

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Ростовского государственного
Медицинского Университета

профессор Коган М.И.

«21» марта 2008 г.

ОТЧЕТ О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

по протоколу

Открытое, рандомизированное, сравнительное исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Стелланин[®] мазь для наружного применения 3%

Исследуемый препарат:	Стелланин [®]
Химическое название:	1,3-диэтилбензимидазолия трийодид
Лекарственная форма:	мазь для наружного применения 3%
Фаза исследования:	II-III фаза.
Спонсор исследования:	ООО «Фармпрепарат» (Россия)
Протокол исследования:	версия 1.0 от 25.12.2006 г.
Версия отчета:	1.0 от 21 марта 2008.

Ростов на Дону

2008г

ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе клиники хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета

(344322 Ростов на Дону пер. Нахичеванский 29).

Главный исследователь:

доктор медицинских наук,
профессор Кательницкий И.И.

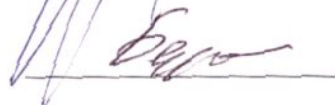


Со-исследователь:

Трандофилов А.М.



Берберьян С.Т.



О Г Л А В Л Е Н И Е

ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	2
ОБОСНОВАНИЕ	4
ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТЕ	5
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ	6
Цель исследования	6
Задачи исследования	6
Дизайн исследования	7
Критерии включения	7
Критерии исключения	7
Общий план проведения исследования	9
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	11
Число и характеристика участников исследования	11
Оценка эффективности	14
Оценка безопасности препарата	22
ВЫВОДЫ	266
РЕКОМЕНДАЦИИ	26
ЛИТЕРАТУРА	27
ПРИЛОЖЕНИЯ	28

ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Лечение больных с венозно-трофическими язвами нижних конечностей все еще остается актуальной и не до конца решенной проблемой современной хирургии. По литературным данным ими страдают от 1 до 2% взрослого населения, а в 76-96% случаев причиной их является венозная патология. Трофическая язва поражает до 2-х% трудоспособного населения индустриально-развитых стран. У лиц пожилого возраста эта цифра достигает 5-6%. Пациенты с трофическими язвами различного генеза является порой пожизненными посетителями поликлиник и хирургических отделений, составляя не менее 10% от числа всех больных стационаров. Длительная годами трофическая язва, делает ее носителя нетрудоспособным и значительно снижает качество жизни больного.

Парадоксальность ситуации заключается в том, что, несмотря на значительный прогресс диагностики и лечения заболеваний, осложнением которых является трофическая язва частота их возникновения остается постоянной на протяжении последних 30 лет.

Широко освещены результаты применения современных методик воздействия на язвенную поверхность с целью ускорения ее заживления, но они не достаточно эффективны.

В комплексном лечении венозно-трофических язв нижних конечностей одно из ведущих мест занимает их хирургическая обработка с последующим ранним оперативным закрытием. Однако, по тем или иным причинам, во многих случаях проводится только консервативное лечение под лекарственными повязками. Этот путь выгоден экономически, подкупает своей доступностью и простотой. На сегодняшний день он остается основным в практической хирургии, хотя не лишен недостатков

Прежде всего, это обусловлено тем, что огромное количество штаммов патогенных и условно патогенных возбудителей обладают генетической и множественной резистентностью к неблагоприятным факторам обитания: антибиотикам, сульфаниламидам, фуранам и другим противомикробным препаратам, к иммуноглобулинам, бактериофагам, химическим средствам стерилизации и дезинфекции. В свою очередь это сказывается на сроках регенерации кожных покровов в области язвенного дефекта.

В идеале нужны препараты, к которым на генетическом уровне устойчивость вообще развиваться не может. Для этого лекарства должны поражать те мишени микроорганизмов, которые лимитируют жизнь и являются не биохимическими процессами, а структурами организма (жгутики, реснички, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, митохондрии, лизосомы и др.). Поиск новых препаратов, обладающих такой активностью идет непрерывно. Исследования российских и зарубежных ученых свидетельствуют об эффективности препаратов активного йода в лечении бактериальных инфекций. Кроме того, крайне необходимы лекарственные средства, препятствующие развитию воспалительного процесса и способствующие скорейшему заживлению язвенных дефектов. Этим требованиям, которым должны отвечать современные препараты, предназначенные для лечения трофических язв, соответствует оригинальная отечественная разработка – препарат Стелланин[®] мазь 3% (ООО «Фармпрепарат», г. Азов, Россия), сочетающий в своем действии как противовоспалительные и регенерационные, так и антибактериальные свойства.

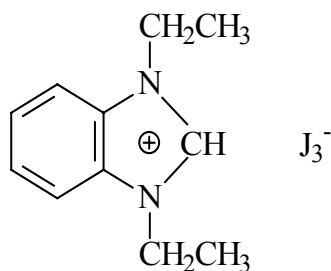
ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТЕ.

Торговое название: Стелланин® мазь для наружного применения 3%.

Фармакотерапевтическая группа: регенерации тканей стимулятор.

Код АТХ: D08AC.

Структурная формула:



Химическое название: 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид.

Лекарственная форма: мазь для наружного применения 3%.

Состав.

Основное вещество: 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид – 3 г/100 г.

Вспомогательные вещества: поливинилпирролидон медицинский низкомолекулярный – 1,5 г/100 г, димексид – 4,5 г/100 г, глицерин – 5,0 г/100 г, вазелин – 86,0 г/100 г.

Описание: Мазь темно-бурого цвета со слабым характерным запахом димексид.

Фармакологические свойства.

Препарат сочетает в своем действии антибактериальные, противовоспалительные и регенерационные свойства. Стелланин® мазь 3% обладает широким спектром противомикробной активности в отношении бактерий, независимо от строения бактериальной клетки. Проведенные к настоящему времени исследования показали, что к препарату чувствительны: *S. aureus*, *E. coli*, *Cl. difficile*, *Ps. aeruginosa*, *C. albicans*, *Bac. subtilis*, *Bac. cereus*, *C. albicans* и некоторые другие возбудители. МИК находится в пределах 0,2 – 2,0 мкг/мл, т.е. Стелланин® не уступает по активности традиционным антибиотикам.

Кроме того, мазь обладает выраженными противовоспалительными и регенерационными свойствами, значительно ускоряет процесс заживления при термических и лучевых ожогах (УФ), моделированном укусе насекомых и трофических язвах, эффективна при пересадке трансплантатов и при заживлении послеоперационных швов за счет потенцирования репаративных процессов.

Фармакокинетика 3% мази Стелланина® в эксперименте изучена у кроликов-самцов породы Шиншилла. Показано, что при наружном применении препарат быстро абсорбируется кожей, метаболизируется до 1,3-диэтилбензимидазолия и выводится в индифферентной форме. Через 30 минут после трансдермального введения Стелланин® (трийодид 1,3-диэтилбензимидазолия) начинал определяться в системном кровотоке, достигая к 3-4 часу максимальной концентрации (C_{max} = 178 нг/мл). Через 6 часов препарат

начинал постепенно выводиться и через 24 часа определялся в плазме крови в минимальном количестве (13.9 нг/мл). Разброс индивидуальных значений умеренный: коэффициент вариации C_v составляет 18–30%. Среднее время присутствия препарата в организме (показатель MRT) составляет 8.75 ± 0.08 час, период полувыведения ($T_{1/2}$) - около 6 часов, Величина кажущегося стационарного объема распределения соответствует 130 мл/кг, что свидетельствует о распределении препарата в тропных тканях и связывании свободного йода. Свидетельств о накоплении препарата в организме и возможности кумуляции не выявлено.

Показания к применению:

- трофические язвы сосудистой этиологии;
- обработка ран при опасности инфицирования (ожог, ссадины, порезы, царапины, трещины, расчесы, в том числе после укусов насекомых);
- пролежни;
- обработка послеоперационных ран.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Безопасность применения.

