

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА (АНТИСТАКС®) В ЛЕЧЕНИИ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ФЛЕБОПАТИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

В.Г. Стуров¹, С.Я. Анмут¹, Я.В. Новикова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава,
Новосибирск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний современности. По данным литературы, заболеваемость ХВННК колеблется 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 ортостатических 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 флебопатий, то есть связанные с замедлением оттока крови от ног в вертикальном положении и возникающим при этом растяжении венозной стенки, которая при определенных причинах перестает поддерживать надлежащую форму, способствует возникающему застою крови. Флебопатий могут развиваться при нарушении обмена веществ, общих расстройствах механизмов кровообращения [4]. Особое место занимают дисгормональные флебопатий, когда в ответ на прием

гормональных препаратов запускаются пусковые механизмы заболевания. Особенно актуальна проблема ХВН и флебопатий возникает у пациентов в определенные возрастные этапы жизни, либо при наличии ряда физиологических состояний, таких как беременность (гравидарная флебопатия). Отдельное место занимают ятрогенные флебопатии, возникающие у пациентов на фоне приема ряда препаратов, потенцирующих нарушение венозного оттока и способствующие развитию гормониндуцированной флебопатии (ГИФ) и, в конечном итоге, ведущее к возникновению ХВН. Яркими представителями таких препаратов являются эстроген-содержащие гормональные оральные контрацептивы (ОК) и комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (КОК). Ранее в отечественной литературе уже появлялись сообщения о негативном действии ОК в развитии дисгормональной флебопатии [5]. Под термином гормониндуцированная флебопатия понимают состояние, когда первые симптомы флебопатии, либо ХВН спровоцированы длительным (более 3 мес.) приемом КОК/ОК или возникающие 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 флебосклероза [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 флебопатии [8]. Кроме флеботропного действия эстрогенов, особенно у пациенток в период мено- и постменопаузы, на фоне физиологических инволютивных изменений в репродуктивной сфере и системном гомеостазе важное значение, потенцирующие развитие ХВН, являются ряд изменений в системе гемостаза. Последние же заключаются в следующем: склонность к гиперкоагуляции (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, тромбксана-A₂; снижение продукции соматотропина и ИПФР-1, синтеза оксида азота (NO) и простаглицлина в эндотелии, потенцирующие развитие системного эндотелиоза [9].

Основными симптомами ГИФ являются вечерний отек голени (т.н. симптом сапога), чувство тяжести и распираания в голених 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 (**Антистакс**) у молодых пациентов, принимавших ГОК/КОК, то использование производных изокверцетина у женщин в постменопаузе ранее не проводилось, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и переносимости препарата "**Антистакс**" в купировании симптомов гормониндуцированной флебопатии нижних конечностей на фоне проведения заместительной гормонотерапии

у женщин в период менопаузы.

