

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616-005.-08.14618.173617.58634.8

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

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний. По данным литературы, заболеваемость ХВН нижних конечностей колеблется от 10 до 30% [3,4,6], 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 [5,6]. 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, 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. Флебопатии могут развиваться при нарушении обмена веществ, общих расстройствах механизмов кровообращения [3]. Особое место занимают дисгормональные флебопатии, когда в ответ на прием гормональных препаратов запускаются механизмы за-

болевания. 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 препаратов, потенцирующих нарушение венозного оттока и способствующих, например, развитию гормониндуцированной флебопатии (ГИФ) и, в конечном итоге, ХВН. Яркими представителями таких препаратов являются эстроген-содержащие гормональные оральные контрацептивы (ГОК) и комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (КОК). Ранее в отечественной литературе уже появлялись сообщения о негативном действии ГОК в развитии дисгормональной флебопатии [2]. Под термином гормониндуцированная флебопатия понимают состояние, когда первые симптомы флебопатии либо ХВН спровоци-

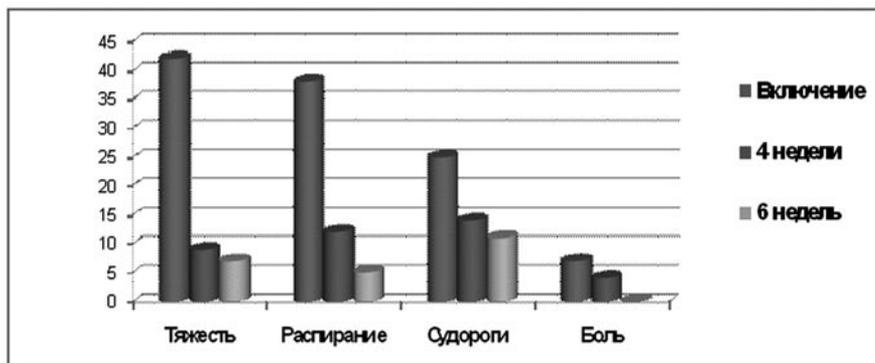


Рис.1. Динамика купирования субъективных симптомов ХВН на базе визуально-аналоговой шкалы.

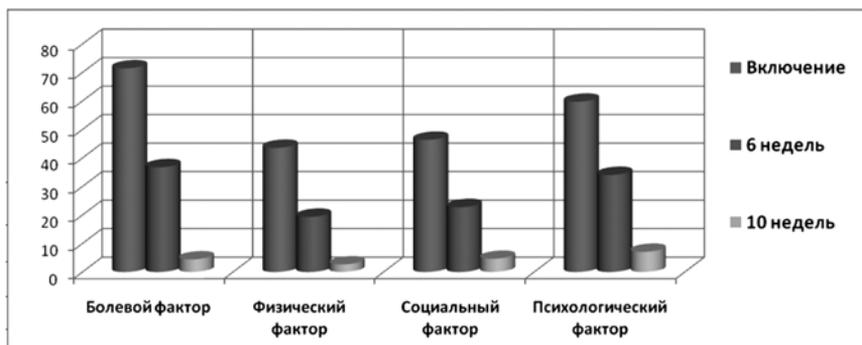


Рис.2. Динамика показателей ограничения качества жизни до и после терапии препаратом Антистакс®.

рованы длительным (более 3 мес.) приемом КОК/ГОК или возникают на фоне заместительной гормонотерапии (ЗГТ) у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы [10]. Патогенетическое «флебоагрессивное» действие препаратов группы КОК объясняется рядом ангиотропных эффектов половых гормонов. Так, в частности, эстрогены и прогестерон способствуют дегенеративным изменениям в сосудистой стенке, приводя к развитию вазодилатации и флосклероза [12]. Эстрогены в свою очередь стимулируют гипертрофию интимы и меди в венозной стенке и вызывают деструкцию эндотелия. Прогестерон приводит к деградации коллагеновых и эластиновых волокон венозной стенки, запуская процесс дестабилизации и приводя к развитию ее несостоятельности, т.е. флеботатии [1]. 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, потенцирующее развитие ХВН, имеет ряд изменений в системе гемостаза: склонность к гиперкоагуляции (гиперпродукция фибриногена, фактора VIIa), усиление тромбогенности эндотелия за счет пристеночной гиперагрегации тромбоцитов, угнетение фибринолиза (избыток PAI-1), истощение резерва плазминогена, что способствует венозному микротромбозу, наличие дисметаболических процессов в печени. Венозная стенка в менопаузе характеризуется повышенной проницаемостью, что провоцирует развитие интерстициального отека. Кроме этого у 15-20% людей старше 50 лет имеет место гипергомоцистеинемия, способствующая развитию венозных тромбозов. Важное патологическое значение в этот возрастной период имеет развитие менопаузального метаболического синдрома, заключающегося в системной перестройке нейрогуморальной регуляции с развитием вторичной инсулинорезистентности и дислиппротеинемии. При этом выявляются признаки

системной эндотелиальной дисфункции: повышение гомоцистеина, эндотелина-1, тромбосана-А₂; снижение продукции соматостатина и ИПФР-1, синтеза оксида азота (NO) и простаглицлина в эндотелии, потенцирующие развитие системного эндотелиоза [11].

