Современная терапия хронических заболеваний вен нижних конечностей: в фокусе — трансдермальные флеботропные препараты

Профессор В.Ю. Богачев, профессор Б.В. Болдин, к.м.н. П.Ю. Туркин

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оценить эффективность и безопасность применения препарата Детрагель.*

Материал и методы: *в исследование включили 1734 пациента (средний возраст 50,6±15,7 года) с различными стадиями и формами хронических заболеваний вен нижних конечностей (ХЗВНК), сопровождавшихся вено-специфическими симптомами: ощущением тяжести и усталости в ногах, болью, отеками и ночными судорогами. Все пациенты в течение 14 дней использовали Детрагель ежедневно. Разрешенная терапия включала Детралекс, ацетилсалициловую кислоту, компрессионную терапию. Выраженность каждого из вено-специфических симптомов ХЗВНК оценивали в баллах (0 баллов — отсутствие, 3 балла — максимальная выраженность) исходно и через 14 дней от начала терапии. Также оценивали удовлетворенность результатами лечения пациента и врача и частоту нежелательных явлений.*

Результаты исследования: *монотерапию Детрагелем использовали 58% пациентов, в остальных случаях была рекомендована комбинация Детрагель + Детралекс (1000 мг/сут). В группе монотерапии пациенты были статистически значимо моложе, чем в группе комбинированной терапии (p<0,001). Также в группе монотерапии был существенно выше процент пациентов моложе 40 лет с ХЗВНК C0s и C1 клинических классов по CEAP и существенно ниже процент больных старше 65 лет с более тяжелыми формами ХЗВНК, чем в группе комбинированной терапии. Компрессионную терапию было рекомендовано использовать 4,5% пациентов из группы Детрагеля и 21,5% больных, получавших комбинированное лечение (p<0,0001). Ацетилсалициловую кислоту назначали в 0,7% и 6,8% случаев в группе Детрагеля и Детрагеля + Детралекса соответственно (p<0,0001). У пациентов, получавших Детрагель как в режиме монотерапии, так и в режиме комбинированной терапии, отмечали существенное уменьшение выраженности вено-специфических симптомов на фоне лечения. Оценили лечение как «хорошо» и «отлично» проведенное 86,5% пациентов и 89,9% врачей соответственно. Незначительные кожные реакции отметили 2 (0,12%) пациента.*

Заключение: *Детрагель является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с различными клиническими классами ХЗВНК по классификации CEAP.*

Ключевые слова: *хронические заболевания вен, детрагель, липосомы, эссенциальные фосфолипиды, топические лекарственные средства.*

Для цитирования: *Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Современная терапия хронических заболеваний вен нижних конечностей: в фокусе — трансдермальные флеботропные препараты // РМЖ. 2018. № 6(II). С. 61–65.*

ABSTRACT

Modern therapy of chronic venous disorders of the lower limbs: transdermal phlebotropic medications in focus

V.Yu. Bogachev, B.V. Boldin, P.Yu. Turkin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aim: *to evaluate the efficacy and safety of an application of the drug Detragel.*

Patients and Methods: *1734 patients were included in the study (mean age 50.6±15.7 years) with various stages and forms of chronic venous disorders of the lower limbs (CVDLL), accompanied by venospecific symptoms: a sense of heaviness and fatigue in the legs, pain, swelling and nocturnal cramps. All patients used Detragel daily for 14 days. Permitted therapy included Detralex, aspirin, compression therapy. The severity of each of the CVDLL venospecific symptoms was assessed in points (0 points — absence, 3 points — maximum severity) initially and 14 days after the start of therapy. Satisfaction with the results of treatment of the patient and the physician and the frequency of adverse events were also assessed.*

Results: *Detragel monotherapy was used by 58% of patients, in the remaining cases, the combination of Detragel + Detralex (1000 mg/day) was recommended. Patients were statistically significantly younger in the monotherapy group than in the combination therapy group (p <0.001). Also in the monotherapy group, there was a significantly higher percentage of patients younger than 40 years of age with CVDLL of C0s and C1 clinical classes according to CEAP and a significantly lower percentage of patients older than 65 years with more severe forms of CVDLL than in the combination therapy group. Compression therapy was recommended for 4.5% of patients in the Detragel group and for 21.5% of patients receiving comprehensive treatment (p <0.0001). Aspirin was prescribed in 0.7% and 6.8% of cases in the Detragel and Detragel+Detralex*

groups, respectively (p <0.0001). A significant decrease in the severity of venospecific symptoms was noted in patients who received Detragel in both monotherapy and comprehensive therapy. 86.5% of patients and 89.9% of physicians characterized treatment as good and excellent, respectively. 2 (0.12%) patients noted minor skin reactions.

