

Возможности коррекции ортостазозависимой флебопатии у женщин, применяющих гормонозаместительную терапию

Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, В.Н. Баженов, И.Ф. Корниенко, В.В. Василевич

Кафедра хирургических болезней последипломного образования ГОУ ВПО

«Омская государственная медицинская академия» Росздрава

Журнал «Гинекология», том 11, № 4, 2009, стр. 13–17

Представлены результаты проспективного несравнительного исследования клинической эффективности оригинального препарата Флебодиа 600 при ортостазозависимой флебопатии.

Из 37 женщин после 4 мес заместительной гормональной терапии 31 (66,7%) пациентка отмечала жалобы на тяжесть и чувство распирания в области голеней, судороги, боль, тяжесть в ногах. При дуплексном сканировании отмечено увеличение просвета общей бедренной, заднебольшеберцовой и большой подкожной вен, а также увеличение частоты рефлюкса по бедренной и большой подкожной венам. Пациенткам на фоне гормональной терапии назначен препарат Флебодиа 600: чувство тяжести и распирания у пациенток с индуцированной или усугубившейся флебопатией стало уменьшаться уже через 7–10 дней и практически исчезло к концу терапии.

Через 2 мес лечения флеботропным препаратом на фоне продолжающейся заместительной терапии при дуплексном сканировании отмечено уменьшение просвета общей бедренной, заднебольшеберцовой и большой подкожной вен, а также ортостатического градиента диаметра вен. Установлено, что прием препарата Флебодиа 600 по 1 таблетке 1 раз в сутки продолжительностью 2 мес приводит к достоверному уменьшению интенсивности субъективных и объективных симптомов флебопатии на фоне продолжающегося приема эстроген-гестагенсодержащих гормональных препаратов.

Ключевые слова: ХВЗ, ортостазозависимая флебопатия, гормонозаместительная терапия, дуплексное сканирование, диосмин, Флебодиа 600, модель варикоза.

Среди факторов, ведущих к флебопатии нижних конечностей, особое место занимают гормональные препараты (эстрогены, прогестерон, хориогонин) [1, 2]. Эта патология относится к наиболее распространенному среди ХВЗ классу – С0 (по классификации СЕАР) и заключается в структурно-функциональной недостаточности венозной стенки, проявляющейся сниженной способностью поддерживать постоянство тонуса и объема вен при длительных ортостатических нагрузках. Последнее в итоге ведет к региональной гиперволемии нижних конечностей [3]. Важно отметить, что такие ее симптомы, как тяжесть и боль в ногах, отеки, связанные с длительным ортостазом, могут проявляться и при отсутствии варикозной деформации вен и рефлюксных потоков крови по ним. Объективные признаки флебопатии могут быть выявлены при измерении объема ног на протяжении и дуплексном сканировании венозной системы до и после длительной ортостатической нагрузки [4].

Цель исследования: оценить эффективность коррекции функциональной недостаточности венозных сосудов нижних конечностей, возникающей при заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин, испытывающих длительные ортостатические нагрузки, флеботропным препаратом на основе биофлавоноида диосмина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 37 женщин в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст 55,4±15,1 года) с ХВЗ нижних конечностей 0–2-го классов по классификации СЕАР, в том числе С0 – 14 человек, С1 – 17 человек, С2 – 6 человек. Критерий включения – назначение гинекологом с целью заместительной терапии эстроген-прогестиновых препаратов (Фемостон, Ливиал, Анжелик, Черозетта, Овестин и др.) курсом не менее 4 мес. Критерии исключения: перенесенные операции на венах и склерозирование вен, перенесенные тромбозы.

Сосудистое исследование проведено 27 женщинам до начала приема гормональных препаратов и через 4 мес заместительной терапии. У остальных 10 пациенток первое сосудистое обследование выполнено по завершении 4 мес заместительной терапии.

В динамике по 3-балльной шкале оценки VCSS, примененной в сокращенном варианте (Venous Clinical Severity Score) [5] с включением интегрального показателя степени тяжести хронической венозной недостаточности (ХВН) [6], оценивались жалобы больных на боли и тяжесть в ногах, судороги, ощущение дискомфорта и отеки в конечностях, кожный зуд.

