

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИОСМИНА 600 МГ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ
ПРОГРЕДИЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У
БЕРЕМЕННЫХ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСТОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЛАЦЕБО-
КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Врач Н.М. Шибельгут¹, зав. Т.Б. Баскакова², к.м.н., асс. И.С. Захаров³, д.м.н., проф. В.Г. Мозес³

¹Родильный дом № 5 Кемерово, ²поликлиника № 2 клинической больницы № 86, Москва, ³кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. — д.м.н. Н.В. Артымук) Кемеровской государственной медицинской академии

Проведено простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности фармакотерапии в III триместре беременности с целью профилактики прогрессивного течения варикозной болезни вен малого таза у 30 женщин, получивших диосмин 600 мг, и у 60 беременных, получавших плацебо. Однократный курсовой прием диосмина 600 мг (флебодиа 600) в III триместре беременности улучшает в послеродовом периоде инволюцию основных венозных коллекторов и венозное дренирование органов малого таза; нормализует показатели физического и психического здоровья и их компонентов. Полученные результаты исследования показывают целесообразность назначения однократного курсового приема диосмина в III триместре беременности у женщин с варикозной болезнью вен малого таза для профилактики прогрессивного течения заболевания.

Ключевые слова: беременность, варикозная болезнь вен малого таза, диосмин.

A simple-blind randomized placebo-controlled study was undertaken to evaluate the efficiency of pharmacotherapy in the third trimester of pregnancy in order to prevent progressive varicose vein disease in the small pelvis in 30 women taking Diosmin 600 mg and in 60 pregnant women receiving placebo. A single course administration of Diosmin 600 mg (phlebodia 600) in the third trimester of pregnancy improves the postpartum involution of the main venous collectors and venous drainage of small pelvic organs and normalizes physical and mental health and their components. The findings show it expedient to use a single course administration of Diosmin in the third trimester of pregnancy in women with varicose vein disease in the small pelvis to prevent its progressive course.

Key words: pregnancy, varicose vein disease in the small pelvis, diosmin.

Варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ) является актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Заболевание у женщин встречается во все возрастнобиологические периоды жизни, его распространенность достигает 15% в общей популяции и не имеет тенденции к снижению [2, 8, 16]. Актуальность ВБВМТ обусловлена несколькими факторами. Во-первых, заболевание отличается прогрессивным течением, проявляющимся постепенным уменьшением времени ремиссии и нарастанием клинической симптоматики. Во-вторых, основным клиническим проявлением ВБВМТ является синдром хронических тазовых болей, значительно снижающий качество жизни и трудоспособность женщин [3, 5, 14].

На клиническое течение ВБВМТ влияют многие факторы, однако наибольшее потенцирующее действие оказывает беременность [11, 16]. Примерно у 1/3 женщин симптомы варикозной болезни появляются в течение беременности и в позднем

послеродовом периоде. Во многом это обусловлено физиологической перестройкой венозной системы малого таза в течение беременности, сдавливанием венозных коллекторов беременной маткой, прогрессирующим воздействием гормонов плаценты [2—4, 6, 10].

Таким образом, перед акушером-гинекологом стоит задача поиска эффективных методов профилактики прогрессирующего течения ВБВМТ у женщин в периоде беременности. Среди методов вторичной профилактики варикозной болезни наиболее перспективна фармакотерапия, однако беременность накладывает серьезные ограничения в выборе медикаментозного средства. Диосмин — один из немногих фармакологических препаратов, который разрешен к применению при беременности. Показана эффективность курсового приема диосмина во время беременности для профилактики варикозной болезни вен нижних конечностей и фетоплацентарной недостаточности [7, 9, 13—15, 17]. Однако эффективность диосмина в профилактике прогрессирующего течения ВБВМТ у беременных остается недоказанной, что и явилось целью исследования.

Целью исследования послужила оценка эффективности однократного курсового приема диосмина в дозе 600 мг в III триместре беременности с целью профилактики прогрессирующего течения ВБВМТ у женщин.

Материал и методы исследования

Всем беременным, у которых при ультразвуковом исследовании имелись признаки венозного застоя в малом тазу, в III триместре беременности была предложена вторичная профилактика прогрессирующего течения ВБВМТ с использованием однократного курсового приема диосмина в дозе 600 мг. Диосмин был выбран в дозировке 600 мг, так как она включает в себя разовую суточную дозу препарата, поэтому наиболее удобна для приема. На первом этапе 140 женщин согласились участвовать в исследовании.

Все пациентки были рандомизированы на две группы: группа А, в которой женщины получали диосмин 600 мг; группа В — получавшие плацебо. В качестве плацебо использовались таблетки фруктозы, по цвету и размеру соответствующие диосмину 600 мг. Рандомизацию осуществляли с использованием восьмигранного кубика. После подписания женщиной информированного согласия о проведении фармакотерапии, исследователь подбрасывал кубик. При выпадении четной стороны женщина включалась в группу А, в противном случае — к группе В.

Ослепление групп достигалось путем использования стандартизированных конвертов одного цвета, в один из которых был положен либо диосмин 600 мг в курсовой дозе без блистера (для группы А), либо плацебо, соответствующее по количеству таблеток и периодичности приема диосмину 600 мг (для группы В). При этом пациентка информировалась о кратности приема препарата, но не знала, какой конверт получает — с плацебо либо с диосмином 600 мг.

Критериями включения в исследование являлись: информированное согласие женщин на проведение лечения и исследования; срок беременности более 25 нед; отсутствие тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологии; дилатация одного или нескольких венозных коллекторов малого таза, выявляемая при УЗИ; четная сторона кубика; полный курсовой прием диосмина 600 мг в III триместре беременности; соблюдение полного объема обследования. Общее число пациенток группы А составило 30, а в группе В — 60.

Эффективность однократного курсового приема диосмина 600 мг в профилактике прогрессивного течения ВБВМТ у беременных оценивалась через 3 сут послеродового периода и через 6 мес после родов по результатам ультразвукового измерения диаметра основных венозных коллекторов малого таза и скорости кровотока в них; по оценке качества жизни с использованием анкеты SF-36. Анкета SF-36 наиболее часто применяется у пациентов с хроническими болями любой локализации и включает компоненты физического и психического здоровья: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненную активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное психическим состоянием (RE), психическое здоровье (MH).

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: M — среднее, σ — стандартное отклонение, n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень значимости. Для проверки нормальности распределения показателей применялся критерий Колмогорова—Смирнова. В случае нормального распределения, статистически значимое различие выборочных средних проверялось при помощи t -критерия Стьюдента; в других случаях использовался непараметрический критерий Манна—Уитни. Проверка статистической значимости различий между относительными частотами двух или большего числа событий осуществлялась при помощи критерия χ^2 .

Результаты исследования

Результаты ультразвукового и доплерографического исследования основных венозных коллекторов малого таза у беременных до начала однократного курсового приема диосмина 600 мг представлены в табл. 1. Достоверной разницы в диаметре основных венозных коллекторов малого таза между исследуемыми группами не выявлено. У беременных обеих групп имелись признаки венозного застоя, проявлявшиеся в дилатации и снижении пиковой систолической скорости кровотока внутренних подвздошных, маточных и яичниковых вен. Достоверной разницы показателей пиковой систолической скорости кровотока основных венозных коллекторов малого таза между исследуемыми группами не выявлено.

