

В.В. Ежов

СОВРЕМЕННАЯ ЧРЕЗКОЖНАЯ ФИЗИОФАРМАКОТЕРАПИЯ: ПОИСК TRACTUS MINORIS RESISTANTIAE

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены медицинские тенденции развития чрескожных способов физиофармакотерапии, поиск новых перспективных путей и способов проникновения веществ через кожу. Приведены современные препараты для чрескожного введения различными методами физиотерапии. Обоснованы преимущества, недостатки, рациональность и пригодность лекарственных средств для трансдермального введения.

SUMMARY

They are Considered medical trends of the development transcutaneous ways of physiopharmacotherapy, searching for of the new perspective ways and methods of the penetration substance through skin. The modern preparations are brought for transcutaneous introduction by different methods physiotherapy. Advantage defect, rationality and available of the medicine for transdermal introduction is motivated.

Активный лекарственный маркетинг и чрезмерное потребление лекарств, поощряемое фарминдустрией, акцентирующей преимущества лекарств и скрывающей очевидность их вреда, послужили в последние годы стимулом к росту общественных движений, протестующих против лавинообразной медикализации. Так, Британская неправительственная организация "Общественный аудит" и Международное движение здоровья (Health Action International) выдвинули на общественное обсуждение понятие «Фармагеддон – картины мира, в котором лекарства и медицина вызывают скорее нездоровье, чем здоровье, а медицинский прогресс оказывает скорее вред, чем пользу» [1], что реально отражает кризис медицины, отошедшей от естественных путей решений проблем охраны здоровья. Одним из компромиссных вариантов решения этой непростой проблемы является развитие двух параллельных процессов – разработки действенных лекарственных средств и поиска путей снижения неизбежных негативных побочных эффектов химиотерапии.

Внимание крупных фармакологических концернов в последние годы обращено на чрезкожный путь введения лекарственных препаратов. Если ранее нанесение лекарств на кожу применялось, в основном, в дерматологической практике, но позднее, внимание исследователей было обращено на кожный покров, как путь доставки многих лекарств не только при лечении заболеваний покровных тканей. Особенно он эффективен, когда требуется создать их высокую концентрацию в какой-то конкретной зоне, например, при боли в суставах, пораженных артритом. Кроме того, при введении через кожу лекарство не раздражает пищеварительный тракт, значит, снижается риск появления осложнений, связанных с патологией желудочно-кишечного тракта. Более того, иногда при этом способе доставки веществ удается нивелировать роль детоксикационной функции печени, инактивирующей многие введенные в организм лекарства. При оральном введении печень разрушает ряд лечебных компонентов так быстро и полно, что они почти не достигают предполагаемых мишеней

воздействия. При этом концентрация лекарства в плазме крови больного меняется вскоре после приема таблетки до значений, близких к нулю перед следующим приемом. Применяя методы трансдермального введения, подобных скачков можно избежать: поскольку вещество поступает в кровь постепенно, его концентрация в кровяном русле всегда остается в заданной терапевтической зоне. Передозировки или падения концентрации до слишком низкого уровня, при этом, также не происходит [2, 3]. Тем самым, концепция рациональности трансдермального введения того или иного препарата для лечения различных соматических заболеваний базируется на его следующих преимуществах: 1. Устранение неблагоприятных реакций, связанных с пероральным приемом (инактивации или снижения активности лекарства в результате первого пассажа и желудочного метаболизма); 2. Уменьшение необходимой дозы, ввиду снижения потерь препарата, связанных с его метаболизмом в печени; 3. Снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени и возможности регулировать скорость высвобождения лекарства; 4. Обеспечение постоянной концентрации препарата в крови, и устранение неблагоприятных реакций связанных с колебаниями концентрации при других методах введения; 5. Введение препаратов с узким терапевтическим коридором и коротким периодом полувыведения; 6. Минимальный риск системной токсичности, лекарственного взаимодействия и возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций путем удаления препарата с поверхности кожи; 7. Улучшение комплаентности пациентов, удобство применения при хронических заболеваниях, требующих постоянного медикаментозного лечения; 8. Применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе в комбинации с другими методами и средствами; 9. Альтернативный способ назначения препаратов, которые не могут быть введены иначе.

Неизбежным недостатком трансдермальной доставки лекарств является раздражение кожи по

причине возможной аллергической реакции на действующие вещества или неактивные компоненты системы, а также некоторое увеличение времени для начала лечебного действия по сравнению с инъекционными формами, что делает этот метод непригодным для оказания неотложной помощи.

