



## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 615.454.811.014.015

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ ОСНОВ В МАЗЯХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИИ «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА»

**М.А. Огай**<sup>1</sup>  
**Э.Ф. Степанова**<sup>2</sup>  
**В.Ф. Дзюба**<sup>1</sup>  
**Е.В. Морозова**<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> Воронежский государственный университет

<sup>2)</sup> Пятигорская государственная фармацевтическая академия

<sup>3)</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

e-mail: [marinfarm@yandex.ru](mailto:marinfarm@yandex.ru)

С технологической точки зрения лучшими основами для лечения гнойных инфицированных ран являются гидрофильные. Гидрофильные мазевые основы состоят из растворимых и набухающих в воде компонентов. К ним относятся растворы метилцеллюлозы 2%, 3%, 5-7%, раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы 4-7%, раствор коллагена 5%, разные комбинации полиэтиленоксидов и некоторые другие полимеры. Полиэтиленоксидная основа обладает высокой осмотической активностью, способствует отторжению некротических масс, очищает рану, впитывает раневое отделяемое. Интерес к полиэтиленоксидным гелям и разнообразное использование в медицинской практике объясняется их положительными свойствами, а именно: малой токсичностью, растворимостью в воде и других полярных растворителях, устойчивостью к действию света, температуры, влаги, малой чувствительностью при введении в их состав электролитов и изменении рН, не подвергаются микробной контаминации.

Ключевые слова: метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, коллаген, полиэтиленоксиды, полимеры.

При сахарном диабете повреждаются практически все системы организма. Однако наиболее драматические осложнения возникают со стороны нижних конечностей. Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата, которые представляют непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. Несмотря на достаточный объем информации по патогенезу, диагностике, методам лечения и профилактике осложненных сахарного диабета (СД), данные по частоте и исходу поражений нижних конечностей по-прежнему остаются неутешительными [1].

Вопрос о наиболее рациональном составе комплексного лечения диабетических язв и о целесообразности включения в него некоторых новых методик остается актуальным. Своевременное назначение необходимого препарата, полностью соответствующего фазе раневого процесса, способность подавить или предупредить реинфицирование раневой поверхности позволят ликвидировать острый гнойный процесс, сократить сроки лечения [2].

Применение местной терапии пока является обязательным способом лечения, и в частности, используются мази различного состава.

К сожалению, до сих пор в ряде клиник используются мази на жировой основе с антибиотиками: линимент синтомицина, тетрациклиновая, эритромициновая и др. Однако мази на жировой основе с антибиотиками оказывают только кратковременное действие, поскольку вазелин-ланолиновая основа нарушает отток раневого отделяемо-



го, не обеспечивает достаточного высвобождения активного ингредиента из композиции, не способствует проникновению антибиотика в глубь тканей, где находятся микроорганизмы, что приводит к переходу острых воспалительных заболеваний в хронические. Ввиду формирования в стационарах высокорезистентных штаммов микроорганизмов практически полностью утратили свою клиническую значимость и ихтиоловая мазь, и мазь Вишневского (Блатун Л.А., 2002).

С технологической точки зрения наилучшими основами для лечения гнойных инфицированных ран являются гидрофильные. Гидрофильные мазевые основы состоят из растворимых и набухающих в воде компонентов. К ним относятся растворы метилцеллюлозы 2%, 3%, 5-7%, раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы 4-7%, раствор коллагена 5%, разные комбинации полиэтиленоксидов (ПЭО) и некоторые другие полимеры. Так, полиэтиленоксидная основа обладает высокой осмотической активностью, способствует отторжению некротических масс, очищает рану, впитывает раневое отделяемое. Интерес к полиэтиленоксидным гелям и разнообразное использование в медицинской практике объясняется их положительными свойствами, а именно: малой токсичностью, растворимостью в воде и других полярных растворителях, устойчивостью к действию света, температуры, влаги, малой чувствительностью при введении в их состав электролитов и изменении pH, не подвергаются микробной контаминации (имеют в молекуле первичные гидроксильные группы, которые обуславливают слабое бактерицидное действие). ПЭО-гели проявляют выраженную осмотическую активность, что обусловило их широкое применение в производстве мазей для лечения инфицированных ран, где они обеспечивают осмотическое и дегидратирующее действие, ускоряют заживление ран. Есть основания полагать, что использованы не все потенциальные возможности ПЭО в производстве различных лекарственных средств [4].

