

В. Г. Стуров¹, Е. Г. Романова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
ул. Красный пр., 52, Новосибирск, 630091, Россия

² Медицинский центр общей и репродуктивной эндокринологии ООО «Астрamed»
ул. Арбузова, д.1/1, Новосибирск, 6300117, Россия

E-mail: vicstar@ngs.ru

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ИЗОКВЕРЦЕТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ АНГИОФЛЕБОПАТИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ПРИЕМА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Проведена оценка клинической эффективности растительного изокверцетина, экстрагированного из листьев красного винограда, в купировании симптомов гормонально индуцированной ангиофлебопатии (НИАР) нижних конечностей на фоне заместительной гормонотерапии (РНТ) у 47 женщин в период менопаузы. Наибольшую эффективность препарат оказал на устранения чувства тяжести и распирания в ногах. К концу лечения исчезали вечерние отеки у 73,3% пациенток. Через месяц терапии существенно уменьшилась интенсивность болевого синдрома (у 33,4%). Наименьшее воздействие препарата отмечалось на ночные судороги. Объективным показателем эффективности проводимой терапии служил маллеолярный объем, который уменьшался к концу 4-й недели терапии. Не отмечалось аллергических реакций и гастроирритативных расстройств. Пациентки отмечали удобство однократного приема препарата, фармако-экономическую оправданность его применения. После пероральной и местной (гелиевая форма) терапии природным изокверцетином уменьшилась интенсивность ретикулярной венозной сеточки и практически исчез отек на поверхности голеней, отмечено снижение выраженности «симптома сапога». Прием растительного изокверцетина в дозе 360 мг в сутки курсом 75 дней, а также местное применение гелиевой формы привело к достоверному улучшению субъективных симптомов венозной недостаточности у пациенток с НИАР в период менопаузы на фоне приема РНТ. Достигалось улучшение тонико-эластических свойств венозной стенки. Таким образом, природный изокверцетин является удобным в применении и эффективным препаратом для лечения и профилактики НИАР, особенно начальных ее проявлений у пациенток, принимающих РНТ в климатическом периоде, способствует нормализации флэбогемодинамики путем коррекции начальных форм глубокого венозного рефлюкса.

Ключевые слова: менопауза, хроническая венозная недостаточность, ангиофлебопатия, изокверцетин.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний современности. По данным литературы, заболеваемость ХВН колеблется в диапазоне распространенности от 10 до 30% [1; 3; 4], а если учесть низкий уровень диспансерного учета этих пациентов, высокий удельный вес не только начальных проявлений варикозной болезни, но и далеко запущенных стадий заболевания, то количество этих больных среди трудоспособного населения будет еще выше. При этом во флебологии существует термин «флебопатия», под которым понимают структурно-функциональную недостаточность венозной стенки, снижение способности поддерживать постоянство объема венозного русла и тонуса сосудистой стенки при длительных ортоста-

тических нагрузках [2; 3]. При флебопатии такие симптомы, как отеки, боли в ногах, судороги, появляются без наличия варикозных вен и при полном внешнем здоровье венозной системы. Лишь при специальном обследовании (флебоангиографии, доплерометрии, УЗИ-сканирования) можно заметить начальные признаки патологии венозного оттока. Происхождение флебопатий может быть различным. Чаще всего это так называемые ортостатические флебопатии, т. е. связанные с замедлением оттока крови от ног в вертикальном положении и возникающим при этом растяжением венозной стенки, которая при определенных причинах перестает поддерживать надлежащую форму, способствует возникающему застою крови. Флебопатии могут развиваться при нарушении обмена веществ, общих рас-

