

Barbara Krevel¹, Breda Barbič-Žagar², Nataša Uranič³

Učinkovitost in varnost enega odmerka Flebavena® (diosmin) po 1.000 mg dnevno pri bolnikih s kronično vensko boleznijo

*The Efficacy and Safety of a Daily 1.000 mg Dose of Flebaven®
(Diosmin) in Patients with Chronic Venous Disease*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikroniziran diosmin, kronična venska bolezen, bolečina v nogah, učinkovitost, varnost

IZHODIŠČA. Kronična venska bolezen je pogosta kronična nenalezljiva bolezen, katere prevalenca po vsem svetu znaša več kot 80 %. Kronična venska bolezen je klinično opredeljena kot sklop simptomov in znakov, ki nastanejo zaradi povečanega tlaka v povrhnjih in/ali globokih venah spodnjih udov. Najpogostejši simptomi in znaki so bolečine v nogah, težke in otekle noge. Zdravila s klinično dokazano učinkovitostjo v zdravljenju kronične venske bolezni so flavonoidi, zlasti mikroniziran diosmin. Cilj kliničnega preskušanja je bil potrditi učinkovitost in varnost Flebavena® 1.000 mg ob jemanju enkrat dnevno pri bolnikih s kronično vensko boleznijo. **METODE.** V klinično preskušanje je bilo vključenih 389 bolnikov s primarno kronično vensko boleznijo in bolečino v nogah. Bolniki so zdravnike raziskovalce obiskali trikrat, na začetku zdravljenja (prvi obisk), po 4 tednih (drugi obisk) in po 12 tednih zdravljenja (tretji obisk). Raziskovalci so ocenjevali učinkovitost zdravljenja, tako da so ocenili simptome na numerični lestvici (bolečina v nogah, občutek težkih nog, jakost otekanja nog), resnost bolezni s kliničnim globalnim kazalnikom o resnosti bolezni ter izboljšanje bolezni s kliničnim globalnim kazalnikom o izboljšanju bolezni. Na začetku in koncu kliničnega preskušanja so bolniki z vprašalnikom SF-20 ocenili kakovost življenja. Za spremljanje varnosti so raziskovalci beležili neželene dogodke na obeh kontrolnih obiskih. **REZULTATI.** Pri 52 % bolnikov po 4 tednih zdravljenja ter 85,4 % bolnikov po 12 tednih zdravljenja se je bolečina v nogah zmanjšala za ≥ 30 % ali pa ocena bolečine na numerični lestvici ni presežala ocene 3. Dodatno so se po 12 tednih statistično značilno zmanjšali jakost bolečine v nogah, občutek težkih nog in jakost otekanja nog. Rezultati so pokazali, da se je statistično značilno zmanjšala tudi jakost bolezni (z izhodiščne vrednosti 3,326 na 2,350 po 12 tednih zdravljenja; $p < 0,001$). Glede na klinični globalni kazalnik o izboljšanju bolezni se je povprečna ocena zmanjšala z 2,262 po 4 tednih na 1,766 po 12 tednih zdravljenja. Kakovost življenja bolnikov se je na koncu zdravljenja izboljšala, največji pozitivni vpliv pa se je pokazal v zmanjšanju stopnje bolečine. Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, saj pri 89 % bolnikov ni bil zabeležen noben neželen učinek, povezan s Flebavenom®. **ZAKLJUČKI.** Klinično preskušanje je potrdilo, da je Flebaven® 1.000 mg ob jemanju enkrat dnevno, učinkovito zdravilo za zdravljenje kronične venske bolezni in da ga bolniki dobro prenašajo.

¹ Barbara Krevel, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; barbara.krevel@kclj.si

² Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

³ Nataša Uranič, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: micronized diosmin, chronic venous disease, leg pain, efficacy, safety

BACKGROUND. Chronic venous disease is a common chronic non-contagious disease with a global prevalence of more than 80%. The disease is clinically defined as a set of symptoms and signs caused by the increased blood pressure in superficial and/or deep veins of the lower limbs. The most common symptoms and signs include leg pain, sensation of heavy legs, and leg swelling. Flavonoids, in particular micronized diosmin, are medicines with clinically demonstrated efficacy in the treatment of chronic venous disease. The goal of the clinical trial for the medicinal product Flebaven® was to confirm the efficacy and safety of one dose of Flebaven® 1.000 mg per day in patients with chronic venous disease. **METHODS.** The clinical trial included 389 patients with primary chronic venous disease and leg pain. The patients were scheduled for three visits with the doctor-investigators: at the start of treatment (Visit 1), at week 4 of treatment (Visit 2), and at week 12 of treatment (Visit 3). The investigators assessed the efficacy of treatment by evaluating the symptoms (leg pain, feeling of heavy legs, intensity of leg swelling) using the numerical scale, the severity of the disease based on the Clinical Global Impression Scale – Severity, and the improvement of the disease based on the Clinical Global Impression Scale – Improvement. At the start and at the end of the clinical trial, the patients assessed the quality of life using the SF-20 questionnaire. To monitor the safety of the medicinal product, the investigators recorded adverse events at both control visits. **RESULTS.** Leg pain was either reduced by $\geq 30\%$ or the Numeric Rating Scale score was not higher than 3 in 52% of patients at 4 weeks of treatment and in 85.4% of patients at 12 weeks of treatment. In addition, statistically significant reductions in leg pain intensity, feeling of heavy legs and leg swelling were observed at 12 weeks of treatment. The results have also shown statistically significant reduction in the severity of the disease (from the initial value of 3.326 to 2.350 at week 12 of treatment; $p < 0.001$). The mean Clinical Global Impression Scale – Improvement score decreased from 2.262 after 4 weeks of treatment to 1.766 after 12 weeks of treatment. The patients' quality of life improved at the end of treatment, with the highest positive effect observed in the reduction of pain intensity. The patients tolerated the treatment with Flebaven® well and 89% of them were without adverse effects related to the treatment with Flebaven®. **CONCLUSIONS.** The results of the clinical trial have demonstrated that one dose of Flebaven® 1.000 mg per day is an effective medicine for the treatment of chronic venous disease and is well tolerated in patients.