Существует ряд определяющих факторов пригодности лекарственных средств для трансдермальной доставки. Допуская, что лекарство является достаточно действенным и отвечает требованиям дозирования, в первую очередь, исследуются его физико-химические свойства, отражающие возможности проникновения лекарства через кожу в терапевтически эффективном количестве, медицинскую необходимость, возможность технологического осуществления и практического применения. Именно физико-химические свойства лекарства стоят на первом месте, т.к. молекула препарата должна пройти через несколько слоев кожи, каждый из которых имеет свои отличительные особенности. Для эффективной трансдермальной доставки требуется молекула лекарства, которая обладает сродством не только к гидрофобному роговому слою, но и к гидрофильной дерме. Молекула лекарства должна быть нейтральной, так как позитивный или негативный заряд молекулы может затормозить ее продвижение через гидрофобную среду. К тому же она должна обладать достаточной растворимостью в гидрофобной и гидрофильной среде. Наконец, лекарственная молекула должна быть небольшой (молекулярный вес не должен превышать 500 Дальтон), для того чтобы обеспечить необходимую скорость ее продвижения. Согласно классификации лекарственных средств по биофармацевтической растворимости и степени проникания действующего вещества [4] и требований Европейской и Государственной Фармакопеи Украины, выделяется четыре класса препаратов: класс 1: вещества с высокой растворимостью и высокой степенью проникания; класс 2: вещества с низкой растворимостью и высокой степенью проникания; класс 3: вещества с высокой растворимостью и низкой степенью проникания; класс 4: вещества с низкой растворимостью и низкой степенью проникания. Вещества с высокой биофармацевтической растворимостью - это вещества, высшая одноразовая доза (рекомендованная ВОЗ) которых растворяется в 250 мл или в меньшем объеме каждого из трех буферных растворов со значениями pH 1,2-6,8. Все остальные вещества считаются имеющими низкую растворимость. Вещества с высокой степенью проникания - это вещества, имеющие степень абсорбции более 85% при изучении путем определения массобаланса или сравнения с внутривенной дозой референтного препарата. Все другие вещества считаются таковыми, которые имеют низкую степень проникания.

Поиск дальнейшего повышения эффективности чрезкожного введения лекарств в настоящее время ведется в трех направлениях [5]

1. Синтез химических соединений, облегчающих чрезкожное проникновение лекарств. Как известно, кожа является естественным барьером на пути в организм инородных молекул и частиц, попавших естественным и искусственным путем на её поверхность. Ее многослойная структура препят-

ствует проникновению крупных гидрофильных молекул, а также воды — что предотвращает обезвоживание организма, позволяя, тем не менее, коже «дышать». Основной «линией обороны» является самый верхний и тонкий слой кожи — роговой слой (*stratum corneum*). Роговой слой состоит из корнеоцитов — мертвых клеток, заполненных фибриллярным белком кератином и образующих роговые «чешуйки» толщиной 0.2–0.4 мкм и ≈40 мкм в диаметре. Корнеоциты соединены между собой корнеодесмосомами, связывающими клетки в прочную сеть. Непроницаемость рогового слоя обеспечивает липидный матрикс, в который «погружены» корнеоциты; он состоит в основном из церамидов, холестерина и жирных кислот, образующих систему мультиламеллярных бислоев. Ниже находится слой живых эпидермальных клеток и слой дермы, пронизанной капиллярами, способными «разнести» проникшее через барьер вещество по всему организму. Для прохождения лекарства кожного барьера применяют средства разрушающие упорядоченную межклеточную структуру *stratum corneum*. Химические компоненты, контактирующие с кожей, в первую очередь, воздействуют на ороговевшие кожные чешуйки, у которых есть своя функция: они закрывают проходы в межклеточное пространство. Не всякому веществу, адсорбированному на них, удастся преодолеть это препятствие. Улучшение проницаемости кожного эпидермиса для лекарств достигается также бритьем волос (дериватов кожи), удалением ороговевших поверхностных эпителиальных клеток (механическая микродермабазия, пилинговые средства), а также предварительное или одновременное увлажнение, согревание и увлажнение кровных тканей и другие вспомогательные воздействия. Как известно, под верхним слоем кожи — эпидермисом, находится эффективный барьер, мешающий проникновению воды (а значит, и растворенных в ней веществ) в тело. Это межклеточный жировой слой содержит липиды толщиной примерно 0,02 микрона. Наличие такого барьера подтверждают измерения pH кожи: в процессе погружения в нее электрода этот показатель меняется очень существенно. Если на поверхности кожи значение pH близко к 6,0 (слабокислая среда), то на границе с эпидермисом оно снижается до 4,5, потому что в составе липидов есть остатки жирных кислот. При более глубоком погружении электрода, реакция среды вновь становится близкой к нейтральной: pH достигает величин 7-7,5. Именно липиды препятствуют проникновению воды внутрь, что подтверждается экспериментально. Между тем, показано, что при обработке участка кожи эфиром, в котором липиды хорошо растворяются, проницаемость кожи для изотопа йода через 4 часа повышается на 40% растворенного изотопа, а через 6 часов - 80%, в то время как даже за 8 часов сквозь необработанную поверхность йод в эпидермис проникает в минимальном количестве (Москалёв Е. В., 1996). Поэтому, слой межклеточных липидов - действительно серьезное препятствие для вводимого на кожу лекарства. Однако, если он нарушен, любой химикат может проникнуть сквозь наружные чешуйки и заполнить поры в межклеточном пространстве эпидермиса, ис-

