

Экстракт конского каштана. Update-2022

В.Ю. Богачев✉, Б.В. Болдин, П.Ю. Туркин

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Каштан конский обыкновенный известен как венотонизирующее средство растительного происхождения. Основным его действующим веществом является эсцин. Он обладает противоотечным, противовоспалительным и венотонизирующим свойствами. Лекарственное средство с эсцином применяют при хроническом заболевании вен, геморроидальной болезни и постравматическом отеке. Фармакологические свойства экстракта конского каштана позволяют включать препараты на его основе в программу реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Ключевые слова: аэсцин, эсцин, экстракт конского каштана, COVID-19

Для цитирования: Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Экстракт конского каштана. Update-2022. Consilium Medicum. 2022;24(1):42–48. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201439

REVIEW

Horse Chestnut Extract. Update-2022

Vadim Yu. Bogachev✉, Boris V. Boldin, Pavel Yu. Turkin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Horse chestnut is known as a venotonizing agent of plant origin. The main active ingredient of chestnut common extract is aescin. It has anti-edema, anti-inflammatory and venotonizing properties. The aescin medicinal agent should be used for chronic vein disease, hemorrhoidal disease and post-traumatic edema. The pharmacological properties of chestnut horse extract allow the inclusion of medications based on it in the rehabilitation program of patients who have suffered a new coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: aescin, ascin, horse chestnut extract, COVID-19

For citation: Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu. Horse Chestnut Extract. Update-2022. Consilium Medicum. 2022;24(1):42–48. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201439

Введение

Конский каштан обыкновенный (лат. *Aesculus hippocastanum*) в диком виде произрастает на небольшой территории в горах на Балканах, горных районах Ирана и предгорьях Гималаев. Широко культивируется в зонах умеренного климата во многих районах европейской части России. Название «конский каштан» связывают со схожестью цвета скорлупы плодов с обыкновенным каштаном или формой листовых рубцов, остающихся на побегах после листопада и напоминающих по форме лошадиную подкову.

Еще одна версия происхождения названия говорит о том, что семена растения были использованы в качестве корма для лошадей, а также как средство от лошадиного кашля. С декоративной и экологической целью конский каштан выращивают в парках, садах и вдоль улиц больших городов. В медицинских целях используют наземные части специально высаженных молодых растений и наиболее часто – семена, которые в обиходной речи называют конскими каштанами или просто каштанами. Именно из семян конского каштана (лат. *Semen Hippocastani*) получают водно-спиртовой экстракт, который применяют в различных медицинских целях. В многочисленных сообщениях, датированных началом XVIII в., отмечают жаропонижаю-

щее, противоотечное и противогеморроидальное свойства водно-спиртового экстракта конского каштана [1].

Активные компоненты экстракта семян конского каштана

Основное действующее вещество экстракта конского каштана эсцин, обладающее противоотечными, противовоспалительными и венотонизирующими свойствами, было обнаружено в 1953 г. В 1960 г. Logenz и соавт. провели более детальное исследование компонентов экстракта конского каштана, обнаружив в нем смесь сапогенинов [2], которые были идентифицированы как протоэсцигенин и баррингтогенол. Также была выделена отдельная фракция, получившая название «эсцин», состоящая из двух кристаллизующихся веществ – аэсцина (гемолитический) и просапогенина (негемолитический). Наряду с ними в экстракте семян конского каштана в большом количестве присутствуют другие фармакологически активные вещества, такие как биофлавоноиды (кверцетин, кэмпферол и их дигликозильные производные), антиоксиданты (проантоцианидин A₂), а также кумарины (эскулин, фраксин) [3, 4].

Вместе с тем основные терапевтические эффекты экстракта конского каштана (противоотечный, антиэкссудативный,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Богачев Вадим Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3940-0787

Болдин Борис Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4488-9123

Туркин Павел Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6262-4770

✉ **Vadim Yu. Bogachev** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3940-0787

Boris V. Boldin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-4488-9123

Pavel Yu. Turkin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6262-4770

ангиопротективный) в большей степени обусловлены аэсцином (син. «эсцин»). Аэсцин представляет собой природную смесь тритерпеновых сапонинов и имеет две изоформы (α и β), которые различаются по температуре плавления, углу вращения плоскости поляризации, гемолитическому индексу и растворимости в воде. При этом именно β -аэсцин обладает актуальными фармакологическими свойствами [5]. Необработанный эсцин – это 2,5% водно-спиртовой экстракт из очищенного гомогенизированного концентрата семян конского каштана с последующей очисткой и получением кристаллизованного эсцина [6].

