

Терапевтическое действие Гидросмина при хроническом лимфостазе

*Хосе А. Хименес Коссио, П.Магайон Ортин и Р. Вальенте Доминго**
Ангиологическое и сердечно-сосудистое Отделение Госпиталя С.С. «Ла Пас»
Отдел клинических исследований, ФАЕС, С.А.
Мадрид (Испания)

РЕЗЮМЕ АВТОРА

В течение трёх месяцев, 20 женщин с диагнозом первичный (к-во =7) или вторичный (к-во=13) лимфостаз, принимали Гидросмин, 400 мг три раза в день. Объём конечностей измерялся до и после терапии посредством проецирования теней со сбором оптоэлектронных данных; характеристики отёка также оценивались при помощи шкалы баллов, которая включала данные о тяжести и твёрдости отёка, боли, потере функционирования и трофических изменениях. Объём поражённой конечности составлял 2784 ± 972 см³ перед лечением и был уменьшен до 2597 ± 819 см³ после, среднее снижение $5.8\% \pm 9.0\%$ ($p < 0.001$). Общий балл для клинических параметров составлял 4.2 ± 1.4 перед лечением и 3.5 ± 1.5 после ($p < 0.05$). Препарат хорошо переносился. Авторы считают Гидросмин важным терапевтическим элементом для лечения хронического лимфостаза.

Введение

Было продемонстрировано как на экспериментах с животными, так и в клинических исследованиях, что бензопироны являются очень эффективными препаратами в лечении отёков с высоким уровнем протеиновых отеков различной этиологии. Это происходит потому, что, независимо от многих других действий, все бензопироны увеличивают нормальный протеолиз в тканях. Это является основным объяснением анти-отёчного действия этих комбинаций, несмотря на то, что они очень часто способны увеличить лимфатическую транспортировку и снизить увеличенную капиллярную проницаемость.(1)

Кумарин и его производные формируют важную группу бензопиранов, другую группу флавоноидов. Многие исследования проводятся для выяснения фармацевтической деятельности и химических характеристик флавоноидов натурального происхождения с целью улучшения их терапевтического использования, что влияет на приготовление синтетических флавоноидов. Гидросмин является последним из синтетических продуктов, используемых в защитной венозной терапии (2).

Гидросмин участвует во многих классических фармакологических действиях, описывающих действие бензопиранов, влияя на проницаемость и хрупкость микрососудов (3,5). Подобным образом, важные гемореологические свойства включают увеличивающуюся эритроцитную деформативность и уменьшающуюся вязкость крови (6,7).

Различные клинические исследования показали, что разные флавоноиды (рутозиды, диосмин, и т.д) имеют благотворные воздействия на лечение первичных лимфостазов, или лимфостазов, которые являются вторичными после радиографии или после мастэктомии (8,9). Принимая во

внимание характеристики Гидросмина, было подготовлено это исследование для оценки снижения, вызванное Гидросмином при отёках лимфатического происхождения и его клинической значимости.

Материал и методы

Тип исследования

Это было открытое неконтролируемое исследование, которое проводилось с 20 лицами. Мы не посчитали необходимым вводить группу плацебо, для того, чтобы исключить возможность того, что клиническое улучшение может быть объяснено эволюцией картины отёчности самой по себе, поскольку существует общепринятое мнение, что эта эволюция неизбежно прогрессивна.

Таблица 1.

Субъективная шкала клинических характеристик отёка

Клиническая эволюционная шкала лимфостаза	
Пункт 1.	Тяжесть отёка Отсутствие отёка (0 баллов) Лёгкий (1 бал) Средний (2 бала) Тяжёлый (3 бала)
Пункт 2.	Плотность отёка Мягкий = 1 бал Твёрдый = 2 бала
Пункт 3.	Боль НЕТ = 0 баллов ДА = 1 бал
Пункт 4.	Функциональная неспособность НЕТ = 0 баллов ДА = 1 бал
Пункт 5.	Трофические изменения НЕТ = 0 баллов ДА = 1 бал

