

doi: 10.17116/flebo201594?-

## Оценка эффективности применения инъекционной формы левокарнитина в лечении трофических язв венозного генеза

К.м.н. Т.Р. ЛАЗАРЯН\*, к.м.н. А.Ю. АККУРАТОВА

ГБУЗ «Городская поликлиника №134» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### The Evaluation of the Effectiveness of the Application of Levocarnitine for Injections for the Treatment of the Patients Presenting with Trophic Ulcers of Venous Etiology

T.R. LAZARYAN, A.YU. AKKURATOVA

City Polyclinic No134, Moscow Health Department, Moscow, Russia

**Цель исследования** — провести оценку эффективности применения раствора левокарнитина для внутривенного и внутримышечного введения в условиях дневного стационара у больных с трофическими язвами венозного генеза. **Материал и методы.** В проспективное наблюдательное исследование включили 60 пациентов с варикозной болезнью и открытыми трофическими язвами (C6S, Ep, As, p, Pr). Больных разделили на две группы по 30 человек. Основную группу составили 30 больных, получивших в комплексе лечения левокарнитин. Контрольную группу составили 30 человек, которым не вводили данное средство. Сравнивали количество пациентов с зажившими язвами, а также скорость наступления позитивных изменений язвенного дефекта. Оценку изменения качества жизни проводили с помощью опросника CIVIQ20. **Результаты.** Больные в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести течения заболевания. В основной группе были 21 (70%) женщина и 9 (30%) мужчин, в контрольной — 19 (63,3%) и 11 (36,7%) соответственно. Средний возраст в 1-й группе составил  $63 \pm 20$  лет, а во 2-й группе —  $64 \pm 20$  лет. Длительность существования язвы составила  $5,62 \pm 2,35$  и  $6,16 \pm 2,84$  мес, площадь —  $3,89 \pm 5,13$  и  $4,18 \pm 6,52$  см<sup>2</sup> соответственно. В результате лечения у 27 (90%) больных основной и 18 (60%) — контрольной группы уменьшилось отделяемое из язв и очистилась язвенная поверхность от фибрина ( $p=0,02$ ). На 75-е сутки лечения полное заживление язвы выявлено у 5 (17%) больных из основной группы и у 3 (11%) — контрольной группы ( $p>0,05$ ). К 30-м суткам улучшилось качество жизни больных как в основной, так и в контрольной группе. **Выводы.** Очищение язвенной поверхности от наложений фибрина, уменьшение количества раневого отделяемого быстрее происходят у пациентов, которым проводили лечение с использованием левокарнитина.

*Ключевые слова:* венозные трофические язвы, консервативное лечение, левокарнитин.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of the application of levocarnitine solutions for injections and intramuscular administration under the conditions of a daytime outpatient facility for the treatment of the patients presenting with trophic ulcers of venous etiology. **Material and methods.** The present prospective observational study included 60 patients suffering from varicose vein disease and open trophic ulcers (C6S, Ep, As, p, Pr). They were divided into two groups. The first (main) group consisted of 30 patients given levocarnitine. The second (control) group included 30 patients treated without this preparation. The fractions of the patients with trophic ulcers healed and the time needed for the appearance of positive changes in ulcerative defects were compared after the completion of the course of the treatment. The quality of life of the patients was estimated with the use of the CIVIQ20 questionnaire. **Results.** The patients of both groups were matched for sex, age, duration and severity of the disease. The main group comprised 21 (70%) women and 9 (30%) men while the control group included 19 (63.3%) women and 11 (36.7%) men. The mean age of the patients in the main and control groups was  $63 \pm 20$  years and  $64 \pm 20$  years respectively. The duration of ulcers was  $5.62 \pm 2.35$  and  $6.16 \pm 2.84$  months respectively, their area  $3.89 \pm 5.13$  and  $4.18 \pm 6.52$  sq. cm. In 27 (90%) of the patients of the main group and in 18 (60%) ones in the control group, the treatment resulted in the reduction of discharge from the ulcers and the cleansing of their surfaces from fibrin ( $p=0.02$ ). On day 75 after the onset of the treatment, complete healing of the ulcers was documented in 5 (17%) and 3 (11%) patients of the main and control groups respectively ( $p<0.05$ ). The quality of life of the patients in both group was improved appreciably by day 30. **Conclusion.** The cleansing of the ulcer surfaces from fibrin deposition and the reduction of discharge from the ulcers occurs more rapidly in the patients treated with levocarnitine in addition to conventional therapy compared with those receiving no levocarnitine.

*Keywords:* venous ulcers, conservative treatment, L-carnitine.

