



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 приема 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 (АЧТВ) 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, эффективности 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 ПТВ, 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. 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 (отличия от исходных значений достоверны, p < 0,05). 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 МГТ, 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.

Treating and Preventing Thrombosis in Women Receiving Hormone Therapy

L. S. Sotnikova¹, E. V. Golubyatnikova²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk

² Vozrozhdenie, Scientific and Clinical Center for Hormonal Health, Tomsk

Study Objective: To determine the clinical efficacy and safety of Venophlebin in women with chronic venous insufficiency (CVI) that developed while taking combined oral contraceptives (COC) or menopausal hormone therapy (MHT).

Study Design: This was a prospective, non-comparative study.

Materials and Methods: A main group of 60 women with CVI symptoms, who had been taking estrogen-containing preparations (COC or MHT medications) for more than 12 months, was formed to analyze the clinical efficacy and safety of Venophlebin. Main group patients were stratified into two subgroups: subgroup 1 included 30 women, aged 25 to 49 (mean age 34.2), whose CVI symptoms had developed while taking COC; and subgroup 2 was made up of 30 women, aged 45 to 55 (mean age 51.4), whose CVI symptoms had developed while taking MHT medications. The control group consisted of 20 apparently healthy women of reproductive age who were not using COC, and 20 apparently healthy menopausal women who were not receiving MHT.

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

Сотникова Лариса Степановна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии 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



Venophlebin was administered strictly according to the labeling information. It was taken orally at a dose of eight granules three times a day. The treatment period was eight weeks.

Laboratory tests included serum analysis to measure thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), the international normalized ratio (INR), and antithrombin III (ANT III), D-dimer, homocysteine, total fibrinogen, C-reactive protein (CRP), and sex-hormone binding globulin (SHBG) levels.

Color or power Doppler ultrasound was performed to study the morphology and functionality of pelvic and lower-limb vessels. Severity of CVI before and after treatment was assessed using the Venous Clinical Severity Score, and treatment efficacy using the Chronic Venous Insufficiency Questionnaire, a tool measuring quality of life in patients with venous diseases.

Study Results: Assessment of blood coagulation parameters showed that, during the entire study period, TT and PT readings, as well as total fibrinogen levels in patients with CVI, did not significantly differ from those in age-matched patients in the control group ($p > 0.05$). Before treatment, APTT and the ANT III levels in the main group were significantly lower than in the control group ($p < 0.05$), but after treatment these parameters increased and equaled those in the control group. In both subgroups, SHBG levels were significantly higher than in the healthy women ($p < 0.05$) both prior to and after treatment. The treatment given reduced SHBG levels, but this reduction was significant only when post-treatment SHBG levels in the main group were compared to their baseline values, not to the values in the control group. In the main group, homocysteine levels before and after treatment were the same, and did not differ from those in the control group. Homocysteine levels before treatment with Venophlebin were significantly higher ($p < 0.05$) only in women with CVI receiving MHT, compared to those in healthy women. D-dimer levels in patients with CVI receiving COC or MHT were within the normal range, but were significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). After treatment, however, they were similar in both the main and the control groups. Pre-treatment CRP levels in patients with CVI were significantly higher than in healthy women ($p < 0.05$). After treatment, CRP levels in the main group decreased and reached the control group values ($p < 0.05$). The resistance index in patients with CVI was similar before and after treatment (0.74 ± 0.08 and 0.73 ± 0.10 , respectively). In both subgroups, this parameter was significantly higher ($p < 0.05$) than in the control group (0.56 ± 0.08). Comparison of the systolic/diastolic ratio between the subgroups of women with CVI did not reveal any differences (3.56 ± 0.20 in subgroup 1 vs. 3.48 ± 0.16 in subgroup 2). These values were significantly higher, however, than in the control group (3.2 ± 0.20).

Conclusion: Venophlebin significantly improves the clinical course of CVI, makes it easy for patients to be compliant, and is a safe treatment for estrogen-induced CVI. It facilitates regional circulation, reduces the frequency of complaints and clinical signs, and improves treatment outcomes in patients with CVI that developed while taking COC or menopausal hormone therapy. These effects are achieved not only by the drug's ability to increase venous wall tone, but also through the anti-inflammatory and thrombolytic effects of its components.

Keywords: chronic venous insufficiency, thrombosis, combined hormonal contraception, menopausal hormone therapy, Venophlebin.

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 функционирования системы гемостаза и связанных с ними опасных тромбозных 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 (АТ) 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 тромбозных осложнений.

Интерес представляет анализ N. K. Terper и соавт. (2015) базы данных статей PubMed с результатами первичных исследований [2], которые показали, что среди женщин с варикозным расширением вен, принимающих КОК, частота венозных тромбозов повышена (10,63 за 1000 женщин-лет), по сравнению с теми, кто не принимал КОК и имел варикозное расширение вен (7,59 за 1000 женщин-лет) [3].

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 фар-

макологической технологии в арсенале гинекологов нет. Надо отдать должное предложенному сосудистыми хирургами применению венотонических препаратов (флеботоников) и компрессионного трикотажа у женщин с осложнениями приема КОК [4]. Все флеботоники обладают очень схожими фармакологическими эффектами, поскольку представляют собой биофлавоноидные фракции с венотонизирующей и антиоксидантной активностью. Флеботоники хорошо переносятся большими, 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 оказывают влияние 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-й 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 настоящей 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, возникшая в первые 4–6 месяцев приема КОК или препаратов МГТ, с высокой степенью вероятности считается эстроген-гестаген-индуцированной [5]. 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 согласно общепринятой классификации 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, уровня 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 [6].