Таблица II

Характеристики 19 пациентов в начале исследования

Возраст (лет)	42.8±21.5	Диапазон: от 10 до 75
Вес (кг)	60.9±10.7	Диапазон: от 42 до 75
Рост (см)	162.1±5.4	Диапазон: от 151 до 169
Диагностические характеристики		
Первичный лимфостаз (к-во=7)		
Вторичный лимфостаз	после мастэктомии (к-во = 5)	
	после венозной патологии (к-во = 3)	

	после радиотерапии (к-во = 2)
	после хирургии (к-во = 1)
	после склеродермы (к-во = 1)
Односторонний (к-во = 12)	
Двусторонний (к-во = 7)	
Нижние конечности (к-во = 6)	
Верхние конечности (к-во = 13)	
Клинические характеристики отёка	
Тяжесть отёка:	Лёгкая (к-во = 3)
	Средняя (к-во = 12)
	Тяжёлая (к-во = 4)
Плотность:	Мягкая (к-во = 8)
	Твёрдая (к-во = 11)
Боль:	НЕТ (к-во = 14)
	ДА (к-во = 5)
Функциональная неспособность	НЕТ (к-во = 18)
	ДА (к-во = 1)
Трофические изменения	НЕТ (к-во = 14)
	ДА (к-во = 5)

Критерии включения

Пациенты с лимфатическим отёком верхних или нижних конечностей, первичного или вторичного характера по отношению к хирургии, радиоизлучением, неоплазией или параличем. Классификация и градация лимфостаза проводилась в соответствии с классификацией Клуба Лимфологии (1988).

Критерии исключения

Лимфатические отёки, вызванные деятельностью паразитов (филяриатоз, микоз и т.д.) были отклонены в исследовании. Подобным образом, отёки сердечного, почечного, гипопропротеинемического, посттуберкулёзного происхождения были исключены.

Критерий клинической оценки

Следующие пункты оценивались до и после лечения:

- 1 Объём обеих конечностей, выраженный в см³, и подсчитанный с использованием проецирования теней со сбором оптоэлектронных данных (Воломер®). Мы считаем, что этот метод позволяет осуществить объём конечности с высокой степенью объективности и точности. Средняя ошибка измерения варьируется между ± 0.5%.

2 Субъективная оценка исследователя отёка-набухания проводилась в соответствии со шкалой, которая показана в таблице I. Мера клинических характеристик отёка составляла сумму баллов по каждому из оцениваемых пунктов (Общий коэффициент).

3 В конце лечения пациент субъективно оценивал эффективность лечения, в соответствии со следующей шкалой:

Отметка 0: Эффекта не было

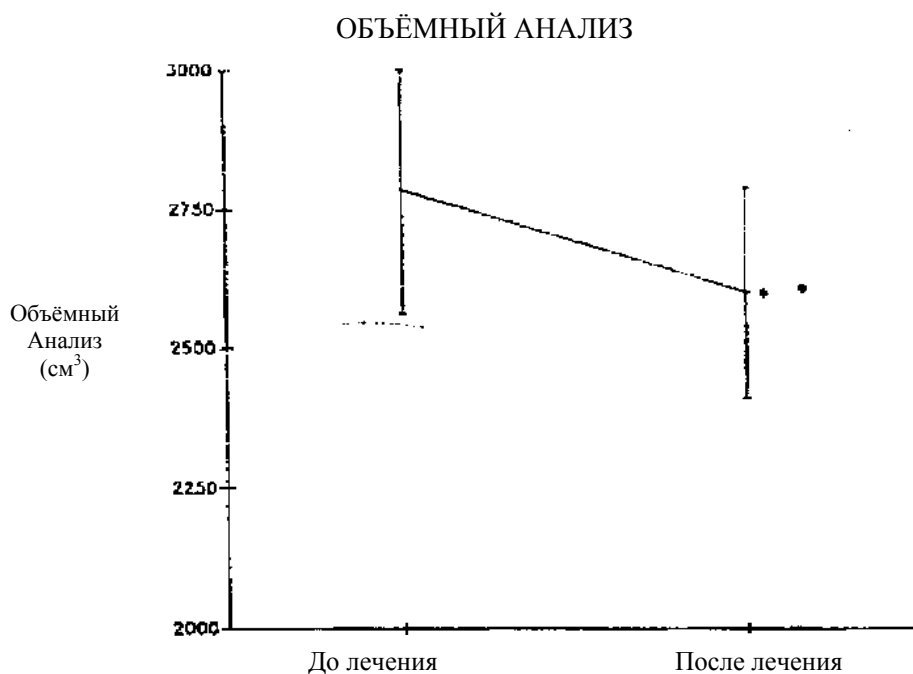
Отметка 1: Я чувствую себя лучше, но у меня по-прежнему серьёзные трудности

