

Терапевтические воздействия гидросмина на хроническую венозную недостаточность нижних конечностей

C. Dominguez, MD, I. Brautigam, MD, E. Gonzalez, MD, J.A. Gonzalez, MD, J. Nazco, Pharm. D., R. Valiente*, MD, J. Boada**, MD

*Сосудистая хирургия и **Клинические Фармакологические службы, Госпиталь Университета Канарских Островов, Тенерифе, и *Отделение клинических исследований, ФАЕС С.А., Бильбао, Испания.
Curr. Med. Res. Opin., (1992), 12,623. Получено: 7 апреля 1992*

Резюме

Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было проведено для оценки эффективности нового синтетического биофлавоноида, гидросмина, у пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. Пятьдесят семь пациентов с варикозным расширением вен и отёками в области лодыжек и страдающих от местной боли и тяжести в ногах, были распределены случайным образом для лечения в течение 45 дней препаратом гидросмин по 1 капсуле 3 раза в день 200 мг (30 пациентов) или плацебо (27 пациентов). Боль и тяжесть в ногах оценивались с использованием шкалы

оценок; отёки оценивались фотографическим методом. Результаты показали, что гидросмин обеспечил достоверное клиническое улучшение по всем оцениваемым параметрам; в сравнении с плацебо, наблюдалось достоверное уменьшение в основных субъективных симптомах, сопровождаемых 10% уменьшением отёка. Кроме 1 пациента, который жаловался на эпигастральную боль, не было сообщений о побочных эффектах на протяжении периода исследования.

Ключевые слова: Гидросмин – биофлавоноиды – венозная недостаточность, хроническая

Введение

В последние годы в Европе наблюдается повышенный интерес к использованию биофлавоноидов, таких как диосмин, для лечения венозных заболеваний. Растворимое производное диосмина – гидросмин – недавно было представлено на испанском рынке, и обзор начальных клинических исследований⁴ показывает, что препарат позитивно влияет на симптомы хронического венозного расстройства.

Настоящая статья сообщает о результатах двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования гидросмина для оценки его воздействия на местную боль, тяжесть в ногах и отёк голеней у пациентов с хронической венозной недостаточностью.

Пациенты и методы

Пятьдесят семь пациентов (52 женщины, 5 мужчин), возрастом между 20 и 65 годами, у которых наблюдалось варикозное расширение вен, а также отёк в области лодыжек, страдающих от местной боли и тяжести в ногах (интенсивность от 6 до 9 по произвольной шкале), были включены в исследование. Пациенты оставались без какого-либо фармакологического воздействия, по меньшей мере, в течение 7 дней до начала исследования, и для всех из них было под-

тверждено, что система глубоких вен была проходима, о чем свидетельствует доплеровское исследование и импедантная плетизмография. Также определяемые концентрации электролитов крови перед лечением не демонстрировали никаких изменений. Исключённые пациенты имели предыдущие или прогнозируемые хирургические операции, тромбофлебит, беременность, диабет, кардиопатию, гепатопатию, нефропатию, варикозное расширение вен, сопровождающее наружные сжатия и варикозные язвы.

Исследование было выполнено в качестве двойного слепого, в параллельных группах контролируемого исследования в сравнении с плацебо и было одобрено Госпитальным Этическим Комитетом и Испанскими органами Здравоохранения. Информированное согласие для участия в исследовании было получено от всех отвечающих требованиям отобранных пациентов.

При включении пациенты были распределены в одну из двух терапевтических групп в соответствии с генерированной компьютером таблицей случайных чисел. Препараты были предоставлены в одинаковой капсульной форме, и пациенты были проинструктированы принимать 3 раза ежедневно перед едой 1 капсулу 200 мг гидросмина или плацебо в течение 45 дней. Все оставшиеся капсулы должны были быть возвращены в конце лечения в качестве критерия комп-

лаентности пациента. В течение исследовательского периода, пациентов просили не использовать любые другие препараты, в особенности, нестероидные противовоспалительные средства и диуретики. Использование эластических биндажей не разрешалось, но все другие физические меры было позволено продолжать.

Оценка

Боль и тяжесть в ногах. Эти переменные оценивались при включении и по окончании терапии, используя условную, от 0 до 9 баллов, шкалу оценки увеличения тяжести, которая также принимала во внимание время суток, когда проявлялись симптомы, их отношение к физической активности и время, в течение которого они исчезали после отдыха.

