Хронические заболевания вен:
перспективы российских исследований

Золотухин И.А.

профессор РАН, заведующий отделом фундаментальных и прикладных исследований в хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

ХЗВ: что это такое?

Хронические заболевания вен (ХЗВ) – все морфологические и функциональные нарушения венозной системы.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – патологическое состояние, обусловленное нарушением венозного оттока, проявляющееся умеренным или выраженным отёком, изменениями кожи и подкожной клетчатки, трофическими язвами
(классы С3–С6 по CEAP).

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология, 2018

ХЗВ: как это выглядит?

Сосудистые звездочки (телеангиэктазии)

ХЗВ: как это выглядит?

Ретикулярный варикоз

ХЗВ: как это выглядит?

Варикозное расширение вен

ХЗВ: как это выглядит?

Венозный отек

ХЗВ: как это выглядит?

Трофические расстройства

Что служит целью исследований

- Как убрать варикоз
- Как убрать отек
- Как заживить язву
- Как ликвидировать симптомы (боль и пр.)
- Как все это предотвратить
- В чем вообще причина происходящего

Кто это финансирует

- Государство?

Кто это финансирует

- ~~Государство?~~
- Почему?
- Потому, что ХЗВ – не жизнеугрожающая патология

Кто это финансирует

- ~~Государство?~~
- Компании-производители!
- Почему?

ХЗВ: велик ли куш?

ХЗВ: велик ли куш?

Хотя бы один симптом ХЗВ – у 69,3% в общей популяции > 18 лет

Нозология	**Частота выявления, N=703 (n / %)**
Варикозная болезнь	204 / 29,0%
Ретикулярный варикоз, телеангиэктазии	240 / 34,1%
Посттромботическая болезнь	10 /1,4%
Функциональная венозная недостаточность (C0S)	32 / 4,5%
Флебодисплазия	1 / 0,1%
Субъективные симптомы	487 / 53.2%

Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in Russian General Population
Zolotukhin I, Seliverstov E, Shevtsov Yu, Avakiants I, Nikishkov A, Tatarintsev A, Kirienko A,
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017 Dec;54(6):752-758

ХЗВ: велик ли куш?

- 110.000.000 - население России 18 и > лет в 2017 г.
- 30.000.000 – потенциальные потребители «хирургии» (1.000.000 операций в год?)
- 50.000.000 – потенциальные потребители чулок и лекарств
- 7000 р. - ежегодные траты пациента на чулки и таблетки

- 350.000.000.000 рублей в год – затраты пациентов
- 50.000.000.000 рублей в год – затраты государства

ХЗВ: что используют для лечения?

- Пероральные средства («флеботоники»)
- Местные средства (гели, мази)
- Склерозирующие агенты
- Компрессионные чулки
- Компрессионные бинты
- Устройства для проведения эндоваскальных манипуляций (лазер, суперклей и пр.)

Средства для лечения ХЗВ

- Все пероральные и местные средства, все склерозирующие агенты, трикотаж, бинты созданы давно (десятки лет назад) и нуждаются только в маркетинговых исследованиях
- Устройства для проведения эндовазальных манипуляций (лазер, суперклей и пр.) разработаны давно, но модель поведения производителей в России не предусматривает активной поддержки маркетинговых исследований
- Российские производители «дженериковых» средств и технологий не нуждаются в исследованиях для регистрации продукта

Средства для лечения ХЗВ:
перспективы российских исследований

- Поддержка пострегистрационной исследовательской активности фармпроизводителей
- Создание отечественных лекарственных средств?

Проблемы
поддержки маркетинговых исследований

- Производителям нужен не качественный продукт, а информационный повод

- Информационный повод можно создать за демпинговую цену

Пример создания информационного повода за копейки

Авторский коллектив из очень уважаемого учреждения.
Очень уважаемого.

Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Флебофа 600 при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Клиническая физиология кровообращения,
№ 1, 2014, с. 59-67

Материал и методы. … включены 60 пациентов … в возрасте от 18 до 70 лет с ХВН 1–4 ст. по CEAP…. Пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 1:1. Пациенты основной группы получали лечение препаратом **Флебофа 600 (Россия)** , контрольной группы – препаратом **Флебодия 600 (Франция)**. Настоящее открытое сравнительное РКИ проведено в рамках III фазы клинических исследований для последующей регистрации лекарственного препарата в РФ.

Результаты. Выявлены значимое улучшение суммарного показателя по клинической шкале оценки тяжести заболевания VSCC на фоне лечения как в основной ($p= 0,002$), так и в контрольной ($p= 0,0013$) группах, уменьшение маллеолярного объема на фоне лечения как в основной (справа $p= 0,025$, слева $p= 0,008$), так и в контрольной ($p= 0,023$ и $p< 0,0001$) группах, уменьшение диаметра общей бедренной вены после лечения в ортостатическом положении ($p= 0,01$) и при проведении пробы Вальсальвы ($p= 0,005$) в контрольной группе, а также в основной группе при проведении
пробы Вальсальвы справа ($p< 0,0001$) и слева ($p= 0,01$), снижение системного венозного давления на фоне лечения в основной ($p= 0,001$) и контрольной ($p= 0,01$) группах, улучшение показателей качества жизни по шкале CIVIQ в основной ($p= 0,0001$) и контрольной ($p< 0,0001$) группах.

Заключение. По основным критериям эффективности и безопасности, предусмотренным протоколом клинического исследования, изучаемый препарат Флебофа 600 не уступает препарату сравнения Флебодиа 600.

2. Материал и методы: Статистический анализ полученных данных осуществлялся в соответствии с едиными стандартами представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT). При его проведении было учтено, что данное исследование спланировано для доказательства эффективности «не хуже»/«эквивалентно».

- **В чем проблемы**:
  - для исследований «не хуже» требуется расчет объема выборки
  - обязательно указание статистических критериев
  - обязательно представление конкретных цифр, а не просто слов о том, что что-то где-то уменьшилось.
  - в РКИ такого типа сравниваются средние **между группами** ДО и ПОСЛЕ**,** авторы сравнили **средние в каждой из групп между собой** до и после. **Сравнения групп не было!!!**

Проблемы
поддержки маркетинговых исследований

- Производителям нужен не качественный продукт, а создание лояльного отношения среди участников исследования

- Бюджет исследования может быть большим, но результат исследования не имеет никакого значения

МНОГОЦЕНТРОВОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛЕБОДИА 600 У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН КЛАССОВ С0-С3 ПО CEAP

Стойко Ю.М., Талибов О.Б., Яшкин М.Н., Кудыкин М.Н., Беленцов С.М., Кательницкая О.В., Сучков И.А., Толстихин В.Ю., Клецкин А.Э., Севостьянова К.С.

1) Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ,
2) Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва,
3) Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава РФ, Нижний Новгород,
4) Медицинский центр «АнгиоЛайн», Екатеринбург,
5) Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону,
6) Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Рязань,
7) Кафедра хирургических болезней, Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск,
8) Кафедра хирургии факультета повышения квалификации врачей, Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород,
9) Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Цель исследования: оценить эффективность лечения препаратом диосмина (Флебодиа 600, Иннотера, Франция) пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) классов С0,S–С3 по CEAP.

Проведено проспективное наблюдательное исследование по оценке результатов двухмесячного применения препарата Флебодиа 600 (600 мг диосмина) у пациентов с ХЗВ классов С0,S–С3 по CEAP. В исследование включено 868 больных, в т.ч. 693 (79,8%) женщины и 175 (20,2%) мужчин, из них 866 пациентов завершили исследование по протоколу.

Среди наблюдавшихся 868 пациентов 851 (98,0%) выполнили полностью назначение врача и завершили прием препарата без нарушения режима и дозировки диосмина. … Удовлетворенность лечением диосмином оценена как «отлично» 46,7% (ДИ 43,3-50,0) пациентов и 49,4% (ДИ 46,1-52,7) врачей; «хорошо» – 45,0% (ДИ 41,7-48,4) пациентов, 43,6% (ДИ 40,3-47,0) врачей. Оценка качества жизни больных по шкале CIVIQ-20 на первом визите составила 45,4±15,4 балла (медиана 43,0 балла). Ко второму визиту этот показатель улучшился, достигнув уровня 35,6±11,5 балла (медиана 33,0 балла). К третьему визиту положительная динамика показателей сохранилась, составив в среднем по группе 28,9±8,7 балла (медиана 26,0 баллов). Уменьшение окружности левой и правой голеней (на 0,39±0,74 см и 0,36±0,75 см соответственно) было отмечено на визите 2. Разница маллеолярного объема между визитом 1 и визитом 3 составила –7,2±9,4 мм и –6,6±9,7 мм соответственно для левой и правой голени ($p<0,001$). Количество больных с наличием чувства тяжести в ногах статистически значимо снизилось с 97,6% на этапе включения в исследования до 73,0% через 2 месяца терапии, с болевыми ощущениями – с 84,5% до 55,3%, с жалобами на набухание (отеки) нижних конечностей – с 83,9% до 56,8%, с жалобами на судороги – с 71,2% до 35,7%, с жалобами на ощущение покалывания – с 63,4% до 34,1%.

Таким образом, статистически значимое улучшение состояния пациентов было отмечено уже через 30 дней от начала лечения. К 60 дню положительный эффект проводимой терапии продолжал нарастать. Отмечены безопасность и хорошая переносимость препарата, что подтверждается малой частотой нежелательных явлений и высокой приверженностью к лечению.

В чем проблемы:

- по протоколу диосмин назначали в рамках рутинной практики, которая подразумевала параллельное использование компрессии и оперативных вмешательств
- потеря для оценки за 2 мес. всего 2-х пациентов из 866 вызывает очень серьезные вопросы

Что можно этому противопоставить?

- Доброе имя
- Качественные исследования

Что можно этому противопоставить?

Surgical prevention of pulmonary embolism.

Savelyev VS
World J Surg. 1
PMID: 723393
Similar articles

Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial.

Kirienko A
Int Angiol. 20
PMID: 26576

Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population.

Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, Avakiants IP, Nikishkov AS, Tatarintsev AM, Kirienko AI.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017 Dec;54(6):752-758. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.08.033. Epub 2017 Oct 12.
PMID: 29031868

Polymorphisms in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians

Shadrina
Zakharova
Immunol Re

HFE p.C282Y gene variant is associated with varicose veins in Russian population.

Sokolova EA
MY, Shonov
Clin Exp Med.

DNA methylation and gene expression profiling reveal MFAP5 as a regulatory driver of extracellular matrix remodeling in varicose vein disease.

Smetanina MA, Kel AE, Sevost'ianova KS, Maiborodin IV, Shevela AI, **Zolotukhin IA**, Stegmaier P, Filipenko ML.
Epigenomics. 2018 Aug;10(8):1103-1119. doi: 10.2217/epi-2018-0001. Epub 2018 Aug 2.

Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis

Lobastov K,
J Vasc Surg Ve

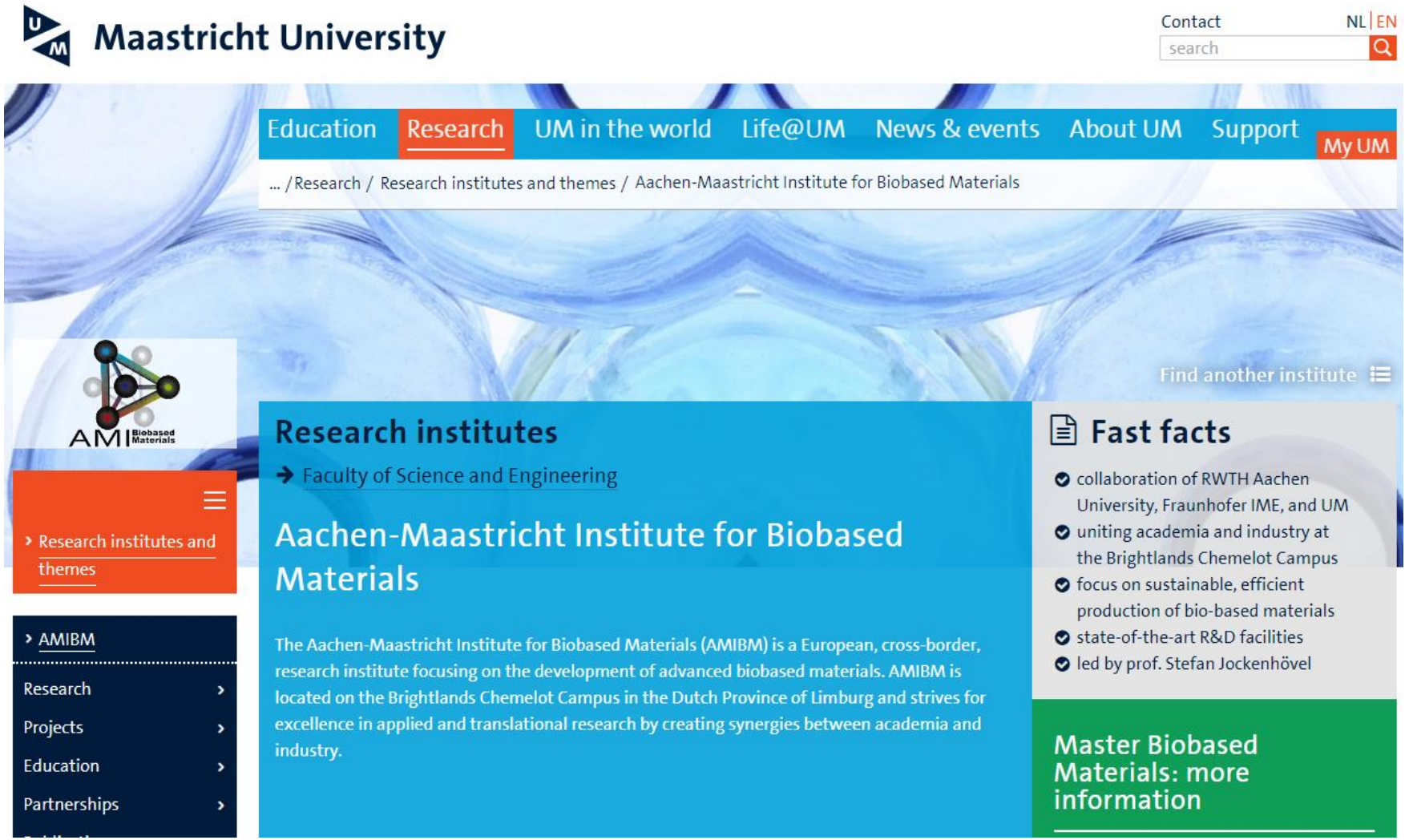
Electrical calf muscle stimulation with Veinoplus device in postoperative venous thromboembolism prevention.

Lobastov K, Barinov V, Laberko L, Obolensky V, Boyarintsev V, Rodoman G.
Int Angiol. 2014 Feb;33(1):42-9.

Что можно этому противопоставить?

- Доброе имя
- Качественные исследования

Достаточно ли этого для того, чтобы заказчики пришли за научным продуктом?


Maastricht University
Contact
NL | EN
search
Education
Research
UM in the world
Life@UM
News & events
About UM
Support
My UM
... / Research / Research institutes and themes / Aachen-Maastricht Institute for Biobased Materials
Find another institute
Research institutes and themes
AMIBM
Research
Projects
Education
Partnerships
Research institutes
Faculty of Science and Engineering
Aachen-Maastricht Institute for Biobased Materials
The Aachen-Maastricht Institute for Biobased Materials (AMIBM) is a European, cross-border, research institute focusing on the development of advanced biobased materials. AMIBM is located on the Brightlands Chemelot Campus in the Dutch Province of Limburg and strives for excellence in applied and translational research by creating synergies between academia and industry.
Fast facts
collaboration of RWTH Aachen University, Fraunhofer IME, and UM
uniting academia and industry at the Brightlands Chemelot Campus
focus on sustainable, efficient production of bio-based materials
state-of-the-art R&D facilities
led by prof. Stefan Jockenhövel
Master Biobased Materials: more information

AMIBM Industry Club

The AMIBM Industry Club is an exclusive network for innovative partnerships in biobased and sustainable materials of which the most important goal is to connect our scientists, PhDs and master students to start-ups, SME's and large enterprises in the biobased economy.

The AMIBM Industry Club will provide its members access to our extensive network in The Netherlands and Germany via the founding fathers: Maastricht University, RWTH Aachen and Fraunhofer IME.

› Research institutes and themes

AMIBM ›
Research ›
Projects ›
Education ›
Partnerships ›
Publications ›
Staff ›
⌄Outreach
Conference ›
› AMIBM Industry Club
Videos ›
Contact ›

Membership highlights

- Collaboration with internationally recognized academics and students
- Annual networking event with AMIBM research staff and partnering companies, and access to a talented pool of potential interns
- Collaborate in dedicated research projects with AMIBM staff and jointly submit proposals to funding agencies
- Annual Innovation Talk to discuss new business opportunities with our professors
- Early access to transferable intellectual property, publications and know-how of AMIBM
- Exclusive membership of the AMIBM Industrial Advisory Board. Members advise and influence all aspects of AMIBM's strategy and its collaborations with industry
- Branding opportunities within AMIBM and postdoctoral fellowships, seminars and conferences
- Free admission to our annual Applied Biobased materials Conference (ABC)

Additional to these membership advantages, you will be introduced to the biobased materials community on the Brightlands Chemelot Campus, with opportunities to meet the next generation of biobased materials scientists.

ХЗВ
перспективы российских исследований

- Доброе имя - есть
- Качественные исследования - есть
- Системы – нет