



Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии

Л. С. Сотникова¹, Е. В. Голубятникова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Научно-клинический центр гормонального здоровья «Возрождение», г. Томск

Цель исследования: определить клиническую эффективность и безопасность лекарственного препарата Венофлебин у женщин с хронической венозной недостаточностью (ХВН), возникшей на фоне получения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Дизайн: проспективное несравнительное исследование.

Материалы и методы. Для анализа клинической эффективности и безопасности Венофлебина была сформирована основная группа из 60 женщин, более 12 месяцев принимавших эстроген-содержащие лекарственные препараты (КОК или средства МГТ), с комплексом симптомов ХВН. Участницы основной группы были стратифицированы на две подгруппы: 1-я — с ХВН, возникшей на фоне приема КОК (n = 30; возраст — 25–49 лет, в среднем — 34,2 года); 2-я — с ХВН, развившейся на фоне МГТ (n = 30; возраст — 45–55 лет, в среднем — 51,4 года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, не принимавших КОК, и 20 практически здоровых женщин менопаузального возраста, не получавших МГТ.

Венофлебин назначали строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Препарат принимали внутрь в дозе 8 гранул 3 раза в день. Курс лечения составил 8 недель.

Лабораторные исследования включали определение в сыворотке крови тромбинового (ТВ), протромбинового (ПТВ), активированного частичного тромбопластинового (АЧТ) времени, международного нормализованного отношения, уровней антитромбина (АТ) III, D-димера, гомоцистеина, общего фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Морфофункциональное состояние сосудов органов малого таза и нижних конечностей определяли с помощью УЗИ с применением цветового и энергетического доплеровского картирования. Тяжесть ХВН до и после проведенного лечения оценивали по шкале Venous Clinical Severity Score, эффективность терапии — по шкале качества жизни у больных с заболеваниями вен Chronic Venous Insufficiency Questionnaire.

Результаты. Оценка показателей свертывающей системы крови у пациенток с ХВН показала, что ТВ и ПТВсодержание общего фибриногена существенно не отличались от показателей контрольной группы соответствующего возраста на всех этапах исследования (p > 0,05). АЧТВ и уровень АТ III до лечения были значимо ниже (p < 0,05), а после него возросли и достигли показателей контрольной группы. Концентрация ГСПГ до и после лечения в обеих подгруппах достоверно превышала (p < 0,05) таковую у здоровых женщин. После лечения содержание ГСПГ значимо снизилось лишь относительно исходных значений, но не показателей контрольной группы.

Оценка уровня гомоцистеина не выявила различия между участницами основной группы до и после лечения, а также с контрольной группой. Значимым было лишь повышение по сравнению со здоровыми женщинами концентрации гомоцистеина (p < 0,05) у пациенток с ХВН на фоне МГТ до лечения Венофлебином. Уровни D-димера при ХВН на фоне КОК и МГТ входили в интервал нормативных значений, но были существенно выше показателей контрольной группы (p < 0,05), однако после лечения соответствовали им. Содержание СРБ у пациенток с ХВН до лечения достоверно (p < 0,05) превышало таковое у здоровых женщин. После проведенного лечения наблюдали снижение концентрации СРБ до значений, соответствующих показателю контрольной группы (p < 0,05).

У пациенток с ХВН индекс резистентности до и после лечения не различался и составил $0,74 \pm 0,08$ и $0,73 \pm 0,10$ соответственно. Данный показатель в обеих подгруппах пациенток были значимо выше (p < 0,05), чем в контрольной группе ($0,56 \pm 0,08$). Сравнение систоло-диастолического отношения в подгруппах женщин с ХВН не выявило различий: в 1-й подгруппе оно было равно $3,56 \pm 0,20$, во 2-й — $3,48 \pm 0,16$. Однако оба эти значения достоверно превышали таковое у женщин контрольной группы — $3,2 \pm 0,20$.

