитических клеточных ферментов, расщепляющих протеогликаны, уменьшает патологически повышенную проницаемость и ломкость капилляров, предотвращает транскапиллярную фильтрацию низкомолекулярных белков, электролитов и воды в межклеточное пространство, предупреждает венозную застой и тромбоз, повышает венозный тонус, уменьшает периферические отеки, ощущение тяжести, усталости, напряжения и боли в ногах. Накапливается в подкожных венах нижних конечностей, в меньшей степени – в тканях почек, печени и легких, в других тканях организма определяется в незначительных количествах. ПОКАЗАНИЯ: хроническая недостаточность вен и лимфатических сосудов нижних конечностей органической и функциональной природы, которая проявляется в виде отеков, боли, тяжести в ногах, ночных судорогах, трофических язв, лимфедеме). Острый и хронический геморрой. ПРИМЕНЕНИЕ: При хронической недостаточности вен и лимфатических сосудов (при отеках, боли, тяжести в ногах, ночных судорогах, трофических язвах, лимфедеме и др.) для предупреждения рецидивов при хроническом геморрое принимают по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером) во время еды. После 1 нед применения можно принимать 2 таблетки в сутки однократно во время еды. Длительность лечения зависит от показаний к применению и течения заболевания. Средняя продолжительность лечения составляет 2-3 мес. При обострении геморроя назначают по 6 таблеток в сутки в течение первых 4 дней, затем – по 4 таблетки в сутки в течение последующих 3 дней. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: индивидуальная гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, период кормления грудью. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: в единичных случаях – диарея, диспепсия, тошнота, рвота; нейровегетативные расстройства (головокружение, головная боль, общее недомогание). ЛИТЕРАТУРА: 1. Л.А. Благодарный. Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ, кафедра колопроктологии РМАПО. Преимущества системной фармакотерапии при лечении геморроя. Consilium Provisorum Tom 02/N 8/2002. 2. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. Angiology. 1994;45:574-578 3. Инструкция для медицинского применения

Информация для профессиональной деятельности
медицинских и фармацевтических работников.
Полная информация содержится в инструкции для
медицинского применения.

Производитель: ПАО «Фитофарм»

ул. Шелковичная, 42/44
г. Киев, 01004
тел./факс: +38 (044) 390-52-91
e-mail: info@fitofarm.ua
www.fitofarm.ua