Исходя из патогенеза течения раневого процесса, его принято подразделять на три фазы (этапа), отличающиеся по своим показателям. Чтобы обеспечить оптимальную терапевтическую эффективность для каждой фазы, необходим индивидуальный подбор лекарственных средств.

Для местного лечения ран в первой фазе раневого процесса (рана характеризуется наличием мертвых тканей или инородных тел, микробной загрязненностью, а при «критическом» уровне — развитием инфекции и появлением гноя) и второй фазе (рана относительно чистая от гнойного содержимого, идет процесс регенерации и образования грануляционной ткани) мази должны отличаться по своему назначению и лечебным характеристикам [4]. Мази для лечения ран в первой фазе раневого процесса должны обладать антимикробным, противовоспалительным, а при необходимости и анестезирующим действием. Они должны иметь высокую осмотическую активность, чтобы обеспечить интенсивный отток экссудата из глубины раны в повязку, обеспечивать отторжение некротических тканей и эвакуацию раневого содержимого.

Мази во второй фазе раневого процесса, наряду с умеренным подавлением инфекции в ране, должны обеспечивать оптимальные условия для роста грануляций и защищать их от вредного влияния внешней среды.

Лекарственные средства для лечения ран в третьей фазе раневого процесса должны предохранять раны от механической травмы и высушивания, защищать от вторичной инфекции, стимулировать процессы репарации, обеспечивать оптимальные условия для реорганизации рубца.

Мази для лечения гнойных ран должны иметь определенное «средство» к тканям раны, хорошо их смачивать, способствовать полному заполнению раны лекарственным средством, включая раневые каналы и полости, способствовать отторжению некротических тканей и активной эвакуации раневого содержимого. Чтобы обеспечить отток экссудата из раны в повязку, мазь должна обладать высокой осмотической активностью. Этим требованиям отвечает носитель, состоящий из полиэтшенокеида-400 (ПЭО-400) и полиэтиленоксида-1500 (ПЭО-1500). Обладая выраженной гидрофильной активностью, полимерная основа утрачивает роль пассивного «носителя» и становится активным компонентом, существенно влияющим на лечебные свойства лекарственного средства. Создание мазей, содержащих полиэтиленоксидный гель, произвело по сути переворот в устоявшихся подходах к лечению гнойных ран [4].



Основное свойство полиэтиленоксидов состоит в том, что они обладают выраженным дегидратирующим действием на ткани, которое по силе превосходит 10% раствор натрия хлорида в 20 раз, а по времени действия — в 10 раз. В силу высокой способности к гидратации полиэтиленоксидный гель активно абсорбирует раневую экссудат, а вместе с ним и микробные токсины, продукты распада тканей, а также различные биологически активные вещества — липосомальные ферменты и другие медиаторы воспалительного процесса, «обрывая» таким образом его прогрессирующее течение.

Принципиальное значение имеет тот факт, что в гнойной ране дегидратирующее действие полиэтиленоксидов распространяется не только на ткани раневой полости, но и на микробные клетки. Обезвоживание приводит к существенному снижению их биологической активности и устойчивости к действию лекарственных веществ. Именно поэтому в присутствии ПЭО в десятки раз повышается антимикробное действие некоторых антибиотиков, в том числе и левомецетина, входящего в состав мази «Левомеколь». Растворение лекарственных веществ в ПЭО повышает их дисперсность, что приводит к улучшению процессов высвобождения и всасывания, а в конечном итоге — к увеличению их активности.

Важным свойством полиэтиленоксидов является образование комплексных соединений с действующим началом и их транспортировка в глубь тканей, где локализуются микроорганизмы. Эта потенцирующая (без повреждения клеток) способность полимеров усиливается в условиях воспаления ран.

Дегидратирующий эффект мазей на ПЭО связан со способностью последних образовывать с водой нестабильные комплексные соединения за счет водородных связей, ПЭО-400 обладает проводниковым или пенетрирующим эффектом лекарственных веществ в ткани раны, где локализуются микроорганизмы, а ПЭО-1500 стабильно сохраняет первичную локализацию в ране, активно связывает раневую экссудат, оттягивая его в повязку, с которой он испаряется. Освободившиеся молекулы ПЭО-1500 вновь присоединяют к себе воду, и процесс повторяется [3].

Мазь «Левосин» оказывает на гнойную рану выраженное лечебное действие, что проявляется в ликвидации перифокальной воспалительной реакции и очищении раны от гнойно-некротических масс в короткие сроки (в течение 2-3 суток). За этот промежуток времени количество микроорганизмов становится ниже критического уровня, что исключает возможность перехода раневого процесса в генерализованную форму.

Выраженное антимикробное, дегидратирующее, противовоспалительное, некролитическое и обезболивающее действие мази «Левосин» делает ее препаратом выбора для лечения гнойных ран в первой фазе воспалительного процесса. Для этих же целей могут использоваться мази комбинированного действия «Диоксиколь», «Иодметриксид», «Левомеколь»; мазь «Ируксол» — комбинированный препарат, содержащий клостридиопептидазу А и левомецетин.

Гидрофильные мази второго поколения «Метрокаин», «Нитацид», «Мирамистин» также приготовлены на ПЭО-400 [4].

Мази на ПЭО-основе отличаются от традиционных препаратов прежде всего многонаправленностью действия: осмотический эффект продолжается до 18 часов, что позволяет делать перевязки только один раз в сутки, в то время как при использовании 10% хлорида натрия повторные перевязки необходимо выполнять через каждые 3-4 часа, т.к. к этому сроку повязка, пропитанная раствором и раневым отделяемым, полностью теряет свою осмотическую способность. Вторым преимуществом мазей на полиэтиленоксидной основе является широкий спектр их антимикробной активности. Причем эта эффективность в силу однотипности мазевой основы практически равноценна для всех мазей. Антимикробная активность мазей в отношении *Staphylococcus aureus* находится на уровне 86-97,3%, *Escherichia coli* — 71-97%, *Pseudomonas aeruginosa* — 64-90,8%, *Proteus spp.* — 76-100%. Уровень обсемененности ран аэробной микрофлорой при лечении мазями на ПЭО-основе снижается ниже критического уровня к 3-5 суткам. Появление грануляций в среднем достигается к 4 суткам, начало эпителизации — к 5 суткам. Широкий спектр антимикробной активности мазей на полиэтиленгликолевой основе, их высокая и длительная осмотическая активность позволяют более чем в 80% случаев в течение 4-5 суток купировать острый гнойный процесс и закончить лечение гнойных ран мягких тканей [2].



Для лечения трофических язв сотрудниками ММА им. И. М. Сеченова разработана мазь с маслом амаранта. Выбор компонентов, входящих в состав мазевой композиции, определялся необходимостью обеспечить репаративный, осмотический и антисептический эффекты препарата. В ходе исследований ими изучены возможные сочетания масла амаранта с полиэтиленоксидами различной молекулярной массы.

В ВИЛАР на основе сухого экстракта гипорамина разработана 0,5 % мазь для нанесения на очаги поражения на коже и слизистых оболочках. Гипорамин — оригинальный отечественный фитопрепарат, полученный из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhae Rhamnoides .L.*), представляющий собой сухой очищенный экстракт на основе полифенольного комплекса галлоэлаготанинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины. В настоящее время мазь гипорамина 0.5 % на гидрофобной основе, в состав которой входит винилин, не выпускается, сотрудниками лаборатории технологии лекарственных форм ВИЛАР разработаны новые лекарственные формы гипорамина (гель и линимент 0,5 %) с использованием современных вспомогательных веществ. В качестве гидрофильной основы для мягких лекарственных форм выбран ареспол (карбопол-940), который обладает высокой степенью набухания, сильной загущающей способностью, а также обеспечивает стабильность геля гипорамина и его равномерное распределение на коже с образованием тончайшей пленки с анестезирующим эффектом [5]. Карбопол — редкосшитый полимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов. Хорошо диспергируем в воде с образованием вязких дисперсий. Гели карбопола не оказывают раздражающего и sensibilizing действия. Наиболее часто применяют карбопол 934, 940 и 941. С помощью карбопола-940 получают прозрачные гели и он имеет преимущества перед остальными марками. Легко размокает в воде, в холодную воду добавляют при быстром размешивании, чтобы не было образования гранул.

Появление новых научных данных в области приготовления и применения мазей дает возможность их усовершенствования. За счет выбора оптимальной основы с учетом цели назначения мази можно значительно улучшить терапевтический эффект при использовании в дерматологии, который во многих случаях зависит от средства основы к гидрофильно-липофильному балансу липидов, протеинов и других компонентов кожи.

Нами разработаны фитогели на основе ПЭО-400 и ПЭО-1500 в определенных сочетаниях.

Разработанные составы показали высокую ранозаживляющую активность в условиях асептической кожной линейной и ожоговой раны, этих же ран при инфицировании *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538-1) на фоне сниженного иммунитета циклофосфаном, а также у крыс с экспериментальной патологией — сахарным диабетом (аллоксановым и стрептозотоциновым). Фитогели длительное время обладают бактерицидными свойствами, содержат широко доступное местное растительное сырье, не вызывают образования рубцов, сокращают сроки заживления ран и при этом доступны широкому кругу потребителей.

### Литература

1. Анциферов, М. Б. Синдром нефропатической стопы / М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, И.И. Дедов // Сахарный диабет. — 2001. — № 2.
2. Блатун, Л. А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв / Л.А. Блатун // Фармацевтический вестник. — 2002. — № 3. — С. 18 — 19.
3. Блатун, Л. А. Клинико-лабораторная эффективность современных мазей на полиэтиленгликолевой основе при лечении гнойных ран / Л.А. Блатун, А.М. Светухин, А.А. Пальцин, Н.А. Ляпунов, В.А. Агафонов // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 7. — С. 25 — 31.
4. Перцев, И. М. Использование структурно-механических характеристик при разработке новых медицинских мазей / И.М. Перцев, А.А. Аркуша, В.Г. Гунько // Физико-химическая механика дисперсных систем и материалов.— К.: Наукова думка, 1983. — Ч. 2. — С. 262 — 263.
5. Крепков, Л. В. Токсикологическое изучение новых лекарственных форм гипорамина — геля и линимента / Крепков, Л.В., Бортникова В.В., Джавахян М.А., Сокольская // Хим.-фарм. журн. — 2009. — Т. 43, № 6. — С.44 — 45.



## THE USE OF POLYMERIC BASES IN OINTMENTS FOR TREATMENT AND PATHOLOGY PREVENTIVE MAINTENANCE OF «DIABETIC FOOT»

**M.A. Ogaï<sup>1</sup>**

**E.Ph. Stepanova<sup>2</sup>**

**V.F. Dzjuba<sup>1</sup>**

**E.V. Morozova<sup>3</sup>**

*<sup>1)</sup> Voronezh State University*

*<sup>2)</sup> Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

*<sup>3)</sup> Severo-Osset State Medical Academy, Vladikavkaz*

*e-mail: marinfarm@yandex.ru*

From the technological point of view the best bases for treatment of the purulent infected wounds are hydrophilic. Hydrophilic bases consist of components soluble and bulking up in water. Solutions concern them methylcellulose 2 %, 3 %, 5-7 %, a solution sodium-karboksimethylcellulose of 4-7 %, a solution of collagen of 5 %, different combinations poliethylenokside and some other polymers. The poliethylenokside basis possesses high osmotic activity, promotes tearing away of necrotic weights, clears a wound, absorbs the separated. The interest to poliethylenokside gels and their various use in medical practice explains their positive properties, namely: small toxicity, solubility in water and other polar solvents, stability to action of light, temperatures, a moisture, small sensitivity at introduction in their structure of electrolytes and change pH; aren't exposed microbes contaminas.

Key words: methylcellulose, sodium-karboksimethylcellulose, collagen, poliethylenokside, polymers.