
АНТРОПОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДИОСМИНА У ЖЕНЩИН

Лахно И. В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В современной медицине существует отчетливая тенденция к разработке универсальных подходов к профилактике и лечению основных заболеваний организма человека. При этом акцент в борьбе с болезнями цивилизации расположен в области полноценного здорового образа жизни, максимальной социальной активности и продления творческого долголетия. Одной из важнейших проблем является менеджмент пациенток с варикозной болезнью. Как известно, каждая четвертая жительница земного шара имеет признаки хронической венозной недостаточности (ХВН) [3, 7, 8, 12]. Первичный варикоз вен, имеющий манифестацию в юношеском и молодом возрасте, как правило, связан с наличием соединительно-тканной дисплазии [8]. Запрограммированная самой природой детородная функция оказывает свое влияние на состояние венозных сосудов женщины. По данным Базельского и Фермингемского исследований риск ХВН у многорожавших женщин на 20-30 % выше по сравнению с имевшими одну беременность или нерожавшими [15]. Гравидопротекторный эффект прогестерона и высокий гестационный уровень эстрогенов, необходимые для вынашивания плода, нивелируются негативным влиянием на соединительно-тканную структуру и эндотелий вен беременных [7]. Значительная популярность гормональной контрацепции также вносит свой вклад в разрушение венозной стенки и появлению нового варианта ХВН – гормон-индуцированной флебопатии (ГИФ). Использование комбинированных оральных контрацептивов приводит к запуску провоспалительных механизмов деструкции вен, роллингу лейкоцитов в паравенозные ткани [4, 10]. Патогенетическими механизмами ГИФ являются снижение тонуса вен, нарушение микроциркуляции и лимфодренажа, тканевая гипоксия и хроническое воспаление. На сегодняшний день наличие ГИФ – неоспоримый факт, требующий немедленной реакции со стороны гинеколога и сосудистого хирурга. Обширный контингент гинекологических пациенток, страдающих хроническими тазовыми болями, имеют варикоз вен таза малого таза. Ряд исследований позволил сформулировать основные звенья патогенеза «невоспалительной» болезни органов малого таза с возрастано-биологических позиций: слабость соединительной ткани, увеличение емкости венозного русла малого таза, хронический венозный застой, формирующий очаг постоянной болевой

афферентации, и нарушения микроциркуляции [2]. Указанные заболевания требуют профилактического и лечебного назначения препаратов, обладающих флебопротекторным эффектом и улучшающих венозную гемодинамику. Таким образом, основными направлениями фармакотерапии ХВН являются: улучшение венозного оттока, коррекция микроциркуляторных расстройств, уменьшение воспалительных явлений в стенках вен и окружающих тканях.

На мировом фармацевтическом рынке с 1969 года представлены венотонические препараты системного действия, созданные на основе диосмина. Диосмин относится к биофлавоноидам. Эти вещества были открыты лауреатом Нобелевской премии биологом Альбертом Сент-Дьерди (США). Источником для получения диосмина является кожура апельсина, произрастающего на юге Испании, Китае или Африке. Являясь продуктом переработки гесперидина, естественного цитрусового субстрата, диосмин допускает наличие до 10 % последнего в виде примеси. Системный венотонический эффект диосмина связан с норадреналинергическими механизмами поддержания венозного тонуса. Под влиянием диосмина отмечается повышение количества синтезируемого и высвобождаемого норадреналина, ингибирование активности катехол-0-метилтрансферазы (фермента, разрушающего норадреналин) и снижение активности фосфодиэстеразы [13]. В условиях эксперимента установлено, что в присутствии диосмина повышается чувствительность сократительного аппарата гладкой мускулатуры изолированной бедренной вены у крыс к ионам кальция (Ca^{2+}) и увеличивается интенсивность сокращений миоцитов. По данным фотосцинтиграфии через 3,5 часа после приёма полусинтетического диосмина диаметр вен малого калибра уменьшается на 50% [3]. Также известно, что диосмин осуществляет флебопротекторное действие благодаря повышению содержания а-актина (сократительного белка) в миоцитах вен, предупреждая и останавливая процесс дегенерации венозной стенки [15]. Диосмин обладает дозозависимым эффектом в отношении повышения тонуса венозной стенки, улучшения микроциркуляции за счет снижения проницаемости капилляров, уменьшения адгезии лейкоцитов к эндотелию и роллингу в паравенозные ткани [7]. Недавно установлено, что биофлавоноиды из цитрусовых демонстрируют противовоспалительное,