Заключение. Венофлебин значимо улучшает клиническое течение заболевания и является комплаентным и безопасным средством лечения у женщин с эстроген-индуцированной ХВН. Препарат позволяет улучшить регионарное кровообращение, снизить частоту жалоб, клинических проявлений, обеспечить более высокую эффективность лечения ХВН, возникшей на фоне приема КОК и средств менопаузальной гормональной терапии, не только за счет флеботонического эффекта, но и за счет противовоспалительного и тромболитического действия входящих в его состав компонентов.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, тромбоз, комбинированная оральная контрацепция, менопаузальная гормональная терапия, Венофлебин.



Голубятникова Екатерина Владимировна — врач акушер-гинеколог НКЦ гормонального здоровья «Возрождение» ООО «ПрофМед». 634049, г. Томск, ул. 1-ая Рабочая, д. 6. E-mail: ketrintomsk@mail.ru

Сотникова Лариса Степановна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, заведующая курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; руководитель МНПП «Здоровье женщины». 634063, г. Томск, ул. Сергея Лазо, д. 27, кор. 1. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Эстроген-содержащие лекарственные препараты широко применяются с лечебной и профилактической целями в области контрацепции и в менопаузальной гормональной терапии (МГТ). При этом всегда остается потребность в тщательном сопоставлении необходимости их применения с риском возникновения осложнений, среди которых наиболее частое — хроническая венозная недостаточность (ХВН), или эстроген-индуцированная флебопатия. Последняя имеет существенные этиопатогенетические отличия от диабетической или анатомической флебопатии.

Приемлемость гормональной терапии на современном этапе развития фармакологии обусловлена не только эффективностью, но и безопасностью. Прежде всего следует обращать внимание на возможность нарушений системы гемостаза и связанных с ними опасных тромбозомболических осложнений. Наиболее хорошо изучено влияние на систему гемостаза синтетических эстрогенов, которые после первичного прохождения через печень стимулируют синтез большинства прокоагулянтных факторов. При этом повышаются агрегация тромбоцитов и уровень гомоцистеина, снижается активность антитромбина III — все это в совокупности способствует тромбообразованию [1].

Если у женщины, получающей КОК или МГТ, имеет место генетически детерминированная тромбофилия, то весьма высок риск развития у нее тромботического заболевания и тромбозомболических осложнений.

Интерес представляет анализ N. K. Terper и соавт. (2015) базы данных статей PubMed с результатами первичных исследований, которые показали, что среди женщин с варикозным расширением вен, принимающих КОК, частота венозных тромбозов повышена (10,63 за 1000 женщино-лет), по сравнению с теми, кто не принимал КОК и имел варикозное расширение вен (7,59 за 1000 женщино-лет) [2].

Принимая во внимание приверженность гинекологов к назначению КОК и МГТ, было бы совершенно уместно ожидать появления различных вариантов лечения и профилактики эстроген-индуцированных тромботических заболеваний и ХВН. Однако в настоящее время комплаентной фармакологической технологии в арсенале гинекологов нет.

Надо отдать должное предложенному сосудистыми хирургами применению венотонических препаратов (флеботоников) и компрессионного трикотажа у женщин с осложнениями приема КОК [3]. Все флеботоники обладают очень схожими фармакологическими эффектами, поскольку представляют собой биофлавоноидные фракции с венотонизирующей и антиоксидантной активностью. Флеботоники хорошо переносятся больными, удобны в использовании, но у них нет значимого противовоспалительного эффекта, они не влияют на реологические свойства крови, не обладают антикоагулянтным и тромболитическим действием. Они не влияют на все патогенетические звенья развития ХВН и тромботических осложнений. Таким образом, сложившаяся практика лечения эстроген-индуцированной ХВН и тромботических осложнений далека от совершенства, обходится дорого в прямом и переносном смысле, что существенно уменьшает приверженность к приему КОК и средств МГТ.