пользуя и обходные пути - волосяные фолликулы, протоки потовых желез. В наибольшей степени свойствами преодоления данного барьера обладают многоатомные спирты. К традиционным способам повышения проницаемости кожи для вводимого лекарства относится также очищение её поверхности эфир или алкоголь-содержащими растворами, увлажняющими и очищающими кремами, эмульсиями и другими подобными средствами, применяемыми в косметике.

2. Физико-химическая модификация лекарственной молекулы. В этом случае измененная молекула – «пролекарство», не обладающее терапевтической активностью, без «посторонней» помощи легко проникает в роговой слой, где при активном участии ферментов превращается в терапевтически активное лекарственное вещество. В равной мере это относится и к доставке лекарств с помощью везикул жира, способных проникать сквозь кожу, самостоятельно депонироваться в роговом слое и там же «включаться» в работу, действуя по принципу систем с контролируемым высвобождением.

3. Использование общеизвестных физических лечебных методов и новых модификаций и параметров аппаратной физиотерапии. При физическом усовершенствовании трансдермальной доставки лекарственных средств используются внешние стимулы или сила, используемая для проведения лекарственного средства через кожу, особенно через самый наружный слой. Внешние силы производят обратимые физические изменения в пределах рогового слоя. В качестве внешних сил могут рассматриваться самые разные виды физических воздействий от обычного механического втирания до различных аппаратных электротерапевтических комплексов. Как правило, способ введения зависит от формы выпуска лекарственного препарата. Так, водные растворы вводят при помощи компрессов и электрофореза, а средства на гелевой или мазевой основе - при помощи втирания или ультрафонофореза. Однако выбор способа трансдермального введения лекарственного средства не так прост, как кажется на первый взгляд, в особенности для препаратов на мазевой основе.

В соответствие вышеуказанным физико-химическим закономерностям, в настоящее время выделяют несколько способов трансдермального введения лекарственных средств – аппликации, сочетания их с различными методами физиотерапии.

Существует большое количество лекарственных форм для местной (локальной) терапии. Это гели, мази, кремы, бальзамы, пасты, линименты. Обычно в аннотациях по их применению рекомендуется только наружное нанесение на кожу. В ряде публикаций приводятся рекомендации по другим способам введения (Чичасова Н. В. с соавт., 1988-2001; Насонова В. А. с соавт, 1995; Оранский И. Е. с соавт., 1996-2005; Гуляев В. Ю., Оранский И. Е., 1999; Щепетова О. Н., 2004; Силин Л. Л., Бровкин С. В., 2001; Азимова Ю. Э., Табеева Г. Р., 2002; Чичасова Н. В., 2003; Федина Т. П. с соавт., 2004; Маркин С. П., 2005; Азимова Ю. Э., Табеева Г. Р., 2006; Хованцева Е. А., Гершбург М. И., 2006; и др.). Поскольку не во всех исследовательских программах соблюдены правила доказательной меди-

цины либо явно определяется заинтересованность конкретных фармакологических компаний, на эти рекомендации полностью полагаться нельзя.

