



Консервативне лікування хронічних захворювань вен із позицій доказової медицини

Ми завершуємо ознайомлювати наших читачів із доповідями учасників Міжнародної зустрічі флебологів – медичного форуму світового рівня, який відбувся 2-3 червня 2017 року в Києві в рамках масштабного проекту компанії «Серв'є» – «Серв'є в Україні: партнерство заради майбутнього» (початок див. «Хірургія, ортопедія, травматологія», № 3, 2017 р.; № 1, 2018 р.).

Цей науково-освітній захід, присвячений актуальним питанням флебології, об'єднав відомих експертів і клініцистів з усіх країн світу. Поділитися власним практичним досвідом із колегами й дізнатися про досягнення українських фахівців до Києва приїхали науковці із США, Монако, Латвії, Словаччини й інших країн. Захід став нагодою для практикуючих лікарів ознайомитися з останніми даними доказової медицини щодо діагностики й лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ). Під час роботи форуму прозвучали дуже інформативні доповіді, які стосувалися нюансів патогенезу цього надзвичайно поширеного захворювання.



Завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Гудз розповів про місце флеботропних препаратів у міжнародних і національних рекомендаціях із лікування ХЗВ.

Епідеміологія

ХЗВ є дуже актуальною проблемою, що підтверджують статистика і результати епідеміологічних досліджень. Міжнародний проект Vein Consult Program засвідчив, що розповсюдженість ХЗВ C1-C6 стадії за класифікацією CEAP у світовій популяції становить близько 60%. Згідно з результатами української частини Vein Consult Program більшість пацієнтів із ХЗВ мають захворювання на стадіях C1 і C2 (рис.). У пацієнтів молодшої вікової групи серед венозних симптомів найчастіше спостерігаються біль, напруженість, важкість і нічні судоми (Гудз І.В., 2016). Треба зазначити, що всі пацієнти з ХЗВ на будь-якій стадії захворювання потребують медикamentозного лікування.

Патогенез

Основою патогенезу ХЗВ нижніх кінцівок слугують венозна гіпертензія та запалення венозних клапанів і стінок вен, що перешкоджає нормальному відтоку крові, викликає порушення гемодинаміки мікроциркуляторного русла й метаболічних процесів тканин. Провідну роль у розвитку захворювання відіграють зміни структури венозної стінки, гемодинамічні порушення, вроджена чи набута недостатність

клапанного апарату вен. Хронічна гіпертензія призводить до формування ендотеліальної дисфункції, яка супроводжується: активацією й адгезією лейкоцитів до клітин ендотелію; посиленою продукцією прозапальних медіаторів, відповідальних за пошкодження стінок і розвиток недостатності клапанів вен; підвищеною проникністю капілярів, а також больовими відчуттями в нижніх кінцівках внаслідок стимуляції ноцицепторів медіаторами запалення. За відсутності адекватного лікування патологічний процес у судинному руслі неухильно прогресує.

Консервативне лікування

З огляду на патогенез ХЗВ, для лікування необхідно вибирати препарати, що впливають на всі ланки розвитку захворювання, а саме – зменшують венозний стаз, запалення стінок вен і клапанів, покращують мікроциркуляцію і лімфовідтік. Вплив різних груп препаратів на патогенез, симптоми й ознаки ХЗВ представлено в таблиці. Ефективність мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) на різних стадіях ХЗВ зумовлена комплексним механізмом дії. У дослідженнях доведена здатність МОФФ підвищувати тонус вен та резистентність капілярів, зменшувати капілярну фільтрацію й запобігати витоку рідини в навколишні тканини, покращувати лімфатичний відтік, зменшувати взаємодію лейкоцитів та ендотелію, адгезію