IZHODIŠČA

Kronična venska bolezen (KVB) zajema vse stopnje bolezni od telangiektazij, varic in otekanja do kožnih sprememb z razjedo, medtem ko izraz kronično vensko popuščaenje (KVP) vključuje napredovale faze s stalnim otekanjem in kožnimi spremembami z razjedo. KVB je klinično opredeljena kot sklop simptomov in znakov, ki nastanejo zaradi povečanega tlaka v povrhnjih in/ali globokih venah spodnjih udov. Simptomi KVB so lahko težke noge, tope bolečine, srbenje, utrujenost nog, krči ponoči in nemirne noge. Znaki KVB so lahko metličaste vene, mrežaste vene ali krčne žile (varice), oteklina in kožne spremembe, kot so temnejša obarvanost (hiperpigmentacija), lipodermatoskleroza, hipostatični dermatitis in venska razjeda (1, 2). KVB je napredujoča bolezen. Če se ne zdravi pravočasno, lahko napreduje v hujšo obliko bolezni (3).

Razvitih je več sistemov za razvrstitev KVB. Najnatančnejša opredelitev KVB je razvrstitev CEAP, ki vključuje klinični (angl. *clinical*, C), etiološki (E), anatomski (A) in patofiziološki (P) vidik bolezni (1, 4). Klinični del razvrstitve temelji na kliničnih znakih KVB in zajema sedem razredov (tabela 1). Če so prisotni simptomi bolezni, se za črko C doda še črka s, če pa je bolezen asimptomatska, se črki C doda a. Etiologija bolezni je lahko prirojena (angl. *congenital*) – Ec,

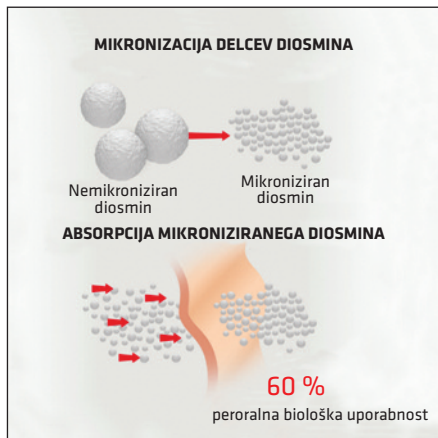
primarna – Ep ali sekundarna – Es. Anatomska razvrstitev se nanaša na mesto bolezenskega procesa; prizadetost povrhnjih, globokih ali prebodnih ven. Patofiziološki vidik razvrstitve obsega: povratni tok (refluks) – Pr, zaporo (obstrukcijo) – Po, ali oboje (Pro).

KVB je izredno pogosta kronična nena-lezljiva bolezen, saj prevalenca po vsem svetu znaša več kot 80%. Več kot 60% bolnikov ima KVB stopnje C1–C6 po CEAP, okrog 20% pa je tistih, ki imajo začetno stopnjo KVB opredeljeno kot C0 po CEAP (5). Zdravila s klinično dokazano učinkovitostjo v zdravljenju KVB so flavonoidi, zlasti mikroniziran diosmin (6). Zdravilno učinkovino mikroniziran diosmin vsebuje tudi zdravilo Flebaven® (7). S postopkom mikronizacije je zmanjšana velikost delcev diosmina, ki ne presega 10 µm, kar pripomore k večji absorpciji učinkovine v prebavilih in posledično višji biološki uporabnosti ter klinični učinkovitosti (slika 1) (8, 9). Peroralna biološka uporabnost mikronizirane-ga diosmina je približno 60% (7).

Mikroniziran diosmin je indiciran pri odraslih za zdravljenje znakov in simptomov KVB, kot so bolečine, občutek težkih nog, utrujene noge, nemirne noge, nočni krči, edemi in trofične spremembe, ter tudi zdravljenje simptomov, povezanih z akutno hemoroidalno boleznijo (7).

Tabela 1. Razvrstitev CEAP, ki upošteva klinični, etiološki, anatomski in patofiziološki vidik bolezni. CEAP – klinični, etiološki, anatomski, patofiziološki (angl. *clinical, etiologic, anatomic, pathophysiologic*).

Razred	Značilne spremembe
C0	ni vidnih ali tipnih znakov venske bolezni
C1	telangiektazije ali retikularne vene
C2	krčne žile (varice)
C3	oteklina
C4a	akutne kožne spremembe (hiperpigmentacije, dermatitis)
C4b	kronične kožne spremembe (bela atrofija, lipodermatoskleroza)
C5	kožne spremembe, opisane pri razredu štiri, in zacelejena venska razjeda
C6	zgoraj omenjene kožne spremembe in aktivna venska razjeda



Slika 1. Shematski prikaz absorpcije mikroniziranega diosmina v črevesju.

Mikroniziran diosmin povečuje tonus ven in tako zmanjšuje kapacitivnost, distenzijo ven in zastajanje krvi. Skrajšan čas praznjenja ven pokaže venska okluzivna živorebna pletizmografija. Deluje tudi na mikrocirkulacijo, ker zmanjšuje prepustnost kapilar in povečuje njihovo odpornost. Ker vpliva na sintezo prostaglandinov, ima tudi protivnetno delovanje. Končni učinek je zmanjšanje venske hipertenzije pri bolnikih z boleznijo ven (7).