Таблица 1. Диаметр и скорость кровотока d основных венозных коллекторах малого таза у беременных обеих групп до лечения ($M \pm \sigma$)

Сторона	Группа А	Группа В	p
Диаметр маточных вен, см			
Справа	0,62±0,18	0,69±0,18	0,086
Слева	0,63±0,22	0,69±0,25	0,268
Диаметр внутренних подвздошных вен, см			
Справа	1,17±0,13	1,16±0,15	0,756
Слева	1,19±0,16	1,18±0,16	0,781

Диаметр яичниковых вен, см			
Справа	0,32±0,09	0,3±0,09	0,323
Слева	0,31±0,09	0,3±0,08	0,593
Vps маточных вен, см/с			
Справа	7,7±2,7	7,4±2,2	0,639
Слева	7,9±2,6	7,5±2,1	0,515
Vps внутренних подвздошных вен, см/с			
Справа	9,6±2,7	9,2±2,5	0,554
Слева	10,1±2,5	10±2,5	0,887
Vps яичниковых вен, см/с			
Справа	4,4±1,5	4,1±1,4	0,426
Слева	4,3±1,5	4,1±1,3	0,583

У беременных обеих групп до начала однократного курсового приема диосмина 600 мг отсутствовали достоверные различия по уровню физического и психического здоровья (см. рисунок) и их компонентов (табл. 2).

Таблица 2. Компоненты физического и психического здоровья у беременных обеих групп до начала лечения (усл. ед.)

Компонент	Группа А	Группа В	р
Физическое здоровье:	100±10	100±8	1
PF	56,5±20,4	60,5±20,6	0,453
RP	29,1±38,8	24,1±31,1	0,564
BP	60,1±11,8	65,1±11	0,095
GH	55,8±22,7	58±20,9	0,698
Психическое здоровье:	61,2±9,5	64±7	0,199
VT	61,5±16,7	63,3±12,7	0,64
SF	61,2±21,3	65±17,4	0,452
RE	68,8±41,9	79,3±34,9	0,296
MH	60,9±15,7	65,2±11,1	0,226

На 3-и сутки послеродового периода при УЗИ у рожениц группы А было выявлено уменьшение диаметра правых маточных вен, левых внутренних подвздошных вен и

диаметра обеих яичниковых вен (табл. 3). При доплерографическом исследовании на 3-и сутки послеродового периода у женщин группы А отмечалась более высокая пиковая систолическая скорость кровотока в системе маточных и яичниковых вен (см. табл. 3).

Таблица 3. Диаметр и скорость кровотока в основных венозных коллекторах малого таза у рожениц обеих групп на 3-и сутки послеродового периода

Сторона	Группа А	Группа В	р
Диаметр маточных вен, см			
Справа	0,5±0,08	0,62±0,15	0,001
Слева	0,53±0,13	0,61±0,22	0,07
Диаметр внутренних подвздошных вен, см			
Справа	1,12±0,16	1,19±0,2	0,099
Слева	1,03±0,14	1,22±0,25	0,001
Диаметр яичниковых вен, см			
Справа	0,29±0,05	0,44±0,26	0,002
Слева	0,29±0,07	0,42±0,22	0,002
V_{ps} маточных вен, см/с			
Справа	9,1±2,2	6,9±2,3	0,001
Слева	9,5±3,1	6,3±2,3	0,001
V_{ps} внутренних подвздошных вен, см/с			
Справа	9,5±2,3	9,5±2	1
Слева	10,4±1,4	9,5±2,1	0,06
V_{ps} яичниковых вен, см/с			
Справа	5,9±3,2	3,1±0,8	0,001
Слева	6,1±2,9	3,3±1,2	0,001

Уровни физического и психического здоровья у рожениц обеих групп достоверно не различались (табл. 4).

Таблица 4. Компоненты физического и психического здоровья у женщин обеих подгрупп на 3-и сутки послеродового периода (усл. ед.)