Для характеристики выраженности тяжести ортостазозависимой флебопатии использована предложенная нами ранее дифференциация ее на 4 степени [7]: степень 0 – тяжесть в ногах не беспокоит, степень 1 – тяжесть в ногах возникает в конце дня эпизодически и только при повышенных нагрузках, степень 2 – тяжесть в ногах возникает постоянно без необходимости обязательного вечернего отдыха с приподнятыми ногами, степень 3 – тяжесть в ногах возникает постоянно с обязательным вынужденным отдыхом с приподнятыми ногами.

Динамику отечного синдрома оценивали путем определения длин окружности на протяжении нижних конечностей утром и вечером.

Дуплексное сканирование венозной системы нижних конечностей проводили аппаратом «SonoSite 180 Plus» в ортостазе утром и вечером. Дополнительно с целью оценки реакции вен на вертикальную нагрузку на флебоэхограммах измерялись: 1) диаметр венозных сосудов: большой подкожной вены (БПВ), общей бедренной вены (БВ) и задней большеберцовой вены (ЗБВ) при вечернем измерении (в см), 2) прирост диаметра при вечернем измерении в сравнении с утренним при обычном для больной уровне физической активности (в см).

Положительный флеботропный и флебопротекторный эффект и удобство однократного приема препарата Флебодиа 600 («Лаборатория Иннотек Интернациональ», Франция) на основе очищенного биофлавоноида диосмина с улучшенными методом коагрегации фармакокинетическими параметрами [6, 8], явились поводом для изучения его

Таблица 1

Оценка диаметров венных сосудов в ортостазе до и через 4 мес продолжающейся ЗГТ (n=27)

Венозный сосуд	До начала заместительной терапии		Через 4 мес заместительной терапии		p*	p**
	Диаметр	Ортоstaticеский градиент диаметра	Диаметр	Ортоstaticеский градиент диаметра		
БВ	1,31±0,024	0,17±0,007	1,40±0,025	0,19±0,008	p<0,01	p<0,01
БПВ	0,65±0,016	0,07±0,003	0,72±0,021	0,09±0,001	p<0,01	p<0,01
ЗБВ	0,12±0,003	0,01±0,001	0,15±0,010	0,02±0,006	p<0,05	p<0,05

Примечание: * – при сравнении изменения диаметра вен; ** – при сравнении изменения ортоstaticеского градиента.

эффективности при гормониндуцированной ортоstaticезависимой флебопатии. В рамках поставленной задачи через 4 мес после начала заместительной терапии при уже развившейся флебопатии всем исследованным параллельно назначался препарат Флебодиа 600 (по 1 таблетке (600 мг диосмина) 1 раз в день по утрам) общей продолжительностью приема 60 дней.

Контрольное сосудистое обследование проводили всем женщинам через 2 мес совместного применения препаратов. Во время лечения пациенткам не применяли эластическую компрессию.

Статистический анализ проведен с применением программы «Statistica 6.0» с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для оценки показателей в динамике использован критерий Фридмана. Цифровые данные представлены в виде M±m, где M – средняя величина, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 37 женщин, получавших заместительную терапию, у 27 пациенток, первое обследование которым выполнено до начала заместительной терапии, функциональные жалобы, включавшие в себя чувство тяжести и распирания в голених при длительном неподвижном ортостазе, боль и ночные судороги, вечерний отек голени (симптом тесного сапога) со стороны нижних конечностей имели только 5. При повторном обследовании, проведенном через 4 мес заместительной терапии, венозные жалобы выявлены у 19 человек.

При сопоставлении результатов ультразвукового исследования венозных сосудов у пациенток до и через 4 мес продолжающейся ЗГТ отмечено увеличение просвета общей БВ, ЗБВ, БПВ, а также увеличение частоты рефлюкса по БВ и БПВ (табл. 1, рис. 1).

Всего из 37 женщин, находившихся на гормональной терапии более 4 мес, 31 (66,7%) пациентка отмечала жалобы на тяжесть и чувство распирания в области голених (симптом «гудящих или беспокойных ног»), судороги, боль, тяжесть в ногах. При этом из анамнеза установлено, что у 11 из них до начала ЗГТ таковые отсутствовали, а у 21 отмечено явное прогрессирование уже имевшихся до гормональной терапии жалоб.

Сравнительные данные по динамике субъективных ощущений у пациенток до и через 4 мес ЗГТ после 2-месячного приема препарата Флебодиа 600 представлены на рис. 2. Отмечено, что чувство тяжести и распирания у 31 пациентки с индуцированной или усугубившейся флебопатией стало уменьшаться уже через 7–10 дней и практически исчезло к концу терапии.

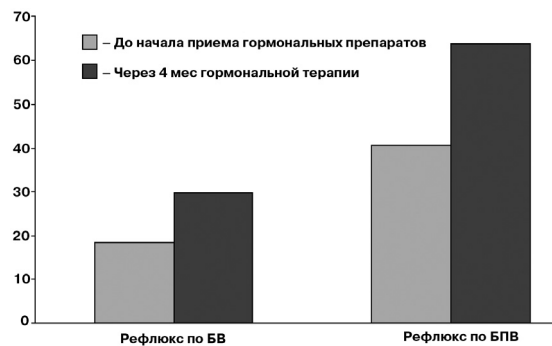


Рис. 1. Частота рефлюкса по магистральным венам до и после 4-месячной ЗГТ (n=27)

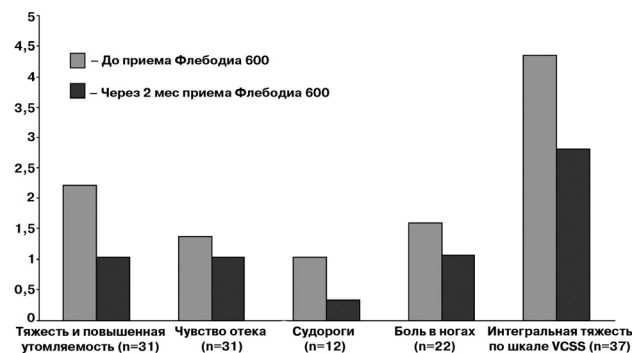


Рис. 2. Динамика симптомов флебопатии у пациенток, получающих ЗГТ, до и после 2 мес лечения препаратом Флебодиа 600 по 3-балльной шкале VCSS (n=37)

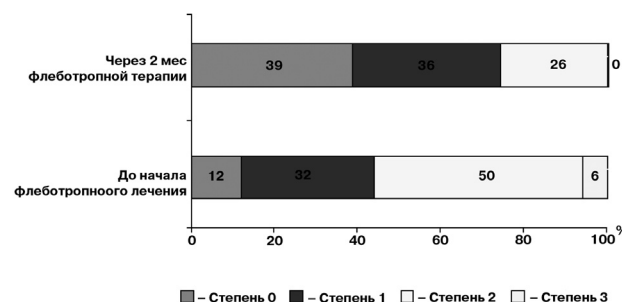


Рис. 3. Динамика выраженности проявлений ортоstaticезависимой флебопатии в процессе лечения препаратом Флебодиа 600 у женщин, принимающих ЗГТ

Динамика уменьшения длины окружности конечности (в см) по сравнению с исходными значениями через 2 мес лечения (n=37)

Уменьшение длины окружности			
На середине стопы 0,56±0,02	Над лодыжками (маллеолярный объем) 0,72±0,03*	Мышечной части голени 1,15±0,05*	На середине бедра 1,16±0,07*

Примечание: *p<0,05.

Таблица 2

Оценка диаметров венозных сосудов в ортостазе до и через 2 мес флеботропной терапии, проводимой на фоне продолжающейся гормональной терапии (n=37)

Венозный сосуд	На фоне заместительной терапии		Через 2 мес приема Флебодиа 600 при продолжении ЗГТ		p*	p**
	Диаметр	Ортостатический градиент диаметра	Диаметр	Ортостатический градиент диаметра		
БВ	1,60±0,021	0,23±0,015	1,48±0,018	0,16±0,012	p<0,05	p<0,05
БПВ	0,75±0,018	0,11±0,010	0,66±0,017	0,08±0,012	p>0,05	p<0,01
ЗБВ	0,17±0,010	0,03±0,008	0,14±0,008	0,02±0,007	p>0,05	p>0,05

Примечание: * – при сравнении изменения диаметра вен; ** – при сравнении изменения ортостатического градиента.

К концу флеботропного лечения отеки исчезли у 10 пациенток, а у 18 – выраженность отечного компонента уменьшилась.

Шкала VCSS становится обязательной в научных исследованиях [4]. С целью более наглядной функциональной оценки ХВН в динамике применено ранее предложенное деление, основанное на представлениях об ортостазозависимой флебопатии (рис. 3).

Объективным показателем результативности проводимой флебопротекторной терапии служила измеряемая длина окружности ног (табл. 2).

При оценке эффективности препарата Флебодиа 600 результат лечения как хороший оценили 30 (81,0%) пациенток, 5 (13,5%) – как удовлетворительный, 2 (5,4%) не отметили положительного эффекта.

При сравнительном дуплексном сканировании венозных сосудов у пациенток до и через 2 мес флеботропного лечения на фоне продолжающегося приема гормонов, отмечено уменьшение просвета общей БВ, ЗБВ и БПВ (табл. 3), а также снижение частоты рефлюкса по БВ и БПВ. Так, из 11 пациенток, имевших рефлюкс по БВ, после лечения диосмином зарегистрировано его исчезновение у 6 и уменьшение протяженности – у 3. У 2 женщин динамики рефлюкса по БВ не отмечено.

Из 21 женщины с зарегистрированным рефлюксом по БПВ только у 5 не отмечено положительной динамики. У 8 человек рефлюкс после курса диосмина прекратился и еще у 8 – уменьшился.

Ортостазозависимая гормониндуцированная флебопатия [1] возникает у женщин, принимающих эстрогенсодержащие и комбинированные эстроген-гестагенные препараты, вследствие ряда известных эффектов половых гормонов: 1) эстрогены и прогестерон приводят развитию дегенеративных изменений в сосудистой стенке, вызывая развитие вазодилатации и фибросклероза [9]; 2) эстрогены стимулируют гипертрофию интимы и медиа в венозной стенке и вызывают десквамацию эндотелия; 3) прогестерон ведет к деградации коллагеновых и эластиновых волокон венозной стенки, запуская процесс ремоделирования венозной стенки [10]. Иллюстрацией флеботропного воздействия половых гормонов может служить экспериментальная модель варикоза, созданная нами более 25 лет назад, в которой варикозная деформация вен задней лапы собак была индуцирована умеренной флебогипертензией (до 60 мм рт.ст.) при введении в их организм прогестерона и хориогонина (авторское свидетельство СССР на пионерское изобретение №1072088, приоритет от 25.06.82 «Способ моделирования варикозного расширения вен конечностей»). При этом при отсутствии гормонального воздействия данный уровень флебогипертензии у собак не приводил к варикозу вен.

В настоящее время широко применяются эстрогенсодержащие гормональные оральные комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы. В литературе имеются публикации о негативном действии препаратов этой группы на ве-

нозную систему [2]. При этом под «гормониндуцированной флебопатией» понимают состояние, когда первые симптомы флебопатии возникают при длительном (более 3 мес) приеме комбинированных гормональных оральных контрацептивов или на фоне ЗГТ у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы. В клинической практике различают две ситуации: 1) когда без этих препаратов женщина может обойтись (планирование беременности) и 2) когда гормональное лечение необходимо по медицинским показаниям. В последнем варианте важно иметь возможность защитить венозные сосуды пациентки назначением адекватных флебопротекторов.

Диагноз «флебопатия» базируется преимущественно на жалобах. Применяемые методики однократного исследования не дают прямой информации о функциональном резерве венозной стенки. Вместе с тем вследствие флебопатии в нижних конечностях к концу дня возникает венозная гиперволемиа, которая, кроме ощущения тесноты и тяжести, объективно проявляется увеличением объема мышечных частей ноги. Последнее можно регистрировать симптомом, заключающемся в ощущении большей тесноты в области икры при надевании сапог с высоким голенищем в конце дня, чем утром, и отражающем возникающий дополнительный объем крови в ответ на дневную нагрузку – симптом «тесного сапога» [3]. На это ощущение наслаивается чувство распирания, которое может иметь другой механизм – форсированное растягивание тканей голени (мышц, фасции, кожи, отдельных венозных сосудов и др.) увеличенным объемом венозной крови. Последнее увеличивает массу нижних конечностей к концу дня.

Использование повторяемого дуплексного сканирования с использованием длительного (дневного) ортостатического теста позволяет объективизировать диагностику флебопатии. Критериями поражения, как показал проведенный нами цикл исследований, включая настоящее, могут считаться относительное увеличение просвета отдельных венозных сосудов, а также увеличение частоты и протяженности рефлюксов [4].

В работе отмечено, что ЗГТ у женщин продолжительностью более 4 мес ведет к возникновению отрицательных эффектов со стороны вен нижних конечностей, проявляющихся клинической картиной ортостазозависимой флебопатии: тяжестью, отечностью ног в конце дня. При дуплексном сканировании при этом выявляется увеличение диаметра магистральных вен и возникновение рефлюксов по ним после дневной ортостатической нагрузки.

Поскольку в ряде случаев ЗГТ у женщин в ряде случаев не имеет альтернативы, проблема защиты венозной стенки является актуальной. В этом плане использование препаратов диосмина имеет перспективу. Как показало настоящее исследование, назначение флеботоника и ангиопротектора Флебодиа 600 позволяет восстанавливать биофизические свойства венозных сосудов конечности, ослабить симптомы флебопатии и приводит к достоверному уменьшению интенсивности субъективных симптомов у пациенток с гормонин-

дуцированной ортостазозависимой флеботатией, возникающей в период пери- и постменопаузы при приеме эстрогенгестагенсодержащих гормональных препаратов. Купирование субъективных симптомов, особенно боли, чувства распирания и отека нижних конечностей положительно отражается на психологическом состоянии пациенток и качестве их жизни.

Важно отметить, что у пациенток, продолжающих прием оральных контрацептивов, также происходит ослабление симптомов флеботатии в результате лечения Флебодиа 600

[4]. Особенно интересен положительный эффект применения флеботропного препарата у женщин в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Флебодиа 600 для широкого клинического применения в качестве флебопротектора для профилактики ортостазозависимой флеботатии в случаях аргументированного назначения гормональных контрацептивов с целью заместительной терапии продолжительностью более 4 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторная ангиология. Под общ. ред. А.И. Кириенко, В.Ю. Богачева, В.М. Кошкина. – М.: Литтерра, 2007. – С. 328.
2. Богачев В.Ю. Гормоноиндуцированная флеботатия. Новая проблема современной флебологии. Ангиол. и сосуд. хир. 2002; 8 (3): 50–4.
3. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Флеботатия как нарушение вязко-упругих свойств стенки вен и факторы, влияющие на ее клиническое течение при варикозной болезни. Флебологическая. – 2003; 18: 8–13.
4. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Баженов В.Н. Влияние оральных контрацептивов на магистральных диаметров вен нижних конечностей в ортостазе и их коррекция. Ангиол. и сосуд. хир. 2008; 1: 75–7.
5. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Классификация CEAP и ее значимость для отечественной флебологии. Ангиол. и сосуд. хир. 2006; 12 (1): 65–73.
6. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с ХВН – результаты проспективного исследования с применением препарата Флебодиа 600. Ангиол. и сосуд. хир. 2005; 11 (4): 73–9.
7. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Клиническая оценка тяжести флеботатии на основе детализации симптома тяжести. Ангиол. и сосуд. хир. 2003; 1: 67–70.
8. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Ангиол. и сосуд. хир. 2006; 12 (2): 73–5.
9. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc 2005; 33 (4): 309–19.
10. Stevenson JC, Gaspard U et al. Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules. Climacteric 1998; 1 (1): 12–7.

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед аборт, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Противопоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень

за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузї, Франція/Innothera Chouzy, France.