

Г. І. КРАМАР¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5569-3965>), канд. фарм. наук, доцент,
О. В. МАКАРЕНКО² (<https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>), д-р мед. наук, проф.,
О. І. АЛЬЧУК¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0998-6182>), канд мед. наук, доцент

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ВЕНОТОНІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: венотоніки, флеботоніки, варикозна хвороба нижніх кінцівок, асортимент, рослинні препарати

АНОТАЦІЯ

Стрімка урбанізація, механізація та автоматизація трудової діяльності і повсякденного життя останніх десятиліть веде до поширення гіподинамії і, як наслідок, до розвитку веноспецифічних синдромів у молодшого контингенту населення планети. Фармакологічна дія флеботоніків націлена на нормалізацію проникності судинної стінки, поліпшення реологічних властивостей крові та усунення ранніх симптомів варикозної хвороби.

Метою дослідження було вивчення асортименту лікарських засобів та суплементів, що використовують для симптоматичного лікування венолімфатичної недостатності, на ринку України.

Вивчення асортименту лікарських засобів для симптоматичного лікування венолімфатичної недостатності в Україні здійснювали за допомогою контент-аналізу Державного реєстру лікарських засобів України. Для дослідження набору лікарських засобів та дієтичних добавок з венотонічною дією було використано таку схему: аналіз препаратів за АТХ-класифікацією, лікарською формою, складом, країною та фірмою-виробником. Основні методи дослідження – маркетинговий, статистичний та графічний.

Результати аналізу АТХ-групи C05 «Ангіопротектори» свідчать, що на фармацевтичному ринку України зареєстровано 35 препаратів різних форм випуску з восьми країн світу, що виявляють венотонічну дію. Найбільшу кількість торгових назв зареєстровано в групі біофлаваноїдів, зокрема Троксерутин C05C A04 (22,85%), Діосмін, комбінації C05C A53 (17,14%), Есцин, комбінації C05C X51 (17,14%). Окремо можна виділити групу Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування C05B A03 (60%), що також використовують у комплексному лікуванні варикозного розширення вен. На вітчизняному ринку частка флеботоніків українського виробництва переважає (51,42%), вони представлені таблетками та м'якими лікарськими формами по 22,85%, капсулами та оральними краплями по 2,85%. Препарати німецького виробництва представлені оральними краплями (8,57%), таблетками та капсулами по 2,85%, препарати Болгарії – засобами для місцевого застосування, зокрема гелями (8,57%), та таблетками, препарати Франції лише капсулами (8,57%). Фармацевтичний ринок України налічує близько 26 суплементів, що представлені флавоноїдними фракціями діосміну та гесперидину (39,8%), діосміну (7,14%), комбіновані добавки містять рослинні екстракти, кверцетин, аскорбінову кислоту, гепарин натрію, троксерутин, рутин, у вигляді таблеток та капсул українського виробництва та іноземного виробництва.

H. I. KRAMAR ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5569-3965>),

O.V. MAKARENKO ² (<https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>),

O. I. ALCHUK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0998-6182>)

¹ *National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya*

² *Dnipro State Medical University, Dnipro*

ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF VENOTONIC MEDICINES IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: venotonics, phlebotonics, varicose veins of the lower limbs, assortment, herbal preparations

ABSTRACT

Rapid urbanization, mechanization and automation of labor activity and everyday life in recent decades has led to the spread of physical inactivity and, as a result, to the development of venous syndromes in the younger population of the world. The pharmacological effect of phlebotonics is aimed at normalizing vascular wall permeability, improving the rheological properties of blood and eliminating early symptoms of varicose veins.

The purpose of the study was to examine the range of medicines and supplements used for the symptomatic treatment of veno-lymphatic insufficiency in the Ukrainian market.

The study of the range of medicines for the symptomatic treatment of veno-lymphatic insufficiency in Ukraine was carried out using a content analysis of the State Register of Drugs. The following scheme was used to study the set of drugs and dietary supplements with venotonic effect: analysis of drugs by ATX classification, dosage form, composition, country and manufacturer. The main research methods used were marketing, statistical and graphical.

The results of the analysis of ATC-group C05 «Angioprotectors» showed that 35 drugs of various dosage forms from eight countries with venotonic effect were registered in the pharmaceutical market of Ukraine. The largest number of trade names is registered in the group of bioflavonoids, in particular Troxerutin C05C A04 (22.85%), Diosmin, combinations C05C A53 (17.14%), Escin, combinations C05C X51 (17.14%). The group Heparin or heparinoids for topical use C05B A03 (60%) can be separately distinguished, which are also used in the complex treatment of varicose veins. In the domestic market, the share of Ukrainian-made phlebotonics prevails (51.42%), represented by tablets and soft dosage forms (22.85%), capsules and oral drops (2.85%). German-made drugs are represented by oral drops (8.57%), tablets and capsules (2.85% each), Bulgarian drugs are topical products, including gels (8.57%) and tablets, and French drugs are represented by capsules only (8.57%). The pharmaceutical market of Ukraine has about 26. The supplements are represented by flavonoid fractions of diosmin and hesperidin (39.8%), diosmin (7.14%), combined supplements containing plant extracts, quercetin, ascorbic acid, sodium heparin, troxerutin, rutin, in the form of tablets and capsules of Ukrainian and foreign production.

Вступ

Гіподинамія та тривале перебування в сидячому положенні, підвищення маси тіла сприяє розвитку веноспецифічних синдромів. Контингент хворих на хронічні хвороби вен нижніх кінцівок постійно омолоджується та сягає 40–50% осіб працездатного віку, що дає змогу говорити про цю патологію як про вкрай важливу медико-соціальну проблему. Хронічні захворювання вен спричиняють значний дискомфорт та порушують соціальну активність пацієнтів. Через такі симптоми як біль та набряки, естетичний дефект (у разі варикозного розширення вен нижніх кінцівок), значно знижується якість життя людини, а неправильне або відстрочене лікування нерідко стає причиною тимчасової чи навіть постійної втрати працездатності [1, 2].

Залежно від тяжкості захворювання, варикозну хворобу можна лікувати за допомогою компресійних панчіх, пероральних та місцевих препаратів, лазерної терапії, склеротерапії або хірургічного втручання [3, 4].

Раннім симптомом варикозної хвороби, що часто залишається без уваги пацієнтів і в подальшому призводить до ускладнень захворювання, є порушення мікроциркуляції. До основних методів лікування варикозної хвороби на перших стадіях належить застосування лікарських препаратів, що проявляють капіляростабілізуючі властивості [5, 6, 7].

Фармакологічне лікування, що застосовують на всіх стадіях протікання хронічних венозних захворювань, згідно з клінічними протоколами передбачає використання флеботропних або венотропних лікарських засобів (ЛЗ) [7]. Вказані препарати належать до гетерогенної групи біологічно активних речовин, одержаних із рослинної сировини або шляхом хімічного синтезу, що проявляють венотонізуючий та венопротекторний, ангіопротекторний ефекти. Ці ЛЗ мають властивість підвищувати венозний тонус, зменшувати чи запобігати ушкодженню вен; зменшувати проникність венул та запобігати розвитку набряку і запалення; зменшувати порушення мікроциркуляції та запобігати подальшому пошкодженню тканин. Також, у разі місцевого застосування вони можуть здійснювати антитромботичну, антиексудативну та помірну протизапальну дію [8].