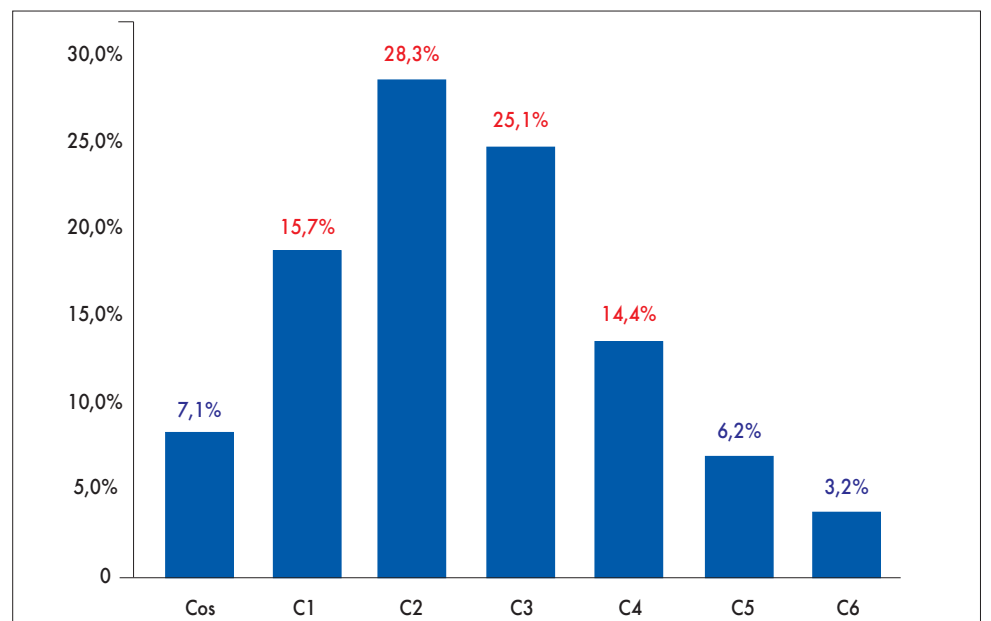


Рис. Виявлення ХЗВ в Україні (згідно з даними Vein Consult Program)

лейкоцитів у посткапілярних венулах. Це знижує пошкоджувальну дію медіаторів запалення на стінки вен і стулки клапанів вен. Стимулюючи протеоліз, МОФФ зменшує концентрацію білка й фіброзну індурацію тканин. Уже після 3 тижнів лікування МОФФ значно зменшує ознаки запалення і неспроможність венозних клапанів, а також швидкість ретроградного кровотоку. Крім того, МОФФ дозозалежно знижує інфільтрацію венозних клапанів гранулоцитами, пригнічує активність Р-селектину, молекул адгезії ICAM-1 і VCAM-1. Згідно з даними клінічних

досліджень, лише для оригінальної МОФФ (Детралекс®, «Серв'є») є докази щодо впливу на всі ланки патогенезу ХЗВ.

C0s-C2 стадії ХЗВ

Слід зазначити, що на ранній стадії ХЗВ (C0s) пацієнт може скаржитися на біль, важкість, відчуття розпирання в ногах, судоми, але при цьому не має видимих ознак ХЗВ. Призначення МОФФ вже на ранніх стадіях ХЗВ може зупинити розвиток запальної реакції в стінці вени і клапанах і запобігти прогресуванню та виникненню ускладнень.

Позитивні ефекти МОФФ щодо симптомів ХЗВ були продемонстровані в масштабному 6-місячному дослідженні RELIEF за участю 3174 пацієнтів із клінічними класами C0-C4 за класифікацією CEAP. Так, лікування МОФФ значно зменшувало інтенсивність болю в ногах, судом, відчуття важкості і розпирання ($p < 0,0001$), значно покращувало якість життя в зазначених пацієнтів ($p = 0,0001$).

Венозний набряк (стадія C3)

Набряк на тлі ХЗВ, локалізований у підшкірній клітковині, як правило, має транзиторний характер: виникає в другій половині дня і зникає після нічного відпочинку. Проблема пастозності є особливо актуальною у весняно-літній період року, оскільки тепло є провокуючим фактором. Лікування набряків при ХЗВ є необхідним, оскільки набряки (C3 стадія) можуть призводити до трофічних змін і виразок (C4-C6).

2005 року M.J. Martinez і співавт. провели аналіз 44 досліджень, в яких вивчалися ефекти флеботропних

Таблиця. Доказово обґрунтований вид дії веноактивних препаратів (Nicolaidis A., Kakkos S., Eklof B. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2014;33(2):87-208)

Діюча речовина	Механізм дії				
	Вплив на клапани і стінки вен	Підвищення тону вен	Зменшення проникності капілярів	Покращення лімфатичного відтоку	Покращення гемореологічних параметрів
Оригінальна МОФФ (Детралекс®)	+	+	+	+	+
Кальцію добезилат	-	+	+	+	+
Гідроксиетилрутозид, троксерутин	-	+	+	+	+
Есцин (екстракт насіння кінського каштана)	-	+	+	-	-
Екстракт рускусу	-	+	+	-	-
Проантоціанідини (екстракт виноградної кісточки)	-	-	+	-	-
Гінкго білоба*	-	-	-	-	-
Синтетичний діосмін*	-	-	-	-	-

* Доступні дані відсутні.