Крампии. Количество случаев в неделю фиксировалось, и частота классифицировалась по шкале от 0 до 3 для статистического анализа.

Зуд. Интенсивность этого симптома, а также наличие повреждений в виде царапин, оценивались перед и по завершении лечения с использованием оценочной шкалы от 0 до 3 баллов.

Отёк. Фронтально-задние и боковые фотограммы наиболее явно поражённой ноги были сделаны в стандартных условиях в начале и по завершении терапии. Градуированная линейка помещалась вдоль ноги, для каждой фотограммы, было сделано увеличение DIN A4 и вертикальные тангенсы, проводились в точках, в которых профиль ноги в её внешней и внутренней надлодыжечной зоне имеет максимальную её вогнутость (Рис. 1). Межвертикальные расстояния измерялись при помощи штангенциркуля (погреш-

ность измерения менее 1 %) под бинокулярной лупой. Среднее арифметическое двух межвертикальных расстояний (см) соответствует диаметру виртуального сечения ноги, условно именуемого «максимальная узость сечения» (МУС). Область МУС подсчитывалась в соответствии со следующей формулой:

$$МУС = \left(\frac{d_1 + d_2}{4} \right)^2 \pi$$

где d_1 = межвертикальное расстояние от фронтальной проекции, и d_2 = межвертикальное расстояние от латеральной проекции.

МУС рассматривался как подходящий параметр по двум причинам: (i) потому что отёк хорошо заметен в такой узкой зоне, и (ii) потому что это дистальная область и, следовательно, предрасположена к такому явлению.

У всех пациентов регистрировались вес тела и артериальное давление до, и после лечения. Также отмечались любые побочные реакции, имеющие отношение к лечению.

Статистический анализ

Объём выборки из 16 пациентов в группе требовался на основании того, что должна была быть достигнута разница в 40% в процентном соотношении пациентов с улучшением ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, односторонний критерий).

Данные, соответствующие субъективным симптомам, анализировались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Анализ принимал во внимание «наме-

Рисунок 1. Диаграмма, показывающая измерение межвертикального расстояния для подсчёта МУС.

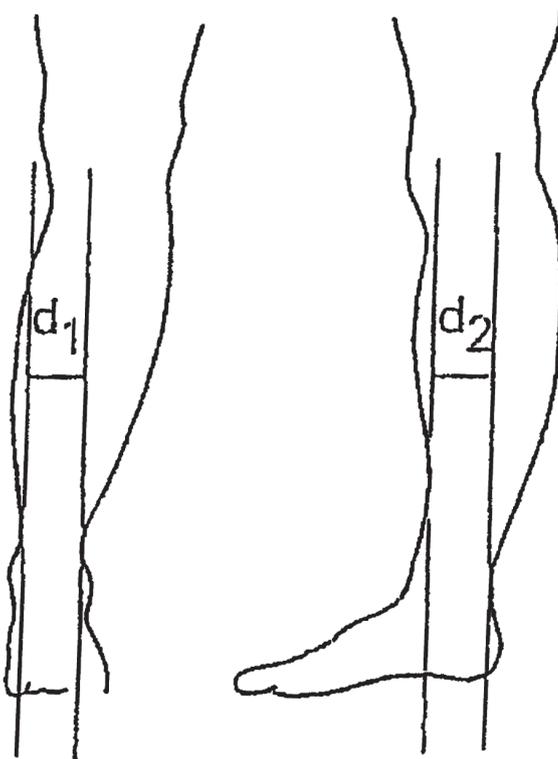


Таблица I. Информация относительно исследуемых пациентов: количество пациентов и средние величины.

Пациенты		Гидросмин	Плацебо
Кол.исследуемых		30	27
Пол:	Мужской	4	1
	Женский	26	26
Возраст (лет)		41,7±7,6	43,8±10,1
Вес тела (кг)		78,3±8,7	70,1±11,3
Артериальное давление (мм.рт.ст.):	Систолическое	141±14	135±20
	Диастолическое	84±9	80±10
Образ жизни:	Сидячий	8	8
	Подвижный	3	7
	Неподвижный	19	12
Использование контрацептивов		8	5
Семейный анамнез варикозного расширения вен		25	21
Варикозное расширение вен	Унилатеральное	7	12
	Билатеральное	23	15
Оценка симптомов перед лечением (медиана):	Боль	7	7
	Тяжесть в ногах	7	7
	Крампи	1	1
	Зуд	1,5	1

рение к лечению», т.е. выбывание вследствие неизвестных причин, рассматривалось как терапевтическая неудача, и вычислялось на основе их первоначальных оценок. Точный тест Фишера использовался для анализа пропорций пациентов с улучшением. В заключение, U-критерий Манна-Уитни использовался для анализа данных МУС.