Компонент	Группа А	Группа В	р
-----------	----------	----------	---

Физическое здоровье:	37,6±3,2	37,7±3,3	0,906
PF	58,8±7,2	59,5±6,8	0,7
RP	49,1±36,8	51,6±31,4	0,778
BP	35,8±7,1	37,4±7,6	0,403
GH	55,5±8,9	58,1±7,6	0,229
Психическое здоровье:	62,7±8,1	62,6±8	0,962
VT	65,5±17,2	61,8±17,8	0,416
SF	35±32,7	35,8±30,3	0,922
RE	74,4±27,2	76,6±24,9	0,756
MH	60,9±15,7	65,2±11,1	0,226

Через 6 мес после родов при УЗИ у женщин группы А диаметр основных венозных коллекторов малого таза был ниже, чем у женщин группы В (табл. 5). Допплерографическое исследование через 6 мес после родов выявило более высокую скорость кровотока во всех основных венозных коллекторах малого таза у женщин группы А (см. табл. 5).

Таблица 5. Диаметр и скорость кровотока в основных венозных коллекторах малого таза у женщин обеих групп через 6 мес после родов

Сторона	Группа А	Группа В	Р
Диаметр маточных вен, см			
Справа	0,44±0,09	0,68±0,17	0,001
Слева	0,46±0,13	0,73±0,2	0,001
Диаметр внутренних подвздошных вен, см			
Справа	0,86±0,09	1,19±0,21	0,01
Слева	0,9±0,08	1,2±0,27	0,01
Диаметр яичниковых вен, см			
Справа	0,16±0,06	0,25±0,11	0,01
Слева	0,16±0,07	0,28±0,14	0,01
V _{ps} маточных вен, см/с			
Справа	9,5±2	5,2±2,6	0,001
Слева	9,2±2,2	4,9±2,5	0,001

Vps внутренних подвздошных вен, см/с			
Справа	10,1±1,8	8,3±0,7	0,01
Слева	9,5±2,7	8,4±0,7	0,035
Vps яичниковых вен, см/с			
Справа	6,0±2,8	3,2±0,3	0,001
Слева	6,4±2,9	2,1±0,6	0,001

Через 6 мес после родов показатель физического здоровья у женщин группы А был достоверно выше (см. рисунок). Та же тенденция прослеживалась во всех его компонентах: уровне физического функционирования (PF); ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP); интенсивности боли (BP); общего состояния здоровья (GH) (табл. 6).

Таблица 6. Компоненты физического и психического здоровья у женщин обеих групп через 6 мес после родов (усл. ед.)

Компонент	Группа А	Группа В	р
Физическое здоровье:	58,5±3,7	38,2±6	0,01
PF	91,1±8,8	64,1±13,8	0,01
RP	85,8±24,2	62,5±43,2	0,013
BP	89,6±14,7	75,2±17,5	0,001
GH	78,4±17,8	68±15,5	0,019
Психическое здоровье:	72,4±4,3	66,2±7,8	0,01
VT	69,1±8,5	65,1±8,5	0,074
SF	88,7±10,5	64,1±16	0,001
RE	91,1±17,3	71,1±34,7	0,01
MH	77,3±7,1	71,3±12,8	0,028

Через 6 мес после родов у женщин группы А были выше показатель психического здоровья (см. рис. 1) и некоторые его компоненты: социальное функционирование (SF); ролевого функционирование (RE); психическое здоровье (MH).