Učinkovitost mikroniziranega diosmina je bila preskušena že v nekaterih kliničnih raziskavah. Ziaja in sodelavci so dokazali učinkovitost zdravila pri bolnikih s KVB. V odprto neprimerjalno klinično preskušanje so vključili 6.569 bolnikov, ki jih je spremljalo 330 zdravnikov v primarnem zdravstvu. Izkazalo se je, da mikroniziran diosmin učinkovito zmanjšuje simptome KVB, saj so se pri bolnikih statistično značilno zmanjšali bolečine v nogah, občutek težkih in nemirnih nog, krči v nogah in občutek otekanja. Mikroniziran diosmin je zmanjšal tudi obseg noge v predelu gležnja in meč (10).

Cilj kliničnega preskušanja je bil potrditi učinkovitost in varnost Flebavena® 1.000 mg ob jemanju enkrat dnevno pri bolnikih s KVB.

METODE

Prospektivno, odprto, multicentrično intervencijsko klinično preskušanje je potekalo v Sloveniji od junija 2018 do julija 2019. Vključeni so bili bolniki z diagnozo primarne KVB, stari 20–70 let, pri katerih je bila povprečna jakost bolečine v nogah štiri ali več na numerični lestvici (NL), kar je ustrezalo zmerni oz. močni bolečini, ter so bili po CEAP na najbolj prizadeti nogi razvrščeni v klinični razred C0s–C4s. Bolniki v klinično preskušanje niso bili vključeni, če so bili preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, če so bili po CEAP na bolj prizadeti nogi razvrščeni v klinični razred C5s–C6s, če so se sočasno nefarmakološko zdravili (skleroterapija, kirurško zdravljenje varikoznih ven, angioplastika, endovaskularna naprava) oz. so se nefarmakološko zdravili do treh mesecev pred vključitvijo. Prav tako niso bili vključeni bolniki z limfedemom spodnjih okončin, ledvično odpovedjo ali dekompenziranim srčnim popuščanjem, jetrno odpovedjo, anamnezo odstranitve dela gastrointestinalne poti, nezadostne prehrane, malabsorpcije, aktivne venske tromboze in s pomembno kronično globoko vensko zaporo, ki bi lahko vodila do venske klavdikacije in pomembnega kompresijskega zdravljenja, s hudo vnetno boleznijo ali drugim vzrokom bolečine v spodnjih okončinah. Iz preskušanja so bili izzeti tudi bolniki, ki so se sočasno zdravili s protivnetnimi zdravili (razen z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskem odmerku manj kot 350 mg dnevno), sistemskimi kortikosteroidi, imunosupresivnimi zdravili in venoaktivnimi zdravili, bolniki, ki so se sočasno zdravili z opiaty, uvedenimi ali spremenjenimi v mesecu pred vključitvijo, ter nosečnice, doječe matere ali ženske, ki so nedavno rodile (šest mesecev ali manj pred vključitvijo).

Bolnikom, ki so podpisali Izjavo o zavestni in svobodni privolitvi v sodelovanje v kliničnem preskušanju in so ustrezali vključitvenim pogojem, je bilo dodeljeno

12-tedensko zdravljenje s Flebavenom®. Bolniki so vzeli eno tableto zdravila Flebaven® 1.000 mg dnevno, med obrokom, kadar koli v dnevu, vendar vedno ob istem času (\pm 3 ure).

Bolniki so zdravnike raziskovalce obiskali trikrat, na začetku zdravljenja (prvi obisk) in na dveh kontrolnih obiskih, po 4 tednih zdravljenja (drugi obisk) in po 12 tednih zdravljenja (tretji obisk). Na prvem obisku so zdravniki preverili izpolnjevanje vključitvenih in izključitvenih meril, in sicer z jemanjem splošne zdravstvene anamneze, ocene jakosti bolečine v nogah na NL (tabela 2) in kliničnega razreda po CEAP (tabela 1).

Na kontrolnih obiskih so raziskovalci ocenjevali učinkovitost zdravljenja tako, da so ocenili simptome KVB (bolečina v nogah, občutek težkih nog, jakost otekanja nog) na NL, resnost boleznih na lestvici 1–7 (1 – ni

bolan, 7 – zelo hudo bolan) s kliničnim globalnim kazalnikom o resnosti boleznih (angl. *Clinical Global Impression – Severity scale*, CGI-S) ter izboljšanje boleznih na lestvici 1–7 (1 – izrazito izboljšanje, 7 – izrazito poslabšanje boleznih) s kliničnim globalnim kazalnikom o izboljšanju boleznih (angl. *Clinical Global Impression – Improvement scale*, CGI-I). Na začetku in koncu kliničnega preskušanja so bolniki z vprašalnikom SF-20 (vprašalnik o z zdravjem povezani kakovosti življenja z 20 postavkami iz kliničnega preskušanja ustanove RAND (Research and Development) o izidih zdravljenja) ocenili kakovost življenja.

Za oceno varnostnega profila so neželeno učinke zdravila (NUZ) spremljali ves čas kliničnega preskušanja, na drugem in tretjem obisku pa je bila varnost preskušane zdravila (PZ) ocenjena tudi na podlagi podatkov, pridobljenih v pogovoru z bolnikom.

