



KAPITEL 6 / CHAPTER 6⁶
**MEDICAL SOLUTION OF THE PROBLEM OF TREATMENT OF
DIABETIC ULCERS THROUGH THE PRISM OF PHARMACEUTICAL
DEVELOPMENT OF TOPICALLY ACTIVE DRUGS**

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-013

Вступ.

Цукровий діабет є найпоширенішим неінфекційним захворюванням сучасності. У 82% випадків всіх смертей в Україні їх причиною є неінфекційні захворювання. За результатами епідеміологічних досліджень, реальна кількість хворих на цукровий діабет 2 типу у більшості країн є більшою від показників офіційної статистики. Кількість хворих на діабет подвоюється. До 2035 року прогнозується зростання числа хворих на діабет на 23% у Європейському регіоні та на 110% у африканських країнах регіону нижче Сахари та досягне числа 552млн осіб [1]. У більше ніж половини від цієї кількості діагноз діабету не буде встановленим. На додаток до цієї кількості захворілих, експерти МДФ (міжнародної діабетичної федерації) прогнозують, що приблизно у 300 млн осіб будуть різноманітні порушення обміну глюкози, які передують ЦД2, зокрема: гіперглікемія натщесерце, порушення толерантності до глюкози, гестаційний діабет. Зазвичай ці порушення виникають на тлі відомих чинників серцево-судинних захворювань: дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, ожиріння. Зі вказаними чинниками асоціюються макросудинні порушення, а початкові порушення вуглеводного обміну спричинюють розвиток нефропатії, ретинопатії, нейропатій. І до встановлення діагнозу ЦД2 судинні порушення не діагностуються також. Таким чином судинні порушення та порушення вуглеводного обміну прогресують водночас та залишаються без уваги до виникнення стійкої гіперглікемії [2].

⁶*Authors: Prystupik L. O., Davtian L. L.*



6.1. Поширеність цукрового діабету.

На Форумі «Парламентські лідери у боротьбі з діабетом», що відбувся у м. Мельбурні (Австралія) напередодні Конгресу Міжнародної діабетичної федерації (2-6 грудня 2013 року) була озвучена цифра, що 42% хворих на цукровий діабет 2 типу не знають про наявність діабету у них.

Ескалація поширеності діабету дала привід експертам медичного центру Монтефіоре (США) для означення його як «цунамі діабету». Для європейської популяції властиво збільшення поширеності ЦД2 із віком. До 10% осіб віку до 60 років хворіють на ЦД2, до 20% хворі на ЦД2 складають хворі віком 60-70 років та старші. За активної діагностики діабету виявляється приблизно така ж кількість населення із недиагностованим діабетом [3].

Особливість цукрового діабету 2 типу полягає у тому, що загальна смертність у хворих на діабет є 1,5-2,5 рази більшою ніж в осіб без діабету. Особливо зростає смертність від серцево-судинних станів, які є у 2-4 рази більшими аніж в популяції в цілому, смертність від інсульт мозку є більшою у 4-5 разів. За даними аналізу тривалих спостережень діабет сам по собі зменшує тривалість життя пацієнтів. Встановлено також, що у хворих на діабет збільшується ризик передчасної смерті від інших, не обумовлених серцево-судинною патологією, причин, зокрема: від онкологічних захворювань, хвороб нирок, печінки, обструктивних хвороб легень, пневмоній, інфекційних захворювань, неврологічних порушень та психічних розладів. Ризик смерті від усіх причин, судинних та несудинних, зростає зі збільшенням глікемії натще понад 5,5ммоль/л. Гіперглікемія сама по собі виступає чинником вкорочення тривалості життя. У хворих на діабет чоловіків віку 40, 50 та 60 років за відсутності судинних ускладнень тривалість життя вкоротиться на 6,3; 5,8 та 4,5 років порівняно із їх ровесниками без цукрового діабету. У жінок аналогічних вікових груп вкорочення життя буде на 6,8; 6,4 та 5,4 року відповідно [4].



6.2. Роль контролю глікованого гемоглобіну.

Клінічною особливістю ЦД2 є його повільний тривалий безсимптомний перебіг. Та судинні, переважаюче макросудинні, ушкодження прогресують водночас із порушеннями вуглеводного обміну. Виконанні значні популяційні дослідження (ADDITION - The Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care, DETECT-2 - Detection Strategies for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance) засвідчили, що проведення скринінгових обстежень з метою виявлення порушень вуглеводного обміну, дозволяють виявляти їх на початкових стадіях розвитку [5].

Виявлення порушень регулювання глюкози натщесерце, порушень толерантності до глюкози сприяє впровадженню підходів не медикаментозного впливу з метою унормування порушень обміну глюкози [6, 7]. Достатньо раннє виявлення початкових порушень вуглеводного обміну – є профілактичним заходом щодо прогресування мікросудинних та макросудинних порушень. [8, 9].

Довготривалими спостереженнями (23 роки) у клініці Da Qing (Китай) по зміні життєвого устрою (режим харчування та фізичної активності) у пацієнтів із переддіабетом надали наступні результати. Накопичення поширеності серцево-судинних захворювань та смертності від них у групі спостереження складало 11,9%, у групі контролю –19,6%. Захворіли на ЦД2 72,6% осіб із групи спостереження та 89,9% - у групі контролю. Смертність від усіх причин складала 28,1% у групі спостереження та 38,4% у групі контролю відповідно. За результатами дослідження зроблено висновок, що для системи охорони громадського здоров'я важливо рано виявляти початкові порушення вуглеводного обміну, вносити спрямоване коригування у життєвий устрій народу заради зменшення загальної та серцево-судинної смертності. [10.]

Також активне виявлення вже наявного ЦД2 сприяє призначенню адекватної цукрозменшувальної терапії, внаслідок чого прогресування судинних ушкоджень пригальмовується [11]. Поряд із медикаментозним впливом, як свідчать дослідження останніх років, важливу роль у профілактиці



прогресування ЦД2 та серцево-судинних захворювань, відіграють засоби не медикаментозного впливу. Завершене у Мельбурні (2015 рік) дослідження з профілактики цукрового діабету та серцево-судинних порушень (Melbourne Diabetes Prevention Study (MDPS)) вказало на важливість змін у життєвому устрої пацієнтів для досягнення зазначеної мети. Із пацієнтами дослідної групи було проведено 5 навчальних занять по 90 хв кожне, у контрольній групі виконувалось стандартне лікування. У пацієнтів дослідної групи спостерігалась втрата маси тіла (-1.13 кг, $p = 0,016$), зменшились обвід талії (-1.35 см, $p = 0,044$), систолічний АТ(-5,2 мм рт.ст., $p = 0,028$), діастолічний АТ (-3,2 мм рт.ст., $p = 0,030$). Виходячи із цих даних, ризик розвитку діабету у дослідній групі зменшився на 9,6%, у контрольній – збільшився на 3,3%. За 5-річний термін спостереження відносний ризик серцево-судинних захворювань у групі дослідження зменшився на 10,4%, у контрольній – зріс на 1,3% [12].

Визнано, що визначення інтегрального показника стану вуглеводного обміну HbA1c є найбільш доцільним методом для проведення скринінгових досліджень [13, 14, 15].

Глікований гемоглобін – це сполука внаслідок неферментативного приєднання до гемоглобіну глюкози. За середнього рівня глюкози у плазмі крові 5ммоль/л 5% всього гемоглобіну піддається глікуванню. Оскільки середній рівень глюкози впродовж дня може досягати 7,5ммоль/л, то до 6% гемоглобіну наявного у крові здорової людини глікується. Коли ж вміст глюкози у плазмі крові починає збільшуватись, то на кожні 2ммоль/л зростаючої глюкози збільшується на 1% вміст глікованого гемоглобіну. Експерти Комітету з цукрового діабету Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я дійшли висновку, що показник глікованого гемоглобіну може використовуватись для первинної діагностики цукрового діабету [16]. Показники глікованого гемоглобіну – 6.1-6.4% є граничними. Особи з такими показниками належать до груп високого ризику щодо діабету і для них повинні бути рекомендовані заходи з профілактики діабету. Міжнародні дослідження Diabetes Prevention Program (програма профілактики цукрового діабету), Finnish Diabetes Prevention Study



(фінське дослідження з профілактики діабету) дійшли висновку, що інтенсивне модифікування життя зменшує ризик виникнення цукрового діабету на 58%. Через те важливо своєчасно виявляти епізодичну гіперглікемію на етапі переддіабету. Результати епідеміологічних досліджень виконані у країнах різної культурної спрямованості та різноманітного генетичного фонду беззаперечно довели, що зміни життєвого устрою – збільшення фізичної активності, впорядкування харчування сприяють зменшенню вірогідності виникнення цукрового діабету 2 типу в осіб із переддіабетом [17]. За даними когортних досліджень, у населення Європи, поширеність цукрового діабету зростає з віком незалежно від статі. Згідно вказаних досліджень цукровий діабет 2 типу діагностується у кількості до 10 % у віці до 60 років, до 20 % - у віковій категорії 60-79 років. У віці понад 70 років число хворих на цукровий діабет 2 типу вже складає більше 20 %. Приблизно у такій же кількості виявляються пацієнти із недіагностованим діабетом [18]. Тобто поширеність цукрового діабету 2 типу у європейців зростає від 15% у зрілому віці до 35-40% - у старих. Пізня діагностика цукрового діабету 2 типу обумовлена відсутністю специфічних клінічних проявів захворювання вже на тлі тривало існуючої гіперглікемії. Як показують результати Фремінгемського дослідження, вміст глікованого гемоглобіну прогресивно зростає з віком [19]. Безумовно активне виявлення цукрового діабету 2 типу та інтенсивне лікування його є реальним профілактичним заходом щодо прогресування мікросудинних уражень. Результатом мікросудинних уражень є виразки, що утворюються у більшості хворих з некомпенсованим/невиявленим цукровим діабетом [20, 21].

6.3. Переваги використання гелевих лікарських форм для лікування діабетичних виразок.

Для профілактики та лікування виразок /діабетична стопа перспективним є використання лікарських засобів у формі гелю [22].



Гелі володіють певними перевагами у порівнянні з іншими лікарськими формами: являючись в'язкими розчинами, вони легко утримуються на поверхні рани і забезпечують довготривалий контакт, тим самим проявляють пролонгуючу дію. Володіючи хорошими тиксотропними властивостями гель не тягнеться за інструментом яким він наноситься. Гелі мало компонентні і введення активних речовин до їх складу є відносно простішим ніж у мазі та креми [23].

Гелі поєднують у собі властивості твердого тіла та рідини, тому є ефективним при аплікаційному введенні. Крім цього завдяки утворенню водних внутрішніх структур гель дозволяє вводити до свого складу хімічно-несумісні речовини, так як водна в'язка маса запобігає хімічній реакції між ними.

Основні переваги гелів у порівнянні з іншими лікарськими формами є: простота технологічного процесу; зручність застосування; можливість самостійного застосування пацієнтом; безпечність; простота дозування лікарського засобу; пролонгована дія, що дозволяє скоротити частоту застосування препарату; мінімум побічних ефектів, за рахунок низьких доз активних речовин; можливість поєднання діючих речовин із різних фармакотерапевтичних груп; багатостороння м'яка дія.

Однак не існує ідеальних лікарських форм, тому гелі володіють рядом недоліків: при зберіганні можлива мікробна контамінація, самі по собі гелі є добрим середовищем для росту і розмноження мікроорганізмів, тому є необхідність у введенні до його складу консервантів; низька швидкість пасивної дифузії, яка вимагає застосування пенетраторів [24].

Як зазначалось вище до складу гелю окрім діючих речовин (ДР) є необхідність вводити і допоміжні речовини до яких відносяться: поверхнево-активні речовини (ПАР), консерванти.

Гель – це досить широке поняття, яким позначають напівтверді речовини з широким діапазоном характеристик – від майже твердих желатинових шарів до суспензій колоїдних глин і пластичних жирових матеріалів. Гелі можна розглядати як комплекс двох взаємопроникнених фаз [25].



Класифікація гелів здійснюється відповідно до певних характеристик однієї з двох фаз. За природою колоїдної фази гелі поділяють на неорганічні та органічні. Органічні гелі зазвичай у якості гелеутворювального агенту містять полімери. Далі цей клас поділяється на підкласи за хімічною природою диспергованих органічних молекул. Більшість природних смол та камедів, наприклад, акацієва, карагенінова та ксантанова камеді є аніонними полісахаридами. Разом з тим синтезовані численні похідні целюлози, що є ефективними гелеутворювальними агентами, серед яких карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза.

Поліетилен і його сополімери застосовуються в гелеутворювальних оліях. Інші два хімічні класи це поліпептиди (желатин) та синтетичні блок-сополімери, наприклад полоксамери.

Також гелі класифікують за природою розчинника. Водні гелі, зрозуміло, мають водну основу. Термін «гідрогель» використовують для позначення особливих водних гелів, що містять нерозчинний полімер. В органогелях у якості дисперсійної фази використовується неводний розчинник.

Тверді гелі з низькою концентрацією розчинника називають ксерогелі. Ксерогелі часто отримують випаровуванням розчинника, залишаючи вихідну гелеву структуру. Після цього гелевий стан можна відновити додаванням певної речовини, яка після поглинання спричиняє набухання гелевої основи.

Ідеальний гелеутворювальний агент для фармацевтичного застосування повинен бути інертним, безпечним для здоров'я і не вступати в реакцію з іншими компонентами формули.

Додавання гелеутворювального агенту до рідкої лікарської форми має забезпечувати прийнятну стабільність напівтвердої структури протягом терміну зберігання, яка не повинна порушуватися зсувними силами, що можуть виникати при збовтуванні флакону, витисканні вмісту з тьюбіку або при місцевому нанесенні. Міркування економічної ефективності вимагають малих концентрацій гелеутворювального агенту із збереженням потрібних



характеристик та властивостей продукту [26].

Коливання температури при нормальному зберіганні та використанні не повинні суттєво змінювати в'язкість гелю. Це мінімізує небажані зміни властивостей продукту.

Багато гелів, особливо на полісахаридній основі, схильні до мікробіологічного розкладу. Уведення до складу прийняттого консерванту дає змогу попередити мікробіологічний ріст та відповідне погіршення гелевих характеристик.

Гелеві характеристики мають відповідати передбаченому застосуванню. Гелеві препарати місцевого застосування не повинні бути липкими. Висока концентрація гелеутворювального агенту або використання речовин з надто високою молекулярною масою може бути пов'язане із труднощами видобування препарату з упаковки або при нанесенні. Крім того, споживачі суб'єктивно надають перевагу гелевим препаратам з високою оптичною прозорістю. Тому при створенні гелю ставиться завдання отримати стабільний, приємний на вигляд, економічно вигідний препарат, що оптимально придатний до передбаченого застосування.

Гелі можуть поглинати вологу і набухати збільшуючись в об'ємі. Це зазвичай відбувається на першому етапі розчинення. Розчинник проникає до структури гелю і зв'язки гель-гель перетворюються на зв'язки гель-розчинник. Обмежене набухання зазвичай є результатом утворення в гелевій структурі перехресних зв'язків, які перешкоджають повному розчиненню. Набухання гелів найчастіше відбувається за приблизно однакових параметрів розчинності розчинника та гелеутворювального агенту.

В багатьох гелевих системах при тривалому зберіганні має місце спонтанне зменшення об'єму. Це відбувається за рахунок витискання на поверхню гелю внутрішньої рідини. Цей процес, або синерезис, властивий не лише органічним гідрогелям, але також і органогелям та неорганічним гідрогелям. Зазвичай синерезис більш виразний за малих концентрацій полімеру.

Механізм процесу спонтанного зменшення в об'ємі пов'язаний із



послабленням пружного напруження при тривалому перебуванні гелю в одному й тому положенні. При послабленні напруження відбувається зменшення внутрішньопорового простору, в якому можуть перебувати молекули розчинника, і це спричиняє витискання рідини на поверхню. Також можуть діяти осмотичні ефекти, оскільки рН та концентрація електролітів сприяють синерезису гелів, до складу яких входять такі іонні гелеутворювальні агенти, як желатин або камедь.

Гідрогель – це система, в якій іммобілізація води досягається за допомогою нерозчинних полімерів. Однією з причин цікавості до гідрогелів у якості компоненту систем доставки лікарських речовин та імплантатів, це прийнятна сумісність з біологічними тканинами. Це особливо стосується полімерів, структурні блоки яких мають ендогенну природу або побудовані з компонентів, що піддаються біологічному розкладу. Після застосування починається повільний гідроліз полімерів, що входять до складу гідрогелю, і поступово вивільняється зв'язана ними лікарська речовина. Синтезовано безліч полімерів для такого застосування, і починаючи з середини 1980-х в друкованих джерелах публікуються розширені огляди теоретичних основ, описи функціональних полімерів та їх практичних застосувань. Разом з тим триває синтез нових таких речовин

Елементами гідрогелів є вода та полімерна речовина, яка у воді не розчиняється, але є гідрофільною. При контакті з водою сухий полімер набухає і починає поглинати рідину. Нитки полімеру зшиті хімічними зв'язками або фізичними силами. Для зручності гідрогелі поділяють за типом використаного полімеру або механізму перехресних зв'язків («зшивання»). Одна з класифікацій підрозділяє гідрогелі на нейтральні, іонні та з взаємопроникними сітками, що набухають (IPN).

Полімери, що застосовуються в більшості гідрогелів біомедичного застосування, мають аморфну або напівкристалічну будову. У таких полімерів невелика частина полімерних ниток має бути зшита, щоб забезпечити нерозчинність молекул і набухання матеріалу в присутності води.



Іншим важливим параметром є розмір чарунки сітки, оскільки він визначає середній вільний простір, в якому утримуються молекули лікарської речовини. Розмір чарунки сітки також корелює з M_c . Ефективний коефіцієнт дифузії лікарської речовини з гідрогелю є функцією розміру молекул, в'язкості рідкого середовища та розміру чарунки сітки. Чарунки малого розміру обмежують молекулярний транспорт, і, відповідно, зменшують ефективний коефіцієнт дифузії [22].

Багато практичних застосувань гідрогелів залежать від вмісту води, який є функцією як пластифікатора, так і розчинника. Тому важливою характеристикою є усталений вміст води, що виражається процентним співвідношенням мас. Одна частина води міцно зв'язана з полімерною сіткою водневими зв'язками, а інша лишається «вільною» і називається загальною вологістю. В сополімерах, що містять як гідрофільні, так і гідрофобні мономерні блоки, усталений вміст води зростає відповідно до частки гідрофільного компоненту. Додавання зшивних агентів зменшує гнучкість полімерних ланцюгів і зумовлює зниження усталеного вмісту води

Серед синтетичних матеріалів, які застосовують у виробництві гідрогелів біологічного призначення, сополімери (полі)2-гідроксиетилметакрилату або ПГЕМА, полівініловий спирт, поліетиленоксиди, полівінілпіролідон, поліакриламід та поліметилакриламід. Гідрогелі ПГЕМА є хімічно та механічно стабільними. Усталений вміст води залежить від вмісту мономерів та умов полімеризації; в літературі повідомлялися значення в діапазоні від 30% до 40%.

Дифузія з гідрогелів та подальше вивільнення у водний пул відбувається зазвичай за допомогою двох механізмів. Один з них – це дифузія через нестабільні пори фази загальної води. Цим шляхом можуть дифундувати як гідрофільні, так і гідрофобні розчинені речовини. Останні також можуть зв'язувати воду і дифундувати вздовж полімерних сегментів.

В літературі описані різні вже існуючі та потенційні майбутні застосування гідрогелів. Тут можна відзначити м'які контактні лінзи, спеціальні пов'язки на рани, імплантати уповільненого вивільнення лікарських речовин, штучні



сухожилля та інші частини тіла. Основною проблемою є токсичність. З цієї точки зору особливе значення має утворення повторюваних структурних ланок та зшивні агенти. Крім того, в таких препаратах навіть після глибокого очищення можуть лишатися невеликі кількості ініціаторів, стабілізаторів та інших хімічних речовин, необхідних для полімеризації або утворення гелю. В подальшому ці речовини поступово будуть виділятися протягом тривалого часу. Тому перевага надається методикам приготування, що виключають застосування таких матеріалів.