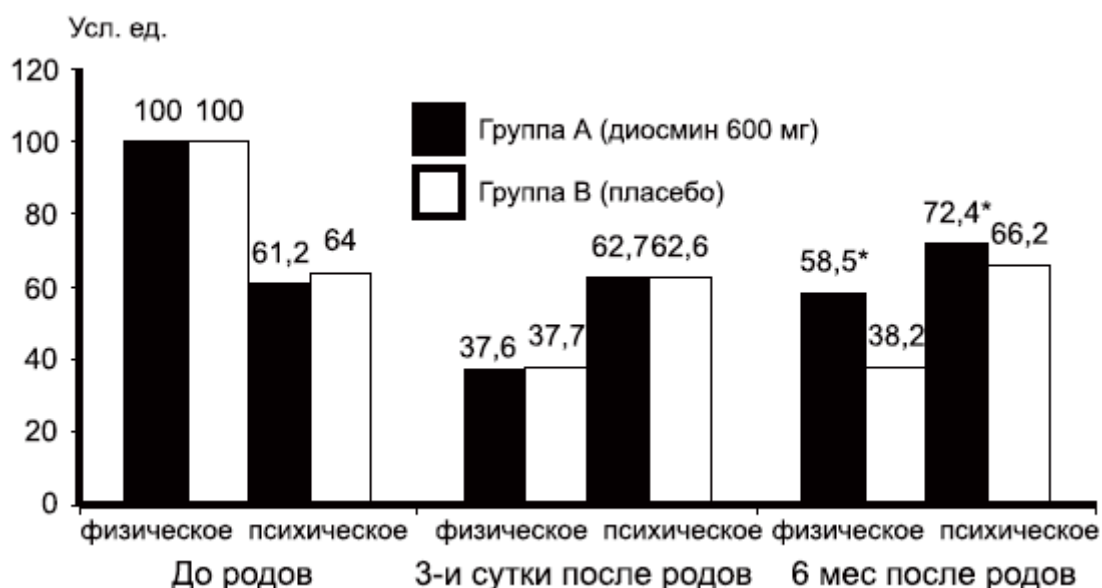


Рисунок. Динамика уровней психического и физического здоровья у женщин обеих групп.

Обсуждение полученных результатов

В настоящее время фармакотерапия является ведущим компонентом вторичной профилактики варикозной болезни [7—9, 17]. Однако целесообразность ее проведения у беременных с ВБВМТ остается недоказанной.

Для определения эффективности фармакотерапии в профилактике прогрессивного течения ВБВМТ у женщин в процессе беременности был выбран препарат флебодиа 600, выпускаемый компанией Иннотек Интернациональ. Одна таблетка флебодиа 600 содержит суточную дозу диосмина — флебопротектора системного действия. Преимуществом диосмина перед другими флебопротекторами являются его доказанная эффективность в лечении варикозной болезни и возможность безопасного применения при беременности. Тем не менее для исключения возможного неблагоприятного эффекта на плод был выбран режим однократного курсового приема флебодиа 600 в III триместре беременности.

Проведенное исследование показало, что однократный курсовой прием диосмина 600 мг в III триместре беременности оказывает положительное влияние на гемодинамику в органах малого таза. Известно, что ВБВМТ у беременных сопровождается выраженным венозным застоем в органах малого таза, который при УЗИ проявляется дилатацией и снижением скорости кровотока в маточных, яичниковых и внутренних подвздошных венах [1, 3, 5, 10, 12, 13]. Прием флебодиа 600 приводил к стойкому улучшению инволюции основных венозных коллекторов и венозного дренирования органов малого таза у женщин, которое прослеживалось на 3-и сутки и на 6-м месяце послеродового периода. При УЗИ основных венозных коллекторов малого таза у женщин, принимавших флебодиа 600 (группа А), диаметр маточных, яичниковых и внутренних подвздошных вен был меньше, а пиковая систолическая скорость кровотока выше, чем у женщин группы В.

Основным клиническим проявлением ВБВМТ у женщин служит болевой синдром. Однако данные литературы и клинический опыт показывают, что заболевание не всегда сопровождается болями и нередко является случайной находкой при УЗИ или оперативном вмешательстве [12, 14]. Поэтому эффективность диосмина в профилактике

прогрессиентного течения ВБВМТ определялась по уровню качества жизни как наиболее интегративному критерию [18—21].