Образование прочного комплекса активного йода с 1,3-диэтилбензимидазолием исключает токсическое действие Стелланина[®] на организм. Безопасность применения препарата в эксперименте изучена при однократном и длительном применении. По данным токсикометрии Стелланин[®] отнесен к IV классу малотоксичных лекарственных веществ. Острое, подострое и хроническое ежедневное введение лекарственной формы Стелланина[®] в виде капель 4% и мази 3% в дозах, превышающих предполагаемые для человека в десятки раз, не оказывает негативного влияния на системы жизнедеятельности животных. В доклинических исследованиях показано, что Стелланин[®] не обладает алергизирующим и эмбриотоксическим действием, не оказывает мутагенного и канцерогенного эффекта, не влияет на репродуктивную функцию экспериментальных животных и не оказывает местно-раздражающего действия. При длительном применении Стелланин[®] не вызывает кумуляции йода в организме и симптомов йодизма. Проведение I фазы клинических испытаний Стелланина[®] каплей 4% показало безопасность и хорошую переносимость препарата человеком при приеме внутрь.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.

Цель исследования:

- изучить клиническую эффективность и безопасность Стелланина[®] в качестве наружного регенерационного, противовоспалительного и антимикробного и препарата у пациентов с трофическими поражениями нижних конечностей.

Задачи исследования:

- оценить эффективность Стелланина[®] относительно Пантенола[®] у пациентов с трофической язвой нижних конечностей
- оценить противовоспалительное действие Стелланина[®]
- оценить противомикробное действие Стелланина[®]

- сравнить эффективность Стелланина[®] и Пантенола[®] в качестве средств, оказывающих репаративное действие
- определить оптимальный режим дозирования: разовую и суточную дозы, кратность назначения и длительность применения препарата
- изучить безопасность Стелланина[®] при разовом и курсовом наружном применении.

Дизайн исследования.

Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование с активным контролем. Проводится в параллельных группах и оценивает эффективность и безопасность применения 3% мази Стелланина[®] относительно Пантенола[®] при 14-дневном курсе лечения у пациентов с трофической язвой венозной этиологии.

Фаза исследования: II-III фаза.

Исследуемая популяция: 50 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 35 до 65 лет с диагнозом: трофическая язва нижних конечностей на фоне посттромбофлебитической и/или варикозной болезни нижних конечностей.

В зависимости от вида проводимого лечения пациенты распределялись в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы получали лечение 3% мазью Стелланина[®], контрольной – мазью Пантенола[®]. В зависимости от кратности применения Стелланина[®] (1-кратное или 2-кратное) основная группа была разделена на 1-ю и 2-ю подгруппы.

Основные этапы исследования:

- скрининг – 1-3 дня
- рандомизация – 1 день
- фаза активного лечения – 14 дней
- период после окончания лечения – 7 дней.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет
- трофическая язва нижних конечностей у пациентов с посттромбофлебитической болезнью и варикозным расширением подкожных вен
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, подписанного пациентом
- женщины, способные к зачатию, должны иметь отрицательный тест на беременность и использовать приемлемое для них противозачаточное средство
- отсутствие служебной или иной зависимости от лиц, имеющих отношение к проведению исследования и заинтересованных в его результатах.

Критерии исключения:

- тяжелые, декомпенсированные и нестабильные соматические заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз заболевания
- тяжелое органическое поражение печени и/или почек
- сахарный диабет

- кожные заболевания
- аллергические заболевания и реакции, в т.ч. повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость йода и/или других компонентов препарата
- психические заболевания или расстройства
- наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования
- беременность, кормление грудью или планы забеременеть во время исследования
- пациенты, которые нуждаются в запрещенной в рамках данного исследования терапии
- пациенты с указаниями в анамнезе на лекарственную зависимость или постоянное потребление алкоголя, которое может неблагоприятно повлиять на комплаентность пациента в отношении выполнения процедур исследования
- параллельное участие пациента в другом аналогичном исследовании в течение последних 3 месяцев.

Критерии досрочного прекращения участия в исследовании:

- отказ от участия в исследовании и отзыв письменного информированного согласия
- выявление в процессе исследования несоответствия критериям включения/исключения
- решение врача-исследователя для пользы пациента прекратить его участие в исследовании (переносимость препарата, развитие серьезных нежелательных явлений, или другое)
- комплаентность пациента ниже 75%
- нарушение пациентом процедур Протокола исследования и/или режима лечебного учреждения.

Включение пациента в исследование осуществлялось в полном соответствии с критериями включения/исключения. Рандомизация проводилась по принципу «первый, второй, третий». Каждому рандомизируемому пациенту присваивался номер в соответствии с последовательно увеличивающимся значением. Каждый первый пациент включался в I подгруппу основной группы; второй - во II подгруппу основной группы, третий - в контрольную группу.

У всех пациентов был собран подробный медицинский анамнез и демографические данные. Оценка жизненно-важных функций включала измерение температуры тела в подмышечной полости, систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и пульса, частоты дыхания, а полное физикальное обследование - оценку общего состояния пациента, состояния кожных покровов, костно-мышечного аппарата, исследование лимфатических узлов, щитовидной железы, органов грудной и брюшной полости.

При оценке локального статуса учитывали состояние вен нижних конечностей, состояние язвенного дефекта: наличие или отсутствие гиперемии, отделяемого, эпителизации. Проводилось фотодокументирование язвенного дефекта и измерение площади трофической язвы.

Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза, общий и прямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, K^+ , Na^+ , глюкоза), клинический анализ мочи (удельный вес, pH, белок, глюкоза, кетоновые тела, микроскопия мочевого остатка), микробиологическое исследование содержимого язвенного дефекта. Тест (в моче) на беременность у женщин, способных к зачатию, проводился во время скрининга.

Каждый анализ интерпретировался, подписывался и датировался врачом-исследователем.

Общий план проведения исследования:

Процедуры исследования	Визиты и дни исследования					
	0 Скрининг	1 1-й	2 5-й	3 10-й	4 14-й	5*
Подписание информированного согласия	+	-	-	-	-	-
Соответствие пациента критериям включения/исключения	+	+	+	+	-	-
Демографические данные	+	-	-	-	-	-
Рандомизация	-	+	-	-	-	-
Сбор медицинского анамнеза	+	-	-	-	-	-
Субъективная оценка состояния	+	+	+	+	+	+
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+
Оценка жизненно важных функций.	+	+	+	+	+	+
Локальный статус. Планиметрия (измерение площади язвы)	+	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови	+	-	+	+	+	-
Биохимический анализ крови	+	-	-	-	+	-
Клинический анализ мочи	+	-	-	-	+	-
Микробиологическое исследование	-	+	+	+	+	-
Тест на беременность для женщин	+	-	-	-	-	-
Выдача исследуемого препарата или препарата сравнения	-	+	+	+	+	-
Регистрация НЯ*	-	+	+	+	+	+

* проводился для регистрации НЯ и необходимой коррекции лечения после фазы активного лечения.

Исследуемый препарат – 3% мазь Стелланина[®] для наружного применения поставлялся в алюминиевой тубе (по 25 мг) с запаянным отверстием и пластиковым колпачком. и пластиковым колпачком. Серия - 010908. Срок годности – до 09.2009.

1 г мази содержится 30 мг активного вещества – Стелланина[®] и вспомогательные вещества: поливинилпирролидон низкомолекулярный, димексид, глицерин, вазелин.

Препарат сравнения - Пантенол[®] (Декспантенол), тубы по 25 мг.

Производитель – «Меркле ГмбХ», Германия.

1 г мази содержит 50 мг основного вещества – декспантенола и вспомогательные вещества: безводный ланолин, вазелин белый, парафин жидкий, изопропилмирилат, холестерин, метилпарагидроксibenзоат и пропилпарагидроксibenзоат, вода очищенная.

