

Высокая эффективность новой дозировки микронизированной очищенной флавоноидной фракции — залог успешного лечения хронического заболевания вен

Согласно оценкам экспертов, хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) страдают от 30 до 50% женщин и от 10 до 30% мужчин. Диагноз ХЗВ устанавливают в соответствии с международной классификацией **Clinical Etiological Anatomical and Pathophysiological (CEAP)**, которая предусматривает градацию по клиническим проявлениям, этиологическим факторам, анатомическому распространению патологического процесса, патофизиологическим изменениям. Определение тяжести заболевания базируется на оценке степени выраженности клинических симптомов: от отсутствия видимых признаков венозной болезни (C0) до наличия трофических язв нижних конечностей (C6) с симптомами (S) или без них (A). Согласно результатам эпидемиологического исследования (Vein Consult Program 2012) с участием 91 545 пациентов, ХЗВ широко распространены во всем мире, причем отмечено преобладание стадий C0s–C3 независимо от страны.

На сегодняшний день одним из методов лечения ХЗВ является медикаментозная терапия с применением флеботропных препаратов. Этому методу лечения посвящена 8-я глава новых Международных рекомендаций по ведению пациентов с ХЗВ нижних конечностей 2018 года, которые были опубликованы в журнале *International Angiology* (Vol. 37, №3; June 2018). Согласно новым рекомендациям, микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ, в Украине препарат зарегистрирован под торговым названием Детралекс®) рекомендована для лечения наибольшего количества симптомов и признаков ХЗВ. При этом, в отличие от других препаратов этой группы, только МОФФ уменьшает функциональный дискомфорт, улучшает качество жизни пациентов с ХЗВ и рекомендована для лечения пациентов с трофическими нарушениями кожи нижних конечностей на фоне ХЗВ. Такая высокая оценка экспертов базируется на данных многочисленных клинических исследований. Следует отметить доказанное влияние МОФФ в суточной дозе 1000 мг на тонус вен, микроциркуляцию, лимфоотток и воспалительные процессы в стенке вен и венозных клапанах. Именно такой комплексный механизм действия препарата обеспечивает высокую эффективность и быстрое действие в уменьшении выраженности симптомов и признаков ХЗВ на любой стадии.

Сегодня в Украине для лечения пациентов с ХЗВ доступна новая доза МОФФ 1000 мг (Детралекс® 1000 мг) в 1 таблетке. Такая дозировка способствует улучшению комплаенса, поскольку влияет на два основных аспекта: количество приемов препарата в день и количество таблеток на один прием. Учитывая тот факт, что лечение целого ряда хронических заболеваний дискредитируется из-за недостаточного соблюдения режима лечения, появление новой дозировки 1000 мг будет способствовать лучшей приверженности пациентов к лечению ХЗВ, особенно у лиц, вынужденных принимать препарат длительно, или тех, кто принимает несколько препаратов в связи с сопутствующими заболеваниями.

Эффективность и безопасность новой дозы МОФФ 1000 мг была изучена в клинических исследованиях 2016–2018 гг.

В 2016 году в журнале *International Angiology* были опубликованы результаты нового исследования, целью

которого было сравнение клинической эффективности и переносимости МОФФ в дозе 1000 мг однократно и 500 мг двукратно у пациентов, страдающих симптоматическими ХЗВ.

Материалы и методы исследования Дизайн

Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование продолжительностью 10 нед, включая двухнедельный вводный период и восьминедельный период лечения, было проведено в двух странах: Сербии (3 центра) и Российской Федерации (10 центров).

Первое посещение пациентов с целью отбора осуществлялось за 2 нед до включения в исследование/рандомизации. Во время этого визита проводились первичное клиническое обследование (анализ крови, дуплексное сканирование вен, оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), сбор демографических данных и назначалось плацебо. По окончании вводного периода пациенты были рандомизированы в две группы: получающие таблетированную форму МОФФ 1000 мг один раз в день или 500 мг два раза в день. После рандомизации контрольные визиты назначали на 2-й, 4-й и 8-й неделе.

Участники

В исследование включали амбулаторных пациентов в возрасте от 20 до 70 лет, страдающих первичным ХЗВ, которое проявлялось болью в нижних конечностях ≥ 4 см по ВАШ (боль слабой интенсивности). В соответствии с классификацией CEAP пациенты относились к клиническим классам C0s–C4s (по выраженности симптомов на более пораженной ноге).