На фармацевтическом рынке представлен оригинальный отечественный лекарственный препарат Венофлебин®, который по своим фармакологическим свойствам практически идеально подходит для лечения эстроген-индуцированных ХВН и тромботических осложнений. Венофлебин представляет собой многокомпонентный гомеопатический препарат с венотонизирующим, противовоспалительным и фибринолитическим эффектами. Его преимуществами, в отличие от известных флеботоников и фибринолитиков, являются возможность перорального применения, комплексное действие, высокий профиль безопасности, доступная рыночная стоимость. Показания к применению Венофлебина — варикозная болезнь вен нижних конечностей, ХВН 1–2 степени, также его используют в комплексном лечении геморроя и его осложнений.

Таким образом, Венофлебин влияет на все патогенетические звенья развития ХВН и становится практически идеальным средством для профилактики и лечения этого заболевания на фоне приема эстроген-содержащих гормональных препаратов.

Цель исследования: определить клиническую эффективность и безопасность лекарственного препарата

Венофлебин у женщин с ХВН, возникшей на фоне получения КОК или МГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа клинической эффективности и безопасности Венофлебина была сформирована основная группа из 60 женщин, длительно (более 12 месяцев) принимавших эстроген-содержащие лекарственные препараты (КОК или средства МГТ), с комплексом симптомов ХВН. Участницы основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я — с ХВН, возникшей на фоне приема КОК ($n = 30$; возраст — 25–49 лет, в среднем — 34,2 года); 2-я — с ХВН, развившейся на фоне МГТ ($n = 30$; возраст — 45–55 лет, в среднем — 51,4 года).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, не принимавших КОК, и 20 практически здоровых женщин менопаузального возраста, не получавших МГТ (средний возраст в целом — 36,5 года). При этом возрастные различия в их клинических и лабораторных показателях системы гемостаза не выявлены.

Венофлебин назначали строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Препарат принимали внутрь в дозе 8 гранул 3 раза в день. Курс лечения составил 8 недель.

В настоящий момент в клинической практике нет общепринятой шкалы или тест-системы для определения достоверных критериев связи ХВН и приема гормонального препарата. Между тем известно, что манифестная картина ХВН, возникающая в первые 4–6 месяцев приема КОК или препаратов МГТ, с высокой степенью вероятности считается эстроген-гестаген-индуцированной [4]. Из дальнейшего исследования были исключены женщины с подтвержденными генетическими маркерами риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови и риска нарушений в работе фоллатного цикла.

Дизайн: проспективное несравнительное исследование.

Работа выполнена с соблюдением требований Хельсинской декларации по обследованию и лечению людей и одобрена комитетом по этике ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ.

Оценка клинической эффективности проведена в соответствии с общепринятыми методами диагностики ХВН. Параметры безопасности установлены в соответствии с общепринятой классификацией нежелательных лекарственных явлений.

Лабораторные исследования выполнены по сертифицированным технологиям лаборатории «Инвитро» (ООО «Инвитро-Сибирь»), они включали определение в сыворотке крови тромбинового (ТВ) и протромбинового (ПТВ) времени, АЧТВ, МНО, уровней антитромбина (АТ) III, D-димера, гомоцистеина, общего фибриногена, СРБ, ГСПГ.

Морфофункциональное состояние сосудов органов малого таза и нижних конечностей оценивали с помощью УЗИ с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования на аппарате SONIX (США).

Тяжесть ХВН до и после проведенного лечения оценивали по шкале Venous Clinical Severity Score (VCSS). Данная шкала использует ряд клинических признаков, которым присваивают балльный эквивалент в зависимости от их выраженности. Сумма баллов отражает тяжесть патологии: чем больше баллов, тем тяжелее течение ХВН. Изменение суммы баллов в динамике позволяет оценивать степень прогрессирования заболевания или эффективность лечебных мероприятий.

Шкала VCSS является наиболее удобной и позволяет детализировать симптоматику.

