

Соколова Татьяна Федоровна, д.м.н., доцент,
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск

Скальский Сергей Викторович, д.м.н., доцент,
ЧУЗ КБ «РЖД Медицина города Омск», г. Омск

Соколов Евгений Юрьевич, к.м.н.,
ООО «Психотерапевтический центр Сириус»,
г. Санкт-Петербург

Емельянов Юрий Валерьевич, к.м.н., доцент,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Разумовская Анастасия Анатольевна,
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ ВЕРАПАМИЛА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ КОЖИ
TREATMENT MODE OF PATHOLOGICAL CICATRICIAL SKIN DEFORMITIES
BY VERAPAMIL AS A CALCIUM ANTAGONIST**

Аннотация: Представлены сведения о новых возможностях лечения гипертрофических и келоидных рубцов кожи с использованием антагониста кальция верапамила во вновь созданной лекарственной форме антирубцового крема. На фоне терапии антирубцовым кремом с верапамилом у 94% больных выявлено значительное улучшение состояния кожи в области патологических рубцов, сопровождающееся отсутствием болей и зуда, восстановлением амплитуды движения в суставах.

Abstract: The data concerning the current treatment of the hypertrophic and keloid dermal scars by verapamil as a calcium antagonist in a newly developed pharmaceutical form of the anti-scar cream are presented in the article. While treatment with the anti-scar verapamil cream, 94% patients showed a significant improvement of the skin condition, accompanied by the pain and itching relief, and increase of joint motion.

Ключевые слова: антирубцовый крем с верапамилом, гипертрофические и келоидные рубцы.

Keywords: anti-scar cream with verapamil, hypertrophic and keloid scars.

Образование патологических рубцов и вызванных ими деформаций является одной из наиболее сложных проблем дерматокосметологии, реконструктивной и пластической хирургии [1, 2]. Рубцы имеются у большого числа людей. Результатом неадекватного развития рубца может стать его избыточный рост с развитием гипертрофических или келоидных рубцов, которые часто формируют косметические дефекты, вызывают интенсивный зуд, жжение, боль, сокращают диапазон движения конечностей, нарушающие физическую и социальную активность пациентов [3]. Несмотря на современные достижения в лечении келоидных и гипертрофических рубцов традиционно используемые методы остаются недостаточно эффективными. В настоящее время приоритетными по частоте использования, несмотря на большое количество рецидивов (40-100%), являются деструктивные методы лечения: хирургическое иссечение рубцов, лазерная хирургия [2, 4]. При этом разработки новых методов, которые приостановили бы прогрессирование келоида



и его рецидива, особенно методов фармакологической коррекции, не прекращаются [5]. В последнее десятилетие для лечения патологических рубцов кожи изучают возможность использования антагонистов кальция [6]. Перспективным способом лечения признано длительное, в течение 6 месяцев, введение антагониста кальция верапамила в ткани рубца [7]. При этом отмечены существенные недостатки внутрирубцового пути введения: выраженная болезненность процедуры, неравномерность распределения верапамила в ткани, нарушения трофики и микроциркуляции в связи с тугой инфильтрацией тканей раствором, опасность возникновения резорбтивного действия. Все это явилось основанием создания мягкой лекарственной формы – крема с верапамилом и оценки его применения в повышении эффективности фармакотерапии патологических рубцов кожи.

Целью настоящего исследования явилась создание нового способа лечения гипертрофических и келоидных рубцов путем применения антагониста кальция верапамила в новой лекарственной форме антирубцового крема.

Материал и методы. Нами впервые создана мягкая трансдермальная лекарственная форма – крем с верапамилом (патент РФ 2290919). Количество верапамила в креме устанавливали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) высокого давления на жидкостном хроматографе " Shimadzu LC-20 Prominence ". Высокая антирубцовая эффективность разработанного крема с верапамилом, его безопасность и гипоаллергенность, безболезненность процедур были доказаны нами в экспериментальных исследованиях [8].

В исследование вошли 114 больных трудоспособного возраста с рубцовыми деформациями кожи после полной эпителизации ожоговых ран 3-й степени с преимущественной локализацией в области лица, шеи, конечностей передней части туловища. Пострадавшие проходили лечение в Омском ожоговом центре ГKBСМП № 1. У 84-88% обожженных на момент начала лечения имелись гипертрофические рубцы яркой окраски, с неровной поверхностью, выступающей над уровнем здоровой кожи, с выраженной болезненностью, зудом, чувством натяжения. Площадь рубцовой ткани варьировала от 10 до 2000 см². Признаки формирования келоидных рубцов наблюдались у 12-16% пациентов. При локализации рубцов в области суставов имело место значительное ограничение подвижности. Контрактуры суставов и деформации лица и шеи, молочных желез, наружных половых органов регистрировались у 53% больных. Пациенты составили 2 группы - основную (n=53) и группу сравнения (n=61).

Предлагаемый способ лечения антирубцовым кремом с верапамилом аптечного изготовления был применен у 53 пациентов основной группы. Лечение проводилось следующим образом. На рубцовую ткань наносили крем с верапамилом с последующим проведением ультразвукового фонофореза на приборе УЗТ-1.ОЗУ (880 кгц, 0.2-0.4 Вт/см²). Длительность процедуры 1 зоны - 5-7 мин., нескольких зон - до 15 мин. Количество крема, наносимого на ткань рубца - 1 г/см²×сут. Курс лечения - 15-20 процедур. Дополнительно крем втирали в зону рубца ежедневное 1-2-раза в сутки. После выписки из стационара лечение было продолжено амбулаторно в течение 6 - 12 месяцев. В группе сравнения лечение проводили с использованием крема Контрактубекс и/или 1% гидрокортизоновой мази. Оценка эффективности действия лекарственных средств при данном способе введения проводилась по истечению 2 недель, 1 и 4-6 месяцев, 1 года с начала лечения. Сравнительные биомикроскопические исследования в области рубца и симметричных участках здоровой кожи выполняли с помощью прибора, позволяющего определить в отраженном свете индекс капиллярной асимметрии путем фокусирования изображения на преобразователь световых сигналов в электрические [9]. Рассчитывали индекс капиллярной асимметрии (ИКА) по формуле: $ИКА = (A : B) \times 100$, где А – показатели здоровой кожи, В – показатели в области рубцовой ткани. Статистическую обработку проводили с помощью программ «Statistica 8.0», согласно критериям параметрической статистики, с подсчетом средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$), с оценкой значимости различий между сравниваемыми показателями по t критерию Стьюдента. Критический уровень значимости p принимался равным 0,05.



Результаты и обсуждение. В процессе работы над созданием мягкой лекарственной формы верапамила было изготовлено 5 смесей с разными количественными комбинациями верапамила, ланолина, вазелина, димексида. Основным действующим веществом лекарственного препарата явился антагонист кальция верапамил в связи с тем, что его антирубцовое действие отменено в литературных источниках и доказано нами в экспериментальных исследованиях [8]. Подобрано соотношение веществ, вошедших в основу крема (вода - ланолин - вазелин), которое обеспечило оптимальную скорость и полноту высвобождения основного действующего вещества. В качестве консервирующей, противомикробной и противовоспалительной составляющей был введен димексид (4-6 мас.%). В процессе стендовых испытаний проведен диализ каждой смеси через полупроницаемую мембрану. В диализатах методом обращенно-фазовой ВЭЖХ определяли количество лекарственного средства. Анализ диализатов показал, что количество верапамила в разных образцах составляло от 0,01% до 0,05%. Наибольший процент высвобождения лекарственного средства из состава антирубцового крема (0,05%) был обнаружен в образце № 3. Этот образец явился прототипом при аптечном изготовлении крема с верапамилем. В состав разработанного нами оригинального антирубцового крема входит 0,25% раствор верапамила гидрохлорида (25-35%), ланолин (40-60%), вазелин (11-19%), димексид (4-6%).

Как показали наши исследования, применение оригинального антирубцового крема с верапамилем для лечения патологических рубцовых деформаций кожи у больных основной группы вызвало позитивные измерения характеристик рубца уже через 2 недели лечения. У 80-85% больных рубцы стали светлее, приобрели розовую окраску, высота рубцов снизилась, появилась тенденция к выравниванию до уровня здоровой кожи, поверхность рубцов стала более гладкой. Более чем у половины больных исчезла болезненность. В группе сравнения эти изменения были менее заметны и наблюдались лишь у 10-15% пациентов.

В то время как описанные изменения рубцов оценивались субъективно, динамика кожных контрактур пораженных суставов и кожных деформаций могла выступать в качестве объективного критерия. У больных, пролеченных верапамилем, регистрировалось увеличение угла разгибания и отведения конечностей на 20-25 градусов. Снижение деформации кожи в области век и рта у 4 пациентов основной группы сопровождалось увеличением размеров ротовой щели восстановлением возможности смыкания век. У больных, получавших традиционную терапию, подвижности в суставах восстановилась лишь на 5-10 градусов, выраженность деформаций не изменилась.

Показатели биомикроскопии рубцовой ткани у пациентов основной группы составили 7,5 условных единиц. Определено, что интенсивность поглощения поверхностью рубца светового потока, связанная, прежде всего, с интенсивностью микроциркуляции, у больных, пролеченных верапамилсодержащим кремом, снижается, приближаясь к показателям здоровой кожи, более заметно, чем в группе сравнения, где показатели 7,5 условных единиц наблюдалась у 18% обследованных.

Пример: больной П., 21 года с патологической рубцовой деформацией кожи по гипертрофическому типу после ожогов 15% поверхности тела 2 и 36 степени. Выполнена трансплантация аутокожи на 8% ожогов. К началу лечения патологических рубцов кожи раны полностью эпителизированы. Образовались контрактуры левого коленного и правого голеностопного сустава. К концу 2 недели лечения верапамилевым кремом отмечено увеличение объема движений в суставах, рубцы стали более эластичными и мягкими. Через 6 месяцев лечения движения в суставах полностью восстановлены, поверхность рубцов гладкая, не выступает над здоровой кожей.

Через 1 месяц лечения в основной группе больных площадь рубцовой поверхности уменьшилась на 10%, высота рубцов снизилась до уровня кожи в 70-75% наблюдений, поверхность рубцов стала более гладкой, они стали более подвижными, сравнительно легко образуя складку. У 90% больных окраска рубцов приобрела светло-розовый оттенок, исчезли чувства натяжения и болезненности. В это время у 15% пациентов основной группы с контрактурами 1-2 степени регистрировалось восстановление подвижности суставов, у 85%



пострадавших выраженность контрактур уменьшилась с третьей-четвертой степени до второй. В группе сравнения положительная динамика была менее значима. Только у 60-65% больных рубцы стали светло-розовыми и более мягкими. При этом площадь рубцовой изменений не сократилась, рубцы не стали более плоскими и гладкими. 30% больных продолжали отмечать болезненность в области поврежденных тканей. Контрактуры не исчезли, а лишь их степень у 22 больных уменьшилась на один порядок. Проведение биомикроскопии кожи показало рост показателей (12,5 единиц, $p < 0,05$) у большинства больных (82%), пролеченных кремом с верапамилом. У 5% из них показатели биомикроскопии в области рубцов не различались с показателями здоровой кожи ($p > 0,05$). В группе больных, получавших традиционную терапию, показатели увеличились только у 25% обследуемых.

Применение крема с верапамилом в течение 4-6 месяцев привело уменьшению площади патологических рубцов на 85-90%, при традиционном лечении - на 50-55%. У 90% больных основной группы рубцы стали безболезненными, тонкими и светлыми. При этом у 60% больных группы сравнения фиксировались признаки патологических рубцовых деформаций кожи, сохранялась их болезненность. Биомикроскопические показатели области рубцов оценивались в 17-18 единиц у 90% пациентов основной группы, а в группе сравнения – менее чем у половины больных.

Через 1 год после перенесенной ожоговой травмы рецидивов в виде разрастания соединительной ткани и побочных эффектов лечения верапамилсодержащим кремом не наблюдалось. После лечения предложенным нами способом у 94,4% больных признаки гипертрофических и келоидных рубцов нивелировались. Уменьшилась площадь рубцовой ткани, толщина дермы, объем рубцов. Они имели вид небольших тяжей и полей с цветом здоровой кожи. Боль, жжение, зуд в области рубцов исчезли. Восстановилось движение в суставах. Показатели биомикроскопии увеличились до 25 единиц у 95% пациентов основной группы - в группе сравнения лишь у 56% ($p < 0,05$). В данной группе гипертрофические и келоидные рубцы, контрактуры, вызванные рубцовым стягиванием кожи, через 1 год наблюдения сохранялись более чем у 40% больных.

Заключение

Таким образом, предложенный способ лечения патологических рубцовых деформаций кожи с использованием разработанного нами оригинального крема с верапамилом оказывает выраженное антирубцовое действие. У 94% больных выявлено значительное улучшение состояния кожи в области патологических рубцов (сокращение занимаемой ими площади, уплощение рубца, улучшение его консистенции, нормализация цвета), сопровождающееся отсутствием боли и зуда, восстановлением амплитуды движения в суставах. По данным биомикроскопии местное применение верапамила приводило к ремоделированию патологических кожных рубцов уже через 4-6 месяцев после эпителизации ожоговых ран у 90% пациентов, приближая показатели к уровню здоровой кожи. Способ позволил повысить эффективность лечения больных с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи, улучшить клиническое течение заболевания, субъективное состояние больных, качество их жизни.

Выводы: Антагонист кальция верапамил в новой лекарственной форме антирубцового крема является эффективным препаратом при лечении больных с патологическими рубцовыми деформациями кожи.

Список литературы:

1. Прохоров Д.В., Щербенева А.А., Нгема М.В., Испирьян М.Б., Кузнецова М.Ю. Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностики. КТЖ 2021. – № 2.- С. 18-24.
2. Таганов А.В., Брагина А.В. Келлоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2021. – Т.23, №6. – С. 37-650.



3. Адмакин А.Л. Ожоговые рубцы: особенности развития, диагностики и коррекции консервативными методами. Клиническая медицина. – 2018. - №1. – С.20-24.
4. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Варич Г.А. Консервативные методы лечения и профилактики рубцов кожи. Амбулаторная хирургия. - 2021. – Т.18, №2. – С. 39-44.
5. Селицкая О.В. Келоидные рубцы: современные аспекты патогенеза и лечения. Современные проблемы науки и образования. – 2023. - №3: URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32613>.
6. Kuang J., An P., Li W. Comparative efficacy and safety of verapamil and triamcinolone in keloid and hypertrophic scar treatment:a meta-analysis/ J Cosmet Laser Ther. – 2021. – V. 23 , № 1-2. – P. 26-34.
7. Walsh L.A., Wu E., Pontes D., Kwan K.R., Poondru S., Miller C.H., Rundu R.V. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances/ Syst Rev. – 2023. - Mar 14. – V. 12, №1. – P. 42. Doi: 10.1186/s 13643-023-02192-7. PMID: 36918908; PMCID:PMC 10012475.
8. Охлопков В.А., Скальский С.В., Соколова Т.Ф. Эффективность использования верапамил-содержащего крема при развитии патологических (гипертрофических и келоидных) рубцов кожи. Вестник дерматологии и венерологии. - 2017. - № 4. – С.38-43.
9. Чернецов, А. А. Устройство для определения индекса капиллярной асимметрии / А. А. Чернецов. Военно-медицинский журнал. – 1988. - №9. – С. 61-62.

