

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Казанского государственного
медицинского университета,
Академик РАН, профессор Н.Х. АМИРОВ



2004г.

ОТЧЁТ

Изучения эффективности и переносимости гомеопатических гранул «Венофлебин» (ООО «Алкой», Россия) у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей и ХВН 1-11 степени.

Казань 2004

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения варикозной болезни в современной медицине остается весьма актуальной. Это связано с высокой распространенностью заболевания в развитых странах. Так, в США и странах Западной Европы частота варикозной болезни достигает 25 % (Jimenez Cossio J. A., 1995). В России различными формами варикозной болезни страдают более 30 млн человек (Савельев В.С. и соавт., 1972). В современных условиях отмечается тенденция к возникновению заболевания в более молодом возрасте. Высокая распространенность заболевания, значительное его омоложение, частое развитие осложненных форм и инвалидизации обуславливают важную медико-социальную значимость.

ПАТОГЕНЕЗ ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

В патогенезе развития варикозного расширения вен нижних конечностей и хронической венозной недостаточности (ХВН) большое значение до недавних пор придавали гемодинамическому фактору. Основные механизмы патогенеза данного заболевания представлялись следующим образом. В норме ток венозной крови к сердцу обеспечивается сокращением мышц голени и бедра, пульсации артерий, активным сокращением вен (венозный тонус), а также открывающимися артерио-венозными шунтами, через которые кровь из артериол попадает в вены. При сокращении мышц голени и бедра происходит сдавливание глубоких вен конечностей, и кровь из них благодаря наличию венозных клапанов поступает в проксимальные отделы. При этом клапаны коммуникантных вен препятствуют проникновению крови в поверхностную венозную систему. При расслаблении мышц (при условии состоятельности клапанов глубоких вен) нет возврата крови из вен таза, и кровь из поверхностной венозной системы через коммуникантные вены и из системы мышц голени поступает в глубокие вены нижних конечностей. При варикозном расширении вен повышение давления в венах приводит к недостаточности клапанов глубоких и коммуникантных вен, в результате чего при мышечных сокращениях кровь под большим давлением поступает из глубокой системы в поверхностную. Возникает локальная венозная гипертензия, более выраженная в нижней трети голени, где коммуникантные вены наиболее мощные. Повышение давления в поверхностных венах приводит к их расширению. При длительных статических напряжениях постоянный мышечный тонус сдавливает глубокие вены, практически прекращая венозный кровоток по ним, вследствие чего венозный возврат начинает

осуществляться в основном по поверхностным венам, приводя к их расширению и постепенному развитию недостаточности их клапанного аппарата. Повышение давления в венозном отделе микроциркуляции вызывает появление отеков и диapedеза эритроцитов, а также открытие артерио-венозных шунтов. Следствием этого является значительное снижение кровотока в капиллярах, уменьшение перфузии, гипоксия тканей, и возникновение язв.

Первичное варикозное расширение вен связано со слабостью или функциональными нарушениями венозной стенки. Способствуют развитию заболевания беременность, ожирение, длительное пребывание в положении стоя, врожденная слабость соединительной ткани и другие. Вторичное варикозное расширение возникает в результате нарушения венозного оттока, например при посттромбофлебитическом синдроме, несостоятельности клапанов глубоких вен, травмах и др. В зависимости от того какие вены поражаются первично выделяют типы варикозной болезни:

1. варикозная болезнь с преимущественным высоким вено-венозным сбросом, возникает при несостоятельности остиального клапана или клапанов перфорантных вен бедра с распространением процесса сверху вниз на вены бедра и верхней трети голени.
2. варикозная болезнь при развитии несостоятельности клапанов глубоких вен голени или сафено-подколенного соустья с быстрым поражением перфорантных вен и распространением процесса в проксимальном направлении (восходящий варикоз).

В настоящее время в этиологии хронической венозной недостаточности отводится нарушению функции эндотелия венул. Эндотелиальные клетки, благодаря их расположению на границе между кровью и другими тканями, ответственность за поддержание сосудистого гомеостаза. Они регулируют прохождение содержимого плазмы и лейкоцитов из кровеносного русла в интерстиций. Эти свойства эндотелия связывают с наличием специфических молекул и особой конфигурации цитоскелета. Кроме того, клеткам эндотелия присуща способность синтезировать различные вещества, регулирующие функции тромбоцитов, лейкоцитов и гладкомышечных клеток. Воспалительные и другие патологические процессы во внутренней стенке венул активируют эндотелиальные клетки. Активированный эндотелий выделяет медиаторы воспаления, что ведет к притоку адгезии и активации полиморфноядерных нейтрофилов и тромбоцитов. Если этот процесс становится хроническим к поверхности эндотелия прикрепляется Т-лимфоциты и моноциты, которые высвобождают высоко реактогенные радикалы кислорода и гипохлористую кислоту, запускают каскад событий приводящих в