антимутагенное, антитромботическое, антиоксидантное, эндотелиопротекторное и вазорелаксирующее влияние. Последний эффект доказан в отношении коронарных сосудов [12]. Антиоксидантное действие, выражающееся в торможении окисления липопротеинов низкой плотности, способствует коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне оксидативного стресса. Деагрегантный эффект связан с угнетением синтеза тромбосана [20]. Поэтому препараты, содержащие диосмин, относятся к надежным ангиопротекторам. При пероральном приеме диосмин метаболизируется до агликона – диосметина, всасывание в кровь которого реализует основные биологические эффекты препарата.

Существуют препараты, в состав которых входит полусинтетический диосмин 600 мг и комбинация диосмин 450 мг (90 %) с гесперидином 50 мг (10 %). Микронизация биофлавоноидов в виде последней сопровождается повышением их всасываемости, но требует повышения кратности приема до двух в день. Для осуществления системного вентонического эффекта достаточно одного приема в день полусинтетического диосмина в дозе 600 мг [7, 8]. Терапевтическая эффективность указанных вариантов диосминсодержащих препаратов практически идентична. «Золотым» стандартом считается 21-дневный курс лечения [15].

Препараты диосмина имеют высокий профиль безопасности и, как правило, хорошо переносятся. Однако у ряда пациентов встречаются симптомы раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Вероятно, это связано с контактно-раздражающим действием биофлавоноида диосмина на слизистые ЖКТ, что может проявляться болями в животе, тошнотой, рвотой и диареей. В странах СНГ в основном применяется диосмин в таблетках, причём размер таких таблеток достаточно велик, особенно у таблеток диосмина с дозой 600 мг, а это в свою очередь у некоторых пациентов затрудняет проглатывание и значительно снижает приверженность к лечению.

Указанные выше проблемы переносимости диосмина решаются преимущественно применением различных лекарственных форм. Так некоторые компании выпускают диосмин в виде гранул для приготовления питьевого раствора, а на рынках ряда стран есть диосмин в виде растворимых таблеток. На рынках стран СНГ появились препараты диосмина в форме капсул. Как известно капсула, хотя и более дорогая лекарственная форма, нежели таблетка, но имеет ряд преимуществ. Применение диосмина в капсулах позволяет уменьшить его раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта и повысить абсорбцию препарата. Важно и то, что капсу-

ла, как правило, удобней для проглатывания, чем таблетка крупного размера, что повышает приверженность пациента к лечению препаратами диосмина.

Репродуктивное здоровье женщины во многом зависит от гемодинамических процессов в органах малого таза. Перенесенные воспалительные заболевания приводят к нарушениям кровотока в яичниковых артериях в виду их склерозирования, снижения гемодинамики в эндометриальных сегментах спиральных сосудов матки. Хроническое воспаление сопровождается тканевой гипоксией на фоне венозного застоя в малом тазу. Известно, что применение диосминсодержащих препаратов значительно повышает эффективность лечения острых и хронических сальпингоофоритов, препятствуя развитию дегенеративных процессов в крупных венозных стволах малого таза и снижает частоту возникновения синдрома хронических тазовых болей циркуляторного генеза [7]. Хроническая тазовая боль на фоне ХВН требует осуществления целого комплекса лечебных мероприятий. Среди них на первом месте – препараты диосмина, эффективность которых у данного контингента больных составляет 85-90 % [2]. При наличии ГИФ необходимо курсовое назначение диосмина 3-4 раза в год на весь период применения гормональных контрацептивов. У нерожавших пациенток с ГИФ отмечается полная редукция симптоматики, связанной со снижением венозного тонуса, повышенной проницаемостью капилляров (особенно в условиях жаркого климата) и перегрузкой лимфатической системы, после 21-дневного приема препаратов диосмина. У женщин, имевших в анамнезе роды, к вышеперечисленным нарушениям отмечаются симптомы, связанные с тканевой гипоксией, гемореологическими нарушениями и воспалительной реакцией вен и окружающих тканей (боли и ночные судороги). Прием препаратов диосмина значительно уменьшал эти явления [4, 10]. Применение диосмина можно рассматривать и как неотъемлемую часть прекоцепционной подготовки женщин с ХВН.