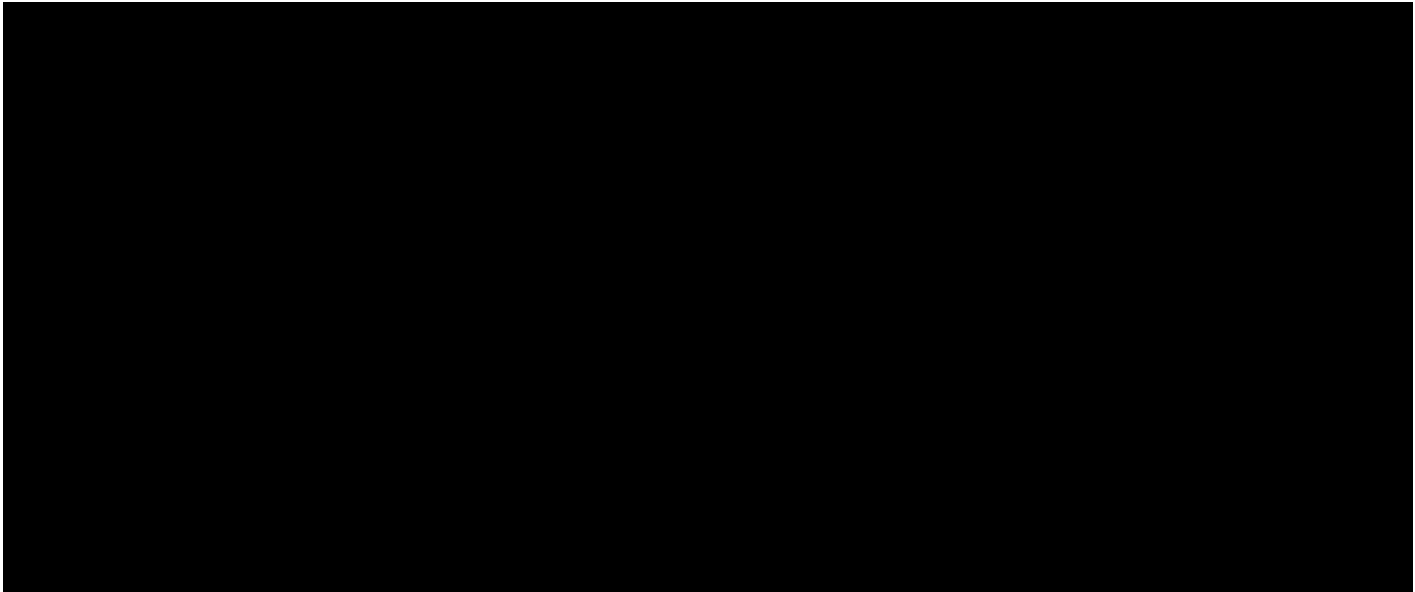
Материал и методы. 45 женщинам в возрасте от 47 до 76 лет (средний возраст 61 ± 15 лет) с проявлениями ХВН 2-4-го класса по классификации СЕАР проведена монотерапия препаратом "Антистакс" в дозе 360 мг в сутки в течение трех месяцев прерывистого приема. Критериями включения пациенток в исследование являлось: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

Дизайн исследования: Приём Антистакса в дозе 2 капсулы в сутки (360 мг изокверцетина). Общая длительность приёма – 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-й, 50-й и 70-й день терапии с использованием визуально-аналоговой шкалы, включающей оценку степени выраженности следующих симптомов: тяжесть, распирающее, судороги, боль. Оценка качества жизни проводилась по шкале CIVIQ 2, учитывающей следующие критерии: болевой, физический, социальный и психологический факторы [12]. Динамику отечного синдрома оценивали путем определения маллеолярного объема прибором Leg-O-Meter.

Результаты. До назначения препарата Антистакс 38 женщин, принимавшие более 4 месяцев заместительную терапию эстрогенами отмечали жалобы на тяжесть и распирающее в области голени (симптом «гудящих или беспокойных ног»), судороги, боль, тяжесть в ногах. Динамика уменьшения интенсивности указанных симптомов ХВН была статистически достоверна и представлена на рис.1. Чувство тяжести и распирания у пациенток начало уменьшаться уже через 10 дней и практически исчезло к 6 неделе терапии Антистаксом. К концу 4 недели лечения препаратом вечерние отеки исчезли у 33 (73,3%) пациенток, а у оставшихся 12 – существенно уменьшилась выраженность отечного компонента. К

к концу 6 недели наблюдения отеки сохранялись лишь у 5 (11,1%) обследованных. К началу 4 недели приема препарата существенно уменьшилась интенсивность болевого синдрома, а к концу 6 недели приема Антистакса этот синдром был полностью купирован. Наименьшее воздействие препарата отмечалось на ночные судороги. К концу 6 недели приема имевшийся более чем у половины (55,6%) судорожный компонент у 14 пациентов (31,1%) уменьшился незначительно, а у 11 женщин (24,4%) сохранялись, что связывалось с наименьшим воздействием компонента препарата на мышечную контрактильную активность и судорожный синдром.



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

Объективным показателем эффективности проводимой терапии служил маллеолярный объем. При исследовании было отмечено его уменьшение к концу 4 недели терапии "Антистаксом" 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 препаратом «Антистакс» 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 (Антистакса), а на рис.3. – суммарный показатель оценки качества жизни пациенток, согласно современной шкале оценки CIVIQ2.