Conclusion: *Detragel is an effective and safe drug for the treatment of patients with various clinical classes of CVDLL according to the CEAP classification.*

Key words: *chronic venous disorders, Detragel, liposomes, essential phospholipids, topical medications.*

For citation: *Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Modern therapy of chronic venous disorders of the lower limbs: transdermal phlebotropic medications in focus // RMJ. 2018. № 6(II). P. 61–65.*

Введение

Вопросы эффективности и безопасности фармакотерапии различных проявлений хронических заболеваний вен нижних конечностей (ХЗВНК) сохраняют свою актуальность. В настоящее время медикаментозное лечение ХЗВНК в основном базируется на назначении пероральных флеботропных препаратов (ФЛП) и некоторых других препаратов ангиологической направленности. Топические (местные) лекарственные формы на основе ФЛП или гепарина имеют ограниченные показания к применению, связанные с низкой пенетрирующей способностью лекарственной субстанции, а также частыми нежелательными побочными реакциями со стороны кожи, развивающимися при длительном лечении и обусловленными раздражающим действием стандартных компонентов геля: эфирных масел, спирта и других летучих субстанций. Вот почему при ХЗВНК регламент использования топических препаратов предполагает их кратковременное применение — обычно не более 7–14 дней, чего, как правило, бывает недостаточно для достижения адекватного терапевтического эффекта [1–3].

Вместе с тем идея быстрой адресной доставки лекарственной субстанции в зону интереса максимально коротким путем представляется логичной и продуктивной. В этом контексте идет разработка новых разновидностей трансдермальных лекарственных форм с включением в их состав энхансеров — компонентов, значительно увеличивающих проникновение действующей субстанции через кожу. Одним из энхансеров, хорошо себя зарекомендовавшим при изготовлении средств медицинской косметики, являются эссенциальные фосфолипиды, формирующие хорошо проникающие в глубокие слои кожи липосомы, которые и выступают в качестве транспортной системы для лекарственных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован **Детрагель** — единственный флеботропный гель, созданный на основе самоорганизующихся липосом и включающий в свой состав венотонизирующий препарат эсцин и антикоагулянт гепарин [4, 5].

Поскольку Детрагель является новым препаратом на российском фармацевтическом рынке, результаты его использования в реальной клинической практике представляют большой клинический интерес. В связи с этим было предпринято многоцентровое наблюдательное исследование, анализу результатов которого и посвящена данная статья.

С целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Детрагель в реальной клинической практике была проведена многоцентровая наблюдательная программа.

Материал и методы

В ходе многоцентровой наблюдательной программы 193 врача из различных регионов Российской Федерации в период с 7 марта по 18 июля 2018 г. включили в исследование 1734 пациента с различными стадиями и формами ХЗВНК. Возраст больных варьировал от 18 до 94 лет и в среднем составил 50,6±15,7 года. При этом две трети пациентов находились в возрасте максимальной социальной активности — от 30 до 60 лет. Женщины составили 78,5%, мужчины — 21,5%.

Критериями включения служили наличие подтвержденного ХЗВНК с вено-специфическими симптомами (ощущение тяжести и усталости в ногах, боль, отек и ночные судороги), возраст пациента старше 18 лет и наличие подписанного информированного согласия. Критериями исключения были противопоказания к использованию Детрагеля согласно инструкции к препарату, беременность или кормление грудью, а также желание забеременеть в течение 2 мес. после исследования.

Все рекрутированные пациенты должны были в течение всей программы ежедневно использовать Детрагель, кратность применения которого в течение суток определял лечащий врач исходя из конкретной клинической ситуации. В дополнение к Детрагелю разрешенными препаратами были Детралекс, ацетилсалициловая кислота. Также врачи могли использовать компрессионную терапию. Критериями оценки служили динамика каждого из пяти рассматриваемых симптомов ХЗВНК в баллах (0 баллов — отсутствие, 1 балл — слабая выраженность, 2 балла — умеренная выраженность, 3 балла — максимальная выраженность), а также удовлетворенность результатами лечения пациента и врача.

Дополнительно фиксировали любые нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, а также их частоту.