Результаты

До начала лечения не было обнаружено достоверных отличий между двумя группами пациентов (Таблица I).

Семь пациентов (5 на плацебо, 2 на гидросмине) выбыли из исследования до окончания 45-дневного периода исследования. Один пациент на гидросмине выбыл из-за гриппа; для других 6 пациентов причины остались неизвестными. Подсчёт возвращённых капсул показал, что принимавшие плацебо пациенты приняли 128,3±10,5 капсул; принимавшие гидросмин пациенты приняли 122,5±10,5 капсул. Эти данные указывают на продолжительность терапии около 40 дней, что рассматривалось как удовлетворительный комплаенс.

Совместные виды терапии были зарегистрированы только у 2 пациентов, оба из плацебо группы: 1 пациент принимал диклофенак натрия и комбинацию дексаметазона и поливитаминов в течение недели,

другой принимал циннаризин. Эти пациенты были включены в анализ результатов, поскольку принимавшиеся препараты маловероятно могли повлиять на результаты исследования.

Боль и тяжесть в ногах

Частота распределения рейтинговых оценок для симптомов боли и тяжести в ногах приведены в Таблице II.

Как будет видно, частота распределения оценок для боли в начале терапии была одинаковой в обеих группах; тем не менее, после 45 дней, наблюдалась статистически значимая разница между группами, с увеличением количества пациентов с низкими оценками в группе гидросмина. Относительно тяжести в ногах, процентное соотношение пациентов с оценочным баллом 6 или выше было более высоким в группе гидросмина, чем в группе плацебо до лечения, несмотря на то, что разница не была статистически значимой. Тем не менее, достоверная разница в сравнении с плацебо снова была очевидной после 45 дней лечения, с большим увеличением процентного соотношения пациентов с низкими показателями в группе гидросмина.

Изменение в интенсивности симптомов оценивалось путём подсчёта показателей медианы. Таким образом, боль уменьшилась с 7,0 до 4,5 баллов (36%) в группе гидросмина, и с 7 до 6 баллов (15%) в группе

плацебо. Тяжесть в ногах уменьшилась с 7 до 5 баллов (30%) с гидросмином; уменьшение в плацебо группе составило 15%.

Когда было проанализировано количество пациентов с одновременным уменьшением, оценки боли и тяжести в ногах по крайней мере, на 2 бала, наблюдалась статистически значимая разница для двух препаратов, 56,7% пациентов на гидросмине продемонстрировали улучшение в сравнении лишь с 7,4% пациентов на плацебо (Рисунок I).

Крампи и зуд

Достоверные отличия не наблюдались между группами ни до, ни по окончании терапии в показателях для этих двух симптомов. Данные о результатах, в этой статье не приводятся.

Отёки

Фотографическая оценка МУС проводилась у 15 пациентов в группе плацебо и у 14 в группе гидросмина. Фотоматериал, имеющий отношение к остальным пациентам, пришлось исключить, поскольку он не соответствовал техническим требованиям. Была отмечена выраженная межиндивидуальная вариативность в абсолютных значениях МУС до и после лечения, что не позволило обнаружить какие-либо различия между группами. Тем не менее, когда U-критерий Манна-Уит-

ни применялся к разнице между абсолютными значениями МУС до и после лечения, значимое уменьшение показателя МУС было обнаружено между двумя группами пациентов: данные представлены в таблице III.

Среднее процентное соотношение изменений МУС составило $+3,1 \pm 6,8$ в группе плацебо, в то время как оно составляло $-6,9 \pm 6,8$ в группе гидросмина, т.е. отличие составляет около 10%. Количество пациентов, которые показывали уменьшение МУС после лечения, учитывая выбывших, составило 12 (75%) из 16 пациентов, принимавших гидросмин, в сравнении с 6 (30%) из 20 пациентов, принимавших плацебо: это отличие было статистически значимым ($p=0,0087$, точный тест Фишера).

В заключение, не было обнаружено изменений при доплеровском исследовании, плетизмографии, весе тела, артериальном давлении или концентрации электролитов крови. Существенные изменения трофических кожных образований не были очевидными.

Не сообщалось о побочных реакциях, за исключением 1 пациента (на гидросмине), который жаловался на эпигастральную боль.

