

Гормон-индуцированная флебопатия: фокус на флебопротекторной терапии у женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы

И.В. Лахно

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Планирование семьи является одним из основных направлений развития современной медицинской помощи, оказываемой преимущественно женскому населению большинства стран мира. Открытие гормональной контрацепции стало важным событием XX века. Сегодня гормональным препаратам для профилактики нежелательной беременности отдают предпочтение большинство врачей и женщин репродуктивного возраста в развитых странах [1, 2]. Их действие направлено на «этнические, моральные, теологические, социальные и прочие культурные ценности, противоречит самой природе человека и оставляет историкам будущего возможности оценивать последствия» [1]. Установлены многие позитивные лечебные эффекты комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Однако остается ряд нерешенных вопросов в отношении длительного использования КОК, среди них — влияние эстрогенного и прогестинового компонентов на венозную гемодинамику.

Повышенный уровень эстрогенов и прогестерона способствует возникновению дегенеративных процессов венозной стенки

Еще с середины прошлого века известно, что повышенный уровень эстрогенов и прогестерона способствует возникновению дегенеративных процессов венозной стенки [3, 4]. Прогестерон вызывает деградацию коллагеновых и эластиновых волокон, а эстрогены стимулируют утолщение оболочек вены и отслаивают эндотелиальную выстилку вен за счет отложения иммунных комплексов [5–7]. С эстрогенным компонентом КОК связывают повышенный риск тромбозных осложнений при проведении гормональной контрацепции [2, 6]. Прогестерон осуществляет гравидопротекторное действие, но экстраполирует свое влияние на состояние венозных сосудов. Это приводит к манифестации симптомов хронической венозной недостаточности (ХВН) у обширного контингента пациенток во второй половине беременности [7]. Известно, что гиперэстрогемия в период перименопаузы также способствует развитию варикозной болезни [3, 8]. Данные многих исследователей доказали, что гормон-индуцированная флебопатия (ГИФ) — неоспоримый факт, требующий вмешательства специалистов [1, 3–5, 7, 8].

В патогенезе ГИФ ведущую роль отводят двум механизмам. Первый связан с разрушением соединительнотканых структур, а второй опосредуется через клеточные и гуморальные звенья воспалительной реакции. В результате возникает снижение рецептивности вены к норадреналину, развивается оксидативный стресс в клетках эндотелия и недостаточность клапанного аппарата [5, 9]. Основными направлениями фармакотерапии хронической венозной недостаточности являются улучшение венозного оттока, коррекция микроциркуляторных расстройств, уменьшение воспалительных явлений в стенках вен и окружающих тканях. Решение этих задач достигается назначением венотоников системного действия. Венотонические препараты обладают способностью повышать венозный тонус, нормализовать проницаемость и резистентность капилляров, улучшать реологические свойства крови и усиливать лимфодренаж. Наибольшее распространение получили биофлавоноиды — вещества, синтезированные из цитрусовых. В современных лекарственных средствах используют диосмин, гесперидин или их комбинации. По своей биологической активности диосмин значительно

превосходит гесперидин. Нормовен — первый в Украине диосминсодержащий флебопротекторный препарат (ОАО «Киевский витаминный завод»).

В Нормовен входит 450 мг диосмина и 50 мг гесперидина в составе биофлавоноидной фракции. Диосмин синтезирован путем химической обработки комплексной молекулы — гесперидина, который является натуральной субстанцией, экстрагированной из кожуры апельсина. Недавно установлено, что биофлавоноиды из цитрусовых помимо венотонического эффекта обладают антитромботическим, антиоксидантным, эндотелиопротекторным и вазорелаксирующим влиянием в отношении коронарных сосудов [10]. Антиоксидантный эффект, выражающийся в торможении окисления липопротеинов низкой плотности, способствует коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне оксидативного стресса. Поэтому препараты, содержащие диосмин, относятся к надежным ангиопротекторам благодаря стресс-лимитирующему воздействию. Дезагрегантный эффект связан с угнетением синтеза тромбосана [10]. Диосмин увеличивает активность норадреналина в отношении вен малого калибра путем повышения количества синтезируемого и (или) высвобождаемого норадреналина, ингибирования активности катехол-0-метилтрансферазы и умеренного снижения активности фосфодиэстеразы. Экспериментально установлено, что в присутствии диосмина повышается чувствительность сократительного аппарата гладкой мускулатуры изолированной бедренной вены у крыс к ионам кальция и увеличивается интенсивность сокращений миоцитов. По данным фотосцинтиграфии, через 3,5 часа после приема полусинтетического диосмина диаметр вен малого калибра уменьшается на 50% [9, 11]. Препараты, содержащие диосмин, значительно улучшают микроциркуляцию благодаря уменьшению проницаемости капилляров и возрастанию их резистентности, что сопровождается повышением оксигенации тканей. Также известно, что диосмин повышает содержание альфа-актина (сократительного белка) в миоцитах вен, предупреждая и останавливая процесс дегенерации венозной стенки [8, 11]. Противовоспалительное действие диосмина осуществляется благодаря наличию антикомплементарной активности, способности тормозить высвобождение медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов) и снижать выработку лейкотриенов путем ингибирования липоксидации. Вызывают практический интерес возможности коррекции проявлений ГИФ у женщин, длительно использующих КОК.