Однократный курсовой прием флебодиа 600 не оказал существенного влияния на качество жизни родильниц с ВБВМТ в позднем послеродовом периоде. Это можно объяснить стрессом после перенесенных родов. Однако через 6 мес после родов у женщин с ВБВМТ, принимавших флебодиа 600, определялись более высокие показатели физического и психического здоровья и их компонентов. Однократный курсовой прием флебодиа 600 улучшал следующие компоненты физического и психического здоровья:

- физическое функционирование, отражающее степень, ограничение выполнения физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, отражающее влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей);
- интенсивность боли, показывающая ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;
- общее состояние здоровья, отражающее оценку больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
- жизненную активность, под которой подразумевают ощущение себя полным сил и энергии, или напротив, обессиленным;
- социальное функционирование, которое определяется степенью ограничения социальной активности (общение):
- ролевое функционирование, которое предполагает оценку качества выполнения работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.);
- психическое здоровье, характеризующее настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Выводы

Полученные результаты исследования показывают целесообразность назначения однократного курсового приема диосмина в III триместре беременности у женщин с ВБВМТ для профилактики прогрессиентного течения заболевания.

Литература

1. Баранов Г.А., Дунаев П.Г. Ультразвуковые методы при оценке эффективности флеботонической терапии микронизированной флавоноидной фракции диосмина и геспередина. *Ангиология и сосудистая хирургия*. Матер. 13-й междунар. конф. Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Ярославль 2001; 3: 19—20.
2. Богачев В.Ю. Варикозная болезнь вен малого таза: *Болезни сердца и сосудов* 2006; 1: 1: 25—28.
3. Гаврилов С.Г. Варикозная болезнь вен малого таза: современное состояние проблемы. *Анналы хир* 2003; 1: 7—12.
4. Дунаев П.Г. Венозный тонус нижних конечностей при приеме эстрогенов. *Труды 6-й конференции ассоциации флебологов России*. М 2006; 5.

5. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Титченко И.П. Варикозное расширение вен малого таза как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани. Рос вест акуш-гин 2009; 2: 40—42.
6. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза. Флебология. Под ред. В.С. Савельева. М: Медицина 2001; 341.
7. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Ангиол и сосудистая хир 2006; 12: 2: 73—75.
8. Мозес В.Г. Эффективность детралекса при консервативном лечении варикозного расширения вен малого таза у женщин. Фарматека 2005; 16: 111: 48—50.
9. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с ХВН — результаты проспективного исследования с применением препарата «Флебодиа 600». Ангиол и сосудистая хир 2005; 11: 4: 73—79.
10. Проскурякова О.В. Частные вопросы венозного кровообращения внутренних половых органов женщины. Допплерография в гинекологии. Под ред. Б.И. Зыкина, М.В. Медведева. М 2000; 133—134.
11. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. Ростов-на Дону 2000; 163.
12. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглов И.Ю., Попов П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. Ст-Петербург 2000; 144.
13. Соколов А.А., Цветкова Н.В. Варикозное расширение овариальных вен — диагностика и лечение. SonoAce-Ultrasound 1999; 4: 15—16.
14. Тимофеева Е.Н. Синдром хронических тазовых болей, диагностика и пути коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара 2001; 24.
15. Хоменко Н.Е., Восканян Ю.Э., Гаспарян С.А. Варикозная болезнь вен малого таза (этиопатогенез, диагностика, лечение). Журн Рос общ акуш-гин 2006; 1: 44—47.
16. Ющенко А.Н. Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространенная болезнь? Новости медицины и фармации 2005; 9: 169: 14—16.
17. Martinez-Zapata M.J., Bonfill Cosp X., Moreno R.M. et al. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 3: Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub2.
18. Neelakantan D., Omojole F., Clark T.J. et al. Quality of life instruments in studies of chronic pelvic pain: a systematic review. J Obstet Gynaec 2004; 24: 8: 851—858.
19. Stones W., Cheong Y.C., Howard F.M. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 4: Art. No.: CD000387. DOI: 10.1002/14651858.CD000387.
20. World Health Organization. Quality of life group. What is it quality of life? Wid Hth Forum 1996; 1: 29.
21. Haggerty Catherine L., Schulz Richard, Ness Roberta B. Lower quality of life among women with chronic pelvic pain after pelvic inflammatory disease. Obstet Gynec 2003; 102: 1: 5: 934—939.