Патологическое течение беременности, проявляющееся невынашиванием, синдромом задержки роста плода (СЗРП) и преэклампсией (ПЭ), развивается на фоне недостаточной инвазии вневорсинчатого трофобласта в стенку спиральных сосудов матки. Отсутствие зоны пониженной сосудистой резистентности в маточно-плацентарном контуре гемодинамики сопровождается каскадом местных (повышенная продукция эндотелина и тромбосана), а затем и системных реакций, приводящих к развитию ПЭ. В настоящий момент значительная роль в нарушениях гестационной трансформации маточно-плацентарных сосудов

отводится врожденной и приобретенной тромбофилии [1, 6]. Под влиянием антифосфолипидных антител или генетически обусловленных дефектов гемостаза формируются инфаркты и бессосудистые зоны в области плацентарного ложа, чему способствует венозный застой и нарушение микроциркуляции в малом тазу. Ишемия синцитиотрофобласта способствует некрозу и попаданию продуктов распада этих клеток в кровотоки матери. Это инициирует синдром системного воспалительного ответа матери (ССВО), проявляющийся эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом и активацией каскада стресс-реализующих реакций [14]. Изначально повышенная провоспалительная активность организма матери при наличии экстрагенитальной патологии, в том числе и ХВН, сопровождающаяся возрастанием уровня цитокинов «I линии»: IL-1, IL-6 и α -TNF, повышает уровень ССВО [1, 6, 9]. На фоне оксидативного стресса развивается дислипидемия и атероз маточно-плацентарных сосудов, еще более ухудшающий маточно-плацентарное кровообращение. ССВО экстраполирует свое негативное влияние на соединительную ткань, что проявляется прогрессирующими дегенеративными процессами вен матки, параметриев и нижних конечностей. По данным исследователей на фоне ХВН отмечается гиповаскуляризация ворсинчатого хориона и расширение межворсинчатого пространства [6, 9]. Венозному застою в маточно-плацентарных сосудах способствуют хроническая угроза прерывания, гипотония беременных, что проявляется расширением межворсинчатого пространства, варикозом маточных вен и малого таза (рис. 1). В свою очередь, венозный застой в коллекторах матки вызывает перерастяжение миометрия и стимулирует возникновение хронической угрозы прерывания беременности. Существуют данные о значительной эффективности препаратов диосмина в лечении угрозы преждевременных родов. Авторы этого исследования связывают токолитический эффект диосмина с угнетением синтеза простагландинов [16]. Тем не менее значение нарушений венозного звена кровообращения в фетоплацентарном комплексе в патогенезе ПЭ изучено недостаточно. Проведено изучение терапевтических возможностей диосмина у беременных с СЗРП и ПЭ. Установлено повышение эффективности проводимого комплексного лечения и улучшение перинатальных исходов в случае назначения препаратов диосмина [17]. СЗРП патогенетически связан с нарушениями маточно-плацентарной гемодинамики. В ряде работ было установлено, что назначение полусинтетического диосмина пациенткам с дисфункцией плаценты сопровождалось повышением уровня внутриплацентарного кровотока во всех

зонах плаценты. Это было обусловлено уменьшением сосудистой резистентности и нормализацией индексов васкуляризации и кровотока [1, 6]. Появление отеков у беременных изначально носит гидростатический характер и патогенетически связано с ХВН. Доказан выраженный противоотечный эффект препаратов диосмина у беременных с ПЭ [6].



Рис 1. Расширение межворсинчатого пространства.

Известно, что кровотоки в вене пуповины и плацентарных венах определяются автономными механизмами регуляции и носят «постоянный» неп пульсирующий характер (рис. 2). У беременных с ПЭ отмечается уменьшение венозного кровотока, что сопровождается ишемическими повреждениями миокарда плода по данным повышенного уровня тропонина пуповинной крови [11, 14]. Как показали наши недавние исследования спектрального анализа флюктуаций скоростей кровотока, пуповинная флебогемодинамика определяется, в основном, влиянием трех управляющих сигналов. Один из них с частотой 2 Гц связан с сердечной деятельностью плода. Второй пейс-мейкер с частотой 7 Гц отражает собственную сократительную активность вены пуповины, которая принимает участие в затухании пульсационной волны от предсердий плода. А третий с частотой импульсов 0,5 Гц, значение которого возрастает на фоне дистресса плода, связан с материнским кардиоритмом. На фоне страдания плода происходит истощение миогенной активности вены пуповины и возрастает роль медленно-волновых процессов материнского генеза в поддержании эрго- и трофотропных реакций. Установленная особенность может играть роль компенсаторно-приспособительной реакции плода на фоне ПЭ. Однако характер этих изменений достаточно недлительный и неустойчивый. При этом синхронизация кровотока в вене пуповины с материнским кардиорит-