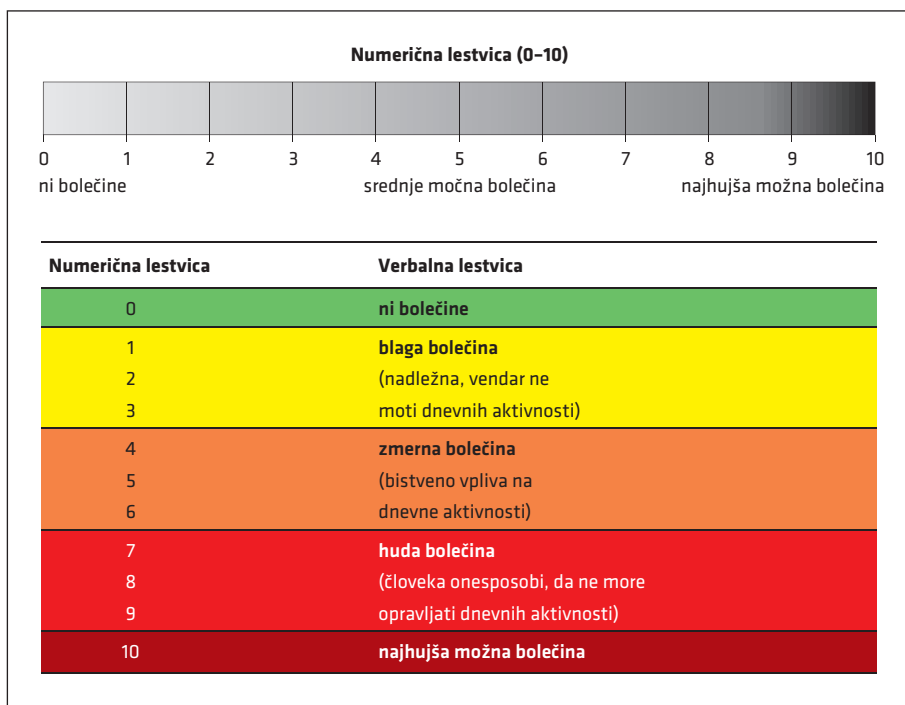


Tabela 2. Prikaz numerične lestvice za oceno enega izmed simptomov kronične venske boleznih – bolečine v nogah.

Ocenjeni in analizirani opazovani varnostni dogodki so bili skupna pogostost NUZ ter pogostost NUZ glede na njihovo vrsto in število ali odstotek bolnikov, ki zaradi NUZ niso končali zdravljenja. Vse neželene dogodke so razvrstili glede na povezanost z zdravilom, jakost, resnost, čas do začetka pojava, pogostost, potrebo po zdravljenju in pričakovanost.

Primarni cilj kliničnega preskušanja je bil določiti delež bolnikov, pri katerih se je bolečina v nogah zmanjšala za $\geq 30\%$ (ocenjeno na NL – tabela 2), ali odstotek bolnikov, pri katerih ocena bolečine na NL ni presežala ocene 3 (časovni okvir: izhodišče, po 4 tednih, po 12 tednih).

Sekundarni cilji kliničnega preskušanja so bili razlika v jakosti bolečine v nogah, v občutku težkih nog ter otekanja nog (ocenjeno na NL) od začetka do konca kliničnega preskušanja (časovni okvir: izhodišče, po 4 tednih, po 12 tednih), razlika v kakovosti življenja (ocenjeno s SF-20) od začetka do konca kliničnega preskušanja (časovni okvir: izhodišče, po 12 tednih), razlika v jakosti bolezni (ocenjeno s CGI-S) od začetka do konca kliničnega preskušanja (časovni okvir: izhodišče, po 4 tednih, po 12 tednih) ter

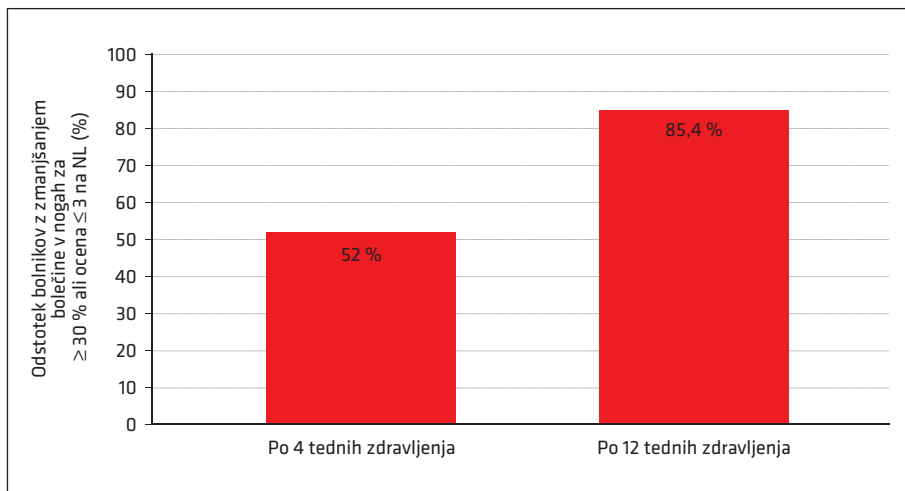
razlika v izboljšanju bolezni (ocenjeno s CGI-I) od začetka do konca kliničnega preskušanja (časovni okvir: po 4 tednih, po 12 tednih). V podskupini 25 bolnikov z vidnimi znaki KVB (krčne žile, oteklina) so raziskovalci fotografsko dokumentirali spremembe na začetku kliničnega preskušanja in po 12 tednih zdravljenja.

REZULTATI

V klinično preskušanje je bilo vključenih 389 bolnikov, 72 moških (18,5%) in 317 žensk (81,5%). Povprečna starost bolnikov je bila 56,3 leta (prvi kvartil 50; tretji kvartil 65). Glede na klasifikacijo CEAP sta bila najpogosteje zastopana razreda C2s (36%) in C3s (30,8%). Po zahtevah načrta preskušanja je to zajemalo CEAP-razrede C0s–C4s. Predhodno zdravljenje KVB je prejelo 8,2% bolnikov.

Učinkovitost

Delež bolnikov, ki so izpolnili osnovni cilj (delež bolnikov, pri katerih se je bolečina v nogah zmanjšala za $\geq 30\%$ ali bolečina ni presežala ocene 3 na NL) po 4 tednih zdravljenja glede na izhodišče, je znašal 52%, po 12 tednih zdravljenja glede na izhodišče pa 85,4% (slika 2).

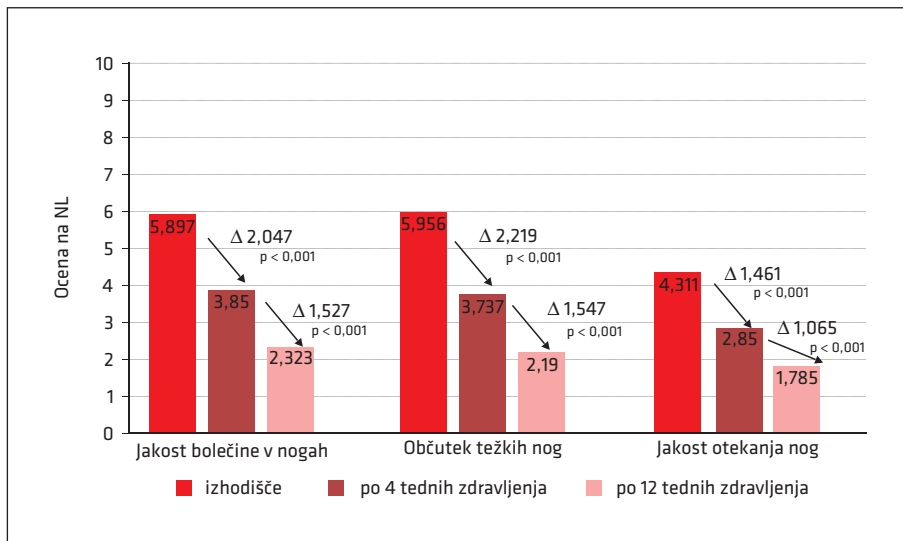


Slika 2. Delež bolnikov z doseženim primarnim ciljem po 4 in 12 tednih zdravljenja glede na izhodišče. NL – numerična lestvica.

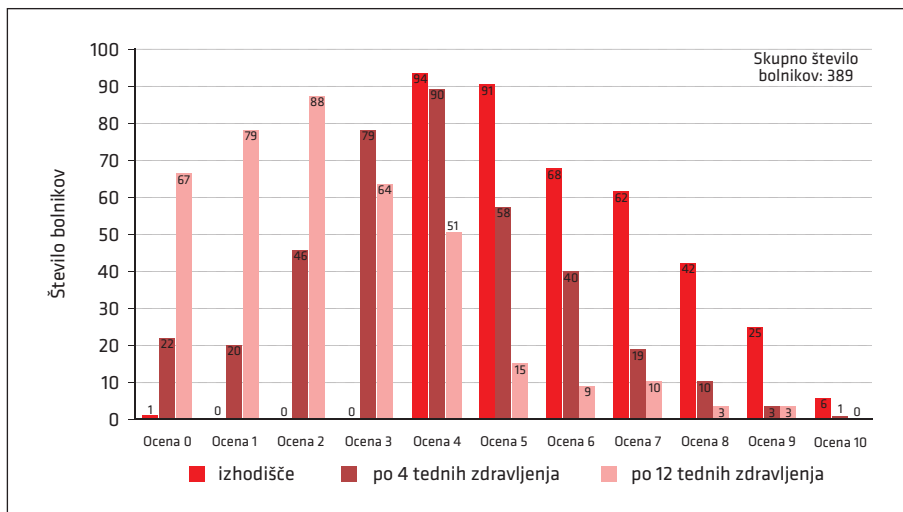
Jakost bolečine v nogah, občutek težkih nog in otekanje nog (ocenjeno na NL) so se statistično značilno zmanjšali po 4 in 12 tednih zdravljenja ($p < 0,001$), kar je prikazano na sliki 3.

Jakost bolečine v nogah je bila na začetku ocenjena na 5,897. Po 4 tednih zdrav-

ljenja je bila ocena jakosti bolečine v nogah 3,850, po 12 tednih zdravljenja pa 2,323. Po 4 tednih zdravljenja je bilo brez bolečin ali z blago bolečino (ocene 0–3 na NL) v nogah 167 (42,9 %) bolnikov, po 12 tednih zdravljenja pa 298 (76,4 %) bolnikov (slika 4).



Slika 3. Zmanjšanje ocene jakosti simptomov (bolečina v nogah, občutek težkih nog ter otekanje nog) kronične venske bolezni. NL – numerična lestvica.



Slika 4. Število bolnikov z različnimi ocenami jakosti bolečine po posameznih obiskih.

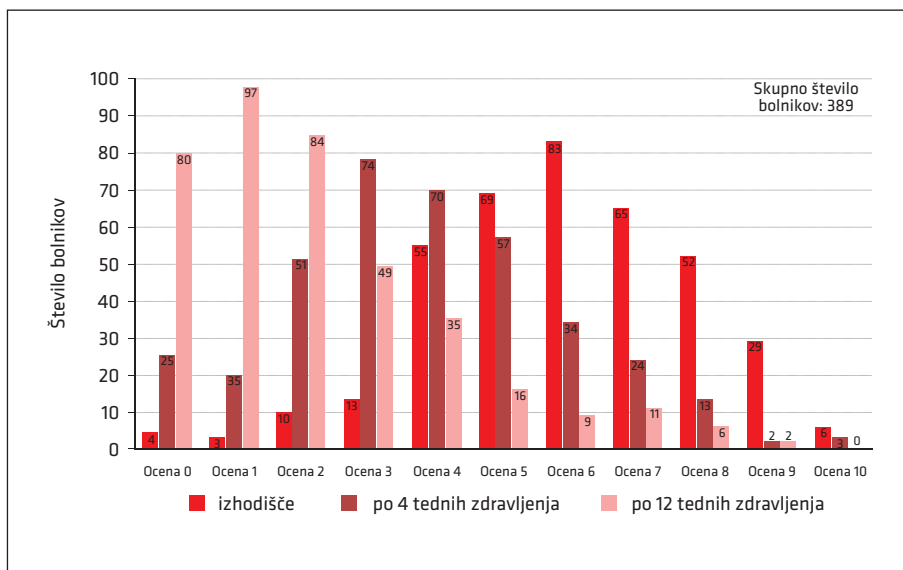
Občutek težkih nog je bil na prvem obisku ocenjen na 5,956. Po 4 tednih zdravljenja je bila ocena občutka težkih nog 3,737 in po 12 tednih zdravljenja 2,190. Porazdelitev ocen po NL (0–10) pokaže, da se je po 4 in 12 tednih zdravljenja v primerjavi z izhodiščem povečal delež ocen 0–3 (te označujejo blag občutek težkih nog) in zmanjšal delež ocen, večjih od 4, kar pomeni, da se je znižal delež bolnikov z zmernim ali hudim občutkom težkih nog. Po 4 tednih zdravljenja je bilo brez občutka težkih nog ali z blagim občutkom težkih nog (ocene 1–3 na NL) 185 (47,5 %) bolnikov, po 12 tednih zdravljenja pa 310 (79,6 %) bolnikov (slika 5).

Jakost otekanja nog je bila na prvem obisku ocenjena na 4,311. Po 4 tednih zdravljenja je bila ocena 2,850 in po 12 tednih zdravljenja 1,785. Po 4 tednih zdravljenja je bilo brez otekanja nog ali z blago oteklinono nog (ocena 1–3 na NL) 260 (67 %) bolnikov, po 12 tednih zdravljenja pa 326 (84 %) bolnikov (slika 6).

Na začetku in koncu kliničnega preskušanja so bolniki z vprašalnikom SF-20 oce-

nili tudi kakovost življenja. Pri vseh kazalnikih kakovosti življenja (fizično delovanje, sposobnost opravljanja dela, družbeno delovanje, duševno zdravje, sedanje doje-manje zdravja, bolečina) je prišlo po 12 tednih zdravljenja do statistično značilnega izboljšanja v primerjavi z izhodiščem ($p < 0,001$). Ocene šestih kazalnikov so v intervalu 0–100 %, pri čemer je 100 % najboljša možna, 0 % pa najslabša možna ocena (slika 7).

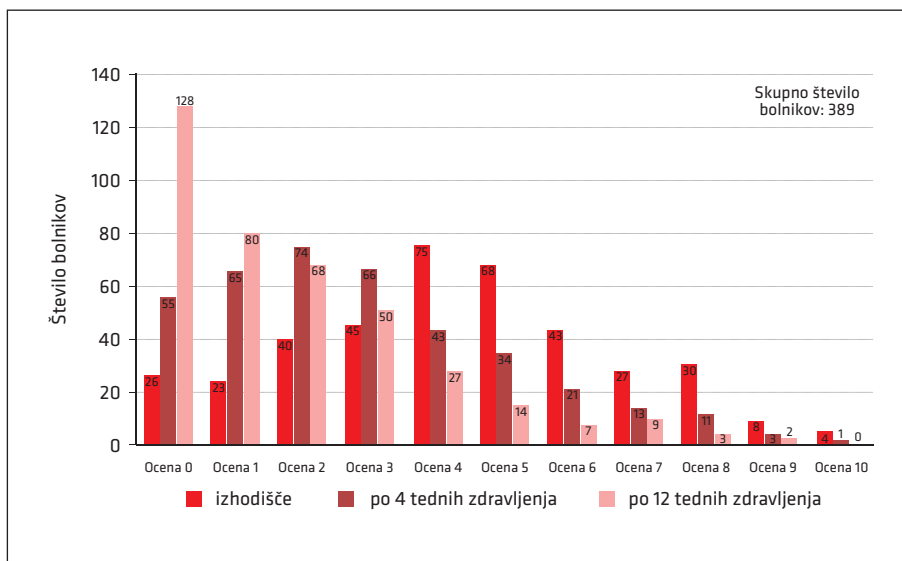
Zdravljenje s Flebavenom® je imelo največji pozitivni vpliv v zmanjšanju stopnje bolečine. Ocena se je povečala za 21,4 odstotnih točk (interval zaupanja = 19,1–23,7; $p < 0,001$), s 45,7 % (interval zaupanja = 43,6–47,7 %) na 67,1 % (interval zaupanja = 64,9–69,2 %). Višja ocena namreč pomeni, da so bolniki občutili manjšo bolečino oz. da je bolečina manj vplivala na kakovost življenja. Skupno se je kakovost življenja po 12 tednih zdravljenja v primerjavi z izhodiščem povečala za 11,8 odstotnih točk (interval zaupanja = 10,3–13,2; $p < 0,001$), s 60,7 % (interval zaupanja = 58,8–62,6 %) na 73 % (interval zaupanja = 71,2–74,8 %).



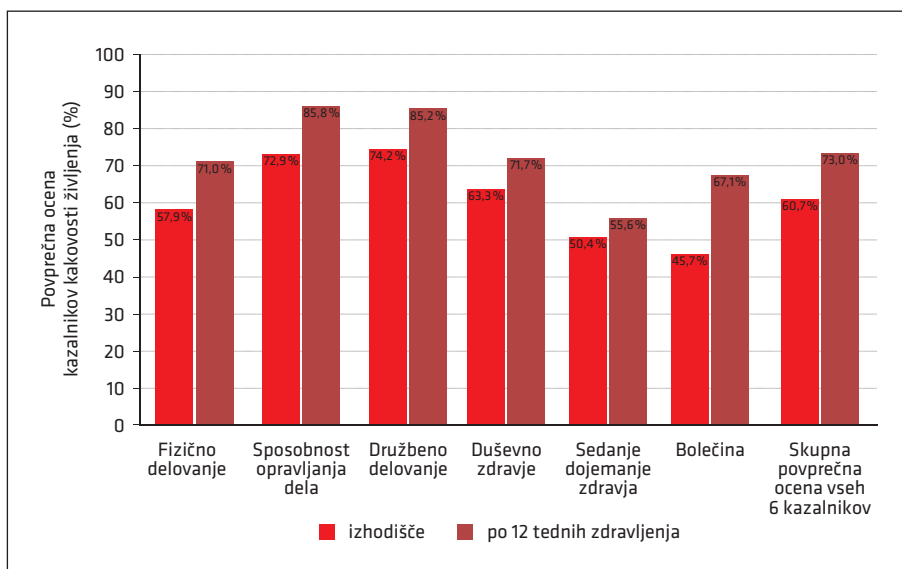
Slika 5. Število bolnikov z različnimi ocenami občutka težkih nog po posameznih obiskih.

Raziskovalci so spremljali tudi razliko v jakosti boleznih (ocenjeno s CGI-S) od začetka do konca kliničnega preskušanja. Jakost boleznih se je statistično značilno zmanjšala tako po 4 kot tudi po 12 tednih

zdravljenja v primerjavi z izhodiščem ($p < 0,001$). Jakost boleznih se je iz izhodiščne vrednosti 3,326 po 4 tednih zdravljenja zmanjšala na 2,784 in po 12 tednih zdravljenja na 2,350.



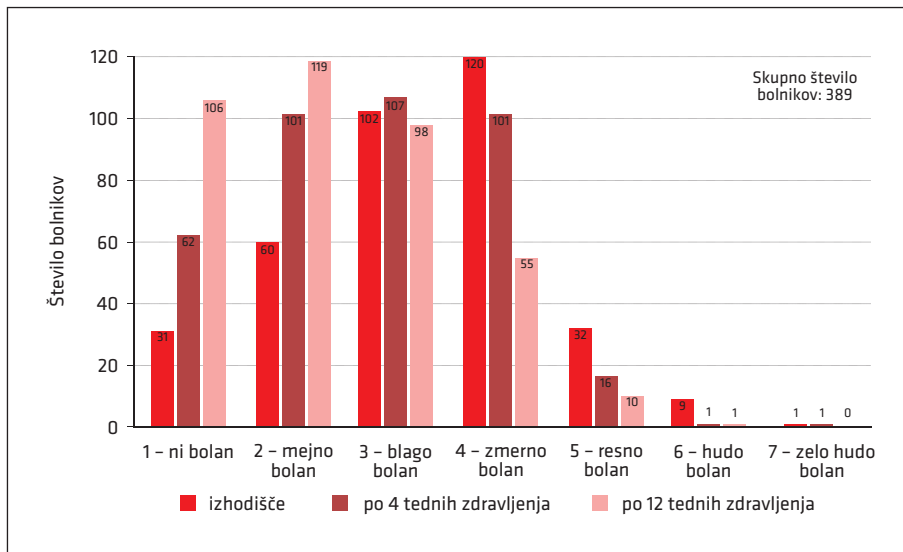
Slika 6. Število bolnikov z različnimi ocenami jakosti otekanja nog po posameznih obiskih.



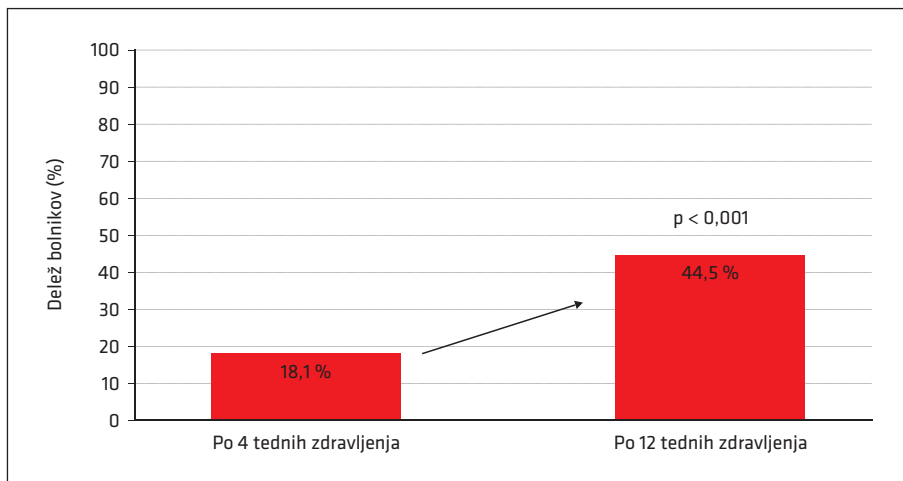
Slika 7. Prikaz povprečne ocene kazalnikov kakovosti življenja na izhodišču in po 12 tednih zdravljenja.

Razlika med oceno jakosti bolezni med zdravljenjem na podlagi CGI-S po 12 tednih, v primerjavi z izhodiščno oceno, je najbolj izrazita pri odgovoru »ni bolan«. Delež pri tem odgovoru se je povečal z 8 % (31 bolnikov) na izhodišču na 27,1 % (106 bolnikov) po 12 tednih zdravljenja (slika 8). Razlika je statistično značilna ($p < 0,001$).

Raziskovalci so ocenjevali tudi razliko v izboljšanju bolezni (ocenjeno s CGI-I) po 4 tednih in po 12 tednih. Povprečna ocena po CGI-I se je statistično značilno zmanjšala med 4. in 12. tednom zdravljenja ($p < 0,001$). Nižja povprečna ocena pomeni večje izboljšanje bolezni. Povprečna ocena po CGI-I se je po 4 tednih zdravljenja z 2,262 zmanjšala



Slika 8. Porazdelitev ocen jakosti. CGI-S – klinični globalni kazalnik o resnosti bolezni (angl. *Clinical Global Impression – Severity scale*).



Slika 9. Delež bolnikov z odgovorom »izrazito izboljšanje bolezni« med zdravljenjem.

na 1,766 po 12 tednih zdravljenja. Izrazita razlika med oceno spremembe bolnikovega stanja med zdravljenjem po 12 tednih, v primerjavi z oceno po 4 tednih, je predvsem pri povečanju odgovora »izrazito izboljšanje bolezní«, ki se je povečal z 18,1 % na 44,5 % vseh navedb (slika 9). Razlika je statistično značilna ($p < 0,001$).

Varnost

Varnost zdravljenja so ocenjevali pri vseh 389 bolnikih. Bolniki so Flebaven® dobro prenašali, saj pri 346 (89 %) bolnikih ni bil zabeležen noben NUZ, značilno povezan z zdravljenjem s PZ. Neželeni dogodki so bili zabeleženi pri 44 (11,3 %) bolnikih, pri enem je bil zabeležen neželeni dogodek, ki ni bil povezan z zdravljenjem s PZ, 43 (11 %) bolnikov je imelo 71 NUZ. 54 NUZ je bilo zabeleženih na drugem obisku po 4 tednih zdravljenja. Večinoma so bili blagi (61,1 %) in so minili do tretjega obiska. Po 12 tednih zdravljenja je bilo zabeleženih le še 23 NUZ. Bolniki so navajali predvsem gastrointestinalne težave, redkeje pa kožne spremembe, nevrološke (glavobol, nespečnost, občutek nemirnih nog) in splošne simptome (slabo počutje).

RAZPRAVA

KVB je pogosta kronična nenalezljiva bolezen, katere najpogostejši simptomi in znaki so bolečine v nogah, težke in otekle noge. Klinično preskušanje je potrdilo, da je Flebaven® 1.000 mg, ob jemanju enkrat dnevno, učinkovito zdravilo za zdravljenje KVB, saj so se simptomi in znaki bolezní (bolečina v nogah, občutek težkih nog in otekanje nog) statistično značilno zmanjšali tako po 4 kot tudi po 12 tednih zdravljenja. Glede na to, da je bil učinek zdravljenja na zmanjšanje bolečine in otekline nog ter občutka težkih nog po 12 tednih zdravljenja pomembno večji kot po 4 tednih, je zdravljenje smiselno ustrezno podaljšati, pred-

vsem pri bolnikih z izrazitejšimi simptomi in znaki KVB. Na koncu zdravljenja so bolniki ocenili tudi, da se je njihova kakovost življenja bistveno izboljšala, največji pozitivni vpliv pa se je pokazal v zmanjšanju stopnje bolečine. Raziskovalci so potrdili tudi statistično značilno izboljšanje bolezní po 4 in 12 tednih zdravljenja v primerjavi z izhodiščem.

Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, saj pri 89 % bolnikov ni bil zabeležen noben NUZ, povezan s Flebavenom®. Podobno pojavnost NUZ, med katerimi so bolniki najpogosteje navajali gastrointestinalne in nevrološke težave (npr. glavoboli, vrtoglavica, utrujenost, nespečnost), so ugotavljali tudi v drugih raziskavah (11).

Izsledki ocene učinkovitosti zdravljenja z mikroniziranim diosminom so skladni z ugotovitvami dosedanjih raziskav o njegovih pozitivnih učinkih na simptome in znake KVB. Zadnja Cochranova metaanaliza o učinkovitosti flebotonikov iz leta 2016 je nakazala njihov ugoden vpliv na zmanjšanje oteklín, pojavljanje krčev ter občutek nemirnih nog in mravljinčenja (12). Najnovejša priporočila za obravnavo KVB spodnjih okončin iz leta 2018 pa izpostavljajo pomen zdravljenja simptomatskih bolnikov z venoaktivnimi zdravili, ki je lahko samostojno ali v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja, predvsem kompresijskim zdravljenjem, pri bolj napredovalih stopnjah venske bolezní pa tudi z invazivnimi metodami zdravljenja (3).

ZAKLJUČEK

Klinično preskušanje je prvo tovrstno preskušanje v slovenskem prostoru, ki omogoča vpogled v učinkovitost zdravljenja te izjemno razširjene bolezní z zdravilom Flebaven®. S kliničnim preskušanjem smo potrdili učinkovitost in varnost Flebavena® 1.000 mg ob jemanju enkrat dnevno pri bolnikih s KVB.

LITERATURA

1. Kecalj Leskovec N, Kozak M, Slana A, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje kronične venske bolezni. *Zdrav Vestn.* 2017; 86: 345–61.
2. Ramelet AA, Perrin M, Kern P, et al. *Phlebology*. 5th ed. Paris: Elsevier; 2008.
3. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018; 37 (3): 181–254.
4. Porter JM, Moneta G, International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease. *J Vasc Surg.* 1995; 21 (4): 635–45.
5. Rabe E, Gueix JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: Results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31 (2): 105–15.
6. Šikovec A, Planinšek-Ručigaj T, Košiček M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kroničnega venskega popuščanja. *Zdrav Vestn.* 2005; 74: 193–202.
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Flebaven® [internet]. KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto; 2019 [citirano 2020 Feb 15]. Dosegljivo na: <https://www.krka.biz/sl/zdravila-in-izdelki/izdelki-brez-recepta/flebaven-1000-mg-filmsko-oblozene-tablete/12814/>
8. Kumar S, Singh P. Various techniques for solubility enhancement: An overview. *The Pharma Innovation Journal* 2016; 5 (1): 23–8.
9. Chaumeil JC. Micronization: A method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1998; 20 (3): 211–5.
10. Ziaja D, Chudek J, Maruszynski M, et al. Effectiveness of using micronised diosmin in the treatment of chronic venous insufficiency in the Polish population. *Chirurgia Polska.* 2012; 14 (1): 14–23.
11. Meyer O. Safety of use of daflon 500 mg confirmed by acquired experience and new research. *Phlebology.* 1992; 7 Suppl 2: 64–8.
12. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD003229.

Prispelo 14. 2. 2020