препаратів. Есцин, що оцінювався у 29 рандомізованих дослідженнях, дещо зменшував вираженість набряку, але не мав жодних переваг у порівнянні з використанням компресійної терапії. Рутозид здатен зменшувати прояви хронічної венозної недостатності у вагітних, але не може конкурувати в цьому з компресійними панчолами. Так, ступінь доказів для вищевказаних препаратів – слабкий і не охоплює інші симптоми та ознаки ХЗВ.

У дослідженні Cospite і співавторів (1989) порівнювали ефективність оригінальної МОФФ (Детралекс®) і простого немікронізованого діосміну в дозі 900 мг за впливом на набряк. Окружність гомілки вимірювали на різних рівнях. Було доведено наявну перевагу оригінальної МОФФ (Детралекс®) щодо зменшення вираженості набряку, больового синдрому, функціонального дискомфорту.

2012 року F.A. Allaert було опубліковано результати метааналізу досліджень, проведених у період з 1975 по 2009 рік, в яких порівнювалась ефективність різних веноактивних препаратів і плацебо щодо зменшення окружності гомілки на рівні кісточки в пацієнтів із ХЗВ. В аналіз увійшли результати 1010 хворих, що отримували лікування МОФФ, гідроксиетилрутозидом, екстрактом рускусу, простим діосміном або плацебо. Згідно з отриманими результатами середнє зменшення величини окружності гомілки на тлі прийому МОФФ склало $0,80 \pm 0,53$ см, екстракту рускусу – $0,58 \pm 0,47$ см, гідроксиетилрутозиду – $0,58 \pm 0,41$ см, простого діосміну – $0,20 \pm 0,5$ см, плацебо – $0,11 \pm 0,42$ см. Незважаючи на те що, за даними метааналізу, вивчені препарати перевершили за ефективністю плацебо, найефективнішою виявилась оригінальна МОФФ ($p < 0,0001$). Це підтвердження необхідності призначення пацієнтам з венозними набряками (С3) саме Детралексу.

Трофічні виразки (стадії С5-С6)

Згідно з Європейськими рекомендаціями (2014) для терапії венозних виразок, які тривало не загоюються, рекомендовано використання оригінальної МОФФ (Детралекс®) в поєднанні з компресійною терапією – рівень доказовості ІВ.

Протягом 1996–2001 рр. було здійснено 5 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (723 пацієнти з венозними виразками) з вивчення ефективності застосування оригінальної МОФФ (Детралекс®). Критеріями оцінки ефективності терапії було визначено час до загоєння виразки і кількість виразок, що загоїлися. Через 6 міс лікування частка загоєних виразок склала 32% в групі МОФФ проти 13% у групі плацебо. Переваги МОФФ почали проявлятися вже через 2 міс від початку застосування та були особливо помітними при виразках розміром 5–10 см² та їх давності 6–12 місяців. Крім того, лікування МОФФ забезпечувало позитивну динаміку якості життя, зменшення окружності гомілки і покращення даних плетизмографії.

Доказова база

В європейських рекомендаціях 2014 року флеботропні препарати рекомендовані в якості терапії першої

лінії для зменшення симптомів ХЗВ у пацієнтів на будь-якій стадії захворювання (С0–С6), зокрема для зменшення набряків (С3). За цими показаннями лише оригінальна МОФФ має сильну обґрунтованість рекомендації та найвищий серед інших флеботропних препаратів ступінь доказовості. В якості додаткового лікування первинної варикозної виразки слід призначати оригінальну МОФФ додатково до компресійної терапії (сильна обґрунтованість, ступінь доказовості ІВ).

Таким чином, оригінальна МОФФ (Детралекс®) – єдиний флеботропний препарат, для якого клас рекомендацій

у зменшенні всіх симптомів ХЗВ визначено як ІВ і доведена ефективність на всіх стадіях ХЗВ – від болю до венозних виразок (С0s–С6). Тому що оригінальна МОФФ на відміну від інших флеботропних препаратів діє на всі ланки патогенезу (а саме – зменшує запалення й активацію больових ноцицепторів).

