

УДК 615.454.1:616-092.7

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.280>

Г. М. Мельник, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АФІ У СКЛАДІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН ТА ПРОЛЕЖНІВ

Вступ. Лікування хронічних ран та пролежнів залишається актуальною проблемою на теперішній час, що вимагає розробки ефективних та безпечних лікарських засобів. Незалежно від причини в основі патогенезу хронічних ран і пролежнів лежать порушення трофіки і захисних властивостей шкіри, що розвиваються внаслідок тканинної гіпоксії.

Мета. Метою даної роботи є теоретичні дослідження з обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у складі екстемпорального гелю для лікування хронічних ран та пролежнів.

Матеріали та методи. Для пошуку інформації були використані методи системного і порівняльного аналізу та бібліосемантичний метод вивчення сучасного погляду на лікування хронічних ран та використання АФІ для їх лікування.

Результати та їх обговорення. Показано актуальність використання активних фармацевтичних інгредієнтів (декаметоксину та гіалуронової кислоти). Аналіз літературних джерел показав, що декаметоксин володіє вираженою антибактеріальною, фунгіцидною та вірусцидною дією, а також має протизапальну активність; гіалуронова кислота стимулює процеси репарації та пришвидшує епітелізацію ран.

Висновки. Теоретично обґрунтовано вибір АФІ (декаметоксину та гіалуронової кислоти) у складі екстемпорального гелю для лікування ран та пролежнів.

Ключові слова: фармакотерапія; хронічні рани; пролежні; декаметоксин; гіалуронова кислота; екстемпоральний гель

G. Melnyk, T. Yarnykh, M. Buryak

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Theoretical justification of the choice of API in the composition of extemporaneous gel for treatment of wounds and bedsores

Topicality. Treatment of chronic wounds and bedsores remains an urgent problem today, which requires the development of effective and safe drugs. Regardless of the cause, the pathogenesis of chronic wounds and bedsores is based on violations of trophic and protective properties of the skin, which develop due to tissue hypoxia.

Aim. The aim of this work is theoretical research to substantiate the choice of active pharmaceutical ingredients (API) in the composition of extemporaneous gel for the treatment of chronic wounds and bedsores.

Materials and methods. Methods of systematic and comparative analysis and bibliosemantic method of studying the modern view on the treatment of chronic wounds and the use of API for their treatment were used to search for information.

Results and discussion. The article shows the relevance of the use of active pharmaceutical ingredients (decamethoxine and hyaluronic acid). Analysis of the literature showed that decamethoxine has a pronounced antibacterial, fungicidal and virocidal action, as well as has anti-inflammatory activity; hyaluronic acid - stimulates repair processes and accelerates epithelialization of wounds.

Conclusions. The choice of API (decamethoxine and hyaluronic acid) in the composition of extemporaneous gel for the treatment of wounds and bedsores is theoretically substantiated.

Key words: pharmacotherapy; chronic wounds; bedsores; decamethoxine; hyaluronic acid; extemporaneous gel

Г. Н. Мельник, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк

Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранення України

Теоретическое обоснование выбора АФИ в составе экстемпорального геля для лечения ран и пролежней

Актуальность. Лечение хронических ран и пролежней остается актуальной проблемой на сегодняшний день, что требует разработки эффективных и безопасных лекарственных средств. Независимо от причины в основе патогенеза хронических ран и пролежней лежат нарушения трофики и защитных свойств кожи, развивающиеся вследствие тканевой гипоксии.

Цель работы. Целью данной работы является теоретическое исследование по обоснованию выбора активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в составе экстемпорального геля для лечения хронических ран и пролежней.

Материалы и методы. Для поиска информации были использованы методы системного и сравнительного анализа и библиосемантический метод изучения современного взгляда на лечение хронических ран и использование АФИ для их лечения.

Результаты и их обсуждение. Показана актуальность использования активных фармацевтических ингредиентов (декаметоксина и гиалуронової кислоти). Анализ литературных источников показал, что декаметоксин обладает выраженным антибактериальным, фунгицидным и вирусцидным действием, а также противовоспалительной активностью; гиалуронової кислота стимулирует процессы репарации и ускоряет эпителизацию ран.

Выводы. Теоретически обоснован выбор АФИ (декаметоксина и гиалуронової кислоти) в составе экстемпорального геля для лечения ран и пролежней.

Ключевые слова: фармакотерапия; хронические раны; пролежни; декаметоксин; гиалуронової кислота; экстемпоральный гель

ВСТУП

Лікування хронічних ран і пролежнів є актуальною проблемою сучасної медицини. За даними вітчизняної та зарубіжної літератури частота виникнення вказаних патологій у пацієнтів становить від 3 до 40 % [1, 2]. На теперішній час лікування ран виділилося майже в окрему спеціальність, у США є окремі відділення, які спеціалізуються на цьому.

До групи ризику виникнення хронічних ран та пролежнів можна віднести людей з обмеженими фізичними можливостями внаслідок різноманітних причин: захворювань або травм спинного мозку, паралічів, коми, онкологічної патології, тривалого післяопераційного періоду, тривалого перебування у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, а також пацієнтів з різними патологіями [3].

Незалежно від причини в основі патогенезу хронічних ран і пролежнів лежать порушення трофіки і захисних властивостей шкіри, що розвиваються внаслідок тканинної гіпоксії. Хронічні рани та пролежні зазвичай розвиваються в тих місцях, де тканини відчують інтенсивний і тривалий тиск [4, 5].

Проблема лікування хронічних ран та пролежнів у хворих була і залишається не тільки актуальною медичною, а й соціальною проблемою. При розвитку даних патологій збільшується тривалість госпіталізації пацієнта, з'являється потреба в додаткових перев'язувальних і лікарських засобах, інструментарії, устаткуванні [3, 4, 5]. Крім економічних витрат, пов'язаних з лікуванням, слід враховувати і нематеріальні витрати – важкі фізичні та моральні страждання, які відчувають пацієнти.

Для місцевого лікування хронічних ран традиційним є застосування лікарських засобів у вигляді таких лікарських форм, як мазі, креми, гелі, пасти, лініменти, настойки, піни, порошки тощо.

З розвитком науки та підвищенням темпу життя актуальним напрямком досліджень є пошук і розробка лікарських засобів для місцевої терапії у вигляді таких лікарських форм, що забезпечують максимальну зручність і простоту у використанні, мають високі споживчі якості, характеризуються спрямованою фармакологічною дією. Для лікування хронічних ран та пролежнів разом з пригніченням росту мікроорганізмів препарат повинен забезпечувати оптимальні умови для зростання грануляції, чинити репаративну і протизапальну дію. Це досягається завдяки комбінованим препаратам, які також спрямовані на попередження висихання ранової поверхні [6, 7].

Мета. Метою даної роботи є теоретичні дослідження з обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у складі екстемпорально-го гелю для лікування хронічних ран та пролежнів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для пошуку інформації були використані методи системного і порівняльного аналізу та бібліосеман-

тичний метод вивчення сучасного погляду на лікування хронічних ран та використання АФІ для їх лікування. Опрацьовані наукові джерела в наступних базах даних: Web of Science, Scopus, Pub Med, Google Scholar, eLIBRARY.ru за період з 2015 по 2020 рр. Були застосовані такі ключові слова: «хронічні рани», «пролежні», «декаметоксин», «гіалууронова кислота».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи вимоги, що висуваються до препаратів для лікування хронічних ран та пролежнів, перспективним напрямком визнано створення комплексних засобів на основі поєднання діючих речовин з різною фармакологічною дією: відомого антисептичного засобу декаметоксину і репаративного – гіалууронової кислоти [8, 9, 10].

Декаметоксин (Decametoxinum) [1,10-декаметилен-(N,N-диметилментоксикарбонілметил) амонію дихлорид] – бісчетвертинна амонієва похідна сполучка, високоактивний і швидкодіючий напівсинтетичний препарат, який складається із синтетичної декаметиленової частини молекули та ментолового ефіру (L-ментол) олії м'яти перцевої. Найбільш поширеною лікарською формою декаметоксину є 0,02 % розчин препарату, який під торговою назвою «Декасан» випускає фірма «Юрія-Фарм» (Україна).

Антимікробний ефект декаметоксину проявляється шляхом інактивації екзотоксину, деструкції білків фімбрії, джгутиків, які розташовані на поверхні мікробної клітини. Відбувається блокада функції клітинної стінки і пригнічення життєдіяльності ділянок клітини, які відповідають за синтез білка і клітинний поділ. Це забезпечує значний лікувальний ефект без ушкодження мікробної клітини [9].

Декаметоксин має виражений бактерицидний вплив на стафілококи, стрептококи, дифтерійну та синьогнійну палички, капсульні бактерії та фунгіцидну дію – на дріжджові гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі види плісневих грибів (аспергіли, пеніцили), антипротозойну дію – на трихомонади, лямблії, вірусцидну дію – на віруси. Препарат виявляє високу активність відносно мікроорганізмів, стійких до пеніциліну, хлорамфеніколу, тетрациклінів, стрептоміцину, мономіцину, канаміцину, неоміцину, новобіоцину, еритроміцину, олеандоміцину, цефалоспоринів, фторохінолонів та ін.

Утворення стійких до декаметоксину форм при тривалому застосуванні відбувається дуже повільно і не перевищує ефективних концентрацій препарату в застосовуваних лікарських формах. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації препарату близькі до його бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій. Декаметоксин руйнує екзотоксини бактерій і забезпечує лікувальний ефект у хворих з інфекціями. У концентрації 10 мкг/мл декаметоксин різко знижує адгезію коринебактерій, сальмонел, стафілококів та шерихій.

Поряд з високою антибактеріальною активністю декаметоксин позитивно впливає на неспецифічний та специфічний імунітет, що реалізується за рахунок гуморальних та клітинних факторів. Доведена наявність протизапальної дії декаметоксину, зумовлена пригніченням продукції серотоніну. Відомо, що декаметоксин підвищує чутливість мікроорганізмів до антибіотиків [8, 9].

Широкий спектр антибактеріальної, фунгіцидної та вірусоцидної дії, а також доведена протизапальна активність показують актуальність введення даного компоненту до складу гелю.

Інший компонент, що заслуговує на увагу, – це гіалуронова кислота (ГК). Численні дослідження показують ефективність використання ГК для прискорення загоєння ран різного походження – опікових, постопераційних, судинних, а також хронічних ран [11, 12].

Гіалуронова кислота є основним компонентом сполучної тканини. В організмі вона присутня у вигляді натрієвої солі, у найвищій концентрації міститься в шкірних покривах, синовіальній рідині, склоподібному тілі, хрящовій тканині, стінках судин, серцевих клапанах. Висока в'язкість гіалуронової кислоти сприяє зв'язуванню її з водою і утворення дисперсійного матриксу з водними молекулами, що відіграє важливу роль у збереженні еластичності і тонусу шкірного покриву. Така розгалужена молекулярна мережа забезпечує також середовище для дифузійних процесів, необхідних для клітинного дихання в тканинах в зоні трофічних і запальних процесів [13, 14].

Гіалуронова кислота зв'язується з фібрином, утворюючи матрикс, який стимулює активацію гранулоцитів, макрофагів і фібробластів. За рахунок активації макрофагів і посилення фагоцитозу відбувається більш повне очищення ран і виразок від некротичних тканинних елементів.

Застосування ГК стимулює репаративні процеси, скорочує середні терміни епітелізації ран, має протизапальні властивості за рахунок її здатності швидко проникати в глибинні шари, активуючи місцеву захисну реакцію і прискорюючи процеси загоєння, поліпшуючи кровопостачання і обмін речовин.

Таким чином, актуальним є додавання ГК до складу гелю для лікування хронічних ран та пролежнів.

ВИСНОВКИ

1. Лікування хронічних ран та пролежнів залишається актуальною проблемою на теперішній час, що вимагає розробки ефективних та безпечних лікарських засобів.
2. Аналіз літературних джерел показав, що декаметоксин володіє вираженою антибактеріальною, фунгіцидною та вірусоцидною дією, а також має протизапальну активність; гіалуронова кислота стимулює процеси репарації та пришвидшує епітелізацію ран.
3. Теоретично обґрунтовано вибір АФІ (декаметоксину та гіалуронової кислоти) у складі екстемпорального гелю для лікування ран та пролежнів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. New techniques for wound management: A systematic review of their role in the management of chronic wounds / F. Bekara et al. *Arch Plast Surg*. 2018. № 45 (2). P. 102–110. DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2016.02019> (Date of access: 12.07.2020).
2. Ilenghoven D. A. Review of Wound Dressing Practices. *Clinical Dermatology Open Access Journal*. 2017. № 2 (6). P. 1–12. DOI: 10.23880/CDOAJ-16000133 (Date of access: 12.07.2020).
3. Cwaliński J., Paszkowski J., Banasiewicz T. New perspectives in the treatment of hard-to-heal wound. *Wound Therapy Journal*. 2018. № 5 (4). P. 10–12. DOI: 10.18487/npwtj.v5i4.45 (Date of access: 12.07.2020).
4. Frykberg R. G., Jaminelli B. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2015. № 4 (9). P. 560–582. DOI: 10.1089/wound.2015.0635 (Date of access: 12.07.2020).
5. Colenci R. L., Abbade P. F. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. *An Bras Dermatol*. 2018. № 93 (6). P. 859–870. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187812> (Date of access: 12.07.2020).
6. Lim K., Free B., Sinha S. Modified TIME-H: a simplified scoring system for chronic wound management. *Jornal Wound Care*. 2015. № 24 (9). P. 415–419. DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.9.415> (Date of access: 12.07.2020).
7. Laurel Mt. Methods of Wound Debridement: Best Practice for Clinicians. *Wound, Ostomy and Continence Nurses Society™*. 2015. URL: https://cdn.ymaws.com/www.wocn.org/resource/resmgr/Publications/Methods_of_Wound_Debridement.pdf?hhSearchTerms=» (Date of access: 12.07.2020).
8. El-Sabbagh A. H. Negative pressure wound therapy: An update. *Chin Journal Traumatology*. 2017. № 20 (2). P. 103–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.09.004> (Date of access: 12.07.2020).
9. Johani K., Malone M., Jensen S. O. Evaluation of short exposure times of antimicrobial wound solutions against microbial biofilms: from in vitro to in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018. Vol. 2, № 73 (2). P. 494–502. DOI: 10.1093/jac/dkx391 (Date of access: 12.07.2020).
10. Aya K. L., Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen*. 2015. № 5. P. 579–93. DOI: 10.1111/wrr.12214 (Date of access: 12.07.2020).
11. Voigt J., Driver V. R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair and Regeneration*. 2012. Vol. 20, № 3. P. 317–331. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00777.x (Date of access: 12.07.2020).
12. Hyaluronan-Based Nanofibers: Fabrication, Characterization and Application / P. Snetkov et al. *Polymers (Basel)*. 2019. № 11 (12). P. 2032–2036. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym11122036> (Date of access: 12.07.2020).
13. Longinotti C. The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: A review. *Burn Trauma*. 2014. № 2. P. 162–168. DOI: <https://doi.org/10.4103/2321-3868.142398> (Date of access: 12.07.2020).
14. Manna B., Morrison C. A. Wound Debridement. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507882/> (Date of access: 12.07.2020).

REFERENCES

1. Bekara, F., Vitse, J., Fluieraru, S., Masson, R., Runz, A., Georgescu, V. et al. (2018). New techniques for wound management: A systematic review of their role in the management of chronic wounds. *Arch Plast Surg*, 45 (2), 102-110. doi: 10.5999/aps.2016.02019.
2. Ilenghoven, D. A. (2017). Review of Wound Dressing Practices. *Clinical Dermatology Open Access Journal*, 2 (6), 1-12. doi: 10.23880/CDOAJ-16000133.
3. Cwaliński, J., Paszkowski, J., Banasiewicz, T. (2018). New perspectives in the treatment of hard-to-heal wound. *Wound Therapy Journal*, 5 (4), 10-12. doi: 10.18487/npwtj.v5i4.45.
4. Frykberg, R. G., Jaminelli, B. (2015). Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*, 4 (9), 560-582. doi: 10.1089/wound.2015.0635.
5. Colenci, R. L., Abbade, P. F. (2018). Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. *Analytic Bras Dermatology*, 93 (6), 859-70. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187812.
6. Lim, K., Free, B., Sinha, S. (2015). Modified TIME-H: a simplified scoring system for chronic wound management. *Journal Wound Care*, 24 (9), 415-419. doi: 10.12968/jowc.2015.24.9.415.
7. Laurel, Mt. (2015). *Methods of Wound Debridement: Best Practice for Clinicians*. Wound, Ostomy and Continence Nurses Society™. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.wocn.org/resource/resmgr/Publications/Methods_of_Wound_Debridement.pdf?hhSearchTerms=.
8. El-Sabbagh, A. H. (2017). Negative pressure wound therapy: An update. *Chin J Traumatol*, 20 (2), 103-107. doi: 10.1016/j.cjtee.2016.09.004.
9. Johani, K., Malone, M., Jensen, S. O. (2018). Evaluation of short exposure times of antimicrobial wound solutions against microbial biofilms: from in vitro to in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73 (2), 494-502. doi: 10.1093/jac/dkx391.
10. Aya, K. L., Stern, R. (2015). Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen*, 5, 579-93. doi: 10.1111/wrr.12214.
11. Voigt, J., Driver, V. R. (2012). Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair and Regeneration*, 20 (3), 317-331. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00777.x.
12. Snetkov, P., Morozkina, S., Uspenskaya, M., Olekhovich, R. (2019). Hyaluronan-Based Nanofibers: Fabrication, Characterization and Application. *Polymers (Basel)*, 11 (12), 2032-2036. doi:10.3390/polym11122036.
13. Longinotti, C. (2014). The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: A review. *Burn Trauma*, 2, 162-168. doi: 10.4103/2321-3868.142398.
14. Manna, B., Morrison, C. A. (2020). *Wound Debridement*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507882/>.

Відомості про авторів:

Мельник Г. М., докторант кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua

Ярних Т. Г., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Буряк М. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Information about authors:

Melnyk G. M., postgraduate student, of the Department of Drug's Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua

Yarnykh T. G., Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Drug's Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Buryak M. V., PhD in Pharmacy, Associate professor of the Department of Drug's Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Сведения об авторах:

Мельник Г. Н., докторант кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua

Ярных Т. Г., доктор фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8496-1578>

Буряк М. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Надійшла до редакції 19.08.2020 р.