

А.Н. Плеханов^{1, 2, 3}, О.А. Шабатина¹**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕЛЯ КВОТЛАН В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**¹ ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, Россия² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия³ НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД», Улан-Удэ, Россия

В данной статье дана сравнительная оценка лекарственных препаратов в лечении трофических язв при хронической венозной недостаточности. В частности раскрыты фармакотерапевтические эффекты геля Квотлан. С помощью специальных методов исследования доказан антибактериальный, антиоксидантный, противовоспалительный эффекты геля Квотлан в лечении данной патологии. Отдалённые результаты показывают низкую частоту рецидива заболевания после проведённого курса комплексного лечения венозных трофических язв с использованием геля Квотлан. Препараты Актотегин и Солкосерил также обладают указанными свойствами, но выраженными в меньшей степени.

Ключевые слова: трофические язвы, болезни вен, диагностика, лечение

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICACY OF GEL KVOTLAN IN THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS OF VENOUS ETHIOLOGYA.N. Plekhanov^{1, 2, 3}, O.A. Shabatina¹¹ Buryat State University, Ulan-Ude, Russia² Irkutsk Scientific Center Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³ Regional Clinical Hospital at the station Ulan-Ude of OJSC "RZHD", Ulan-Ude, Russia

Authors of given article conducted an estimation of pharmacotherapeutic efficiency of gel Kgotlan in the treatment of long-to-heal trophic ulcers of venous ethiology. 32 patients with venous trophic ulcers were included in the analysis of case records. There were 12 (37,5 %) men and 20 (62,5 %) women among them. The age of patients varied from 32 to 69 years. A preparation applied in the form of gel in a combination with gauze was once a day, putting on ulcer wound interface. Treatment took 21 day. Application of Kgotlan on wound interface stimulated macrophagal reaction, strengthened proliferation of fibroblasts and epithelial, reduced degree of bacterial contamination of trophic ulcer. Clarification of ulcers from fibrin presence was reached by 15,2 days from an start of treatment. Along with clarification of wound interface there was a considerable decrease in a painful syndrome and also reduction of degree of discomfort. Kgotlan has expressed antibacterial and antioxidant effects. Besides, gel has expressed recycling and wound healing properties in comparison with comparison preparations. High percent of recovery of patients after one course of treatment and low level of relapses allow to recommend gel application of Kgotlan in complex therapy of trophic ulcers in case of chronic venous insufficiency diseases.

Key words: trophic ulcers, venous disorders, diagnostics, treatment

ВВЕДЕНИЕ

Трофические язвы венозной этиологии представляют собой дефект кожи и подлежащих тканей медиальной поверхности голени, возникающий вследствие нарушения венозного оттока. Проблема трофических язв, обусловленная хронической венозной недостаточностью, несмотря на многовековую историю, не только не утратила своего значения, но и, напротив, актуальность её в современной медицине неуклонно возрастает. В настоящее время в мире от 600 тыс. до 2 млн людей страдают хроническими трофическими язвами. Распространённость венозных трофических язв среди взрослого населения России составляет 1–3 %, при этом средний возраст пациента – около 65 лет [3]. В среднем, по данным различных источников, трофические язвы венозной этиологии составляют более 70 % от всех язв нижних конечностей [5]. Согласно данным В.С. Савельева [2], 59 % всех трофических язв обусловлены заболеванием вен.

Венозные трофические язвы представляют собой большую медико-социальную проблему. Только 50 % всех трофических язв венозной этиологии заживают в течение ближайших 4 месяцев, 20 % остаются от-

крытыми на протяжении 2 лет, а 8 % не заживают при 5-летнем наблюдении. Кроме того, даже в случае закрытия трофических язв частота рецидивов остаётся на уровне 6–15 % [6]. Такие трофические язвы приводят к снижению качества жизни пациентов и являются причиной длительной утери трудоспособности и инвалидности [4].

Традиционные методы лечения трофических язв венозной этиологии направлены на основные звенья патогенеза хронической венозной недостаточности – венозной гипертензии, которая приводит к нарушениям микроциркуляции в тканях, её гипоксии и нарушениям трофики. Наиболее сложным моментом в лечении больных с хронической венозной недостаточностью, осложнённой трофическими язвами, является очищение язвы и стимулирование репаративных процессов в тканях. Такой язвенный процесс характеризуется торпидностью течения со склонностью к рецидивам.

Местное лечение венозных трофических язв с помощью различных лекарственных средств или раневых покрытий является основным ключевым этапом лечения. Подход к местному лечению не является

строго определённым правилом, а, скорее, эволюционирующей концепцией, и постоянно претерпевает изменения с накоплением опыта и появлением новых раневых средств. Широкое распространение получил принцип TIME (Tissue, Infection, Moisture, Edge), предложенный International Wound Bed Preparation Advisory Board [7]. Эта схема предоставляет каждому доктору универсальный «каркас лечения».

Особое внимание следует уделять местному применению антибактериальных препаратов у больных с венозными трофическими язвами. Неконтролируемое их применение приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов, удлинению воспалительного процесса и снижению иммунных сил организма, замедлению процесса регенерации и переходу в хроническое течение заболевания. Доказано, что длительное применение таких антисептиков, как мирамистин, перекись водорода, хлоргексидин и др., оказывает цитотоксическое действие на грануляционную ткань и угнетает пролиферацию, способствует развитию контактного дерматита.

У пациентов с выявленным патологическим венозным рефлюксом должен ставиться вопрос о его хирургическом устранении [1]. Для ускорения заживления трофических дефектов используются пневмокомпрессии, миостимуляции, кожные пластики, методы ультразвуковой кавитации и NO-терапии, ЛФК. Однако продолжается поиск новых лекарственных средств, стимулирующих регенерацию тканей, заживление трофических язв и не вызывающих побочных эффектов.

Уже доказаны реальная эффективность и ускорение заживления венозных трофических язв при использовании современных раневых покрытий, создающих и поддерживающих в ране оптимальные условия для аутолиза и регенерации, близкие к физиологическим. В этой связи заслуживает внимания и пристального изучения возможностей применения в практике гидрогелей, альгинатов, гидроколлоидов и т. д.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка фармакотерапевтической эффективности геля Квотлан в лечении длительно незаживающих трофических язв венозной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу больных составили 32 пациента с венозными язвами, находившиеся на амбулаторном лечении, которым в комплекс лечения включали препарат Квотлан. Среди них было 12 (37,5 %) мужчин и 20 (62,5 %) женщин. Возраст больных варьировал от 32 до 69 лет.

Квотлан содержит следующие ингредиенты: глицерин, гликолан, триэтиленгликоль, этиларбитол, цетилпиридиний хлорид моногидрат, полиэтиленоксид. Препарат применяли в виде геля в сочетании с марлевой салфеткой один раз в сутки, нанося на язвенную раневую поверхность. Курс лечения составлял 21 день.

В контрольную группу сравнения (КГ 1) вошли 22 пациента, которым в комплексном лечении местно применяли мазь Солкосерил (Solcoseryl ointment).

Среди них было 8 (36,3 %) мужчин и 14 (63,6 %) женщин. Возраст больных варьировал от 39 до 73 лет.

Ключевым действующим веществом мази Солкосерил является стандартизированный биологически и химически депротеинизированный диализат, получаемый из крови здоровых молочных телят, 2,07 мг/г. Он в свою очередь содержит совокупность компонентов сыворотки крови и клеточной массы, которые стимулируют процессы регенерации в коже: цетиловый спирт, холестерол, белый вазелин, а также консерванты: метилпарагидроксибензоат (Е218) и пропилпарагидроксибензоат (Е216). Ранее было установлено, что Солкосерил улучшает поглощение и транспорт кислорода и глюкозы при гипоксии (недостаточном снабжении ткани кислородом или нарушении его усвоения). Солкосерил мазь нормализует сниженный энергетический обмен веществ в клетках и поддерживает жизнеспособность тканей в условиях гипоксии и дефицита питания, ускоряет восстановление обратимо поврежденных тканей, транспорт и утилизацию глюкозы и кислорода. Препарат стимулирует ангиогенез (образование новых сосудов), способствует ревазуляризации (восстановлению кровотока) ишемизированных тканей, ускоряет реэпителизацию и закрытие раны. Мазь наносили на поврежденную поверхность 2 раза в день. Курс лечения составлял 21 день.

Контрольную группу 2 (КГ 2) составили 27 пациентов, которым в комплекс лечения включали местное применение геля актовегин. Среди них было 12 (44,4 %) мужчин и 15 (55,5 %) женщин. Возраст больных варьировал от 34 до 69 лет.

Основным компонентом препарата является депротеинизированный гемодериват из крови телят. Вспомогательные вещества: кармеллоза натрия, пропиленгликоль, кальция лактат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, вода очищенная. Актовегин вызывает увеличение клеточного энергетического метаболизма. Его активность подтверждается увеличением потребления и повышением утилизации глюкозы и кислорода клетками. Эти два эффекта сопряжены, они вызывают увеличение метаболизма АТФ и, следовательно, повышают энергетический обмен. Результатом этого является стимулирование и ускорение процесса заживления, характеризующегося повышенным потреблением энергии.

Для очищения язвенных поверхностей наносили толстый слой геля и закрывали компрессом – марлевой повязкой, пропитанной мазью. Повязку меняли 1 раз в сутки. Курс лечения составлял 21 день.

Группы больных были репрезентативны по площади и глубине трофических язв, выраженности перифокального воспаления, показателям расстройств кровообращения в венах нижних конечностей. Площадь язвенного дефекта составила от 5,8 до 20,45 см². Длительность язвенного анамнеза составила от 3 месяцев до 10 лет. У 41 (50,6 %) из 81 пациента язва имела рецидивирующее течение. В 52 (64,1 %) наблюдениях язвы были осложнением варикозной болезни нижних конечностей, в остальных 29 (35,8 %) – следствием посттромбофлебитического синдрома.

Во всех случаях язвы располагались на медиальной поверхности нижней и средней трети голени. На момент начала лечения у всех пациентов язвенный дефект характеризовался наличием фибриновых и фибринозно-гнояных осложнений с явлениями перифокального воспаления с отсутствием грануляций и эпителизации.

При поступлении всем больным проводилось комплексное обследование: помимо общеклинического мониторинга, выполнялось ультразвуковое доплеровское сканирование (оценивалась компенсация венозного оттока, состояние микроциркуляции тканей), бактериоскопическое исследование (оценивалась бактериальная контаминация раневой поверхности, выраженность перифокального воспаления), исследовалась антиоксидантная активность крови (определялось содержание продуктов перекисного окисления липидов), а также оценивалась динамика площади заживления трофических язв. Динамику клинического заживления трофических язв производили 1 раз в 7 дней в течение 21 суток.

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет, находившиеся на амбулаторном лечении и имевшие трофические язвы голени одной или обеих нижних конечностей диаметром от 5,0 до 21,0 см², давностью не менее 3 мес.

Из исследования исключались пациенты в общем тяжёлом соматическом состоянии, которые не могли соблюдать рекомендации врача, а также пациенты с сахарным диабетом, облитерирующими заболеваниями нижних конечностей, онкологическими и другими социально значимыми заболеваниями.

В комплекс лечения включали также уже зарекомендовавшие себя методы лечения в виде местного воздействия на язву окисью азота, этапных некрэктоми, комплекса консервативных мероприятий (компрессионная терапия, лечебно-охранительный режим с преимущественным пребыванием в горизонтальном положении и с элементами постурального дренажа для поражённой конечности, антибактериальная терапия, поливитамины, детралекс в стандартной суточной дозировке (1000 мг), производные пентоксифиллина (суточная доза 1200 мг), нестероидные противовоспалительные препараты (вольтарен, диклофенак, бруфен, кетонал и др.), иммуномодулирующая терапия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное гистологическое исследование трофических язв при традиционном лечении показало, что заживление длительно незаживающих трофических язв характеризовалось образованием неполноценной грануляционной ткани с расстройствами микроциркуляции, отёком, хронической воспалительной инфильтрацией и гнойно-некротическими изменениями тканей, раневой инфекцией. Применение Квотлана в виде раневого покрытия стимулировало макрофагальную реакцию, усиливало пролиферацию фибробластов и эпителиа, уменьшало степень бактериальной контаминации трофической язвы.

Очищение язв от налчиция фибрина достигалось к 15,2 суткам от начала лечения (в группе срав-

нения 1 – к 18,1 суткам, в группе сравнения 2 – к 19-м суткам).

Эпителизация ткани появлялась к 10,2 суткам в основной группе и к 12,5 и 11,8 суткам, соответственно, в КГ 1 и КГ 2. Окончательное заживление трофических язв происходило к 21-м суткам в основной группе, к 28-м суткам – в КГ 1, к 26-м суткам – в КГ 2.

При исследовании антиоксидантной активности было отмечено, что во всех 3 группах больных концентрация малонового диальдегида и каталазы была выше нормальных показателей и составила в среднем $14,68 \pm 3,94$ мкмоль/л, активность каталазы – $1,65 \pm 0,46$ мкат/л.

В основной группе больных отмечалось достоверное снижение концентрации содержания малонового диальдегида (МДА) с $15,26 \pm 2,66$ до $7,08 \pm 1,27$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В 97 % случаев у больных с хронической венозной недостаточностью, осложненной трофическими язвами, при терапии с применением Квотлана выявлено снижение концентрации МДА в 2,07 раза к 21-м суткам лечения.

В контрольной группе 1 также отмечалось достоверное снижение концентрации МДА, но выраженное в меньшей степени – с $14,77 \pm 2,54$ до $11,12 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$), то есть снижение исходной концентрации МДА произошло в 1,3 раза к 21-м суткам лечения.

В контрольной группе 2 (пациенты, которые в комплексном лечении принимали местно актовегин) концентрация малонового диальдегида также уменьшалась – с $15,06 \pm 2,04$ до $9,12 \pm 1,54$ мкмоль/л ($p < 0,05$). К 21-м суткам отмечено уменьшение концентрации малонового диальдегида в 1,7 раза.

В целом имелись достоверные межгрупповые различия в оценке антиоксидантной активности указанных препаратов в комплексном лечении больных с хронической венозной недостаточностью. Наиболее значимые различия с высокой степенью достоверности отмечены между ОГ и КГ 1 и КГ 2. Это свидетельствует о том, что все три указанных препарата обладают выраженным антиоксидантным свойством, однако у препарата Квотлан оно более значимо.

Эти данные коррелируют прямой зависимостью (+0,31) со сроками заживления трофических язв венозной этиологии.

При оценке микробный пейзаж раневой поверхности у половины больных (49,3 %) при посевах высеван *Staphylococcus aureus*, у 25,9 % – *Proteus mirabilis*, у 8,1 % – *Pseudomonas aeroginosa*, у остальных (16,3 %) – разные ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В конце курса лечения у всех пациентов отмечена положительная динамика, выявлена непатогенная и условнопатогенная микрофлора, не превышающая критический уровень обсемененности.

Наряду с очищением раневой поверхности происходило значительное снижение болевого синдрома, а также уменьшение степени дискомфорта. Следует также отметить, что ни в одной из групп больных не отмечены нежелательные реакции и побочные эффекты.

Отдалённые результаты лечения больных после проведённого комплексного лечения венозных тро-



Рис. 1. Частота рецидивов в группах больных.

фических язв оценивали через 12 месяцев у 16 (50 %) пациентов основной группы, у 12 (54,4 %) больных КГ 1 и у 12 (44,4 %) больных КГ 2. При оценке результатов обращали внимание на данные клинического объективного осмотра пациента, локальный статус, данные инструментальных и лабораторных методов.

Рецидив трофической язвы у больных основной группы отмечен в 3 (19 %) случаях, у пациентов контрольной группы 1 – в 8 (53 %) случаях, у пациентов контрольной группы 2 – в 7 (58 %) (рис. 1).

Таким образом, большой процент выздоровления после 1 курса лечения и низкий процент рецидивов позволяет рекомендовать применение геля Квотлан в комплексной терапии трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью. Квотлан обладает выраженным антибактериальным и антиоксидантным эффектами. Препараты Солкосерил и Актовегин обладают достаточной ранозаживляющей и регенераторной активностью, но выраженной в меньшей степени.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Богданец Л.И. Лечение трофических язв венозной этиологии // *Consilium medicum*. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 6–12.

Kirienko AI, Bogachev VY, Bogdanets LI (2000). Treatment of venous trophic ulcers [Lechenie troficheskikh jazv venoznoj jetiologii]. *Consilium medicum*, 2 (4), 6-12.

2. Савельев В.С. Флебология. – М., 2001. – 565 с.

Saveliev VS (2001). *Phlebology [Flebologija]*, 565.

3. Учкин И.Г., Багдасарян А.Г. Современные подходы к лечению венозных трофических язв // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 4. – С. 12–19.

Uchkin IG, Bagdasaryan AG (2012). Modern approaches to the treatment of venous trophic ulcers [Sovremennye podhody k lecheniju venoznyh troficheskikh jazv]. *Rossijskij medicinskij zhurnal*, 4, 12-19.

4. Baranoski S, Ayello E (2008). *Wound care essentials. Practice principles*, 342.

5. Bouza C, Munoz A, Amate JM (2005). Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration*, 13, 218-229.

6. Nicolaidis AN (2000). Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement, 120.

7. Vuerstaek JDD, Vainas T, Wuite J (2006). State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *J. Vasc. Surg.*, 44, 1029-1038.

Сведения об авторах Information about the authors

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета Бурятского государственного университета, ведущий научный сотрудник Иркутского научного центра хирургии и травматологии, главный врач Отделенческой клинической больницы на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД» (670001, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская, 1б; тел./факс: 8 (3012) 28-35-03; e-mail: plehanov.a@mail.ru)

Plekhanov Aleksander Nikolaevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery of Medical Faculty of Buryat State University, Leading Research Officer of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Head Physician of Regional Clinical Hospital at the station Ulan-Ude of OJSC “RZHD” (Komsomolskaya str., 1b, Ulan-Ude, Russian, 670001; tel./fax: +7 (3012) 28-35-03; e-mail: plehanov.a@mail.ru)

Шабатина Олеся Алексеевна – аспирант кафедры факультетской хирургии медицинского института Бурятского государственного университета

Shabatina Olesya Alekseevna – Postgraduate of the Department of Faculty Surgery of Medical Faculty of Buryat State University