Серия – G34303. Срок годности – до 01.10.2009.

Мази, согласно условиям исследования, наносились на язвенную поверхность тонким слоем в 1,5-2 мм и фиксировались бинтом. Суточная доза определялась размерами язвы и в среднем составляла 2-5 г.

Кратность нанесения Стелланина[®] - 1 раз в день (утром) или 2 раза в день (утром и вечером), Пантенола[®] - 2 раза в день (утром и вечером).

Длительность терапии - 14 дней.

Все препараты, для лечения основного заболевания (посттромбофлебитическая болезнь и/или варикозное расширение подкожных вен) и сопутствующих заболеваний регистрировались в ИРК. Дозы, разрешенных для постоянного применения, медикаментозных средств были максимально постоянными.

На протяжении всего исследования запрещались к использованию стимуляторы регенерации тканей, противовоспалительные, антибактериальные и антигистаминные препараты.

Эффективность исследуемого препарата оценивалась площадью и скоростью эпителизации язвенного дефекта, выраженностью процессов регенерации в язве, динамикой симптомов субъективного состояния пациентов и динамикой результатов лабораторных методов исследования.

Оценка безопасности включала регистрацию серьезных нежелательных явления (СНЯ) и/или любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании. Информация о нежелательном явлении могла быть получена из беседы с пациентом и на основании данных, полученных при физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании. Все пациенты были проинструктированы о необходимости внепланового обращения в центр при возникновении любых нежелательных явлений.

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили по методике с определением средних арифметических значений (M) изучаемых показателей, ошибки средней арифметической (m) и степени достоверности полученных результатов с вычислением t – критерия Стьюдента–Фишера. Различия между двумя средними величинами считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.

Число и характеристика участников исследования.

В исследование было рандомизировано 50 пациентов (15 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 35 до 65 лет с установленным диагнозом: варикозная болезнь нижних конечностей или посттромбофлебитический синдром осложненные трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии (6-я стадия развития хронической венозной недостаточности по СЕАР, 1994 г.). Группы были сформированы в соответствии с критериями включения/исключения Протокола клинического исследования. Все пациенты, вошедшие в исследование, были распределены в основную контрольную группы. В зависимости от кратности назначения исследуемого препарата основная группа была разделена на I и II подгруппы. В основной группе 17 пациентов I подгруппы в качестве местной терапии получали лечение 3% мазью Стелланина[®] 1 раз в день, 17 пациентов II подгруппы - лечение 3% мазью Стелланина[®] 2 раза в день и 16 пациентов контрольной группы - лечение мазью Пантенола[®] 2 раза в день.

После рандомизации, по основным исследуемым параметрам группы были сопоставимыми друг с другом. Распределение пациентов по полу, возрасту и этиологическому фактору представлено в таблице 1.

Таблица 1.
Распределение пациентов исследуемых групп по полу, возрасту и этиологическому фактору.

Показатель		Основная группа		Контрольная группа n = 16
		Подгруппа I n=17	Подгруппа II n = 17	
Пол	М	5	6	4
	Ж	12	11	12
Средний возраст		53, 2 лет ± 2,6	51,2 лет ± 2,3	54,7 лет ± 2,1
Этиологический фактор ХВН*	ВБНК**	11	10	14
	ПТФБ***	6	7	2

* ХВН – хроническая венозная недостаточность

** ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей

*** ПТФБ – посттромбофлебитическая болезнь.

После рандомизации, по основным исследуемым параметрам группы были сопоставимыми друг с другом.

Причиной возникновения трофических язв у 35 пациентов (70%) явилась варикозная болезнь нижних конечностей, у 15 пациентов (30%) этиологической причиной являлась посттромбофлебитическая болезнь, обусловленная тромбозом глубоких вен нижней конечности. 69% составляли пациенты трудоспособного возраста (до 60 лет). Согласно условиям включения у всех больных язвы локализовывались в нижней трети голени. До включения в исследование у 34 пациентов (68%) проводилась предшествующая консервативная терапия флеботониками, а у 12 (24%) пациентов применялась эластическая компрессия.

До начала исследования 19 (38%) пациентов предъявляли жалобы на отеки в нижней трети голени, на чувство тяжести, распирающие боли в ногах, быструю утомляемость ног жаловалось 45 (90%) больных. Наличие экссудации отмечалось у 25 пациентов (50%), струпа - у 9 пациентов (18%), грануляций – у 42 пациентов (84%), эпителизации – у 13 пациентов (26%).

Размер язвенного поражения у пациентов всех групп отличался значительной вариабельностью. Минимальный размер язвенного дефекта составил 0,4 см², максимальный 78,2 см². Сравнительная характеристика размеров язвенных дефектов у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Размеры язвенных дефектов у пациентов исследуемых групп до лечения.

Показатель	Основная группа		Контрольная группа n = 16
	Подгруппа I n = 17	Подгруппа II n = 17	
Min размер (см ²)	0,4	0,5	0,8
Max размер (см ²)	65,2	78,2	57,3
Средний размер (см ²)	14.9+3,13	13.76+2,15	11.08+ 1.9

При бактериологическом обследовании содержимого язвенных дефектов, у всех пациентов включенных в исследование, получен рост аэробной микрофлоры с уровнем бактериальной обсемененности 10³ – 10⁹ микробных тел в 1г ткани (таблица 3). Проведенный анализ показал, что основным возбудителем является монокультура-золотистый плазмокоагулирующий стафилококк, который был выделен в посевах у 22 (44%) больных, различные ее ассоциации с протеей, клебсиелой, синегнойной палочкой выявлены в 32 % случаев, и в целом оно составило 76 %.

Таблица 3.

Микробиологическая характеристика.

Группа и количество больных	Основная				Контрольная	
	Подгруппа1 (n=17)		Подгруппа2 (n=17)		(n=16)	
Выделенная культура	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Стафилококк золотистый плазмокоагулирующий (ПЛ)	8	16	3	6	11	22
Кишечная палочка			1	2	-	-
Синегнойная палочка	2	4	3	6	1	2
Протей	2	4	1	2	1	2
Стафилококк эпидермальный	1	2	-	-	-	-
Стрептококки	1	2	-	-	-	-
Стафилококк золотистый ПЛ + протей + клебсиелла	-	-	3	6	-	-
Стафилококк золотистый ПЛ + протей + клебсиелла + синегнойная палочка	1	2	4	8	3	6
Стафилококк золотистый ПЛ + стрептококк +кишечная палочка + протей + клебсиелла	2	4	2	4	-	-
Отсутствие роста	-	-	-	-	-	-
Итого	17	100	17	100	16	100

Таблица 4.

Количество микробных тел в 1 г тканей

Группа и количество больных	Основная				Контрольная	
	Подгруппа1 (n=17)		Подгруппа2 (n=17)		(n=16)	
10^2-10^3	-	-	-	-	-	-
10^4-10^5	2	4%	3	6 %	1	2%
10^6-10^7	7	14%	5	10%	7	14%
10^8-10^9	8	16%	9	18%	8	16%

Оценка эффективности.

Клиническую эффективность Стелланина[®] мази 3% оценивали по динамике изменения площади язвенной поверхности в абсолютных величинах и процентах, т.е скорости эпителизации, путем визуального контроля язвенной поверхности в процессе лечения, а так же по субъективным ощущениям пациентов.

Площадь трофических язв измеряли до начала лечения, на 5, 10 и 14 день терапии следующим образом: выполнялась фотосъемка язвы с использованием цифрового фотоаппарата Canon ixus 60 затем полученное изображение обрабатывали с помощью компьютерной программы в системе Adobe PhotoShop путем расчет площади поверхности язвенного дефекта. Динамика площади трофических язв в зависимости от сроков лечения у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Динамика площади трофических язв у больных основной и контрольной групп.