На сучасному фармацевтичному ринку важливо окремо виділяти ЛЗ та дієтичні добавки (так звані суплементи) із вказаними ефектами. Адже венотонічні ЛЗ підлягають процедурі державної реєстрації, яку здійснюють відповідно до визначеного законодавства, що передбачає доведення клінічної ефективності, безпеки та стандартів. Водночас суплементам задля одержання дозволу на реалізацію достатньо наявності технічних умов, в яких зазначається інформація від виробника про призначення, склад, відсутність екологічних забруднювачів та відповідне маркування. Незважаючи на те, що дієтичні добавки не можуть використовуватися з терапевтичною метою (адже вони є харчовими продуктами, концентрованим джерелом поживних речовин), на сьогодні вони мають місце в листках призначення лікаря, а також широко застосовуються пацієнтами у разі самолікування захворювань венозної системи нижніх кінцівок. Підтвердженням цього є дані аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer» компанії «Proxima Research» [9]. Зокрема, у першому кварталі 2024 р. спостерігалось збільшення обсягів аптечного продажу дієтичних добавок, у цій категорії товарів також є засоби, що містять біологічно активні речовини з венотонізуючими властивостями [10, 11]. Досліджуючи фармацевтичний ринок України на предмет лікарських засобів з венотонічною дією, внесених в Державний реєстр ЛЗ України, було здійснено аналіз дієтичних добавок з подібною дією.

Мета роботи – дослідження асортименту лікарських засобів та суплементів, що використовують для симптоматичного лікування венолімфатичної недостатності, на ринку України.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз асортименту ЛЗ для симптоматичного лікування венолімфатичної недостатності в Україні здійснювали з використанням контент-аналізу Державного реєстру ЛЗ України [12]. Для досліджень асортименту ЛЗ та дієтичних добавок із венотонічною дією було використано таку схему: аналіз препаратів за АТХ-класифікацією [13], лікарською формою (ЛФ), складом, країною та фірмою-виробником. Основні методи дослідження – маркетинговий, статистичний та графічний.

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України станом на 1 грудня 2024 року венотонічі ЛЗ представлені 35 препаратами, зареєстрованими в Державному реєстрі ЛЗ України, різних форм випуску з восьми країн світу, 100% зареєстрованих препаратів безрецептурного відпуску.

Відповідно до АТХ-класифікації зазначені ЛЗ належать до розділу ангіопротекторів (код C05) до групи капіляростабілізуючих засобів (C05C), зокрема це група Біофлаваноїди (C05C A01) та інші капіляростабілізуючі засоби (C05C X). Серед препаратів переважають ЛЗ, що належать до групи Троксерутин C05C A04 (22,85%), Діосмін, комбінації C05C A53 (17,14%), Есцин, комбінації C05C X51 (17,14%) (табл. 1). Окремо можна виділити групу Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування C05B A03 (60%), що також використовують в комплексному лікуванні варикозного розширення вен (табл. 2).

Таблиця 1

Аналіз асортименту лікарських засобів венотоніків на фармацевтичному ринку України за АТХ-групами

Код АТХ	Фармакотерапевтична група	Торгова назва	Кількість ЛЗ	
			абс.	частка, %
C05C A01	Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлаваноїди. Рутозид	Венорутинол	2	5,71
C05C A03	Ангіопротектори. Біофлаваноїди. Капіляростабілізуючі засоби. Діосмін	Вазокет, Флебавен Флебодіа	3	8,57
C05C A04	Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлаваноїди. Троксерутин	Троксевазин Троксегель Троксерутин Троксерутин-Дарниця Флеботон	8	22,85
C05C A05	Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлаваноїди. Гідросмін	Веносміл	1	2,85
C05C A51	Капіляростабілізуючі засоби. Біофлаваноїди. Рутозид, комбінації	Аскорутин Індовенол гель	2	5,71
C05C A53	Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлаваноїди. Діосмін, комбінації	Авеню Венорм Веносмін Детралекс Діофлан Нормовен	6	17,14
C05C A54	Вазопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлаваноїди. Комбінації троксерутину	Гінкор Форт Індовазин-Тева Карбарутин Троксевенол	4	11,42
C05C X03	Інші капіляростабілізуючі засоби. Насіння кінського каштану	Веноплант	1	2,85
C05C X51	Есцин, комбінації	Ескувен Ескувіт Ескузан Лонг Ескузан	6	17,14
C05C X10	Різні препарати	Антитромб Ескулюс Композитум	2	5,71
Всього			35	100

Розподіл лікарських засобів гепарину для місцевого застосування за АТХ-групами

Код АТХ	Фармакотерапевтична група	Торгова назва	Кількість ЛЗ	
			абс.	частка, %
C05B A03	Засоби, що застосовують за варикозного розширення вен. Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування	Гепатромбін Гель гепариновий Гепарин-Дарниця Діюфлан Ліотон Ліотромб	6	60,0
C05B A04	Засоби, що застосовують за варикозного розширення вен. Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування. Пентозану полісульфат натрієвої солі	Тромбоцид	1	10,0
C05B A53	Засоби, що застосовують за варикозного розширення вен. Гепарин, комбінації	Веногепанол Гепаринова мазь Есфатил гель	3	30,0
Всього			10	100

Дослідження асортименту венотропних ЛЗ за формою випуску свідчить, що він більшою мірою представлений препаратами для перорального застосування, серед яких переважають таблетки – 37,14%, а також засобами для місцевого застосування (гелі та мазі) – 31,4% (рис. 1). Відповідно ЛЗ гепарину або гепариноїди застосовують місцево, переважно у вигляді гелю (90%) та мазі (10% із їх сумарної кількості).

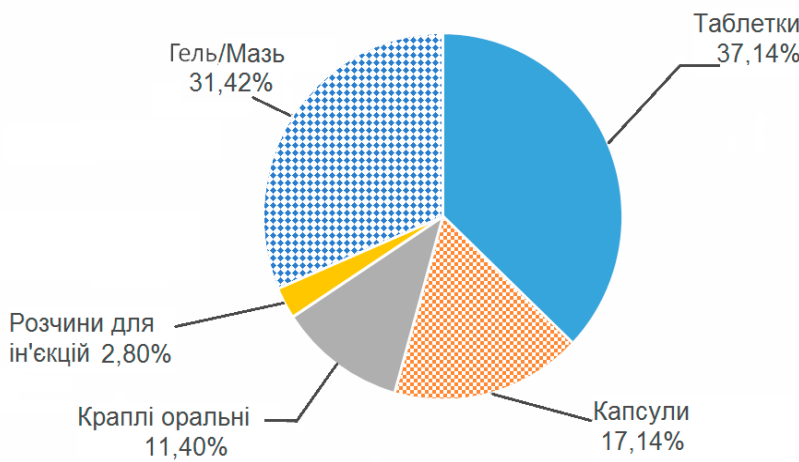


Рис. 1. Розподіл венотропних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, за формою випуску

Аналізуючи частку кожної країни-виробника, представлені на українському фармацевтичному ринку, можемо зазначити, що лікарські препарати вітчизняного виробництва домінують, їх частка становить 51,42%, представлені такими виробниками: ПАТ «НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"», ПАТ

«Київмедпрепарат», ПАТ «Хімфармзавод "Червона зірка"», ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», АТ «Фармак», ТОВ «Тернофарм», ПрАТ «ФІТОФАРМ», ПрАТ «Фармацевтична фабрика "Віола"», ПАТ «Лубнифарм». Препарати Німеччини («Еспарма ГмбХ», «Фарма Вернігероде ГмбХ», «Біологіше Хайльміттель Хеель», «Бене-Арцнайміттель ГмбХ») та Болгарії («Балканфарма-Троян АТ», АТ «Софарма») становлять по 14,28%, препарати Франції («Бофур Іпсен Індустрі», «Лабораторії Серв'є Індастрі», «Фітео Лаборатуар», «Іннотера Шузі») – 11,42%, Іспанії («Фаес Фарма, С.А.»), Туреччини («Мефар Ілач Сан. А.Ш.»), Словенії («КРКА») – по 2,8% (рис. 2). Гепаринові засоби переважно українського виробництва (ТОВ «Фармацевтична фірма "Вертекс"», ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», ПАТ «Київмедпрепарат», «НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"», ПАТ «Лубнифарм», ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"») – 70% на фармацевтичному ринку, також зареєстровано препарати Німеччини («Бене-Арцнайміттель ГмбХ»), Сербії («"ХЕМОФАРМ" АД») та Італії («А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.») – по 10%.

