

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ
В ЯКОСТІ МОДУЛЯТОРІВ РУБЦЮВАННЯ РАН ШКІРИ
ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ
(Огляд літератури)****ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород)**

Дана робота є фрагментом НДР «Клініко-експериментальне обґрунтування застосування сучасних стоматологічних технологій та експертна оцінка якості лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей та дорослих», державний реєстраційний номер 0109U000046.

Вступ. Проблема підбору адекватних хімічних модулаторів процесу рубцювання ран шкіри в загальній і реконструктивній хірургії залишається актуальною і продовжує вивчатися рядом клінік і науково-дослідних установ світу [4, 10]. Концептуально дослідження переважно направлені в сторону створення та розробки дозування препаратів, які впливають на рубець на етапі його формування (в ранньому або пізньому післяопераційному періоді – для хірургічних ран) [3, 5]. На сьогодні достовірно відомо, що антифібротичними властивостями володіють глюкокортикоїдні гормони, протипухлинні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, частина лікарських засобів, які використовуються в кардіології, силіконові матеріали, протеолітичні ферменти, ряд рослинних препаратів та інше. Розроблені методики фізичного лікування рубців, такі як електрофорез, кріотерапія, озонотерапія, лазеротерапія, вплив електромагнітного поля надвисокої частоти. Створені методики лікування рубців за допомогою постійного фізичного тиску та ін. На жаль, більшість вищеописаних методів лікування була запозичена із загальної хірургії та комбустіології і, часто механічно, вони застосовуються і як методи профілактики утворення патологічних рубців [1, 2, 6, 7, 8, 15, 17].

На сьогодні, розробленими та клінічно апробованими на дитячому контингенті хворих є ряд препаратів-еластопротекторів (на основі силіконових матеріалів, біологічних ферментів та рослинних складових). Перераховані препарати показали себе ефективними, але їх дія на активні компоненти тканини рубця найчастіше є опосередкованою або характеризується комплексним впливом на сполучну тканину. Селективних засобів впливу на активний фібробласт сучасна практична хірургія не має.

Опис ряду випадкових спостережень за змінами зовнішніх характеристик незрілих і зрілих рубців шкіри у пацієнтів, які приймали антигіпертензивну терапію, та дослідження рецепторного апарату клітин, які приймають участь в процесах росту та регресування рубців шкіри, привідкрили новий

напрямок консервативної антифібротичної терапії, яка може бути використана і в дитячому віці [11, 16].

1996 року R. C. Lee запропонував для лікування гіпертрофічних рубців застосовувати антагоністи (блокатори) кальцієвих каналів («Верапаміл») – такі препарати до цього часу широко застосовувалися в кардіології та неврології для лікування гіпертензивних станів і аритмій. Проведені дослідження показали позитивний вплив на патологічний рубець при локальному застосуванні вказаних препаратів [12].

Теоретичні основи та механізми впливу блокаторів (антагоністів) кальцієвих каналів на клітини епітелію вперше було описано 1985 року Snedley M. Та Stanisstreet M., при дослідженні впливу блокаторів кальмодуліну на тканини ембріонів. Було виявлено, що при місцевому внесенні блокаторів кальцієвих каналів на рубцеву тканину спостерігається порушення екзоцитозу новосинтезованої первинної структури колагену, що зменшує депозицію останнього в міжклітинній речовині та призводить до порушення процесів життєдіяльності активних фібробластів. Позитивний ефект системного і локального застосування був описаний у хворих на цироз печінки, хронічний констриктивний перикардит, контрактуру Дюпюїтрена, плантарний фіброз підошов та інших випадках фіброматозу [18].

Дослідження закономірностей формування постінфарктного рубця міокарду виявили позитивний вплив на такий рубець прийому блокаторів ангіотензин – перетворюючого фермента, що дозволило висунути гіпотезу про наявність чутливості тканини рубця до ангіотензину та можливості впливу таких антигіпертензивних препаратів і на рубці іншої локалізації. На сьогодні, в якості доказу такої гіпотези виступили ряд описаних випадків позитивного впливу на рубці шкіри при прийомі інгібіторів ангіотензин – перетворюючого фермента за іншими показаннями. Імуногістохімічні дослідження фібробластів келоїдних та гіпертрофічних рубців довели наявність рецепторів до ангіотензину-1 та 2 на ядерних мембранах. На даний час широко в клінічній практиці широко застосовуються також блокатори ангіотензинових рецепторів (такі як «Ласартан», «Кандесартан» та ін.), проте ефект останніх на рубці шкіри мало досліджений. Є попередні дані щодо можливості регуляції ангіотензинами процесів фосфорилування

актину в фібробластах, функція якого яскраво виявляється на етапі контракції рани [13,14].

