

**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 ГКБСМП № 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 см<sup>2</sup>. 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/см<sup>2</sup>). Длительность процедуры 1 зоны - 5-7 мин., нескольких зон - до 15 мин. Количество крема, наносимого на ткань рубца - 1 г/см<sup>2</sup>×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.