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Сергиенко И.В., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. Статины в современной кардиологической практике. – М., 2007. – 64 с.
2. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. Укр. кардиол. журн. – 2011. – № 4. – С. 87–95
3. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии // Рос. онкол. журн. – 2005. – № 4. – С. 53–57.
4. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 3–10.
5. Писаржевский С.А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз // www.Medlinks.ru. Раздел кардиология. – 12.05.2005.
6. Прозоровский В. Кровеносные сосуды и рак // Наука и жизнь. – 2006. – № 9. – С. 3–6.
7. Сергиенко И.В., Семенова А.Е., Масенко В.П. и др. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 4–7.
8. Шишкин А.Н. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии // Нефрология. – 2005. – № 4. – С. 104–107.
9. Ahmed SI, Thomas AL, Steward WP. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition by small molecules. J Chemother. 2004 Nov;16 Suppl 4:59–63.
10. Barac A, Campia U, Panza J.A. Methods for evaluating endothelial function in humans // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 748–760.
11. Belgore F.M., Blann A.D., Li-Saw-Hee F.L. et al. Plasma level of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 805–807.
12. Birk DM, Barbato J, Mureebe L, Chaer RA. Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation. Vasc Endovascular Surg. 2008 Dec;2009 Jan;42(6): 517–30.
13. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N. et al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes // Clin. Sci. – 2002. – Vol. 102. – P. 187–194.
14. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile Ph.G. et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression // N. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 425–429.
15. Chin B.S., Chung N.A., Gibbs C.R. et al. Vascular endothelial growth factor and soluble P-selectin in acute and chronic congestive heart failure // Amer. J. Cardiology. – 2002. – Vol. 90. – P. 1258–1260.
16. Couffinhal T., Kearney M., Witzenschlager B. et al. VEGF/VPF in normal and atherosclerotic human arteries // Amer. J. Pathol. – 1997. – Vol. 150. – P. 1673–1685.
17. Dole V.S., Bergmeier W., Patten I.S. et al. PSGL-1 regulates platelet P-selectin-mediated endothelial activation and shedding of P-selectin from activated platelets // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 98. – P. 806–812.
18. van Eck M., Herijgers N., Vidgeon-Hart M. et al. Accelerated atherosclerosis in C57BL/6 mice transplanted with ApoE-deficient bone marrow // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 150. – P. 71–80.
19. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness / F. Ribeiro et al. // Rev Port Cardiol. – 2009. – Vol. 28 (10). – P. 1121–1151.
20. Fasio S., Babaev V.R., Burrell M.E. et al. Physiological expression of macrophage ApoE in the artery wall reduces atherosclerosis in severely hyperlipidemic mice // J. Lipid. Res. – 2002. – Vol. 43. – P. 1602–1609.
21. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocr. Rev. – 1997. – Vol. 18. – P. 4–10.
22. Ferrara N. Molecular and biological properties of VEGF // J. Mol. Med. – 1999. – Vol. 77. – P. 527–543.
23. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. Isolation of tumor factor responsible for angiogenesis // J. Exp. Med. – 1971. – Vol. 133. – P. 275–288.
24. Geiringer E. Intimal vascularization and atherosclerosis // J. Pathol. Bact. – 1951. – Vol. 63. – P. 201–211.
25. Giurgea A.G., Margeta C., Maca T. et al. Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47. – P. 30–36.
26. Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H. et al. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells // Heart vessels. – 2007. – Vol. 22. – P. 123–127.
27. Hedman M., Hartikainen J., Syvanne M. et al. Safety and feasibility of catheter based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT) // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2677–2683.
28. Henry T.D., Annex B.H., McKendall G.R. et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis // Circulation. – Vol. 107. – P. 1359–1365.
29. Hood J.D., Meininger C.J., Ziche M. et al. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – H1054.
30. Hojo Y., Ikeda U., Okada M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 968–973.
31. Inoue M., Itoh H., Tanaka T. et al. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 560–566.
32. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue T. et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1046–1052.
33. Kastrup J., Jorgensen E., Ruck A. et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor – A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris: a randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial // J. Amer. Coll. Card. – 2005. – Vol. 45. – P. 982–988.
34. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 194. – P. 182–188.
35. Kuzuya M., Ramos M.A., Kanda S. et al. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 765–770.
36. Leppanen P., Koota S., Kholova J. et al. Gene transfers of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D have now effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1347–1352.
37. Lieb W., Safa R., Benjamin E.J. et al. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1121–1127.
38. Losordo D.W., Diommeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part 1: angiogenic cytokines // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2487–2491.
39. Masuda Y., Shimizu A., Mori T. et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 159. – P. 599–608.
40. Moreira IS, Fernandes PA, Ramos MJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition-a critical review. Anticancer Agents Med Chem. – 2007 Mar;7(2):223–45.
41. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 14. – P. 2032–2038.
42. Morsi W.G., Shaker O.G., Ismail E.F. et al. HO-1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis // Clin. Biochem. – 2006. – Vol. 39. – P. 1057–1062.
43. Moulton K.S., Vakili K., Zurakowski D. et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 4736–4731.
44. Namiki A., Brogi E., Kearney M. et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 31189–31905.
45. Osamu I., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2019–2025.
46. Paleolog E.M. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target // Angiogenesis. – 1998. – Vol. 2. – P. 295–307.
47. Sonveaux P., Martinive P., De Wever J. et al. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor – induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 154–161.
48. Roy H., Bhardwaj Sh., Babu M. et al. VEGF-A, VEGF-D, VEGF R1, VEGF R2, NF-κB and RAGE in atherosclerotic lesions of diabetic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // FASEB J. – 2006. – Vol. 20. – P. 2159–2161.
49. Rutanen J., Leppanen P., Tuomisto T.T. et al. VEGF-D expression in human atherosclerotic lesions // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59. – P. 971–979.
50. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis // Angiogenesis. – 2006. – Vol. 9. – P. 225–230.
51. Stannard A.K., Khurana R., Evans I.M. et al. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF-α // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 494–502.
52. Tammela T., Zarkada G., Wallgard E, Murtomaki A, Suchting S, Wirzenius M, Waltari M, Hellström M, Schomber T, Peltonen R, Freitas C, Duarte A, Isoniemi H, Laakkonen P, Christofori G, Ylä-Herttuala S, Shibuya M, Pytowski B, Eichmann A, Betsholtz C, Alitalo K. Blocking VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation. Nature. 2008 Jul 31;454(7204):656–60.
53. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1248–1250.
54. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 1512–1520.
55. Walshe T.E., Dole V.S., Maharaj A. et al. Inhibition of VEGF or TGF signaling activates endothelium and increases leucocyte rolling // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. – Vol. 29. – P. 1185–1192.
56. Wassmann S., Werner T., Nickenig G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells // Circ. Res. – 2006. 13. – Vol. 99(8). – P. 74–83.
57. Weel V., Vries M., Voshol P.J. et al. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1811–1820.
58. Yla-Herttuala S., Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 694–701.
59. Zheng W., Seftor E.A., Meininger C.J. et al. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGFβ // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 909–917.

Статья поступила в редакцию 08.10.2013