стройствах механизмов кровообращения [4]. Особое место занимают дисгормональные флеботии, когда в ответ на прием гормональных препаратов запускаются пусковые механизмы заболевания. Особенно актуальна проблема ХВН и флеботий у пациентов в определенные возрастные этапы жизни либо при наличии ряда физиологических состояний, таких как беременность (гравидарная флеботия). Отдельное место занимают ятрогенные флеботии, возникающие у пациентов на фоне приема ряда препаратов, потенцирующих нарушение венозного оттока и способствующих развитию гормониндуцированной флеботии (ГИФ) и, в конечном итоге, ведущих к возникновению ХВН. Яркими представителями таких препаратов являются эстрогенсодержащие гормональные оральные контрацептивы (ГОК) и комбинированные эстрогенгестагенные контрацептивы (КОК). Ранее в отечественной литературе уже появлялись сообщения о негативном действии ГОК в развитии дисгормональной флеботии [5]. Под термином «гормониндуцированная флеботия» понимают состояние, когда первые симптомы флеботии либо ХВН были спровоцированы длительным (более 3 мес.) приемом КОК/ГОК или возникли на фоне заместительной гормонотерапии (ЗГТ) у пациентов, находящихся в состоянии менопаузы [6]. Патогенетическое «флебоагрессивное» действие препаратов группы КОК объясняется рядом ангиотропных эффектов половых гормонов. Так, в частности, эстрогены и прогестерон способствуют развитию дегенеративных изменений в сосудистой стенке, приводя к развитию вазодилатации и фибросклероза [7]. Эстрогены в свою очередь стимулируют гипертрофию интимы и меди в венозной стенке и вызывают десквамацию эндотелия. Прогестерон приводит к деградации коллагеновых и эластиновых волокон венозной стенки, запуская процесс дестабилизации венозной стенки, приводя к развитию ее несостоятельности, т. е. развитию флеботии [8]. Кроме флеботропного действия эстрогенов, особенно у пациенток в период мено- и постменопаузы, на фоне физиологических инволютивных изменений в репродуктивной сфере и системном гомеостазе, потенцирующих развитие ХВН, важное значение имеет ряд изменений в системе гемостаза. Последние же заключаются в следующем: склонность к гиперкоагуля-

ции (гиперпродукция фибриногена, фактора VIIa), усиление тромбогенности эндотелия за счет пристеночной гиперагрегации тромбоцитов, угнетения фибринолиза (избыток PAI-1, истощение резерва плазминогена, что способствует венозному микротромбозу, наличие дисметаболических процессов в печени). При этом венозная стенка в менопаузе характеризуется повышенной проницаемостью, что провоцирует развитие интерстициального отека. Кроме этого, у 15–20 % старше 50 лет имеет место гипергомоцистеинемия, провоцирующая развитие венозных тромбозов. Важное патологическое значение в этот возрастной период имеет развитие *менопаузального метаболического синдрома*, заключающегося в системной перестройке нейрогуморальной регуляции пациентки, проявляющегося развитием вторичной инсулинорезистентности и дислипотеинемии. Лабораторно выявляются признаки системной эндотелиальной дисфункции: повышение гомоцистеина, эндотелина-1, тромбосана-A2; снижение продукции соматостатина и ИПФР-1, синтеза оксида азота (NO) и простаглицлина в эндотелии, потенцирующие развитие системного эндотелиоза [9].

Основными симптомами ГИФ являются вечерний отек голени (так называемый симптом сапога), чувство тяжести и распирания в голенях при длительном неподвижном ортостазе, боль и ночные судороги. Поэтому проблема профилактики и лечения ГИФ у женщин в менопаузе, находящихся на заместительной гормонотерапии, является новой и до конца нерешенной в отечественной ангиофлебологии. Экстракт листьев красного винограда содержит фармакологически активные флавоноиды, основными из которых являются кверцетин-глюкуронид и изокверцетин. Препарат Антистакс оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, стабилизируя мембраны, и увеличивает эластичность сосудов, нормализуя сосудистую проницаемость. Снижение проницаемости сосудистой стенки для плазмы, белков из сосудов в окружающую ткань замедляет образование отеков и уменьшает уже существующие отеки [10]. Кроме того, подтверждено облегчение субъективных симптомов ХВН [5; 11]. Однако если ранее были описаны эффекты применения экстрактов красных листьев винограда у молодых пациентов, принимавших ГОК/КОК, то использование про-

изводных изокверцетина у женщин в постменопаузе ранее не проводилось, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования: оценка клинической эффективности и переносимости растительного экстракта из листьев красного винограда (действующее вещество – природный изокверцетин) в купировании симптомов гормониндуцированной ангиофлебопатии нижних конечностей на фоне проведения заместительной гормонотерапии у женщин в период менопаузы.