Для оценки эффективности терапии мы также использовали шкалу качества жизни у больных с заболеванием вен Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ). Совместное применение шкал CIVIQ и VCSS, по общепринятому мнению, позволяет существенно объективизировать полученные данные [5].

На первом этапе анализировали анамнестические, клинические, клиничко-лабораторные, биохимические и ультразвуковые показатели у женщин с ХВН. На втором этапе оценивали эффективность и переносимость препарата Венофлебин.

Экстрагенитальные заболевания имели место у 20% пациенток основной группы. Отсутствие значимых сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе заболеваний вен, в анамнезе позволило нам трактовать ХВН в основной группе как эстроген-индуцированную.

Венозные тромбозы и тромбозмболии считаются спровоцированными при наличии временного или обратимого фактора риска за 6 недель — 3 месяца до установления диагноза и неспровоцированными при его отсутствии. В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии (2016) к значимым факторам риска в настоящее время относят прием КОК или средств МГТ.

Нами ранее разработаны способы прогнозирования, которые позволяют повысить точность и информативность выявления рисков в отношении развития не массивной тромбозмболии у женщин, получающих КОК или МГТ. Согласно «Способу клинического определения вероятности не массивной тромбозмболии легочной артерии у пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы» (Патент РФ № 2601661 от 13.10.2016) и «Способу клинического определения вероятности не массивной тромбозмболии легочной артерии у пациенток, принимающих менопаузальную гормональную терапию» (Патент РФ № 2596056 от 08.08.2016), было предложено проводить подсчет суммы баллов: при сумме > 19 определяют высокую, от 13 до 18 — умеренную, < 12 — низкую клиническую вероятность ТЭЛА.

На основании многолетнего клинического опыта были запатентованы критерии расчета риска:

- прием КОК или средств МГТ — 3 балла;
- наличие двух и более типичных для ТЭЛА респираторных и/или кардиальных и/или неврологических симптомов (в настоящем исследовании — одышка при обычной ходьбе, постоянная неудовлетворенность вдохом, кардиалгия, пресинкопальное состояние) — 4 балла;
- появление на рентгенограмме органов грудной клетки признаков возможной не массивной ТЭЛА — 4 балла;
- появление на ЭКГ признаков легочного сердца — 3 балла;
- ЭхоКГ-признаки легочного сердца — 3 балла;
- отклонения от нормы любых двух и более из лабораторных показателей — 3 балла;
- наличие двух и более факторов риска — 2 балла;
- признаки ХВН, возникшие и/или усугубившиеся за период применения КОК или МГТ — 3 балла;
- метаболический синдром — 1 балл [6, 7].

Статистическую обработку данных настоящего исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10 для Windows (Stat Soft, США). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании согласно разработанной нами методике [6, 7] сумма баллов у пациенток с ХВН, получавших КОК, составила 14, а МГТ — 16, то есть пациентки имели среднюю клиническую вероятность ТЭЛА. После курса терапии Венофлебином суммы баллов в обеих подгруппах уменьшились до 8 и 10 соответственно, что указывает на снижение риска ТЭЛА.

Оценка показателей свертывающей системы крови у пациенток с ХВН показала, что ПТВ, ТВ, содержание общего фибриногена существенно не отличались от показателей контрольной группы соответствующего возраста на всех этапах исследования ($p > 0,05$). АЧТВ и уровень АТ III до лечения были значимо ниже ($p < 0,05$), а после него возросли и достигли показателей контрольной группы.

Концентрация ГСПГ до и после лечения в обеих подгруппах достоверно превышала ($p < 0,05$) таковую у здоровых женщин. После лечения содержание ГСПГ значимо снизилось лишь относительно исходных значений, но не показателей контрольной группы.

Оценка уровня гомоцистеина не выявила различия между участницами основной группы до и после лечения, а также с контрольной группой. Значимым было лишь повышение по сравнению со здоровыми женщинами концентрации гомоцистеина ($p < 0,05$) у пациенток с ХВН на фоне МГТ до лечения Венофлебином.