Отметка 2: Состояние улучшилось, но у меня по-прежнему удовлетворительные трудности

Отметка 3: Мне стало гораздо лучше.

4 Все подозрительные эффекты были собраны и каталогизированы как побочные реакции на лечение.

Рис. 1 – Уменьшение объема лимфатической отечности после лечения 1.200 мг Гидросмина в день (* статистическая значимость для сравнения с периодом до лечения, $p < 0.001$).



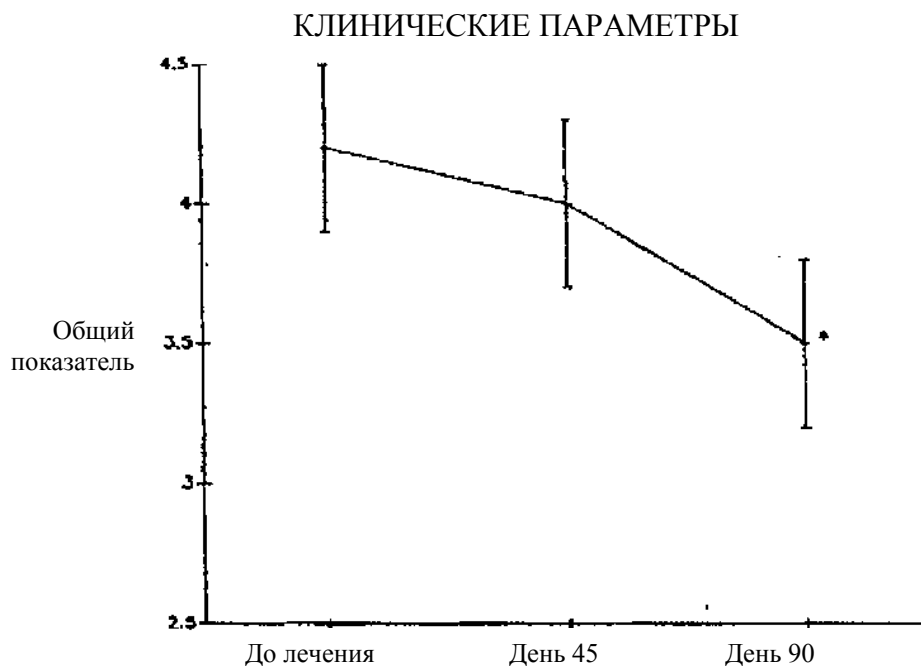


Рис. 2 – Уменьшение клинической симптоматики лимфатической отечности после лечения 2.000 мг Гидросмина в день (*статистическая значимость для сравнения с периодом до лечения, $p < 0.05$).

Лечение

1200 мг Гидросмина вводились ежедневно в течение трёх месяцев (2 капсулы Веносмина ® перед завтраком, обедом и ужином).

Пациенты не принимали никаких других вазоактивных, диуретических, димфоактивирующих и т.п. препаратов во время исследования. Также были исключены в любом виде массаж лимфатических тканей, терапия давления, эластичные повязки и т.п.

