

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор  
ООО «Фармпрепарат»  
Ю.Ю. Солодунов



март 9, 2008 г.

**СВОДНЫЙ 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 28.03.2008 г.

2008 г

## ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе двух клинических центров (см. Приложение):

1. Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13 г. Москва.  
(115280 Москва, ул. Велозаводская 1/1).  
Главный исследователь: доктор медицинских наук, профессор Кузнецов Н.А.  
Сроки проведения исследований: апрель 2007 г. – январь 2008 г.
2. Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета  
(344322 Ростов на Дону пер. Нахичеванский 29).  
Главный исследователь: доктор медицинских наук, профессор Кательницкий И.И.  
Сроки проведения исследований: апрель 2007 г. – март 2008 г.

Название и адрес организации, осуществляющей мониторинг клинического исследования:

Наименование организации:	ООО "МедФармТест"
Адрес юридический:	г. Москва, Пестовский пер., 12, корп. 1.
Адрес фактический:	109004, г. Москва, Пестовский пер., 12, корп. 1.

Название и адрес компании-спонсора:

Наименование организации:	ООО "Фармпрепарат"
Адрес юридический:	г. Азов, ул. Калинина, д.2
Адрес фактический:	346780, г. Азов, ул. Калинина, д.2
Телефон/факс:	(86342) 5-26-39

## О Г Л А В Л Е Н И Е

<b>ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	2
<b>ОБОСНОВАНИЕ</b> .....	4
<b>ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТЕ</b> .....	5
<b>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	7
<b>Цель исследования</b> .....	7
<b>Задачи исследования</b> .....	7
<b>Дизайн исследования</b> .....	7
<b>Критерии включения</b> .....	8
<b>Критерии исключения</b> .....	8
<b>Общий план проведения исследования</b> .....	10
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ</b>	
<b>АКТИВНОСТИ</b> .....	12
<b>Число и характеристика участников исследования</b> .....	12
<b>Оценка эффективности</b> .....	16
<b>ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА</b> .....	29
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	35
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	37
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	37
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	38
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	40

## ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении хронической венозной недостаточности, частота этого осложнения в структуре хирургической заболеваемости остается высокой. В России различными формами хронической венозной недостаточности страдают около 35 млн. человек. Распространенность трофических язв венозной этиологии среди взрослой популяции экономически развитых стран мира составляет не менее 1%, поэтому их лечение является важной медико-социальной проблемой.

Длительное течение трофических язв и их частые рецидивы приводят к стойкой утрате трудоспособности и инвалидности пациентов. При этом в значительной степени снижаются все аспекты качества жизни пациентов, возникают не только физические страдания, но и серьезные психологические проблемы.

Развитие хронической венозной недостаточности чаще всего связано с варикозной болезнью и посттромбофлебитическим синдромом.

Причиной развития трофических расстройств тканей нижних конечностей при хронической венозной недостаточности является статическая и динамическая венозная гипертензия, максимальная выраженность которой приходится на область медиальной и латеральной лодыжек. Венозная гипертензия вызывается и поддерживается патологическим рефлюксом крови в поверхностных, перфорантных и глубоких венах.

В настоящее время наряду с основными направлениями в лечении венозных трофических язв, такими как эластическая компрессия, хирургическая коррекция патологических вено-венозных рефлюксов, системная флеботропная терапия, важным является местная терапия.

В связи с высокой медико-социальной значимостью и распространенностью данной патологии представляется чрезвычайно актуальной разработка оптимальных подходов к рациональной и эффективной терапии средствами наружного применения. Необходим поиск новых препаратов, сочетающих в своем действии выраженные регенерационные, противовоспалительные и противомикробные свойства. В этих целях синтезированы органические соединения, содержащие гипервалентно связанный биологически активный йод. Исследования российских и зарубежных ученых свидетельствуют об эффективности препаратов активного йода в лечении бактериальных инфекций, т.к. значительным негативным фактором, отягчающим течение заболевания, является также микробное инфицирование трофических язв. Одним из представителей указанной группы препаратов, сочетающим в своем действии регенерационные и антибактериальные свойства, является Стелланин<sup>®</sup> мазь 3%, разработанный в ООО «Фармпрепарат», г. Азов (Россия).

Исследование проводилось в соответствии с международными требованиями к проведению клинических испытаний (ICH GCP), Федеральным законом «О лекарственных средствах» и «Правилами проведения клинических испытаний в РФ».

Разрешение на проведение исследования №135 от 28.03.2007 года, выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗ РФ.

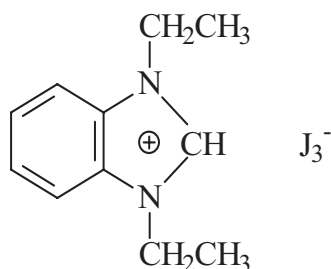
## ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТЕ.

**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 димексида.

**Фармакологические свойства.**

Препарат обладает выраженными регенерационными свойствами, значительно ускоряет процесс заживления при термических и лучевых ожогах (УФ), моделированных укусах насекомых и трофических язвах, эффективен при пересадке трансплантатов и при заживлении послеоперационных швов за счет потенцирования репаративных процессов. Наряду с регенерационными свойствами, 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении бактерий, независимо от строения бактериальной клетки вследствие бактерицидных свойств активного йода, входящего в его состав. Проведенные к настоящему времени доклинические 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. При этом МИК (минимальная ингибирующая концентрация) находится в пределах 0,2 – 2,0 мкг/мл, т.е. Стелланин® не уступает по активности традиционным антибиотикам.

**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  $8.75 \pm 0.08$  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 (ссадины, порезы, царапины, трещины, расчесы, в том числе после укусов насекомых, ожог)
- 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® капель 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 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.

Число исследовательских центров - 2

Общее число рандомизированных пациентов – 100, по 50 пациентов в каждом центре.

Исследуемая популяция: 100 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 наблюдения после окончания лечения – 7 дней.

Исследования были проведены в следующие сроки:

- Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13 г. Москва: апрель 2007 г. – январь 2008 г.
- Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета: апрель 2007 г. – март 2008 г

**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 медицинских 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 - 010907. 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 – ф. «Меркле ГмбХ», Германия.

1 г мази содержит 50 мг основного вещества – декспантенола и вспомогательные вещества: безводный ланолин, вазелин белый, парафин жидкий, изопропилмиристат, холестерин, метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, вода очищенная. Серия – G34302. Срок годности – до 01.10.2009.

Мази наносились на язвенную поверхность тонким слоем около 1,5-2 мм и фиксировались бинтом, лейкопластырем или наклейкой. Суточная доза определялась размерами язвы и в среднем составляла 2-5 г.