итоге к разрушению эндотелиального барьера венул. Контакт возникающий между факторами свертывания плазмы и тканевым фактором находящимся во внесосудистом пространстве, и, особенно, на перидитах расположенных рядом капилляров может запускать внутрисосудистую коагуляцию. Аналогичные процессы могут возникнуть в разветвленной сети собственных венул крупных вен нижних конечностей, приводя в конце концов к деструкции клапанов и стенке вен, с последующим включением вышеизложенных гемодинамических механизмов.

Общепринятыми методами лечения ХВН являются фармакотерапия и компрессионная терапия. Использование компрессирующих чулок или бинтов с целью улучшения венозного оттока крови- это механический способ терапии, который эффективен только во время его применения. С помощью фармакотерапии осуществляется воздействие на эндотелий венул и подавляется или предотвращается воспаление, приводя к снижению проницаемости мелких сосудов, к уменьшению отеков.

В фармакотерапия ХВН широко применяются следующие препараты:

Детралекс (Diosmin) увеличивает тонус венозной стенки, улучшает лимфатический дренаж, уменьшает проницаемость капилляров, подавляет аутоагрессивность лейкоцитов и макрофагов, снижает адгезию нейтрофилов к стенке капилляров, блокирует синтез местных медиаторов воспаления и предотвращает повреждение тканей медиаторами воспаления.

Фитопрепараты Каштана конского обыкновенного (Аэсцин, эскузан) способствуют уменьшению проницаемости капилляров, стимулируют антитромботическую активность сыворотки крови, снижают вязкость крови, повышают тонус венозных сосудов.

Венорутон обладает высокой аффинностью к эндотелию вен и способен защищать венозную стенку от повреждения мембран, вызываемых окислением. Препарат уменьшает проницаемость сосудов.

В последние годы кроме аллопатических препаратов в фармакотерапии ХВН все шире применяются комплексные гомеопатические препараты, содержащие компоненты, воздействующие на основные звенья патогенеза этого заболевания. Например, комплексный гомеопатический препарат «Венофлебин» выпускается отечественным производителем ООО «АЛКОЙ» с 1998 года по ВТУ 13-237-98. В состав препарата венофлебин входят: Апис меллифика D4, D10, Арника монтана D3, Гамамелис D6, Випера берус D15, Колхикум D4, Рута D4.

Апис меллифика D4, D10. Пчела медоносная в гомеопатии для приготовления препарата используют все насекомое. Применяется при варикозном расширении вен нижних конечностей, отеке нижних конечностей, геморрое.

Арника монтана D3, Арника горная. Оказывает быстрое обезболивающее действие. Считается истинным сосудистым средством, действующим на вены, артерии и капилляры. Арнику применяют как биостимулятор по широким показаниям(при травмах операциях, нарушениях трофики)

Гамamelis D6 является одним из лучших испытанных средств при варикозном расширении вен, тромбозах и кровоточащем геморрое.

Випера берус D15. Свежий яд гадюки. В гомеопатии применяется при флебите, варикозном расширении вен.

Колхикум D4, безвременник осенний. Применяется при отеках нижних конечностей, болях пояснично-крестцовой области, подагре.

Рута D4 в листьях травы руты содержится рутин, тонизирующий вены и уменьшающий проницаемость сосудов.

Анализ лечебных свойств компонентов, входящих в состав венофлебина показывает, что они способны воздействовать на основные звенья патогенеза варикозного расширения вен и ХВН, на которые воздействуют и представленные выше аллопатические средства, применяемые при этой патологии.

Клинические испытания препарата «Венофлебин» фирмы «Алкой» (Россия) проведены в соответствии с утвержденной Фармакологическим Комитетом МЗ РФ программой клинических испытаний, с международными требованиями к проведению клинических испытаний (ICH GCP), Федеральным законом «О лекарственных средствах» и «Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации».

Вид исследования. Открытое, пострегистрационное, контролируемое (сравнительное, рандомизированное) исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение эффективности и переносимости гомеопатических гранул « ВЕНОФЛЕБИН» у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей и ХВН I –II степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

План исследования

В соответствии с утвержденной программой исследование проведено у 40 пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, имеющих симптомы

хронической венозной недостаточности 1 -11 ст. Из них 20 больных получали гомеопатические гранулы «Венофлебин» ООО «Алкой» Россия, и 20 больных – Эскузан. Все пациенты, включенные в исследование стратификационной (по полу) рандомизацией методом случайных чисел были распределены в основную (получающие Венофлебин) и контрольную (получающие Эскузан) группы.

Таблица № 1

Распределение пациентов, включенных в исследование по полу и возрасту .

		От 18 до 33 лет	От 33 до 50 лет	От 50 до 65 лет	Всего по подгруппе	Всего по группе
Мужчины	Венофлебин	2	1	-	3	13
	Эскузан	2	6	2	10	
женщины	Венофлебин	4	9	4	17	27
	эскузан	5	5	-	10	

Критерии включения больных в исследуемые группы.

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет
- Клинически подтвержденный диагноз варикозного расширения вен с нарушением венозного кровообращения 1-11 степени
- Подписанная форма информированного согласия участия в исследовании.
- Способность больного соблюдать условия проведения клинического исследования
- Степень выраженности симптоматики на первом визите в баллах, составляющих в сумме не менее 10 по следующей шкале: 0-нет симптомов, 1-легкие(имеют место но не беспокоят), 2-умеренные (вызывают умеренный дискомфорт), 3-вызывают выраженный дискомфорт и влияют на сон)

Критерии исключения больных из исследуемых групп:

- Больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими антигистаминных, стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, способных изменить результат исследования
- Предполагаемая повышенная чувствительность к компонентам препарата
- Невменяемые, психически неуправляемые больные
- Больные злоупотребляющие спиртными напитками, кофе
- Беременные и кормящие женщины.
- Участие в других исследованиях в предыдущие три месяца.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА И СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ.

Венофлебин однородные гранулы правильной шаровидной формы белого цвета с серым или кремовым оттенком, без запаха, сладкого вкуса, назначали по 8 гранул препарата на прием за 30 минут до еды и/ Или через 1 час после еды под язык до полного рассасывания 3 раза в день в течении 4 недель.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ:

На протяжении периода исследования не назначалась сопутствующая терапия, способная отрицательно сказаться на результатах исследования. Все препараты, которые получали больные в последние 3 месяца до начала лечения а также лекарственная терапия сопутствующих заболевания таб. № 2, проводимая во время исследования параллельно с получением венофлебина и эскузана заносились как в индивидуальную так и в амбулаторную карту.

Таблица № 2

ХАРАКТЕРИСТИКА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ.

Нозология	Группа испытуемых	Контрольная Группа
Хронические заболевания ЖКТ	4	1
Заболевания позвоночника	4	4
Гипертоническая болезнь, ИБС, заболевания сердца	3	1
Заболевания дыхательных путей	2	1
Заболевания суставов	3	2
Заболевания почек	1	1

Схема лечения в контрольной группе: пациенты контрольной группы получали «Эскузан» по 15 капель 3 раза в день перед едой .

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ.

Оценка эффективности препарата ВЕНОФЛЕБИН проводилась на основании динамики клинических симптомов, типичных для варикозной болезни с ХВН 1-11 ст., выраженных в баллах, клинико-функциональных показателей в ходе исследования через 14 и 28 дней от начала приема препарата (Таблица № 1, 2).

Вторичными критериями эффективности терапии служили:

1. Оценка эффективности с помощью интеграционной шкалы оценки результатов лечения врачом и пациентом:

- «отличный эффект- полное выздоровление»- значительное уменьшение всех симптомов заболевания, улучшения показателей объективных лабораторных и инструментальных исследований.
- «хороший эффект-выраженное улучшение»- улучшение самочувствия, регрессия симптоматики, положительная динамика данных объективных лабораторных и инструментальных исследований-выраженность симптомов значительно снижалась, но некоторые из них сохранились на минимальном уровне(сумма баллов снизилась в 2 раза)
- «Удовлетворительный эффект» незначительное или умеренное выраженное улучшение самочувствия и симптоматики.
- «Неудовлетворительный эффект»-симптоматика оставалась на прежнем уровне или снижалась не более чем на 1 балл.
- «Ухудшение» - отсутствие эффекта от проводимой терапии или ухудшение самочувствия

2.Изменение отдельно взятых и входящих в суммарную оценку симптомов, а также изменение субъективных жалоб (субъективная оценка эффективности).

Переносимость препарата оценивалась врачом и пациентом при помощи 4-х бальной шкалы (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая).

В соответствии с утвержденной программой исследования все больные, включенные в основную и контрольную группы, проходили углубленный врачебный осмотр до начала лечения, через 14, 28 дней приема препарата. Выраженность основных клинических симптомов ХВН определялась по 4-х бальной шкале: «0» - отсутствие жалоб, «1» - незначительные жалобы, «2» - умеренные жалобы, «3» - сильные жалобы. Выраженность симптомов: «0»- отсутствуют, «1» - слабо выражены, «2» - умеренно выражены, «3» - сильно выражены.

До начала лечения и после окончания приема препаратов (через 28 дней) проводилось ультразвуковая доплерография вен на аппарате «Аloка» линейным датчиком 8MHz. Выявленный рефлюкс оценивался как патологический при продолжительности

ретроградной волны более 1 сек. На этих же сроках осуществляли забор крови для определения лейкоцитоза, СОЭ, фибриногена, СОЭ, времени кровотечения.

В качестве предварительного исследования проводилась маршевая проба Дельбе-Пертеса, для выявления проходимости глубоких вен, проба Броди-Троянова-Тределенбурга для выявления клапанной недостаточности поверхностных вен, проба Пратта-2 для выявления клапанной недостаточности глубоких вен.

Полученные результаты исследований вносились в индивидуальные карты пациентов и подвергались статистической обработке.

Статистическая обработка полученных данных.

Полученные результаты подвергались статистической обработке на ПЭВМ с использованием пакета программ Excel. Для оценки достоверности изменений изучаемых показателей использовались непараметрические методы статистического анализа. Достоверность различий показателей между основной и контрольной группами определялись с помощью t – критерия Стьюдента. Статистически достоверными принимались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований.

До начала лечения, при клиническом обследовании пациентов отмечалось удовлетворительное их состояние. Длительность проявлений хронической венозной недостаточности в среднем составляла 5-6 лет. Ранее, за 6 месяцев до проведения настоящего исследования и в более длительные сроки 54 % больных получали лечение флеботониками, такими как: эскузан, детралекс, троксевазин, различные мази (гепариновая, троксевазиновая).

Большинство больных предъявляли характерные для венозной недостаточности жалобы, которые отражены в баллах в таблицах № 3 и №4.

Проводились пробы Троянова-Тределенбурга, Дельбе –Пертеса, проба Пратта, но в связи с большой трудоемкостью этих проб, малой информативностью, неточностью было решено ориентироваться на ультразвуковое доплерографическое исследование, которое на сегодняшний день является «золотым» стандартом диагностики заболеваний вен нижних конечностей.

Ультразвуковое обследование на входном клиническом исследовании и на 28 день показало наличие заболеваний вен. Отмечалось поражение глубоких вен бедрено-подколенного сегмента, суральных вен, которое в исследуемой группе (венофлебина)

составило 40%, на долю варикозной болезни пришлось 60%, в контрольной группе соотношение было примерно таким же, 35% поражение глубоких вен, 65% варикозная болезнь. Достоверных изменений после проведенного лечения в контрольной и исследуемых группах выявлено не было. В среднем рефлюкс по глубоким венам составил около 2 секунд.

Нами было отмечено, что при лечении Венофлебином достоверно устранялись нарушения сна, чувство тяжести в конечности, отечность ног, стихали боли в нижних конечностях (табл. №3). Следует отметить, что регресс клинических симптомов наступал уже через 14 дней после начала лечения, затем становился более выраженным через 28 дней после приема препарата, однако эти изменения статистически оказались не достоверными.

Таблица № 3

Динамика основных клинических симптомов в основной группе.

№	Клинические симптомы	До начала лечения	14-день лечения	P	28-день лечения	P
1.	Нарушение сна	0.6±0.2	0.35±0.13	-	0.15±0.08	<0.05
2.	Ограничение трудоспособности	0.3±0.13	0.15±0.11	-	0.1±0.07	-
3.	Чувство тяжести	1.9±0.16	1.15±0.11	< 0.001	1.05±0.11	<0.001
4.	Парестезии	0.65±0.18	0.5±0.15	-	0.25±0.10	-
5.	Отёчность ног	1.85±0.22	1.3±0.02	< 0.05	1.05±0.18	< 0.01
6.	Боли в нижних конечностях	1.8±0.20	1.3±0.15	-	1.0±0.16	< 0.01
7.	Ночные судороги	1.45±0.25	1.25±0.22	-	0.9±0.20	-
8.	Пигментация	1.04±0.15	0.85±0.13	-	0.65±0.15	-
9.	Пастозность	1.25±0.23	1.0±0.19	-	0.85±0.19	-
10.	Отёки	0.75±0.27	0.5±0.18	-	0.4±0.17	-

Примечание: P – коэффициент достоверности.

При изучении результатов применения Эскузана было отмечено достоверное уменьшение чувства тяжести, парестезий, отечности ног, ночных судорог, отеков. Положительная тенденция наблюдалась и по другим симптомам и нарастала от 14 к 28 дню с момента начала лечения (табл. № 4). В целом, характер и направленность клинических симптомов в основной и контрольной группах были идентичными.

Ни в одном случае применения препарата Венофлебин не было выявлено аллергических реакций, признаков непереносимости.

Таблица № 4

Динамика основных клинических симптомов в контрольной группе.

№	Клинические симптомы	До начала лечения	14-день лечения	P	28-день лечения	P
1.	Нарушение сна	0.35±0.13	0.35±0.13	-	0.2±0.09	-
2.	Ограничение трудоспособности	0	0	-	0	-
3.	Чувство тяжести	1.65±0.11	1.1025±0.13	< 0.05	0.8±0.12	<0.001
4.	Парестезии	0.5±0.11	0.25±0.08	-	0.2±0.09	> 0.05
5.	Отёчность ног	1.05±0.11	0.7±0.13	-	0.5±0.13	< 0.05
6.	Боли в нижних конечностях	0.8±0.13	0.65±0.11	-	0.65±0.11	-
7.	Ночные судороги	1.1±0.17	0.75±0.14	-	0.65±0.11	< 0.05
8.	Пигментация	0.1±0.07	0.1±0.07	-	0.1±0.7	-
9.	Пастозность	0.95±0.18	0.7±0.16	-	0.5±0.13	-
10.	Отёки	0.85±0.01	0.2±0.09	<0.001	0.1±0.7	<0.001

Исходя из критериев эффективности и переносимости препаратов, принятых в настоящем исследовании, эффективность Венофлебина можно определить как «Хороший эффект – выраженное улучшение», а переносимость как «отличная».

Выводы:

1. Гомеопатические гранулы «Венофлебин» (ООО «Алкой» Россия) при применении в рекомендованной фирмой – изготовителем дозировке в течении месяца у больных с варикозным расширением вен и ХВН 1-2 степени оказывают положительный терапевтический эффект, выражающийся в существенном уменьшении основных проявлений заболевания: боль в нижних конечностях, чувство тяжести, ночные судороги в нижних конечностях, нарушения сна, отечность.

2. Гомеопатические гранулы «Венофлебин» (ООО «Алкой» Россия) при применении в дозе рекомендованной фирмой – изготовителем дозировке вызывают достоверное улучшение состояния больных с варикозным расширением вен и ХВН 1-2 степени через 2 недели лечения с нарастанием терапевтического эффекта к 4 недели при отсутствии побочных эффектов и отличной переносимости.

3. Эффективность гомеопатических гранул «Венофлебин» в рекомендованной дозировке сопоставимо с эффективностью препарата Эскузан, применяемого в терапевтических дозах у больных с варикозным расширением вен и ХВН 1-2 степени.

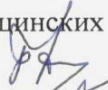
4. Гомеопатические гранулы «Венофлебин» (ООО «Алкой» Россия) в рекомендованной фирмой изготовителем дозировке могут быть рекомендованы для применения в виде монотерапии у больных с варикозным расширением вен хронической венозной недостаточностью 1-2 степени.

Библиография

1. Зубарев А.Р., Богачев В.Ю., Митьков В.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей – М.: Видар, 1999.- 99с.
2. Гомеопатический метод лечения и практическое здравоохранение. (Сборник нормативных документов и информационных материалов). – М.:МЗ РФ, 1996.- С. (165 –199).
3. Веденский А.Н. Варикозная болезнь. – Л.: Медицина, 1983.- 206 с.
4. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. Флебология руководство для врачей. Под редакцией Савельева В.С. –М.: Медицина, 2001.- 664 с.
5. Jimenez Cossio J. A . Epidemiology of cronic venous insufficiency. - CD, 1995.

Исполнители:

Заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 КГМУ, руководитель центра сердечно-сосудистой хирургии, доктор медицинских наук

 Джорджикия Р.К.

Врач отделения сердечно-сосудистой хирургии

 Ахметзянов А.М.