

DOI:10.33529/ANGIO2019405

МЕСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ И СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПОСЛЕ СКЛЕРОТЕРАПИИ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗОВ

БОГАЧЕВ В.Ю.^{1,2}, БОЛДИН Б.В.¹, ТУРКИН П.Ю.¹, ЛОБАНОВ В.Н.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Минздрава России,

² Первый Флебологический Центр, Москва, Россия

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагель® для снижения частоты развития и лечения наиболее частых местных нежелательных реакций у пациентов, перенесших склеротерапию ретикулярных вен и телеангиэктазов.

Материалы и методы: в открытое проспективное наблюдательное исследование было включено 60 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет, которым после выполнения стандартизированной склеротерапии ретикулярных вен и телеангиэктазов на симметричных участках нижних конечностей, выдавали по тубе геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г или Детрагеля®, которые они должны были наносить на кожу одной (левой) нижней конечности в проекции подвергнутых склеротерапии сосудов 2–3 раза в сутки в течение 10 дней с последующим надеванием компрессионного чулка класс 2 (RAL стандарт). На контралатеральной конечности разрешено было использовать только парный компрессионный чулок. Эффективность и безопасность геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагеля® оценивали на основании частоты обнаружения типичных нежелательных реакций (экхимозы, флебиты, гиперпигментация и неоваскулогенез), а также субъективных ощущений пациента.

Результаты: использование геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагеля® в дополнение к компрессии после склеротерапии ретикулярных вен и телеангиэктазов значительно и сопоставимо снижает частоту развития и ускоряет разрешение, связанных с флебосклерозирующим лечением, экхимозов и флебитов. При этом, в группе Детрагеля® в отличие от группы геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г значительно реже развивается гиперпигментация и неоваскулогенез. Кроме того, при использовании Детрагеля® не было зафиксировано гиперкератоза, кожного зуда и образования липкой пленки, отмеченных при использовании геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г.

Заключение: применение Детрагеля® или геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г в течение 10 дней дополнительно к компрессии значительно снижает частоту типичных нежелательных реакций, связанных со склеротерапией ретикулярных вен и телеангиэктазов. В группе Детрагеля® отмечена более низкая частота развития гиперпигментаций и неоваскулогенеза, а также Детрагель® продемонстрировал лучшие органолептические свойства.

Ключевые слова: склеротерапия, Детрагель®, гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г.

Расширенные ретикулярные вены (РВ) и телеангиэктазы (ТАЭ), соответствующие С1 клиническому классу по международной классификации СЕАР, служат частой эстетической проблемой для 25% женщин в возрасте от 18 до 50 лет [1, 2]. Наиболее эффективной и доступной технологией удаления РВ и ТАЭ является компрессионная склеротерапия. Компрессия, осуществляемая с помощью медицинского трикотажа или бинтов, снижает частоту, но не исключает полностью вероятность развития известных нежелательных

реакций (НР) флебосклерозирующего лечения, таких как экхимозы, флебиты, гиперпигментация и неоваскулогенез, частота которых варьирует от 10 до 30% [3–5]. Физический и эстетический дискомфорт, заставляют искать методы, позволяющие если не отказаться, то хотя бы сократить длительность обязательной компрессии после склеротерапии без ущерба для качества лечения. С этой целью в дополнение к компрессии предлагается использовать различные системные и местные фармакологические средства, направленные

Таблица 1

Сравнительная частота нежелательных реакций при использовании геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г					
Нежелательная реакция (кол-во конечностей с НР/%)	Компрессия + гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г (n=30)		Компрессия (n=30)		Статистика (p)
	Д-10	Д-30	Д-10	Д-30	
Экхимозы	11/36,7%*	0	27/90%*	5/16,7%	0.001
Флебиты	1/3,3%*	0	5/16,7%*	1/3,3%	0.002
Гиперпигментация	0	6/20%*	0	8/26,7%*	0.34
Неоваскулогенез	0	6/20%*	0	7/23,3%*	0.34
Зуд	18/60%*	0	9/30%*	0	0.003
Гиперкератоз	12/40%*	0	7/23,3%*	0	0.002
Образование липкой пленки	30/100%*	0	0*	0	0.001

Примечание: * – сравниваемые показатели.

Таблица 2

Сравнительная частота нежелательных реакций при использовании Детрагеля®					
Нежелательная реакция (кол-во конечностей с НР/%)	Компрессия + Детрагель® (n=30)		Компрессия (n=30)		Статистика (p)
	Д-10	Д-30	Д-10	Д-30	
Экхимозы	12/40%*	0	26/86,7%*	5/16,7%	0.001
Флебиты	0*	0	6/20%*	2/6,7%	0.002
Гиперпигментация	0	1/3,3%*	0	8/26,7%*	0.002
Неоваскулогенез	0	2/6,7%*	0	9/30%*	0.003
Зуд	0*	0	8/26,7%*	0	0.001
Гиперкератоз	0*	0	9/30%*	0	0.001
Образование липкой пленки	0	0	0	0	NS

Примечание: * – сравниваемые показатели.

на снижение частоты развития и лечение НР после склеротерапии [6–10].

В рамках данного исследования мы поставили своей целью оценить эффективность и безопасность лекарственных препаратов: геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г* и Детрагеля®, в лечении НР после склеротерапии РВ и ТАЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст 27,4±6,8 лет), со схожей локализацией и выраженностью РВ и ТАЭ на обеих нижних конечностях в отсутствии патологических вено-венозных сбросов по подкожным венам и их притокам. Состояние клапанного аппарата поверхностных и перфорантных вен оценивали с помощью УЗИ, выполняемого в соответствие с международными рекомендациями [11].

Склеротерапию проводили через 2–3 суток после завершения менструации. Перед началом процедуры фотографировали нижние конечности пациентки в четырех стандартных ракурсах одной

и той же профессиональной цифровой зеркальной камерой в автоматическом режиме.

Всем пациенткам, включенным в исследование, была выполнена склеротерапия на обеих нижних конечностях с использованием 0,2% фибро-вейна (STD Pharmaceutical, Великобритания). Для стандартизации процедуры склеротерапию ретикулярных вен и телеангиэктазов проводили в одном и том же сегменте конечности с использованием эквивалентных объемов склерозирующего препарата. Одинаковыми были количество инъекций и калибр использованных игл. Сразу же после завершения склеротерапии на конечности надевали компрессионный чулок класс 2 (RAL стандарт). Дополнительных методик усиления локальной компрессии (ватные шарики, пелоты и др.) не использовали. После стандартных рекомендаций по образу жизни и регламенту компрессии пациенткам выдавали по одной тубе Детрагеля® или геля натриевой

соли гепарина 1000 МЕ/г. Указанные препараты пациентки должны были наносить на кожу и втирать 1–2 минуты в проекции сосудов, подвергнутых склеротерапии 2–3 раза в сутки, начиная со следующего дня после процедуры. Гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г или Детрагель® в сочетании с компрессией могли быть использованы только на левой нижней конечности, на правой – по условиям исследования пациентки могли носить только компрессионный чулок класс 2 (RAL стандарт).

Критериями сравнения были объективные признаки эффективности и безопасности проведенного лечения, такие как возникновение экхимозов в месте инъекций, флебиты, гиперпигментация и признаки неоваскулогенеза, а также субъективные ощущения пациенток на 10 и 30 сутки после склеротерапии.

Контрольный осмотр с обязательным фотографированием нижних конечностей проводили на 10 и 30 сутки.

Реакцию целевых РВ и ТАЭ на склеротерапию и степень их облитерации оценивали визуально и с

* Инструкция по медицинскому применению препарата Лиотон № 012107/01–140512 с учетом изменений 1,2.

помощью аппарата VeinViewer FLEX (CHRISTIE, США). Для визуальной оценки облитерации использовали предметное стекло, которым осуществляли компрессию в проекции целевых РВ и ТАЭ. Облитерацию считали полной, если при компрессии предметным стеклом целевые РВ и ТАЭ не запустевали, а их термограмма была стабильной. Во всех остальных случаях облитерацию считали неполной.

Наличие постинъекционных экхимозов, флебитов, гиперпигментации и неоваскулогенеза в проекции целевых РВ и ТАЭ фиксировали при контрольных клинических осмотрах и анализе фотографий. Под экхимозом понимали любое по площади внутрикожное кровоизлияние в месте введения флебосклерозирующего препарата, а под флебитом – воспаление целевой внутрикожной вены. Факт появления постинъекционной гиперпигментации и неоваскулогенеза устанавливали на основании появления, ранее отсутствующих, потемнений кожи или характерных мелких красных внутрикожных сосудов – мэттинга (от англ. matting). При проведении сравнительного анализа результатов использования геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагеля® фиксировали только наличие или отсутствие нежелательного явления в зоне проведенного флебосклерозирующего лечения.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armonk, New York, USA). Были использованы непараметрические статистические критерии Уилкоксона и Фридмана для зависимых и U-тест Манна–Уитни для независимых выборок, с поправками Бонферрони и Шеффе, которые позволили скорректировать погрешности, связанные с относительно малой выборкой. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При контрольных осмотрах на 10 и 30 сутки все целевые вены в обеих группах пациентов были полностью облитерированы. Нежелательные реакции, отслеженные в ходе динамического наблюдения на 10 и 30 сутки, представлены в табл. 1 и 2, а также на диаграммах (рис. 1 и 2).

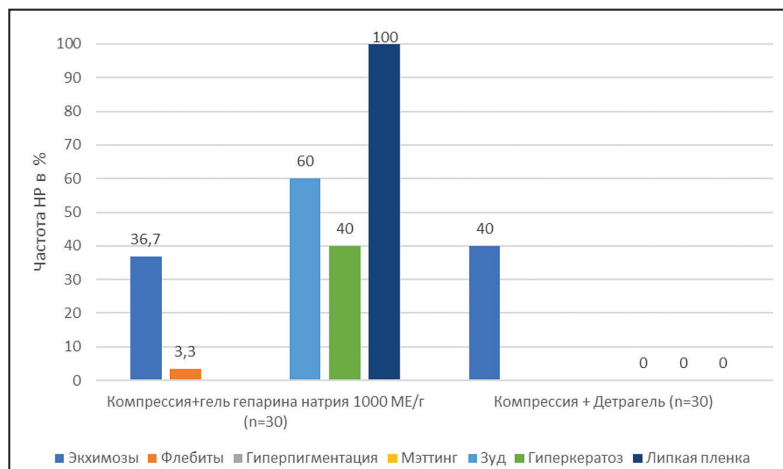


Рис. 1. Частота нежелательных реакций (в %) у пациентов, использовавших гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагель® в сочетании с компрессией на 10 сутки после склеротерапии

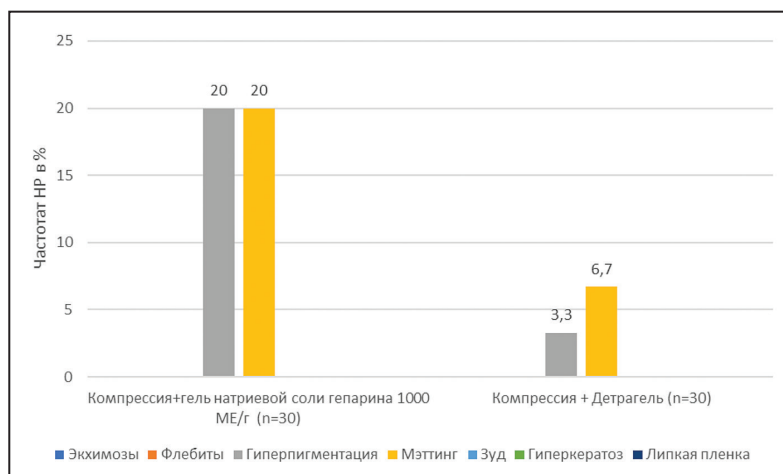


Рис. 2. Частота нежелательных реакций (в %) у пациентов, использовавших гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагель® в сочетании с компрессией на 30 сутки после склеротерапии

Данные, представленные в таблицах 1 и 2 свидетельствуют, что использование геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагеля® в дополнение к компрессии значительно снижает частоту развития экхимозов ($p < 0,001$) и флебитов ($p < 0,002$). В то же время, применение геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г не влияет на частоту появления гиперпигментации ($p = 0,34$) и неоваскулогенеза ($p = 0,34$). Детрагель®, не уступая по эффективности гелю натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г в отношении экхимозов и флебитов, продемонстрировал значимое снижение частоты развития гиперпигментаций ($p = 0,002$) и неоваскулогенеза ($p = 0,003$).

При сравнении результатов применения геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г или Детрагеля® в дополнение к компрессии было установлено, что на 10 сутки при схожей частоте наличия экхимозов пациенты, использовавшие Детрагель®, не отметили таких явлений, как зуд, гиперкератоз и образование

липкой пленки на поверхности кожи. На 30 сутки в группе Детрагель® частота гиперпигментации и неоваскулогенеза была значимо ($p < 0,001$) меньше, чем в группе геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтические эффекты гелей, включающих в свой состав гепарин и веноактивные препараты, хорошо изучены и широко используются в медицинской практике. В частности, доказано, что они оказывают местный анальгезирующий, противовоспалительный и противоотечный эффекты, препятствуют образованию и ускоряют резорбцию экхимозов и поверхностных гематом [12, 13]. Указанные свойства флебологических гелей весьма актуальны при различных хирургических интервенциях, особенно при проведении флебосклерозирующего лечения, где превалирующим фактором выступает быстрое достижение желаемого эстетического результата. В настоящее время доказано, что облитерация расширенных вен при склеротерапии достигается за счет химического ожога эндотелия с развитием локальной воспалительной реакции. При этом нередко, повреждение сосудистой стенки не ограничивается интимой, а распространяется на медию и адвентицию. В последнем случае в паравазальное пространство попадают форменные элементы крови, активно участвующие в локальном воспалительном процессе с развитием типичных для склеротерапии НР, таких как образование экхимозов, флебит, пигментация и неоваскулогенез. Для профилактики НР после флебосклерозирующего лечения предложено множество различных фармакологических и физических методик. В частности, есть указания на целесообразность применения пролонгированной компрессии, флеботропных, гемореологически активных и антигистаминных препаратов, использования охлажденных склерозантов и локальной гипотермии. Вместе с тем одним из наиболее популярных у врачей методов служит применение гелей, включающих в свой состав высокие концентрации гепарина, который проникая через эпидермис, подавляет воспаление венозной стенки, а также способствует более быстрой резорбции экхимозов, предупреждая образование и имбилизацию гемосидерина в дерме.

К наиболее часто используемым гепарин-содержащим гелям относится гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г, активное клиническое применение которого было начато в 90-х годах прошлого века. Гель натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г содержит 1000 МЕ гепарина в 1 грамме геля, в качестве вспомогательных веществ используются спирт и эфирные масла. Очевидно, что последние и служат причиной НР, таких как зуд и гиперкератоз, часто возникающих при использовании этого препарата.

Кроме того, в результате испарения эфирных масел после аппликации геля натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г на коже образуется липкая пленка, которую перед следующим нанесением препарата приходится удалять.

Детрагель® представляет собой инновационную по составу местную лекарственную форму, состоящую из трех компонентов: эссенциальных фосфолипидов, эсцина и гепарина. Эссенциальные фосфолипиды являются одним из важнейших компонентов клеточных мембран, а также образуют липосомы – трансдермальную транспортную форму для эсцина и гепарина [14].

Эсцин (аесцин) представляет собой биофлавоноид с доказанными противоотечными, противовоспалительными и вентонизирующими свойствами. Эсцин улучшает поступление ионов кальция в каналы гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что ведет к росту венозного тонуса. Противовоспалительный эффект эсцина связан с блокадой высвобождения простагландина F₂ (PGF₂) из венозной стенки, антагонизмом с 5-гидрокситриптамином (5-НТ) и гистамином, а также уменьшением катаболизма тканевых мукополисахаридов. Кроме того, эсцин обладает мощными антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, регулируя окислительное фосфорилирование и синтез АТФ в митохондриях [15, 16]. Этими свойствами можно объяснить полученные дополнительные результаты в отношении снижения частоты гиперпигментаций и неоваскулогенеза.

Трансдермальный липосомный транспорт компенсирует относительно небольшое количество гепарина (100 МЕ в 1 грамме) в Детрагель®. Действительно, при 10 кратной разнице количества гепарина в геле натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г и Детрагеле® не было зафиксировано значимых различий по частоте возникновения экхимозов и флебитов в сравниваемых группах пациентов. Между тем, более правильно рассматривать терапевтический эффект Детрагеля® с позиции солидарного, взаимопотенцирующего действия эсцина и гепарина, трансдермальная транспортировка которых осуществляется с помощью липосом из эссенциальных фосфолипидов [17].

И, наконец, Детрагель®, благодаря быстрому и полному впитыванию в дерму, продемонстрировал лучшие органолептические свойства в сравнении с гелем натриевой соли гепарина 1000 МЕ/г, использование которого сопровождается образованием липкой пленки на поверхности кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Местные лекарственные препараты, включающие в свой состав гепарин и/или веноактивные

вещества, служат эффективными средствами для снижения частоты развития и лечения нежелательных реакций, возникающих после флебосклерозирующего лечения внутрикожных ретикулярных вен и телеангиэктазов. Вместе с тем Детрагель® – единственный среди флебологических гелей, реализует липосомный трансдермальный транспорт лекарственных субстанций, демонстрирует достаточную эффективность даже при использовании низких доз лекарственных препаратов, а также обеспечивает высокую безопасность для кожи. Детрагель® имеет важные преимущества, касающиеся комфорта использования, и может рассматриваться в качестве препарата выбора при лечении флебита и связанных с ним типичных нежелательных реакций, возникающих после склеротерапии ретикулярных вен и телеангиэктазов.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании Сервье (Франция), которая не оказывала влияние на обработку и конечные результаты данной работы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю.** Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. Флебология. 2010; 4: 3: 9–12.
2. **Rabe E., Guex J.-J., Puskas A., et al.** The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int. Angiol. 2012; 31: 2: 105–115.
3. **Rabe E., Brey F., Cavezzi A., et al.** Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology. 2014; 29: 6: 338–354.
4. Management of Chronic Venous disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2015; 49: 6: 678–737.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018; 12: 3: 146–240.
6. **De Souza M.D., Cyrino F.Z., Mayall M.R., et al.** Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. Phlebology. 2016; 31: 1: 505–506.
7. **Pitsch F.** Benefit of Daflon 500 mg in combination with sclerotherapy of telangiectasias of the lower limbs: results from the SYNERGY and SATISFY surveys. Phlebology. 2011; 19: 182–187.
8. **Reina L.** How to manage complications after sclerotherapy. Phlebology. 2017; 24: 3: 130–143.
9. **Bogachev V., Boldin B., Lobanov V.** Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy. Int. Angiol. 2018; 37: 1: 71–78.
10. **Bogachev V., Boldin B., Turkin P.** Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program VEIN ACT PROLONGED-C1 Adv. Ther. 2018 Jul; 35: 7: 1001–1008.
11. **Coleridge-Smith P., Labropoulos N., Partsch H., Myers K., Nicolaidis A., Cavezzi A., eds.** Duplex Ultrasound Investigation of the Veins in Chronic Venous Disease of the Lower Limbs UIP Consensus Document. Part I. Basic Principles. UIP Manual. Rabe Medical Publishing Bonn; 2008: 88–104.
12. **Богачев В.Ю.** Местное лечение хронических заболеваний вен. Фарматека (поликлиника). 2013; 10: 53–57.
13. **Богачев В.Ю.** Местные лекарственные формы во флебологической практике. Справочник поликлинического врача. 2010; 8: 63–66.
14. **Савельева М.И., Сычев Д.А.** Возможности трансдермальных систем доставки лекарственных средств, применяемых при хронических заболеваниях вен. Флебология. 2018; 12: 1: 40–49.
15. **Dudek-Makuch M., Studzinska-Sroka E.** Horse chestnut-efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2015; 25: 533–541.
16. **Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В.** Эскузан: фармакология, фармакокинетика и терапевтические характеристики. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2019; 1–2: 73–74; 19–25.
17. **Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю.** Современная терапия хронических заболеваний вен нижних конечностей: в фокусе – трансдермальные флеботропные препараты. РМЖ. 2018; 6(II): 61–65.

LOCAL DRUGS IN TREATING AND DECREASING THE INCIDENCE OF ADVERSE REACTIONS AFTER SCLEROTHERAPY OF TELANGIECTASIA

Bogachev V.Yu.^{1,2}, Boldin B.V.¹, Turkin P.Yu.¹, Lobanov V.N.²

¹ *Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),*

² *First Phlebological Centre, Moscow, Russia*

Objective. The purpose of the study was to assess efficacy and safety of heparin sodium gel 1000 IU/g and Detragel® in decreasing the incidence and treatment of the most common local adverse reactions in patients after endured sclerotherapy of reticular veins and telangiectasias.

Patients and methods. Our open prospective observational study included a total of sixty 18-to-35-year-old female patients who after undergoing standardized sclerotherapy of reticular veins and telangiectasias on symmetrical portions of lower limbs were given a tube of heparin sodium gel 1000 IU/g or Detragel® to be applied onto the skin of one (left) lower limb in the projection of the sclerotherapy-exposed vessels 2–3 times daily for 10 days followed by putting on a compression class 2 (RAL standard) stocking. The women were allowed to use only the paired stocking on the contralateral extremity. Efficacy and safety of heparin sodium gel 1000 IU/g and Detragel® were evaluated based on the incidence of typical adverse reactions (ecchymoses, phlebitides, hyperpigmentation and neovasculogenesis), as well as on the patient's subjective perceptions.

Results. The use of heparin sodium gel 1000 IU/g and Detragel® in addition to compression after sclerotherapy of reticular veins and telangiectasias significantly and comparably decreased the incidence and accelerated the resolution of ecchymoses and phlebitides associated with phleboscлерosing treatment. The Detragel® group patients were found to develop hyperpigmentation or neovasculogenesis significantly less often as compared with the heparin sodium gel 1000 IU/g group women. What is more, using Detragel® was not accompanied by hyperkeratosis, pruritus or formation of a sticky film, the events, however, observed while applying heparin sodium gel 1000 IU/g.

Conclusion. The use of Detragel® or heparin sodium gel 1000 IU/g for 10 days additionally to compression significantly decreased the incidence of typical undesirable reactions associated with sclerotherapy of reticular veins and telangiectasias. The Detragel® group women turned out to have lower incidence of hyperpigmentation and neovasculogenesis. Besides, Detragel® demonstrated better organoleptic properties.

Key words: *sclerotherapy, Detragel®, heparin sodium gel 1000 IU/g.*

Адрес для корреспонденции:

Богачев В.Ю.

Тел.: 8 (985) 211-53-57

E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Correspondence to:

Bogachev V.Yu.

Tel.: 8 (985) 211-53-57

E-mail: vadim.bogachev63@gmail.com