

Сучасний стан фармакотерапії вторинних інфекційних уражень шкіри на фоні цукрового діабету

О.А.Гаркавцева

Національний фармацевтичний університет, кафедра технології ліків
Харків, Україна

Проаналізовано сучасний стан фармакотерапії вторинних інфекційних уражень шкіри на фоні цукрового діабету. Показано, що в екстемпоральних прописках мазей в якості діючих речовин використовують ксероформ, дерматол, цинку оксид та кератолітики з метою досягнення підсушуючої дії та очищення гнійно-некротичних ран від ексудату. Доведена доцільність розробки комбінованої мазі для лікування гнійно-некротичних ран та трофічних виразок на фоні цукрового діабету.

Ключові слова: цукровий діабет, вторинні інфекційні ураження шкіри, фармакотерапія.

ВСТУП

На сьогоднішній день розповсюдженість такого системного захворювання, як цукровий діабет (ЦД), набула характеру «глобальної епідемії» в усьому світі. За даними міжнародного комітету ВООЗ, кількість хворих на ЦД складає більше 3% населення земної кулі, а у віковій групі старше 50 років — 7-9% [6, 7].

Одними з ранніх клінічних проявів ЦД є різноманітні порушення шкірних покривів. За допомогою гістологічних та електронно-мікроскопічних досліджень доведена схожість морфологічної структури шкіри хворих на ЦД у віці молодше 40 років та практично здорових людей старше 60 років. У них зникають еластичні волокна та інактивуються фібробласти, відмічаються розриви колагенових пучків, зниження синтезу еластину та полімеризації колагену при підвищенні кількості колагенових білків, глюкозаміногліканів, структурних глікопротеїнів [1, 9].

Ураження шкіри при інсулінозалежному ЦД можуть бути класифіковані наступним чином: первинне, вторинне та змішане ураження шкіри; метаболічне порушення шкіри; ураження шкіри, пов'язані з лікуванням ЦД [2, 3].

Первинне ураження шкіри — це судинні ураження (ускладнення) мікроангіопатичного генезу — структурні та функціональні порушення в дрібних кровоносних судинах (артеріолах, венулах, капілярах). Клінічно проявляються еритемою кінцівок, що нагадує рожесте запалення, іноді з виразками, діабетичною дермопатією та рубецозом.

Вторинне ураження шкіри включає шкірні інфекції — бактеріальні та грибові, неврологічні порушення — сенсорні, моторні та автономні [8].

До змішаного ураження шкіри при ЦД відносяться: потовщення шкіри (синдром «діабетичної руки»), жовтий колір шкіри та нігтів, синдром «діабетичних пузирів», прурігус та пошкодження волосся.

Метаболічні порушення шкіри можуть бути представлені ксантоматозом, який є наслідком гіперліпідемії. Клінічно ксантоматоз проявляється у вигляді щільних жовтих папул із еритематозним обідком, частіше на кистях, стопах, розгинаючій поверхні верхніх та нижніх кінцівок.

Специфічними шкірними ускладненнями лікування інсулінозалежного ЦД є ліподистрофії, що утворюються у місцях ін'єкцій інсуліну. Зустрічаються у вигляді ліпом або ліпогіпертрофій та ліпоатрофій. У зв'язку із широким застосуванням у наш час добре очищених біосинтетичних інсулінів ліпоатрофії зустрічаються досить рідко.

Найбільш частими шкірними ускладненнями ЦД серед перерахованих вище є вторинні ураження шкіри, а саме її інфекційно-запальні захворювання. На поверхні шкіри хворих на ЦД виявляється в 2,5 рази більше мікроорганізмів,

ніж у здорових осіб, а бактерицидна активність шкіри у хворих на ЦД нижча, ніж у здорових людей, у середньому на 20%. Саме це і обумовлює розвиток різноманітних інфекційно-запальних та інфекційно-грибкових захворювань шкіри, які насамперед розвиваються на нижніх кінцівках, уражених невропатією та ішемією [10].

Як правило, це полімікробні інфекції: золотистий стафілокок, гемолітичний стрептокок, грамнегативні аеробні бактерії та велика кількість анаеробів, які можуть призвести навіть до розвитку сепсису. Крім того, кількість гнійно-запальних ускладнень шкіри та летальність від них у хворих на ЦД більш ніж у 3 рази перевищує їх у осіб, які не страждають вказаним захворюванням [2].

Гнійний процес шкіри, що розпочався, також має суттєвий вплив на стан обміну речовин у хворих на ЦД. Відомо, що 1 мл гною інактивує 10-15 ОД ендogenous або екзогенного інсуліну. Гіпертермія, яка виникає при гнійно-септичному процесі, ще більше посилює розлади обміну речовин. Таким чином, поєднання ЦД та вторинної інфекції утворює порочне коло, при якому інфекція негативно впливає на обмінні процеси, підвищуючи інсулінову недостатність та посилюючи ацидоз [4,5].

Важливим завданням при лікуванні вторинних уражень шкіри при ЦД, а саме гнійно-некротичних ран та трофічних виразок, є прискорення відторгнення струпу та очищення ран від змертвілих мікроорганізмів [6].

Метою дослідження було вивчення сучасного стану терапії вторинних шкірних ускладнень цукрового діабету та екстемпоральної рецептури м'яких лікарських форм для лікування даної патології.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Для місцевого лікування гнійно-некротичних ран та трофічних виразок шкіри на фоні ЦД використовуються наступні фармакологічні групи лікарських препаратів: кератолітики, ферментні препарати, препарати, що підсилюють приток до ран фагоцитів.

Кератолітичні мазі найчастіше застосовують з метою хімічної нефректомії шляхом аплікації на струп 40% саліцилової та 10% бензойної мазей, що підсилюють запалення під струпом. Із цією метою також використовують мазь, що містить 24% саліцилової та 12% молочної кислоти на ланоліновій основі, яку наносять тонким шаром на уражену ділянку шкіри.

Кератолітичні мазі провокують запалення під струпом, залучають нейтрофіли та макро-

фаги, що виділяють протеолітичні ферменти. У результаті відбувається часткове розплавлення тканин на межі між життєздатними та змертвілими тканинами.

Проте необхідно пам'ятати, що саліцилово та бензойну мазі можна накладати лише на сухий струп, їх використання при вологому струпі заборонено.

Крім того, при лікуванні ослаблених людей та похилого віку необхідно враховувати можливість дестабілізації їх стану після використання вказаних мазей.

Некротичні мазі можуть також мати подразнюючу та пошкоджуючу дію на тканини, тому сусідні ділянки здорової шкіри доцільно захищати індиферентними мазями.

Ферментні препарати на сьогоднішній день дуже широко використовують для очищення ран від змертвілих тканин. Усі протеолітичні ферменти, що використовуються для лікування гнійно-некротичних ран, можна розділити за наявністю певних функціональних груп в активних центрах молекул на наступні групи: серинові протеїнази (трипсин та трипсиноподібні ферменти); цистеїнові протеїнази (катепсин В та інші); аспарагінові протеїнази (пепсин А); металопротеїнази (термолізін, желатинази, колагенази); протеїнази з невідомим механізмом дії.

На сьогоднішній день у хірургічній практиці для очищення ран від денатурованого білка у вигляді присипок або розчинів широко використовують різні протеолітичні ферменти (трипсин, хемотрипсин, протеолітин, панкреатин, колагеназа, аспераза тощо).

Проте необхідно відмітити, що найбільш доступні ферменти (серинові, цистеїнові та аспарагінові протеази) є малоактивними по відношенню до колагену — основного структурного білка сполучної тканини. Ще одним недоліком вказаних видів протеаз є їх короткотривала дія в ранах, оскільки вони підвергаються розщепленню тканинними та сироватковими інгібіторами.

Для підвищення тривалості дії протеолітичних ферментів здійснюють їх іммобілізацію на різноманітних полімерах. Останнім часом розроблено велику кількість покриттів із протеолітичними ферментами (трипсином, терилітином, колагеназою тощо), іммобілізованих на покриттях із природних полімерів (целюлози, альгінатів або полівінілового спирту): Профезим, Лізо-сорб, Колавін, Ензимопласт, Феруг-2, Тералькам, Сіпралін тощо.

Мазей, що містять протеолітичні ферменти та використовуються в лікуванні вторинних шкірних ускладнень ЦД, порівняно небагато (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1

Мазі, що містять протеолітичні ферменти

Назва	Склад	Дія
Мазь асперази	аспераза — 2,0; вазелін — 24,0; гліцерин — 16,0; 1,2-пропіленгліколь — 12,0; емульгатор №1 — 10,0; фосфатний буферний розчин (рН 7,4) — 3,0; вода очищена — 23,0.	Ензиматичне очищення ран від змертвілих тканин
Leukase	трипсин, фрамецитин, лідокаїн	Ензиматичне очищення ран від змертвілих тканин
Іруксол	містить в 1 г мазі 0,6 ОД колагенази, 10 мг левоміцетину	Ензиматичне очищення ран від змертвілих тканин
Іруксол-моно	містить в 1 г мазі 1,2 ОД колагенази та 0,24 ОД протеаз	Ензиматичне очищення ран від змертвілих тканин
Протегентин	протеаза С, еритроміцин, гентаміцин, церезин, парафін, вазелінове масло	Ензиматичне очищення ран від змертвілих тканин
Фібролан	в 1 г мазі: інсулін — 1 ОД, дезоксирибонуклеаза — 66 ОД, хлорамфенікол — 10 мг	Ензиматичне очищення ран від змертвілих тканин

Найбільш розповсюдженою є мазь «Іруксол», яка володіє лікуючою дією на некротичні тканини та одночасно забезпечує очищення ран від мікроорганізмів. Проте до її складу входить фермент, який досить слабо руйнує колаген та не володіє фібринолітичною активністю.

Змертвілі тканини в гнійно-некротичній рані на фоні ЦД представлені, головним чином, коагульованими білками дерми, а також ураженими компонентами позаклітинного матриксу.

На поверхні ран може знаходитись фібринозний наліт. Видимі ефекти очищення ран частіше пов'язані з розщепленням під дією протеолітичних ферментів фібрину, а не з руйнуванням колагену. Тому більш доцільно використовувати препарати, що володіють колагенолітичною активністю.

Для очищення ран іноді використовують й інші ферменти, які не володіють протеолітичною та колагенолітичною активністю. Наприклад, при місцевому використанні нуклеаз (дезоксирибонуклеази, рибонуклеази) відбувається розрідження гною.

Аналогічні ефекти досягаються при використанні відносно слабких протеаз, таких як терилітин, що отримують із продуктів життєдіяльності грибка *Aspergillus terricola* та еластоцин.

Щодо препаратів, що підсилюють приток до ран фагоцитів, відомо, що деякі речовини рослинного походження (смола сосни, піхти тощо) чинять подразнюючу дію, викликаючи тим самим приток до рани клітин, що володіють здатністю до фагоцитозу. При цьому нейтрофіли та макрофаги поглинають мікроорганізми, частини змертвілих тканин та перетравлюють їх.

Крім цього, вказані клітини виділяють високоактивні ферменти, що розплавляють струп. У наш час розроблено наступні препарати вказаного типу: Біопін-5%, до складу якого входить живиця сосни, 10% емульсія смоли ялицевої, Рятівник, що містить смолу ялиці.

Наряду з вказаними фармакологічними групами готових м'яких лікарських засобів для місцевої терапії гнійно-некротичних уражень шкіри та трофічних виразок на фоні ЦД широко використовують екстемпоральні мазі. За своїм асортиментом та ефективністю вони не поступаються готовим лікарським засобам, а за доступністю для пацієнтів мають досить великі переваги.

У табл. 2 наведено діючі речовини, які найчастіше зустрічаються в рецептах, виписаних лікарями для лікування вторинних інфекційних шкірних уражень при ЦД.

ТАБЛИЦЯ 2

Аналіз рецептури мазей аптек м. Харкова для лікування вторинних інфекційних шкірних уражень при ЦД

Показання до застосування	Діючі речовини	Кількість прописів
Гнійні запалення шкіри	Ксероформ, дьоготь, касторове масло, дерматол, вінілін	3
Трофічні виразки, екзема, фолікуліти, фурункульоз	Цинку оксид, вітамін А, норсульфазол, резорцин, вісмуту нітрат основний, преднізолон, анестезин, стрептоцид, кислота борна, іхтіол, кислота саліцилова, димедрол, ментол, мазь нафталанна, танін	19
Піодермія	Іхтіол, вінілін, сірка осаджена, касторове масло, дьоготь, ксероформ, цинку оксид, кислота саліцилова	6

ТАБЛИЦЯ 3
Екстемпоральні прописи м'яких лікарських засобів для лікування вторинних шкірних уражень на фоні ЦД

Склад	Призначення
Zinci oxydi Talci ana 5,0 Amyli Olei Ricini ana 10,0 Olei Helianthi 70,0	При трофічних виразках
Caratolini (seu Vitamini A) Olei Rosae ana 5,0 Lanolini anhydrici 2,0 Vaselini 8,0	При трофічних виразках, екземі
Xeroformii 5,0 Vaselini 45,0	При трофічних виразках, дерматитах
Anaesthesini 4,0 Streptocidi 3,0 Acidi borici Bismuthi subnitratris ana 2,5 Lanolini 20,0 Vaselini 30,0	При трофічних виразках, ранах
Anaesthesini 4,0 Streptocidi Bismuthi subnitratris ana 3,0 Lanolini 30,0 Vaselini 20,0	При трофічних виразках
Unguenti Koncovi 50,0	При трофічних виразках, опіках
Natrii tetraboratis 0,5 Vaselini 5,0 Paraffini 20,0 Olei Vaselini 25,0	При трофічних виразках, дерматитах
Zinci oxydi 0,5 Ichthyoli 0,15 Lanolini 7,0(2,0) Vaselini 8,0	При трофічних виразках, дерматитах
Acidi salicylici 1,0 Lanolini Vaselini ana 20,0 Sol. Vitamini E oleosi 30% 10,0	При трофічних виразках
Acidi salicylici 4,0 Sol. Vitamini A oleosae 10,0 Lanolini Vaselini ana 50,0	При трофічних виразках

З даних табл. 2 видно, що в якості діючих речовин часто використовують ксероформ, дерматол, цинку оксид та кератолітики з метою досягнення підсушуючої дії та очищення гнійно-некротичних ран від ексудату.

У табл. 3 наведені екстемпоральні мазі аптек м. Харкова для лікування трофічних виразок та інших вторинних шкірних уражень на фоні ЦД.

Як видно із даних табл. 3, на сьогодні досить широко використовуються екстемпоральні мазі при лікуванні вказаної патології шкіри при ЦД.

Проте широта та різноманітність інфекційних уражень шкіри обумовлює актуальність та перспективність розробки нової комбінованої

екстемпоральної м'якої лікарської форми для лікування гнійно-некротичних ран на фоні ЦД з подальшим вивченням її фармакотехнологічних та фізико-хімічних показників.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз сучасного стану фармакотерапії вторинних інфекційних уражень шкіри на фоні цукрового діабету, зокрема гнійно-некротичних ран та трофічних виразок.

2. Проаналізовано екстемпоральні прописи м'яких лікарських засобів аптек м. Харкова. Найчастіше в якості діючих речовин використовують ксероформ, дерматол, цинку оксид та кератолітики з метою досягнення підсушуючої дії та очищення гнійно-некротичних ран від ексудату.

3. Показана доцільність розробки комбінованої екстемпоральної м'якої лікарської форми для лікування гнійно-некротичних ран та трофічних виразок на фоні ЦД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Новые технологии ведения ран у больных с нейротрофическими нарушениями / В.П.Туманов, А.А.Воробьев, Ю.М.Цулик и др. // Вестник ВолГМУ. — 2008. — №2 (26). — С. 19-21.
2. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей (лекция) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5. — №2. — С. 119-125.
3. Грищенко В.И., Прокопюк О.С., Юрченко Т.Н., Грищенко Н.Г. Фундаментальные и клинические аспекты клеточной терапии // Доктор. — 2004. — №4. — С. 5-8.
4. Жан А. Роверда Хирургическое лечение инфицированной диабетической стопы // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2004. — Т. 10. — № 1. — С. 116-121.
5. Прогнозирование течения раневого процесса у больных с синдромом диабетической стопы / Н.В.Свиридов, С.М.Антонюк, Н.Н.Бондаренко и др. // Клиническая хирургия. — 2006. — №11-12. — С. 88-89.
6. Тронько Н.Д. Государственная комплексная программа «Сахарный диабет» // Доктор. — 2003. — №5. — С. 9-12.
7. ABC of diabetes. Fourth edition. P.J. Watkins. — London, 2000. — 95 p.
8. Effect of dietary fish oil supplementation on cellular adhesion molecule expression and tissue myeloperoxidase activity in diabetic mice with sepsis / W.C.Chiu, Y.C.Hou, C.L.Yeh et al. // Br. J. Nutr. — 2007. — Vol. 97, №4. — P. 685-691.
9. International Consensus for Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers // Diabetes Metab Res Rev. — 2007. — Vol. 20 (supl 1). — P. 78-89.
10. Isomma B. Chronic diabetic complications in clinically, immunologically and genetically defined subgroups: Acad. Dis. — Helsinki, 2001. — 60 p.

О.А.Гаркавцева. Современное состояние фармакотерапии вторичных инфекционных поражений кожи на фоне сахарного диабета. Харьков, Украина.

Ключевые слова: сахарный диабет, вторичные инфекционные поражения кожи, фармакотерапия.

Проанализировано современное состояние фармакотерапии вторичных инфекционных поражений кожи на фоне сахарного диабета. Показано, что в экстремпоральных прописях мазей в качестве действующих веществ используют ксероформ, дерматол, цинка оксид и кератолитики с целью достижения подсушивающего действия и очищения гнойно-некротических ран от экссудата. Доказана целесообразность разработки комбинированной мази для лечения гнойно-некротических ран и трофических язв на фоне сахарного диабета.

O.A.Garkavtseva. The modern state of pharmacotherapy of the secondary infectious defeats of the skin on the background of saccharine diabetes. Kharkov, Ukraine.

Key words: saccharine diabetes, secondary infectious defeats of skin, pharmacotherapy.

The modern state of pharmacotherapy of the secondary infectious defeats of the skin on the background of saccharine diabetes was analyzed. It was shown that in the extemporaneous prescriptions of ointments as operating matters are used xeroform, dermatol, zinc oxide and keratolitics with the purpose of achievement of drying action and clearing of festering-necrotizing wounds from exudates. To-cauldron expedience of development of the combined ointment for treatment of festering-necrotizing wounds and trophic ulcers on the background of saccharine diabetes.

Надійшла до редакції 05.08.2012 р.