Основные критерии исключения: использование нефармакологических методов лечения (склеротерапия, хирургическое лечение варикозных вен, ангиопластика, эндоваскулярное вмешательство); лимфедема нижних конечностей; почечная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность (класс 3–4 по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, NYHA), печеночная недостаточность; гастроинтестинальная резекция в анамнезе; нарушение питания, синдром мальабсорбции; острый венозный тромбоз и значительная хроническая обструкция глубоких вен, приводящая

к венозной хромоте и необходимости компрессионной терапии; тяжелое воспалительное заболевание (болезнь Бехчета, системная красная волчанка) и другие причины боли нижних конечностей (нейропатии).

Также в исследование не включали лиц, у которых наблюдалось уменьшение боли в ногах в течение вводного периода (снижение >1 см по ВАШ), наличие венозной обструкции по результатам дуплексного сканирования, значительные отклонения в анализе крови, и соблюдавших режим приема плацебо на менее чем 80%.

На период исследования не допускалось применение следующих лекарственных средств: противовоспалительные препараты (за исключением ацетилсалициловой кислоты в дозе ≤ 350 мг в день); системные кортикостероиды или иммунодепрессанты; блокаторы кальциевых каналов; диуретики; веноактивные препараты, кроме МОФФ; пентоксифиллин; все обезболивающие средства, прием которых был начат или изменен за месяц до исследования, а также компрессионной терапии.

Результаты

В общей сложности 174 пациента (52 из Сербии и 122 из РФ) соответствовали критериям включения в исследование и были рандомизированы поровну на две группы. В первой группе участники получали МОФФ 1000 мг однократно, во второй — 500 мг дважды в день. Из 174 пациентов 171 (98,3%) завершили исследование: 84 (96,6%) в первой группе и 87 (100%) во второй.

Между группами не наблюдалось значимых различий по исходным демографическим и клиническим характеристикам. Средний возраст составил $48,1 \pm 12,4$ года (от 23 до 70 лет), средняя продолжительность ХЗВ — $14,5 \pm 11,1$ года. Женщины составили большинство (83,3%) участников исследования. У исследуемых пациентов на более пораженной конечности по классификации CEAP чаще определялись класс C2 (варикозное расширение вен) — 38,5% и C3 (отек) — 35,6%.

На момент включения в исследование средний вес участников составил $73,1 \pm 11,4$ кг, средний индекс массы тела — $25,2 \pm 3,1$ кг/м². Уровень систолического и диастолического артериального давления

в покое равнялся $118,8 \pm 8,5$ мм рт. ст. и $73,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно; частота сердечных сокращений в покое — $70,6 \pm 7,2$ уд./мин.

В общей сложности 128 (73,6%) пациентов сообщили о наличии как минимум одного сопутствующего заболевания: 65 (74,7%) больных, получавших МОФФ однократно, и 63 (72,4%) пациента, принимавших препарат дважды. Из них 33,9% лиц находились в периоде менопаузы, и у 14,9% наблюдалась артериальная гипертензия (без существенных различий между группами). У 50 (28,7%) пациентов в анамнезе имелись сведения о как минимум одном хирургическом вмешательстве. Наиболее часто сообщалось об аппендэктомии — 11 (6,3%) пациентов, холецистэктомии — 9 (5,2%) и гистерэктомии — 8 (4,6%), без достоверной разницы между группами.

К моменту начала исследования 57 (32,8%) пациентов использовали как минимум один сопутствующий лекарственный препарат, в том числе 27 (31,0%) больных в группе МОФФ 1000 мг и 30 (34,5%) — в группе МОФФ 500 мг дважды. С наибольшей частотой (22 пациента, 12,6%) применялись препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (преимущественно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 17 пациентов, 9,8%), и немедикаментозные средства (18 пациентов, 10,3%).

Общая продолжительность лечения составила от 14 до 64 дней, среднее значение равнялось $56,3 \pm 5,1$ дня. Данные были одинаковыми в обеих группах. Ни один из пациентов не сообщил о временном прерывании лечения более чем на 3 дня. В среднем комплаенс составил $98,4 \pm 3,8\%$, и этот показатель был аналогичным в обеих группах.

Частота побочных эффектов была эквивалентной в обеих группах. В целом зарегистрировано 30 нежелательных явлений (по 15 случаев в каждой группе), все легкой степени. Серьезных и тяжелых побочных эффектов не зафиксировано.

Чаще всего больные жаловались на головную боль с несколько более высокой частотой на фоне приема МОФФ 1000 мг по сравнению с 500 мг — 5 пациентов (5,7%) против 1 (1,1%) соответственно. Ни в одном случае появление головной боли не трактовалось исследователями как реакция на применение препарата. Все пациенты отметили умеренную интенсивность и быстрое исчезновение головной боли. Другим частым нежелательным явлением была тошнота.

В трех случаях возникшие у пациентов, принимавших МОФФ 1000 мг, нежелательные явления (запор, диспепсия и аллергический дерматит) были связаны с исследуемым

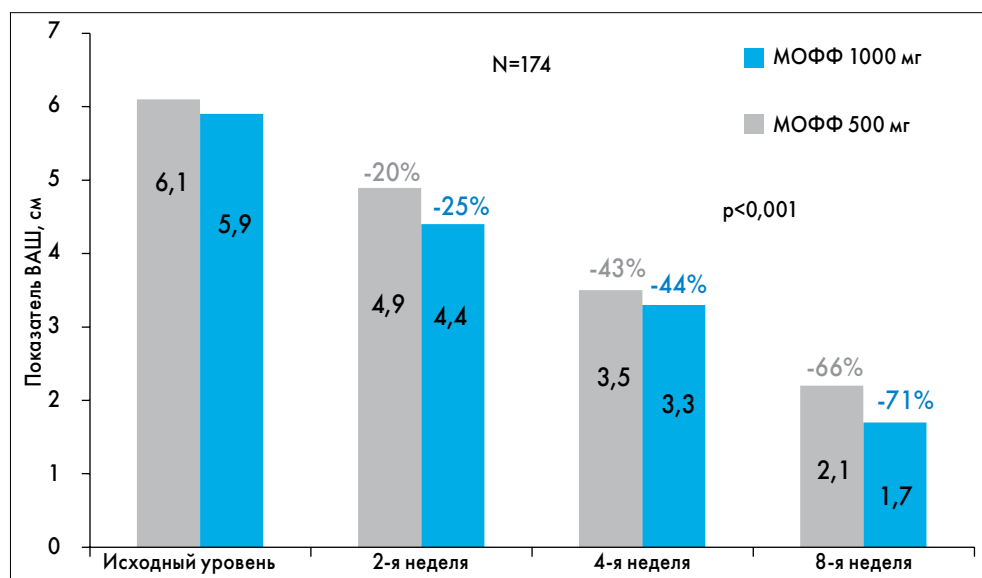


Рис. Динамика интенсивности боли в течение периода лечения

лечением. Ни в одном случае симптомы не были тяжелыми и проходили к концу лечения. Тем не менее у пациента с диспепсией терапия была отменена, после чего состояние больного восстановилось. У одного пациента, получавшего МОФФ 500 мг, было отмечено снижение уровня гемоглобина, что не расценивалось исследователями как побочный эффект, связанный с приемом препарата.

Эффективность терапии

Все участники исследования при каждом посещении отмечали достоверное ($p<0,001$) уменьшение боли в ногах по сравнению с исходным уровнем (рис.). Как следует из представленного графика, более выраженная положительная динамика отмечена у пациентов, получавших МОФФ в дозе 1000 мг. Среднее изменение по ВАШ к 8-й неделе терапии составило: $-4,2\pm 1,7$ см в первой группе и $-4,0\pm 1,9$ см во второй группе, что соответствовало -71 и -66%.

Обсуждение

В данном крупном международном многоцентровом исследовании с участием пациентов, страдающих симптоматическим ХЗВ, продемонстрировано, что применение одной таблетки МОФФ в дозировке 1000 мг однократно в течение 8 нед сопоставимо по эффективности и профилю безопасности, как и режим приема 500 мг два раза в день.

В ранее проведенных клинических исследованиях было показано, что симптомы и признаки ХЗВ (боль, тяжесть, ощущение распирания в ногах, судороги, отек нижних конечностей), а также более серьезные проявления (изменения кожи и язвы) значительно уменьшались при лечении МОФФ. Настоящее исследование продемонстрировало значительное уменьшение боли в нижних конечностях после 8 нед лечения на фоне обоих режимов применения МОФФ (1000 мг однократно и 500 мг два раза в день) с тенденцией в пользу однократного приема 1000 мг (снижение на 71% против 66%).

Дополнительное преимущество новой дозы МОФФ 1000 мг заключается в улучшении комплаенса пациентов, в результате чего повышается эффективность лечения. Это достигается за счет уменьшения количества приемов препарата в день и количества таблеток на один прием. В ранее проведенных исследованиях

было показано, что сокращение количества приемов лекарственных средств с двух до одного раза в день ассоциируется с лучшим соблюдением режима терапии. Так, в исследовании (Lalibert F. et al., 2013) с участием пациентов с венозной тромбоэмболией продемонстрировано, что приверженность к лечению может быть улучшена на 39-61% в случае применения препаратов один раз в день по сравнению с двукратным использованием. Улучшение соблюдения режима лечения способствует повышению эффективности последнего, особенно у пациентов с сопутствующей хронической патологией, принимающих несколько лекарственных средств.