Цель работы: изучение эффективности флебопротекторной терапии препаратом Нормовен у пациенток с ГИФ на фоне применения КОК.

Материалы и методы исследования

В работе обследовано 142 пациентки репродуктивного возраста. Все представленные в исследовании женщины были разделены на несколько клинических групп. К 1-й (контрольной) группе было отнесено 30 практически здоровых пациенток, использовавших барьерные методы контрацепции. Во II-й группе (сравнения) под наблюдением находилось 36 женщин, применявших для предохранения от нежелательной беременности КОК, с признаками ХВН, часть из которых были рожавшими. Основная (III) группа пользователей КОК, которым для лечения ХВН назначали Нормовен по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении 4 недель, состояла из двух подгрупп. В IIIА было 40 рожавших пациенток, а в IIIБ подгруппе — 36 женщин, не имевших в анамнезе беременностей и родов. Эффективность лечения оценивали по диаметру голени на уровне лодыжек ежедневно, на основании выраженности симптомов ХВН по визуально-аналоговой шкале до и после завершения 4-недельного курса лечения. Каждому из симптомов шкалы присваивали определенные баллы от 0 до 2. При отсутствии данного симптома у пациентки результат оценивали как 0, при умеренной выраженности — 1, а при значительной — 2 балла. Результаты работы обработаны статистически методами параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных исследований установлено, что выраженность признаков ХВН была максимальной у представительниц III А подгруппы (табл. 1). Это подтверждает мнение, что ГИФ чаще всего возникает во время беременности [3, 4, 7]. Преобладающими в основной и группе сравнения были симптомы, связанные со снижением венозного тонуса, гемореологическими нарушениями, повышенной проницаемостью капилляров и перегрузкой лимфатической системы. В III А подгруппе значительная выраженность болей и ощущения усталости в икроножных мышцах, постоянные отеки голеней в течение суток, а также ночные судороги свидетельствовали о наличии явлений тканевой гипоксии и воспалительной реакции вен и микроциркуляторного русла. У контингента обследованных в III Б подгруппе среди клинических симптомов ведущими были тяжесть, утомляемость и отеки, возникавшие в конце дня (табл. 1). По-видимому, ведущими патогенетическими механизмами ГИФ у нерожавших женщин были снижение венозного тонуса, повышенная проницаемость капилляров (особенно в условиях жаркого температурного режима) и нарушения лимфодренажа. У пациенток, имевших в анамнезе роды, патологический процесс сопровождался явлениями оксидативного стресса и гемореологическими отклонениями.

Название показателя	II группа	III А подгруппа	III Б подгруппа
Боли в икроножных мышцах, число пациенток (N), %	28 (77,7%)	37 (92,5%)	21 (58,3%)
Тяжесть (N), %	36 (100%)	40 (100%)	36 (100%)
Утомляемость (N), %	36 (100%)	40 (100%)	36 (100%)
Отеки (N), %	34 (94,4%)	40 (100%)	32 (88,8%)
Ночные судороги (N), %	26 (72,2%)	35 (87,5%)	12 (33,3%)

Биофлавоноиды помимо вентонического эффекта обладают антитромботическим, антиоксидантным, эндотелиопротекторным и вазорелаксирующим влиянием

У пациенток II и III групп с ХВН диаметр голени значительно превышал контрольные значения и составлял во II и III группах $36,2 \pm 1,2$ см и $36,8 \pm 1,4$ см соответственно ($p < 0,05$). Более выраженная динамика регрессии отеков, проявляющаяся в уменьшении диаметра голени до значений пациенток группы контроля, отмечена в III Б подгруппе уже к 14 дню лечения препаратом Нормовен — $26,2 \pm 1,1$ см. В III А подгруппе к моменту завершения курса флебопротекторной терапии этот показатель составлял $31,3 \pm 1,1$ см, что имело статистически значимые отличия от значений контрольной группы ($p < 0,05$). Это было связано с выраженными дегенеративными процессами венозной стенки у ряда пациенток III А подгруппы.

Оценка выраженности симптомов ХВН по визуально-аналоговой шкале позволила установить, что максимальная выраженность венозного застоя была у женщин в III А подгруппе (табл. 2). Под влиянием проведенного лечения отеки, тяжесть в икроножных мышцах и утомляемость уменьшались практически одинаково у всего контингента обследованных пациенток с ХВН (табл. 3). Фактически можно констатировать почти полное исчезновение симптоматики к моменту завершения месячного курса. Это было обусловлено значительными возможностями диосмина и гесперидина относительно улучшения микроциркуляции, лимфодренажа и ликвидации явлений тканевой гипоксии. Тем не менее в динамике проводимого лечения у 5 пациенток III А подгруппы сохранялись признаки венозного застоя. Вероятно, в дальнейшем этим женщинам необходимо использование компрессионного трикотажа или оперативное вмешательство.

Во II группе за время наблюдения за пациентками симптомы ХВН незначительно прогрессировали (табл. 3).

Таблица 2. Выраженность субъективных симптомов венозного застоя обследованных пациенток по визуально-аналоговой шкале

Симптом	II группа		III А подгруппа		III Б подгруппа	
	Выраженность	P	Выраженность	P	Выраженность	P
Боли в икрожных мышцах	1,2±0,1	<0,05	1,6±0,1	<0,05	1,1±0,1	<0,05
Тяжесть	1,4± 0,1	<0,05	1,8±0,2	<0,05	1,2±0,1	<0,05
Утомляемость	1,4± 0,1	<0,05	1,8±0,1	<0,05	1,2±0,1	<0,05
Отеки голеней	1,6± 0,1	<0,05	2,0±0,2	<0,05	1,4±0,1	<0,05
Ночные судороги	1,0± 0,1	<0,05	1,4±0,5	<0,05	0,6±0,4	<0,05

Таблица 3. Регрессия показателей балльной оценки выраженности субъективных симптомов венозного застоя обследованных пациенток по визуально-аналоговой шкале под влиянием лечения (в соответствии с критерием Уилкоксона-Мана-Уитни)

Симптом	Показатели регрессии					
	II группа		III А подгруппа		III Б подгруппа	
	W	P	W	P	W	P
Боли в икрожных мышцах	+0,1	<0,1	-1,3	<0,05	-0,9	<0,05
Тяжесть	+0,1	<0,1	-1,4	<0,05	-1,0	<0,05
Утомляемость	+0,2	<0,1	-1,2	<0,05	-1,1	<0,05
Отеки голеней	+0,2	<0,1	-1,0	<0,05	-1,3	<0,05
Ночные судороги	+0,1	<0,1	-1,1	<0,05	-0,5	<0,05

Назначение венотонического препарата системного действия Нормовен оправдано патогенетически и привело к полной редукции признаков ХВН у нерожавших женщин

Проведенная работа позволяет считать, что использование КОК является важным провоцирующим моментом для возникновения ГИФ или прогрессирования этой патологии. Дополнительное назначение венотонического препарата системного действия Нормовен было оправдано патогенетически и привело к полной редукции признаков ХВН у нерожавших женщин. В случае наличия предшествующих назначению КОК беременностей и родов эффективность Нормовена не являлась абсолютной. Это было связано со сниженной чувствительностью вен к норадреналину, сопутствующим воспалительным процессом и явлениями тканевой гипоксии.

Выводы

У женщин, использующих для предохранения от нежелательной беременности комбинированные оральные контрацептивы, формируется гормон-индуцированная флебопатия, симптомы которой наиболее выражены в случае наличия родов в анамнезе. Патогенетическими механизмами ГИФ являются снижение тонуса вен, нарушение микроциркуляции и лимфодренажа, тканевая гипоксия и хроническое воспаление. Назначение препарата Нормовен в течение месяца полностью устраняет у нерожавших пациенток и значительно уменьшает проявления ГИФ у рожавших женщин, принимающих КОК.

Литература

1. Лахно И.В. Планирование семьи // *Medicus Amicus*. — 2002. — № 4 — С. 13–142. Samuelsson E., Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users // *Acta Obstet Gynecol Scand*. — 2004. — Vol.83, №7. — P. 674–681.
2. Adhikari A, Criqui MH, Wooll V. et al. The epidemiology of chronic venous diseases // *Phlebology*. — 2000. — Vol. 15. — P. 2–18.
3. Allegra C, Carlizza A Oedema in chronic venous insufficiency: pathophysiology and investigation // *Phlebology*. — 2000. — Vol. 15. — P. 122–125.
4. Кузнецов АН., Богачев ВЮ., Золотухин ИА. Роль местных средств в терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Consilium Medicum*. — 2007. — Т. 9, № 7. — С. 112–115.

5. Bailey K. A., Bass J., Nizalik E., Jimenez C. Unusual case of mesenteric venous thrombosis associated with oral contraceptive use in an adolescent girl // *Pediatr Dev Pathol.* — 2005. — Vol. 8. — P. 128–131.
6. Boivin P., Cornu-Thenard A., Charpak Y. Pregnancy-induced changes in lower extremity superficial veins: an ultrasound scan study // *J Vasc Surg.* — 2000. — Vol. 32, №3. — P. 570–5748. Nicolaidis A. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P.126–163.
7. Janssens D., Delaive E., Houbion A., Eliaers F. et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells// *Br J Pharmacol.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1513–1524.
8. Zielinska-Przyjemska M., Ignatowicz E. Citrus fruit flavonoids influence on neutrophil apoptosis and oxidative metabolism // *Phytother Res.* — 2008. — Vol. 22, №12. — P. 1557–1562.
9. Maruszynski M., Staszkiwicz W., Andziak P. A double blind, randomized study of semisynthetic diosmin, and purified, micronized flavonoidfraction (diosmin and hesperidin), on symptoms of chronic venous insufficiency of lower limb — a four week observation // *Przegląd flebologiczny.* — 2007. — №8. — P. 978–985.

И.В. Лахно

Гормон-індукована флебопатія: фокус на флебопротекторній терапії у жінок, які використовують комбіновані оральні контрацептиви

У дослідженні вивчалася ефективність флебопротекторної терапії препаратом Нормовен («Київський вітамінний завод») у пацієток з гормон-індукованою флебопатією (ГІФ) на фоні застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК). У жінок, які використовують КОК, формується гормон-індукована флебопатія, симптоми якої найбільш виражені у разі наявності пологів в анамнезі. Патогенетичними механізмами ГІФ є зниження тону вен, порушення мікроциркуляції та лімфодренажу, тканинна гіпоксія і хронічне запалення. Призначення препарату Нормовен протягом місяця повністю усуває у пацієток, які не народжували, і значно зменшує прояви ГІФ у жінок, які народжували і приймають КОК.

Ключові слова: гормон-індукована флебопатія, комбіновані оральні контрацептиви, діосмін, гесперидин, Нормовен.

Lakhno I.

Hormone-induced phlebopathy: focus on phleboprotective therapy in women who use combined oral contraceptives

In research the effectiveness of phleboprotective therapy with the drug Normoven (“Kyiv Vitamin Factory”) in patients with hormone-induced phlebopathy (HIP) during use of combined oral contraceptives (COC) was studied. In women using COCs, hormone-induced phlebopathy is formed and its symptoms are most pronounced when there is delivery in patient’s history. Pathogenetic mechanisms of HIP are lowering the tone of veins, lymphatic drainage and microcirculation disturbances, tissue hypoxia and chronic inflammation. Administration of Normoven during 1 month eliminates (in patients who did not have delivery) and reduces (in women who had delivery and take COC) the signs of HIP.

Key words: hormone-induced phlebopathy, combined oral contraceptives, diosmin, hesperidine, Normoven.