День лечения	Основная группа Стелланин [®]		Контрольная группа Пантенол [®]
	подгруппа I	подгруппа II	
	см ²	см ²	см ²
Исход	14.9±3,13	13.76± 3.15	11.08± 2.6
5 день	13.29±3,05	12.4± 3.05	10.7±2.56
10 день	12.52± 3.0	11.49± 2.85	10.52±2.4
14 день	11.5± 2.85	10.6± 2.55	10.18±2.13

Как видно из представленных данных, к 14 дню лечения площадь трофических язв уменьшилась в абсолютных величинах у пациентов I подгруппы основной группы с $14.9 \pm 3.13 \text{ см}^2$ до $11.5 \pm 2.85 \text{ см}^2$, пациентов II подгруппы основной группы – с 13.76 ± 3.15 до $10.6 \pm 2.55 \text{ см}^2$ и у пациентов контрольной группы – с 11.08 ± 2.6 до $10.18 \pm 2.13 \text{ см}^2$.

Площадь рубцевания за 14-дневный курс терапии в % рассчитывали индивидуально для каждого пациента. Результаты суммировали и определяли среднюю величину этого показателя для каждой исследуемой группы. По полученным данным в среднем площадь рубцевания трофических язв в I подгруппе основной группы составила 27,3%, II подгруппы основной группы – 35,4% и контрольной группы – 18,0%.

Клиническую эффективность препаратов оценивали по следующему параметру:

- клиническое выздоровление – 100% рубцевание язвенного дефекта – 4 балла
- значительное улучшение – уменьшение площади язвенного дефекта и улучшение состояния язвы более чем на 75%, но менее чем на 100% - 3 балла
- улучшение – уменьшение площади язвенного дефекта и улучшение состояния язвы более чем на 50%, но менее чем на 75% - значительное улучшение – 2 балла
- незначительное улучшение - уменьшение площади язвенного дефекта и улучшение состояния язвы более чем на 25%, но менее чем на 50% - 1 балл
- без эффекта - уменьшение площади язвенного дефекта и улучшение состояния язвы менее чем на 25% – 0 баллов.

В результате исследований были получены следующие результаты: клиническая эффективность Пантенола® (сумма баллов в контрольной группе) – составила 5 баллов, применение Стелланина® один раз в сутки (I подгруппа основной группы) – суммарно 9 баллов и применение Стелланина® дважды в сутки (II подгруппа основной группы) – суммарно 17 баллов. Причем полученные различия с контрольной группой оказались статистически достоверными как для I-ой, так и для II-ой подгрупп пациентов, получавших лечение Стелланином® ($p < 0,05$, U-критерий Вилкоксона).

Скорость эпителизации язвенного дефекта рассчитывалась по формуле:

$$\Delta S = (S - S_n) \times 100\% / S \times t, \text{ где}$$

ΔS – скорость эпителизации в сутки

S - площадь язвенного дефекта до начала лечения

S_n - площадь язвенного дефекта на 14 день лечения

t - длительность терапии (14 дней).

Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Скорость эпителизации язвенных дефектов у пациентов основной и контрольной групп.

Скорость эпителизации (в % в сутки)	Основная группа Стелланин®		Контрольная группа Пантенол®
	подгруппа I	подгруппа II	
		$2.26 \pm 0,63^*$	$2.01 \pm 0.58^*$

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

По полученным данным, скорость эпителизации в сутки у пациентов как I, так и II подгрупп основной группы достоверно ($p < 0,05$) превышала скорость эпителизации у пациентов контрольной группы и составляла: $2.26 \pm 0,63\%$ для I подгруппы основной группы и $2.01 \pm 0.58\%$ для II подгруппы основной группы против $0,51 \pm 0,15\%$ для контрольной группы. Различие в скорости эпителизации между I и II подгруппами основной группы было менее выраженным и статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Характер течения раневого процесса оценивался визуально, а так же посредством бактериологического и цитологического исследований, проводимых в момент включения пациентов в исследование, через 5, 10 и 14 дней после начала лечения. При бактериологическом исследовании производилась определение характера микрофлоры, а так же оценка степени бактериальной контаминации язвы путем определения количества микробных тел на 1 г ткани. Цитологическая картина мазков-отпечатков оценивалась по числу малоизмененных полиморфно-ядерных лейкоцитов, фибробластов, макрофагов, проценту деструкции нейтрофилов, активности фагоцитоза и сроку появления фибробластов.

Данные микробиологической оценки биоптатов язвенных дефектов в ходе исследования представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Динамика патогенной флоры биоптатов трофических язв.

Микро-флора	Исход			5 день			10 день			14 день		
	Стелланин®		Конт-роль	Стелланин®		Конт-роль	Стелланин®		Конт-роль	Стелланин®		Конт-роль
	n	n		n	n		n	n		n	n	
Золотистый стафилакокк	8	3	11	7	3	9	7	3	8	3	2	6
Кишечная палочка	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Синегнойная палочка	2	3	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1
Протей	2	1	1	2	1	1	1	-	1	1	-	1
Стафилококк эпидермальный	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Стрептококки	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Ассоциация	3	9	3	4	10	5	3	8	6	3	6	8
Отсутствие роста	-	-	-	-	-	-	5	4	-	9	8	-

n – количество положительных проб в группе

Согласно полученным результатам, существенного различия в микробиологическом пейзаже основной и контрольной групп до начала исследования получено не было. В процессе лечения у пациентов основной группы отмечено снижение частоты выделения микрофлоры из биоптатов тканей. При этом отмечено существенное уменьшение высеваемости золотистого стафилококка в основной группы пациентов. В то же время в контрольной группе уровень высеваемости оставался высоким.

При проведении микробиологической оценки биоптатов ткани трофических язв проводилась оценка степени ее бактериальной обсемененности. Результаты, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Динамика степени бактериальной обсемененности биоптатов трофических язв.

Микро-Флора	Исход			5 день			10 день			14 день		
	Стелланин®		Конт-роль	Стелланин®		Конт-роль	Стелланин®		Конт-Роль	Стелланин®		Конт-роль
	п	п		п	п		п	п		п	п	
10^8 - 10^9	8	9	8	1	1	4	-	-	-	-	-	-
10^6 - 10^7	7	5	7	8	8	7	1	-	6	-	-	3
10^4 - 10^5	2	3	1	7	6	5	3	2	6	1	-	5
10^2 - 10^3	-	-	-	1	2	-	8	11	4	7	9	9
Отсутствие роста	-	-	-	-	-	-	5	4	-	9	8	-

Как видно из представленных данных, до начала проведения исследования степень обсемененности трофических язв в основной и контрольной группах существенного различия не имела. В процессе исследования отмечалось снижение степени бактериальной обсемененности ткани трофических язв у пациентов основной и контрольной групп. Отсутствие роста наблюдалось у 9 (52,9%) пациентов II группы и у 8 (47%) пациентов I групп. При этом полной элиминации микроорганизмов в контрольной группе достичь так и не удалось.

Полученные данные позволяют сделать выводы об угнетающем действии Стелланина® на жизнедеятельность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Для оценки эффективности Стелланина® мази 3% на репаративные процессы, был применен количественный цитологический анализ (таблица 9). Исследования проведенны в обеих группах больных в одинаковые сроки. Препараты фиксировали этиловым спиртом и окрашивали по методу Гимза-Романовского. С целью точной и объективной сравнительной оценки изменения клеточного состава в процессе заживления ран в каждом препарате подсчитывали процентное соотношение клеток мигрирующих в рану. Цифровой материал

был подвергнут вариационно-статистической обработке.