Дослідження J. Bond і співавт. (2011) показали, що саме активація рецепторів ангіотензину-2, які були виділені в фібробластах келоїдних рубців, спричиняють активацію нем'язових актинових волокон, що відіграє свою роль в скороченні розмірів клітини та ростові келоїдного рубця. Також, вищезказане дослідження обґрунтувало можливість включення в терапію таких станів препаратів-блокаторів рецепторів до ангіотензину, про що велася мова вище [9].

Паралельні дослідження, виконані Uzun H. та співавт. (2013) продемонстрували позитивний ефект раннього застосування еналаприлу (інгібітор ангіотензин-перетворюючого фермента) на формування посттравматичних рубців шкіри вух лабораторних кролів. В цьому випадку дослідники підійшли з іншої сторони до процесу модуляції ангіотензином 2 росту сполучної тканини патологічних рубців, що виразилося в блокуванні утворення ангіотензину-2 в організмі тварин. Порівняно із блокаторами ангіотензинових рецепторів, такі препарати мають більше побічних ефектів [19].

Застосування антигіпертензивних препаратів для модулювання росту та стимуляції інволюції патологічних рубців обличчя у дітей виглядає перспективним і багатообіцяючим клінічним напрямком,

оскільки такі препарати вже тривалий час застосовуються і мають розроблене дозування для іншої патології у дорослих, іншим плюсом є їхня селективність дії за практично відсутності загальної токсичності, що спостерігається при застосуванні протипухлинних засобів та антиметаболітів.

Іншим аргументом до включення в схеми профілактичного лікування патологічних рубців шкіри та рубцевих деформацій блокаторів ангіотензинових рецепторів є те, що ці препарати уже протягом тривалого часу успішно застосовуються в практичній медицині. З огляду на клінічну доступність вищезгаданих засобів, процедура виводу таких блокаторів на фармацевтичний ринок та в практику закладів охорони здоров'я виглядає простішим, ніж розробка і впровадження в практику нової сполуки.

Висновки. Дослідження застосування антигіпертензивних препаратів для профілактики і лікування патологічних рубців шкіри обличчя у дітей є новим напрямком розвитку пластичної і реконструктивної хірургії. Для успішного вирішення даного питання необхідно провести роботу в кількох основних напрямках – є потреба у створенні лікарської форми зазначених препаратів для місцевого застосування, також, вдосконалення дозування активних речовин та ретельне дослідження всіх ефектів застосування антигіпертензивних препаратів при лікуванні рубців ЩЛД у дітей.

Література

1. Коляденко В. Г. Застосування гелю «Контрактубекс» в лікуванні та запобігання розвитку рубців : методичні рекомендації / В. Г. Коляденко, В. І. Степаненко, П. В. Бардов. – К., 2001. – 12 с.
2. Короткий Н. Г. Применение клинко-морфологического алгоритма в лечении келоидных рубцов методом СВЧ-криодеструкции / Н. Г. Короткий, В. В. Шафранов, А. В. Таганов, Е. Н. Борхунова, А. Г. Стенько // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 3. – С. 52-59.
3. Озерская О. С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция / О. С. Озерская. – СПб.: ОАО «Искусство России», 2007. – 224 с.
4. Резникова А. Е. Лечение и профилактика рубцов лица и шеи у детей / А. Е. Резникова, Е. Л. Подляшук, В. П. Голова, В. И. Хачиянц // Московский центр детской челюстно-лицевой хирургии: 10 лет – результаты, итоги, выводы / Под. ред. В. В. Рогинского. – М.: Детстомиздат, 2002. – С. 143-150.
5. Стенько А. Г. Организационно-методические принципы лечения больных с рубцовыми поражениями кожи в области лица и шеи : автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14. 00. 11 «Кожные и венерические болезни» / А. Г. Стенько. – М., 2009. – 46 с.
6. Тимофеев А. А. Рубцы : особенности клинического течения и лечения / А. А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2008. – № 3. – С. 99 – 103.
7. Anzarut A. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: a meta-analysis / A. Anzarut, J. Olson, P. Singh, B. H. Rowe, E. E. Tredget // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2009. – Vol. 62, № 1. – P. 77–84.
8. Avram M. M. Hypertrophic scarring of the neck following ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing / M. M. Avram, W. D. Tope, T. Yu [et al.] // Lasers Surg. Med. – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 185–188.
9. Bond J. E. Angiotensin-II Mediates Nonmuscle Myosin II Activation and Expression and Contributes to Human Keloid Disease Progression / J. E. Bond, A. Bergeron, P. Thurlow [et al.] // Mol. Med. – 2011. – Vol. 17, № 11-12. – P. 1196–1203.
10. Brown B. C. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring / B. C. Brown, S. P. McKenna, K. Siddhi [et al.] // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2008. – Vol. 61(9). – P. 1049 – 1058.
11. Iannello S. Low-dose enalapril in the treatment of surgical cutaneous hypertrophic scar and keloid – two case reports and literature review / S. Iannello, P. Milazzo, F. Bordonaro [et al.] // MedGenMed. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 60-68.
12. Lee R. C. Method for improvement of scar size and appearance. US Patent # US5552162A. 09 Sep 1996.
13. Liu H. W. Role of angiotensin II receptors in proliferation of fibroblast derived from human hypertrophic scars / H. W. Liu, B. Cheng, Liu HW[et al.] // Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 36–39.
14. Liu H. W. The effect of angiotensin II on phosphoinositide-3 kinase/Akt cascade in cultured fibroblasts derived from patients with hypertrophic scars / H. W. Liu, B. Cheng, H. J. Wu [et al.] // Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 57–60.