Оригінальна МОФФ (Детралекс®) застосовується:

- при симптомах і набряках венозного походження;
- за наявності застійного тазового синдрому;
- як додаткова терапія венозних виразок;

• у разі виконання склеротерапії, малоінвазивних втручань і флебектомії.

Отже, флеботропна терапія є невід'ємним компонентом сучасного лікування ХЗВ згідно з міжнародними і національними рекомендаціями. Еталонним флеботропним препаратом є Детралекс® (оригінальна МОФФ) – його ефективність стосовно всіх симптомів і ознак ХЗВ доведена в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Консервативна терапія МОФФ разом із модифікацією способу життя рекомендовані на всіх стадіях ХЗВ від С0 до С6.

3v

БІЛЬ

ВАЖКІСТЬ

НАБРЯК

ДЕТРАЛЕКС® 500мг
Мікронізована очищена флавоноїдна фракція
60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

НАЙПОТУЖНІШИЙ ВЕНОТОНІК^{1,2}

*** ЛІДЕР В УКРАЇНІ І В СВІТІ**

Висновок зроблено на підставі даних досліджень. 1. Cospite M. Подвійне сліпе дослідження фармакокінетики та клінічної ефективності 5682 SE в лікуванні венозної недостатності. Переваги нової мікронізованої форми (у порівнянні з немікронізованою) // Int Angiol. – 1989. – 8. – P. 61-65. 2. Allaert F.A. Мета-аналіз досліджень ефективності основних веноактивних препаратів щодо впливу на венозні набряки цикалопекс // Int Angiol. – 2012. – 31 (4). – P. 310-315. *Лідер в Україні у роздрібних продажах за АТС-класом C05C серед твердих пероральних форм у грошовому вираженні згідно з аналітичними даними Proxima Research, MAT March 2018. 16 препаратів зареєстрованих як лікарські засоби (за запитом); лідер в світі у роздрібних продажах згідно аналітичних даних IMS Worldwide 53 countries. Top Product CSC. units MAT Q1 2016. Препарати зареєстровані як лікарські засоби (за запитом).

Інформація про препарат. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТХ C05C A53. **Показання.** Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Призначається дорослим. Венолімфатична недостатність. Рекомендована доза становить 2 таблетки на добу: 1 таблетка – вранці та 1 таблетка – ввечері під час їди. Після тижня застосування можна приймати 2 таблетки на добу одноразово під час їди. Гемороїдальна хвороба. Лікування епізодів гострого геморою: по 6 таблеток на добу упродовж 4 днів, потім по 4 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймають під час їди. Добову кількість таблеток розподіляють на 2–3 прийоми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. **Особливості застосування.** Застосування цього лікарського засобу при гострому геморої не замінює специфічної терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію. При порушеннях венозного кровообігу більш ефективним є поєднання терапії з дотриманням таких рекомендацій щодо способу життя: уникати надто довгого знаходження на сонці, тривалого перебування на ногах, надлишкової маси тіла; ходити пішки та у деяких випадках носити спеціальні панчохи для покращення кровообігу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Вагітним жінкам Детралекс® слід застосовувати з обережністю. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем. Дослідження не виявили тератогенної дії препарату, про побічні ефекти не повідомлялося. **Годування груддю.** Через відсутність даних щодо його проникнення у грудне молоко застосування у період годування груддю необхідно уникати. **Побічні реакції.** Часто: діарея, диспепсія, нудота, блювання. Рідко: запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. Нечасто: копіт. Частота невідома: ізольований набряк обличчя, губ, повік. У виняткових випадках – набряк кінцівок. Біль в абдомінальній ділянці. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Дослідження щодо впливу флавоноїдної фракції на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак, відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції Детралекс® не впливає або має незначний вплив на цю здатність. **Передозування.* Упаковка.** По 15 таблеток у блистері; по 2 або 4 блистери в коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Заявник.** ЛЕПЛАБОРІАТУР СЕРВІС Les Laboratoires Servier.

* Детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату від 11.01.2016, №6, Р/л № UA/4329/01/01.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»: 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96. Copyright © 2018 рік. ТОВ «Сервіс Україна». Всі права захищені.

www.varicosu-net.com
www.detralex.ua

SERVIER
www.servier.ua