Следует отметить, что клеточный состав в ране, основной и контрольной групп больных, в начале исследования не отличался друг от друга. Основную массу клеточных элементов в препаратах обеих групп составляют сегментоядерные нейтрофилы. Часть из них обладает фагоцитарной активностью. Вторую по численности клеточную популяцию представляют макрофаги. Их количество в обеих группах было почти одинаковым и составляло более одной четвертой части всех клеточных элементов. В обеих группах пациентов количество лимфоцитов колебалось в одних и тех же пределах. И, наконец, от 1% до 4% клеточного состава раневого отделяемого составляют моноциты, мигрирующие из кровеносного русла, который следует рассматривать, как один из источников пополнения макрофагов в ранах.

Таблица 9.

Результаты цитологических исследований раневых отпечатков.

Типы клеток	Группа больных		До лечения		После лечения	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нейтрофилы	Основная	1	n= 17	62,2±1,6	12,4±1,6**	
		2	n= 17	65,2±1,9	13,2±1,8**	
	Контроль		n=16		67,8±2,1	27,8±2,1
Лимфоциты	Основная	1	n= 17	6,1±1,2	2,8±0,2*	
		2	n= 17	5,4±0,8	2,6±0,3*	
	Контроль		n=16		5,6±0,9	3,8±0,4
Моноциты	Основная	1	n= 17	3,6±0,6	-	
		2	n= 17	2,7±1,2	-	
	Контроль		n=16		1,8±0,4	-
Макрофаги	Основная	1	n= 17	28,1±1,5	24,0±2,2	
		2	n= 17	28,3±1,3	23,1±2,1*	
	Контроль		n=16		25,7±1,4	29,7±2,1
Фибробласты	Основная	1	n= 17	-	38, 1±3,4*	
		2	n= 17	-	36,2±3,5*	
	Контроль		n=16		-	25,3±2,7
Эпителиальные клетки	Основная	1	n= 17	-	22,7±2,4*	
		2	n= 17	-	24,6±2,3**	
	Контроль		n=16		-	14,4±1,8

* - достоверность отличия от контроля при P<0,05;

** - достоверность отличия от контроля при P<0,01

В последующие сроки наблюдения, количество нейтрофилов и макрофагов в препаратах значительно уменьшены, но с сохранением фагоцитарной активности. У больных в основной группе в ране увеличивается количество фибробластов и синтезируемые ими коллагеновые волокна образуют мощные пучки. В язвах больных, получавших Стелланин® мазь 3% образуются сплошные эпителиальные пласты, закрывающие раневую поверхность по краям на фоне гранулирующих тканей. В контрольной группе в данный срок лишь имеется не полное очищение раневой поверхности от нежизнеспособных тканей с незначительно выраженными элементами эпителизации по краям.

Клинически положительное влияние Стелланина® мази 3% на процессы регенерации в трофической язве проявлялось в улучшении общего состояния пациентов, которое оценивалось по ряду субъективных параметров: боль, тяжесть в ногах, отечность и утомляемость ног. Оценка проводилась пациентами в баллах от 1 до 10 (таблица 9).

Таблица 10.

Динамика показателей субъективной оценки в баллах.

Симптомы	Количество больных, у которых наблюдался симптом											
	Исход		5 день лечения			10 день лечения			14 день лечения			
	Основная группа	Конт-роль	Основная группа	Конт-роль	Основная группа	Конт-роль	Основная группа	Конт-роль	Основная группа	Конт-роль		
I											II	I
Боли												
0-2 балла	0	0	0	0	1	0	7	6	4	10	7	2
3-4 балла	5	8	5	7	5	2	4	6	5	6	8	5
5-6 баллов	7	2	7	7	6	14	5	3	7	1	1	9
7-8 баллов	5	6	2	3	5	0	1	2	0	0	1	0
9-10 баллов	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Отечность												
0-2 балла	2	2	4	4	5	3	4	7	3	7	4	1
3-4 балла	7	6	6	7	8	9	10	8	11	9	12	15
5-6 баллов	6	5	6	5	3	4	3	2	2	1	1	0
7-8 баллов	2	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
9-10 баллов	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Тяжесть в ногах												
0-2 балла	3	4	6	4	4	3	5	13	7	6	14	10
3-4 балла	8	6	5	6	8	7	9	2	3	10	2	4
5-6 баллов	1	2	3	5	4	4	3	2	5	1	1	2
7-8 баллов	3	4	2	1	1	2	0	0	1	0	0	0
9-10 баллов	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Утомляемость ног												
0-2 балла	4	3	4	9	5	6	10	8	12	13	14	14
3-4 балла	5	6	6	5	8	7	6	7	5	4	3	2
5-6 баллов	4	5	4	2	3	3	1	2	0	0	0	0
7-8 баллов	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
9-10 баллов	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Показатели данной таблицы указывают на положительную динамику. У пациентов, получавших лечение Стелланином[®], симптомы хронической венозной недостаточности разрешались несколько быстрее, чем в контрольной группе. Это подтверждает динамика суммарного показателя субъективной оценки, который снизился в основной группе с 21,14±0,57 до 12,11±2,29 (-42,72%) и с 21,92±0,56 до 11,96±0,73 (45,44%), а в контрольной – с 17,75±0,62 до 13,93±0,68 (-21,53%).

Таблица 11.

Динамика суммарного показателя субъективной оценки симптомов.

Показатели	Основная группа Стелланин [®]				Контрольная группа Пантенол [®]	
	подгруппа I		подгруппа II		До лечения	14 день лечения
	До лечения	14 день лечения	До лечения	14 день лечения		
Суммарный показатель в баллах	21.14± 0,57	12.11± 2,29	21.92± 0,56	11.96± 0,73	17.75± 0,62	13.93± 0,68
% снижения суммарного показателя	42,72 %		45,44 %		21,53 %	
P	<0,005		<0,05		<0,005	

Анализ показателей субъективной оценки указывает, что величина суммарного показателя симптома снижалась в значительно большей мере в основной группе. Так тяжесть в ногах, уменьшилась в основной группе на 39,4% (I подгруппа), 51,2 % (II подгруппа), а в контрольной на 11,5 %. Выраженность болевого синдрома у пациентов, получавших Стелланин[®], достоверно уменьшилась на 51 % и 45,4 % II подгруппы основной группы соответственно, против 17,8% у пациентов, получавших Пантенол[®] (контрольная группа), утомляемость ног - на 51,2 %, 53,6 % и 56,2 %; отечность - на 33,5 %, 32,8 % и 6,4 % соответственно. Выявленные изменения были статистически достоверными во всех исследуемых группах. Динамика отдельных показателей субъективной оценки в баллах представлена в таблице 12.

Таблица 12.

Динамика суммарной субъективной оценки симптомов.

Исследуемые группы		Болевой симптом			
		Исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	6,0±0,55	5,55±0,64 p>0,05	4,0±0,78 p<0,05	2,94±0,82 p<0,05
	II подгруппа	6,4±0,42	5,6±0,70 p>0,05	4,11±0,72 p<0,05	3,5±0,79 p<0,005
Контрольная группа Пантенол®		5,5±0,63	5,75±0,71 p>0,05	4,37±0,73 p>0,05	4,87±0,74 p<0,05
Исследуемые группы		Отечный симптом			
		Исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	4,94±0,30	4,29±0,35 p<0,05	3,88±0,32 p<0,005	3,29±0,25 p<0,005
	II подгруппа	5,41±0,43	4,0±0,42 p>0,05	3,41±0,41 p>0,05	3,64±0,41 p<0,05
Контрольная группа Пантенол®		3,0±0,28	4,12±0,31 p>0,05	3,87±0,54 p>0,05	2,81±0,39 p>0,05
Исследуемые группы		Тяжесть в ногах			
		исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	5,18±0,52	4,70±0,44 p>0,05	3,76±0,31 p<0,05	3,41±0,32 p<0,005
	II подгруппа	5,06±0,48	4,23±0,41 p>0,05	2,71±0,25 p>0,05	2,47±0,22 p<0,05
Контрольная группа Пантенол®		4,12±0,39	4,56±0,42 p>0,05	4,0±0,40 p>0,05	3,0±0,23 p>0,005
Исследуемые группы		Утомляемость ног			
		исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	5,06±0,37	3,41±0,22 p>0,05	2,94±0,19 p<0,05	2,47±0,16 p<0,05
	II подгруппа	5,06±0,37	4,0±0,31 p>0,05	3,29±0,20 p>0,05	2,35±0,14 p<0,05
Контрольная группа Пантенол®		5,13±0,39	3,62±0,23 p<0,05	2,75±0,18 p<0,05	2,25±0,13 p<0,05

Так как отечность при трофических язвах венозной этиологии имеет место в большинстве случаев, у всех пациентов на каждом визите проводилось антропометрическое исследование с помощью измерения окружности конечности в нижней и средней трети голени. Динамика регрессии отека после лечения оценивалась количественно (таблица 13).

Таблица 13.

**Динамика окружности голени
у пациентов основной и контрольной групп**

Исследуемые группы		Окружность голени (см)			
		Исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	36,25±0,50	36,02±0.46 p>0,05	35,34±0,30 p<0,05	35,30±0,28 p<0,05
	II подгруппа	38,48±0.90	38,20±0.86 p>0,05	38,05±0.81 p>0,05	37,36±0,78 p< 0,05
Контрольная группа Пантенол®		37,50±0,79	37,23±0,70 p>0,05	36,60±0,65 p>0,05	36,38±0,61 p>0,05

Данные таблицы 13, свидетельствуют о незначительной регрессии отечности нижних конечностей во всех группах больных. Уменьшение окружности голени на 14 день исследования у пациентов в I и II подгрупп основной группы было статистически достоверным и примерно одинаковым - на 2.7% и 3 % соответственно. Этот показатель практически не отличался от показателей в контрольной группе - 3 %.

Оценка безопасности препарата.

Терапия исследуемым препаратом оказалась безопасна во всех исследуемых подгруппах. В ходе исследования не было отмечено случаев непереносимости препарата. В исследуемых группах не было выявлено различий в уровне гемоглобина крови (таблица 14) и содержания форменных элементов крови: эритроцитов (таблица 15), лейкоцитов (таблица 16), а также уровнем СОЭ (таблицу 17). Так же не было выявлено клинически значимых отклонений от нормы, которые могли бы расцениваться как нежелательные явления. Между исследуемыми группами не было выявлено различий в уровне гемоглобина крови (таблица 14), содержания форменных элементов крови: эритроцитов (таблица 15), лейкоцитов (таблица 16) и уровнем СОЭ (таблица 17).

Таблица 14

Уровень гемоглобина в крови больных в ходе терапии

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин [®] 1 раз в день	Стелланин [®] 2 раза в день	Пантенол [®]	
Исход	Средняя величина	134,5	130,2	122,3	>0,05
	Стандартное отклонение	15,5	11,421	28,35	
День 5	Средняя величина	136,8	133,4	135,7	>0,05
	Стандартное отклонение	12,32	8,704	11,38	
День 10	Средняя величина	135,7	134,5	133,7	>0,05
	Стандартное отклонение	13,67	11,62	10,352	
День 14	Средняя величина	136,7	134,9	132,9	>0,05
	Стандартное отклонение	12,04	10,27	8,18	

Таблица 15

Уровень эритроцитов в крови больных в ходе терапии

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин [®] 1 раз в день	Стелланин [®] 2 раза в день	Пантенол	
Исход	Средняя величина	4.582	4.456	4.325	>0,05
	Стандартное отклонение	0,5362	0,4754	0,3562	
День 5	Средняя величина	4,563	4,59	4,456	>0,05
	Стандартное отклонение	0,5152	0,6001	0,3986	
День 10	Средняя величина	4,52	4,56	4,32	>0,05
	Стандартное отклонение	0,5765	0,5474	0,3354	
День 14	Средняя величина	4,53	4,462	4,493	>0,05
	Стандартное отклонение	0,4672	0,6431	0,662	

Таблица 16.

Уровень лейкоцитов в крови больных в ходе терапии

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол®	
Исход	Средняя величина	6,165	8,45	7,453	>0,05
	Стандартное отклонение	1,63	1,76	1,43	
День 5	Средняя величина	6,65	9,54	8,32	>0,05
	Стандартное отклонение	1,743	1,641	1,85	
День 10	Средняя величина	6,45	6,52	6,73	>0,05
	Стандартное отклонение	1,263	1,7421	1,382	
День 14	Средняя величина	8,487	7,395	9,418	>0,05
	Стандартное отклонение	1,548	1,847	1,439	

Таблица 16.

Уровень СОЭ в крови больных в ходе терапии

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол®	
Исход	Средняя величина	12,54	15,67	11,64	>0,05
	Стандартное отклонение	10,54	11,34	12,43	
День 5	Средняя величина	11,56	14,42	15,22	>0,05
	Стандартное отклонение	11,32	9,02	10,45	
День 10	Средняя величина	12,65	11,43	12,73	>0,05
	Стандартное отклонение	8,432	10,65	9,531	
День 14	Средняя величина	12,17	12,41	14,21	>0,05
	Стандартное отклонение	11,56	7,326	8,101	

Проведенные биохимические исследования крови, и общий анализ мочи во всех группах больных, не показали отклонений от нормы, что расценено нами как отсутствие нежелательных явлений (таблица 17).

Таблица 17.

**Динамика биохимических показателей в ходе
терапии**

Показатель		Группы					
		Стелланин® I подгруппа		Стелланин® II подгруппа		Пантенол®	
		Исход	14-е сутки	Исход	14-е сутки	Исход	14-е сутки
Общий белок	Среднее значение	80,23	82,43	79,04	74,32	80,65	79,15
	Стандартное отклонение	1,72	1,24	1,67	1,65	1,85	1,465
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
Холестерин	Среднее значение	4,67	5,32	5,22	5,43	4,92	5,55
	Стандартное отклонение	0,18	0,24	0,21	0,25	0,20	0,27
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
Креатинин	Среднее значение	88,65	85,32	79,54	81,53	75,43	77,56
	Стандартное отклонение	6,21	4,12	5,32	5,89	4,78	5,32
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
Билирубин	Среднее значение	10,32	11,64	9,22	13,41	9,76	9,31
	Стандартное отклонение	0,93	0,84	1,85	1,21	0,83	0,79
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
Калий	Среднее значение	4,58	4,76	4,27	4,41	4,36	4,41
	Стандартное отклонение	0,13	0,12	0,13	0,11	0,12	0,11
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
Натрий	Среднее значение	139,11	141,15	142,18	141,32	141,12	141,15
	Стандартное отклонение	5,80	6,76	5,33	8,75	6,34	7,60
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
Глюкоза	Среднее значение	5,42	5,31	5,54	5,12	5,61	5,15
	Стандартное отклонение	0,18	0,15	0,17	0,14	0,22	0,19
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
АЛТ	Среднее значение	18,64	22,12	18,77	13,21	18,54	15,54
	Стандартное отклонение	3,52	3,12	3,43	2,12	2,48	2,34
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
АСТ	Среднее значение	22,13	20,57	19,64	17,23	21,37	21,22
	Стандартное отклонение	1,43	1,46	1,34	1,21	1,54	1,51
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	
ЩФ	Среднее значение	252,87	228,66	201,23	198,45	217,87	217,45
	Стандартное отклонение	32,76	26,78	13,67	12,78	19,54	17,87
	Значение P	>0,05		>0,05		>0,05	