Материал и методы

45 женщинам в возрасте от 47 до 76 лет (средний возраст 61 ± 15 лет) с проявлениями ХВН 2–4-го класса по классификации СЕАР проведена монотерапия изокверцетином в дозе 360 мг в сутки в течение трех месяцев прерывистого приема. Критериями включения пациенток в исследование являлось: прием эстроген-прогестинных препаратов ЗГТ (Ливиал, Анжелик, Черозетта, Фемостон, Овестин и др. более 4 мес.), преимущественно сидячая работа или образ жизни и наличие симптомов флебопатии не менее 3 месяцев.

Дизайн исследования. Прием препарата, содержащего изокверцетин, в дозе 2 капсулы в сутки (360 мг изокверцетина). Общая длительность приема – 75 дней, кратность приема – 25 дней (3 курса в течение 3 месяцев) с перерывом между курсами 5–7 дней. Проводились еженедельные контрольные осмотры и через 1 месяц после окончания лечения. Пациенткам не применялась эластическая компрессия.

Выраженность субъективных симптомов ХВН оценивалась в начале, на 30, 50 и 70-й день терапии с использованием визуально-аналоговой шкалы, включающей оценку степени выраженности следующих симптомов: тяжесть, распирающее ощущение, судороги, боль. Оценка качества жизни проводилась по шкале CIVIQ 2, учитывающей следующие критерии: болевой, физический, социальный и психологический факторы [12]. Динамику отека оценивали путем определения маллеолярного объема прибором Leg-O-Meter.

Результаты

До назначения вышеуказанного препарата 38 женщин, принимавшие более 4 месяцев заместительную терапию эстрогенгестагенными препаратами, отмечали жалобы на тяжесть и распирающее ощущение в области голеней (симптом «гудящих или беспокойных ног»), отек голени и области голеностопного сустава (симптом сапога, судороги, боль, тяжесть в ногах). Динамика уменьшения интенсивности указанных симптомов ХВН была статистически достоверна и представлена на рис. 1.

Чувство тяжести и распирающего ощущения у пациенток начало уменьшаться уже через 10 дней и практически исчезло к 6-й неделе терапии. К концу 4-й недели лечения препаратом вечерние отеки исчезли у 33 (73,3 %) пациенток, а у оставшихся 12 существенно уменьшилась выраженность отека. К концу 6-й недели наблюдения отеки сохранялись лишь у 5 (11,1 %) обследованных.

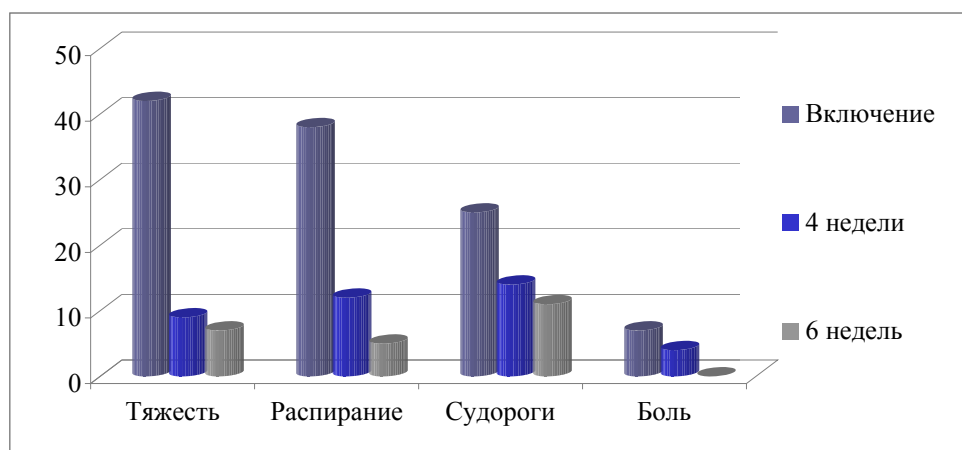


Рис. 1. Динамика купирования субъективных симптомов ХВН на базе визуально-аналоговой шкалы