Уровень D-димера при ХВН на фоне КОК и МГТ входили в интервал нормативных значений, но был существенно выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$), однако после лечения соответствовали им.

Уровень СРБ у пациенток с ХВН до лечения достоверно ($p < 0,05$) превышал таковой у здоровых женщин. После проведенного лечения наблюдалось снижение содержания СРБ до значений, соответствующих показателю контрольной группы ($p < 0,05$) (табл.).

Изучение характеристик кровотока в маточной артерии у обследуемых женщин показало, что у пациенток с ХВН индекс резистентности (ИР) до и после лечения не различался и составил $0,74 \pm 0,08$ и $0,73 \pm 0,10$ соответственно.

Данный показатель в обеих подгруппах пациенток были значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($0,56 \pm 0,08$).

Сравнение систоло-диастолического отношения (СДО) в подгруппах женщин с ХВН не выявило различий: в 1-й подгруппе оно было равно $3,56 \pm 0,20$, во 2-й — $3,48 \pm 0,16$. Однако оба эти значения достоверно превышали таковое у женщин контрольной группы — $3,2 \pm 0,20$.

После курсового лечения препаратом Венофлебин снизился по сравнению с исходным индекс кривых скоростей кровотока в венах нижних конечностей, что говорит об улучшении в них кровотока. В то же время у пациенток с ХВН СДО после терапии значимо снизилось по сравнению с исходным.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что при применении Венофлебина у большинства женщин улучшаются показатели кровотока в венах органов малого таза и в венах нижних конечностей со стабилизацией состояния сосудистого русла.

После курса терапии с применением Венофлебина у всех пациенток также отмечены положительная динамика по модифицированной шкале SEAP и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

ОБСУЖДЕНИЕ

КОК и препараты МГТ с высокой степенью обоснованности можно считать массовой фармакологической технологией в гинекологической практике. Однако использование эстроген-содержащих гормональных препаратов остается достаточно небезопасным, поскольку существуют класс-специфические осложнения, обусловленные как воздействием на сосудистую стенку, так и нарушениями в системе гемостаза. Доказано, что синтетические эстрогены приводят к дегенеративным изменениям венозной стенки, стимулируя гипертрофию интимы и меди, вызывают десквамацию эндотелия.

Ряд авторов считают, что риск таких тромбофилических осложнений, как тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, острый инфаркт миокарда и инсульт, повышается при приеме эстроген-содержащих препаратов, хотя существуют независимые

Таблица

Лабораторные показатели участниц исследования, $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа (n = 40)	1-я подгруппа (n = 30)		2-я подгруппа (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	$29 \pm 0,5$	$22 \pm 0,9^*$	$30 \pm 0,8$	$23 \pm 0,2^*$	$32 \pm 0,4$
Международное нормализованное отношение, %	$88,5 \pm 0,5$	$119 \pm 0,7^*$	$82 \pm 1,7$	$114 \pm 1,0^*$	$85 \pm 0,9$
Антитромбин III, %	$95,9 \pm 0,1$	$85,6 \pm 1,1^*$	$95,4 \pm 0,8$	$86,3 \pm 0,7^*$	$93,4 \pm 0,9$
Протромбиновое время, %	$88,4 \pm 0,2$	$87,5 \pm 0,5$	$86,7 \pm 0,4$	$88,7 \pm 0,5$	$87,6 \pm 0,4$
Тромбиновое время, с	$12,2 \pm 0,8$	$14,9 \pm 1,6$	$13,4 \pm 0,5$	$13,9 \pm 0,6$	$13,0 \pm 0,3$
D-димер, нг/мл	$153,5 \pm 0,5$	$182,5 \pm 0,5^*$	$149,12 \pm 0,3$	$193,5 \pm 0,3^*$	$152,5 \pm 0,1$
Гомоцистеин, мкмоль/л	$8,05 \pm 0,05$	$9,26 \pm 0,08$	$8,06 \pm 0,05$	$12,33 \pm 0,10^*$	$9,08 \pm 0,08$
Общий фибриноген, г/л	$3,21 \pm 0,15$	$3,50 \pm 0,15$	$3,12 \pm 0,13$	$3,52 \pm 0,13$	$3,35 \pm 0,11$
C-реактивный белок, мг/л	$1,09 \pm 0,05$	$5,26 \pm 0,08^*$	$1,06 \pm 0,05^{**}$	$6,33 \pm 0,10^*$	$1,08 \pm 0,08^{**}$
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	$74,5 \pm 0,5$	$96,6 \pm 0,8^*$	$88,6 \pm 0,5^*, **$	$94,3 \pm 0,1^*$	$90,8 \pm 0,8^*, **$