Обсуждение

Данные, полученные в этом исследовании, показывают, что гидросмин, а не плацебо терапия, вызывал клиническое улучшение у пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей.

Таблица II. Оценки остроты боли и тяжести в ногах до и после лечения: количество пациентов.

Оценочный балл	Гидросмин (n=30)		Плацебо (n=27)	
	Базовый	После 45 дней	Базовый	После 45 дней
Боль				
3		8*		4
4	2	7	2	
5	5	5	4	7
6	5	5	6	7
7	9	2	7	4
8	6	1	5	5
9	3	2	3	
Тяжесть в ногах				
3	1	6*	1	2
4		8	2	3
5	1	3	5	4
6	11	9	5	8
7	3		5	5
8	4		4	3
9	10	4	5	2

* $p < 0,05$, в сравнении с плацебо

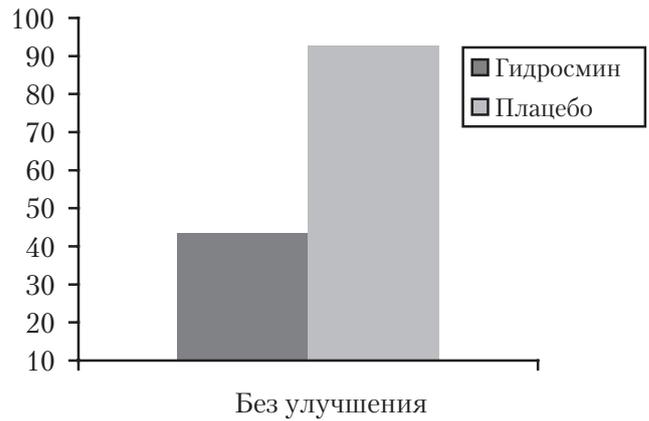
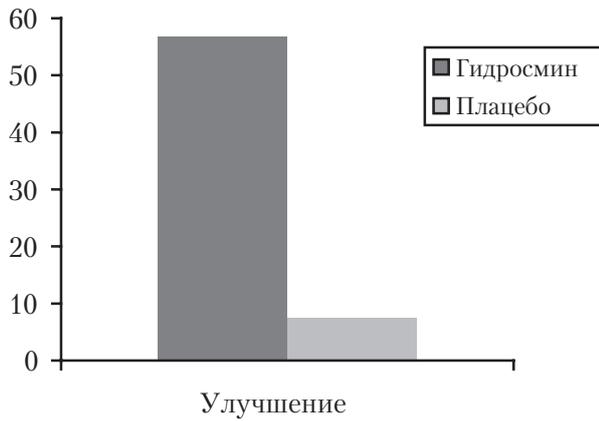


Рисунок 1. Пациенты, продемонстрировавшие одновременное улучшение, по крайней мере, на 2 балла в оценках боли и тяжести в ногах: количество (%) пациентов.

Эти результаты подтверждают результаты более ранних исследований 4 и сопоставимы с данными, которые сообщались другими исследователями с подобными препаратами^{1, 2, 5-8 1С 1.13}.

Важным моментом является то, имеют ли полученные результаты реальное клиническое значение. Сокращение на одну треть в интенсивности основных субъективных симптомов у 60-70% пациентов, сопровождаемых 10% снижением отёков, чётко указывает на то, что гидросмин является полезным агентом в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Два дополнительных аспекта усиливают ценность этих результатов: во-первых, выбывания анализировались в соответствии с принципом «намерение к лечению» и, во-вторых, в группе гидросмина соотношение случаев с билатеральным варикозным расширением вен было выше, чем в группе плацебо, и, следовательно, их прогноз был худшим.

Таблица III. Оценка максимальной узости сечения (МУС) ноги до и после терапии: средняя (\pm СО) площадь (см^2).

Оценка	Гидросмин	Плацебо
Базовая	49,3 \pm 24,5	41,9 \pm 11,7
После 45 дней	46,0 \pm 22,9	43,5 \pm 12,6
Разница	-2,95 \pm 4,59*	+1,15 \pm 2,91