На первом этапе анализировали анамнестические, клинические, клинико-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 тромбоземболии 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 немассивной тромбоземболии у женщин, получающих КОК или МГТ. Согласно «Способу клинического определения вероятности немассивной тромбоземболии легочной артерии у пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы» (Патент РФ № 2601661 от 13.10.2016) и «Способу клинического определения вероятности немассивной тромбоземболии 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 немассивной 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 [7, 8].

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 [7, 8] 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 различий 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 (отличия от исходных значений достоверны, $p < 0,05$).

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 был 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 СЕАР 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 медиа, вызывают десквамацию эндотелия.

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 ± 0,5	22 ± 0,9*	30 ± 0,8	23 ± 0,2*	32 ± 0,4
Международное нормализованное отношение, %	88,5 ± 0,5	119 ± 0,7*	82 ± 1,7	114 ± 1,0*	85 ± 0,9
Антитромбин III, %	95,9 ± 0,1	85,6 ± 1,1*	95,4 ± 0,8	86,3 ± 0,7*	93,4 ± 0,9
Протромбиновое время, %	88,4 ± 0,2	87,5 ± 0,5	86,7 ± 0,4	88,7 ± 0,5	87,6 ± 0,4
Тромбиновое время, с	12,2 ± 0,8	14,9 ± 1,6	13,4 ± 0,5	13,9 ± 0,6	13,0 ± 0,3
D-димер, нг/мл	153,5 ± 0,5	182,5 ± 0,5*	149,12 ± 0,3**	193,5 ± 0,3*	152,5 ± 0,1**
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,05 ± 0,05	9,26 ± 0,08	8,06 ± 0,05	12,33 ± 0,10*	9,08 ± 0,08
Общий фибриноген, г/л	3,21 ± 0,15	3,50 ± 0,15	3,12 ± 0,13	3,52 ± 0,13	3,35 ± 0,11
C-реактивный белок, мг/л	1,09 ± 0,05	5,26 ± 0,08*	1,06 ± 0,05**	6,33 ± 0,10*	1,08 ± 0,08**
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	74,5 ± 0,5	96,6 ± 0,8*	88,6 ± 0,5*, **	94,3 ± 0,1*	90,8 ± 0,8*, **

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

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

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 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. [9]. 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 [10].

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 тромботических осложнений. Печеночный метаболизм эстрогенов стимулирует синтез фибриногена, протромбина, плазминогена, VII, IX, X и XII факторов свертывания крови, увеличивая их содержание 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 [5].

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 [11].

В современной гинекологии возникло понятие «менеджмент побочных эффектов гормональных препаратов» [12]. 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 механизму 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 тромбоземии 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 oslozhnenii: grani problemy, puti resheniya*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(3): 41–7. (in Russian)]

2. Tepper N. K., Curtis K. M., Steenland M. W., Marchbanks P. A. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception*. 2013; 87(5): 631–8.
3. 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.
4. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю. Опыт шестимесячного применения экстракта красных листьев винограда при гормон-индуцированной флебопатии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 20(3): 102–7. [Tsukanov Yu. T., Tsukanov A. Yu. *Opyt*

- shetimesyachnogo primeneniya ekstrakta krasnykh list'ev vinograda pri gormonindutsirovannoi flebopatii. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2014; 20(3): 102–7. (in Russian)]
5. 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., Mezhevitiнова E. A., Ivanova E. V. Kontratseptsiya i vozmozhnosti personifitsirovannogo podkhoda k ee naznacheniyu v razlichnyye vozrastnyye periody zhenshchiny. *Farmateka*. 2014; 4: 6–10. (in Russian)]
 6. Кириченко 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 zabolevanii ven. *Flebologiya*. 2013; 7(2). 49 s. (in Russian)]
 7. Тюкалова Л. И., Сотникова Л. С., Павлова И. Б., Коремина Е. В., Кривоногов Н. Г., Лаптева Е. В. Патент № 2601661 РФ. Способ клинического определения вероятности немассивной тромбоземболии 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., Lapteva E. V. Patent № 2601661 RF. Sposob klinicheskogo opredeleniya veroyatnosti nemassivnoi tromboembolii legochnoi arterii u patsientok, primimayushchikh kombinirovannyye oral'nye kontratseptivy. <http://www.findpatent.ru/patent/260/2601661.html> (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
 8. 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 тромбоземболии 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, primimayushchikh menopauzal'nyuyu gormonal'nyuyu terapiyu. <http://www.findpatent.ru/patent/259/2596056.html> (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
 9. Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Карпова И. А., Винокурова Е. А., Хвоцина 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 polovyye steroidy s etinilestradiolom i progestagenami. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2012; 28: 58–62. (in Russian)]
 10. Кирющенко П. А., Тамбовцева М. А. Рациональная контрацепция: как свести риск к минимуму? *Гинекология*. 2015; 17(2): 41–4. [Kiryushchenkov P. A., Tambovtseva M. A. Ratsional'naya kontratseptsiya: kak svesti risk k minimumu? *Ginekologiya*. 2015; 17(2): 41–4. (in Russian)]
 11. 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)]
 12. 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 effektivov kombinirovannoi gormonal'noi kontratseptsii (obzor mezhdunarodnykh rekomendatsii). *Reprod. meditsina*. 2014; 3–4(20): 107–9. (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Сотникова Л. С., Голубятникова Е. В. Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 27–32.

Citation format for this article:

Sotnikova L. S., Golubyatnikova E. V. Treating and Preventing Thrombosis in Women Receiving Hormone Therapy. *Doctor.Ru*. 2017; 9(138): 27–32.