К началу 4-й недели приема препарата существенно уменьшилась интенсивность болевого синдрома, а к концу 6-й недели приема данный синдром был практически полностью купирован. Наименьшее воздействие препарата отмечалось на ночные судороги. К концу 6-й недели приема имевшийся более чем у половины (55,6 %) судорожный компонент у 14 пациентов (31,1 %) уменьшился незначительно, а у 11 женщин (24,4 %) сохранялся, что связывалось с наименьшим воздействием компонента препарата на мышечную контрактильную активность и судорожный синдром.

Объективным показателем эффективности проводимой терапии служил маллеолярный объем. При исследовании было отмечено его уменьшение к концу 4-й недели приема изокверцетина у 27 (60 %) пациентов в среднем на 1,7 см или с $235,1 \pm 4,7$ до $218,5 \pm 3,7$ мм ($p < 0,01$), у 12 (26,7 %) – с $232,7 \pm 2,6$ до

$219,4 \pm 4,2$ мм или на 1,3 см и у 6 (13,3 %) женщин динамика уменьшения отсутствовала либо была незначительной (менее 1,0 см) ($p > 0,2$).

При оценке эффективности препарата 42 (93,3 %) пациентки оценили результат лечения растительными изокверцетинами как хороший, две (4,4 %) женщины как удовлетворительный и одна обследованная (2,2 %) от приема лекарства не отметила никакого позитивного эффекта.

Важным и существенным в плане оценки эффективности использования изокверцетинов у пациенток, принимающих препараты ЗГТ, является оценка качества жизни. На рис. 2 представлена динамическая оценка качества жизни у пациентов до начала терапии и через 10 недель применения производных изокверцетина, а на рис. 3. – суммарный показатель оценки качества жизни пациенток, согласно современной шкале оценки CIVIQ2.

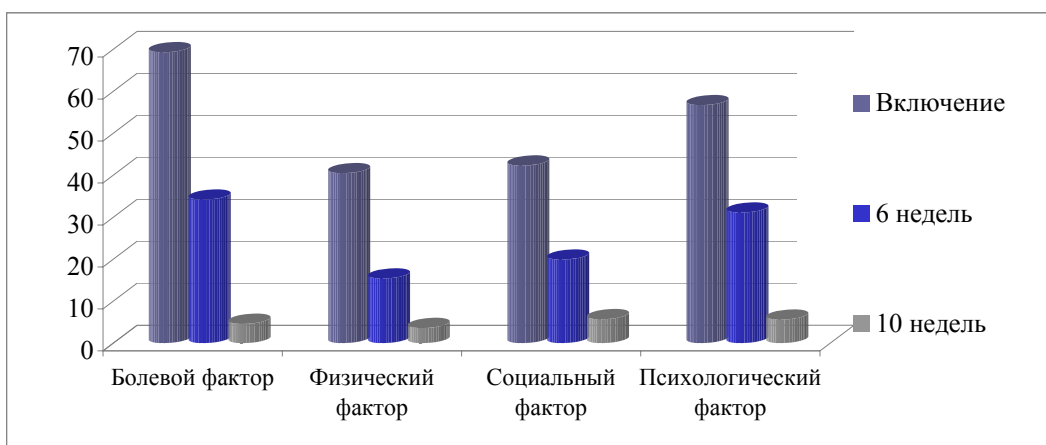


Рис. 2. Динамика показателей ограничения качества жизни (по шкале CIVIQ2) до и после терапии природным изокверцетином