* $p=0,0003$, в сравнении с плацебо

Тот факт, что гидросмин не изменил венозный отток, как показали методы доплеровской и импедантной плетизмографии, наряду с тем, что он снизил отёчность, предполагает, что механизм его действия отличается от препаратов, подразумевающих термин «венотонизирующий». В связи с этим, существуют данные о том, что гидросмин снижает проходимость и хрупкость капилляров в различных экспериментальных моделях, что согласуется с воздействием на микроциркуляцию;¹² с другой стороны, есть также свидетельства того, что гидросмин приводит к увеличению деформируемости эритроцитов.⁹ Эти результаты, в свою очередь, согласуются с результатами исследований, полученных недавно Блумбергом и др., которые изучали воздействие биофлавоноидов на проходимость капилляров брыжейки лягушки и обнаружили, что такие соединения понижают гидравлическую проходимость почти на половину и повышают эффективность осмотического давления макромолекул в магистральных сосудах, а также в воспаленных тканях. Последующее улучшение в микроциркуляции могло бы объяснить клиническое воздействие, вызванное биофлавоноидами, в условиях, следующих за венозным застоем. Аналогичный механизм воздействия можно рассматривать и у гидросмина.

Интересным аспектом настоящего исследования было включение параметра, условно именуемого «МУС». Эта простая процедура предоставляет объективные данные без необходимости иметь дело с крайними случаями, ее основные трудности связаны с необходимостью следования оптимальной фотографической технике, а также в поддержании стандартных условий при получении фотограммы. Как сообщалось выше, в настоящем исследовании было несколько пациентов, фотограммы которых пришлось исключить по этой причине. К счастью, исходя из статистической точки зрения, эта проблема имела влияние на одинаковое количество пациентов в каждой группе. На самом деле, критерий случайности не был потерян, что подтверждалось отдельным тестом.

В конечном счёте, электролитические изменения, изменения в весе тела и артериальном давлении у пациентов обнаружены не были.

В заключение, полученные результаты в этом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании указывают на то, что гидросмин является полезным агентом при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей и служит основанием для дальнейших исследований.

Литература

1. Balmer, A. and Iimoni, C, (1980). A double-blind placebo-controlled clinical trial of Venoruton on the symptoms and signs of chronic venous insufficiency. The importance of patient selection. V.A.S.A., 9, 2-7.
2. Biland, L., Blauter, P., Scheibler, P., Studer, S., and Widmer, L. K., (1982). Zur Therapie sogennant venoser Beinbeschwerden (Kontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von Daflon). \OLS.A., II, 53-58.
3. Blumberg, S., Clough. C, and Michel, Ch., (1989). Effects of hydroxyethylrmosides upon the permeability of single capillaries in the frog mesentery. Br. J. Pharmacol., 96,911-919.
4. Boada, J., (1988). Revision y analisis de cinco ensayos clinicos realizados con hidrosmina en insuficiencia venosa cronica, Drugs Today, 24, Suppl. 7,51-56.
5. Burnand, K. G., Powell, S., Bishop, C, Stacey, M/, and Pulvertaft, T., (1989). Effect of paroven on skin oxygenation in patients with varicose veins. Phlebology, 4, 15-22.
6. Casley-Smith, I. R., (1985). A double blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. Angiology. 39,853-857.
7. De Jongste, A. B., Jonker, J. J. C, Huisman, M. V., ten Cate, J. W., and Azar, A. J., (1989). A double blind three center clinical trial on the short-term efficacy of O-W-hydroxyethyl)- rutosides in patients with post-thrombotic syndrome. Thromb. Haemost, 62,826-829.
8. Hachen. H. J, and Lorenz, P., (1982). Double-blind clinical and plethysmographic study of calcium dobesilate in patients with peripheral microvascular disorders. Angiology, 33, 480-487.
9. Iriarte, J. A., Dominguez, N.J., Sacz. Y., Vacas, M., and Quintana. A., (1988). Efecto in vitro de la hidrosmina sobre la deformabilidad eritrocitaria y la viscosidad sanguinea. Drugs Today. 24, Suppl. 7, 23-26.
10. Klucken, N., (1971). Eine klinische Doppelblindstudie zum versuch einer Objektivierung der Therapie mit Venopharmaka. Therapiewoche, 21, 72-78.
11. Neumann, H. A., and Van den Broek, M. J., (1990). Evaluation of O-(b-hydroxyethyl)-rutosades in chronic venous insufficiency by means of non-invasive techniques. Phlebology, 5, Suppl. 2,13-20.
12. Quintana, A., Zubisur, L., and Orjales, A., (1988). Propiedades farmacologicas basics: de la hidrosmina. Drugs Today. 2-1, Suppl. 7, 13-21.
13. Widmer, I., Biland, I., and Barras, J. P., (1990). Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double blind, placebo controlled multicenter study. Int. Angiol., 9, 105-110.