Основными симптомами ГИФ являются вечерний отек голени (т.н. «симптом сапога»), чувство тяжести и распирания в голени при длительном неподвижном ортостазе, боль и ночные судороги.

Проблема профилактики и лечения ГИФ у женщин в менопаузе, находящаяся на заместительной гормонотерапии, является новой и до конца нерешенной в ангиофлебологии.

Экстракт листьев красного винограда содержит фармакологически активные флавоноиды, основными из которых являются кверцетин-глюкуроид 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 замедляет образование отеков и уменьшает уже существующие отеки [7]. Кроме того, подтверждено уменьшение субъективных симптомов ХВН [2,9]. Ранее были описаны эффекты экстрактов красных листьев винограда (Антистакс) у молодых пациенток, принимавших ГОК/КОК. Применение производных изокверцетина у женщин в постменопаузе не проводилось, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и переносимости препарата «Антистакс» в купировании симптомов гормониндуцированной флеботатии 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 CEAP проведена монотерапия препаратом «Антистакс». Критериями включения пациенток в исследование являлись: прием эстроген-прогестинных препаратов ЗГТ – лививал, анжелик, черозетта, фемостон, овестин и др. более 4 месяцев, преимущественно сидячая работа или образ жизни и наличие симптомов флеботатии длительностью не менее 3 месяцев.

Дизайн исследования: Антистакс назначали в дозе 2 капсулы в сутки (360 мг изокверцетина). Общая длительность приёма – 75 дней, кратность приёма – 25 дней (3 курса в течение 3 месяцев) с перерывом между курсами 5-7 дней. Проводились еженедельные контрольные осмотры, а также осмотр через 1 месяц после окончания лечения.

Эластическая компрессия не применялась.

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, распирание, судороги, боль. Оценка качества жизни проводилась по шкале CIVIQ 2, учитывающей бо-

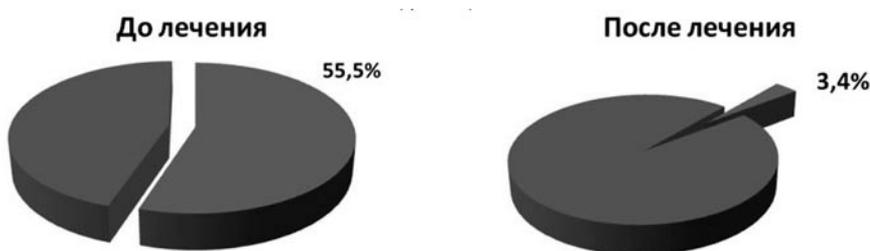


Рис.3. Суммарный показатель по шкале CIVIQ 2 до и после лечения.

До лечения



Через 3 месяца лечения



Рис. 4. Внешний вид нижних конечностей у пациенток до и после приема препарата «Антистакс» (исчезновение ретикулярной венозной сеточки).

левой, физический, социальный и психологический факторы [8]. Динамику отечного синдрома оценивали путем определения маллеолярного объема прибором Leg-O-Meter.

Результаты. До назначения препарата Антистакс 38 женщин, принимавших более 4 месяцев заместительную терапию эстрогенами, отмечали жалобы на тяжесть и распирание в области голеней (симптом «гудящих или беспокойных ног»), судороги, боль, тяжесть в ногах. Динамика уменьшения интенсивности указанных симптомов ХВН была статистически достоверной и представлена на рисунке 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 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%) сохранялся, что связывалось с ограниченным воздействием препарата на мышечную контрактильную активность и судорожный синдром.

Объективным показателем эффективности проводимой терапии служил маллеолярный объем. Было отмечено его уменьшение к концу 4-й 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%) больных – 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 субъективной 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 позитивного эффекта.

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

Побочные действия за период лечения наблюдали лишь у трех пациенток, отметивших диспепсию в виде незначительной изжоги и гастралгии в первые два дня лечения, которая исчезла самостоятельно, не потребовав отмены препарата. В ходе наблюдения не было отмечено аллергических реакций на компоненты препарата. Отмечено удобство однократного приема (2 капсулы утром), кроме того использование препарата оправдано фармако-экономическими аспектами: стоимость 100 капсул дешевле 2 стандартных по 50 капсул, что определяет экономическую рентабельность длительного курса терапии Антистаксом. Прием препарата Антистакс на фоне ЗГТ и дополнительного включения в программу терапии корректоров липидно-углеводного баланса (сиофор, статины) после 3 месяцев приема приводил к значительному нивелированию симптомов менопаузального метаболического синдрома.

После терапии венотониками группы изокверцетина у женщин в менопаузе существенно уменьшалась интенсивность ретикулярной венозной сеточки и практически полностью исчезал отек на поверхности голени – купировался так называемый «симптом сапога» (рис.4).

Заключение. Терапия препаратом Антистакс в дозе 360 мг в сутки общим курсом 75 дней (3 курсовых приема по 25 дней в течение квартала) приводит к уменьшению симптомов ХВН у пациенток с дисгормональной флебопатией, возникающей в период перименопаузы на фоне приема с заместительной целью эстроген-гестагенсодержащих гормональных препаратов: нивелируется отек нижних конечностей, достоверно уменьшается интенсивность субъективных симптомов, особенно боли и чувства распирания, вероятно, за счет улучшения тонико-эластических свойств венозной стенки и нормализации флебогемодинамики. Таким образом, антистакс является удобным в применении и эффективным препаратом для профилактики и лечения гормониндуцированной флебопатии, особенно на начальных этапах у пациенток, принимающих гормоны в менопаузе.

Литература

1. Богачев, В.Ю. Гормоноиндуцированная флебопатия. Новая проблема современной флебологии / В.Ю. Богачев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2002. – Т.8. - №3. - С. 50-54.
2. Иванов, Е.В. 2007 Антистакс в лечении гормоноиндуцированной флебопатии нижних конечностей / Е.В. Иванов // *Матер. XII Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство"*. – Москва, 2007. – <http://medi.ru/doc/250903.htm>.
3. Кириенко, А.И. Амбулаторная ангиология / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, В.М. Кошкин. – М.: Литтерра, 2007. – 328 с.
4. Савельев, В.С. Флебология / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко [и др.]. – М.: Медицина, 2001.
5. Шевченко, Ю.Л. Основы клинической флебологии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.И. Лыткин – М.: Медицина, 2005.
6. Cheatle T.R., The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. In: *Microcirculation in venous disease* / T.R. Cheatle, G.M. Mc Mullin, G.T. Watkin // 2nd ed. Austin, Landes Bioscience, 1998. – P. 205–223.
7. Huk, I. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study / I. Huk, V. Brovkovich, I. Nanobashvili [et al.] // *Br Heart J.*, 1996. – Vol.85. – №8. – P. 1080-1085.
8. Launois, R. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) / R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry // *Qual. Life Res.* – 1996. – Vol.5. – №6. – P. 539-554.
9. Mey, C. Противоотечное действие экстракта красных листьев винограда (Антистакс®) при хронической венозной недостаточности. Замечания с точки зрения медицины, основанной на доказательствах / С. Mey // *FortschrMed.* – 2000. – Vol.118. – №3. – P. 125–133.
10. Ramelet, A.A. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution / A.A. Ramelet, M.R Boisseau, C. Allegra [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2005. – Vol.33. – №4. – P. 309-319.
11. Spencer, C.P. Is there a menopause metabolic syndrome? / C.P. Spencer, I.F. Godsland, C. Stevenson // *Gynecol. Endocrinol.* – 1997. – Vol.11. – P. 341-355.
12. Stevenson, J.C. Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules / J.C. Stevenson, U. Gaspard [et al.] // *Climacteric.* – 1998. – Vol.1. – №1. – P. 12-17.

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

В.Г. СТУРОВ, С.Я. АНМУТ, Я.В. НОВИКОВА

Проведена оценка клинической эффективности и переносимости сухого экстракта красных листьев винограда (препарата антистакс) в купировании симптомов гормоноиндуцированной флебопатии нижних конечностей на фоне проведения заместительной гормональной терапии у 45 женщин в возрасте от 47 до 76 лет. Установлено уменьшение выраженности симптомов хронической венозной недостаточности – боли, чувства распирания, отека, улучшение психологического состояния пациенток, что свидетельствует об эффективности антистакса для лечения и профилактики гормоноиндуцированной флебопатии у женщин, получающих заместительную гормональную терапию в менопаузе.

Ключевые слова: флебопатия, менопауза, гормональная терапия, экстракт красных листьев винограда

EFFICIENCY OF DRY EXTRACT OF THE GRAPES RED LEAVES (ANTISTAKS ®) IN TREATMENT OF DISHORMONAL PHLEBOPATHY IN WOMEN AT MENOPAUSE ON THE BACKGROUND OF REPLACEABLE HORMONAL THERAPY

STUROV V.G., ANMUT S.YA., NOVIKOVA YA.V.

The estimation of clinical efficiency and grapes red leaves dry extract tolerance (ANTISTAKS ® preparation) in controlling the symptoms of lower extremity hormone-induced phlebopathy on the background of replaceable hormonal therapy in 45 women in the age of 47-76 years is carried out. Reduction of expressiveness of chronic venous insufficiency symptoms - pains, feeling of swelling, edema, improvement of psychological patients' condition, that testifies to efficiency of ANTISTAKS for treatment and prophylactic of hormone-induced phlebopathy in women receiving replaceable hormonal therapy at menopause is established.

Key words: phlebopathy, menopause, hormonal therapy, an extract of grapes red leaves