В ходе исследования для каждого пациента было предусмотрено 2 визита к врачу: визит включения (В1) и заключительный визит (В2) — как правило, через 10–14 дней после визита включения.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, Armonk, NewYork, USA). При сравнении значений количественных переменных до и после лечения применяли двухсторонний критерий Стьюдента для парных выборок, частоты нежелательных явлений — критерий хи-квадрат. Межгрупповые сравнения изменений показателей по шкалам и опросникам проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования

Распределение пациентов, включенных в исследование по клиническим классам в соответствии с классификацией CEAP, представлено на рисунке 1.

Как следует из приведенных на рисунке 1 данных, в исследование были включены представители всех клинических классов CEAP.

Рис. 1. Распределение пациентов (в%), включенных в исследование, по клиническим классам CEAP (n=1734)

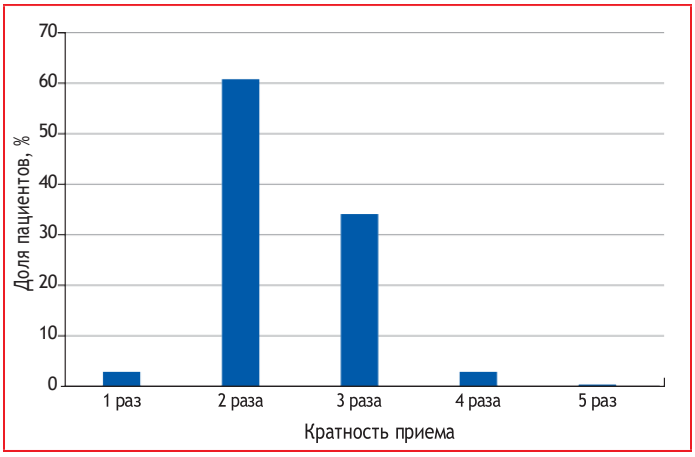

Рис. 2. Рекомендованная кратность применения препарата Детрагель в % (n=1734)

У всех больных было зарегистрировано от 3 до 5 веноспецифических симптомов и синдромов. Вот почему их суммарное значение в процентах, представленное в соответствующих диаграммах, превышает 100.

Согласно заявленному протоколу, всем пациентам, включенным в наблюдательную программу, был назначен Детрагель. Дополнительно в 702 (40,5%) случаях рекомендован прием Детралекса в суточной дозе 1000 мг, в 206 (11,9%) случаях использовали компрессионный трикотаж и в 57 (3,3%) случаях назначали ацетилсалициловую кислоту.

Кратность применения Детрагеля в течение суток не была строго регламентирована и зависела от предпочтений врача (рис. 2).

Динамика частоты и тяжести вено-специфических симптомов до и после проведенного лечения представлена на рисунках 3 и 4.

Поскольку основной задачей данного исследования была оценка эффективности препарата Детрагель, то большой клинический интерес представляет динамика жалоб у пациентов, получавших этот препарат в виде монотерапии.

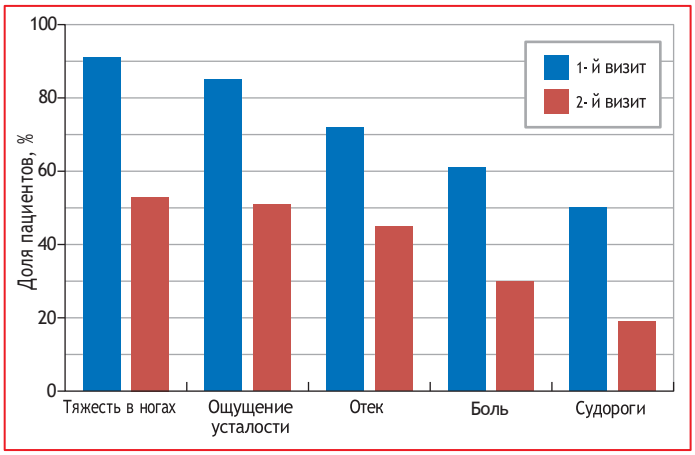

Рис. 3. Динамика частоты вено-специфических симптомов и синдромов на фоне проводимого лечения в % (n=1734)