В настоящее время наиболее широкое распространение получили различные гели — мягкие лекарственные формы вязкой консистенции, способные сохранять форму и обладающие упругостью и пластичностью. Гель различается по типу дисперсных систем (гидрофильные и гидрофобные гели). Их получают путем создания водной суспензии порошка полимера (являющегося по химической структуре кислотой) и добавлением очень небольшого количества (по сравнению с объемом воды) нейтрализующего агента (щёлочь, сода, карбонаты и гидрокарбонаты аммония, амиак, триэаноламин и пр.). При перемешивании массы (300—500 об./мин.) смесь загустевает с образованием вязкого геля. Немаловажно, что гели способны восстанавливать свою структуру после ее разрушения, благодаря эффекту «петля гистерезиса». По сравнению с мазями, гели - крайне перспективная лекарственная форма, так как имеют рН близкий к рН кожи, быстро изготавливаются, не закупоривают поры кожи, быстро и равномерно распределяются, в гели можно ввести гидрофильные лекарственные вещества, можно изготовить суспензионные гели (например, гель с серой). В настоящее время идёт активное изучение свойств гелевых полимеров (российских — Ареспол, мАРС; бельгийских — Ultrez 10; немецких — Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 2020 и Carbopol 2001) с целью внедрения в медицинскую практику разнообразных мягких лекарственных форм на гелевой основе.

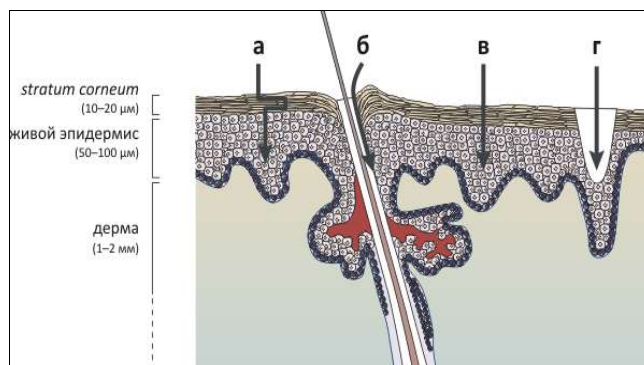
Наиболее доступным физическим фактором, повышающим проницаемость кожи является механическое повреждение рогового слоя эпидермиса. При энергичном втирании исследуемого вещества наблюдается значительное проникновение через кожу человека радиоактивного NaCl, но оно не отмечается, когда мазь или растворы этого вещества наносят без втирания (Johnston и Lee, 1943). Результаты исследований Ф.И. Колпакова (1973) показали, что втирание раствора никеля способствует трансфоликулярному проникновению его через кожу животных и человека. При этом гистохимически обнаруживали никель в волосяных фолликулах более часто и в большем количестве, чем при нанесении его без втирания. Втирание никеля в кожу ладоней и подошв не оказывало влияния на проникновение вещества через нее. Следовательно, этот фактор способствовал трансфоликулярному проникновению никеля, но мало или совсем не оказывал влияния на трансэпидермальную проницаемость кожи, если роговой слой эпидермиса оставался неповрежденным. Массажные манипуляции (в особенности приемы поглаживания и растирания), выполняемые предварительно перед нанесением на кожу какого-либо вещества, приводят к отшелушиванию рогового слоя, освобождению протоков сальных и потовых желез от скопившегося в них экскрета, повышая проницаемость кожного барьера (Ахабадзе А.Ф., Арутюнов В.Я., 1993). Электротерапевтические методы - электрофорез (или ионофорез), используют внешний гальвани-

ческий ток для транспортировки заряженной молекулы сквозь кожу. В этом процессе, который уже известен несколько сотен лет, ионная молекула несет заряд через мембрану кожного барьера, чтобы замкнуть цепь. В настоящее время проводится ряд исследований, изучающих возможность оптимизации параметров данной методики для доставки больших молекул лекарственных средств или наркотиков, для купирования болей, обусловленных злокачественными новообразованиями. Так, высоковольтный электрофорез, вместо гальванического тока, использует миллисекундный импульс высокого напряжения для создания транзитных путей сквозь роговой слой, чтобы облегчить проникновение больших молекул лекарственного средства. Возможность применения этого подхода была доказана. Однако методы доставки лекарственного средства, использующие эту технологию, все еще находятся на ранней стадии развития, а огромное количество проблем с безопасностью еще не разрешены, т.к. электрофорез использует высоковольтный внешний импульс, который может вызывать длительное повреждение кожи. Ультрафонофорез, в свою очередь, использует ультразвуковые механические колебания, вызывающие эффект микро-массажа тканей, повышение проницаемости мембран, активизацию интерстициального транспорта, что в значительной степени облегчает введение лекарственных молекул. Хотя возможность такого подхода доказана, системы доставки лекарственного средства, использующие ультрафонофорез, все еще находятся на ранней стадии развития.