ВЫВОДЫ.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что применение оригинального отечественного препарата Стелланин[®] мазь 3% выявило его высокую терапевтическую активность при лечении пациентов с трофическими язвами венозной этиологии:

1. Использование Стелланина[®] мази для наружного применения 3% приводит к уменьшению болей, отечности, чувства тяжести, способствует заживлению язв, улучшает качество жизни пациентов.
2. При наружном применении Стелланина[®] мази для наружного применения 3% в течение 2 недель при лечении трофических язв венозной этиологии отмечены следующие эффекты:
 - а) снижение в мазках отпечатках общего количества нейтрофилов, лейкоцитов и макрофагов, свидетельствующее о противовоспалительной эффективности препарата;
 - б) уменьшение бактериальной обсемененности ткани трофической язвы, что констатирует наличие выраженных антибактериальных свойств препарата;
 - в) увеличение количества в раневом дефекте фибробластов и эпителиальных клеток, что указывает на регенерационную активность изученного препарата.
3. В сравнении с контрольным препаратом Стелланин[®] мазь для наружного применения 3% оказался более эффективным по скорости заживления язвенных дефектов, уменьшению бактериальной загрязненности, и по положительному влиянию на качество жизни пациентов.
4. Негативных местных и общих реакций на применение препарата не отмечено, что подтверждает безопасность его применения.

РЕКОМЕНДАЦИИ.

Отсутствие нежелательных побочных явлений, хорошая переносимость, наличие регенерирующего, антибактериального, противовоспалительного и противоотечного действия определяют целесообразность рекомендовать новый препарат «Стелланин[®] 3% мазь для наружного применения» для регистрации в качестве стимулятора регенерации тканей с целью применения его в лечебной практике при лечении трофических язв венозной этиологии в качестве лекарственного средства местной терапии, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян А.А., Добыш С.В., Килимчук Л.Е. Местная антибактериальная терапия ран посредством применения перевязочных средств. // Первый Белорусский международный конгресс хирургов. Витебск. 1996.-С.482-483.
2. Бабаджанов О.Р., Султанов И.А. Комплексная терапия длительно незаживающих трофических язв. // Хирургия.-1998.-№4-С.42-45.
3. Васютков В.Я., Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы нижних конечностей. // Русский мед. Журнал.-1999.-№13.-С.616-620.
4. Гаврилов В.А., Пятницкий А.Г., Чаббаров Р.Г., Хворостухин В.С. Комплексное лечение венозных трофических язв. // Мат. Междунар. Хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии».-Москва,2003.-С.190.
5. Даудярис И.П. Болезни вен и лимфатической системы конечностей. –М.: Медицина,1984.114 с.
6. Ермаков Н.А. Нарушения гемоциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств и возможности их коррекции. Автореферат. дис. ... канд.мед.наук.- СПб., 2002.26 с.
7. Зубарев А.Р. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей. М.: Видар,1999.-104 с.
8. Казаков Г.Б. К вопросу о варикозных язвах голени и их лечении в условиях поликлиники. Автореферат. дис. Канд.мед.наук. М.1985.-19 с.
9. Клемент А.А., Веденский А.Н. Хирургическое лечение заболеваний вен нижних конечностей. Л.: Медицина,1976.-255 с.
10. Лесько В.А. Этиопатогенез и лечение трофических язв при патологии вен нижних конечностей. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1974.-т. 113 №9.-С.39-43.
11. Мазаев П.Н. и др. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. М.: Медицина,1987.-255 с.
12. Никифоров А.Н. Патогенез, диагностика и лечение трофических язв. // Фельдшер и акушерка.-1972.-№4.-С.22-26.
13. Петах Л.Я. К патогенезу и хирургическому лечению варикозных и посттромбофлебитических язв голени. Автореферат дис. канд.мед.наук. Ужгород.1973.- 21 с.
14. Рзаев Н.М., Косаев Д.В. Комплексное лечение трофических язв при варикозном расширении вен. // Хирургия.-1989.-№9-С. 92-97.
15. Савельев В.С., Думпе Э.П., Яблоков Е.Г. Болезни магистральных вен. – М., 1972. – 440 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Основные сведения о пациентах.

Группа	№ пациента в центре	ФИО	Пол	Дата рождения	Возраст	Рост	Вес
Стелланин® 1 раз в день	1	С.В.Н	М	12.0.1963	44	172	99
	4	Т.Е.М	Ж	1.09.1956	51	169	101
	7	З.И.Н	Ж	6.12.1944	64	162	72
	10	В.С.В	Ж	23.01.1955	52	163	65
	13	Д.А.Е	М	9.10.1947	49	178	100
	16	Х.А.Г	Ж	11.04.1958	50	164	94
	19	М.А.Ф	Ж	4.09.1947	61	159	65
	22	К.И.М	Ж	27.11.1949	59	163	89
	25	Щ.Е.П	М	5.07.1944	64	170	92
	28	В.Г.П	М	19.06.1969	38	189	104
	31	В.В.Д	Ж	23.12.1958	49	168	66
	34	Ж.Г.А	Ж	8.10.1949	58	164	93
	37	П.О.И	Ж	9.11.1945	63	170	89
	40	Н.С.В	Ж	19.03.1944	64	167	95
	43	Ф.Д.Е	М	10.01.1967	40	177	87
	46	П.Н.Я	Ж	11.09.1971	37	169	88
49	Л.А.М	Ж	15.05.1962	46	165	90	
Стелланин® 2 раза в день	2	Д.К.В	М	30.12.1956	51	188	106
	5	Ф.Д.И	Ж	25.11.1959	48	167	88
	8	Н.Г.О	Ж	13.09.1962	45	167	75
	11	Т.А.М	М	19.03.1955	52	178	91
	14	С.Р.В	М	13.07.1949	58	179	94
	17	К.М.И	Ж	28.11.1961	46	162	66
	20	Ш.Л.И	Ж	12.10.1947	61	167	73
	23	Н.Д.С	М	24.03.1953	55	188	104
	26	В.И.И	Ж	19.06.1951	57	165	74
	29	С.Т.О	Ж	3.03.1962	46	168	103
	32	Т.У.Г	М	22.10.1957	51	175	89
	35	А.Н.И	Ж	18.06.1946	62	167	61
	38	К.О.И	Ж	11.04.1952	56	163	89
	41	Н.М.И	М	8.12.1948	60	177	91
	44	К.З.П	Ж	13.03.1956	54	167	78
	47	Д.А.И	Ж	4.06.1969	39	168	65
50	У.Н.В	Ж	16.03.1971	37	163	84	
Пантенол	3	П.Л.А	М	7.02.1943	65	184	99
	6	Д.Г.А	Ж	9.07.1947	60	165	90
	9	П.Е.Н	Ж	8.08.1959	48	162	77
	12	Л.Г.И	Ж	19.02.1952	55	168	75
	15	В.З.О	Ж	1.02.1943	65	164	89
	18	Ч.И.А	М	5.08.1944	64	178	83
	21	Г.Е.П	Ж	14.12.1963	45	169	78
	24	У.К.Л	Ж	27.05.1949	59	164	66
	27	Л.А.А	Ж	2.06.1959	49	158	58
	30	З.К.К	Ж	5.09.1966	41	164	61
	33	Х.З.П	Ж	11.02.1953	55	171	95
	36	Д.Э.Т	Ж	29.01.1948	60	166	77
	39	З.Т.Н	М	12.04.1952	56	180	89
	42	В.Г.Л	Ж	9.06.1954	54	170	81
45	Ж.В.Р	М	17.11.1958	50	161	76	
48	Ш.И.Н	Ж	22.02.1950	58	158	58	