* Отличия от контрольной группы достоверны по критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$).

** Отличия от исходных значений достоверны ($p < 0,05$).

факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, принимающих эстроген-содержащие гормональные препараты. К ним относятся гипертония, сахарный диабет, возраст старше 40 лет, курение, ожирение, дислипидемия и др. [8]. Потенциальная польза от применения гормональных препаратов в гинекологии превышает возможные риски у здоровых женщин. Необходимо отметить, что имеются данные о взаимосвязи между видами эстрогенного компонента и прогестагена, дозой, путем введения и наличия дополнительных факторов риска венозных тромбозов [9].

Патология свертывающей системы крови (антифосфолипидный синдром и мутация V фактора Лейдена в гене протромбина, дефицит протеинов C, S и AT III) играет важную роль в развитии сосудистых венозных осложнений. Синтетические эстрогены свои метаболические эффекты реализуют через печень путем стимуляции синтеза белков, в результате чего увеличивается количество транспортных белков и ГСПГ, но одновременно повышается синтез белков свертывания крови, а следовательно, и риск формирования флебопатий и тромбозов. Печеночный метаболизм эстрогенов стимулирует синтез фибриногена, протромбина, плазминогена, VII, IX, X и XII факторов свертывания крови, вызывая увеличение их содержания на 10–20%. Тромботические осложнения возникают не только после приема эстроген-содержащих препаратов, но и гестагенов из-за их способности вызывать вазоспазм и повреждение эндотелия. При введении гестагенов в организм антикоагуляционный потенциал крови меняется на прокоагуляционный с высвобождением ряда тканевых факторов, что ведет к развитию артериального тромбоза [4].

Особенно тревожно выглядит факт приема эстрогенных препаратов женщинами с факторами риска тромботических осложнений. В современной гемостазиологии появился термин «состояние тромботической готовности», который детализует процесс патологического тромбообразования у женщин [10].

В современной гинекологии возникло понятие «менеджмент побочных эффектов гормональных препаратов» [11]. Нами представлен первый опыт применения отечественного многокомпонентного гомеопатического препарата Венофлебин у пациенток с ХВН, сформировавшейся на фоне приема эстроген-содержащих гормональных препаратов (КОК или МГТ). После курсовой терапии препаратом Венофлебин отмечена нормализация показателей свертывающей системы крови, статистически значимое уменьшение уровней маркеров тромбинемии. Венофлебин является эффективным и безопасным препаратом для лечения ХВН и дисгормональных тромбофилических состояний у женщин на фоне длительного приема средств МГТ и КОК.

В результате проведенного исследования нами установлено, что применение Венофлебина у женщин с эстроген-

индуцированной ХВН значительно улучшает клиническое течение заболевания и является комплаентным и безопасным методом лечения. Это согласуется с ранее установленными эффектами лекарственного препарата Венофлебин при применении его в проктологии и флебологии. Принципиально важна возможность позиционирования Венофлебина как новой медицинской технологии лечения эстроген-индуцированных венозных заболеваний и профилактики тромботических осложнений при длительном приеме КОК и препаратов МГТ.