Выводы

Новая доза МОФФ 1000 мг в 1 таблетке имеет клиническую эффективность и профиль безопасности, эквивалентные 2 таблеткам МОФФ 500 мг. Более высокая эффективность однократного применения МОФФ 1000 мг отмечена в отношении боли в нижних конечностях. Кроме того, такой режим дозирования способствует улучшению комплаенса и, следовательно, более эффективному лечению ХЗВ.

Подготовила **Виктория Лисица**

Kirienko A., Radak D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial. Int angiolog 2016; 35:399-405.



НОВИЙ ДЕТРАЛЕКС® 1000 МГ

Для лікування¹

- варикозної хвороби
- геморою

ЕФЕКТИВНО** • ШВИДКО* • ЗРУЧНО**

Інформація про препарат Детралекс®
Склад. 1 таблетка містить: 1000 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, яка містить 900 мг діосміну (90%) і 100 мг флавоноїдів у вигляді гесперидину (10%). Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТХ C05C A53. Фармакодинаміка. Детралекс® чинить венотонічну та ангіопротекторну дію, зменшує розтягність вен та веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів та підвищує їх резистентність, а також поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік. Доклінічна фармакологія. Експериментальні дослідження на тваринах з використанням моделі «цвеля/реперфузії» показали, що застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції має більш виражену ефективність у зменшенні проникності судинної стінки та виходу плазми крові порівняно з простим діосміном. Цей результат обумовлений наявністю зв'язки дії на мікроциркуляцію у флавоноїдів, таких як гесперидин, діосметин, лірарин та ізоройфолін, які входять до складу фракції і виражені у вигляді гесперидину. Зменшення проникливості судинної стінки та виходу плазми крові, яке спостерігалось при застосуванні мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, є більш суттєвим, ніж те, що спостерігалось при застосуванні простого діосміну та кожного компонента флавоноїдної фракції окремо. Показання. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Про взаємодію не повідомлялося. 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. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Влітним жінкам Детралекс® 1000 мг слід застосовувати з обережністю. Перед застосуванням проконсультуватися з лікарем. Дослідження на виявлення 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. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження не проводилися. Відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції Детралекс® 1000 мг не впливає або має незначний вплив на цю здатність. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Насична на таблетці призначена виключно для поділу таблетки для поліпшення ковтання, але не для поділу на рівні дози. Призначення для дорослих. Тривалість терапії визначає лікар залежно від показання до застосування та перебігу захворювання. Венолімфатична недостатність. Рекомендована доза препарату становить 1 таблетка на добу вранці під час їди. Геморoidalна хвороба. Лікування епізодів гострого геморою: по 3 таблетки на добу упродовж 4 днів, потім по 2 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймати під час їди. Добову кількість таблеток розподілити на 2-3 прийоми. Підтримуюча терапія – 1 таблетка на добу. Передозування*. Побічні реакції*. Часто: діарея, диспепсія, нудота, блювання. Нечасто: коліт. Рідко: запаморочення, головний біль, нудота, свербіж, висипання, кропив'янка. Частота невідома: ізольований набряк обличчя, губ, повік; біль в абдомінальній ділянці. У виняткових випадках – набряк Квінке. Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в коробці. Категорія відпуску. Без рецепта.

1. Детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату Детралекс® 1000 мг. РН № UA/4329/01/02 від 11.05.2018 р. № 907.
* Висновок зроблено на підставі досліджень: Aletti F., Ballo M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Detrol 500 mg/Phlebology. – 1992. – suppl 2 – 41-44; однократний прийом Детралексу статистично підвищує тонус вен у жінку через одну годину після прийому.
** Висновок зроблено на підставі досліджень: KIRIENKO A., RADAK D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial. / Int. Angiology 2016 August, 35(4): 399-405, Shelygin Y. Curr Med Res Opin. 2016; 32(11): 1821-1826.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Для додаткової інформації відвідайте сайт:
www.servier.ua, www.detralex.ua.
Copyright © 2019 пік. ТОВ «Сервіс Україна». Усі права захищені.

Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»:
м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40.

SERVIER
www.servier.ua
www.detralex.ua
www.varicose-net.com