Кристаллизованный эсцин плохо растворим в воде, и потому его биодоступность в желудочно-кишечном тракте крайне низкая. Между тем специальные технологии позволяют модифицировать кристаллизованный эсцин, сделав его более гидрофильным и подходящим для приема *per os* [7, 8]. Следует подчеркнуть, что при пероральном назначении в составе водно-спиртового экстракта эсцин демонстрирует лучшую биодоступность с достижением максимальной концентрации в плазме уже через 4 ч, в то время как для таблетированных форм требуется 12–16 ч. Высокая скорость всасывания в желудочно-кишечном тракте определяется большой площадью контакта со слизистыми оболочками и хорошим проникновением через биологические мембраны водно-спиртового экстракта конского каштана. Активные компоненты последнего начинают поступать в системный кровоток уже в полости рта [9–12].

Фармакология Эскузана

В Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат Эскузан®, включающий в свой состав очищенный водно-спиртовой экстракт семян конского каштана и тиамин гидрохлорид – витамин B_1 .

Очищенный экстракт семян конского каштана содержит смесь фармакологически активных веществ – сапонинов, биофлавоноидов, антиоксидантов и кумаринов. Сапонины, в частности β -аэсцин, обуславливают основной флебопротективный эффект препарата, который потенцируют другие биофлавоноиды – кверцетин, кэмпферол и их производные. В качестве антигипоксанта выступает проантоцианидин A_2 , а кумарины (эскулин, фраксин) оказывают умеренное гипоксагулирующее действие [13, 14].

Еще одним компонентом, входящим в состав Эскузана, является тиамин гидрохлорид (витамин B_1). Суточная потребность взрослого человека в тиамине составляет 1,5–2 мг, но может меняться в зависимости от разных факторов. Следует отметить, что тиамин быстро разрушается при нагревании, поэтому при приготовлении блюд из продуктов, содержащих витамин B_1 , большая часть его полезных свойств теряется. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Витамин B_1 защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, замедляет процессы старения, поддерживает тонус гладких мышц сосудистой стенки и кардиомиоцитов. Дефицит витамина B_1 проявляется повышенной утомляемостью, слабостью и болью в икроножных мышцах, а также склонностью к периферическим отекам [15–17].

Благодаря своему комбинированному составу препарат оказывает комплексное противоотечное, противовоспалительное и флеботонизирующее действие, реализующееся через различные молекулярно-клеточные механизмы, часть из которых уже хорошо изучена. В частности, повышение тонуса и сократительной активности венозной стенки связывают с улучшением избирательной проницаемости медленных кальциевых каналов миоцитов, что в качестве клинического исхода выражается в уменьшении выраженности веноспецифических симптомов и отека [18–20]. Дополнительное противоотечное действие

Эскузана ассоциировано со стабилизацией сосудистой стенки и подавлением эндотелиальной дисфункции. Последняя возникает в результате гипоксии эндотелия на фоне венозного стаза. Гипоксию эндотелия в настоящее время рассматривают в качестве одного из ключевых патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы вообще и хронических заболеваний вен в частности.

Гипоксия венозного эндотелия приводит к ухудшению митохондриального дыхания со снижением продукции аденозинтрифосфата (АТФ) – универсального источника энергии для различных биохимических процессов внутри клетки. Дефицит АТФ переориентирует внутриклеточный метаболизм на гипоксический путь, в результате чего высвобождаются простагландины и тромбоцит-активирующий фактор [21–24].

В ответ на хроническую гипоксию эндотелий экспрессирует молекулы клеточной адгезии, приводящие к активации нейтрофилов и макрофагов, которые становятся дополнительными факторами повреждения стенки венозных капилляров с усилением интерстициального отека. Биологически активные вещества (и прежде всего аэсцин), входящие в состав лекарственного средства, препятствуют развитию внутриклеточной гипоксии, поддерживают физиологические уровни АТФ и фосфолипазы A_2 , ответственной за высвобождение провоспалительных мессенджеров, а также препятствуют активации и адгезии нейтрофилов, защищая стенку венозных капилляров от лейкоцитарной агрессии и нормализуя ее проницаемость [25].

Таким образом, Эскузан оказывает 3 основных фармакологических воздействия: противоотечное, противовоспалительное и вентонизирующее. Все они реализуются через базовый молекулярный механизм, идентифицированный как избирательная проницаемость клеточных мембран, обеспечивающая более высокую чувствительность кальциевых каналов к ионам кальция, что, в свою очередь, приводит к повышению венозного и артериального тонуса. Это сенсibiliзирующее влияние на ионы и другие молекулы способствует усилению сократительной активности венозной стенки и, как следствие, уменьшению отека.

Противоотечный, противовоспалительный и вентонизирующий эффекты экстракта конского каштана

Сосудистое веноспецифическое воспаление может быть представлено в виде каскада патологических реакций, триггером которого выступает критическое снижение содержания АТФ в эндотелиальных клетках. В частности, такой механизм реализуется при флебостазе, вызванном хроническими заболеваниями вен. Снижение энергетического потенциала эндотелиоцитов приводит к росту концентрации внутриклеточного кальция и синтезу медиаторов воспаления, таких как простагландины и тромбоцит-активирующий фактор. Это, в свою очередь, приводит к мобилизации, активации и эндотелиальной адгезии лейкоцитов. Развертывающееся воспаление сосудистой стенки сопровождается синтезом интерлейкинов, гистамина, серотонина и других биологически активных веществ. Гистамин увеличивает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла с развитием отека. Кроме того, провоспалительные цитокины выступают в качестве альгогенов, раздражающих болевые С-ноцицепторы, и вызывают широкий спектр специфических для хронических заболеваний вен (ХЗВ) жалоб, таких как боль, чувство тяжести, ощущение жара и др.

Наряду с этим активируется синтез эластазы и гиалуронидазы – ферментов, разрушающих эндотелий и соединительнотканый матрикс венозной стенки, что усугубляет отек и стимулирует воспаление паравасальных тканей [26].

В многочисленных экспериментальных работах было доказано, что аэсцин подавляет синтез медиаторов воспаления

и сдвигает метаболизм протеогликанов в сторону синтеза, тем самым стабилизируя стенку капилляров, предотвращая экстравазацию жидкой части плазмы и отек [27, 28]. Противоотечный эффект экстракта конского каштана описан во многих рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (РКИ).

О противовоспалительных эффектах экстракта семян конского каштана известно давно. Так, описано успешное применение спиртовой настойки плодов и коры *A. hippocastanum* в качестве антипиретического и анальгетического средства. Аэсцин вызывал инволюцию экспериментальной воспалительной гранулемы и дозозависимо снижал число лейкоцитов в экссудате из трофической язвы, т.е. подавлял клеточную фазу воспаления. Это положение подтверждает ингибирование синтеза провоспалительных медиаторов, ведущих к активации лейкоцитов и их трансэндотелиальной миграции на фоне применения аэсцина [29].

Аэсцин повышает и пролонгирует чувствительность изолированных варикозных вен, а также их сократимость в присутствии норадrenalина. При этом увеличение контрактильной способности венозной стенки на 10–20% наблюдалось при низких концентрациях аэсцина, которых можно легко и безопасно достигнуть при пероральном назначении экстракта семян конского каштана [30].

Безопасность экстракта конского каштана

Метаанализ РКИ продемонстрировал хорошую переносимость пероральных форм экстракта конского каштана с отсутствием тяжелых нежелательных явлений. Частота нежелательных явлений составила 14,4% у пациентов, принимавших препарат, и 12,4% наблюдений в группе плацебо. Как правило, это были гастроинтестинальные расстройства (запоры, диарея, тошнота и рвота), головная боль, головокружение, зуд, повышенная утомляемость.

Опубликованные ранее единичные сообщения о развитии тяжелых токсико-аллергических реакций касались курстарного получения экстракта конского каштана, в состав которого входило токсичное вещество эскулозид.

Длительный прием экстракта конского каштана не оказывает негативных влияний на репродуктивную функцию и фертильность у мужчин и женщин, а также не провоцирует каких-либо неблагоприятных эффектов у потомства [31, 32].

Экстракт конского каштана и хронические заболевания вен

ХЗВ нижних конечностей и вызываемые ими жалобы служат наиболее частым показанием к назначению экстракта конского каштана, эффективность которого базируется на описанных выше венотонизирующем, противовоспалительном, капилляропротективном и противоотечном механизмах действия.

Устранение основных проявлений ХЗВ, таких как чувство тяжести, боль, снижение толерантности к статическим нагрузкам, жар и зуд, судороги, ощущение отека и собственно отек, при использовании экстракта конского каштана было продемонстрировано в 10 плацебо-контролируемых РКИ, включенных в Кокрановский систематический обзор [33].

Дизайн проведенных исследований позволил оценить эффективность экстракта конского каштана по критерию NNT (number needed to treat – показатель, отражающий число пациентов, которых необходимо пролечить для получения положительного результата в одном случае) в отношении наиболее частых жалоб пациентов с ХЗВ. Для болевого синдрома NNT составил 5,1, при кожном зуде – 6,1, а в отношении терапии хронического венозного отека – 4,0 [34]. Иными словами, по показателю NNT экстракт конского каштана входит в пятерку наиболее эффективных флеботропных препаратов.

В сравнительном РКИ по оценке эффективности эсцина, гидроксигилрутозида и микронизированной очищенной флавоноидной фракции – препаратов, наиболее часто используемых при лечении ХЗВ, не было обнаружено существенных терапевтических различий. Во то же время частота нежелательных явлений была несколько ниже у пациентов, получавших экстракт конского каштана [35]. Известны еще 4 сравнительных РКИ по изучению эффективности гидроксигилрутозида в суточной дозе от 500 до 2000 мг и аэсцина (50–75 мг 2 раза в сутки). В обеих группах пациентов были достигнуты хорошие клинические результаты без значимых статистических различий, но при очевидно более высокой безопасности аэсцина [36].

Актуальный регламент назначения экстракта конского каштана был изучен в нескольких клинических исследованиях. Так, использование 40 мг эсцина при трехкратном суточном приеме в течение 21 дня приводило к значимому в сравнении с плацебо улучшению венозного оттока, оцениваемого по результатам фотоплетизмографии. Одновременно с этим уменьшались другие проявления ХЗВ. Двукратный суточный прием 100–150 мг препарата на протяжении 2–8 нед вызывал существенное уменьшение объема голени и выраженности других симптомов ХЗВ при казуистически редкой, не отличающейся от плацебо, частоте нежелательных явлений [37]. В одном РКИ был продемонстрирован выраженный противоотечный эффект экстракта конского каштана, сопоставимый с результатами компрессионной терапии. Этот факт отражен в Кокрановском обзоре и может быть использован у пациентов с хроническим венозным отеком, имеющих противопоказания или отказывающихся от ношения компрессионного трикотажа [38].

ХЗВ по статистике чаще встречаются у женщин, что определяет важность гендерного анализа эффективности флеботропной терапии. К сожалению, исследований с подобным дизайном крайне мало. Так, в двойном слепом РКИ с включением 137 женщин в постменопаузе, предъявлявших жалобы на хронический отек голени, венозный генез которого был подтвержден результатами ультразвукового исследования, было проведено сравнение двух схем применения гидроксигилрутозидов: по 1000 мг/сут весь срок лечения и по 1000 мг/сут в течение 4 нед, а затем – по 500 мг/сут еще 8 нед с приемом аэсцина по 50 мг 2 раза в сутки. Назначение препаратов предшествовало двухнедельный период «отмывки» с приемом плацебо, за которым следовал шестинедельный этап наблюдения без медикаментозного лечения. Динамику отека голени оценивали путем измерения объема вытесненной воды на визитах через 4, 8 и 12 нед на фоне флеботропной терапии, а также через 15 и 18 нед в период наблюдения. При оценке результатов оказалось, что экстракт конского каштана продемонстрировал сопоставимую с гидроксигилрутозидами эффективность. В то же время пациентки, получавшие экстракт конского каштана, отметили лучшую динамику субъективных веноспецифических симптомов и переносимость препарата [39].

В 1996 г. в Германии было проведено большое мультицентровое наблюдательное исследование с участием 800 врачей общей практики, которые оценили влияние экстракта конского каштана на веноспецифические симптомы у 5429 пациентов, страдающих различными формами ХЗВ. Подавляющее большинство пациентов получали препарат в дозе 75 мг 2 раза в сутки на протяжении 4–10 нед. Уменьшение выраженности симптомов ХЗВ было отмечено уже на 1-й неделе, а положительная динамика нарастала весь период терапии. Важно, что комплаентность пациентов достигала 95%, а хорошая или превосходная терапевтическая эффективность экстракта конского каштана была зарегистрирована у 94% больных [40].

Данные, представленные выше, убедительно свидетельствуют о возможности эффективного контроля связанных

с ХЗВ симптомов и отека при помощи приема препаратов, основой которых является экстракт конского каштана, что находит подтверждение в международных и российских клинических рекомендациях по лечению ХЗВ [41–43].