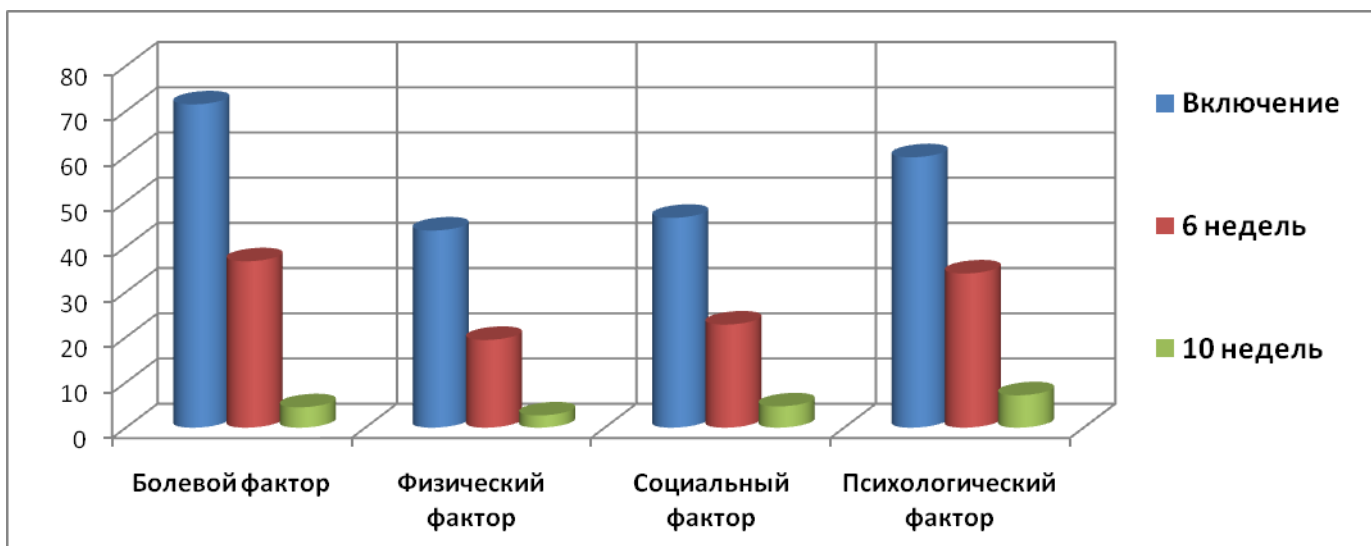


Рис.2. Динамика показателей ограничения качества жизни до и после терапии препаратом Антистакс®