15. Meier K. Emerging new drugs for scar reduction / K. Meier, L. B. Nanney // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2006. – Vol. 11, № 1. – P. 39–47.
16. Morihara K. Cutaneous tissue angiotensin-converting enzyme may participate in pathologic scar formation in human skin / K. Morihara, S. Takai, H. Takenaka [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 54, № 2. – P. 251–257.
17. Namazi M. R. Strategies for prevention of scars: what can we learn from fetal skin? / M. R. Namazi, M. K. Fallahzadeh, R. A. Schwartz // *Int. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 85–93.
18. Smedley M. Effect of calmodulin inhibitors on wound healing in *Xenopus* early embryos / M. Smedley, M. Stanisstreet // *Cytobios.* – 1985. -Vol. 42. – P. 25-32.
19. Uzun H. Angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril reduces formation of hypertrophic scars in a rabbit ear wounding model / H. Uzun, O. Bitik, R. Hekimoğlu [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2013. -Vol. 132. – P. 361-371.

УДК 617. 52-003. 924-053. 2-084:616. 5-091. 81

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ В ЯКОСТІ МОДУЛЯТОРІВ РУБЦЮВАННЯ РАН ШКІРИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ (Огляд літератури)

Мочалов Ю. О.

Резюме. Проблема підбору адекватних медикаментозних засобів для модуляції процесу загоєння рани шкіри та профілактики патологічного рубця обличчя у дітей лишається актуальною для загальної хірургії та щелепно-лицевої хірургії зокрема. На сьогодні більшість медикаментозних засобів і методів профілактики патологічних рубців та рубцевих деформацій є механічно запозиченими із комбустіології та загальної хірургії. У дітей були проведені дослідження та розроблені методики профілактики за допомогою препаратів рослинного походження та із силікону. Всі перераховані методи чинять багатофакторний вплив на рубцеву тканину, препарати, які б селективно впливали на активні фібробласти у рубцях відсутні в арсеналі лікаря В статті проаналізовано літературні дані досліджень рецепторного апарату фібробластів, описи клінічних випадків та експериментальні дослідження впливу антагоністів кальцію та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту на ріст посттравматичних рубців шкіри. Висловлена гіпотеза щодо доцільності проведення досліджень впливу блокаторів ангіотензинових рецепторів («Ласартан», «Кандесартан») на ріст рубцевої тканини шкіри. Обгрунтовано необхідність розробки дозування та форм вищеперерахованих лікарських засобів для застосування в дитячій щелепно-лицевій хірургії.

Ключові слова: рубець, щелепно-лицева ділянка, ангіотензин, рецептори.

УДК 617. 52-003. 924-053. 2-084:616. 5-091. 81

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РУБЦЕВАНИЯ РАН КОЖИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ (Обзор литературы)

Резюме. Проблема подбора адекватных медикаментозных средств для модуляции процесса заживления раны кожи и профилактики патологического рубца на лице у детей остается актуальной для общей хирургии и челюстно – лицевой хирургии в частности. Сегодня большинство медикаментозных средств и методов профилактики патологических рубцов и рубцовых деформаций являются механически заимствованными из комбустіології и общей хирургии. У детей были проведены исследования и разработаны методики профилактики с помощью препаратов растительного происхождения и силиконовых. Все перечисленные методы оказывают многофакторное влияние на рубцовую ткань, препараты, которые бы избирательно влияли на активные фибробласты в рубцах отсутствуют в арсенале врача. В статье проанализированы литературные данные по исследованиям рецепторного аппарата фибробластов, описания клинических случаев и экспериментальные исследования влияния антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-трансформирующего фермента на рост посттравматических рубцов кожи. Выдвинута гипотеза о целесообразности проведения исследований влияния блокаторов ангиотензиновых рецепторов («Ласартан», «Кандесартан») на рост рубцовой ткани кожи. Обоснована необходимость разработки дозировки и форм вышеупомянутых лекарственных средств для применения в детской челюстно-лицевой хирургии.

Ключевые слова: рубец, челюстно-лицевая область, ангіотензин, рецептори.

UDC 617. 52-003. 924-053. 2-084:616. 5-091. 81

Perspectives of Antihypertensive Drugs as Skin Scarring Modulators of Children's Maxillofacial Area (Review)

Mochalov I. O.

Abstract. Problem of selection of chemical modulators for skin wounds scarring in general and reconstructive surgery remains relevant and continues to be studied by lot of clinics and research institutions around the world. Today the antifibrotic properties of glucocorticoid hormones, some anticancer drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, some medicines used in cardiology, silicone materials, proteolytic enzymes, herbal extracts and more are wellknown. Unfortunately, most of the abovementioned methods was borrowed mechanically from general surgery and combustiology and they often are used as methods of prevention and formation of pathological scars. Elastoprotectors (based on silicone materials, biological enzymes and plant constituents) were clinically tested on children proved effective. But modern surgery has no drugs to affect an active fibroblast exceptionally.

Professional literature describes some random observations of changes of external characteristics of immature and mature skin scars in patients taking antihypertensive therapy, also some studies of cell's receptor system that participate in the processes of growth and regression of skin scars opened a new direction of antifibrotic conservative therapy that may be adapted for children. In 1996 R. C. Lee proposed the calcium channels antagonists (blockers) like «Verapamil» for hypertrophic scars treatment. That medicines now are used widely in cardiology and neurology in cases of hypertensive states and arrhythmias. Studies have shown a positive effect on abnormal scar at the local application of these drugs.

Theoretical basis and mechanisms of calcium channels antagonists action in epithelial cells were first described in 1985 by M. Snedley and M. Stanisstreet in study of influence of calmodulin inhibitors on embryonic tissue. It was found that local application of calcium channel blockers on the scar tissue causes an disruption of primary collagen structure exocytosis which reduces collagen deposition at intercellular spaces and leads to disruption of vital processes in active fibroblasts. The positive effect of systemic and local calcium antagonists application has been described in patients with liver cirrhosis, chronic constrictive pericarditis, Dupuitrene contracture, plantar fibrosis and other cases.

Investigation of the formation of postinfarction myocardial scar showed a positive effect of angiotensine converting enzyme inhibitors allowing a hypothesis of scar tissue sensitivity to angiotensine and possible effects of antihypertensive drugs and on the scars. As a proof of this hypothesis were several cases described positive effects on skin scarring when administered angiotensine – converting enzyme inhibitors in other indications. Immunohistochemical study of keloid fibroblasts and hypertrophic scars showed the presence of receptors for angiotensine-1 and 2 on nuclear membrane. At present in clinical practice angiotensin receptors blockers (such as «Lasartan», «Candesartan» etc.) are widely used. But their effects on the skin scars weren't investigated. There are preliminary data about possible regulation of processes phosphorylation of actin in fibroblasts by angiotensine whose function evident at the stage of wound contraction.

J. Bond et al. (2011) showed that angiotensine -2 activation has been identified in keloid scar fibroblasts causing non-muscular actin fibers activation which plays a role in reducing the size of cell growth. Also, the foregoing studies substantiate the inclusion of the following angiotensine receptor blockers therapy, as described above were carried out.

Studies performed by Uzun H. et al (2013) showed a positive effect of early use of enalapril (anhiotensine converting enzyme blocker) on the formation of post-traumatic skin scars of ears in laboratory rabbits. Compared with angiotensin receptor blockers anhiotensine converting enzyme blockers have more side effects.

The using of antihypertensive drugs to modulate growth and stimulate an pathological scars involution for children face looks like promising clinical direction because such drugs have been used for a long time and were designed for another pathology in adults, the other advantage is their selectivity of action for almost total absence of toxicity that well seen in antineoplastic drugs and antimetabolytes.

Another argument for inclusion in the pathological scars preventive treatment of angiotensine receptor blockers is that fact as these medicines have been already applied for a long time in practical medicine successfully.

Thus, studies of antihypertensive drugs for the prevention and treatment of pathological scars skin in children is a relatively new area of plastic and reconstructive surgery. To solve this issue it is necessary to work in several key areas – creating a formulation of these drugs for topical or general use, improved dosage of active substances and thorough study of all the effects of the use of antihypertensive drugs in the treatment of scars for children.

Key words: scar, maxillofacial area, angiotensine, receptors.

*Рецензент – проф. Ткаченко П. І.
Стаття надійшла 4. 10. 2013 р.*