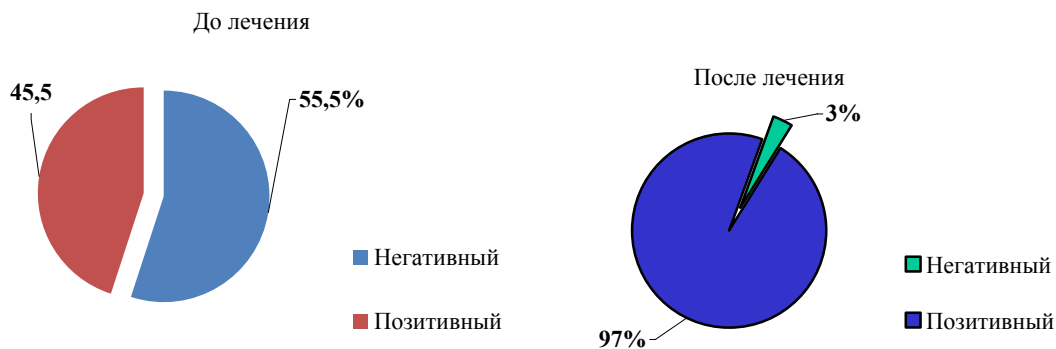


Рис. 3. Суммарный показатель по шкале CIVIQ 2 до и после лечения растительным изокверцетином

На представленном ниже рис. 4 показана картина визуальной динамики проявлений ГИФ у пациенток на фоне приема ЗГТ при местном применении растительных изокверцетинов. Наглядно видно, что после орального (капсульная форма) и местного (гелиевая форма) применения препарата уменьшается интенсивность ретикулярной венозной сеточки и практически полностью исчезает отек на поверхности голени, происходит купирование так называемого «симптома сапога».

Побочные действия за период лечения наблюдали лишь у трех пациенток. Они отмечали диспепсические расстройства в виде незначительной изжоги и гастралгии в первые два дня приема препарата, которые прошли самостоятельно, не потребовали отмены препарата и применения дополнительных методов лечения. В ходе наблюдения за пациентками не было отмечено аллергических реакций на компоненты препарата. Пациентки отмечали удобство однократного приема препарата (2 капсулы утром), удобство использования гелиевой формы препарата прозрачного цвета, который практически не оставляет следов на одежде. Кроме того, использование биофлаваноидов группы изокверцетина оправдано фармакоэкономическими аспектами. Стоимость 100 капсул препарата дешевле 2 стандартов по 50 капсул, что определяет экономическую рентабельность длительного курса терапии природными изокверцетина-

ми в сравнении с применением производных диосмина, входящих в группу биофлаваноидов. На фоне приема экстракта из листьев красного винограда, проведения ЗГТ и дополнительного включения в программу терапии корректоров липидно-углеводного баланса (Сиофор, Глюкофаж, статины) после 3 месяцев приема отмечалось значительное нивелирование симптомов менопаузального метаболического синдрома.

Выводы

Терапия растительными изокверцетинами в дозе 360 мг в сутки общим курсом 75 дней (3 курсовых приема по 25 дней в течение квартала) приводит к достоверному улучшению субъективных симптомов ХВН у пациенток с дисгормональной ангиофлеботатией, возникающей в период пери- и постменопаузы на фоне приема заместительной терапии эстрогенгестагенсодержащими гормональными препаратами. В результате лечения существенно нивелируется отек нижних конечностей (нивелируется симптом сапога), о чем свидетельствует достоверное уменьшение маллеолярного объема. Отмечается достоверное уменьшение интенсивности субъективных симптомов, особенно боли и чувство распирания, что весьма положительно сказывается на психологическом состоянии пациентов. Прием природных изокверцетинов приводит к улучшению тонико-эластических свойств



а



б

Рис. 4. Внешний вид голени у пациентки до (а) и после (б) комбинированного (местного и перорального) приема изокверцетина (исчезновение отека и симптома сапога, «сглаживание» ретикулярной венозной сеточки)

венозной стенки. Лечение натуральными биофлавоноидами, полученными из красных виноградных листьев, способствует нормализации флебогемодинамики путем коррекции начальных форм глубокого венозного рефлюкса. Пациентки отмечают удобство однократного приема препарата, кроме того, его использование оправдано фармакоэкономическими аспектами. Природные изокверцетины является удобным в применении и эффективным препаратом для лечения и профилактики гормониндуцированной ангиофлебопатии, особенно начальных ее проявлений у пациенток, принимающих гормоны в менопаузе.