Ведется активный поиск новых перспективных путей и способов повышения проникновения веществ через кожу (рисунок 1). Так, трансдермальная диффузия может быть облегчена с помощью химических веществ, т.н. энхансеров, сравнительно легко преодолевающих липидный барьер и «увлекающих» за собой молекулы доставляемого лекарства. Низковольтный ионофорез облегчает проникновение веществ трансфолликулярным путем — через волосные фолликулы и протоки потовых желез. Высоковольтная электропорация временно дестабилизирует липидные бислои, «приоткрывая» путь для доставляемого вещества. Ультразвук дополнительно может увеличить эффективность всех указанных путей переноса. Микроиглы и термопорация создают в коже отверстия микронного размера, через которые может осуществляться процедура безболезненного транспорта, ввиду незначительных размеров создаваемых отверстий, которые очень быстро затягиваются [5].

Рисунок 1.

Возможные пути и способы повышения проникновения веществ через кожу.



А - трансдермальная химическая диффузия с помощью энхансеров, Б - ионофорез через протоки потовых желез и волосные фолликулы, В - высоковольтная обратимая электропорация, Г - микроинъекции и термопорация [5].

Указанные аппаратные подходы позволяют вводить большие ионные молекулы пептидов или белков, которые не могут быть доставлены пассивной диффузией сквозь кожу. К тому же уровень доставки может хорошо контролироваться величиной и продолжительностью внешних стимулов. Начало действия лекарства наступает относительно быстро из-за короткого времени, необходимого для того, чтобы лекарство попало в кровь и соизмеримо с другими способами введения. Преимуществом физиофармакологического подхода является возможность самостоятельного лечебного действия физического фактора (электрический ток, ультразвук, магнитное поле, термовоздействия) и вводимого через кожу препарата. Короткая экспозиция процедуры, не дающая гарантии введения всей дозы препарата, относится к недостаткам метода. Кроме того, значительная часть препарата может задерживаться на лекарственной и гидрофильной прокладках. Этим обоснована целесообразность наложения герметичной повязки поверх лекарственной прокладки после отключения аппарата и завершения непосредственного этапа осуществления процедуры.

Рост числа новых лекарственных препаратов порождает целый круг проблем, связанных с применением физиофармакологических методик их применения. Врачи-физиотерапевты мало информированы о составе, физико-химических свойствах, конкретных параметрах электро- и ультрафонофореза новыми средствами. Проведенный нами анализ состава (активное вещество), органолептических и физико-химических свойств (прозрачность, цвет, запах, консистенция), полярности электрофоретического введения препаратов представлен в таблице 1. Их основную долю составили гелевые формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ибупрофена, кетопрофена и диклофенак и смешанные формы.

Таблица 1.

Гелевые формы нестероидных противовоспалительных препаратов для чрезкожного введения, электро- и ультрафонофореза

Торговое название	Активное вещество	Прозрачность, цвет	Запах	Консистенция	Полярность
Нурофен –гель, Долгит-гель	ибупрофен 5%	П, БЦ	И	С	НДД

ДИП Рилиф-гель	ибупрофен 5%, ментол 3%	П, БЦ	Р	С	НДД
Гирудалгон-гель	ибупрофен 4%, экстракт медицинской пиявки 10%, эфирное масло пихты 2%	Б-С	Р	С	НДД
Артрозил-гель	кетопрофен 5%	П, БЦ	И	С	К
Феброфид-гель, Флексен-гель, Фастум-гель, Быструм-гель	кетопрофен 2,5%	П, БЦ	И	С	К
Диклофенак-гель	диклофенак 1%	П, БЦ	НР	С	К
Вольтарен – эмульгель	диклофенак 1%	Б	НР	С	К
Диклоран Плюс гель, Фаниган Фаст гель	диклофенак 1%, метилсалицилат 10%, ментол 5%, льняное масло 3%	Б	Р	В	НДД
Нимулид-гель	нимесулид 1%	ПП, Ж	И	С	НДД
Финалгель, Пироксикам-гель	пироксикам 0,5% - 1,0%	П, Ж	И	С	НДД
Репарил-гель	диэтилами́на салици́лат 5%, эсцин (препарат конского каштана) 10%	П, Ж	НР	С	К

Условные обозначения. 1. Прозрачность, цвет: П - прозрачный, ПП - полупрозрачный, БЦ – бесцветный, Ж – желтый, желтоватый, Б-С – белесовато-серый. 2. Запах: И - индифферентный, Р – резкий, НР – нерезкий. 3. Консистенция: С – скользкий, В – вязкий. 4. Полярность введения: А – анод, К – катод, НДД – нет достоверных данных

На основании аннотационных обзоров и данных о физико-химических свойствах представленных препаратов разработаны практические рекомендации для разных способов трансдермального введения препаратов. При использовании НПВП в комплексе лечебных мероприятий при недостаточной эффективности одного препарата через 5-7 дней допустима его замена на другой, имеющий в своем составе другое активное вещество.

Для самостоятельного нанесения (нати́рания) применимы, прежде всего, средства, содержащие местно-раздражающие реагенты (метилсалицилат, ментол, димексид) и отличающиеся резким запахом. Такое использование позволяет минимизировать их раздражающее воздействие на медицинский персонал. К препаратам данной группы можно отнести ДИП Рилиф, Гирудалгон, Диклофенак, Вольтарен Эмульгель, Долобене, а также Диклоран Плюс. Однако для наружного нанесения особенно при длительном применении лекарственного средства в наибольшей степени подходят препараты, не содержащие местно-раздражающих реагентов, такие как Долгит гель, Нурофен, Артрозил, Феброфид, Флексен, Быструмгель, Нимулид, Фастумгель, Финалгель. Тем более лекарства этой группы могут с успехом использоваться в качестве скорой помощи при спортивных травмах, ушибах мягких тканей, то есть непосредственно в первые часы после травмы. Методика применения. Из тюбика с препаратом выдавливают "столбиком" примерно 3 см (обычная однократная дозировка при массе тела около 60 кг) и наносят на пораженный участок. Нежным движением одного или нескольких пальцев руки гель распределяют на поверхности кожи в

течение 1 мин до полного впитывания и затем дают ему высохнуть еще в течение 1 мин. Минимально эффективно 4-кратное нанесение средства в день, а при активном воспалении - до 5-6 раз в день. Необходимо учитывать состояние кожи на участке нанесения локального препарата. У пожилых проникновение препарата через кожу затруднено, что требует увеличения количества наносимого средства или кратности втирания. Для таких пациентов предпочтительны другие способы введения (массаж, ультрафонофорез).

При сочетании с приемами массажа (самомассажа) оптимальны препараты, имеющие вязкую консистенцию, так как использование их с ультрафонофорезом затруднено ввиду того, что ультразвуковое излучение через "чистый" препарат не проводится. Конечно, данные препараты можно смешивать со специальным гелем на водной основе для ультразвуковой диагностики и терапии, но достоверных исследований, подтверждающих эффективность подобной смеси, в настоящее время нет. Методика самомассажа. Перед началом процедуры крем наносят на кожу в области болезненного участка полоской 5-10 см и втирают массажными приемами (приемы растирания) до полного высыхания. Время процедуры - от 5 до 15 мин. Желательно самомассаж с использованием лекарственного средства проводить 2-3 раза в день в течение 10 дней. По показаниям после консультации врача срок применения может быть продлен.

Другой, активно развивающейся ныне группой природных, преимущественно отечественных, лечебных средств, являются препараты биогенного и теллурического происхождения (таблица 2).

Таблица 2

Смешанные препараты биогенного и теллурического происхождения для чрезкожного введения, электро- и ультрафонофореза

Торговое название	Активное вещество	Прозрачность, цвет	Запах	Консистенция	Полярность
Смешанные биогенные препараты					
Хондроксид (мазь)	хондроитина сульфат 5%, димексид 10%	Ж	НР	В	НДД
Долобене (гель)	гепарина натрия соль 5000 МЕ, декспантенол 2,5%, димексид 1 5%	П, БЦ	НР	С	НДД
Лиотон 1000 (гель)	гепарина натрия соль 5000 МЕ	П, БЦ	И	С	НДД
Троксевазин (гель)	троксерутин 2%	Ж	И	В	НДД
Карипаин	протеолитический фермент латекса папайи, 100 мг соответствует 350 Fir-ПЕ	Б	И	С	А
Карипазим	папаин, химопапаин, протеиназа, лизоцин	Б	И	С	А
Препараты теллурического происхождения					
Бишофит Полтавский электрогель, Физиогель	Бишофит полтавского месторождения	ПП, Ж	НР	С	К/А
Нафталан	нефть нафталанская обессмоленная	ПП, Ж	НР	С	К/А
Биоль	сакский пелоид	ПП, Ж	НР	С	К/А