Кратность нанесения Стелланина<sup>®</sup> - 1 раз в день (утром) или 2 раза в день (утром и вечером), Пантенола<sup>®</sup> - 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 другие 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 100 пациентов в двух клинических центрах в возрасте от 37 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.). На базе хирургического стационара и поликлиники Городской клинической больницы № 13 (г. Москва) было рандомизировано 50 пациентов (20 мужчин и 30 женщин), на базе клиники хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета (г. Ростов-на-Дону) – также 50 пациентов (15 мужчин и 35 женщин)

Группы были сформированы в соответствии с критериями включения/исключения Протокола клинического исследования. Все пациенты, вошедшие в исследование, были распределены в каждом центре в основную и контрольную группы. В зависимости от кратности назначения исследуемого препарата основная группа была разделена на I и II подгруппы. В основной группе 34 пациента (по 17 в каждом центре) I подгруппы в качестве местной терапии получали лечение 3% мазью Стелланина® 1 раз в день, 34 пациента (по 17 в каждом центре) II подгруппы - лечение 3% мазью Стелланина® 2 раза в день и 32 пациента (по 16 в каждом центре) 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 таблицах 1 и 2 для каждого из клинических центров.

Как видно из таблиц 1 и 2 исследуемые популяции по основным параметрам были сопоставимыми друг с другом для разных клинических центров.

Причиной возникновения трофических язв у 77 пациентов (77%) явилась варикозная болезнь нижних конечностей, у 23 пациентов (23%) этиологической причиной являлась посттромбофлебитическая болезнь, обусловленная тромбозом глубоких вен нижней конечности. 71% составляли пациенты трудоспособного возраста (до 60 лет). Согласно условиям включения у всех больных язвы локализовывались в нижней трети голени. До включения в исследование у 57 пациентов (57%) проводилась предшествующая консервативная терапия флеботониками, а у 37 пациентов (37%) применялась эластическая компрессия.

Таблица 1.

**Распределение пациентов исследуемых групп по полу, возрасту и этиологическому фактору (Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва).**

Показатель		Основная группа		Контрольная группа n = 16
		Подгруппа I n=17	Подгруппа II n = 17	
Пол	М	10	5	5
	Ж	7	12	11
Средний возраст		54,3 [40 - 59]	52,1 [40 - 59]	55,8 [50 - 62]
Этиологический фактор ХВН*	ВБНК*	13	13	16
	ПТФБ**	4	4	-

Таблица 2.

**Распределение пациентов исследуемых групп по полу, возрасту и этиологическому фактору (Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону).**

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 [37 - 64]	51,2 [37 - 62]	54,7 [41 - 65]
Этиологический фактор ХВН*	ВБНК*	11	10	14
	ПТФБ**	6	7	2

Обозначения к таблицам 1 и 2:

\* ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей

\*\* ПТФБ – посттромбофлебитическая болезнь.

До начала исследования 69 пациентов предъявляли жалобы на отеки в нижней трети голени, на чувство тяжести, распирающие боли в ногах, быструю утомляемость ног жаловалось 95 больных. Наличие экссудации отмечалось у 19

пациентов (38%), струпа - у 2 пациентов (4%), грануляций – у 76 пациентов, эпителизации – у 23 пациентов.

Размер язвенного поражения у пациентов всех групп отличался значительной вариабельностью. Минимальный размер язвенного дефекта составил 0,4 см<sup>2</sup>, максимальный 78,2 см<sup>2</sup>. Сравнительная характеристика размеров язвенных дефектов у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 3.

Таблица 3.

### 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 <sup>2</sup> )	0,4	0,5	0,8
Max размер (см <sup>2</sup> )	65,2	78,2	57,3
Средний размер (см <sup>2</sup> )	15,2 <sub>±</sub> 3,5	19,0 <sub>±</sub> 3,4	9,2 <sub>±</sub> 1,9

При бактериологическом обследовании содержимого язвенных дефектов, у всех пациентов включенных в исследование, получен рост аэробной микрофлоры с уровнем бактериальной обсемененности 10<sup>4</sup> – 10<sup>9</sup> микробных тел в 1г ткани (таблица 4). Проведенный анализ показал, что основным возбудителем является монокультура: золотистый плазмокоагулирующий стафилококк, который был выделен в посеве у 51 (51%) больного, различные его ассоциации с протеем, клебсиелой, синегнойной палочкой выявлены в 33 % случаев. У 9 пациентов (9%) был высеян *Pseudomonas aeruginosa* (таблица 5).

Таблица 4.

### Количество микробных тел в 1 г ткани

Группа и количество больных Степень обсемененности на 1 г ткани	Основная				Контрольная (n=32)	
	Подгруппа 1 (n=34)		Подгруппа 2 (n=34)			
10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	3	9 %	5	15 %	3	9 %
10 <sup>6</sup> -10 <sup>7</sup>	14	41 %	13	38 %	16	44 %
10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup>	17	50 %	16	47 %	15	47 %

Таблица 5.

## Микробиологическая характеристика

Группа и количество больных	Основная				Контрольная (n=32)	
	Подгруппа I (n=34)		Подгруппа II (n=34)			
Выделенная культура	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Стафилококк золотистый плазмокоагулирующий (ПЛ)	<b>19</b> 11*+8**	<b>56%</b>	<b>11</b> 8*+3*	<b>32%</b>	<b>21</b> 10*+11**	<b>66%</b>
Кишечная палочка	<b>0</b> 0*+0**	<b>0%</b>	<b>1</b> 1*+0**	<b>3%</b>	<b>1</b> 1*+0**	<b>0%</b>
Синегнойная палочка	<b>2</b> 0*+2**	<b>6%</b>	<b>6</b> 3*+3**	<b>18%</b>	<b>1</b> 1*+0**	<b>3%</b>
Протей	<b>2</b> 0*+2**	<b>6%</b>	<b>1</b> 1*+0**	<b>3%</b>	<b>1</b> 1*+0**	<b>3%</b>
Стафилококк эпидермальный	<b>1</b> 0*+1**	<b>3%</b>	<b>0</b> 0*+0**	<b>0%</b>	<b>0</b> 0*+0**	<b>0%</b>
Стрептококки	<b>1</b> 0*+1**	<b>3%</b>	<b>0</b> 0*+0**	<b>0%</b>	<b>0</b> 0*+0**	<b>0%</b>
Ассоциация	<b>9</b> 6*+3**	<b>26%</b>	<b>15</b> 6*+9**	<b>44%</b>	<b>9</b> 6*+3**	<b>28%</b>
Отсутствие роста	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
Итого	<b>34</b>	<b>100%</b>	<b>34</b>	<b>100%</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>

\* - Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва;

\*\* - Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Клиническую эффективность Стелланина® мази 3% оценивали по динамике изменения площади язвенной поверхности (в абсолютных величинах, процентах и баллах), по скорости эпителизации, путем визуального контроля язвенной поверхности в процессе лечения, по субъективным ощущениям пациентов, а так же посредством бактериологического и цитологического исследований.

