

Флебопатический эффект комбинированных оральных контрацептивов и его медикаментозная коррекция

Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, В.Н. Баженов

Омская государственная медицинская академия

Российский вестник акушера-гинеколога., 2008, том 8, №1, С.72-74.

Оростатическая нагрузка может считаться естественной для венозной системы нижних конечностей до тех пределов, пока объем их венозного ложа не меняется значительно. Критерии границ нормы такой нагрузки, хотя и носят индивидуальный, часто наследственно обусловленный характер, нуждаются в дальнейшей детализации. Вместе с тем выявление факторов, ослабляющих вязкоупругие и мышечно-тонические свойства венозной стенки и повышающих склонность к патологическому увеличению просвета сосудов, актуально [1, 4].

Широкую распространенность в гинекологической практике получили комбинированные оральные контрацептивы (КОК), применяемые как с лечебной целью, так и с целью профилактики беременности. С учетом представлений о значимости гормонального фактора (прогестерона и эстрогенов) в развитии варикозного расширения вен и флебопатии, а также признания новой нозологической формы – гормониндуцированной флебопатии [5] был разработан дизайн настоящего исследования.

Цель исследования: определение флебопатического влияния КОК на вязкоупругие и мышечно-тонические свойства вен нижних конечностей у женщин с хронической венозной недостаточностью и его медикаментозная коррекция с помощью применения препарата, созданного на основе биофлавоноида диосмина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 214 женщин в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст $31,6 \pm 4,3$ года), наблюдавшихся в клинике с 2006 по 2007 г. В соответствии с современной международной классификацией CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological), предложенной в 1994 г. [1, 6], с хронической венозной недостаточностью (ХВН) нулевого клинического класса (C0) были обследованы 37 женщин, первого клинического класса (C1) – 76 женщин, второго клинического класса (C2) – 101.

Всем женщинам проведено ультразвуковое дуплексное сканирование в динамике на аппарате Sonosite 180 Plus (Dalco Int., США) датчиком с частотой 5–10 МГц. Исследование вен нижних конечностей проводили при положении датчика поперечно оси сосуда на протяжении от голени до сафенофemorального соустья. Предметом анализа являлась ширина сосуда с оценкой ее динамики под воздействием дневной ортостатической нагрузки. Реакция большой подкожной вены (БПВ), общей бедренной вены (БВ) и задней большеберцовой вены (ЗБВ) на длительную (дневную) вертикальную нагрузку, характеризующая вязкоупругие и мышечно-тонические свойства венозной стенки, оценивалась сравнением результатов измерений, проведенных у женщин в вечерние и утренние часы. Для этого измеряли два показателя: диаметр венозного сосуда при утреннем измерении и прирост диаметра при вечернем измерении по сравнению с утренним – ортостатический градиент диаметра – при обычном для большой уровень физической активности.

Пациентки были разделены на 3 группы. 1-ю группу (68 человек) составили женщины с ХВН C1, C2, которым по рекомендации акушера-гинеколога впервые предполагалось назначение КОК, но ранее они не получали препараты диосмина. Ультразвуковые измерения у них были проведены до назначения и через 2 мес после начала приема КОК. Во 2-й группе (69 женщин) исследования при ХВН C0, C1, C2 проведены на фоне длительного (не менее 6 мес) регулярного приема КОК и через 2 мес после их отмены и назначения препарата диосмина. В 3-й группе (77 женщин) при ХВН C0, C1, C1 измерения показателей состояния венозных сосудов проведены при продолжающемся приеме КОК до и после параллельного проведения 2-месячного курса лечения препаратом диосмина. В группе КОК были такие препараты, как регулон, жанин, ярина, логест, микрогенон (монофазные: эстроген и гестаген) и три-регол (трехфазные: эстроген и гестаген).

В качестве лечебного воздействия применен препарат Флебодиа 600 – полусинтетический диосмин, полученный благодаря технологии коагрегации, которая освобождает его от примесей. Последняя обеспечивает высокую эффективность и хорошую переносимость препарата, воздействующего только на вены, избирательно повышая их тонус [2, 3]. Использован вариант монотерапии в дозе по 1 таблетке Флебодиа 600 в сутки в течение не менее 2 мес (при продолжающемся приеме КОК длительность назначения Флебодиа 600 увеличивалась).

Статистические данные представлены в виде $M \pm t$, где M – средняя арифметическая, t – средняя ошибка средней арифметической. Для оценки статистической значимости изменений показателей у тех же пациенток в динамике применяли метод Wilcoxon и Фишера с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе обследованы 68 пациенток, у которых дуплексное сканирование было проведено до начала приема КОК, назначенного гинекологом, и спустя 2 мес после начала приема. Установлено, что в группе с ХВН C1 и в группе с ХВН C2 при повторных измерениях отмечено достоверное увеличение диаметра венозных сосудов во всех выбранных точках ультразвукового лоцирования как во время утренних, так и вечерних измерений. Кроме того, оказался увеличенным и ортостатический градиент при обычных для пациенток дневных ортостатических нагрузках (табл. 1), что свидетельствовало об изменении мышечно-тонических свойств венозных сосудов.

О значимости влияния КОК на вязкоупругие и мышечно-тонические свойства вен свидетельствуют также результаты исследования, проведенного во 2-й группе, включающей 69 женщин. Все они принимали ранее КОК по разным показаниям в течение не менее 6 мес. По согласованию с гинекологом, препарат был отменен, и сразу же назначен Фле-

Таблица 1

Диаметры венозных сосудов у пациенток 1-й группы

Степень ХВН	Венозный сосуд	До приема КОК		Через 2 мес приема КОК	
		Диаметр, см	Ортостатический градиент диаметра, см	Диаметр, см	Ортостатический градиент диаметра, см
С1 (n=29)	БВ	1,32±0,024	0,17±0,007	1,40±0,025	0,19±0,008
	БПВ	0,66±0,016	0,07±0,003	0,70±0,021	0,09±0,001
	ЗБВ	0,14±0,003	0,011±0,001	0,15±0,010	0,02±0,006
С2 (n=39)	БВ	1,38±0,018	0,19±0,006	1,46±0,020	0,21±0,04
	БПВ	0,68±0,010	0,08±0,003	0,72±0,012	0,099±0,004
	ЗБВ	0,14±0,002	0,013±0,001	0,15±0,002	0,03±0,005

Примечание. Разность показателей диаметра вен и ортостатического градиента до приема КОК и через 2 мес после приема достоверна (p<0,05).

Таблица 2

Диаметры венозных сосудов у пациенток 2-й группы

Степень ХВН	Венозный сосуд	Во время приема КОК не менее 6 мес		Через 2 мес приема Флебодиа 600 после отмены КОК	
		Диаметр, см	Ортостатический градиент диаметра, см	Диаметр, см	Ортостатический градиент диаметра, см
С0 (n=18)	БВ	1,43±0,030	0,20±0,010	1,37±0,027	0,18±0,009
	БПВ	0,75±0,019	0,10±0,010	0,71±0,016	0,08±0,010
	ЗБВ	0,14±0,003	0,02±0,002	0,13±0,003	0,008±0,001
С1 (n=21)	БВ	1,51±0,021	0,22±0,010	1,47±0,016	0,18±0,009
	БПВ	0,76±0,019	0,12±0,010	0,72±0,017	0,10±0,040
	ЗБВ	0,18±0,003	0,03±0,002	0,15±0,002	0,02±0,009
С2 (n=30)	БВ	1,58±0,020	0,23±0,011	1,54±0,016	0,19±0,010
	БПВ	0,70±0,018	0,13±0,005	0,66±0,018	0,12±0,004
	ЗБВ	0,18±0,004	0,03±0,002	0,16±0,002	0,02±0,008

Примечание. Разность показателей диаметра вен и ортостатического градиента во время приема КОК и через 2 мес приема Флебодиа 600 после отмены КОК достоверна (p<0,05).

Таблица 3

Диаметры венозных сосудов при продолжающемся приеме КОК до и после 2-месячного курса

Степень ХВН	Венозный сосуд	Во время приема КОК не менее 6 мес		Через 2 мес после назначения Флебодиа 600 на фоне приема КОК	
		Диаметр, см	Ортостатический градиент диаметра, см	Диаметр, см	Ортостатический градиент диаметра, см
С0 (n=19)	БВ	1,52±0,020	0,23±0,017	1,50±0,020	0,17±0,015*
	БПВ	0,73±0,018	0,13±0,010	0,71±0,016	0,11±0,009*
	ЗБВ	0,14±0,009	0,03±0,004	0,12±0,009*	0,02±0,004*
С1 (n=26)	БВ	1,54±0,017	0,22±0,014	1,52±0,016	0,19±0,012*
	БПВ	0,78±0,016	0,14±0,009	0,75±0,013*	0,12±0,009*
	ЗБВ	0,16±0,012	0,04±0,008	0,14±0,010	0,02±0,009*
С2 (n=32)	БВ	1,60±0,021	0,26±0,015	1,55±0,018*	0,15±0,012*
	БПВ	0,81±0,018	0,13±0,010	0,78±0,017	0,07±0,012*
	ЗБВ	0,18±0,010	0,04±0,008	0,16±0,008*	0,02±0,007*

Примечание. Разность показателей диаметра вен и ортостатического градиента во время приема КОК и через 2 мес приема Флебодиа 600 после отмены КОК достоверна (p<0,05).

бодиа 600. Им выполнены ультразвуковые исследования на фоне приема КОК и через 2 мес после начала приема полусинтетического диосмина, назначенного после отмены КОК. В табл. 2 можно видеть статистически значимое уменьшение как величины просветов вен при вечернем измерении, так и ортостатического градиента диаметра всех измеряемых сосудов, что свидетельствует о возникающем повышении то-

нуса венозных сосудов в результате действия оригинального полусинтетического диосмина.

Назначение КОК, не имеющих альтернатив при решении частных лечебных задач, при лечении заболеваний гинекологической сферы, в ряде случаев делает нежелательной или невозможной отмену этих препаратов, несмотря на неблагоприятные флеботропные эффекты. В 3-й группе, на-

считывающей 77 пациенток, нами изучена возможность препаратов полусинтетического диосмина оказывать защитное действие на венозную стенку при продолжающемся приеме препаратов КОК (табл. 3). Установлено, что в целом у пациенток был отмечен положительный, хотя и не во всех исследуемых участках венозной системы достоверный, эффект 2-месячного курса приема Флебодиа 600. Зарегистрированный результат выразился в статистически значимом снижении растяжимости венозных сосудов на всех описываемых уровнях нижних конечностей. Изменения диаметра вен были менее выраженными и в ряде случаев не были статистически значимыми, что, очевидно, обусловлено персистирующим действием КОК на стенку вен. Однако и при этом исследовании регистрировались изменения ортостатического градиента венозных сосудов.

Все 146 пациенток хорошо перенесли прием Флебодиа 600, кроме 3 (2,1%) женщин, у которых преимущественно в первую неделю приема была отмечена легкая тошнота, купиру-

вавшаяся самостоятельно уже на следующий день и не потребовавшая прекращения курса лечения. Наряду со стабильным и стабильно воспроизводимым лечебным эффектом и отсутствием побочных реакций все пациентки отметили преимущество препарата, выражающееся в его однократном приеме в течение суток.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало наличие флеботического эффекта у препаратов КОК.

2. Продемонстрирована эффективность и безопасность Флебодиа 600 у женщин фертильного возраста с хронической венозной недостаточностью 0-го, 1-го, 2-го клинических классов по международной классификации CEAP при коррекции гормональной ортостазозависимой флеботии. Полученные данные позволяют рекомендовать Флебодиа 600 для широкого клинического применения в случаях аргументированного назначения гормональных контрацептивов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богачев В.Ю. Гормониндуцированная флеботия: Новая проблема современной флебологии // *Ангиология и сосудистая хирургия* 2002; 8: 3: 53–57.
2. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебо-

диа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия* 2006; 12: 2: 73–75.

3. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с ХВН – результаты проспективного исследо-

4. Флебодиа 600® // *Ангиология и сосудистая хирургия* 2005; 11: 4: 73–79.
5. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Флеботия как нарушение вязкоупругих

свойств стенки вен и факторы, влияющие на ее клиническое течение при варикозной болезни // *Флебологический журнал*, 2003; 18: 8-13.

6. Labropoulos N. Гемодинамические изменения и классификация CEAP / *Флебологический журнал*, 2004; 23: 2–6.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ФЛЕБОДІА 600 мг

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміна безводного чистого – 600 мг; **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, тальк, кислота стеаринова, кремній діоксид колоїдний безводний, оболонка (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, стеарат макроглобуліну 400), Opaglos 6000 (віск пальмовий, віск жовтий, гумілак, етанол 95%), барвник Sepiperse (кошеніль червона А (Е 124), пропіленгліколь, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Круглі таблетки в оболонці рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС С05С А03.

Флебодиа 600 мг підвищує тонус вен малого калібру, за рахунок чого покращує венозний відтік та лімфатичний дренаж. Венозний тонус підвищується завдяки посиленню тропності пристінкового норадреналіну до міоцитів вен (підвищує синтез та/або вивільнення норадреналіну; інгібує активність катехол-о-метилтрансферази; помірно знижує активність фосфодіестерази). Судинозвужувальна дія препарату стосується тільки венозного та лімфатичного русла. Препарат не впливає на тонус артерій. У тварин Флебодиа 600 мг покращує трофіку тканин та мікроциркуляцію, зменшує набряк тканин за рахунок зниження проникності капілярів та підвищення їх резистентності. Препарат має помірну антиагрегантну та протизапальну дію. У людини протизапальний ефект реалізується завдяки антикомплементарній активності, гальмуванню реакції вивільнення пероксид-аніонів, зниженню продукції лейкотриєнів.

В ході експериментальних фармакокінетичних досліджень із застосуванням діосміну, міченого ^{14}C , встановлено, що у тварин препарат швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, починаючи з другої години після прийому, максимальна концентрація діосміну в плазмі крові досягається на п'яту годину після прийому.

Діосмін рівномірно розподіляється у всіх шарах венозної стінки, переважно в порожнистих венах, підшкірних венах нижніх кінцівок, меншою мірою – в нирках, печінці та легенях. В інших тканинах препарат виявляється в незначній кількості. Вибіркове накопичення діосміну у стінках венозних судин досягає максимуму на дев'яту годину після прийому і триває протягом наступних дев'яноста шести годин. Виводиться з сечею – 79%, з калом – 11%, жовчю – 2,4% з наявністю ентоерогепатичного циклу.

Показання для застосування.

- Для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади;
- у комплексному лікуванні загострення геморою;
- як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю.

Особливі застереження. Ефективність препарату буде максимальною, якщо пацієнт дотримується правильного режиму праці та відпочинку. Слід уникати тривалого перебування у положенні стоячи або сидячи, підняття важких речей, носіння вузького взуття, тривалого перебування на сонці та в гарячих приміщеннях. Лікувальна гімнастика, носіння медичних компресійних панчів сприяють нормалізації мікроциркуляції та підвищують ефективність препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході експериментальних досліджень у тварин не було виявлено тератогенного впливу діосміну на плід. У клінічній практиці не було повідомлень про будь-які побічні ефекти при лікуванні препаратом вагітних жінок, тому препарат застосовують після консультації з лікарем, враховуючи співвідношення користь для ма-

тері/ризик від плода. В період прийому препарату слід припинити грудне вигодовування через відсутність даних щодо проникнення його в грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не впливає.

Діти. Не застосовують.

Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки).

Передозування. Випадки передозування препарату не описані.

Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Діосмін може підсилювати судинозвужувальну дію адреналіну, норадреналіну.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Назва і місцезнаходження виробника. Іннотера Шузі, Франція, Рю Рене Шантеро Л'Іслє Вер-41150, Шузі-сюр-Сіс, Франція. Innothera Chouzy, France, Rue Rene Chantereau L'Isle Vert-41150, Chouzy-sur-Cisse.