Размер язвенных дефектов
Размер язвенного дефекта в см²

Размер язвенных дефектов Размер язвенного дефекта в см ²											
Стелланин®								Пантенол®			
I подгруппа				II подгруппа							
исход	5	10	14	исход	5	10	14	исход	5	10	14
65,2	64,1	60,0	55,0	5.4	0.8	0.4	0,0	19.0	18.5	17.9	17.6
18.2	16.2	15.8	14.1	19.2	15.3	11.5	10.2	0.8	0.0	0.0	0.0
9.2	6.1	5.3	4.8	31.5	29	28.5	26.5	57.3	56.8	56.0	55.8
9.8	9.1	8.8	8.1	9.4	8.8	7.2	6.1	5.5	5.2	4.9	4.3
9.5	9.2	8.7	8.3	13.5	12.5	12.1	11.2	3.2	3.0	2.5	1.8
0.8	0.7	0.6	0.6	1.9	1.6	1.2	0.9	1.45	1.3	1.28	1.2
0.4	0.4	0.3	0.2	1.6	1.5	1.2	0.8	1.2	1.1	1.05	1,0
0.5	0.4	0.3	0.1	2.6	2.2	2.0	1.8	2.9	2.8	2.8	2.7
1,0	0.9	0.8	0.8	1.9	1.9	1.7	1.7	1.2	1.15	1.12	1.09
3.9	3.8	3.2	2.9	78.2	73.5	68.3	66.2	1.7	1.7	1.6	1.6
32.8	30.1	28.7	26.2	7.9	7.1	6.5	5.2	18.1	17.8	17.2	16.5
4.1	3.8	3.6	3.4	15.2	14.8	14.2	13.1	5.5	5.4	5.3	4.9
18.2	17.1	15.4	13.2	3.8	3.75	3.1	2.8	17.2	1.9	16.5	15.1
1.8	1.7	1.5	1.4	32.8	31.2	30.5	29.6	0.9	0.8	0.8	0.8
36.7	34.8	33.7	32.4	4.6	4.2	3.8	3.2	23.2	22.8	22.2	21.8
25.2	24.1	23.2	22.5	0.5	0.4	0.3	0.1	18.2	17.6	17.2	16.9
4.1	3.2	2.9	2.8	3.9	3.7	2.95	2.8				

Размер язвенного дефекта в % к исходному											
Стелланин®								Пантенол®			
I подгруппа				II подгруппа							
исход	%	Балл	14	исход	%	Балл	14	исход	%	Балл	14
65,2	15,6	0	55,0	5.4	100,0	4	0,0	19.0	7,4	0	17.6
18.2	22,5	0	14.1	19.2	46,9	1	10.2	0.8	100,0	4	0,0
9.2	47,8	1	4.8	31.5	15,9	0	26.5	57.3	2,6	0	55.8
9.8	17,3	0	8.1	9.4	35,1	1	6.1	5.5	21,8	0	4.3
9.5	12,6	0	8.3	13.5	17,0	0	11.2	3.2	43,8	1	1.8
0.8	31,3	1	0.55	1.9	52,6	2	0.9	1.5	20,0	0	1.2
0.4	50,0	1	0.2	1.6	50,0	1	0.8	1.2	16,7	0	1,0
0.5	80,0	3	0.1	2.6	30,8	1	1.8	2.9	6,9	0	2.7
0.95	20,0	0	0.76	1.9	15,8	0	1.6	1.2	8,3	0	1.1
3.9	25,6	1	2.9	78.2	15,3	0	66.2	1.7	5,9	0	1.6
32.8	20,1	0	26.2	7.9	34,2	1	5.2	18.1	7,2	0	16.5
4.1	17,1	0	3.4	15.2	13,8	0	13.1	5.5	10,9	0	4.9
18.2	27,5	1	13.2	3.8	26,3	1	2.8	17.2	12,2	0	15.1
1.8	22,2	0	1.4	32.8	9,8	0	29.6	0.9	11,1	0	0.8
36.7	11,7	0	32.4	4.6	30,4	1	3.2	23.2	6,0	0	21.8
25.2	10,7	0	22.5	0.5	80,0	3	0.1	18.2	7,1	0	16.9
4.1	31,7	1	2.8	3.9	28,2	1	2.8				
	Среднее % 27,3	Сумма баллов в группе 9			Среднее % 35,4	Сумма баллов в группе 17			Среднее % 18,0	Сумма баллов в группе 5	

Скорость эпителизации язвенного дефекта

Скорость эпителизации язвенного дефекта в см ² .											
Стелланин®								Пантенол®			
I подгруппа				II подгруппа							
исход	5	10	14	исход	5	10	14	исход	5	10	14
65,2	1,59	0,79	0,56	5.4	17,03	9,29	7,14	19	0,52	0,57	0,52
18.2	2,2	1,3	1,6	19.2	4,06	4,01	3,34	0.8	рубцевание		
9.2	6,7	4,2	3,4	31.5	1,58	0,95	1,13	57.3	0,17	0,22	0,18
9.8	1,4	1,02	1,24	9.4	1,27	2,34	0,25	5.5	1,09	1,09	1,55
9.5	0,63	0,84	0,9	13.5	1,48	1,03	1,21	3.2	1,25	2,18	3,12
0.8	2,5	2,5	2,23	1.9	3,15	3,68	3,75	1.45	2,06	1,17	1,23
0.4	2,5	2,5	3,57	1.6	1,25	2,5	3,57	1.2	1,66	1,25	1,48
0.5	4	4	5,71	2.6	3,07	2,3	2,19	2.9	0,68	0,51	0,54
0.95	1,05	1,37	1,42	1.92	2,5	1,25	0,89	1.2	0,83	0,66	0,65
3.9	0,51	1,74	1,79	78.2	1,2	1,26	1,09	1.7	0,59	0,50	0,46
32.8	1,65	1,25	1,44	7.9	2,02	1,77	2,44	18.1	0,3	0,50	0,62
4.1	1,46	1,17	1,18	15.2	0,52	0,65	0,98	5.5	0,36	0,3	0,78
18.2	6,1	1,53	1,96	3.8	0,26	1,84	1,97	17.2	0,38	0,40	0,87
1.8	1,1	1,55	1,55	32.8	0,79	0,70	0,65	0.9	2,22	1,33	1,19
36.7	1,03	0,62	0,84	4.6	1,73	1,73	2,17	23.2	0,34	0,43	0,43
25.2	0,87	0,79	0,76	0.5	15,2	7,6	5,4	18.2	0,65	0,54	0,51
4.1	4,4	2,92	2,26	3.9	1,02	2,43	2,01				

Больной Т., 1954 г.р. Основная группа (подгруппа 1).



15.01.2008

20.01.2008

25.01.2008

29.01.2008

Больная В., 1950г.р. Основная группа (подгруппа 2).



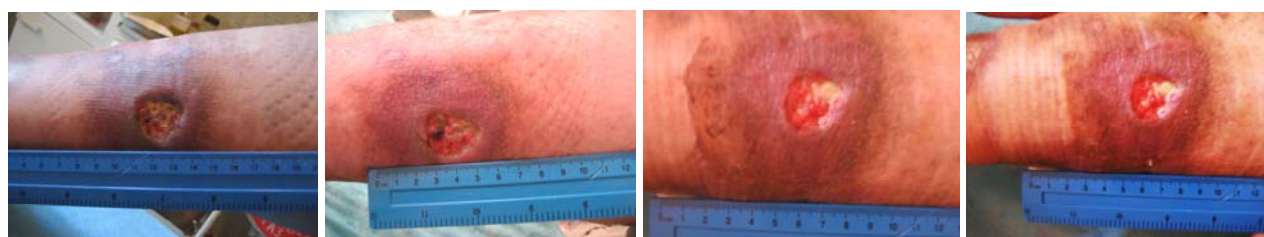
5.02.2008

10.02.08

25.02.2008

29.02.2008

Больной Н., 1960г.р. Контрольная группа



1.11.2007

6.11.2007

11.11.2007

15.11.2007