Площадь трофических язв измеряли до начала лечения, на 5, 10 и 14 день терапии следующим образом: выполнялась фотосъемка язвы с использованием пленки Kodak Gold (Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва) или цифрового фотоаппарата Canon ixus 60 (Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону). Затем полученное изображение сканировали и обрабатывали с помощью компьютерной программы в системе Adobe PhotoShop путем расчета площади поверхности язвенного дефекта. Динамика площади трофических язв в зависимости от сроков лечения у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблицах 6 и 7 для каждого клинического центра.

**Таблица 6.**

**Динамика площади трофических язв у больных основной и контрольной групп:  
Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13  
(г. Москва)**

День лечения	Основная группа Стелланин®		Контрольная группа Пантенол®
	подгруппа I	подгруппа II	
	см <sup>2</sup>	см <sup>2</sup>	см <sup>2</sup>
Исход	15,4±3,8	24,2±5,2	7,3±1,9
5 день	14,9±3,8	20,7±4,3	7,3±1,9
10 день	14,5±3,8	20,2±4,4	7,1±2,0
14 день	14,1±3,9	20,0±4,4	7,0±1,9

**Таблица 7.**

**Динамика площади трофических язв у больных основной и контрольной групп:  
Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского  
Университета (г. Ростов-на-Дону)**

День лечения	Основная группа Стелланин®		Контрольная группа Пантенол®
	подгруппа I	подгруппа II	
	см <sup>2</sup>	см <sup>2</sup>	см <sup>2</sup>
Исход	14,9±3,1	13,8± 3,2	11,1± 2,6
5 день	13,3±3,1	12,4± 3,1	10,7±2,6
10 день	12,5± 3,0	11,5± 2,9	10,5±2,4
14 день	11,5± 2,9	10,6± 2,6	10,2±2,1



Как видно из данных, полученных в 13 ГКБ г. Москва, к 14 дню лечения площадь трофических язв уменьшилась в абсолютных величинах у пациентов I подгруппы основной группы с  $15,4 \pm 3,8$  до  $14,1 \pm 3,9$  см<sup>2</sup>, пациентов II подгруппы основной группы –  $24,2 \pm 5,2$  до  $20,0 \pm 4,4$  см<sup>2</sup> и у пациентов контрольной группы –  $7,3 \pm 1,9$  до  $7,0 \pm 1,9$  см<sup>2</sup>.

Согласно данным клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета к 14 дню лечения площадь трофических язв уменьшилась в абсолютных величинах у пациентов I подгруппы основной группы с  $14,9 \pm 3,1$  см<sup>2</sup> до  $11,5 \pm 2,9$  см<sup>2</sup>, пациентов II подгруппы основной группы – с  $13,8 \pm 3,2$  до  $10,6 \pm 2,6$  см<sup>2</sup> и у пациентов контрольной группы – с  $11,1 \pm 2,6$  до  $10,2 \pm 2,1$  см<sup>2</sup>.

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 обобщенным данным, полученным в двух клинических центрах, в среднем площадь рубцевания трофических язв в I подгруппе основной группы составила 27,4%, II подгруппы основной группы – 25,1% и контрольной группы – 13,3% (см. Приложение).

Клиническую эффективность препаратов оценивали также 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.

Высчитывали общее количество баллов в каждой изученной группе пациентов для двух клинических центров (см. Приложение).

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 22 балла и применение Стелланина® дважды в сутки (II подгруппа основной группы) – суммарно 22 балла. 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:

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

$\Delta S$  – 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 таблицах 8 и 9 для каждого клинического центра.

**Таблица 8.**

**Скорость эпителизации язвенных дефектов у пациентов основной и контрольной групп: Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13 (г. Москва)**

Скорость эпителизации (в % в сутки)	Основная группа Стелланин®		Контрольная группа Пантенол® (n=16)
	подгруппа I (n=17)	подгруппа II (n=17)	
		1,97±0,54*	1,28±0,32*

\* - P < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

**Таблица 9.**

**Скорость эпителизации язвенных дефектов у пациентов основной и контрольной групп: Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета (г. Ростов-на-Дону)**

Скорость эпителизации (в % в сутки)	Основная группа Стелланин®		Контрольная группа Пантенол® (n=16)
	подгруппа I (n=17)	подгруппа II (n=17)	
		2,26±0,63*	2,01±0,58*

\* - P < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

Сравнение результатов, представленных в таблицах 8 и 9, показало высокий уровень сходства между однородными выборками (группами) для двух центров.

По обобщенным для двух центров 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: 2,12±0,59 % для I подгруппы основной группы и 1,65±0,49 % для II подгруппы основной группы против 0,55±0,16 % для контрольной группы. Различие в скорости эпителизации между I и II подгруппами основной группы было менее выраженным и статистически недостоверным (p>0,05).

Таким образом, по показателям уменьшения площади, скорости и площади эпителизации трофических язв Стелланин® оказался более эффективным, чем препарат сравнения Пантенол®.

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.

В таблице 10 представлены как обобщенные, так и отдельные для каждого клинического центра данные микробиологической оценки биоптатов язвенных дефектов в ходе исследования.

Таблица 10.

## Динамика патогенной флоры биоптатов трофических язв.

Микрофлора	Исход			5 день			10 день			14 день		
	Стелланин®		Конт- роль	Стелланин®		Конт- роль	Стелланин®		Конт- роль	Стелланин®		Конт- роль
	I подгр.	II подгр.		I подгр.	II подгр.		I подгр.	II подгр.		I подгр.	II подгр.	
Золотистый стафилококк	19 11*+8**	11 8*+3**	21 10*+11**	19 12*+7**	11 8*+3**	19 10*+9**	18 11*+7**	8 5*+3**	18 10*+8**	8 5*+3**	2 0*+2**	16 10*+6**
Кишечная палочка	-	1 0*+1**	-	-	1 0*+1**	-	-	-	-	-	-	-
Синегнойная палочка	2 0*+2**	6 3*+3**	1 0*+1**	2 0*+2**	5 3*+2**	1 0*+1**	1 0*+1**	5 3*+2**	1 0*+1**	1 0*+1**	4 3*+1**	1 0*+1**
Протей	2 0*+2**	1 0*+1**	1 0*+1**	2 0*+2**	1 0*+1**	1 0*+1**	1 0*+1**	-	1 0*+1**	1 0*+1**	-	1 0*+1**
Стафилококк эпидермальный	1 0*+1**	-	-	1 0*+1**	-	-	-	-	-	-	-	-
Стрептококки	1 0*+1**	-	-	1 0*+1**	-	-	-	-	-	-	-	-
Ассоциация	9 6*+3**	15 6*+9**	9 6*+3**	10 6*+4**	13 3*+10**	11 6*+5**	6 3*+3**	14 6*+8**	12 6*+6**	3 0*+3**	7 1*+6**	14 6*+8**
Отсутствие роста	-	-	-	-	-	-	8 3*+5**	7 3*+4**	-	21 12*+9**	21 13*+8**	-

\* - Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва;

\*\* - Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону.