В настоящее время основными звеньями патогенеза хронической венозной недостаточности (ХВН) и трофических расстройств признают нарушение функций эндотелия сосудистой стенки, ее повреждение продуктами метаболизма лейкоцитов, постепенную трансформацию репаративных про-

цессов, сопровождающуюся стойкими изменениями микроциркуляции [1–3]. Это ведет к снижению притока к тканям оксигенированной крови и замедлению удаления продуктов метаболизма. Развивающаяся ишемия тканей, увеличение концентрации свободных радикалов, снижение парциального на-

пряжения кислорода в тканях приводят к уменьшению их регенераторных возможностей. Происходит пропитывание тканей продуктами распада мигрировавших из кровотока форменных элементов крови, что проявляется гиперпигментацией кожи нижних конечностей. Выход за пределы сосудистого русла белка приводит к индукции, склерозу мягких тканей и стойким отекам. Эти патологические процессы создают условия для формирования трофической язвы [4, 5].

Терапия тяжелой ХВН направлена на улучшение макро- и микроциркуляции. Наиболее эффективным в таких случаях является комбинация фармакологических средств с компрессионной терапией. Основными задачами фармакотерапии служат повышение венозного тонуса, улучшение лимфодренажной функции, устранение микроциркуляторных гемореологических нарушений, купирование вторичных воспалительных реакций [6–8]. По данным литературы [9–13], микроциркуляторные, окислительные процессы в тканях, их оксигенация и функция эндотелия находятся в прямой зависимости от напряженности синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). L-карнитин (левокарнитин) в условиях ишемии тканей увеличивает образование АТФ путем оптимизации энергетического обмена в митохондриях, снижает оксидативный стресс, улучшает стабильность клеточных мембран и ферментных систем за счет уменьшения повреждающего действия токсичных метаболитов. Также обнаружен противовоспалительный эффект L-карнитина на уровне микроциркуляции, реализующийся через влияние на активность фагоцитов, что улучшает кислородное снабжение тканей.

В связи с вышеуказанными данными о влиянии препарата на улучшение тканевого метаболизма и положительным опытом применения медикаментозного средства зарубежными коллегами [13] мы решили оценить эффективность раствора левокарнитина (в форме препарата Элькар для внутривенного и внутримышечного введения) в комплексном лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей и открытыми трофическими язвами венозного генеза (класс С6).

## Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включили 60 пациентов с варикозной болезнью и открытыми трофическими язвами (С6S, Ер, As, р, Рг). Больных разделили на две группы по 30 человек. Основную группу составили 30 больных, получивших в комплексе лечения левокарнитин. Контрольную группу составили 30 человек, которым не вводили данное средство. В исследование включали пациентов разного пола и возраста с различной продолжительностью заболевания, за исключением тех,

у кого была иная причина возникновения трофической язвы: облитерирующие болезни артерий нижних конечностей, системные заболевания соединительной ткани и т.п.

В ходе исследования анализировали демографические, анамнестические, клинические и лабораторные данные. Качество жизни пациентов оценивали с помощью болезнеспецифического опросника CIVIQ2 (Chronic Venous Insufficiency quality of life Questionnaire) на начало лечения, 11-е и 30-е сутки после лечения.

В качестве объективного метода обследования применяли ультразвуковое дуплексное сканирование венозной системы нижних конечностей.

Все пациенты использовали готовый медицинский компрессионный трикотаж в виде гольфов, чулок и колготок 2-й степени компрессии. Также они получали флеботропную фармакотерапию (микронизированная очищенная флавоноидная фракция, 1000 мг/сут) в течение 2 мес, антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки постоянно). До начала местного лечения язвенные дефекты у всех пациентов находились на 2-й стадии раневого процесса. Местное лечение язвы проводили путем обработки мирамистином, использования мазевых повязок (левомеколь, бетадиновая мазь) и при переходе процесса в 3-ю стадию — мазевых раневых покрытий (бранолинд).

У пациентов основной группы дополнительно к вышеуказанным лечебным мероприятиям проводили внутривенные инфузии левокарнитина в дозе 1 г/сут в течение 10 дней. Содержимое ампулы предварительно растворяли в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Через 20 дней проводили повторный курс: внутримышечно без разведения вводили препарат в дозе 0,5 г/сут в течение 10 дней. Затем еще через 20 дней проводили аналогичный курс внутримышечных инъекций.

Статистическую обработку материалов и результатов исследования проводили с помощью пакета статистических пакетов Microsoft Office, программы Excel. Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, при использовании средних величин также приведены значения стандартных отклонений. Для оценки значимости различий результатов использовались t-критерий Стьюдента и критерий  $\chi^2$ . Критерием статистической значимости считали уровень  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У всех больных основной и контрольной групп при ультразвуковом дуплексном сканировании была выявлена несостоятельность перфорантных вен медиальной группы (вены Коккетта).

Больные в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести течения за-

**Таблица 1. Параметры трофического язвенного дефекта у обследованных больных (n=60)**

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Длительность существования трофической язвы, средняя, мес	5,62±2,35	6,16±2,84	0,903
Рецидив язвы в анамнезе	Не было	Не было	—
Площадь язвы средняя, см <sup>2</sup>	3,89±5,13	4,18±6,52	0,972

**Таблица 2. Оценка динамики заживления язвенной поверхности у наблюдаемых пациентов (n=60), абс. (%)**

Срок лечения	Состояние трофической язвы	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
11 сут	Очищение язвенной поверхности от фибрина, уменьшение плотности краев, уменьшение количества отделяемого	27 (90)	18 (60)	0,02
30 сут	Появление ярких грануляций, краевая эпителизация язвы	29 (96,7)	25 (83)	>0,05
75 сут	Полная эпителизация язвы	5 (17)	3 (11)	>0,05
	Уменьшение площади раневого процесса не выявлено	0	2 (6)	>0,05

**Таблица 3. Оценка глобального индекса качества жизни**

Срок лечения	Группа	
	основная	контрольная
Начало	15,8	16,9
11-е сутки	18,3	17,6
30-е сутки	69,5	42,0

*Примечание.* Различия между группами статистически незначимы на каждом из этапов оценки.

болевания ХВН нижних конечностей, оцениваемых нами по параметрам трофического язвенного дефекта (**табл. 1**). В основной группе были 21 (70%) женщина и 9 (30%) мужчин, в контрольной — 19 (63,3%) и 11 (36,7%) соответственно. Средний возраст 63±20 и 64±20 года соответственно.

В результате проведенного комплекса лечебных мероприятий были получены следующие результаты. После курса внутривенного введения левокарнитина у 27 (90%) больных уменьшилось отделяемое из язв и язвенная поверхность очистилась от фибрина. Очищение трофической язвы и уменьшение количества отделяемого также отметили у 18 (60%) больных контрольной группы. На 30-е сутки лечения уменьшение площади трофической язвы наблюдалось у 29 (97%) больных основной группы и у 25 (83%) — контрольной. На 75-е сутки лечения полное заживление язвы выявлено у 5 (17%) больных основной группы и у 3 (11%) — контрольной. В контрольной группе у 2 пациентов улучшения не произошло (**табл. 2**).

Как видно из данных табл. 2, статистически значимые различия между группами (p=0,02) были только на 11-е сутки лечения. Это свидетельствует, что использованный в основной группе препарат в большей степени ускорял фазу очищения.

Динамика глобального индекса качества жизни, рассчитанного в среднем по группам, представлена в **табл. 3**.

На момент начала лечения качество жизни пациентов в обеих группах было очень низким. К 11-м суткам терапии изменения оказались незначительными, однако уже к 30-м суткам можно было увидеть существенное улучшение качества жизни как в основной, так и в контрольной группе. Более заметные позитивные изменения произошли в основной группе, хотя различия между группами не достигли уровня статистической значимости.

## Выводы

Представленная работа позволяет говорить о возможности включения левокарнитина (Элькар) в комплекс лечения больных с венозными трофическими язвами. В нашем исследовании мы обнаружили, что очищение язвенной поверхности от наложений фибрина, уменьшение количества раневого отделяемого быстрее происходят у пациентов, которым проводили лечение с использованием данного препарата. К концу 1-го месяца терапии более заметное, хотя и не получившее статистического подтверждения, улучшение качества жизни также было отмечено в основной группе больных. Вместе с тем с учетом методологических ограничений, связанных с дизайном исследования, размерами групп пациентов следует подчеркнуть необходимость проведения дополнительных исследований для подтверждения положительного эффекта левокарнитина в отношении венозных язв.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования — Л.Т.

Сбор и обработка материала — Л.Т., А.А.

Статистическая обработка — А.А.

Написание текста — Л.Т., А.А.

Редактирование — А.А.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кошкин В.М., Грина М.Б., Каралкин А.В. и др. Исследование микроциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Под ред. Савельева В.С. Методическое пособие для врачей. М. 2006;3.
2. Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В., Цыпляшук А.В. Современные принципы консервативного лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Методические рекомендации. М. 2013;3-8.
3. Шулуто А.М. Варикозная болезнь. Современные принципы лечения. М. 2003;26-30.
4. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Трофические язвы. Флебология. 2001;519-551.
5. Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хроническая венозная недостаточность. М. 1999;197.
6. Богачев В.Ю. Консервативные методы лечения и профилактики хронических заболеваний вен нижних конечностей. Consilium Medicum. 2014;1:9-11.
7. Богданец Л.И., Смирнова Е.С., Васильев И.М. Повышение эффективности лечения трофических язв венозного генеза. Амбулаторная хирургия. 2014;1-2:16-21.
8. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Coleridge Smith P, Wakefield TW. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. J Vasc Surg. 2004;40:1248-1252.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>.
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;6:2:58-63.
10. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. J Nutrition and Metabolism. 2010;7:30.  
doi: 10.1186/1743-7075-7-30.
11. Оболенский В.Н., Родман Г.В., Никитин В.Г., Караев М.А. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы. РМЖ Хирургия. 2009;25:1647.
12. Дибиров М.Д. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы у пациентов пожилого и старческого возраста. Амбулаторная хирургия. 2014;1-2:40-44.
13. Pola P, Flore R, Serricchio M, Tondi. New carnitine derivatives for the therapy of cutaneous ulcers in vasculopathies. 1991;17(5):277-282.

Поступила 06.05.15