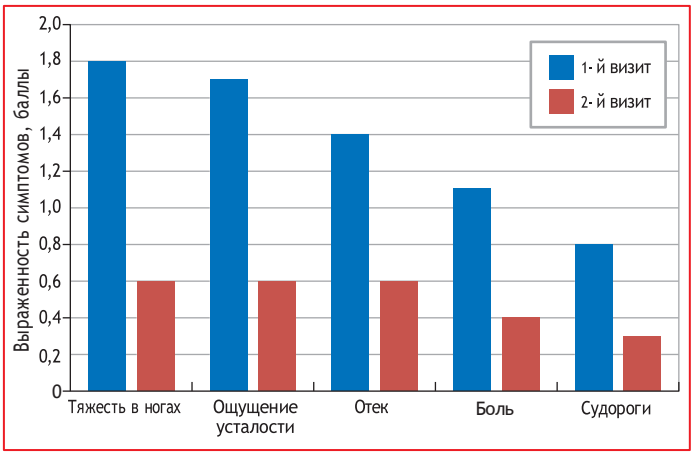

Рис. 4. Динамика выраженности вено-специфических симптомов и синдромов в баллах (n=1734)

Монотерапию Детрагелем использовали 58% пациентов, в остальных случаях была рекомендована комбинация Детрагель + Детралекс. Средний возраст пациентов в группе Детрагеля составил 49,2±15,7 года, а в группе Детрагеля + Детралекса — 52,3±15,4 года (p<0,001). При этом в группе монотерапии оказался статистически значимо больший процент пациентов моложе 40 лет (p=0,009) с C0s и C1 клиническими классами по CEAP (p=0,034) и статистически значимо меньший процент больных старше 65 лет (p=0,006) с более тяжелыми формами ХЗВНК, чем в группе Детрагель + Детралекс. Распределение пациентов по полу не имело статистически значимых различий.

Компрессионную терапию было рекомендовано использовать 4,5% пациентов из группы Детрагеля и 21,5% больных, получавших комбинированное лечение (p<0,0001). Ацетилсалициловая кислота была назначена в 0,7% и 6,8% случаев в группах Детрагель и Детрагель + Детралекс соответственно (p<0,0001).

Динамика частоты и выраженности вено-специфических симптомов и синдромов у пациентов, получавших монотерапию Детрагелем, представлена на рисунках 5 и 6.

Во время наблюдения серьезных нежелательных явлений, повлекших отмену Детрагеля, выявлено не было. Незначительные кожные реакции отметили 2 пациента (0,12%). Один из них пожаловался на сухость, а другой — на покраснение (гиперемию) участка кожи, на которую наносил Детрагель.

Что касается интегральной оценки результатов проведенного лечения, то как «хорошее» и «отличное» его охарактеризовали 86,5% пациентов и 89,9% врачей соответственно. Удобство применения Детрагеля на «хорошо» и «отлично» оценили 93,7% пациентов.

Обсуждение

В наблюдательное исследование были включены пациенты со всеми клиническими классами CEAP, распределение по которым соответствует таковому в реальной клинической практике. Логичным стал и тот факт, что в группу монотерапии Детрагелем в основном попали пациенты с начальными формами ХЗВНК и, преимущественно, субъективными вено-специфическими синдромами. Комбинированную терапию Детрагель + Детралекс получали больные с C3–C6 клиническими классами CEAP.

Вместе с тем в группе Детрагеля была получена сопоставимая динамика частоты вено-специфических симптомов и синдромов, а также их выраженности в сравнении с аналогичными интегральными показателями у всех пациентов, включенных в исследование. Этот факт объективно подтверждает клиническую эффективность препарата Детрагель. Причем снижение частоты и выраженности вено-специфических симптомов и синдромов в 2 и более раза у пациентов, использующих только Детрагель, позволяет

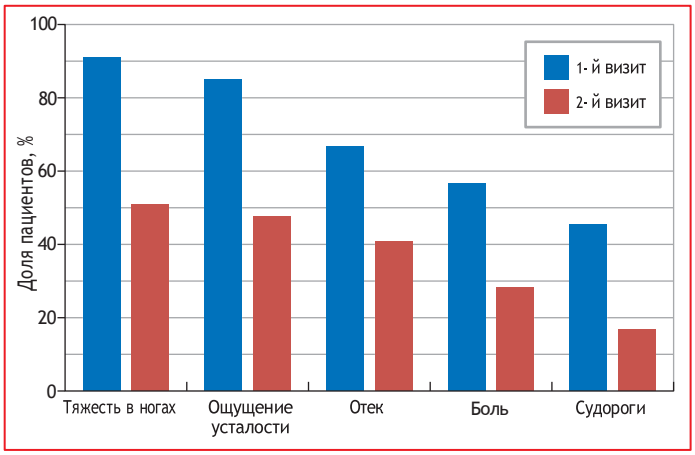

Рис. 5. Динамика частоты вено-специфических симптомов и синдромов на фоне применения Детрагеля в % (n=1005)