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 выявлено существенное уменьшение высеваемости золотистого стафилококка в основной группы пациентов. В то же время в контрольной группе уровень высеваемости оставался высоким. Результаты микробиологических исследований были сходными для обоих клинических центров.

При проведении микробиологической оценки биоптатов ткани трофических язв проводилась оценка степени ее бактериальной обсемененности. Обобщенные результаты, полученные в ходе исследования, а также данные для каждого из клинических центров представлены в таблице 11.

Таблица 11.

**Динамика степени бактериальной обсемененности биоптатов трофических язв.**

Микро-флора	Исход		Конт-роль	5 день		Конт-роль	10 день		Конт-роль	14 день		Конт-роль
	Стелланин®			Стелланин®			Стелланин®			Стелланин®		
	I подгр.	II подгр.	I подгр.	II подгр.	I подгр.	II подгр.	I подгр.	II подгр.	I подгр.	II подгр.		
$10^8-10^9$	17 9 <sup>1+8</sup> <sup>2</sup>	16 7 <sup>1+9</sup> <sup>2</sup>	15 7 <sup>1+8</sup> <sup>2</sup>	1 0 <sup>1+1</sup> <sup>2</sup>	1 0 <sup>1+1</sup> <sup>2</sup>	5 1 <sup>1+4</sup> <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-
$10^6-10^7$	14 7 <sup>1+7</sup> <sup>2</sup>	13 8 <sup>1+5</sup> <sup>2</sup>	16 9 <sup>1+7</sup> <sup>2</sup>	17 9 <sup>1+8</sup> <sup>2</sup>	14 6 <sup>1+8</sup> <sup>2</sup>	15 8 <sup>1+7</sup> <sup>2</sup>	1 0 <sup>1+1</sup> <sup>2</sup>	-	11 5 <sup>1+6</sup> <sup>2</sup>	-	-	6 3 <sup>1+3</sup> <sup>2</sup>
$10^4-10^5$	3 1 <sup>1+2</sup> <sup>2</sup>	5 2 <sup>1+3</sup> <sup>2</sup>	1 0 <sup>1+1</sup> <sup>2</sup>	13 6 <sup>1+7</sup> <sup>2</sup>	12 6 <sup>1+6</sup> <sup>2</sup>	11 6 <sup>1+5</sup> <sup>2</sup>	9 6 <sup>1+3</sup> <sup>2</sup>	8 6 <sup>1+2</sup> <sup>2</sup>	15 7 <sup>1+6</sup> <sup>2</sup>	1 0 <sup>1+1</sup> <sup>2</sup>	2 2 <sup>1+0</sup> <sup>2</sup>	14 9 <sup>1+5</sup> <sup>2</sup>
$10^2-10^3$	-	-	-	3 2 <sup>1+1</sup> <sup>2</sup>	7 5 <sup>1+2</sup> <sup>2</sup>	1 1 <sup>1+0</sup> <sup>2</sup>	16 8 <sup>1+8</sup> <sup>2</sup>	19 8 <sup>1+11</sup> <sup>2</sup>	8 4 <sup>1+4</sup> <sup>2</sup>	13 5 <sup>1+7</sup> <sub>2</sub>	11 2 <sup>1+9</sup> <sup>2</sup>	13 4 <sup>1+9</sup> <sup>2</sup>
Отсутст-вие роста	-	-	-	-	-	-	8 3 <sup>1+5</sup> <sup>2</sup>	7 3 <sup>1+4</sup> <sup>2</sup>	-	21 12 <sup>1+9</sup> <sup>2</sup>	21 13 <sup>1+8</sup> <sup>2</sup>	-

<sup>1</sup> - Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва;

<sup>2</sup> - Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону.

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. Данный эффект отмечен для пациентов обоих клинических центров. В целом, по данным двух центров на 14 день исследований отсутствие роста наблюдалось у 21 пациента (61,8 %) I подгруппы и у 21 пациента (61,8 %) II подгруппы, применяющих Стелланин®. При этом, полной элиминации микроорганизмов в контрольной группе (Пантенол) достичь так и не удалось (0,0 %).

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

Для оценки эффективности Стелланина® мази 3% на репаративные процессы, был применен количественный цитологический анализ (таблицы 12-13, рис. 1). Исследования проводили во всех 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. Во всех 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 12.

## Результаты цитологических исследований раневых отпечатков.

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

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

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

Таблица 13.

## Типы цитограмм раневых отпечатков.

Тип цитограммы	До лечения			После лечения		
	Основная группа		Контроль	Основная группа		Контроль
	I	II		I	II	
Дегенеративно-воспалительный	6 (35,3%)	8 (47,1%)	5 (31,3%)	-	-	-
Воспалительный	11 (64,7%)	9 (52,9%)	11 (68,7%)	5 (29,4%)	3 (17,6%)	9 (56,3%)
Воспалительно – регенераторный	-	-	-	12 (70,6%)	14 (82,4%)	7 (43,7%)

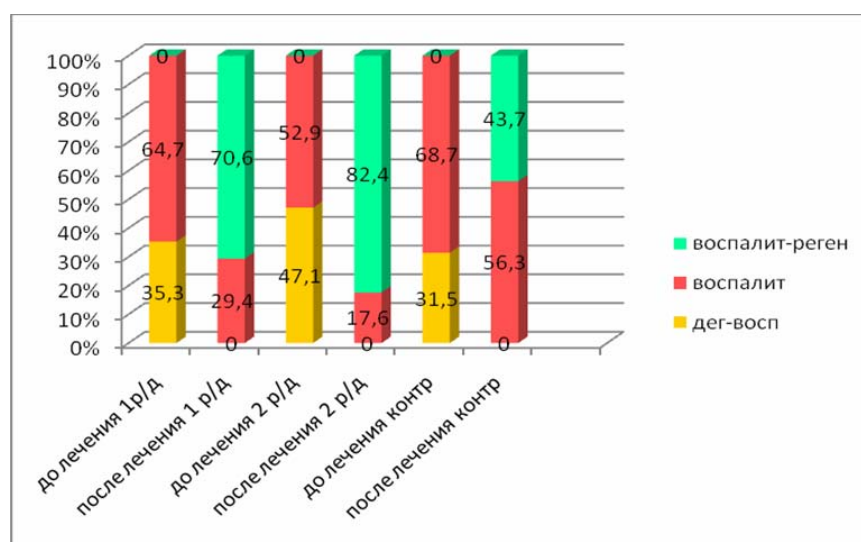


Рис. 1. Типы цитограмм раневых отпечатков.

В последующие сроки наблюдения, количество нейтрофилов и макрофагов в препаратах значительно уменьшалось, но фагоцитарная активности сохранялась. В ране увеличивалось количество фибробластов и синтезируемых ими коллагеновых волокон, образующих мощные пучки у больных в основной группе. В язвах больных, получавших Стелланин® мазь 3%, образовывались сплошные эпителиальные пласты, закрывающие раневую поверхность по краям на фоне гранулирующих тканей. В контрольной группе в аналогичный срок (14 дней) имелось лишь 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 (таблицы 14, 15).

Таблица 14.

**Динамика показателей субъективной оценки в баллах  
(Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической  
больницы № 13, г. Москва)**

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
I	II	I		II	I		II	I		II		
<b>Боли</b>												
0-2 балла	1	0	2	3	1	2	4	1	2	5	3	3
3-4 балла	5	3	3	4	3	3	6	7	6	9	8	5
5-6 баллов	9	9	8	9	10	11	6	7	8	2	5	8
7-8 баллов	2	3	3	1	2	0	1	2	0	1	1	0
9-10 баллов	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>Отечность</b>												
0-2 балла	1	3	1	1	2	1	4	3	1	6	4	2
3-4 балла	8	7	8	12	9	12	11	10	13	9	10	14
5-6 баллов	7	4	7	3	3	3	2	1	2	2	2	0
7-8 баллов	1	1	0	1	1	0	0	3	0	0	1	0
9-10 баллов	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
<b>Тяжесть в ногах</b>												
0-2 балла	7	11	8	9	12	13	12	13	15	13	15	15
3-4 балла	8	4	8	7	3	3	5	2	1	4	1	1
5-6 баллов	2	1	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0
7-8 баллов	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
9-10 баллов	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Утомляемость ног</b>												
0-2 балла	7	11	9	10	12	14	13	12	15	14	15	15
3-4 балла	6	3	7	5	3	2	2	3	1	3	1	1
5-6 баллов	2	2	0	2	2	0	2	2	0	0	1	0
7-8 баллов	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9-10 баллов	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 15.

**Динамика показателей субъективной оценки в баллах  
(Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного  
Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону)**

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	Основна я группа	Конт- роль	Основна я группа	Конт- роль	Основна я группа	Конт- роль	Основна я группа	Конт- роль
I												
<b>Боли</b>												
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
<b>Отечность</b>												
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
<b>Тяжесть в ногах</b>												
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
<b>Утомляемость ног</b>												
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 таблицы 14 и 15 сходны между собой для обоих центров и указывают на положительную динамику показателей. У пациентов, получавших лечение Стелланином®, симптомы хронической венозной недостаточности разрешались быстрее, чем в контрольной группе. Это подтверждает динамика обобщенного для двух центров суммарного показателя субъективной оценки, который снизился в основной группе подгруппе I с  $19,66 \pm 0,67$  до  $12,81 \pm 2,29$  (-34,8 %) и подгруппе II с  $19,57 \pm 0,92$  до  $12,88 \pm 0,73$  (-34,2 %), в то время как в контрольной – с  $16,21 \pm 0,60$  до  $12,93 \pm 0,73$ , т.е. только на 20,2 % (таблица 16).

Таблица 16.

## 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	$19,66$ $\pm 0,67$	$12,81$ $\pm 2,29$	$19,57$ $\pm 0,92$	$12,88 \pm$ $0,73$	$16,21$ $\pm 0,60$	$12,93$ $\pm 0,73$
% снижения суммарного показателя	34,8 %		34,2 %		20,2 %	
Значение P	<0,005		<0,05		<0,005	

Обобщенный по двум клиническим центрам анализ показателей субъективной оценки указывает, что величина суммарного показателя симптома снижалась в значительно большей мере в основной группе (Стелланин®). Так, тяжесть в ногах уменьшилась в основной группе на 38,8 % (I подгруппа), и на 38,1 % (II подгруппа), а в контрольной (Пантенол®) лишь на 16,5 %. Выраженность болевого синдрома у пациентов, получавших Стелланин®, достоверно уменьшилась на 42,0 % и 41,1 % для I и II подгрупп основной группы, соответственно, против 17,8 % у пациентов, получавших Пантенол® (контрольная группа). Утомляемость ног снизилась на 50,8%, 40,1 % и 43,5 %; а отечность - на 35,8 %, 28,9 % и 13,9 %, соответственно. Выявленные изменения для каждого клинического центра были статистически достоверными во всех исследуемых группах. Динамика отдельных показателей субъективной оценки в баллах представлена в таблицах 17 и 18 для каждого центра.

Таблица 17.

**Динамика суммарной субъективной оценки симптомов  
(Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической  
больницы № 13, г. Москва)**

Исследуемые группы		Болевой синдром			
		Исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	4,94±0,66	4,00±0,51 p>0,05	3,59±0,48 p<0,05	3,29±0,45 p<0,05
	II подгруппа	5,71±0,44	5,35±0,40 p>0,05	4,71±0,36 p<0,05	4,18±0,44 p<0,005
Контрольная группа Пантенол®		4,94±0,39	4,44±0,37 p>0,05	4,18±0,34 p>0,05	4,06±0,34 p<0,05
Исследуемые группы		Отечный синдром			
		Исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	4,65±0,29	3,82±0,33 p<0,05	3,35±0,36 p<0,005	2,88±0,34 p<0,005
	II подгруппа	4,47±0,54	4,47±0,49 p>0,05	3,82±0,42 p>0,05	3,35±0,36 p<0,05
Контрольная группа Пантенол®		4,06±0,27	3,82±0,23 p>0,05	3,44±0,24 p>0,05	3,19±0,23 p>0,05
Исследуемые группы		Тяжесть в ногах			
		исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	2,83±0,26	2,47±0,27 p>0,05	2,12±0,20 p<0,05	1,83±0,26 p<0,005
	II подгруппа	2,71±0,40	2,47±0,32 p>0,05	2,29±0,29 p>0,05	1,94±0,22 p<0,05
Контрольная группа Пантенол®		2,44±0,22	2,06±0,11 p>0,05	1,81±0,14 p>0,05	1,69±1,18 p>0,005
Исследуемые группы		Утомляемость ног			
		исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	3,53±0,49	2,71±0,37 p>0,05	2,24±0,26 p<0,05	1,76±0,21 p<0,05
	II подгруппа	2,76±0,38	2,47±0,32 p>0,05	2,29±0,31 p>0,05	2,00±0,22 p<0,05
Контрольная группа Пантенол®		2,44±0,20	2,00±0,08 p<0,05	1,81±0,14 p<0,05	1,69±0,18 p<0,05

Таблица 18.

**Динамика суммарной субъективной оценки симптомов  
(Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного  
Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону)**

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. Данные, полученные в разных клинических центрах были близки между собой и представлены в таблицах 19 и 20.

**Таблица 19.**

**Динамика окружности голени у пациентов основной и контрольной групп  
(Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической  
больницы № 13, г. Москва)**

Исследуемые группы		Окружность голени (см)			
		Исход	5 день	10 день	14 день
Основная группа Стелланин®	I подгруппа	38,35±0,90	37,12±0,75 p>0,05	36,47±0,58 p<0,05	36,00±0,55 p<0,05
	II подгруппа	39,53±1,13	38,50±1,15 p>0,05	38,13±1,11 p>0,05	37,39±0,79 p<0,05
Контрольная группа Пантенол®		38,60±0,89	37,44±0,70 p>0,05	37,44±0,70 p>0,05	37,38±0,59 p>0,05

**Таблица 20.**

**Динамика окружности голени у пациентов основной и контрольной групп  
(Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного  
Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону)**

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

Обобщенные для двух центров данные, свидетельствуют о некоторой 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 4,4 % и 4,2 %, соответственно. Аналогичный показатель в контрольной группе снижался менее выражено, что составило - 3,1 %.

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

Оценка безопасности включала регистрацию любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании. Информация о нежелательном явлении выявлялась в беседе с пациентом, при физикальном обследовании, оценке лабораторных показателей. Все пациенты были проинструктированы о необходимости внепланового обращения в центр при возникновении любых нежелательных явлений.

Для оценки безопасности препарата проводилась проверка жизненно-важных функций, а также физикальное обследование.

Лабораторные исследования критериев безопасности включали: клинический и биохимический анализ крови, а также клинический анализ мочи.

Терапия исследуемым препаратом оказалась безопасна во всех исследуемых подгруппах. В ходе исследования лишь один пациент (Поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва), применявший 3% мазь Стелланина® один раз в сутки, предъявил жалобу на чувство жжения в области наложения мази. Нежелательно явление купировалось самостоятельно сразу после отмены препарата.

Результаты клинических анализов крови в процессе лечения в обоих клинических центрах были полностью сопоставимы между собой, и ни в одном случае не было выявлено клинически значимых отклонений от нормы, которые могли бы расцениваться как нежелательные явления. Между исследуемыми группами в течение курса не было выявлено различий в уровне гемоглобина крови (таблицы 21, 22), содержания форменных элементов крови: эритроцитов (таблица 23, 24), лейкоцитов (таблица 25, 26) и уровнем СОЭ (таблица 27, 28). Проведенные исследования показали также, что терапия Стелланином® не влияет на лейкоцитарную формулу.

**Таблица 21.**

**Уровень гемоглобина в крови больных в ходе терапии (Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва)**

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол®	
Исход	Средняя величина	132,6	136,1	124,2	>0,05
	Стандартное отклонение	15,4	12,5	29,5	
День 5	Средняя величина	137,9	135,1	132,8	>0,05
	Стандартное отклонение	12,5	9,9	12,5	
День 10	Средняя величина	136,8	135,4	134,8	>0,05
	Стандартное отклонение	14,8	10,5	9,2	
День 14	Средняя величина	137,8	133,8	133,8	>0,05
	Стандартное отклонение	13,0	9,2	9,1	

Таблица 22.

**Уровень гемоглобина в крови больных в ходе терапии (Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону)**

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	11,4	28,0	
День 5	Средняя величина	136,8	133,4	135,7	>0,05
	Стандартное отклонение	12,3	8,7	11,4	
День 10	Средняя величина	135,7	134,5	133,7	>0,05
	Стандартное отклонение	13,7	11,6	10,4	
День 14	Средняя величина	136,7	134,9	132,9	>0,05
	Стандартное отклонение	12,4	10,2	8,8	

Таблица 23.

**Уровень эритроцитов в крови больных в ходе терапии (Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва)**

Дни лечения		Группы			Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол	
Исход	Средняя величина	4,68	4,40	4,50	>0,05
	Стандартное отклонение	0,65	0,56	0,45	
День 5	Средняя величина	4,67	4,50	4,58	>0,05
	Стандартное отклонение	0,58	0,55	0,42	
День 10	Средняя величина	4,61	4,48	4,69	>0,05
	Стандартное отклонение	0,66	0,43	0,31	
День 14	Средняя величина	4,64	4,54	4,58	>0,05
	Стандартное отклонение	0,51	0,72	0,32	

Таблица 24.

**Уровень эритроцитов в крови больных в ходе терапии (Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону)**

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол	
Исход	Средняя величина	4.58	4.46	4.35	>0,05
	Стандартное отклонение	0,54	0,48	0,36	
День 5	Средняя величина	4,56	4,59	4,46	>0,05
	Стандартное отклонение	0,52	0,60	0,40	
День 10	Средняя величина	4,52	4,56	4,32	>0,05
	Стандартное отклонение	0,58	0,55	0,34	
День 14	Средняя величина	4,53	4,46	4,49	>0,05
	Стандартное отклонение	0,47	0,64	0,66	

Таблица 25.

**Уровень лейкоцитов в крови больных в ходе терапии (Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва)**

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол®	
Исход	Средняя величина	7,244	10,650	6,371	>0,05
	Стандартное отклонение	1,562	13,310	1,671	
День 5	Средняя величина	7,427	8,111	6,707	>0,05
	Стандартное отклонение	1,576	1,842	1,980	
День 10	Средняя величина	6,672	6,628	6,614	>0,05
	Стандартное отклонение	0,988	1,646	1,771	
День 14	Средняя величина	9,573	6,726	6,476	>0,05
	Стандартное отклонение	0,948	1,025	1,322	

Таблица 26.

**Уровень лейкоцитов в крови больных в ходе терапии (Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону)**

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол®	
Исход	Средняя величина	6,165	8,450	7,453	>0,05
	Стандартное отклонение	1,630	1,760	1,430	
День 5	Средняя величина	6,650	9,540	8,320	>0,05
	Стандартное отклонение	1,743	1,641	1,850	
День 10	Средняя величина	6,450	6,520	6,730	>0,05
	Стандартное отклонение	1,263	1,742	1,382	
День 14	Средняя величина	8,487	7,395	9,418	>0,05
	Стандартное отклонение	1,548	1,847	1,439	

Таблица 27.

**Уровень СОЭ в крови больных в ходе терапии (Хирургический стационар и  
поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва)**

Дни лечения		Группы			Значение Р
		Стелланин® 1 раз в день	Стелланин® 2 раза в день	Пантенол®	
Исход	Средняя величина	14,18	18,29	14,88	>0,05
	Стандартное отклонение	11,11	10,81	8,24	
День 5	Средняя величина	13,76	12,47	14,31	>0,05
	Стандартное отклонение	12,44	10,01	9,35	
День 10	Средняя величина	13,65	12,59	11,88	>0,05
	Стандартное отклонение	9,52	11,14	8,88	
День 14	Средняя величина	13,24	11	13,38	>0,05
	Стандартное отклонение	11,33	8,40	8,49	

Таблица 28.

**Уровень СОЭ в крови больных в ходе терапии (Клиника хирургических болезней №1  
Ростовского государственного Медицинского Университета,  
г. Ростов-на-Дону)**

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	8,43	10,65	9,531	
День 14	Средняя величина	12,17	12,41	14,21	>0,05
	Стандартное отклонение	11,56	7,33	8,10	



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

Биохимические показатели крови, изученные в ходе исследований в обоих клинических центрах были сопоставимы между собой и представлены в таблицах 29 и 30.

Таблица 29.

**Динамика биохимических показателей в ходе терапии (Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13, г. Москва)**

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	81,03	80,38	78,05	75,68	78,91	77,26
	Стандартное отклонение	1,81	1,08	1,59	1,28	1,73	1,40
	P	>0,05		>0,05		>0,05	
Холестерин	Среднее значение	5,11	5,18	5,03	5,52	4,94	5,60
	Стандартное отклонение	0,28	0,21	0,24	0,21	0,24	0,26
	P	>0,05		>0,05		>0,05	
Креатинин	Среднее значение	89,82	89,69	77,12	76,35	79,67	79,06
	Стандартное отклонение	7,19	5,00	4,27	3,73	5,41	3,70
	P	>0,05		>0,05		>0,05	
Билирубин	Среднее значение	11,24	9,71	9,58	10,24	9,00	8,85
	Стандартное отклонение	0,90	0,86	1,23	1,25	0,95	0,86
	P	>0,05		>0,05		>0,05	
Калий	Среднее значение	4,59	4,67	4,81	4,38	4,57	4,59
	Стандартное отклонение	0,12	0,11	0,14	0,12	0,14	0,15
	P	>0,05		>0,05		>0,05	
Натрий	Среднее значение	140,19	142,19	141,13	141,55	141,14	141,16
	Стандартное отклонение	5,79	6,80	5,80	7,80	6,20	8,40
	P	>0,027		>0,05		>0,05	
Глюкоза	Среднее значение	5,51	5,55	5,43	5,02	5,70	5,27
	Стандартное отклонение	0,19	0,14	0,18	0,15	0,29	0,16
	P	>0,05		>0,05		>0,05	
АЛТ	Среднее значение	21,69	23,75	19,88	15,22	19,31	17,81
	Стандартное отклонение	3,48	3,00	3,23	1,73	2,50	2,04
	P	>0,05		>0,05		>0,05	
АСТ	Среднее значение	21,03	21,94	22,93	19,18	22,50	22,06
	Стандартное отклонение	1,59	1,52	2,26	1,14	1,10	1,39
	P	>0,05		<0,05		>0,05	
ЩФ	Среднее значение	246,31	237,75	280,00	188,35	217,56	206,50
	Стандартное отклонение	23,72	17,60	31,68	11,70	20,06	12,16
	P	>0,05		>0,05		>0,05	

Таблица 30.

**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	1,46
	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	

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клиническое исследование препарата Стелланин<sup>®</sup> мазь для наружного применения 3% были проведены на базе двух клинических центров: Хирургический стационар и поликлиника Городской клинической больницы № 13 г. Москва и Клиника хирургических болезней №1 Ростовского государственного Медицинского Университета. В исследовании приняло участие 100 пациентов (по 50 пациентов в каждом клиническом центре: мужчины и женщины) в возрасте от 37 до 65 лет с диагнозом: трофическая язва нижних конечностей на фоне посттромбофлебитической и/или варикозной болезни нижних конечностей. Целью исследования являлось изучение клинической эффективности и безопасности препарата Стелланин<sup>®</sup> мазь 3% в качестве наружного регенерационного, противовоспалительного и антимикробного препарата у пациентов с трофическими поражениями нижних конечностей. В зависимости от вида проводимого лечения пациенты распределялись в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы получали лечение 3% мазью Стелланина<sup>®</sup>, контрольной – мазью Пантенола<sup>®</sup>. В зависимости от кратности применения Стелланина<sup>®</sup> (1-кратное или 2-кратное) основная группа была разделена на 1-ю и 2-ю подгруппы.

После рандомизации, по основным параметрам, как исследуемые популяции в целом, так и отдельные группы пациентов были сопоставимы друг с другом для разных клинических центров. Также необходимо отметить, что в ходе лечения все пациенты были комплаентны.

Клиническую эффективность Стелланина<sup>®</sup> мази 3% оценивали по динамике изменения площади язвенной поверхности (в абсолютных величинах, процентах и баллах), по скорости эпителизации, путем визуального контроля язвенной поверхности в процессе лечения, по субъективным ощущениям пациентов, а так же посредством бактериологического и цитологического исследований. Было установлено, что Стелланин<sup>®</sup> обладает выраженной клинической активностью в отношении изучаемой патологии. Причем, по критериям уменьшения площади, скорости и площади эпителизации трофических язв Стелланин<sup>®</sup> мазь 3% оказался более эффективным, чем препарат сравнения Пантенол<sup>®</sup>. Также полученные данные позволяют сделать выводы о явно выраженном угнетающем действии препарата Стелланин<sup>®</sup> на жизнедеятельность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Клинически положительное влияние Стелланина<sup>®</sup> мази 3% на процессы регенерации в трофической язве проявлялось и в улучшении общего состояния пациентов, которое оценивалось по ряду субъективных параметров: боль, тяжесть в ногах, отечность и утомляемость ног.

Необходимо также отметить, что по выраженности эффекта статистически достоверных различий по большинству клинических критериев между одно- и двукратным применением препарата Стелланин<sup>®</sup> мазь 3% в сутки не установлено, что позволяет рекомендовать как одно-, так и двукратный прием препарата в зависимости от выраженности экссудации.

Для оценки эффективности Стелланина<sup>®</sup> мази 3% в сравнении с Пантенолом<sup>®</sup> на репаративные процессы, был применен количественный цитологический анализ. Цитологические исследования показали, что в язвах больных, получавших Стелланин<sup>®</sup> мазь 3%, образовывались сплошные эпителиальные пласты, закрывающие раневую поверхность по краям на фоне гранулирующих тканей. В контрольной группе (Пантенол<sup>®</sup>) в аналогичный срок (14 дней) имелось лишь не полное очищение раневой поверхности от нежизнеспособных тканей с незначительно выраженными элементами эпителизации по краям.

В качестве важнейшей составляющей клинического исследования была проведена оценка безопасности применения препарата, что включало регистрацию любых нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании.

Результаты клинических и биохимических анализов крови и клинического анализа мочи в процессе лечения в обоих клинических центрах были полностью сопоставимы между собой, и ни в одном случае не было выявлено клинически значимых отклонений от нормы. Таким образом, результаты этих исследований позволяют констатировать отсутствие нежелательных явлений при применении препарата Стелланин<sup>®</sup> мазь 3%.

Терапия исследуемым препаратом также оказалась безопасной во всех исследуемых подгруппах. В ходе исследования лишь один пациент, применявший 3% мазь Стелланина<sup>®</sup> один раз в сутки, предъявил жалобу на чувство жжения в области наложения мази, что было вызвано, по-видимому, индивидуальной чувствительностью к одному из компонентов препарата, т.к. нежелательно явление купировалось самостоятельно сразу после отмены лекарственного средства.

Таким образом, необходимо заключить, что негативных местных и общих реакций на применение препарата отмечено практически не было, что подтверждает безопасность его применения.

## 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.
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 (Пантенол®) 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 практически 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. Может быть рекомендовано как однократное, так и двукратное применение препарата в сутки в зависимости от выраженности эксудации. Возможно использование препарата до полной эпителизации.

Таким образом, препарат «Стелланин® 3% мазь для наружного применения» оказался эффективным лекарственным средством для лечения больных с трофическими язвами венозной этиологии. Переносимость препарата хорошая. Может быть рекомендован к широкому медицинскому применению

---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян А.А., Добыш С.В., Килимчук Л.Е. 1996. Местная антибактериальная терапия ран посредством применения перевязочных средств. // Первый Белорусский международный конгресс хирургов. Витебск. С.482-483.
2. Бабаджанов О.Р., Султанов И.А. 1998. Комплексная терапия длительно незаживающих трофических язв. // Хирургия. №4. С.42-45.
3. Бауэрзакс Ж., Флеминг И., Буссе Р. 1998. Патофизиология хронической венозной недостаточности. // Флебологическая. 7. С. 1-7.
4. Богданец Л.И., Кириенко А.И., Алексеева Е.А. 2000. Местное лечение венозных трофических язв. // Журн. «Гедеон Рихтер» в СНГ. 2. С. 58-60.
5. Васютков В.Я., Проценко Н.В. 1993. Трофические язвы стопы и голени. М. 160 с.
6. Васютков В.Я., Богачев В.Ю. 1999. Венозные трофические язвы нижних конечностей. // Русский мед. Журнал. №13. С.616-620.
7. Вин Ф. 1998. Трофические язвы нижних конечностей // Флебологическая. 7. С. 10–20.
8. Гаврилов В.А., Пятницкий А.Г., Чаббаров Р.Г., Хворостухин В.С. 2003. Комплексное лечение венозных трофических язв. // Мат. Междунар. Хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии».- М. С.190.
9. Григорян А.В., Гостищев В.К., Толстых П.И.1972. Трофические язвы. М: Медицина. 208 с.
10. Даудярис И.П. 1984. Болезни вен и лимфатической системы конечностей. М.: Медицина, 114 с.
11. Ермаков Н.А. 2002. Нарушения гемодинамики при хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств и возможности их коррекции. Автореферат. дис. ... канд.мед.наук. СПб. 26 с.
12. Зубарев А.Р. 1999. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей. М.: Видар. 104 с.
13. Казаков Г.Б. 1985. К вопросу о варикозных язвах голени и их лечении в условиях поликлиники. Автореферат. дис. Канд.мед.наук. М. 19 с.
14. Клемент А.А., Веденский А.Н. 1976. Хирургическое лечение заболеваний вен нижних конечностей. Л.: Медицина. 255 с.
15. Лесько В.А. 1974. Этиопатогенез и лечение трофических язв при патологии вен нижних конечностей. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. Т. 113, №9. С.39-43.
16. Мазаев П.Н. 1987. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. М.: Медицина. 255 с.
17. Медик В. А., Токмачев М. С., Фишман Б. Б. 2001. Статистика в медицине и биологии. Руководство в 2 томах. М: Медицина. 764 с.
18. Мелихов О.Г. 2003. Клинические исследования. Глава 15. М. С. 133-143.

- 
19. Никифоров А.Н. 1972. Патогенез, диагностика и лечение трофических язв. // Фельдшер и акушерка. №4. С. 22-26.
  20. Петах Л.Я. 1973. К патогенезу и хирургическому лечению варикозных и посттромбофлебитических язв голени. Автореферат дис. канд.мед.наук. Ужгород. 21 с.
  21. Покровский А.В., Сапелкин С.В. 2006. Классификация СЕАР и ее значимость для отечественной флебологии // Ангиология и сосудистая хирургия, 12 (1). С. 65-74.
  22. Рзаев Н.М., Косаев Д.В. 1989. Комплексное лечение трофических язв при варикозном расширении вен. // Хирургия. №9. С. 92-97.
  23. Савельев В.С., Думпе Э.П., Яблоков Е.Г. 1972. Болезни магистральных вен. М. 440 с.
  24. Фенчин К.М. 1979. Заживление ран. Киев: Здоровье. 167 с.
  25. Dormandy J.A. 1997. Pathophysiology of venous leg ulceration:an update. // Angiology. 48. P. 71-75.
  26. Franks P.J., Moffatt C.J., Connolly M. 1994. Community leg ulcer clinics: effect on quality of life. // Phlebology. 9. P. 83-86.
  27. Georgiade N. G., Harris W. A. 1973. Open and closed treatment of burns with povidone-iodine // Plastic and Reconstructive Surgery. 52. P. 640-644.
  28. Hunt J.L., Sato R., Heck E. L., Baxter C. R. 1980. A critical evaluation of povidone-iodine absorption in thermally injured patients // The Journal of Trauma. 20. P. 127-129.
  29. Phillips T., Stanton B., Provan A., et al. 1994. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychologic implications. // J. Am. Acad. Dermatol. 31. P. 49-53.
  30. Rucley C.V. 1997. Socioeconomic impact of chronic venous inefficiency and leg ulcer. // Angiolog. 48. P. 67-69.
  31. Zamora J. L. 1984. Povidone-iodine and wound infection // Surgery.95. P. 121-122.