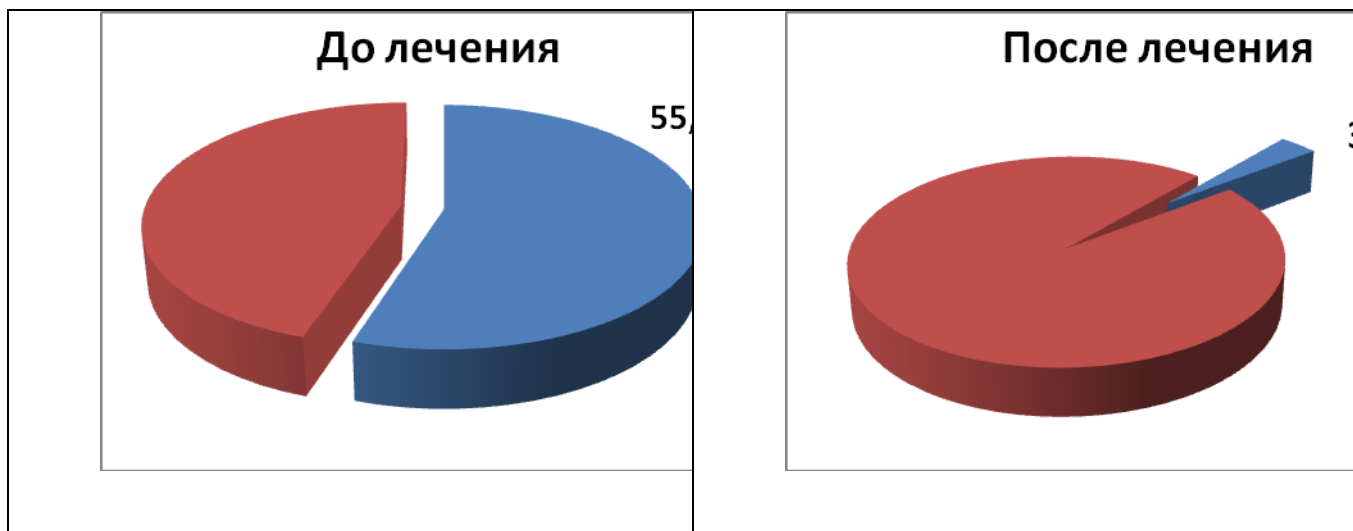


Рис.3. Суммарный показатель по шкале CIVIQ 2 до и после лечения

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 холе

наблюдения за пациентками не было отмечено аллергических реакций на компоненты препарата. Пациентки отмечали удобство однократного приема препарата (2 капсулы утром), кроме того его использование оправдано фармако-экономическими аспектами. Стоимость 100 капсул препарата дешевле 2 стандартов по 50 капсул, что определяет экономическую рентабельность длительного курса терапии Антистаксом. На фоне приема препарата Антистакс на фоне проведения ЗГТ и дополнительного включения в программу терапии корректоров липидно-углеводного баланса (Сиюфор, Глюкофаж, статины) после 3 месяцев приема отмечалось значительное нивелирование симптомов менопаузального метаболического синдрома.

Выводы. Терапия препаратом "Антистакс" в дозе 360 мг в сутки общим курсом 75 дней (3 курсовых приемы по 25 дней в течение квартала) приводит к достоверному улучшению субъективных симптомов ХВН у пациенток с дисгормональной флебопатией, возникающей в период пери- и постменопаузы на фоне приема заместительной целью эстроген-гестагенсодержащих гормональных препаратов. В результате лечения существенно нивелируется отек нижних конечностей, 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 препарата «Антистакса» приводит к улучшению тонико-эластических свойств венозной стенки. Лечение «Антистаксом» способствует нормализации флебогемодинамики путем коррекции начальных форм глубокого венозного рефлюкса. Пациентки отмечают удобство однократного приема препарата, кроме того его использование оправдано фармако-экономическими аспектами. Антистакс является удобным в применении и эффективным препаратом для лечения и профилактики гормониндуцированной флебопатии, особенно начальных ее проявлений у пациенток принимающих гормоны в менопаузе.

Литература

1. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: Руководство для врачей. 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., Mc Mullin G.M., Watkin G.T. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. In: Microcirculation in venous disease. 2nd ed. Austin, Landes Bioscience, 1998; p. 205–23.
4. Амбулаторная ангиология / Под общ. Ред. А.И. Кириенко, В.Ю. Богачева, В.М. Кошкина. – М.: Литтерра, 2007. – 328с.
5. Иванов Е.В., 2007 Антистакс в лечении гормоноиндуцированной флебопатии нижних конечностей //Материалы XII Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство", Москва, 3 апреля 2007 г <http://medi.ru/doc/250903.htm>
6. Ramelet A.A., Boisseau M.R., 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.
7. Stevenson J.C., Gaspard U. et al. Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules // Climacteric. 1998 Mar;1(1):12-7.
8. Богачев В.Ю. Гормоноиндуцированная флебопатия. Новая проблема современной флебологии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т.8. - №3. - Стр. 50-54.
9. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson C. Is there a menopause metabolic syndrome? // Gynecol Endocrinol 1997; 11: 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; 85 (8): 1080–5.
11. Мей С. Противоотечное действие экстракта красных листьев винограда (Антистакс[®]) при хронической венозной недостаточности. Замечания с точки зрения медицины, основанной на доказательствах // FortschrMed 2000; 118 (3): 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; 5(6) : 539-54