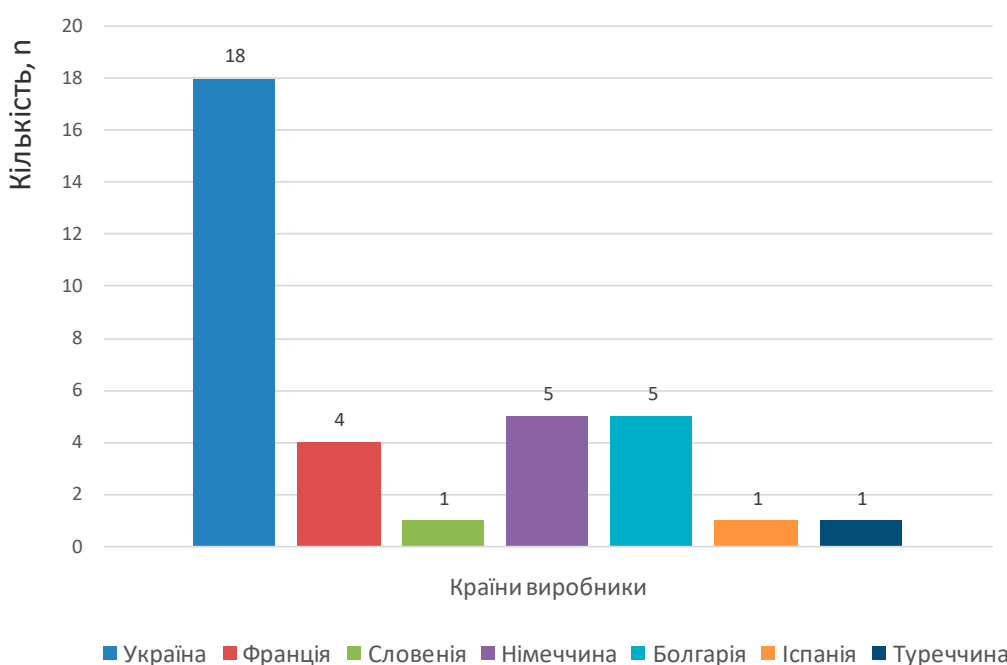


Рис. 2. Розподіл венотропних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, за країнами-виробниками

Результати порівняння асортименту лікарських засобів за формою випуску та країною-виробником дають змогу стверджувати, що на вітчизняному ринку більша частка препаратів українського виробництва це таблетки та м'які лікарські форми – по 22,85%. Препарати німецького виробництва представлені оральними краплями (8,57%), таблетками та капсулами (по 2,85%), препарати Болгарії – засобами для місцевого застосування, зокрема гелями (8,57%), та таблетками, препарати Франції – лише капсулами (8,57%) та таблетками (2,85%), решта країн-виробників представлені однією лікарською формою (рис. 3).

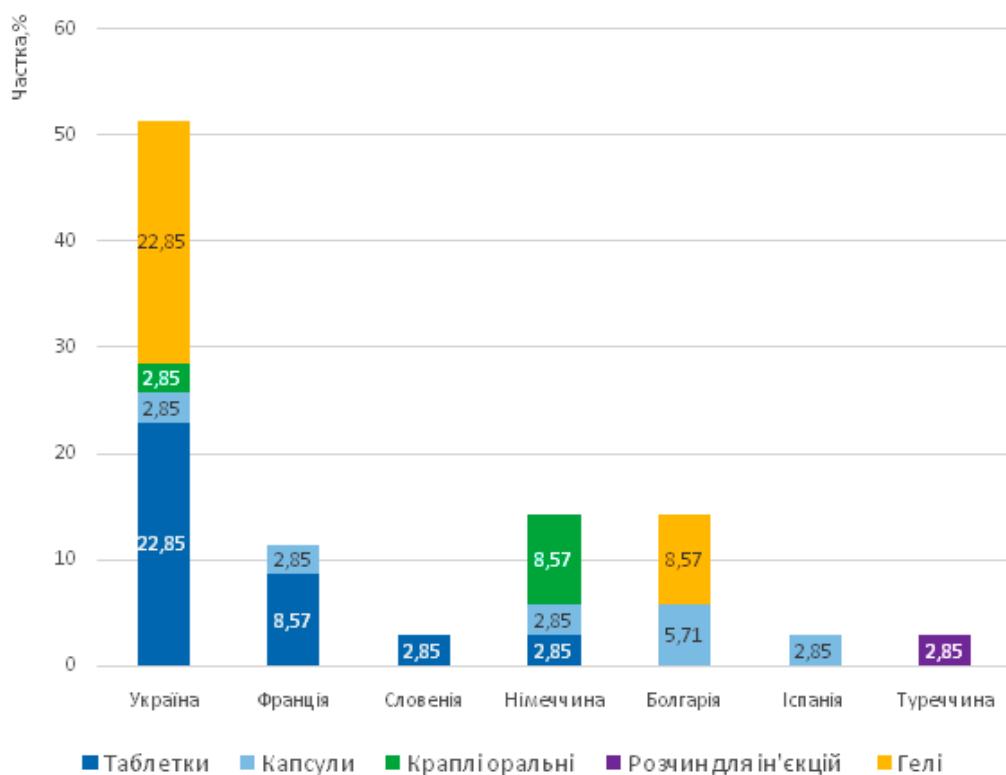


Рис. 3. Структура асортименту венотропних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, за формою випуску та країнами-виробниками

Виходячи з аналізу складу венотропних ЛЗ на ринку України, 33,33% становлять монопрепарати вітчизняного виробництва та 47,06% – іноземного. Більшою мірою представлені комбіновані рослинні препарати на основі біофлаваноїдів, 66,66% українських та 52,94% іноземних виробників (рис. 4).

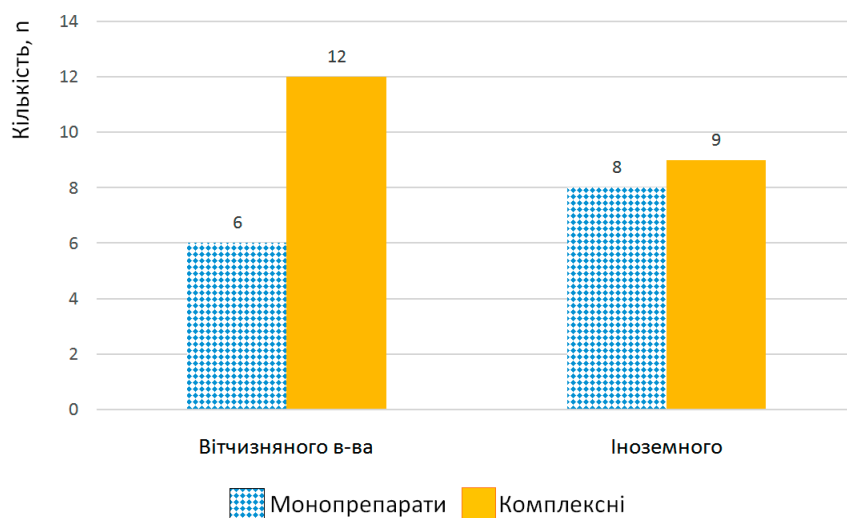


Рис. 4. Асортимент венотропних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, за складом

Однією з діючих речовин, що широко використовують в терапії з групи C05C є діосмін, який є напівсинтетичним флавоноїдом, випускається у вигляді мікронізованої фракції під назвою MPFF, а також комбінується з іншим активним флавоноїдом гесперидином (табл. 3). Діосмін характеризується широким спектром дії на судини. Перш за все, він підвищує венозний тонус та поліпшує лімфоток, також зменшує проникність стінок кровоносних судин та поліпшує кровообіг у капілярах, що зумовлює його виражений протинабряковий ефект. Як й інші флавоноїди, діосмін, має протизапальні та антиоксидантні властивості, а також впливає на еластичність судин. Окрім того, він пригнічує адгезію лейкоцитів, активацію та агрегацію тромбоцитів та систему комплементу. Відомо, що діосмін знижує активність циклооксигенази-1 [8, 14, 15, 16]. У комбінованих препаратах групи C05C A03 діосмін комбінують із гесперидином. Гесперидин – це природний флавоноїд, який у високих концентраціях міститься в цитрусових. Має протизапальні, антиоксидантні та антимікробні властивості. Протизапальна дія гесперидину пов'язана з інгібуванням сигнального шляху p38 MAPK, що дає змогу значно знизити експресію прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6, IL-8, IL-18 та TNF- α , як у культивованих макрофагах, так і у мишей. Нещодавно було показано, що гесперидин може інгібувати фактори транскрипції та контролювати регуляторні ферменти медіаторів запалення, таких як ядерний фактор каппа В (NF- κ B), iNOS та ЦОГ-2. Окрім того, гесперидин поліпшує антиоксидантний захист клітин шляхом активації сигнального шляху ERK/Nrf2 [17].

Комбінація діосміну та гесперидину є досить ефективною (табл. 3), такі препарати чинять венотонічну та ангіопротекторну дію, зменшують розтяжність вен та веностаз, поліпшують мікроциркуляцію, знижують проникність капілярів та підвищують їх резистентність, а також поліпшують лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік [18].

Наступним флавоноїдом, що належить до групи C05C є рутин, який являє собою природний флавоноїдний глікозид, що також має протизапальні та антиоксидантні властивості та здатен пригнічувати прозапальну сигналізацію VCAM-1, ICAM-1 та Е-селектину. На фармацевтичному ринку більшою мірою представлені похідні рутину – троксерутин та оксерутини (О-(β -гідроксиетил)-рутозиди). Троксерутин – це похідне природного рутину, що міститься в цитрусових, софори японській, каві, чайному листі, зернових культурах та овочах. Він має антиоксидантну, протизапальну, нейропротекторну, нефропротекторну та антидіабетичну властивості. Крім того, троксерутин покращує реологічні властивості крові, пригнічує агрегацію еритроцитів і тромбоцитів, покращує здатність еритроцитів до деформації, а також знижує в'язкість плазми, що важливо для мікроциркуляції, зокрема мікроциркуляції в сітківці. Троксерутин має здатність підвищувати поверхневий натяг стінок венозних судин і, таким чином, регулювати їх проникність [8, 19].

Оксерутини є напівсинтетичними похідними рутину, отримуються з рослини *Sophora japonica* і містять стандартизовану суміш 5% моно-, 34% ди-, 46% три- і 5% О- β -гідроксиетилтетрарутозидів. Оксерутини застосовують у лікуванні хронічних венозних захворювань. Гідроксиетилрутозиди мають сильну спорідненість до венозної стінки та чинять захисну дію на ендотелій судин. Фармакологічні та клінічні до-

слідження свідчать, що оксерутини позитивно впливають на порушення, пов'язані з проникністю капілярів, а також впливають на мембрани еритроцитів, їх деформацію та агрегацію. Крім того, вони інгібують синтез простагландинів та мають протинабрякову дію. Оксерутини також пригнічують залучення та активацію нейтрофілів шляхом стимуляції ендотелію під час стазу крові. Показано, що найважливішим фармакологічним ефектом оксерутинів є пригнічення проникності мікросудин і зменшення набряку [20, 21, 22].

Препарати групи C05C X03 та C05C X51, діючою речовиною яких є сухий екстракт насіння кінського каштана, що містять есцин, теж виявили високу ефективність. Есцин є сумішшю двох тритерпенових сапонінів, α та β ізомерів. Активним ізомером є форма β . Есцин має протинабрякову, протизапальну та венотонічну дію, що може бути пов'язано зі зменшенням судинної проникності (ущільнює та зміцнює стінки капілярів) та пригніченням негативних наслідків гіпоксії (запобігає порушенню нормальної експресії та розподілу молекули адгезії тромбоцитів до ендотеліальних клітин-1 за гіпоксії). Також доведено, що есцин індукуює iNOS, що підвищує проникність ендотеліальних клітин для іонів кальцію. Крім того, він індукуює вивільнення простагландину F2 α , що може допомогти пояснити його вплив на судинну проникність. Есцин ефективний за судинної недостатності, оскільки крім протинабрякової та судинно-протекторної дії він також має сечогінні властивості. Крім того, екстракти кінського каштана містять флавонольні глікозиди, моно-, ди- та трицукрові похідні кверцетину та кемпферолу, лейкоантоціани та проціанідини, а також дубильні речовини. Есцин для внутрішнього та зовнішнього застосування довів свою ефективність у лікуванні хронічної венозної недостатності [23, 24].

Ще одним сухим екстрактом, що входить до комбінованих препаратів (Гінкор Форт) є екстракт гінкго білоба. Цей екстракт має протизапальні, антиоксидантні та веноактивні властивості. Він містить флавоноїдні глікозиди, терпени, лактони, проантоціанідини, карбонові кислоти та високомолекулярні сполуки, а також стерини, каротиноїди, поліпrenoли, довголанцюгові вуглеводні [25]. Цікавими сполуками є дитерпени з каркасним скелетом, такі як гінкголіди А, В, С, J і М, а також секвітерпеноїди (білобалиди). Гінкголід В є найпотужнішим антагоністом фактора активації тромбоцитів (ФАТ) і внутрішньоклітинним медіатором, що бере участь у процесі агрегації тромбоцитів і запальних реакціях. Гінкголіди А і В мають антиоксидантні властивості, пригнічують утворення АФК та індукують підвищення активності СОД [21].

У венотонічних препаратах для зовнішнього застосування використовують комбінації з індометацином (Індовенол гель, Троксевенол) (таб. 3). Цей нестероїдний протизапальний засіб для місцевого застосування виявляє протизапальну, анагетичну, антиагрегаційну дію. Також в комбінованих препаратах трапляється карбазохром (Карбарутин), який являє собою продукт окиснення адреналіну без симпатоміметичної активності через відсутність вторинної аміно- та о-дифенольної груп. Карбазохром чинить локальну судинозвужувальну та тонізуючу дії на дрібні судини, що призводить до зменшення тривалості кровотечі, а також впливає на проникність і міцність капілярів.

Аналіз складу діючих речовин асортименту венотропних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні

Торгова назва	Діючі речовини
Венорутинол	Венорутинол (О-(β-гідроксиетил)-рутозиди)
Вазокет	Діосмін
Флебавен	
Флебодіа	
Троксєвазин	Троксерутин
Троксєгель	
Троксерутин	
Троксерутин-Дарниця	
Флеботон	
Веносміл	Гідросмін
Аскорутин	Аскорбінова кислота (вітамін С), рутозид
Індовенол гель	Венорутинол, індометацин
Авеню	Діосмін, гесперидин
Венорм	Діосмін, гесперидин
Веносмін	
Детралекс	
Діюфлан	
Нормовен	
Гінкор Форт	Гінкго білоба сухий екстракт, гептамінолу гідрохлорид, троксерутин
Індовазин-Тева	Індометацин, троксерутин
Карбарутин	Троксерутин, карбазохром
Троксєвенол	Троксерутин, індометацин
Ескувен	β-Есцину аморфного
Ескувіт	Сухий екстракт насіння кінського каштана (есцин)
Веноплант	
Ескузан Лонг	
Ескузан	Сухий екстракт насіння кінського каштана (есцин), тіаміну гідрохлорид
Антитромб	Емоксипін
Ескулюс Композитум	Acidum benzoicum, Aesculus hippocastanum, Apis mellifica, Arnica montana, Arteria suis, Baptisia tinctoria, Barium iodatum, Colchicum autumnale, Cuprum metallicum, Echinacea, Eupatorium cannabinum, Hamamelis virginiana, Nicotiana tabacum, Rhus toxicodendron, Ruta graveolens, Secale cornutum, Solanum dulcamara, Solanum nigrum

Засоби для місцевого застосування, в складі яких основною діючою речовиною є гепарин (антикоагулянт прямої дії) або гепариноїди, проявляють виражену місцеву антитромботичну, протинабрякову та протизапальну дію. Окрім того, ці препарати стимулюють процеси обміну речовин у тканинах, грануляцію та епітелізацію тканин та поліпшують місцевий кровотік. До складу комбінованих засобів гепарину групи C05B A53 можуть входити декспантенол, який відіграє роль у відновленні та регенерації пошкодженої шкіри, бензокаїн як місцевий анестетик та епікурон, що зволожує та відновлює еластичність шкіри.

**Аналіз складу діючих речовин лікарських засобів гепарину або гепариноідів
для місцевого застосування за АТХ-групами**

Торгова назва	Діючі речовини
Гепатромбін	Гепарин натрію
Гель гепариновий	
Гепарин-Дарниця	
Діюфлан	
Ліютон	
Лиотромб	
Тромбоцид	Pentosan polysulfate sodium
Веногепанол	Венорутинол, гепарин натрію, декспантенол
Гепаринова мазь	Гепарин натрію, бензокаїн
Есфатил гель	Есцин, гепарин натрію, епікурон

За результатами виконаного аналізу складу допоміжних речовин в твердих лікарських формах, яких більший відсоток (рис. 1), встановлено, що у виробництві таблеток використовували такі експієнти як повідон, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, тальк, кислота стеаринова, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, макрогол 6000, лактози моногідрат, цукор, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, спирт полівініловий, натрію крохмальгліколят (тип А), кальцію гідрофосфат безводний, амонійно-метакрилатний сополімер (тип В), триетилцитрат, полісорбат 80, повідон (К 25), кросповідон, натрію кроскармелоза, магнію карбонат легкий (табл. 5). До складу покриття таблеток входять: гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, макро голу стеарат 400, Opaglos 6000 (віск пальмовий, віск бджолиний білий, гумілак, етанол безводний), барвник Sepisperse (кошеніль червона А (Е 124), пропіленгліколь, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172)), хіноліновий жовтий (Е 104), жовтий захід FCF (Е 110), титану діоксид (Е 171), желатин, спирт полівініловий, поліетиленгліколь (макрогол), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), поліетиленгліколь 400/600, натрію карбоксиметилцелюлозу, мальтодекстрин, декстрази моногідрат, тартразин (Е 102), індигокармін (Е 132).

До складу капсул входять допоміжні речовини: макрогол 6000, лактози моногідрат, кальцію стеарат; до складу капсул також входять барвник Жовтий захід FCF (Е 110), магнію стеарат, лактози моногідрат, хіноліновий жовтий (Е 104), жовтий захід (Е 110), титану діоксид (Е 171), желатин, кремнію діоксид колоїдний безводний, макрогол, магнію стеарат.

У виробництві гелей та мазей з венотонічною дією використовують такі допоміжні речовини як етанол (96%), гліцерин, динатрію едетат, карбомер (карбопол 980 NF), натрію гідроксид, вода очищена, триетаноламін, динатрієва сіль ЕДТА, бензалконію хлорид, бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат (Е 218), аміаку розчин 15%, натрію гідроксид, поліетиленгліколь (макрогол 400), натрію бензоат (Е 211), спирт ізопропіловий, диметилсульфоксид, олія рицинова, емульгатор № 1, бронеїтрол (табл. 5).

**Склад допоміжних речовин венотропних лікарських засобів,
зареєстрованих в Україні**

Торгова назва, форма випуску	Допоміжні речовини
Венорутинол, гель	Етанол (96%), гліцерин, динатрію едетат, карбомер (карбопол 980 NF), натрію гідроксид, вода очищена
Венорутинол, капсули	Макрогол 6000, лактози моногідрат, кальцію стеарат; жовтий захід FCF (E 110).
Вазокет, таблетки	Повідон, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат
Флебавен, таблетки	Полівініловий спирт, натрію кроскармелоза, магнію стеарат
Флебодія, таблетки п/полон. обол.	Целюлоза мікрокристалічна, тальк, кислота стеаринова, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, оболонка (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, макроголу стеарат 400), Oparlos 6000 (віск пальмовий, віск бджолиний білий, гумілак, етанол безводний), барвник Sepisperse (кошеніль червона А (E 124), пропіленгліколь, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172))
Троксезазин, капсули	Магнію стеарат, лактози моногідрат; хіноліновий жовтий (E 104), жовтий захід (E 110), титану діоксид (E 171), желатин
Троксезазин, гель	Карбомер, триетаноламін, динатрієва сіль ЕДТА, бензалконію хлорид, вода очищена
Троксегель, гель	Карбомер 934 Р (карбопол 934 Р), трометамін (трометамол), динатрію едетат (трилон Б), бензалконію хлорид, вода очищена.
Троксерутин, таблетки	Макрогол 6000, лактози моногідрат, магнію стеарат; оболонка капсули: хіноліновий жовтий (E 104), жовтий захід FCF (E 110), титану діоксид (E 171), желатин.
Троксерутин, гель	Метилпарагідроксibenзоат (E 218), карбомер, аміаку розчин 15%, динатрію едетат, вода очищена
Троксерутин-Дарниця, гель	Метилпарагідроксibenзоат (E 218), пропіленгліколь, карбомер 980, трометамол, динатрію едетат, вода очищена.
Флеботон, капсули	Лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, макрогол, магнію стеарат, тверда желатинова капсула (желатин, хіноліновий жовтий (E 104), жовтий захід FCF (E 110), титану діоксид (E 171))
Флеботон, гель	Карбомери, динатрію едетат, бензалконію хлорид, натрію гідроксид, вода очищена
Веносміл, капсули	Желатин, еритрозин (E 127), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид
Аскорутин, таблетки	Цукор, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, тальк
Індовенол, гель	Етанол 96%, пропіленгліколь, диметилсульфоксид, карбомер, поліетиленгліколь 400
Авеню, таблетки п/полон. обол.	Спирт полівініловий, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), тальк, магнію стеарат, Opardu II 85F34486 Pink (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь (макрогол), тальк, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172))
Венорм, таблетки п/полон. обол.	Целюлоза мікрокристалічна, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, плівкове покриття «Wincoat WT-AQ-01121 Yellow» (гіпромелоза, поліетиленгліколь 400, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 6000, заліза оксид жовтий (E 172))
Веносмін, таблетки п/полон. обол.	Целюлоза мікрокристалічна, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат; склад оболонки: Opardu II рожевий (титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), поліетиленгліколь (макрогол) 4000, полівініловий спирт)

Торгова назва, форма випуску	Допоміжні речовини
Детралекс, таблетки п/полон. обол.	Желатин, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), тальк, вода очищена
Діофлан, таблетки п/полон. обол.	Целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); гіпромелоза; тальк; натрію лаурилсульфат; магнію стеарат; суміш для покриття «Opaglos 2 Orange» № 97A23967 містить: натрію карбоксиметилцелюлозу, мальтодекстрин, декстрази моногідрат, титану діоксид (Е 171), кислоту стеаринову очищену, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), жовтий захід FCF (Е 110)
Нормовен, таблетки п/полон. обол.	Натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілметилцелюлоза, циклодекстрин, магнію стеарат
Гінкор Форт, капсули	Кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; склад капсули: заліза оксид жовтий (Е 172), індиготин (Е 132), титану діоксид (Е 171), желатин
Індовазин-Тева, гель	Карбомери, динатрію едетат, поліетиленгліколь (макрогол 400), натрію бензоат (Е 211), спирт ізопропіловий, диметилсульфоксид, ароматизатор Fresco BM & GD R.08.0932.1, вода очищена
Карбарутин, р-н для ін'єкцій	Натрію хлорид; натрію гідроксид або кислота хлористоводнева розведена; вода для ін'єкцій
Троксевазол, гель	Пропіленгліколь, етанол 96%, макрогол 400, карбомер 934, метилпарагідроксибензоат (Е 218)
Веноплант, таблетки з відстроч. вивіл.	Кальцію гідрофосфат безводний, кремнію діоксид колоїдний безводний, амонійно-метакрилатний сополімер (тип А), амонійно-метакрилатний сополімер (тип В), триетилцитрат, полісорбат 80, повідон (К 25), кросповідон, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 4000, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), протипінна емульсія SE 2, тальк, сахарин натрію, ванілін
Ескувен, гель	Карбомер, пропіленгліколь, триетаноламін, метилпарабен (Е 218), етанол 96%, вода очищена
Ескувіт, таблетки п/полон. обол.	Лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; магнію карбонат легкий; крохмаль картопляний; кальцію стеарат; суміш для покриття «Opadry II Green» 33G21239 (містить: триацетин; гіпромелозу; лактозу, моногідрат; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь 3000 (макрогол); тартазин (Е 102); індигокармін (Е 132))
Ескувіт, краплі оральні	Етанол 96%, вода очищена
Ескузан Лонг, капсули прол./д	Декстрин, коповідон, тальк, амонію метакрилат сополімер (тип А), амонію метакрилат сополімер (тип В), триетилцитрат
Ескузан Краплі, краплі оральні	Етанол 96%, вода очищена, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний
Антитромб, мазь	Олія рицинова, пропіленгліколь, емульгатор № 1, бронітрол, вода очищена
Ескулюс Композитум, краплі оральні	Етанол 96%, вода очищена

На фармацевтичному ринку України станом на 1 грудня 2024 р. перелік дієтичних добавок (ДД), що використовують як додаткове джерело флаваноїдів та інших біологічно активних речовин у разі лікування хвороб вен нижніх кінцівок, налічує близько 26 препаратів.

Відповідно до АТХ-класифікації зазначені ДД належать до групи 6.3 Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації периферичного кровообігу, в тому числі венозного.

**Аналіз діючих речовин дієтичних добавок, що сприяють нормалізації
венозного кровообігу**

Торгова назва, форма випуску	Діючі речовини
Жувамін легкі ноги, таблетки	Екстракт смородини чорної, екстракт червоної лози
Пентавен фаст, таблетки	Пентавен фаст, бромелін
Вітаджен № 57 Підтримка вен та капілярів, капсули	Діосмін, аскорбінова кислота (вітамін С), екстракт апельсину, екстракт виноградної кісточки
Ангіотрол, капсули	Кверцетин-3-О-рутинозид, сухий екстракт червоного вина, сухий екстракт кінського каштану, астаксантин
Ангітон, капсули	Сухий екстракт кори іглиці колючої, гесперидин метилхалькон, аскорбінова кислота (вітамін С)
Веновітал, капсули	Діосмін, екстракту каштану кінського
Венодіол, таблетки	Діосмін, аскорбінова кислота (вітамін С), гесперидин
Венолія, таблетки	Діосмін, аскорбінова кислота (вітамін С), гесперидин, рутин
Венопрокт, капсули	Троксерутин, екстракт кінського каштану
Рутин, капсули	Аскорбінова кислота (вітамін С), рутин
Стимуловен VitaCore, капсули	Діосмін, гесперидин, екстракт кінського каштану, тіамін (вітамін В ₁)
Флеболекс, капсули	Діосмін, гесперидин, екстракт кінського каштану, тіамін (вітамін В ₁)
Флебосил, таблетки	Діосмін, гесперидин
Флего, суспензія	Гесперидин, діосмін, екстракт центели азіатської, екстракт чорниці
Капіляр, крем-бальзам	Дигідрокверцетин, арабіногалактан
Ліовен, таблетки	Діосмін, гесперидин
Ліовен, гель	Гепарин натрію, екстракт кінського каштану, екстракт арніки, бодяга, олія кипарису
Ліотрокс, капсули	Екстракт кінського каштану, рутин, екстракт гінго білоба
Ліотрокс, таблетки	Діосмін, гесперидин
Рувенор, гель	Екстракт кореня голки колючої
Рувенор, капсули	Сухий екстракт голки шипуватої, сухий екстракт каштану кінського
Грацивен, капсули	Гідросмін, гесперидин, екстракт кінського каштану, екстракт голки шипуватої, екстракт буркуна лікарського, L-аргінін, вітамін С
Діосмін-ВМ, таблетки	Діосмін
Діосмін-Венор, таблетки	Екстракт цедри лимона, діосмін
Канталін Мікро, таблетки	Діосмін, гесперидин
Діосмін Solution Pharm, таблетки	Діосмін, гесперидин
Капілекс, капсули	Кверцетин, аскорбінова кислота (вітамін С), рутин

Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації венозного кровообігу – це здебільшого комбіновані препарати (табл. 6). Флавоноїдні фракції діосміну та гесперидину містяться в 39,8% дієтичних добавках, діосмін як монокомпонент в 7,14%. Такі діючі речовини як кверцетин (7,14%), аскорбінова кислота (25,0%), гепарин натрію (3,57%), троксерутин (3,57%), рутин (14,28%) входять до складу комбінованих препаратів у вигляді таблеток та капсул (рис. 5).

Рослинні екстракти (смородини, виноградної лози, апельсину, виноградної кісточки, сухий екстракт кінського каштану, кори іглиці колючої, центели азіатської, чорниці, екстракт арніки, бодяга, гінго білоба, кореня голки колючої, буркуна лікарського) містяться в 53,57% препаратах (рис. 5).

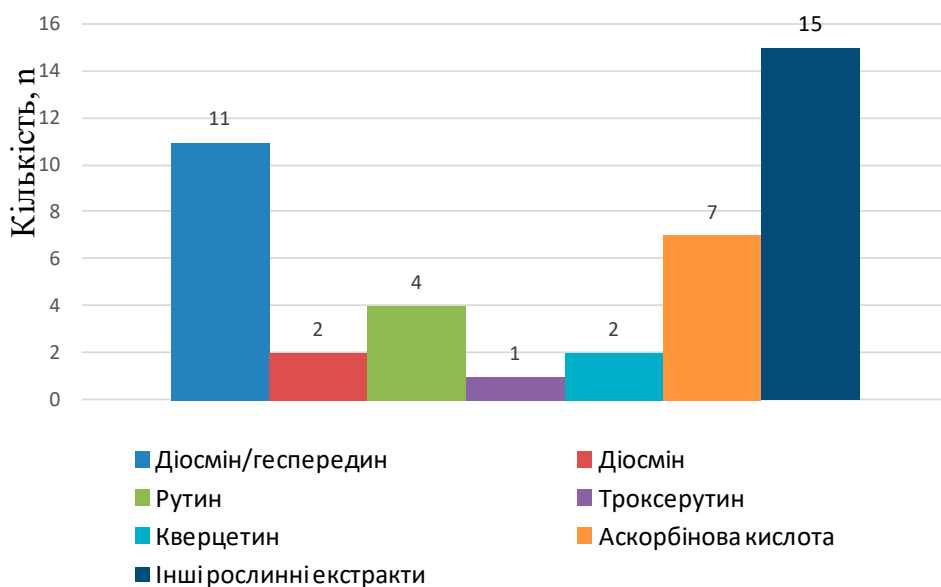


Рис. 5. Аналіз діючих речовин дієтичних добавок, що сприяють нормалізації венозного кровообігу

Результати порівняння асортименту дієтичних добавок за формою випуску та країною-виробником дають змогу стверджувати, що на вітчизняному ринку більша частка добавок українського виробництва це капсули (32,1%) та таблетки (21,4%), лікарські форми для зовнішнього застосування становлять лише 7,1%.

Добавки іноземного виробництва представлені таблетками (17,8%), капсулами (10,7%), рідкими формами для внутрішнього застосування у вигляді суспензії та розчину, м'якими формами по 3,6% (рис. 6).

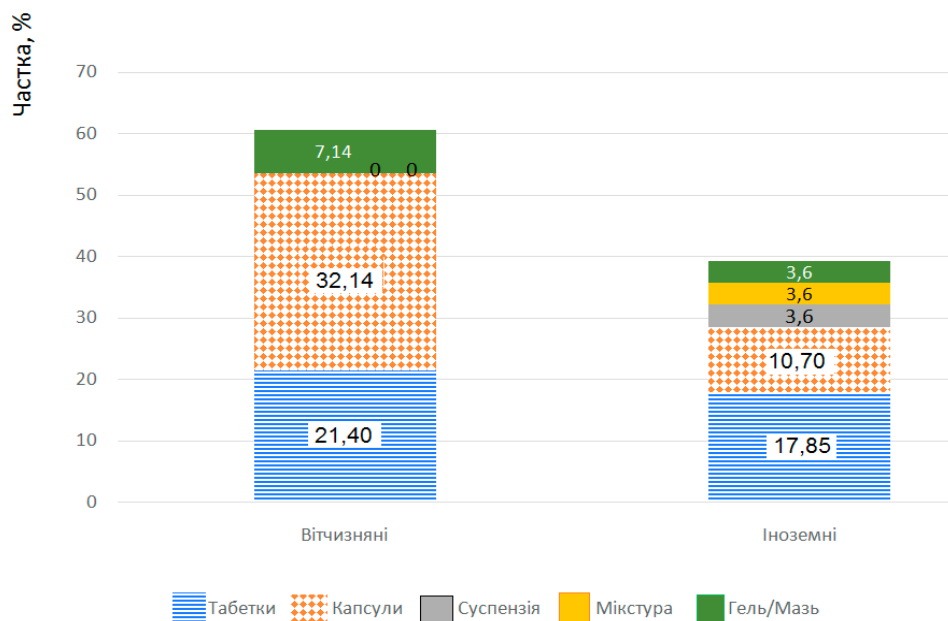


Рис. 6. Структура асортименту дієтичних добавок, що сприяють нормалізації венозного кровообігу, за формою випуску

Венотонічні препарати, що представлені рослинними засобами, які містять флаваноїдні фракції та гепарин або гепариноїди для місцевого застосування, мають низку переваг, виражену фармакологічну активність, мінімальну кількість побічних ефектів. Водночас, більшість зареєстрованих флеботропних препаратів впливають тільки на окремі ланки патогенезу розвитку венозних хвороб та потребують тривалого застосування. Тому залишається актуальним пошук нових препаратів, які здатні корегувати усі ланки патогенезу розвитку венозних порушень. Також виконаний маркетинговий аналіз АТХ-групи C05C Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби та C05B Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування може бути використаний у практичній діяльності аптечних закладів із метою раціонального формування асортименту ЛЗ.

Висновки

1. Проведений аналіз 35 препаратів із венотонічною дією свідчить, що у групі капіляростабілізуючих засобів (C05C), переважають лікарські засоби, що належать до групи біофлаваноїдів, зокрема це Троксерутин C05C A04 (22,85%), Діосмін, комбінації C05C A53 (17,14%), Есцин, комбінації C05C X51 (17,14%). Окремо можна виділити групу Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування C05B A03 (60%), що також використовують у комплексному лікуванні варикозного розширення вен.

2. В асортименті венотоніків переважають форми випуску для місцевого застосування – гелі та мазі (47,06%) та таблетки (37,14%). Лікарські засоби гепарину або гепариноїди зареєстровані у формі гелю (90%) та мазі (10%). Значну частку в асортименті займають препарати українського виробництва – 51,42%, решта венотропних препаратів представлена виробниками Німеччини, Болгарії, Франції, Іспанії, Туреччини, Словенії, Сербії та Італії.

3. У складі дієтичних добавок із венотонічною дією, лідируючі позиції займають рослинні екстракти (смородини, виноградної лози, апельсину, виноградних кісточок, сухий екстракт кінського каштану, кори іглиці колючої, центели азіатської, чорниці, арніки, бодяга, гінкго білоба, кореня голки колючої, буркуна лікарського), що входять до складу 53,57% препаратів. Успішна комбінація біофлаваноїдів діосміну та гесперидину входить до складу 39,8% препаратів. Добавки українського виробництва представлені капсулами (32,1%), таблетками (21,4%), м'якими лікарськими формами (7,1%), іноземного – таблетками (17,85%), капсулами (10,71%).

Список використаної літератури

1. Orhurhu V., Chu R., Xie K. et. al. Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review. *Cardiology and Therapy*. 2021. V. 10 (1). P. 111–140.
2. Głowiczki P., Lawrence P. F., Wasan S. M. et. al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II. *J. Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders*. 2023. 12(1), 101670.
3. Hu H., Wang J., Wu Z. et. al. No Benefit of Wearing Compression Stockings after Endovenous Thermal Ablation of Varicose Veins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Vascular and Endovascular Surgery*. 2021. N 63 (1). P. 103–111.
4. Cuong L. T., Bang H. T., An T. L. et. al. Quality of life of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities before and after endovascular laser ablation: A Prospective Pilot study using the Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire 20 (CIVIQ-20). *Cureus*. 2023. V. 15 (7).

5. Raffetto J. D., Khalil R. A. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel Plus*. 2021. N 5. P. 36.
6. Martinez-Zapata M. J., Vernooij R. W., Simancas-Racines D. et. al. Phlebtonics for venous insufficiency. *Cochrane Library*. 2020. V. 11.
7. Raetz J., Wilson M., Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician*. 2019. N 99. P. 682–688.
8. Gwozdziński L., Bernasinska-Slomczewska J., Hikisz P. et. al. The Effect of Diosmin, Escin, and Bromelain on Human Endothelial Cells Derived from the Umbilical Vein and the Varicose Vein – A Preliminary Study. *Biomedicines*. 2023. N 11 (6). P. 1702.
9. Зупанець І. А., Безугла Н. П., Отріжко І. А., Урсол Г. М. Фітотерапія: лікарські засоби vs БАД. *Укр. мед. часопис*. 2023. № 156 (4).
10. Кірсанов Д. Аптечний продаж за підсумками I півріччя 2024 р. *Щотижневик Аптека*. 2024. № 28/29 (1449/1450).
11. Кірсанов Д. Аптечний продаж за підсумками 9 міс 2024 р. *Щотижневик Аптека*. 2024. № 43 (1464).
12. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
13. Довідник лікарських препаратів Compendium. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
14. Gwozdziński L., Pieniazek A., Gwozdziński K. Factors influencing venous remodeling in the development of varicose veins of the lower limbs. *Int. J. Mol. Sci*. 2024. N 25 (3). P. 1560.
15. Huwait E., Mobashir M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*. 2022. N. 10. P. 1076.
16. Zaragoza C., Álvarez-Mon M. Á., Zaragoza F., Villaescusa L. Flavonoids: Antiplatelet Effect as Inhibitors of COX-1. *Molecules*. 2022. N 27. P. 1146.
17. Hosawi S. Current Update on Role of Hesperidin in Inflammatory Lung Diseases: Chemistry, Pharmacology, and Drug Delivery Approaches. *Life*. 2023. N 13. P. 937.
18. Man M.-Q., Yang B., Elias P. M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Evid. Based Complement. Altern. Med*. 2019. V. 2019. P. 2676307. <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>
19. Ahmadi Z., Mohammadinejad R., Roomiani S. et. al. Biological and Therapeutic Effects of Troxerutin: Molecular Signaling Pathways Come into View. *J. Pharmacopuncture*. 2021. N 24 (1). P. 1–13.
20. Casili G., Lanza M., Campolo M. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vascul. Pharmacol*. 2021. N 137. P. 106825.
21. Nonikashvili Z., Jūratė Gerbutavičienė R. Ginkgo biloba, troxerutin and heptaminol chlorhydrate combined treatment for the management of venous insufficiency and hemorrhoidal crises. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022. N 26. P. 5200–5209. https://doi.org/10.26355/eurrev_202207_29309
22. Yun S. Practical Use of Venoactive Drugs for Chronic Venous Disease in Korea. *Annals Phlebology*. 2022. N 20. P. 1–5.
23. Garg S. S., Gupta J., Sahu D., Liu C.-J. Pharmacological and Therapeutic Applications of Esculetin. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. N 23. P. 12643.
24. Achete de Souza G., de Marqui S. V., Matias J. N. et. al. Effects of Ginkgo biloba on Diseases Related to Oxidative Stress. *Planta Medica*. 2020. N 86. P. 376–386.
25. Zeppilli D., Ribaldo G., Pompermaier N. et. al. Radical Scavenging Potential of Ginkgolides and Bilobalide: Insight from Molecular Modeling. *Antioxidants*. 2023. N 12. P. 525.

References

1. Orhurhu, V., Chu, R., Xie, K. et. al. (2021). Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review. *Cardiology and Therapy*, 10 (1), 111–140.
2. Gloviczki, P., Lawrence, P. F., Wasan, S. M. et. al. (2023). The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II. *J. Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders*, 12 (1), 101670.
3. Hu, H., Wang, J., Wu, Z., Yang, L., Ykui, M. & Jichun, Z. (2021) No Benefit of Wearing Compression Stockings after Endovenous Thermal Ablation of Varicose Veins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Vascular and Endovascular Surgery*, 63 (1), 103–111.
4. Cuong, L. T., Bang, H. T., An, T. L., Nga, L. T. T., & Vy, T. T. (2023) Quality of life of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities before and after endovascular laser ablation: A Prospective Pilot study using the Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire 20 (CIVIQ-20). *Cureus*. 15 (7).

5. Raffetto, J. D., & Khalil, R. A. (2021) Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel Plus*, 5, 36.
6. Martinez-Zapata, M. J., Vernooij, R. W., Simancas-Racines, D., Tuma, S. M. U., Stein, A. T., Carriles, R. M. M. M., Vargas, E., & Cosp, X. B. (2020). Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Library*, 2020, 11.
7. Raetz, J., Wilson, M., Collins, K. (2019). Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician.*, 99, 682–688.
8. Gwozdziński, L., Bernasinska-Slomczewska, J., Hikisz, P., Wiktorowska-Owczarek, A., Kowalczyk, E., & Pieniazek, A. (2023). The Effect of Diosmin, Escin, and Bromelain on Human Endothelial Cells Derived from the Umbilical Vein and the Varicose Vein – A Preliminary Study. *Biomedicines*, 11 (6), 1702.
9. Zupanets, A., Bezugla, N., Otrishko, A. & Ursol, G. (2023). Fitoterapiia: likarski zasoby vs BAD [Phytotherapy: medicines vs dietary supplements]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 156 (4) [in Ukrainian].
10. Kirsanov, D. (2024). Aptechnyi prodazh za pidsumkamy I pivrichchia 2024 r. [Pharmacy sales in the first half of 2024]. *Shchotyzhnevyk Apteka*, 28/29 (1449/1450) [in Ukrainian].
11. Kirsanov, D. (2024). Aptechnyi prodazh za pidsumkamy 9 mis 2024 r. [Pharmacy sales in 9 months of 2024]. *Shchotyzhnevyk Apteka*, 43 (1464) [in Ukrainian].
12. Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. URL: <http://www.drlz.com.ua/> [in Ukrainian].
13. Dovidnyk likarskykh preparativ Compendium [Compendium of medicinal products]. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> [in Ukrainian].
14. Gwozdziński, L., Pieniazek, A., & Gwozdziński, K. (2024) Factors influencing venous remodeling in the development of varicose veins of the lower limbs. *Int. J. Mol. Sci.*, 25 (3), 1560.
15. Huwait, E. & Mobashir, M. (2022). Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*, 10, 1076.
16. Zaragozá, C., Álvarez-Mon, M., Zaragozá, F. & Villaescusa, L. (2022). Flavonoids: Antiplatelet Effect as Inhibitors of COX-1. *Molecules*, 27, 1146.
17. Hosawi, S. (2023). Current Update on Role of Hesperidin in Inflammatory Lung Diseases: Chemistry, Pharmacology, and Drug Delivery Approaches. *Life*, 13, 937.
18. Man, M.-Q., Yang, B., & Elias, P. (2019). Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, 2019, 2676307. <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>
19. Ahmadi, Z., Mohammadinejad, R., Roomiani, S., Afshar, E. G., & Ashrafizadeh, M. (2021). Biological and Therapeutic Effects of Troxerutin: Molecular Signaling Pathways Come into View. *J. Pharmacopuncture*, 24 (1), 1–13.
20. Casili, G., Lanza, M., Campolo, M., Messina, S., Scuderi, S., Ardizzzone, A., Filippone, A., Paterniti, I., Cuzzocrea, S., & Esposito, E. (2020). Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vascul. Pharmacol.*, 137, 106825.
21. Nonikashvili, Z., & Gerbutavičienė, R. J. (2022). Ginkgo biloba, troxerutin and heptaminol chlorhydrate combined treatment for the management of venous insufficiency and hemorrhoidal crises. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 26, 5200–5209. https://doi.org/10.26355/eurrev_202207_29309
22. Yun, S. (2022). Practical use of venoactive drugs for chronic venous disease in Korea. *Annals of Phlebology*, 20 (1), 1–5.
23. Garg, S. S., Gupta, J., Sahu, D., & Liu, C. (2022). Pharmacological and therapeutic applications of esculetin. *Int. J. Mol. Sci.*, 23 (20), 12643
24. De Souza, G. A., De Marqui, S. V., Matias, J. N., Guiguer, E. L., & Barbalho, S. M. (2020). Effects of Ginkgo biloba on Diseases Related to Oxidative Stress. *Planta Medica*, 86 (06), 376–386.
25. Zeppilli, D., Ribaldo, G., Pompermaier, N., Madabeni, A., Bortoli, M., & Orian, L. (2023). Radical Scavenging Potential of Ginkgolides and Bilobalide: Insight from Molecular Modeling. *Antioxidants*, 12 (2), 525.

Надійшла до редакції 14 січня 2025 р.

Прийнято до друку 15 лютого 2025 р.

Електронна адреса для листування з авторами: annachivanna@gmail.com

(Крамар Г. І.)