Экстракт конского каштана и геморроидальная болезнь

Геморроидальная болезнь (син. «хронический геморрой») – самое распространенное проктологическое заболевание, связанное с нарушением венозного оттока. При этом арсенал средств для его консервативного лечения относительно невелик. Подавляющее большинство препаратов для консервативного лечения хронического геморроя выпускают в виде суппозитория или ректальных мазей. Вместе с тем пероральный прием экстракта конского каштана демонстрирует высокую эффективность при лечении хронического геморроя. Так, в РКИ на основании клинического и эндоскопического обследования было показано, что прием Эскузана по 40 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес значимо превосходил плацебо в отношении снижения степени выраженности болевого синдрома, уменьшения кровотоковости и перианального отека. Улучшение клинической симптоматики происходило в среднем через 6 дней терапии, а эндоскопические признаки улучшались спустя 2 нед [14, 44–47].

Экстракт конского каштана и посттравматический отек

Посттравматический отек сопровождается самые разнообразные хирургические и ортопедические вмешательства, особенно на нижних конечностях. Традиционно для устранения посттравматического отека используют различные препараты для местного применения. В двух РКИ была оценена клиническая эффективность экстракта конского каштана в дозе 20 мг 3 раза в сутки после герниопластики, менисэктомии и остеосинтеза по поводу перелома костей нижних конечностей. Показано, что экстракт конского каштана оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, значимо более выраженное, чем плацебо [48, 49]. Помимо результатов этих двух РКИ, в литературе представлен обширный опыт применения препаратов конского каштана для профилактики и лечения послеоперационного и посттравматического отека в различных клинических ситуациях [50, 51].

Другие актуальные фармакологические свойства экстракта конского каштана

Водно-спиртовой экстракт конского каштана демонстрирует выраженную антиоксидантную активность, превосходящую другие пероральные формы препарата. В эксперименте было показано, что экстракт конского каштана эффективно ингибирует перекисное окисление липидов и блокирует свободный радикал дифенилпикрилгидразил. Эти свойства экстракта конского каштана могут быть использованы при лечении большой группы заболеваний сердечно-сосудистой системы, где ключевым патогенетическим механизмом выступает оксидативный стресс [52, 53].

Цитотоксическое воздействие водно-спиртового экстракта конского каштана выявили в нескольких экспериментальных исследованиях. Так, добавление водно-спиртового экстракта к культивированным клеткам рака молочной железы на 30% снижало их жизнеспособность [54]. Кроме этого была обнаружена способность эсцина потенцировать эффективность противоопухолевого препарата гемцитабина [55, 56].

Водно-спиртовой экстракт конского каштана в комбинации с триамцинолоном ацетонидом демонстрирует синергический эффект и снижает проницаемость гемато-ретинального барьера после ишемии. Также совместное использование указанных препаратов вызывает увеличение

количества окклюдина в слое ганглиозных клеток ишемизированной сетчатки. Таким образом, комбинацию эсцина с триамцинолоном ацетонидом целесообразно использовать в лечении офтальмологических заболеваний, протекающих с отеком макулы и сетчатки [57].

В ряде экспериментальных исследований описываются позитивные эффекты эсцина при синдроме острого легочного повреждения. В частности, при LPS-индуцированном воспалении легких у лабораторных мышей β -эсцин ингибировал как перекисное окисление липидов, так и активность ряда провоспалительных агентов (NO, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6). Кроме того, применение эсцина приводило к восстановлению глюкокортикоидных рецепторов легочной ткани, поврежденных в результате LPS-индуцированного воспаления. Эти данные позволяют предположить, что, помимо уже известных механизмов, противовоспалительный эффект эсцина реализуется за счет активации глюкокортикоидных рецепторов с увеличением эндогенной антиоксидантной активности [58].

Использование эсцина у пациентов с тяжелыми формами острой респираторной вирусной инфекции оказывало противовоспалительное и антиэкссудативное действие, а также снижало частоту неблагоприятных лекарственных реакций, связанных с введением глюкокортикоидов. Существуют и отдельные данные о благоприятных эффектах эсцина у пациентов с острым посттравматическим отеком легких, радиационным пневмонитом, после торакотомии и при пневмонии различного генеза. Благодаря ингибированию цитокинов эсцин улучшал функцию легких и газообмен у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечно-легочной недостаточностью.

Экстракт конского каштана и новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Наряду с плюрипотентным противовоспалительным эффектом экстракт конского каштана также демонстрирует высокую противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2, респираторно-синцитиального вируса человека и некоторых других вирусов. В качестве ключевых механизмов, открывающих для эсцина перспективы для использования при новой коронавирусной инфекции, выступает его способность модулировать активность NF- κ B, активатора протеина-1 и цитокинов, а также ингибировать важнейшие участники цитокинового шторма ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β . В Китае и Италии начаты рандомизированные параллельные клинические исследования по использованию эсцина в комплексном лечении больных с COVID-19 и его последствиями. При этом, если в Китае используется только инъекционная форма препарата (эсцинат натрия), то в Италии, наряду с внутривенным введением (20 мг 1 раз в сутки), в другой группе пациентов применяется водно-спиртовой экстракт (40 мг 3 раза в сутки). Для контроля эффективности терапии в этих исследованиях помимо мониторинга состояния легких также оценивают динамику концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6 плазмы крови [59, 60].

Помимо применения в острой фазе новой коронавирусной инфекции, значительный интерес представляет использование препаратов эсцина для нормализации функции сердечно-сосудистой системы и в особенности ее микроциркуляторного звена. Актуальность этого направления обусловлена длительной персистирующей флебопатией, вызванной повреждением гликокаликса и эндотелиоцитов. Уже доказанные, а также находящиеся в процессе изучения фармакологические свойства эсцина, демонстрирующие флебопротективный, антиоксидантный, гемореологический и венотонизирующий эффекты на фоне высокой терапевтической безопасности, позволяют включать препараты на его основе в программу реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [61, 62].

Заключение

Экстракт конского каштана обладает плюрипотентным механизмом действия, который может быть эффективно реализован не только при лечении хронических заболеваний вен, но и при других патологических состояниях, протекающих с эндотелиопатией, воспалением, отеком и оксидативным стрессом. Последние данные о возможности использования препаратов на основе экстракта конского каштана у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ее последствиями открывают новые перспективы, которые будут изучены в ближайшем будущем.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Эспарма ГмБХ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This article was supported by Esparma GmbH. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

- Petrova S, Yurukova L, Velcheva I. Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) as a biomonitor of air pollution in the town of Plovdiv (Bulgaria). *J Biosci Biotech.* 2012;1:241-247.
- Lorenz D, Marek ML. The active therapeutic principle of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*). Part 1. Classification of the active substance. *Arzneimittelforschung.* 1960;10:263-272 (in German).
- Pietta P, Mauri PJ, Maffei Facing R, Carini M. High-performance liquid chromatographic analysis of β -escin. *J Chromatogr.* 1989;478:259-63. DOI:10.1016/0021-9673(89)90026-5
- European Medicines Agency. Assessment report on *Aesculus Hippocastanum* L., Semen. London, 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/assessment-report-aesculus-hippocastanum-l-semen_en.pdf. Accessed: 18.03.2022.
- Bombardelli E, Morazzoni P, Griffini P. *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia.* 1996;67:483-511.
- Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001;44(3):183-193. DOI:10.1006/phrs.2001.0847
- Meyer-Bertenrath J, Kaffarnik H. Zur enteralen Resorption von Aescin. *Arzneimittelforschung.* 1970;20(1):147-8.
- Madaus R, Ehrhring H, Winkler W, inventors; Madaus Holding GmbH, assignee. Reabsorbable aescin composition and method of making. United States Patent US3238104A. 1966 Mar 1. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/f8/d6/c2/3ad7f18af4b2f3/US3238104.pdf>. Accessed: 18.03.2022.
- Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'*Aesculus Hippocastanum* L. Parte II. Farmacologia dell'escina. Capitolo I. *Boll Chim Farm.* 1992;131(6):242-6 (in Italian)].
- Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'*Aesculus hippocastanum* L. Parte II – Farmacodinamica dell'escina (Capitolo II). *Boll Chim Farm.* 1992;131(7):284-93 (in Italian)].
- Oschmann R, Biber A, Lang F, et al. Pharmakokinetik von beta-Aescin nach Gabe verschiedener *Aesculus*-Extrakt enthaltender Formulierungen. *Pharmazie.* 1996;51(8):577-81.
- Kunz K, Lorkowski G, Petersen G, et al. Bioavailability of escin after administration of two oral formulations containing aesculus extract. *Arzneimittelforschung.* 1998;48(8):822-5.
- Guillaume M, Padioulet V. Venotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung.* 1994;44:25-35.
- Hitzenberger G. Die therapeutische Wirksamkeit des Rosskastaniensamenextraktes. *Wien Med Wochenschr.* 1989;139(17):385-9.
- Bettendorff L, Wirtzfeld B, Makarchikov A, et al. Discovery of a natural thiamine adenine nucleotide. *Nat Chem Biol.* 2007;3(4):211-2. DOI:10.1038/nchembio867
- Bettendorff L. Update on Thiamine Triphosphorylated Derivatives and Metabolizing Enzymatic Complexes. *Biomolecules.* 2021;11(11):1645. DOI:10.3390/biom11111645
- Frederich M, Delvaux D, Gigliobianco T, et al. Thiaminylated adenine nucleotides. Chemical synthesis, structural characterization and natural occurrence. *FEBS J.* 2009;276(12):3256-68. DOI:10.1111/j.1742-4658.2009.07040.x
- Satoh S, Kreutz R, Wilm C, et al. Augmented agonist-induced Ca(2+)-sensitization of coronary artery contraction in genetically hypertensive rats. Evidence for altered signal transduction in the coronary smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1994;94:1397-403. DOI:10.1172/JCI117475
- Kuriyama H, Kitamura K, Nabata H. Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues. *Pharmacol Rev.* 1995;47:391-573.
- Tostes R, Wilde D, Bendhack L, Webb R. Calcium handling by vascular myocytes in hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30(3):315-23. DOI:10.1590/S0100-879X1997000300004
- Arnould T, Michiels C, Janssens D, et al. Hypoxia induces PMN adherence to umbilical vein endothelium. *Cardiovasc Res.* 1995;30(6):1009-16.
- Arnould T, Janssens D, Michiels C, Remacle J. Effect of aescin on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 1996;315: 227-33. DOI:10.1016/S0014-2999(96)00645-0
- Janssens D, Michiels C, Arnould T, Remacle J. Effects of hydroxyethylrutinols on hypoxia-induced activation of human endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol.* 1996;118(3):599-604. DOI:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15443.x
- Michiels C, Arnould T, Janssens D, et al. Interactions between endothelial cells and smooth muscle cells after their activation by hypoxia. A possible etiology for venous disease. *Int Angiol.* 1996;15(2):124-30.
- Sirtori C. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001;44(3):183-93. DOI:10.1006/phrs.2001.0847
- Facino R, Carini M, Stefani R, et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and saponinins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim).* 1995;328:720-4. DOI:10.1002/ardp.19953281006
- Annoni F, Mauri A, Marincola F, Resele L. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein. *Arzneimittelforschung.* 1979;29(4):672-5.
- Mrwa U, Guth K, Haist C, et al. Calcium-requirements for activation of skinned vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive (SHRSP) and normotensive control rats. *Life Sci.* 1986;38:191-6. DOI:10.1016/0024-3205(86)90011-1
- Pearson P, Vanhoutte P. Vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endothelium. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1993;122:1-67. DOI:10.1007/BFb0035273
- Longiave D, Omini C, Nicosia S, Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF₂. *Pharmacol Res Commun.* 1978;10:145-52. DOI:10.1016/S0031-6989(78)80072-1
- Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:117-125. DOI:10.1016/j.ejvs.2010.09.025
- Dudek-Makuch M, Studzinska-Sroka E. Horse chestnut-eficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2015;25:533-41. DOI:10.1016/j.bjrp.2015.05.009
- Pittler M, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):CD003230. DOI:10.1002/14651858.CD003230.pub4
- Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *International Angiology.* 2018;37(3):181-254. DOI:10.23736/S0392-9590.18.03999-8
- Frick R. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutin, and daflon. *Angiology.* 2000;51:197-205. DOI:10.1177/000331970005100303
- Pittler M, Ernst E. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. A criteria-based systematic review. *Arch Dermatol.* 1998;134:1356-60. DOI:10.1001/archderm.134.11.1356
- Bielanski T, Piotrowski Z. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *J Fam Pract.* 1999;48:171-2.
- Diehlm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet.* 1996;347:292-4. DOI:10.1016/S0140-6736(96)90467-5
- Rehn D, Unkauf M, Klein P, et al. Comparative clinical efficacy and tolerability of oxerutins and horse chestnut extract in patients with chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung.* 1996;46:483-7.
- Greeske K, Pohlmann BK. Rosskastaniensamenextrakt – ein wirksames Therapieprinzip in der Praxis. Medikamentöse Therapie der chronisch venösen Insuffizienz. *Fortschr Med.* 1996;114(15):196-200.
- Gianesini S, Obi A, Onida S, et al. Global guidelines trends and controversies in lower limb venous and lymphatic disease: Narrative literature revision and experts' opinions following the vWInTer international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23–25 January 2019. *Phlebology.* 2019;34(Suppl. 1):4-66. DOI:10.1177/0268355519870690

42. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63:184-267. DOI:10.1016/j.ejvs.2021.12.024
43. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен нижних конечностей. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1. Ссылка активна на 18.03.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Varikoznoe rasshirenie ven nizhnikh konechnostei. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1. Accessed: 18.03.2022 (in Russian)].
44. Pirard J, Gillet P, Guffens M, Defranceet P. Etude en double aveugle du Reparil en Proctologie. *Rev Med Liege.* 1976;31:343-5.
45. Tolino A. Trattamento medico della sindrome varicosa anorettale in ginecologia ed ostetricia. *Minerva Ginecol.* 1979;31(3):169-74.
46. Nini G, Di Cicco C. Valutazione clinica controllata di un nuovo antiemorroidario secondo un disegno sperimentale completamente randomizzato. *Clin Ter.* 1978;86(6):545-59.
47. Chand M, Nash G, Dabbas N. The management of haemorrhoids. *Br J Hosp Med (Lond).* 2008;69(1):35-40. DOI:10.12968/hmed.2008.69.1.28039
48. Popelka S, Runt M, Matejovsky Z. Užití Rearilu v ortopedii a traumatologii. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 1973;40(3):256-8.
49. Otto H, Arfeen N. Behandlung postoperativer Oedeme mit Reparil. *Muensch Med Wochenschr.* 1974;116:1085-8.
50. Hefti F, Kappeler U. Klinischer Untersuchung von Aescin-Ampullen bei postoperativen und posttraumatischen Oedemen. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1975;64:73-7.
51. Wilhelm R, Feldmeier C. Postoperative und posttraumatische Oedemprophylaxe und therapie. *Med Klin.* 1975;70:2079-83.
52. Braga PC, Marabini L, Wang YY, et al. Characterisation of the antioxidant effects of Aesculus hippocastanum L. bark extract on the basis of radical scavenging activity, the chemiluminescence of human neutrophil bursts and lipoperoxidation assay. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(Suppl. 3):1-9.
53. Stajner D, Popovic BM, Calic D, Stajner M. Comparative study of antioxidant status in androgenic embryos of Aesculus hippocastanum and Aesculus flava. *Sci World J.* 2014;11:1-8. DOI:10.1155/2014/767392
54. Celep A, Yilmaz S, Coruh N. Antioxidant capacity and cytotoxicity of Aesculus hippocastanum on breast cancer MCF-7 cells. *Journal of Food and Drug Analysis.* 2012;20(3):692-8. DOI:10.6227/jfda.2012200318
55. Guney G, Kutlu H, Iscan A. The apoptotic effects of escin in the H-ras transformed 5RP7 cell line. *Phytother Res.* 2013;27(6):900-5. DOI:10.1002/ptr.4804
56. Mojzisova G, Mojzic J, Pilatova M, et al. Antiproliferative and antiangiogenic properties of horse chestnut extract. *Phytother Res.* 2013;27(2):159-65. DOI:10.1002/ptr.4688
57. Wang Y-W, Wang S-J, Zhou Y-N, et al. Escin augments the efficacy of gemcitabine through down-regulation of nuclear factor-κB and nuclear factor-κB-regulated gene products in pancreatic cancer both in vitro and in vivo. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(5):785-97. DOI:10.1007/s00432-012-1152-z
58. Zhang F, Li Y, Zhang L, Mu G. Synergistic protective effects of escin and low-dose glucocorticoids on blood-retinal barrier breakdown in a rat model of retinal ischemia. *Mol Med Rep.* 2013;7(5):1511-5. DOI:10.3892/mmr.2013.1374
59. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, antiinflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3425-37. DOI:10.2147/DDDT.S207720
60. Gallelli L, Zhang L, Wang T, Fu F. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(7):815-25. DOI:10.1002/jcph.1644
61. Zampieron E. Horse chestnut (aesculus hippocastanum) for venous insufficiency. *Int J Complement Alt Med.* 2017;5(3):00153. DOI:10.15406/ijcam.2017.05.00153
62. Idris S, Mishra A, Khushtar M. Phytochemical, ethanomedicinal and pharmacological applications of escin from Aesculus hippocastanum L. towards future medicine. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020; 31(5):j/jbcpp.2020.31.issue-5/jbcpp-2019-0115/jbcpp-2019-0115.xml. DOI:10.1515/jbcpp-2019-0115

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU