

# Доведена співставна ефективність немікронізованого діосміну в дозі 600 мг і комбінації мікронізованого діосміну в дозі 900 мг із гесперидином у дозі 100 мг при хронічних захворюваннях вен нижніх кінцівок

**Актуальність.** Флеботоніки сприятливо впливають на деякі симптоми, пов'язані з хронічними захворюваннями вен (ХЗВ) нижніх кінцівок. Найчастіше застосовується діосмін, який випускається або у чистій напівсинтетичній формі, або у формі мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Пацієнти та методи. Основною метою цього одностороннього сліпого рандомізованого проспективного дослідження у паралельних групах було порівняти клінічну ефективність застосування 600 мг немікронізованого діосміну один раз на добу (група D) та комбінації 900 мг мікронізованого діосміну з 100 мг гесперидину, застосовуваної один раз на день (група D/H) протягом 6-місячного періоду лікування. У дослідження були включені дорослі пацієнти із симптомними ХЗВ нижніх кінцівок (стадії C0-C3; 20-60 мм за 100-міліметровою візуально-аналоговою шкалою оцінки болю, VAS). Первинною кінцевою точкою була зміна вираженості симптомів ХЗВ нижньої кінцівки, оцінена за VAS. **Результати.** Було проведено аналіз вираженості симптомів ХЗВ нижніх кінцівок 114 пацієнтів (середній вік – 44,4 року; жінки – 90,4%), які завершили лікування, передбачене протоколом дослідження (група D n=57; група D/H n=57). Вираженість симптомів значно зменшилася в обох групах із скоригованими середніми змінами за шкалою VAS –24,9 мм (p<0,0001) у групі D та –22,8 мм (p<0,0001) у групі D/H, що відповідає приблизно 50% зниженню вихідної вираженості симптомів. Різниця між групами становила –2,1 мм із верхнім одностороннім довірчим інтервалом 1,0 мм із рівнем достовірності (РД) 90%, із встановленою межею не меншої ефективності 20 мм. Аналіз відповідно до наміру лікування (Intent-to-treat analysis, ITA) підтверджує результати аналізу відповідно до протоколу (per-protocol analysis, PPA). Труднощі при ковтанні таблеток, оцінені за шкалою VAS після 6 міс лікування, були значно нижчими у групі D порівняно з групою D/H (9,4 мм та 54,7 мм відповідно; p<0,0001). Обидва препарати були безпечними у застосуванні. **Висновок.** Доведено, що немікронізований діосмін у дозі 600 мг має співставну ефективність із мікронізованим діосміном у дозі 900 мг у поєднанні з гесперидином 100 мг та є більш зручним у застосуванні завдяки таблеткам, що легко проковтуються.

Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок (ХЗВ) відносяться до широкого спектра патологічних змін, що виникають у нижніх кінцівках внаслідок морфологічних та функціональних порушень венозної системи, особливо недостатності клапанів поверхневих, глибоких та перфорантних вен [1]. «Хронічна венозна недостатність» часто помилково використовується як синонім ХЗВ, але вживання цього терміна слід обмежити лише пізніми стадіями захворювання [2]. ХЗВ характеризується підвищенням венозного тиску в нижніх кінцівках, що в подальшому призводить до запальних і трофічних змін шкіри та більш глибоких тканин, особливо на пізніх стадіях [3]. Симптоми ХЗВ, пов'язані із запаленням та тиском розширених вен на сусідні нерви, включають біль, відчуття набрякості, скутості та важкості в ногах [3, 4]. Ці симптоми є хронічними та прогресуючими, вони можуть суттєво погіршувати якість життя пацієнтів [5]. В економічно розвинених країнах поширеність захворювання серед населення становить 2-6,4 випадку на 1000 осіб із збільшенням частоти серед жінок та людей похилого віку [1].

Методи лікування, які застосовуються при ХЗВ, спрямовані на зменшення вираженості симптомів та запобігання ускладненням. Їх класифікують на дві категорії: інвазивні (наприклад, склеротерапія та хірургічні методи) і консервативні (наприклад, еластична компресія, фармакотерапія та місцеве лікування) [6]. Завдяки простоті застосування пацієнтам часто пропонують пероральні препарати [7]. Флеботоніки – це гетерогенна фармакотерапевтична група; більшість представників якої є або природними флавоноїдами, що добуваються з рослин, або напівсинтетичними сполуками із флавоноїдними властивостями [8]. Застосування флавоноїдів при лікуванні ХЗВ має сприятливий вплив як на макро-, так і на мікроциркуляцію, здебільшого за рахунок поліпшення венозного тону та зменшення проникності капілярів, підвищеної при ХЗВ [9, 10]. У нещодавньому Кокранівському огляді було проаналізовано результати 53 рандомізованих клінічних досліджень, у яких пацієнти із ХЗВ отримували флеботоніки (переважно рутин, діосмін, гідросмін та добезилат кальцію) [11]. Автори дійшли висновку, що докази помірної сили підтверджують сприятливий вплив флеботоніків порівняно із плацебо на зменшення вираженості симптомів у пацієнтів із ХЗВ, серед яких – набряки, трофічні порушення, судоми, синдром неспокійних ніг та парестезії; однак не було виявлено

різниць із плацебо при лікуванні виразок, які є пізнім наслідком ХЗВ [11].

Одним із найбільш використовуваних флеботоніків у всьому світі є діосмін. Доступні на фармацевтичному ринку лікарські засоби, що містять діосмін, мають у своєму складі або чистий напівсинтетичний немікронізований діосмін, або мікронізований. Напівсинтетичний немікронізований діосмін у дозуванні 600 мг продемонстрував венотонізуючу, судиннозахисну й протизапальну дію [12, 13]. Мікронізація дозволяє покращити всмоктування ліків у кишечнику. Однак попередні дослідження повідомляли про більш ефективне полегшення симптомів ХЗВ після місячного прийому чистого діосміну в дозуванні 600 мг на добу порівняно із прийомом 2 таблеток на добу препарату мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) (1 таблетка містить 450 мг діосміну та 50 мг гесперидину) [14-16].

Мікронізований діосмін у дозуванні 900 мг у комбінації з гесперидином у дозуванні 100 мг тепер доступний у вигляді 1 таблетки. Така форма випуску дозволяє застосовувати препарат один раз на добу замість двох. Згідно з даними власника реєстраційного посвідчення на лікарський засіб, що містить МОФФ, мікронізація очищеної флавоноїдної фракції (що містить діосмін та гесперидин) дозволяє підвищити клінічну ефективність порівняно з чистим та немікронізованим діосміном. У нашому дослідженні ми перевіряли гіпотезу, що, незважаючи на різну очікувану біодоступність та дещо різні діючі речовини, немає значущої різниці у клінічній ефективності цих препаратів. У цьому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату порівняння над досліджуваним препаратом було вперше проведено порівняння ефективності діосміну в дозуванні 600 мг та препарату МОФФ у дозуванні 1000 мг при прийомі 1 таблетки на день протягом 6-місячного періоду лікування.

## Пацієнти та методи дослідження

Це одностороннє сліпе рандомізоване проспективне дослідження з доведенням відсутності переваги препарату порівняння над досліджуваним препаратом у паралельних групах було проведено у шести бразильських університетських центрах із червня 2017 по березень 2018 року.

Метою дослідження було довести, що немікронізований діосмін у дозі 600 мг має не меншу клінічну ефективність у лікуванні дорослих пацієнтів із симптомними ХЗВ, ніж мікронізований діосмін у дозі

900 мг у комбінації зі 100 мг гесперидину, протягом 6-місячного терміну лікування. Іншими цілями дослідження були зручність препарату в застосуванні, загальна задоволеність лікуванням пацієнта й лікаря та безпечність препаратів.

Від кожного пацієнта була отримана письмова інформована згода. Протокол дослідження був проведений відповідно до Гельсінської декларації та принципів Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) і був затверджений місцевими незалежними комітетами з етики (Centro Universitario Serra dos Orgaos [UNIFESO]) – реєстраційний номер 1.941.780. Ідентифікаційний номер дослідження в реєстрі Clinical – Trials.gov – NCT03471910.

## Критерії включення

У дослідження були включені учасники, які відповідали наступним критеріям: пацієнти обох статей >18 років; стадії C0-C3 ХЗВ нижніх кінцівок відповідно до класифікації CEAP [14] та вираженість клінічних симптомів ХЗВ (важкість та біль у ногах, відчуття втоми, набрякості та/або відчуття напруження у ногах), оцінена пацієнтом між 20 і 60 мм за 100-міліметровою шкалою VAS.

## Критерії виключення

Основними критеріями виключення були наступні: компресійна терапія протягом 2 міс до початку дослідження; лікування флеботоніками за 2 міс до дослідження; відома алергія або гіперчутливість до будь-якого компонента досліджуваного препарату; відомі клінічно значущі зміни у лабораторних дослідженнях; стадії C4-C6 ХЗВ за CEAP; пацієнти із ХЗВ, які потребують хірургічного втручання або хімічної ендovenозної абляції; наявність іншої патології, крім ХЗВ, що зумовлює больовий синдром; пацієнти з перенесеним венозним тромбозом або тромбоемболічною хворобою протягом 6 міс до дослідження; порушення загального стану, несумісні з участю у дослідженні. Жінки репродуктивного віку, які не застосовували належних методів контрацепції протягом терміну дослідження, вагітні та такі, що годують грудьми, також не були включені у дослідження.

## Методи дослідження

Рандомізацію пацієнтів проводили за допомогою програмного забезпечення для випадкового розподілу – послідовно для двох груп, у блоках по чотири особи, із співвідношенням 1:1.

Пацієнтів оглядали перед включенням у дослідження та через 2, 4 та 6 міс після лікування. Крім фізикального обстеження та вимірювання основних фізіологічних показників, пацієнти при кожному відвідуванні оцінювали вираженість симптомів ХЗВ найбільш ураженої ноги (важкість, біль, відчуття втоми, набряку або напруги) за допомогою 100-міліметрової VAS (із поділками від 0, що означало «відсутність симптомів ХЗВ», до 100, що означало «максимальна інтенсивність симптомів ХЗВ» (важкість, болісність, втомленість ноги, відчуття набряку або напруги). Складність проковтування досліджуваного препарату пацієнти також оцінювали за допомогою 100-міліметрової VAS (від 0, що означало «дуже легко ковтати», до 100 – «дуже важко ковтати»). Загальну задоволеність пацієнтів і дослідників ефективністю лікування оцінювали за допомогою 4-ступінчастої шкали («незадовільна», «задовільна», «добра» та «дуже добра»). Переносимість оцінювалась на основі зафіксованих записів побічних явищ та прихильності пацієнтів до лікування.

Дослідження було сліпим для пацієнтів, але лікарі могли ідентифікувати досліджуваний препарат за розміром таблетки. Лікувальні установи, які брали участь у дослідженні, отримали препарати в унікальному пакуванні без етикеток і маркування.

Прихильність до лікування (комплаєнс) оцінювали, виходячи з кількості таблеток (перепакованих у коробки по 66 таблеток), наданих кожному пацієнту, та кількості таблеток, повернутих під час кожного візиту. Таким чином, комплаєнс становив: 100 x [(66 – кількість повернутих таблеток)/тривалість лікування].

## Досліджувані препарати

Відповідно до рандомізації пацієнти групи D отримували немікронізований діосмін у дозуванні 600 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою, один раз на день, вранці, Flebodia®, MAH: Laboratoire Innotech International), а пацієнти групи D/H – мікронізований діосмін 900 мг плюс гесперидин 100 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою, один раз на день, вранці, Daflon®, MAH: Laboratorios Servier do Brasil Ltda). Тривалість лікування для обох груп становила 6 міс відповідно до мінімальної тривалості лікування за бразильською інструкцією для медичного застосування досліджуваного препарату, що містить діосмін та гесперидин. Під час дослідження були заборонені деякі методи лікування: застосування інших флеботонічних препаратів, вживання харчових або дієтичних добавок із заявленим флеботонічним

ефектом, компресійна терапія з тиском понад 10 мм рт. ст. та участь в інших клінічних дослідженнях.

#### Розмір вибірки

Розрахунок розміру вибірки базувався на зміні вираженості симптомів ХЗВ нижніх кінцівок (за шкалою VAS) від вихідних значень до останнього значення, отриманого по завершенні лікування. При встановленні меж не меншої ефективності досліджуваного препарату на 20 мм статистична гіпотеза є нульовою гіпотезою, якщо  $M_D - M_{D/H} > 20$  мм, й альтернативною гіпотезою, якщо  $M_D - M_{D/H} < 20$  мм, де  $M_D$  – середня зміна вираженості симптомів за шкалою VAS у групі D, а  $M_{D/H}$  – середня зміна вираженості симптомів за шкалою VAS у групі D/H. Якщо результатами дослідження нульову гіпотезу відхилено, це підтверджує не меншу клінічну ефективність діосміну 600 мг.

З метою не меншої ефективності, встановленої на позначці 20 мм, і середнім квадратичним відхиленням у 30 мм необхідна кількість досліджуваних, щоб підтвердити не меншу ефективність діосміну з рівнем достовірності (РД) 90% та одностороннім довірчим інтервалом (ДІ) 0,05, становила 39 осіб у кожній групі. При очікуваній частоті можливих відхилень у 35% (через очікувану високу частку осіб, які вибули з дослідження після процедури рандомізації) загальна кількість пацієнтів, яких слід було залучити до дослідження, становила 120 осіб.

#### Статистичний аналіз

Для аналізу було визначено три вибірки пацієнтів: вибірка за призначенням лікуванням (ВПЛ) – включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу препарату, «протокольна» вибірка (ПВ) включала пацієнтів із популяції ВПЛ, які отримали лікування відповідно до протоколу дослідження без істотних відхилень, і за безпечністю – включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу лікування. Істотним відхиленням від протоколу лікування вважалася тривалість лікування менше 4 міс. ПВ була основною популяцією для оцінки ефективності лікування [15, 16].

Вихідні характеристики були описані та порівняні між двома групами за допомогою двостороннього  $\chi^2$ -тесту для безперервних змінних (непараметричний критерій Вілкоксона, якщо відповідність даних нормальному розподілу не була верифікована) та  $\chi^2$ -критерію або точного критерію Фішера для категоріальних змінних.

Первинну кінцеву точку було проаналізовано за допомогою коваріаційного

аналізу з лікуванням у якості фактора та вихідними показниками вираженості симптомів за шкалою VAS як коваріантом. Було оцінено взаємодію лікування (фактора) та коваріанта (вираженості симптомів). При встановленні меж не меншої ефективності на позначці 20 мм не менша ефективність була підтверджена, якщо односторонній верхній ДІ із РД=95% різниці  $M_D - M_{D/H}$ , обчисленої за допомогою коваріаційної моделі, був менше 20 мм.

Безперервні вторинні кінцеві показники, такі як вираженість симптомів ХЗВ нижніх кінцівок та труднощі при ковтанні препаратів (обидва вимірювали за VAS від 0 до 100), аналізували за змішаною моделлю з повторними розрахунками, вважаючи лікування та відвідування лікувальної установи фіксованими факторами, суб'єктів дослідження – випадковими факторами, а вихідні значення – коваріантом.

Задоволеність пацієнтів та дослідників ефективністю лікування було проаналізовано за допомогою узагальненої лінійної моделі для мультиноміальних даних, де фіксованими факторами були лікування та час, а випадковим фактором – суб'єкти дослідження. Під час кожного візиту було проведено оцінку впливу лікування на вираженість симптомів ХЗВ, зміни у стані пацієнтів відмічалися під час кожного відвідування лікувальної установи.

Відповідність даних нормальному розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро – Вілка з пороговим значенням 1%.

Дані щодо безпечності препаратів та прихильності пацієнтів до терапії відображалися описово.

#### Результати Розподіл пацієнтів

Загалом у шести центрах було обстежено 216 пацієнтів, із них 96 осіб не відповідали критеріям включення, їх було виключено з дослідження. Рандомізовано 120 пацієнтів: 60 пацієнтів групи D та 60 пацієнтів групи D/H (ВПЛ та вибірка за безпечністю).

Передчасно перервали участь у дослідженні 3 пацієнти групи D та 4 пацієнти групи D/H. У 6 із 7 випадків пацієнти отримували препарати менше 4 міс лікування, що було розцінено як істотне відхилення від протоколу лікування. Отже, до ПВ увійшло 57 пацієнтів групи D та 57 пацієнтів групи D/H.

#### Вихідні характеристики пацієнтів

Пацієнти із ПВ мали середній вік 44,4 року та середній індекс маси тіла (ІМТ) 25,9 кг/м<sup>2</sup>, 90,4% із них становили жінки (табл. 1). При цьому 99,1% пацієнтів мали

стадію C1-C3 ХЗВ за класифікацією CEAP. Середнє значення вираженості симптомів ХЗВ за 100-міліметровою VAS дорівнювало 48,7 мм. Вихідні демографічні й клінічні дані в обох групах були рівнозначні, за винятком вираженості симптомів ХЗВ (47,1 мм за шкалою VAS для групи D та 50,3 мм для групи D/H;  $p=0,03$ , за критерієм Манна – Вітні). Крім того, більш ураженою була права нога у 40,4% пацієнтів групи D та в 57,9% пацієнтів групи D/H ( $p=0,061$ ).

#### Ефективність досліджуваних препаратів

У ході аналізу за протоколом дослідження симптоми ХЗВ покращувалися від початкової до кінцевої точки в обох досліджуваних групах: середнє зменшення вираженості симптомів становило -23,8 мм у групі D та -23,9 мм у групі D/H (табл. 2). Щоб урахувати вихідний рівень вираженості симптомів за шкалою VAS, було проведено коваріантний аналіз, де ефективність лікування була прийнята за досліджуваний ефект, а вихідний рівень інтенсивності VAS – за коваріант. Не було взаємодії між вихідним рівнем інтенсивності симптомів та ефективністю лікування ( $p=0,38$ ). Середні значення зменшення вираженості симптомів ХЗВ, скориговані аналізом, становили -24,9 мм ( $p<0,0001$ ) у групі D та -22,8 мм ( $p<0,0001$ ) у групі D/H. Верхня межа 90% ДІ скоригованої різниці між групами D та D/H становила +1,0 мм. Оскільки межу не меншої ефективності було встановлено на позначці 20 мм, не менша ефективність (верхня межа одностороннього 90% ДІ знаходиться у межах не меншої ефективності) була продемонстрована на РД 5%. Цей результат означає, що з 95% ймовірністю різниця у зменненні



вираженості симптомів ХЗВ за шкалою VAS від вихідних значень при лікуванні 600 мг немікронізованим діосміном (група D) та мікронізованим діосміном 900 мг у комбінації з гесперидином 100 мг становить щонайбільше 1 мм.

Не менша ефективність була підтверджена в аналізі до наміру лікування з верхньою межею 90% ДІ скоригованої різниці між групами D та D/H у +1,5 мм. Скориговані середні значення вираженості симптомів ХЗВ (за шкалою VAS) значно знизилася після 2 міс лікування у групі D порівняно із групою D/H (середньоквадратичне відхилення [SE]): 31,0 (1,2) проти 35,7 (1,2) мм ( $p=0,007$ ) відповідно (рис. 1). Після 4 міс лікування симптоми ХЗВ також були менш інтенсивними у групі D порівняно з групою D/H, але статистичної значущості досягнуто не було: 26,3 (1,2) проти 29,7 (1,2) мм ( $p=0,059$ ). Після 6 міс лікування вираженість симптомів в обох групах була рівнозначною.

Продовження на стор. 28.

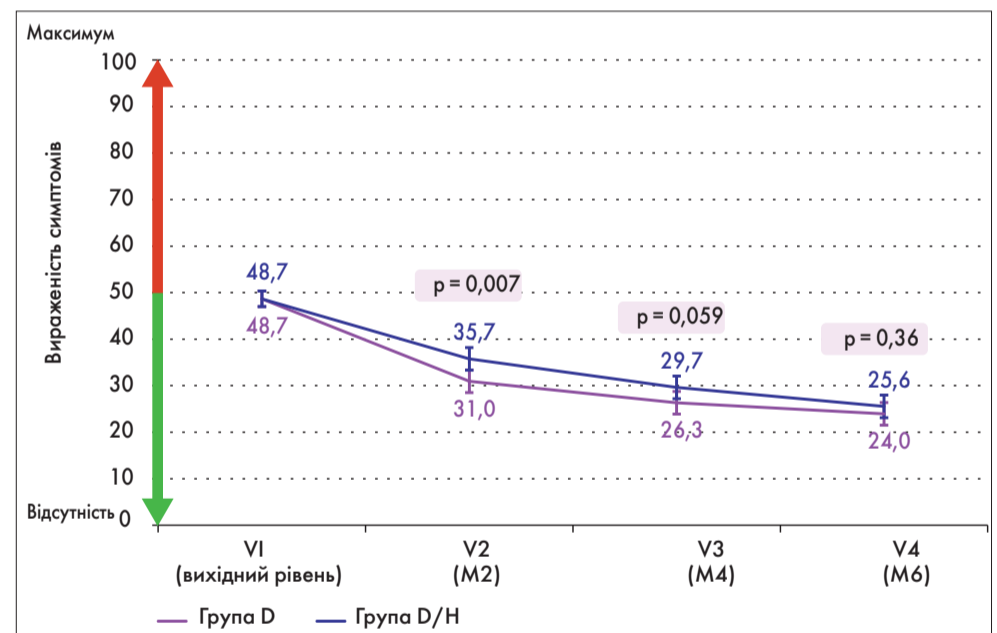


Рис. 1. Динаміка симптомів ХЗВ у пацієнтів під час лікування досліджуваними препаратами, оцінена за допомогою VAS (результати подані у вигляді скоригованих середніх значень  $\pm$  середнє квадратичне відхилення)

Характеристика	Група D (n=57)	Група D/H (n=57)	Загалом (n=114)
Вік, років (середнє стандартне відхилення)	43,2 (11,2)	45,6 (10,3)	44,4 (10,8)
Жіноча стать, n (%)	52 (91,2)	51 (89,5)	103 (90,4)
Етнічна приналежність, n (%):			
азіати	1 (1,8)	0	1 (0,9)
представники європейської раси	32 (56,1)	27 (47,4)	59 (51,8)
афро-американці	9 (15,8)	9 (15,8)	18 (15,8)
мулати	15 (26,3)	21 (36,8)	36 (31,6)
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ), середнє стандартне відхилення	25,7 (3,4)	26,0 (3,6)	25,9 (3,5)
Найбільш уражена нога, n (%):			
права	23 (40,4)	33 (57,9)	56 (49,1)
ліва	34 (59,6)	24 (42,1)	58 (50,9)
Класифікація CEAP, n (%):			
C0	0	1 (1,8)	1 (0,9)
C1	21 (36,8)	20 (35,1)	41 (36,0)
C2	25 (43,9)	21 (36,8)	46 (40,4)
C3	11 (19,3)	15 (26,3)	26 (22,8)
Медицинський анамнез, n (%):			
захворювання ЛОР-органів	7 (12,3)	3 (5,3)	10 (8,8)
легеневі та серцево-судинні захворювання	7 (12,3)	10 (17,5)	17 (14,9)
захворювання травної системи	10 (17,5)	6 (10,5)	16 (14,0)
захворювання нервової системи	4 (7,0)	7 (12,3)	11 (9,6)

**ФЛЕБОДІА 600 мг. Склад:** 1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого; **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТХ C05C A03. **Показання.** Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності: важкість у ногах, біль, трофічні розлади. Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кашеніль червону А [E 124]. Препарат не рекомендується застосовувати у період годування груддю. **Побічні реакції.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, які рідко призводять до припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лімфовенозна недостатність: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Середня тривалість лікування становить 2 місяці. **Гострий геморою:** 2–3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів. Якщо після лікування симптоми геморою не зникають, слід звернутися до лікаря для корекції лікування. Максимально добова доза – 1800 мг (3 таблетки). **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція / Innohera Chouzy, France. **РП №** UA/8590/01/01 Наказ МОЗ України 01.08.18 № 1422. ЗМІНИ ВНЕСНО Наказ МОЗ України 22.07.2019 № 1655.

	Група D, n=57	Група D/H, n=57
Вираженість симптомів:		
вихідний рівень	47,1 (8,2)	50,3 (9,5)
кінцева точка	23,3 (8,6)	26,4 (11,7)
різниця	-23,8 (10,8)	-23,9 (12,6)
відносні зміни (%)	-49,6 (19,4)	-47,0 (23,0)
Скориговане середнє значення змін (зважені середні):		
вихідні скориговані середні значення (середнє квадратичне відхилення)	-24,9 (1,3)	-22,8 (1,3)
t-value	-18,7	-17,1
P >  t	<0,0001	<0,0001
90% ДІ	-27,1; -22,7	-25,0; -20,6
Різниця між групою D та групою D/H (зважені середні):		
різниця (середнє квадратичне відхилення)		-2,1 (1,9)
t-value		-1,12
P >  t		0,2648
90% ДІ		-5,3; 1,0

P: ймовірність (probability)

## Доведена співставна ефективність немікронізованого діосміну в дозі 600 мг і комбінації мікронізованого діосміну в дозі 900 мг із гесперидином у дозі 100 мг при хронічних захворюваннях вен нижніх кінцівок

Продовження. Початок на стор. 26.

### Зручність препаратів у застосуванні

Труднощі при ковтанні досліджуваних препаратів оцінювали за допомогою шкали VAS. Значно менше труднощів у ковтанні виникало у групі D порівняно з групою D/H на всіх етапах проміжного контролю (рис. 2). Таким чином, через 6 міс після лікування скориговані за середньоквадратичним відхиленням середні показники вираженості дискомфорту при ковтанні за шкалою VAS становили 9,4 мм у групі D та 54,7 мм у групі D/H ( $p < 0,0001$ ).

### Задоволеність дослідників ефективністю лікування

Загальна задоволеність була рівнозначною для обох досліджуваних препаратів. Загалом задоволеність лікуванням було оцінено як «дуже добре» переважною більшістю дослідників: 79,0% у групі D та 76,8% у групі D/H через 6 міс після лікування ( $p = 0,55$ ).

Загальна задоволеність пацієнтів лікуванням була вищою у групі D порівняно з групою D/H через 2 міс лікування: задоволеність лікуванням оцінили як «добре/дуже добре» 77,2% пацієнтів групи D та 50,9% групи D/H ( $p = 0,04$ ). При оцінці загальної задоволеності через 4 та 6 міс лікування результати було рівнозначними в обох групах.

### Безпечність

Не було повідомлень про жодні серйозні несприятливі явища. Повідомлялося про одну тяжку діарею у групі D. Щонайменше про одне несприятливе явище, яке могло бути пов'язане з досліджуваними препаратами, повідомлялося щодо 21 (35,0%) пацієнта групи D та 16 (26,7%) пацієнтів групи D/H. Найчастішими (>5%) несприятливими явищами, пов'язаними з лікуванням, були нудота (13,3 і 20,0% у групі D та D/H відповідно), диспепсія (16,7 і 6,7%), діарея (8,3 і 5,0%), головний біль (6,7 і 6,7%) та запаморочення (6,7 і 3,3%).

Виявилось 2 пацієнти у групі D та 1 пацієнт у групі D/H, які внаслідок виникнення принаймні одного несприятливого явища були змушені припинити лікування. Цими несприятливими явищами були серцебиття ( $n=1$ ), біль у животі ( $n=1$ ), діарея ( $n=1$ ) та диспепсія ( $n=1$ ) у групі D та запаморочення ( $n=1$ ) і зниження ваги ( $n=1$ ) у групі

D/H (зважаючи на те, що в одного пацієнта могло виникнути декілька несприятливих явищ).

### Прихильність до лікування

Середня прихильність серед ВПЛ/вибірки за безпечністю становила 98,4% (міжквартильний діапазон, 96,8-100) при кожному відвідуванні пацієнтом лікувальної установи. Лише у двох пацієнтів після 2 міс лікування комплаєнс становив <80% (вони були виключені з ПВ). Середня загальна прихильність до лікування складала 98,9% в обох групах для ВПЛ та ПВ.

### Обговорення результатів

Вибірка, включена до нашого дослідження, здебільшого складалася з жінок (90,4%), пацієнти були відносно молодими (середній вік – 44,4 року), з ІМТ 25,9 кг/м<sup>2</sup>. Відповідно до критеріїв включення пацієнти мали стадії C0-C3 ХЗВ (класифікація CEAP) із збалансованим співвідношенням між класами, тобто у пацієнтів не було шкірних трофічних розладів і виразок. За 100-міліметровою шкалою VAS пацієнти оцінювали вихідну вираженість симптомів у 48,7 мм.

Через 6 міс лікування було продемонстровано не меншу клінічну ефективність немікронізованого діосміну у дозуванні 600 мг порівняно з мікронізованим діосміном у дозуванні 900 мг у комбінації з гесперидином 100 мг. Під час 6-місячного спостереження вираженість симптомів ХЗВ постійно зменшувалася, а вираженість симптомів за шкалою VAS на 6-му місяці зменшилися приблизно на половину від вихідних значень. На 2-му місяці лікування у групі D середнє зменшення інтенсивності симптомів було більш вираженим, ніж у групі D/H. Однак ця різниця не була клінічно значущою, і під час наступних відвідувань пацієнтами лікувальної установи середня вираженість симптомів ХЗВ була рівнозначною в обох групах.

Цей висновок відповідає результатам попередніх досліджень, що порівнюють терапевтичну ефективність немікронізованого діосміну у добовій дозі 600 мг та мікронізованого діосміну у дозі 900 мг у комбінації з гесперидином 100 мг. Полегшення симптомів ХЗВ, оцінені пацієнтами за шкалою VAS, як правило, було вираженим та швидким в обох групах

після лікування [14, 15, 17]. Однак ці дослідження мали пошуковий дизайн; тривалість лікування в них була коротшою (28 днів), а дозування, вибірки пацієнтів, ступінь тяжкості ХЗВ, кількість таблеток (2 таблетки по 500 мг МОФФ) часто відрізнялися – тому їхніх даних було недостатньо для формування певного висновку щодо відносної ефективності обох препаратів діосміну.

Більша зручність вживання досліджуваного препарату у групі D порівняно з групою D/H, ймовірно, пов'язана з великим розміром таблетки мікронізованого діосміну 900 мг у комбінації зі 100 мг гесперидину, яку відповідно до рекомендацій виробника не слід розламувати, відділяти від оболонки або розжовувати. У щоденній клінічній практиці можливе розчинення таблетки у склянці води, однак у такому випадку виникає ризик отримати недостатню дозу препарату. Зручність застосування ліків є проблемою при тривалому лікуванні хронічних захворювань, таких як ХЗВ [18]. Легкість ковтання пероральних препаратів є важливим компонентом формування прихильності до лікування, тому будь-яка стратегія, яка збільшує зручність прийому ліків, покращує комплаєнс [19].

Загальна задоволеність дослідників ефективністю лікування була однаково високою в обох досліджуваних групах упродовж усього періоду спостереження. Тим не менше спостерігалася тенденція до зниження рівня загальної задоволеності дослідників на 2-му місяці лікування у групі D/H порівняно із групою D; водночас загальна задоволеність пацієнтів була значно нижчою у групі D/H («добре/дуже добре» для 50,9% пацієнтів проти 77,2% у групі D;  $p = 0,04$ ). Цей нижчий ступінь задоволеності лікуванням при першому відвідуванні після початку терапії може бути пов'язаний із труднощами при ковтанні препарату, про які повідомляли учасники групи D/H. Крім того, у групі D/H було зареєстровано значно нижчу ефективність порівняно з групою D на цьому етапі. Можна припустити, що менша прихильність до лікування зумовила нижчу ефективність досліджуваного препарату через труднощі у його застосуванні. Однак дані щодо прихильності до лікування не підтверджують цю гіпотезу, оскільки комплаєнс залишався високим протягом усього періоду дослідження, у т.ч. через 2 міс після початку лікування. Врешті, ми не можемо виключити, що труднощі при ковтанні негативно вплинули на суб'єктивну оцінку пацієнтами симптомів ХЗВ. Дійсно, є афективний вимір болю, особливо в пацієнтів із хронічним болем, який може модулюватися негативним або позитивним настроєм [20].

Жодних серйозних несприятливих явищ не спостерігалось ані в одній, ані в іншій групі, що відповідає відомим профілям безпечності обох тестованих препаратів. Хімічні структури діосміну та гесперидину дуже схожі. Хоча існує певна різниця у вираженості системного впливу мікронізованого й чистого діосміну, безпечність цих препаратів рівнозначна. У групі D було зафіксовано лише один випадок тяжкої діареї. Відповідно до характеристик досліджуваного препарату чистого немікронізованого діосміну (Flebodia®) повідомляється про можливість виникнення незначних проблем із травленням, що рідко призводять до припинення лікування. Щодо

характеристик препарату мікронізованого діосміну у комбінації з гесперидином, що досліджувався (Daflon®), також повідомляється про незначні проблеми із травленням як про можливі побічні явища. У великому французькому дослідженні Cazaubon et al., у якому брали участь 1442 пацієнти, що отримували 600 мг немікронізованого діосміну 1 раз на добу (питна суспензія або таблетка), лише у 22 осіб виникали несприятливі явища; 6 пацієнтів (0,4%) були змушені вийти з дослідження [21]. Більш висока частота побічних явищ, про яку повідомлялося в нашому дослідженні, може бути пов'язана з 6-місячною тривалістю лікування (у дослідженні Cazaubon et al. лікування тривало 1 міс).

Головними перевагами нашого дослідження є прямий порівняльний дизайн, сліпий розподіл пацієнтів за групами, 6-місячна тривалість дослідження, велика кількість пацієнтів та оцінка результатів терапії в контексті не меншої ефективності. Дійсно, визначення не меншої ефективності має високі вимоги до термінів спостереження за пацієнтами та дотримання протоколу лікування. Лише у 6 зі 120 пацієнтів відзначалися істотні відхилення від протоколу лікування, тому результати РРА та ПА були подібними, забезпечивши таким чином надійність висновків.

Однак наше дослідження має й деякі обмеження. Так, воно було сліпим для пацієнтів, але не для дослідників. Але слід зазначити, що упередженість, пов'язана з відсутністю подвійного осліплення, ймовірно мала обмежений характер, оскільки первинну кінцеву точку оцінювали пацієнти, яким не були відомі назви лікарських засобів. Ще одним обмеженням дослідження є відсутність вибірки пацієнтів, що отримували плацебо. Утім це є прийнятним для дослідження не меншої ефективності, якщо попередні дослідження вже довели, що ефект досліджуваного препарату значно перевищує ефект плацебо. У випадку флеботонік визнано, що останній значною мірою впливає на їхню ефективність при ХЗВ [30]. Однак метою цього дослідження було не встановити «специфічний» ефект випробуваного флеботоніка, а порівняти два препарати за загальним клінічним ефектом, враховуючи їхню переносимість.

### Висновки

Отже, у дослідженні було продемонстровано, що клінічно немікронізований діосмін у дозі 600 мг має співставну ефективність із мікронізованим діосміном у дозі 900 мг у комбінації з гесперидином і, крім того, має кращу переносимість. Тривалість дослідження (6 міс) відповідала мінімальній тривалості лікування досліджуваним препаратом мікронізованого діосміну в дозі 900 мг у поєднанні з гесперидином 100 мг у пацієнтів із ХЗВ, рекомендованій у Бразилії. Ці результати свідчать про те, що унікальна доза 600 мг чистого немікронізованого діосміну є не менш ефективною, ніж доза 900 мг мікронізованого діосміну, що може покращити біодоступність та ефективність діосміну. Крім того, споживання ліків було простішим при прийомі 1 таблетки діосміну 600 мг, що, ймовірно, може покращити прихильність до лікування, формування якої викликає складність при ХЗВ, як і при інших хронічних станах.

Для підтвердження наявних результатів й уточнення взаємозв'язку між добовою дозою діосміну, поглиненою кількістю його активних метаболітів та сприйняттям пацієнтів клінічних результатів можуть знадобитися додаткові дослідження у великих популяціях пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Катерина Чернишова

За матеріалами: M. Steinbruch, C. Nunes et al. Is Nonmicronized Diosmin 600 mg as Effective as Micronized Diosmin 900 mg plus Hesperidin 100 mg on Chronic Venous Disease Symptoms? Results of a Noninferiority Study / International journal of vascular medicine 2020(1):1-9, March 2020.

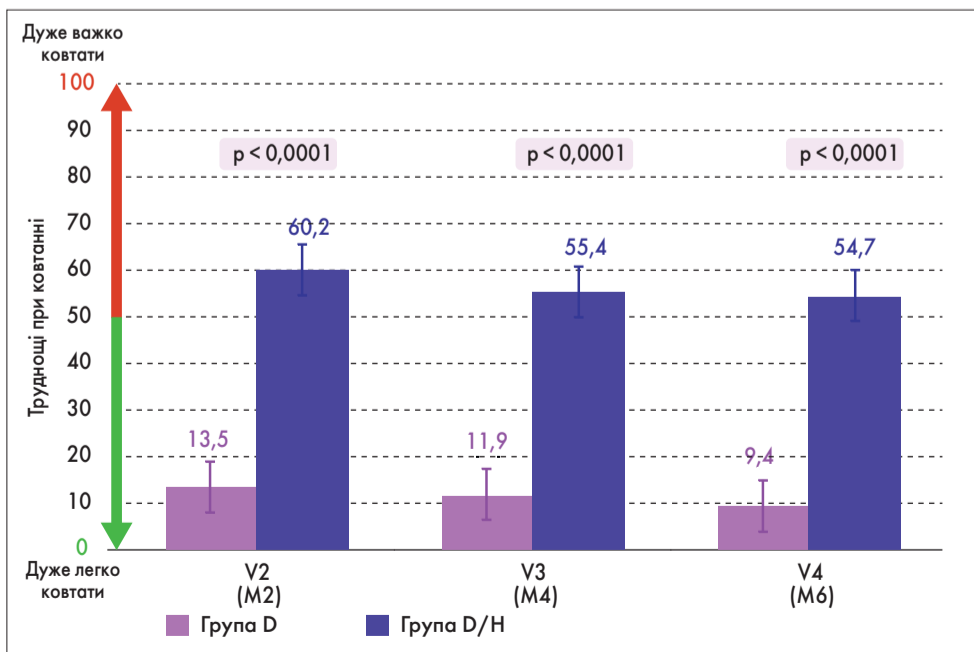


Рис. 2. Труднощі при ковтанні, оцінені за VAS (результати подані у вигляді скоригованих середніх значень ± середнє квадратичне відхилення)