Однако реальная гинекологическая практика не предусматривает тщательный и многосторонний мониторинг параметров гомеостаза и гемостаза у женщин, получающих КОК и МГТ. Поэтому для профилактики и терапии ХВН на фоне приема эстроген-содержащих препаратов нужны рутинные методы контроля, прежде всего безопасный лекарственный препарат. Профиль безопасности Венофлебина подтвержден в нашем исследовании, что полностью согласуется с ранее проведенными клиническими исследованиями.

Представляется важным тот факт, что Венофлебин при приеме в терапевтической дозе не обладает репродуктивной токсичностью, что позволяет рекомендовать его практически всем женщинам репродуктивного возраста для профилактики и лечения эстроген-индуцированных заболеваний вен. Для пациенток, которые вынуждены длительно, иногда пожизненно, получать МГТ, Венофлебин может рассматриваться как «золотой стандарт» лечения сосудистых осложнений МГТ, поскольку его фармакодинамика реализуется по механизмам гомеопатического препарата и не проявляет нежелательных лекарственных взаимодействий ни с какими другими лекарственными средствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтический ресурс флеботоников ограничен тонизирующим влиянием на венозную мускулатуру без существенной противовоспалительной активности и без коррекции патологического тромбообразования. Анализ клинического применения лекарственного препарата Венофлебин дает основания для разработки новой фармакологической технологии лечения эстроген-индуцированной хронической венозной недостаточности (ХВН) у женщин различного возраста. Венофлебин позволяет улучшить регионарное кровообращение, снизить частоту жалоб, клинических проявлений, обеспечить более высокую эффективность лечения ХВН, возникшей на фоне приема КОК и средств менопаузальной гормональной терапии, не только за счет флеботонического эффекта, но и за счет противовоспалительного и тромболитического действия входящих в его состав компонентов. Поэтому пациенткам с ХВН, возникшей на фоне приема эстроген-содержащих препаратов, или с риском вероятности развития немассивной тромбозов с лечебной или профилактической целью может быть рекомендован курс лечения Венофлебином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Межевитинова Е. А., Хамошина М. Б., Руднева О. Д., Иванова Е. В., Зорина Е. А. Гормональная контрацепция у женщин с высоким риском развития осложнений: грани проблемы, пути решения. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(3): 41–7. [Mezhevitinova E. A., Khamoshina M. B., Rudneva O. D., Ivanova E. V., Zorina E. A. Gormonal'naya kontratseptsiya u zhenshchin s vysokim riskom razvitiya oslozhenii: grani problemy, puti resheniya. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(3): 41–7. (in Russian)]
2. Manzoli L., De Vito C., Marzuillo C., Boccia A., Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2012; 35(3): 191–205.

3. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю. Опыт шестимесячного применения экстракта красных листьев винограда при гормониндуцированной флебопатии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 20(3): 102–7. [Tsukanov Yu. T., Tsukanov A. Yu. Opyt shestimesyachnogo primeneniya ekstrakta krasnykh list'ev vinograda pri gormonindutsirovannoi flebopatii. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2014; 20(3): 102–7. (in Russian)]
4. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Иванова Е. В. Контрацепция и возможности персонализированного подхода к ее назначению в различные возрастные периоды женщины. *Фарматека*. 2014; 4: 6–10. [Prilepskaya V. N., Mezhevitinova E. A., Ivanova E. V. Kontratseptsiya i vozmozhnosti personifitsirovannogo podkhoda k ee naznacheniyu v razlichnyye vozrastnyye periody zhenshchiny. *Pharmateka*. 2014; 4: 6–10.]