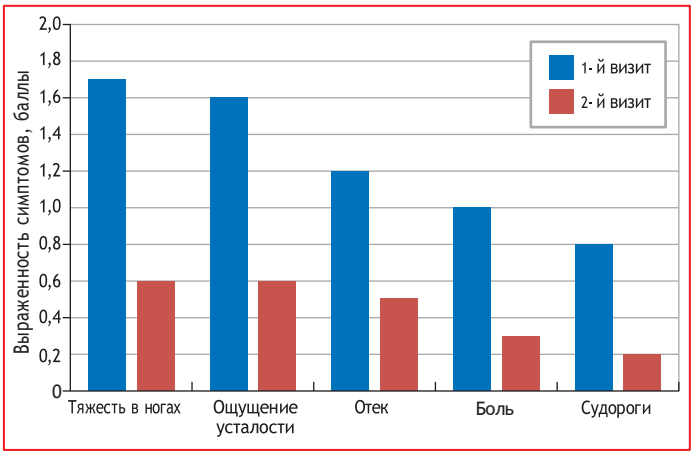

Рис. 6. Динамика выраженности вено-специфических симптомов и синдромов в баллах на фоне применения Детрагеля (n=1005)

констатировать отсутствие или минимальное влияние эффекта плацебо, характерного для подавляющего большинства топических флеботропных препаратов.

Чрезвычайно важным является факт практически полного отсутствия нежелательных явлений, даже при более частом использовании Детрагеля, чем рекомендовано в зарегистрированной инструкции к препарату.

Заключение

Детрагель является новым топическим препаратом, включающим в свой состав эссенциальные фосфолипиды, флеботропную лекарственную субстанцию (эсцин) и гепарин. Эссенциальные фосфолипиды служат основой для образования самоорганизующихся липосом, которые являются трансдермальной транспортной системой для эсцина и гепарина. Благодаря указанным свойствам Детрагель в режиме монотерапии или в комбинации с Детралексом эффективно устраняет часто встречающиеся вено-специфические симптомы и синдромы у пациентов с различными клиническими классами хронических заболеваний вен по CEAP, демонстрируя при этом хорошую переносимость, что, в свою очередь, служит ключевой характеристикой, определяющей приверженность больных проводимому лечению. Высокая оценка врачами и пациентами результатов использования Детрагеля открывает для этого препарата широкие перспективы в реальной клинической практике.

Выводы

1. Детрагель является эффективным и безопасным препаратом при лечении вено-специфических симптомов и синдромов, развивающихся у пациентов с различными клиническими классами хронических заболеваний вен по классификации CEAP.
2. При вено-специфических симптомах, характерных для начальных клинических классов (C0s-C2s) CEAP, Детрагель можно использовать самостоятельно. В более поздних случаях Детрагель целесообразно комбинировать с системными флеботропными препаратами (Детралекс) или средствами компрессионной терапии.
3. Эффективность, хорошая переносимость и удобство применения определяют высокую приверженность пациентов использованию Детрагеля.

Литература

1. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В., Лобанов В.Н. Консервативное лечение хронических заболеваний вен: фокус на фармакотерапию // Фарматека. 2016. № 10 (323). С. 17–21 [Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Dzhenina O.V., Lobanov V.N. Konservativnoye lecheniye khronicheskikh zabolevaniy ven: fokus na farmakoterapiyu // Farmateka. 2016. № 10 (323). S. 17–21 (in Russian)].
2. Kalodiki E., Stvrtinova V., Allegra C. et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement // Int Angiol. 2012. Vol. 31(3). P. 203–216.
3. Богачев В.Ю., Капериз К.А., Лобанов В.Н. Эффективность многокомпонентных топических препаратов у пациентов с острым тромбофлебитом вен нижних конечностей // РМЖ Хирургия. 2017. № 28. С. 2035–2038 [Bogachev V.Yu., Kaperiz K.A., Lobanov V.N. Effektivnost' mnogokomponentnykh topicheskikh preparatov u patsiyentov s ostrym tromboflebitom ven nizhnikh konechnostey // RMZH Khirurgiya.2017. № 28. С. 2035–2038 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru