

## Застосування Гентацепту в лікуванні трофічних виразок при цукровому діабеті

**Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) щодня трапляються в практиці сімейного лікаря. ЦД уже давно набув статусу неінфекційної пандемії як в Україні, так і у світі. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України (2013), у вітчизняних реєстрах налічується понад 1,3 млн таких хворих (Тронько М.Д., 2013).**

Ускладнення ЦД з боку стопи, а саме трофічні виразки, виявляють надзвичайно часто: приблизно в 15% хворих, 18% з яких згодом потребуватимуть ампутації кінцівки (Serra M.V., 2008). Більше того, протягом 5 років спостереження близько 2/3 останніх потребуватимуть контралатеральної ампутації (Serra M.V., 2008). Уже на момент установлення діагнозу ЦД виразки стопи виявляють у 12% пацієнтів (Маньковський Б.Н., 2009). Трофічні виразки можуть бути початковою стадією синдрому діабетичної стопи, фінальні фази якого – гангрена кінцівки та сепсис. Відповідно до визначення Міжнародного консенсусу з діабетичної стопи, цей синдром являє собою комплекс анатомо-функціональних змін стопи у хворих на ЦД, пов'язаний із діабетичною нейропатією, ангіопатією, остеоартропатією, на тлі якого розвиваються гнійно-некротичні процеси (Аникин А.И., 2009; Ключин И.В., 2013).

Визначено, що ризик появи виразок стопи протягом життя пацієнта з діабетом становить 25% (Varga M. et al., 2014). Загалом ЦД виступає нині найчастішою причиною ампутацій кінцівок: на хворих із гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи припадає понад половина таких оперативних втручань нетравматичної етіології (Есипов В.К. и соавт., 2014; Митиш В.А. и соавт., 2015). Окрім того, діабетична стопа є найпоширенішою причиною госпіталізації хворих на ЦД та має надзвичайно виражений негативний вплив на якість життя (Brem H., Tomic-Kanic M., 2007; Costa Almeida C.E., 2016).

Загальновідомо, що в разі підвищеного рівня глюкози в крові всі рани, в тому числі виразки стоп, загоюються повільно. Одною з причин цього є те, що в осіб із ЦД атеросклероз розвивається швидше, ніж за умов нормоглікемії, й характеризується більш вираженим ураженням судин нижніх кінцівок, передусім розташованих нижче коліна. Це явище має назву дистальної ішемії й виступає головним фактором, що перешкоджає адекватному загоєнню цих виразок (Alvim Serra L., 2008).

Оскільки передумовою правильного лікування є точна та своєчасна діагностика, необхідно регулярно (під час кожного візиту) оглядати стопи пацієнтів із ЦД. Попередній анамнез виразкування та поганий контроль глікемії збільшують ризик формування діабетичної стопи. У ході огляду потрібно звертати увагу на ознаки грибкових інфекцій, тріщини шкіри, деформації нігтів і пальців, мацерацію міжпальцевих проміжків, мозолі, температуру шкіри (холодна шкіра може свідчити про ішемію, а гаряча й набрякла – бути ознакою запалення). Крім місцевого огляду, варто контролювати загальний стан пацієнта, виявляючи ознаки інтоксикації: слабкість, задишку, часте серцебиття, гарячку тощо (Mishra S.C. et al., 2017).

Профілактика трофічних виразок і синдрому діабетичної стопи передбачає низку гігієнічних рекомендацій для пацієнта.

- Щодня оглядайте обидві стопи, в тому числі міжпальцеві проміжки. Якщо ви не здатні зробити це самотужки, зверніться до особи, котра за вами доглядає.
- Щодня мийте стопи водою кімнатної температури. Ретельно витирайте їх, особливо в міжпальцевих проміжках.
- У разі сухості шкіри застосовуйте зволожувальні олії чи креми (крім міжпальцевих проміжків).
- Обрізайте нігті прямо, а не півколом.
- Не видаляйте мозолі за допомогою хімічних агентів або мозольних пластирів; також не вирізайте їх самостійно.
- Завжди носіть взуття зі шкарпетками та перед вдяганням перевіряйте взуття на предмет сторонніх об'єктів.

- Уникайте ходіння босоніж.
- Регулярно проходите медичний огляд (у тому числі місцевий огляд стоп).
- Повідомляйте лікаря про появу мозолів, пухирів, подряпин, порізів (Hinchliffe R. et al., 2016).

Лікування трофічних виразок у пацієнтів із ЦД є складним комплексним процесом, що має включати не тільки контроль глікемії, а й повноцінну місцеву терапію. Діабетичні виразки поділяються на нейропатичні, ішемічні та септичні, проте в більшості випадків поєднуються кілька патогенетичних підтипів (Costa Almeida C.E., 2016). Потребу в радикальному оперативному втручанні з приводу синдрому діабетичної стопи збільшують сенсорна нейропатія, знижена опірність інфекціям і значне полімікробне навантаження (Norgren L. et al., 2007; Varga M. et al., 2014). Слід зазначити, що мікробний пейзаж гнійно-некротичного вогнища у хворих із синдромом діабетичної стопи може характеризуватися відмінностями складу мікроорганізмів на поверхні та в глибині рани (Балацкий Е.Р. и соавт., 2003; Ляпис М.О., Герасимчук П.О., 2001).

Обов'язкова передумова загоєння будь-якої рани – наявність здорової грануляційної тканини на її дні, що дає змогу розпочатися поступовій епітелізації від країв до середини дефекту. Бактерійне інфікування, що має місце за умови хронічних ран і виразок, несприятливо впливає на процеси загоєння у зв'язку з продукцією поліморфноядерними клітинами ферментів протеаз, які руйнують колаген, сповільнюють формування рубця та сприяють подальшому поширенню інфекційного процесу (Costa Almeida C.E. et al., 2012; Griffis C.D. et al., 2009). Отже, запобігання інфекції, її ліквідація чи щонайменше зниження бактерійного навантаження є ключовими компонентами лікування трофічних виразок при ЦД (Costa Almeida C.E., 2016). З огляду на полівалентний мікробний склад діабетичних виразок, слід обирати антибіотики (АБ) широкого спектра дії.

Ішемія та діабетична мікроангіопатія призводять до порушення кровопостачання м'яких тканин (Skhirtladze K. et al., 2006; Sedivy J. et al., 2004). Унаслідок цього системне призначення АБ у багатьох випадках не дає змоги досягти мінімальної інгібіторної концентрації й не тільки не забезпечує клінічного ефекту, а й сприяє розвитку АБ-резистентних штамів патогенних бактерій (Percival S.L., Cutting K.F., 2009; Griffis C.D. et al., 2009; Varga M. et al., 2014). Для подолання негативного впливу поліетіологічної дисциркуляції при ЦД на створення достатньої концентрації АБ лікарі часто підвищують дози пероральних і парентеральних засобів, що, без сумніву, зумовлює зростання кількості та тяжкості побічних явищ (Griffis C.D. et al., 2009). Інші ризики системної АБ-терапії – алергічні явища та можливість розвитку дисбактеріозу з формуванням діареї, молочниці тощо (Varadhan K.K. et al., 2014). У зв'язку з цим на провідні позиції виходять топічні АБ (Melichercik P. et al., 2010), передусім гентаміцин.

Гентаміцину сульфат являє собою водорозчинний АБ аміноглікозидного ряду, що продемонстрував активність стосовно багатьох грампозитивних і грамнегативних патогенів, у тому числі *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. Оскільки найчастішими патогенами ран некротичного й ішемічного походження є грамнегативні мікроорганізми, гентаміцин є основним агентом терапевтичного арсеналу в таких випадках (Griffis C.D. et al., 2009).

Топічне застосування бактерицидного АБ гентаміцину сприяє створенню у вогнищі інфекції значної

концентрації активної речовини без небажаних токсичних ефектів, що можуть супроводжувати системне всмоктування. За умови місцевого нанесення швидке падіння вмісту препарату після припинення застосування запобігає тривалому утриманню субінгібіторної концентрації – головній причині формування АБ-резистентності. Гентаміцин знижує бактерійне навантаження в рані, а також зменшує виразність ексудації та продукції протеаз, що стимулює загоєння (Costa Almeida C.E. et al., 2012, 2014). Застосування гентаміцину на різних носіях (тампони, піни, силіконові губки) в терапії трофічних ускладнень ЦД вивчалось в багатьох клінічних дослідженнях. Було встановлено, що гентаміцин достовірно пришвидшує загоєння ран, не спричиняючи жодних побічних ефектів (Lipsky V.A. et al., 2012; Varga M. et al., 2014).

Гентасепт (ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ», Україна) містить 48 мг гентаміцину в 2 г препарату (порошок у флаконі-крапельниці). Крім того, складниками Гентасепту є триптофан (28 мг) і цинк (20 мг). В експериментальних дослідженнях показано, що триптофан має протизапальний ефект, протидіє формуванню бактерійних біоплівків і пришвидшує загоєння ран, не чинячи при цьому цитотоксичної дії (Bandeira L.G. et al., 2015). N. Varouti та співавт. (2015) вивчали дію топічного триптофану на культурі людських кератиноцитів і в пацієнтів із ранами. Було встановлено, що ця речовина значно зменшує вираженість болю та прискорює епітелізацію дефекту.

У свою чергу, цинк виступає кофактором багатьох ферментних систем, у тому числі матриксних металопротеїназ, які руйнують білки позаклітинного матриксу, колаген і некротичні макромолекули, посилюючи фізіологічну очистку рани, а також активують міграцію кератиноцитів у ході епітелізації (Martin P., 1997; Agren M.S., 1993; Mirastschijski U. et al., 2004; Kogan S. et al., 2017). Цинку властиві цитопротективна й антиоксидантна дії. Топічне застосування цинку має перевагу над пероральним, оскільки дає змогу зменшити частоту суперінфекцій ран, посилити місцевий імунний захист, активувати загоєння (Lansdown A.V. et al., 2007). Експериментальні дослідження на тваринах показують, що впродовж перших 24 год після травматичного пошкодження вміст цинку в тканинах країв рани зростає на 15-20%, а у фазі формування грануляційної тканини та проліферації епідермісу – на 30% (Lansdown A.V. et al., 1999). Безсумнівно, це підтверджує вагому роль цинку в загоєнні ран і виразок. Вивчення хірургічних ран у моделі на щурах показало, що топічні препарати цинку зменшують кількість гнійно-некротичного вмісту та стимулюють епітелізацію (Lansdown A.V. et al., 2007; Keefe K. et al., 1998; Kogan S. et al., 2017). Цікаво, що в дослідженні M.S. Agren і співавт. (2006) топічний препарат цинку зменшував потребу в пероральному АБ у порівнянні з плацебо.

Загоєння ран і виразок – це багатогранна фізіологічна відповідь організму на пошкодження. Фази загоєння рани, в тому числі трофічних виразок при ЦД, включають гемостаз, запалення, проліферацію та ремоделювання. У ході цих процесів відбуваються відновлення мембран епітеліоцитів, коагуляція, контрольоване запалення, ангіогенез, проліферація клітин, утворення рубцевої тканини (Lin P.-H. et al., 2018). Компоненти Гентасепту є доречними в кожній фазі: гентаміцин має бактерицидний ефект, триптофан пригнічує запалення, а цинк посилює епітелізацію. Гентасепт слід застосовувати до повного загоєння, наносячи на поверхню рани шаром 0,5-1 мм. Своєчасне лікування трофічних виразок у пацієнтів із ЦД за допомогою Гентасепту дає змогу знизити бактерійне навантаження та зменшити ризик ампутацій кінцівок. Додатковими перевагами Гентасепту є невисока вартість і зручність у використанні.

Підготувала Лариса Стрільчук