Список литературы

1. *Флебология* / Под ред. В. С. Савельева. М.: Медицина, 2001.
2. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Лыткин М. И. Основы клинической флебологии. М.: Медицина, 2005.
3. Cheatle T. R., McMullin G. M., Watkins G. T. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration // *Microcirculation in venous disease*. 2nd ed. Austin, Landes Bioscience, 1998. P. 205–223.
4. *Амбулаторная ангиология* / Под ред. А. И. Кириенко, В. Ю. Богачева, В. М. Кошкина. М.: Литтерра, 2007. 328 с.
5. Иванов Е. В. Антистакс в лечении гормониндуцированной флебопатии нижних конечностей // *Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2007. С. 122.
6. Ramelet A. A., Boisseau M. R., Allegra C., Nicolaidis A., Jaeger K., Carpentier P., CapPELLI R., Forconi S. Venous-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. Vol. 33 (4). P. 309–319.
7. Stevenson J. C., Gaspard U., Avouac B., Bricaire C., Cardozo L., Collins P., Devogelaer J. P., Dören M., Gennari C., Kaufman J. M., Kuttann F., Ringe J. D., Scarafioti C., Vanhaelst L., Zichella L., Ziegler R., Reginster J. Y. Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules // *Climacteric*. 1998. Vol. 1 (1). P. 12–17.
8. Богачев В. Ю. Гормониндуцированная флебопатия. Новая проблема современной флебологии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002. Т. 8, № 3. С. 50–54.
9. Spencer C. P., Godsland I. F., Stevenson C. Is there a menopause metabolic syndrome? // *Gynecol. Endocrinol*. 1997. Vol. 11. P. 341–355.
10. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study // *Br. Heart. J*. 1996. Vol. 85 (8). P. 1080–1085.
11. De Mey C. Evidence-based trial confirms: phytotherapeutic drug protects veins // *Fortschr. Med*. 2000. Vol. 118 (3). P. 125–133.
12. Launois R., Reboul-Marty J., Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) // *Qual. Life Res*. 1996. Vol. 5 (6). P. 539–554.

Материал поступил в редколлегию 03.01.2009

V. G. Sturov, E. G. Romanova

Application Natural Izoquercitins in Treatment by Disgormonal Angiophlebopathies at Women in Climacteric Against Hormone Replacement Therapy

Vegetative (natural) izoquercitin, extracting leaves of red grapes, in knocking over of symptoms hormonal induced angiophlebopathies (HIAP) the bottom finiteness's against hormone replacement therapy (HRT) at 47 women the estimation of clinical efficiency is spent to the climacteric period. The preparation has rendered the greatest efficiency on elimination of feeling of weight and pressure in feet. By the treatment end evening hypostases at 73,3 % of patients disappeared. In a 4 month of therapy intensity of a painful

syndrome (at 33,4 %) has essentially decreased. The least influence of a preparation was marked on night spasms. As an objective indicator of efficiency spent therapy served malleolar volume which decreased by the end of 4 weeks of therapy. It was not marked allergic reactions and gastroirritativ frustration. Patients marked convenience of unitary reception of a preparation, pharmacy-economic correctness of its application. After per oral and local (form of gel) therapies natural izoquercitin has decreased intensity reticular venous griddles and the hypostasis on a surface of shins has practically disappeared, expressiveness decrease «a boot symptom» is noted. Reception vegetative izoquercitin in a dose of 360 mg a day a course of 75 days, and also local application gelial forms led to authentic improvement subjective symptoms of venous insufficiency at patients with HIAP during the period менопаузы against reception HRT. Improvement tonic-elastic properties of a venous wall were reached. Thus, natural izoquercitin (biophlavonoides) is convenient in application and an effective preparation for treatment and preventive maintenance HIAP, its especially initial displays at patients accepting HRT in climacteric period, promotes normalization phlebohaemodynamic as way to correction of initial forms of a deep venous reflux.

Keywords: climacteric period, chronic venous insufficiency, angiophlebopathyes, izoquercitin, bioflavonoides.