Статистический анализ результатов

Для подтверждения возможности приведения изучаемых переменных к нормальному распределению применялся тест Колмогорова-Смирнова. Полученные данные были статистически проанализированы согласно типу изучаемых переменных. Количественные переменные анализировались на основе теста t-Студента для парных выборок. Для качественных непараметрических данных применялся тест знаков Вилкоксона или тест диапазонов, для дихотомических переменных – непараметрических тест МакНемара. Уровень значимости был принят равным $p < 0.05$. Результаты исследования в тексте и таблицах приводятся как среднее \pm стандартное отклонение, в графиках – среднее \pm среднеквадратическая ошибка.

Результаты

20 женщин, включенных в исследование, возраст от 10 до 75 лет (среднее \pm стандартное отклонение: 43 ± 21 год), с лимфатическими отеками. Одна из участниц была исключена из исследования, поскольку было показано, что отеки нижних конечностей у нее имели кардиологическое

происхождение, вследствие чего анализировались результаты у 19 пациентов. Было 7 случаев первичного лимфостаза, остальные 12 – вторичного по отношению к мастэктомии (=5), венозным патологиям (n=3), радиотерапии (n=2), операции (n=1), склеродермии (n=1). У 6 пациентов лимфостаз поразил верхние конечности, у остальных – нижние. У 12 субъектов отечность имела односторонний характер; у 7 – двусторонний. В последнем случае для анализа была выбрана наиболее пораженная конечность. Характеристики пациентов приводятся в Таблице II.

Таблица III

Оценка клинических параметров лимфоотечности до, через 1 месяц и после 3 месяцев лечения Гидросмином

	До лечения	1-ый месяц	3-ий месяц
Тяжесть отёка			
Отсутствие отёка	0	0	1
Лёгкий	3	3	6
Средний	12	12	8
Тяжёлый	4	4	4
Плотность отёка			
Мягкий	8	10	15*
Твёрдый	11	9	4
Боль			
НЕТ	14	15	15
ДА	5	4	4
Функциональная неспособность			
НЕТ	18	18	18
ДА	1	1	1
Трофические изменения			
НЕТ	14	14	14
ДА	5	5	5

* $p < 0.05$ тест МакНемара по отношению к периоду до начала лечения.

В начале эксперимента отечность у пациентов была охарактеризована как отечность от умеренной до тяжелой степени у 16 из 19 случаев (84%), плотной консистенции у 11, мягкой – для остальных 8 случаев. Боль наблюдалась только у 5 субъектов, у одного – функциональная неспособность и у 5 – трофические поражения кожи.

Объем пораженных конечностей составлял $2785 \pm 972 \text{ см}^3$ до начала лечения Гидросмином и уменьшился до $2597 \pm 819 \text{ см}^3$ после 3-месячного лечения. Данное уменьшение было статистически значимым ($p=0.008$) (рис. 1). Это означает, что средний объем конечности уменьшился примерно на $187 \pm 270 \text{ см}^3$, что составляет $5.8 \pm 9.0\%$, что имеет очевидное клиническое значение и коррелирует с субъективными оценками пациентов.

Общий коэффициент оценки клинических параметров составил 4.2 ± 1.4 пункта через один месяц после начала эксперимента и 3.5 ± 1.5 пунктов после окончания лечения (рис. 2). Данные различия становятся статистически значимыми, когда их величины по окончании 3 месяцев сравниваются с таковыми на момент начала лечения.

Когда каждый клинический параметр рассматривался отдельно, было возможным найти статистически значимые различия в параметре «плотность» (таблица III), возможно, вследствие

малого размера выборки и того факта, что у многих пациентов знаков и симптомов на начало лечения. Тем не менее, серьезность отечности уменьшилась у 7 субъектов, в то время как у 10 изменений не наблюдалось; в двух случаях отечность ухудшилась, не смотря на лечение.

Субъективная оценка пациентами эффективности лечения имела следующие результаты: только 9 из 19 пациентов посчитал лечение полностью неэффективным, в то время как оставшиеся 10 пациентов считали, что лечение полностью или частично улучшило симптомы.

Переносимость продукта была отличной, не было обнаружено никаких побочных эффектов на клиническом и аналитическом уровнях ни у кого из участников.

Выводы

В исследовании 19 пациентов женского пола с первичным (n=7) и вторичным (n=12) лимфостазом принимали Гидросмин в количестве 1.200 мг в день в течение 3 месяцев.

В конце лечения объем пораженной конечности был значительно уменьшен на $5.8\% \pm 9.0\%$, с очевидной статистической значимостью.

Учитывая сочетание клинических знаков и симптомов отечности, были обнаружены существенные улучшения в конце лечения, особенно по отношению к степени серьезности и плотности отечности.

Гидросмин отлично переносился, ни у одного из пациентов не было обнаружено побочных эффектов, не смотря на применение в эксперименте больших доз.

В заключение, хотя могут быть необходимыми исследования с более продолжительным периодом наблюдения, мы считаем, что Гидросмин является важным терапевтическим решением при лечении хронического лимфостаза.

БИБЛИОГРАФИЯ.

1. CASLEY-SMITH, J.R. y CASLEY-SMITH, J.R.: "High protein oedemas and the benzopyrones" Ed, J.B. Lippincott company, Sydney, 1986.
2. ORJALES, A.: Hidrosmin. "Drugs Fut". 12: 1015, 1987.
3. ORJALES, A., QUINTANA, A., ZUBIAUR, L.: Efecto de la Hidrosmina sobre la permeabilidad vascular y fragilidad capilar, "Rev Farmaool, Clin, Exp", 3(3): 208, 1986.
4. INNERARITY, A., ORJALES, A., QUINTANA, A.: Efecto del F 117 (Hidrosmin) sobre el tono venoso, "Rev, Farma-col. Clin. Exp.", 3(3): 209, 1986.
5. QUINTANA, A. ZUBIAUR, L., ORJALES, A.: Propiedades farma-eologicas basicas de la Hidrosmina "Drugs Today", 24 (supl. 7): 13.21 1988.
6. IRIARTE, J.A. DOMINGUEZ, MX SAEZ, Y., VACAS, M. QUINTANA. A., Efecto in vitre de la deformabilidad eritrocitaria y la viscosidad sanguinea "Drugs today", 24 (supl.7): 23.26, 1988
7. IRIARTE, J.A., OLABARRIA, I. SAEZ, Y., QUINTANA, A.: Efectos hemoreologicos de la Hidrosmina. Ensayo doble ciego en pacientes con patologia cardiovascular. "Drugs Today", 24 (supl. 7). 43.49, 1988
8. PILLER, N.B., GWYN-MORGAN, R., CASLEY-SMITH, J.R.: A double blind trial of a benzo-pyrone in the treatment of lymphedema. In "Progress in Lymphology" Bruf ZF et al (eds) Immunology Res. Found. USA (1984), pp 1136-138
9. ELBAZ, C: L'effect d'une therapie nouvelle dans la therapie de la lymphodeme. Phlebologie 1971: 24: 287-288



Курс лечения

При хронической венозной недостаточности:

по 1 капсуле 3 раза в день
во время еды – 3 месяца

При геморрое:

2 капсулы 3 раза в день –
3-4 недели.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ВЕНОСМИЛ (VENOSMIL)

Склад: діюча речовина: 1 капсула містить гідросміну 200 мг; допоміжні речовини: магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби, біофлавоноїди. Код АТС С05С А05.

Клінічні характеристики.

Показання. Препарат застосовується для короткочасного полегшення (протягом двох, трьох місяців) набряків та симптомів, пов'язаних з хронічною венозною недостатністю (у тому числі при геморой).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально, під час їжі, запиваючи водою. Дорослим призначають по 1 капсулі (200 мг) тричі на день (кожні 8 год.). Тривалість лікування - 3 місяці. При загостренні геморою призначають 2 капсули (400 мг) тричі на день (кожні 8 год.). Тривалість лікування 3-4 тижні. Покращання може спостерігатися на другий, третій тиждень лікування. Повторення проявів симптомів хвороби залежить від тяжкості захворювання. Довготривале застосування препарату протягом 1 -2 років з перервами у лікуванні 1 -2 місяці кожні 3 місяці може бути рекомендовано пацієнтам з хронічною венозною недостатністю або посттромботичним синдромом.

Побічні реакції. Звичайно лікування препаратом переноситься добре. Найчастіші побічні реакції: з боку травного тракту - біль у шлунку, нудота, з боку шкіри - тріщини, свербіж, з боку центральної нервової системи - слабкість, головний біль.

Передозування. Завдяки добрій переносимості Веносмілу можливість інтоксикації практично виключена, навіть у разі передозування.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Клінічні дослідження застосування препарату у вагітних відсутні. Під час доклінічних досліджень не було виявлено прямого або непрямого негативного впливу на вагітність, розвиток плоду, пологи та післяпологовий розвиток. Перед тим, як застосовувати препарат, необхідно зважити очікувану користь, яка повинна бути вища за можливий ризик. Дані про проникнення препарату в грудне молоко відсутні, тому не рекомендується його застосовувати у період годування груддю.

Діти. Ефективність та безпека застосування препарату у дітей не встановлені.

Особливості застосування. Спеціальних попереджень до застосування немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Гідросмін не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Невідома. Спеціальні дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки гідросміну з іншими препаратами або їжею не проводилися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Діюча речовина Веносмілу - гідросмін, за своєю хімічною структурою відноситься до групи флавоноїдів. Це стандартна суміш, що складається з 5 і 3'-моно-0-(β-гідроксіетил)-діосміну та 5,3'-ді-0-(β-гідроксіетил)-діосміну. Механізм дії гідросміну до кінця не вивчений, але може бути пов'язаний з інгібуванням деградації катехоламінів. Головним чином через інгібування катехін-О-метилтрансферази. Незважаючи на те, що точний механізм дії досі невідомий, можна виділити чотири рівні дії гідросміну:

- дія на проникність: зменшує капілярну проникність, спричинену різними речовинами, такими, як гістамін, брадикінін та ін., ламкість капілярів - зменшує ламкість капілярів у разі неправильного харчування;
- покращує гемореологічні властивості еритроцитів, збільшує здатність еритроцитів деформуватися та зменшує в'язкість крові;
- дія на веномоторний тонус: стимулює поступово та постійно скорочення гладкої мускулатури венозної стінки;
- створює відповідні умови для поліпшення циркуляції лімфи. Гідросмін викликає дилатацію лімфатичних протоків та збільшує швидкість лімфатичної течії, таким чином покращуючи лімфатичний відтік.

Веносміл покращує клінічні симптоми периферичної венозної недостатності (біль, відчуття важкості, набряки і т.д.), що достовірно відрізняється від дії плацебо. Без сумніву діюча речовина препарату має суттєву дію на наслідки венозного стазу, спричиненого варикозною дилатацією судин нижніх кінцівок.

Фармакокінетика. Після перорального застосування однієї дози гідросміну у здорових осіб було відзначено, що крива плазмових концентрацій препарату по відношенню до часу має біфазний характер. Початковий пік після застосування спостерігається через 15 хв., після чого починає повільно знижуватися. Через чотири години після застосування спостерігається нове підвищення рівнів з досягненням стабільності між 5 та 8 год. після застосування, після чого плазмові рівні знижувалися та через 24 год. після застосування практично не спостерігалися.

Період виведення гідросміну становить - 90 % дози протягом 48 год. Виведення активної речовини препарату відбувається головним чином через кишечник (80%). Через сечу виводиться в середньому 16-18% застосованої дози.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: капсули оранжевого кольору, які містять порошок оранжево-коричневого кольору. Не містить включень, подряпин або тріщин.

Термін придатності. 5 років. Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 капсул у блістері, 6 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фаес Фарма, С.А. **Місцезнаходження.** вул. Максимо Агірре, 14, 48940 Лейоа (Біскаїя), Іспанія.

За дополнительной информацией обращайтесь:

«Би-фарма», 04050 г.Киев, ул. Майбороды 8, тел/факс (044) 501 69 79