мом сопровождается появлением пульсационного паттерна кровотока и выраженным страданием плода. По нашим данным, применение препарата полусинтетического диосмина активизирует собственные миогенные механизмы и улучшает компенсаторно-приспособительные материнского происхождения в поддержании пуповинной флэбогемодинамики у беременных с ПЭ [5].

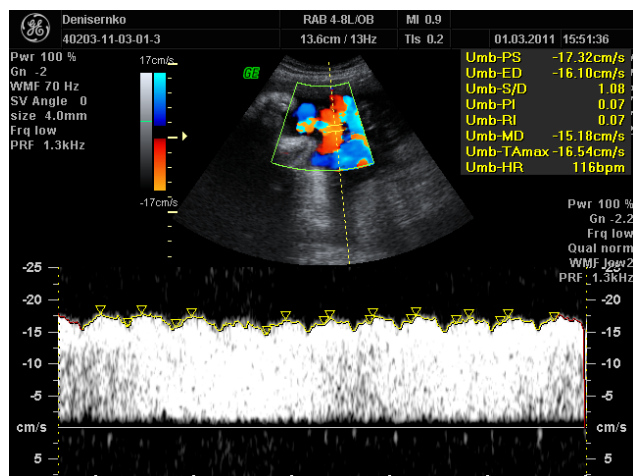


Рис 2. Допплерометрия венозной гемодинамики в пуповине пациентки с удовлетворительным состоянием плода (стрелочками указаны пики флюктуаций).

За последнее десятилетие получены инновационные данные, позволяющие рассматривать диосмин не только, как венотоник и ангиопротектор, но и в качестве нейропротектора плода. Доказано, что медиаторы ССВО матери нарушают развитие нервной системы плода. В частности, повышение ИI-6 в сыворотке крови беременной играет ключе-

вую роль в изменении эмбрионального развития мозга и может послужить причиной нарушений социального поведения у ребенка в виде аутизма и шизофрении [18]. Механизм действия ИI-6 на нейроны головного мозга плода связан с активацией STAT3 (преобразователя сигнала и активатора транскрипции) фосфорилирования, что лежит в основе девиантного поведения [19]. Помимо этого установлено, что повышение концентрации ИI-6 у матери сопровождается снижением уровня IGF (инсулиноподобного фактора роста) в нервной ткани плода, что также способствует развитию шизофрении и аутизма [18, 19]. В эксперименте на животных доказано, что использование диосмина в дозе 10 мг/кг массы в день у беременных самок с повышенным уровнем ИI-6 позволяет тормозить патологическое STAT3 фосфорилирование и проводить профилактику девиантного поведения потомства в будущем [18]. Рекомендованная доза для человека составляет 8,1 мг/кг массы тела в день, что для беременной массой 60 кг составляет около 50 мг/сутки. Это изобретение запатентовано в США. Разработанная стратегия позволит защитить клетки головного мозга плода от пагубного влияния провоспалительных иммунных процессов матери.

Диосмин – давно и хорошо известное в медицине лекарственное вещество, а его препараты пользуются заслуженным уважением. Появление на рынках стран СНГ новых лекарственных форм диосмина, в частности в капсулах, позволит повысить эффективность и качество лечения женщин и внесёт вклад в обеспечение безопасного материнства и демографической безопасности народонаселения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джобава Э. М., Степанян А. В., Панайотиди Д. А., Болкунова Н. В., Доброхотова Ю. Э. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни // *Акушерство, гинекология, репродукция*. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 13-19.
2. Зароченцева Н. В., Титченко Л. И., Титченко Ю. П. и др. Применение флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2001. – №3. – С. 65-68.
3. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Клиническое исследование: полусинтетический диосмин в терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Справочник поликлинического врача*. – 2006. – № 1. – С. 90-94.
4. Лахно И. В. Гормон-индуцированная флебопатия: фокус на флебопротекторной терапии у пациенток, использующих комбинированные оральные контрацептивы // *Consilium medicum Ukraina*. – 2009.- Т. 3, № 6.- С. 14-16.
5. Лахно И. В., Баранник Е. А., Ткачев А. Э. Новая методология изучения эффектов диосмина в перинатальной медицине // *Здоровье женщины*. – 2011. – № 10. – С. 108-111.
6. Логотова Л. С., Петрухин В. А., Ахвледзани К. Н. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 45-50.
7. Мурашко А.В. Медикаментозная терапия хронической венозной недостаточности во время беременности // *Акуш. и гинек.* – 2002. – № 6. – С.

25–27.

8. Очанов Р.Г., Савельев В.С., Шальнова С.А. и др. Факторы риска хронической венозной недостаточности и возможности ее медикаментозного лечения // Тер. Арх. – 2006. – № 78 (4). – 68-72.

9. Сенчук А. Я., Лахно І. В., Заболотна А. В. Застосування метаболічних та ангіопротекторних препаратів у лікуванні вагітних з дисфункцією плаценти // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3 (28). – С. 65-66.

10. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю., Баженов В. Н. Флебопатический эффект комбинированных оральных контрацептивов и его медикаментозная коррекция // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 72-74.

11. Baschat A. A. Venous Doppler evaluation of the growth-restricted fetus // Clinics in perinatology. – 2011. – Vol.38, Is. 1. – P. 103-112.

12. Gohel M. S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 7, No 3. – P. 303-308. 13. Janssens D., Delaive E., Houbion A. et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells // Br. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 130. – P. 1513–1524.

14. Link G., Clark K. E., Lang U. Umbilical blood flow during pregnancy: evidence for decreasing placental perfusion // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol.196, No 5. – P. 489-497.

РЕЗЮМЕ

В статье изложены современные представления о возможностях использования препаратов диосмина у женщин с антропологических и биологических позиций возникновения различных заболеваний, связанных с хронической венозной недостаточностью. Приведены результаты инновационных исследований, демонстрирующих наличие у диосмина нейропротекторных свойств, защищающих мозг плода от иммунной системы матери.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, репродуктивное здоровье женщины, беременность, диосмин.

15. Maruszynski M., Staszkiwicz W., Andziak P. A double blind, randomized study of semisynthetic diosmin, and purified, micronized flavonoid fraction (diosmin and hesperidin), on symptoms of chronic venous insufficiency of lower limb – a four week observation // Przegląd flebologiczny. – 2007. – No 8. – P. 978-985.

16. Milchev N., Batashki I., Markova D., Dimitrova E. Using phlebodia in pregnant women during preterm delivery // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2008. – Vol. 47, No 5. – P. 7-9.

17. Milchev N., Markova D., Dimitrova E. Use of phlebodia in pregnant women with fetoplacental insufficiency (preeclampsia) // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2008. – Vol. 47, No1. – P. 7-9.

18. Parker-Athill E., Luo D., Bailey A. et al. Flavonoids, a prenatal prophylaxis via targeting JAK2/STAT3 signaling to oppose IL-6/MIA associated autism // J. Neuroimmunol. – 2009. – Vol. 217, No 1-2. – P. 20-27.

19. Smith S. E., Li J., Garbett K., Mirnics K., Patterson P. H. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6 // J. Neurosci. – 2007. – Vol. 3, No 27(40). – P. 10695-10702.

20. Zielinska-Przyjemska M., Ignatowicz E. Citrus fruit flavonoids influence on neutrophil apoptosis and oxidative metabolism // Phytother Res. – 2008. – Vol. 22, No 12. – P. 1557-1562.

SUMMARY

ANTHROPOLOGICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS OF DIOSMINCONTAINING DRUGS APPLICATION IN WOMEN

Lakhno I. V.

Kharkov medical academy of postgraduate education

The article describes the modern concepts of the possibilities of diosmincontaining drugs application in women from anthropological and biological points of various diseases origin associated with chronic venous insufficiency. It presents the results of innovation research demonstrating the availability of diosmin neuroprotective properties that protect the fetal brain from the maternal immune system damage.

Key words: chronic venous insufficiency, women's reproductive health, pregnancy, diosmin.