- voznastnye periody zhenshchiny. *Farmateka*. 2014; 4: 6–10. (in Russian)]
5. Кириенко А. И., ред. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013; 7(2). 49 с. [Kirienko A. I., red. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskikh zabolevaniy ven. *Flebologiya*. 2013; 7(2). 49 s. (in Russian)]
 6. Тюкалова Л. И., Сотникова Л. С., Павлова И. Б., Коремина Е. В., Кривоногов Н. Г., Липтева Е. В. Патент № 2601661 РФ. Способ клинического определения вероятности немассивной тромбозмболии легочной артерии у пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы. <http://www.findpatent.ru/patent/260/2601661.html> (дата обращения — 01.10.2017). [Tyukalova L. I., Sotnikova L. S., Pavlova I. B., Koremina E. V., Krivonogov N. G., Lipteva E. V. Patent № 2601661 RF. Sposob klinicheskogo opredeleniya veroyatnosti nemassivnoi tromboembolii legochnoi arterii u patsientok, prini-mayushchikh kombinirovannye oral'nye kontratseptivy. <http://www.findpatent.ru/patent/260/2601661.html> (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
 7. Гарганеева А. А., Тюкалова Л. И., Павлова И. Б., Кривоногов Н. Г., Сотникова Л. С., Пермякова О. В. И др. Патент № 2596056 РФ. Способ клинического определения вероятности немассивной тромбозмболии легочной артерии у пациенток, принимающих менопаузальную гормональную терапию. <http://www.findpatent.ru/patent/259/2596056.html> (дата обращения — 01.10.2017). [Garganeeva A. A., Tyukalova L. I., Pavlova I. B., Krivonogov N. G., Sotnikova L. S., Permyakova O. V. I dr. Patent № 2596056 RF. Sposob klinicheskogo opredeleniya veroyatnosti nemassivnoi tromboembolii legochnoi arterii u patsientok, prini-mayushchikh menopauzal'nuyu gormonal'nuyu terapiyu. <http://www.findpatent.ru/patent/259/2596056.html> (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
 8. Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Карпова И. А., Винокурова Е. А., Хвоцица Т. Н., Арабаджи О. А. и др. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимавших половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами. *Человек. Спорт. Медицина*. 2012; 28: 58–62. [Byshevskii A. Sh., Polyakova V. A., Karpova I. A., Vinokurova E. A., Khvoshchina T. N., Arabadzhi O. A. i dr. Gemokoagulyatsiya i lipidperoksidatsiya u zhenshchin, primimavshikh polovye steroidy s etinilestradiolom i progestagenami. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2012; 28: 58–62. (in Russian)]
 9. Кирющенко П. А., Тамбовцева М. А. Рациональная контрацепция: как свести к риску минимуму? *Гинекология*. 2015; 17(2): 41–4. [Kiryushchenkov P. A., Tambovtseva M. A. Ratsional'naya kontratseptsiya: kak svesti k risku minimumu? *Ginekologiya*. 2015; 17(2): 41–4. (in Russian)]
 10. Прилепская В. Н., ред. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 86–92. [Prilepskaya V. N., red. Gormonal'naya kontratseptsiya. M.: GEOTAR-Media; 2011: 86–92. (in Russian)]
 11. Гребенникова Г. А. Менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции (обзор международных рекомендаций). *Репрод. медицина*. 2014; 3–4(20): 107–9. [Grebennikova G. A. Menedzhment pobochnykh effektov kombinirovannoi gormonal'noi kontratseptsii (obzor mezh-dunarodnykh rekomendatsii). *Reprod. meditsina*. 2014; 3–4(20): 107–9. (in Russian)]
 12. Иванова Е. В. Прогнозирование осложнений и побочных эффектов при применении гормональных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016. 31 с. [Ivanova E. V. Prognozirovaniye oslozhnenii i pobochnykh effektov pri primenenii gormonal'nykh kontratseptivov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2016. 31 s. (in Russian)]
 13. Шишкова В. Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов. *Здоровье женщины*. 2013; 10(86): 71. [Shishkova V. N. Sovremennaya oral'naya kontratseptsiya i risk trombozov. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 10(86): 71. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Сотникова Л. С., Голубяникова Е. В. Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С.

Citation format for this article: