

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 89839

*О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов**Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України*

ДОСВІД ФЛЕБОТРОПНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме

У статті наведено результати вивчення впливу препарату Веносмін на клінічні ознаки хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок. Під час дослідження вивчали мікроциркуляцію та обмін кисню в тканинах нижніх кінцівок за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії. Результати дослідження дозволяють зробити висновок про те, що препарат Веносмін має високу терапевтичну ефективність при хронічній венозній недостатності нижніх кінцівок. Він добре переноситься хворими. За терапевтичною ефективністю Веносмін еквівалентний дії оригінального флеботропного препарату.

Ключові слова

Нижні кінцівки, венозна недостатність, лікування, Веносмін, ефективність, безпека.

Лікування хворих із хронічною венозною недостатністю (ХВН) нижніх кінцівок є досить актуальною проблемою як у медичному, так і в соціально-економічному аспекті. На жаль, кількість хворих із цією патологією збільшується, незважаючи на появу нових лікарських препаратів і вдосконалення методів лікування [1, 6, 9, 10].

За даними різних авторів, у країнах Європи та Північній Америці понад 25% працездатного населення страждають на ХВН. Фінансові витрати на лікування цього контингенту хворих надто великі, а особливо масштабні — при лікуванні хворих із венозними трофічними виразками [4, 11, 15].

Донедавна консервативне лікування ХВН нижніх кінцівок знаходилося в тіні радикальніших лікувальних підходів — хірургічної операції та склерооблітерації. Потім протягом тривалого часу консервативне лікування застосовувалося переважно як передопераційна підготовка й післяопераційна реабілітація хворих із декопенсованими ХВН [5, 12, 13]. Використання його як самостійного виду лікування викликало в лікарів почуття незадоволеності й скепсису, головним чином через відсутність ефективних лікарських засобів.

Ситуація цілком змінилася в останні десятиріччя з запровадженням у клінічну практику нового покоління флеботропних препаратів із полівалентним механізмом дії [2, 3, 7, 8].

Нині зрозуміло, що консервативне лікування було, є і буде ще довгий час основним методом надання допомоги хворим із ХВН. Воно може бути самостійним видом лікування або доповнювати хірургічні втручання під час підготовки хворого до операції, а також слугувати методом профілактики рецидиву захворювання в післяопераційному періоді [3, 14].

Матеріали та методи

Протягом 2015 року було проведено вивчення ефективності та безпеки консервативної флеботропної терапії ХВН нижніх кінцівок. У дослідженні брали участь 72 пацієнти з ХВН II стадії (класифікація CEAP, 1994), обумовленою варикозною хворобою й посттромбофлебітичним синдромом, які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні.

Кожен включений у дослідження пацієнт двічі проходив клініко-лабораторне обстеження — до призначення

препарату і наприкінці курсового лікування. Хворі були розподілені на 2 групи: основна група — 36 пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат Веносмін, таблетки, вкриті оболонкою (ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Україна); контрольна група — 36 пацієнтів, які отримували оригінальний венотонік Детралекс, таблетки, вкриті оболонкою (Laboratories Servier, Франція).

Досліджуваний препарат Веносмін призначався пацієнтам основної групи по 1 таблетці двічі на добу (вдень і ввечері під час їжі). Курс лікування становив 28 днів. Референтний препарат призначався пацієнтам контрольної групи за аналогічною схемою.

Усі пацієнти до початку дослідження мали характерні для ХВН скарги. Найбільш частими скаргами хворих в обох групах були: важкість і біль у ногах, судоми в литкових м'язах. До початку проведення дослідження здійснювалася оцінка суб'єктивних скарг пацієнтів. Дані дослідження наведені в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, у всіх пацієнтів спостерігалася типова для ХВН клінічна картина. У більшості хворих зазначені симптоми мали помірний ступінь вираженості. Вираженість суб'єктивних симптомів у хворих основної та контрольної груп у початковому стані істотно не різнилася.

До початку лікування в усіх пацієнтів проводилося визначення ступеня оксигенації тканини ураженої кінцівки методом лазерної флоуметрії. Дані інструментального обстеження наведені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, середні величини перфузії тканини нижніх кінцівок і напруги кисню в тканинах нижніх кінцівок були значно нижчими за норму. При цьому

Таблиця 1. Дані суб'єктивних скарг пацієнтів основної та контрольної груп до початку лікування

Суб'єктивні скарги	Основна група (n=36)	Контрольна група (n=36)	p (критерій χ^2)
набряклість н/к			
0	-	-	0,742
1	12 (33,33%)	11 (30,55%)	
2	16 (44,44%)	19 (52,77%)	
3	8 (22,22%)	6 (16,67%)	
біль у ногах			
0	-	-	0,834
1	7 (19,44%)	9 (25,00%)	
2	23 (63,89%)	22 (61,11%)	
3	6 (16,67%)	5 (13,89%)	
тяжкість у ногах			
0	-	-	0,478
1	12 (33,33%)	17 (47,22%)	
2	17 (47,22%)	13 (36,11%)	
3	7 (19,44%)	6 (16,67%)	
судоми м'язів н/к			
0	-	-	0,878
1	12 (33,33%)	10 (27,78%)	
2	13 (36,11%)	14 (38,89%)	
3	11 (30,55%)	12 (33,33%)	
парестезії			
0	-	-	0,652
1	13 (36,11%)	14 (38,89%)	
2	15 (41,67%)	17 (47,22%)	
3	8 (22,22%)	5 (13,89%)	

Таблиця 2. Результати лазерної доплерівської флоуметрії в пацієнтів основної та контрольної груп до початку лікування

Методи дослідження	Основна група (n=36)	Контрольна група (n=36)	p
Величина перфузії, ПУ	34,6±3,5	32,9±3,1	0,717
Тиск кисню (TcPO ₂), мм рт.ст.	28,5±4,94	27,8±5,0	0,921

середні значення показників між групами достовірно не розрізнялися. У клінічне дослідження були включені дві групи хворих по 36 осіб, що відповідали критеріям відбору відповідно до протоколу. Групи хворих було порівняні за основними показниками, що досліджувалися.

Результати та їх обговорення

У процесі проведення курсів флеботропної терапії спостерігали за динамікою клінічних проявів ХВН. Під час об'єктивного огляду в динаміці звертало на себе увагу зменшення набряклості гомілок і стоп, що було особливо помітним наприкінці дня (табл. 3). Так, якщо до початку дослідження малеоллярний об'єм становив в основній групі 28,4±2,4 см, у контрольній — 29,3±3,2 см, то після закінчення 4-тижневого курсу лікування — 27,1±2,2 і 27,8±2,0 відповідно. При цьому істотно знизилася добове коливання обсягу гомілки — з 3,7±0,4 до 1,8±0,1 см в основній групі та з 3,6±0,3 до 1,9±0,1 см — у контрольній групі. М'які тканини стопи ставали м'яко-еластичними, відзначалося зменшення пігментації та індурації тканин гомілки, зменшення ціанотичності шкіри, поліпшення тургору шкіри. Випадіння варикозно-розширених вен нижніх кінцівок у частини хворих стало менш помітним.

Як видно з даних табл. 3, в обох групах спостерігалася чітка позитивна динаміка суб'єктивних скарг. Найпомітніший ефект більшість хворих відзначили починаючи з третього тижня терапії. Надалі ефект поступово наростав аж до завершення дослідження. Найбільше зменшилися такі суб'єктивні скарги, як набряклість нижніх кінцівок і важкість у ногах.

Проведене після закінчення лікування повторне інструментальне обстеження (лазерна доплерівська флоуметрія) підтверджує дані, що отримані під час огляду й опитування пацієнтів, про позитивний вплив досліджуваних препаратів на стан венозного кровотоку судин нижніх кінцівок. Оцінка стану мікроциркуляторного русла та обміну кисню в тканинах свідчила про важливі позитивні зміни після курсу лікування. Хоча показники норми не були досягнуті, в обох групах пацієнтів відбулося достовірне збільшення величини перфузії. При цьому значних відмінностей між групами не спостерігалася до початку дослідження й після закінчення курсу лікування (табл. 4).

Результати дослідження свідчать про нормалізацію впливу препарату, що досліджувався, та референтного препарату на величину перфузії, а також на тиск кисню в тканинах у хворих відповідно до прийнятих критеріїв ефективності.

У хворих основної групи під впливом препарату Веносмін відбулося збільшення величини перфузії в середньому на 29%, тиску кисню — у середньому на 28,5%.

У хворих контрольної групи під впливом оригінального флеботоніка відбулося збільшення величини перфузії в середньому на 31%, тиску кисню — у середньому на 29%.

Незважаючи на те, що досягнути нормальних значень показників не вдалося, оцінка стану мікроциркуляторного русла та обміну кисню в тканинах свідчила про значні позитивні зрушення після курсу лікування.

Згідно із загальноприйнятою практикою, висновок про еквівалентність двох препаратів, що досліджувалися, за показником ефективності здійснюється на підході, заснованому на довірчих інтервалах.

Для цього необхідно обчислити межі 95% довірчого інтервалу для різниці частин позитивних результатів в основній і контрольній групах і порівняти їх із межами зони еквівалентності (20%; + 20%). Якщо нижня межа

Таблиця 3. Дані суб'єктивних скарг пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування

Суб'єктивні скарги	Оцінка	Основна група (n=36)					Контрольна група (n=36)				
		до початку	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день	до початку	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Набряки нижніх кінцівок	0	-	-	3 (8,3)	5 (13,9)	16 (44,4)	-	1 (2,8)	4 (11,1)	7 (19,4)	17 (47,2)
	1	12 (33,3)	19 (52,8)	21 (58,3)	18 (50)	14 (38,9)	11 (30,6)	16 (44,4)	20 (55,6)	22 (61,1)	14 (38,9)
	2	16 (44,4)	11 (30,6)	10 (27,8)	13 (36,1)	6 (16,7)	19 (52,8)	15 (41,7)	10 (27,8)	5 (13,9)	5 (13,9)
	3	8 (22,2)	6 (16,7)	2 (5,6)	-	-	6 (16,7)	4 (11,1)	2 (5,6)	-	-
p(осн.-контр.)		0,742	0,518	0,987	0,288	0,941	-	-	-	-	-
Біль у ногах	0	-	-	-	1 (2,8)	3 (8,3)	-	-	2 (5,6)	3 (8,3)	5 (13,9)
	1	7 (19,4)	13 (36,1)	15 (41,7)	20 (55,6)	17 (47,2)	9 (25)	12 (33,3)	16 (44,4)	17 (47,2)	18 (50)
	2	23 (63,9)	19 (52,8)	17 (47,2)	12 (33,3)	11 (30,6)	22 (61,1)	19 (52,8)	15 (41,7)	14 (38,9)	9 (25)
	3	6 (16,7)	4 (11,1)	4 (11,1)	3 (8,3)	2 (5,6)	5 (13,9)	5 (13,9)	3 (8,3)	2 (5,6)	2 (5,6)
p(осн.-контр.)		0,834	0,927	0,513	0,660	0,959	-	-	-	-	-
Тяжкість у ногах	0	-	4 (11,1)	7 (19,4)	10 (27,8)	16 (44,4)	-	3 (8,3)	5 (13,9)	9 (25)	14 (38,9)
	1	12 (33,3)	12 (33,3)	14 (38,9)	12 (33,3)	14 (38,9)	17 (47,2)	18 (50)	19 (52,8)	17 (47,2)	15 (41,7)
	2	17 (47,2)	14 (38,9)	11 (30,6)	11 (30,6)	5 (13,9)	13 (36,1)	11 (30,6)	7 (19,4)	8 (22,2)	5 (13,9)
	3	7 (19,4)	6 (16,7)	4 (11,1)	3 (8,3)	1 (2,8)	6 (16,7)	4 (11,1)	5 (13,9)	2 (5,6)	2 (5,6)
p(осн.-контр.)		0,478	0,551	0,554	0,786	0,918	-	-	-	-	-
Судоми м'язів н/к	0	-	1 (2,8)	3 (8,3)	5 (13,9)	6 (16,7)	-	3 (8,3)	5 (13,9)	8 (22,2)	10 (27,8)
	1	12 (33,3)	13 (36,1)	14 (38,9)	16 (44,4)	18 (50)	10 (27,8)	12 (33,3)	12 (33,3)	13 (36,1)	16 (44,4)
	2	13 (36,1)	15 (41,7)	11 (30,6)	11 (30,6)	9 (25)	14 (38,9)	13 (36,1)	11 (30,6)	11 (30,6)	8 (22,2)
	3	11 (30,6)	7 (19,4)	7 (19,4)	4 (11,1)	3 (8,3)	12 (33,3)	9 (25)	8 (22,2)	4 (11,1)	2 (5,6)
p(осн.-контр.)		0,878	0,857	0,872	0,800	0,711	-	-	-	-	-
Парестезії	0	-	2 (5,6)	6 (16,7)	8 (22,2)	9 (25)	-	3 (8,3)	5 (13,9)	9 (25)	11 (30,6)
	1	13 (36,1)	12 (33,3)	12 (33,3)	14 (38,9)	15 (41,7)	14 (38,9)	15 (41,7)	15 (41,7)	16 (44,4)	16 (44,4)
	2	15 (41,7)	15 (41,7)	13 (36,1)	10 (27,8)	9 (25)	17 (47,2)	14 (38,9)	12 (33,3)	8 (22,2)	7 (19,4)
	3	8 (22,2)	7 (19,4)	5 (13,9)	4 (11,1)	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	4 (11,1)	3 (8,3)	2 (5,6)
p(осн.-контр.)		0,652	0,709	0,686	0,906	0,877	-	-	-	-	-

Примітка: p — оцінка за критерієм χ^2 -квадрат (порівняння основної та контрольної груп за відповідний період)

довірчого інтервалу буде більшою за нижню межу еквівалентності, а верхня межа довірчого інтервалу буде меншою за верхню межу зони еквівалентності, то експериментальний препарат буде вважатися еквівалентним препаратом порівняння за показником ефективності.

Результати оцінки терапевтичної еквівалентності за показником загальної ефективності наведено в табл. 5.

Грунтуючись на результатах аналізу терапевтичної еквівалентності, можна зробити висновок про те, що препарати, які порівнювалися, терапевтично еквівалентні за показником загальної ефективності, що є інтегральним показником ефективності лікування.

Таблиця 4. Результати лазерної доплерівської флоуметрії в пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці проведення дослідження

Методи дослідження	Основна група (n=36)		Контрольна група (n=36)	
	(n=36)	(n=36)	(n=36)	(n=36)
День дослідження	1	28	1	28
Величина перфузії, ПУ	34,6±3,5	44,7±4,6*	32,9±3,1	43,1±5,5*
Тиск кисню (TcPO ₂), мм рт.ст.	28,5±5,2	36,6±5,1*	27,8±5,0	35,9±5,8*

Примітка: * — різниця в динаміці статистично значуща (p<0,05). Різниця між групами статистично незначуща за відповідні періоди спостереження (p>0,05).

Таблиця 5. Результати аналізу терапевтичної еквівалентності

Показник	Значення
Величина клінічно значущих відмінностей (дельта)	20%
Частка позитивних результатів для препарату Веносмін (у %)	85,01%
Частка позитивних результатів для референтного препарату (у %)	83,13%
Різниця часток	1,88
Стандартна помилка різниці	0,086
Нижня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ)	1,71
Верхня межа 95% ДІ	2,05
p-значення	0,829
Рішення про еквівалентність на підставі 95% ДІ	Еквівалентні

Аналіз результатів оцінки переносимості препаратів, що порівнювалися, в ході даної роботи не виявив жодних серйозних побічних реакцій під час їх призначення. Дані за оцінкою переносимості наведені в табл. 6.

Таблиця 6. Дані за оцінкою переносимості препарату, що досліджується, і референтного препарату

Показник	Основна група (n=36)	Контрольна група (n=36)
Добре	30 (83,33%)	31 (86,11%)
Задовільно	6 (16,66%)	5 (13,88%)
p (критерій χ^2)	$\chi^2=0,107$, p=0,7473	

Примітка: різниця між групами статистично незначуща.

Висновки

Препарат Веносмін у таблетках, що вкриті оболонкою (виробництва ВАТ «Фітофарм»), володіє високою клінічною ефективністю й може бути рекомендований як засіб для лікування хворих із хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок. Після 28-денного курсу лікування препаратом Веносмін, за даними лазерної доплерівської флоуметрії, відбувалося збільшення величини перфузії в середньому на 29%, тиску кисню — у середньому на 28,5%. При цьому значно зменшувалася вираженість клінічних проявів, характерних для хронічної венозної недостатності. Препарат Веносмін, як і препарат порівняння, при 28-денному курсі лікування не викликає серйозних побічних реакцій, добре переноситься хворими. Дані проведеного дослідження підтверджують те, що препарат Веносмін терапевтично еквівалентний препарату порівняння (Детралекс) для лікування пацієнтів із хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок і може бути рекомендований як засіб вибору в лікуванні цієї актуальної патології.

Список використаної літератури — у редакції

Надійшла до редакції 03.08.2015