Вулнузан (мазь)	маточный щелок поморийского озера 12%	Ж	И	В	НДД
-----------------	---------------------------------------	---	---	---	-----

Условные обозначения: те же

Представленные в таблице средства рекомендуются применять не только для втирания, но, в большей степени для физиофармакологических лечебных воздействий, сочетающих эффект физического фактора и активного компонента, для повышения конечного результата.

Так, для ультрафонофореза рационально использовать препараты, обладающие ярко выраженными скользящими свойствами и не содержащие местно-раздражающих реагентов. Это представленные ранее препараты универсального использования (Долгит гель, Нурофен, Артрозилен, Феброфид, Флексен, Быструмгель, Фастум, Нимулид, Финалгель) и биогенные средства (Хондроксид, Долобене, Троксевазин, Карипаин и Карипазим) и препараты теллурического происхождения (Бишофит Полтавский, Нафталан, Биоль, Вулнузан). Методика ультрафонофореза. Лекарственное вещество наносят на поверхность подвергающейся воздействию кожи полоской 5-15 см в области проекции определенной зоны (сустав, мышца, связка и т.д.). Процедура может проводится по двум вариантам: 1). Заинтересованный участок озвучивают соответствующим ультразвуковым излучателем, интенсивность - 0,2-0,8 Вт/см² в непрерывном режиме (методика лабильная, способ контактный). Скорость движения излучателя - 1-1,5 см/сек, продолжительность процедуры - до 8-12 мин на одну область ежедневно. Курс лечения - не более 10 процедур. 2). Озвучивание триггерных точек ультразвуком меняющейся интенсивности. Вначале наращивают мощность до болевого порога (1,5 Вт/см²), а затем снижают на 50% и через 2-3 мин вновь постепенно увеличивают до первоначального болевого порога, не превышая его. Продолжительность процедуры - 3-5 минут на каждую зону ежедневно. Общее время воздействия не должно превышать 15 мин. Курс лечения - 10-12 процедур. Возможно чередование описанных методик воздействия в течение одного курса лечения.

Для электрофореза используют препараты, характеризующиеся соответствующей полярностью, не имеющие мазевой основы и не содержащие местно-раздражающих реагентов. К тому же средства данной группы можно использовать и для самостоятельного нанесения и втирания. К катодные формам относятся Артрозилен (гель),

Феброфид (гель), Флексен (гель), Фастумгель, Быструмгель, Диклофенак (гель), Вольтарен – эмульгель (гель), Репарил-гель, к анодным формам – Карипаин и Карипазим, к биполярным формам (+/-) - Бишофит Полтавский (электрогель, физиогель), Нафталан, Биоль. Методика электрофореза. Нанести лекарственный гель или природный препарат на предварительно очищенный участок кожи (в марлевой прокладке, используемой обычно при электрофорезе водных растворов нет необходимости). Накрыть этот участок кожи гидрофильной прокладкой (влажной тканевой салфеткой) толщиной 5-10 мм. Такой же салфеткой накрыть область для другого электрода. По размерам салфетка должна выступать, как минимум, на 1 см за края электродов, обеспечив отсутствие прямого контакта электродов с кожей, для исключения опасности ожога. Убедиться, что регулятор силы тока установлен на "нуль". Соединить соответствующий полюс (катод или анод) с лекарственной прокладкой соответственно полярности данного препарата, индифферентный электрод соединить с противоположным полюсом. Препараты сложного состава вводятся с обоих полюсов (при этом относительное расположение полюсов не меняется для создания одного направления тока в течение всего курса). Сила тока – от 3 до 8 мА, в зависимости от чувствительности пациента. При правильно подобранной силе тока пациент должен ощущать легкое покалывание под электродами. Длительность процедуры – от 10 до 20 минут. По завершении регулятор тока возвращают в нулевое положение. Частота процедуры: один раз в сутки при острой боли, в прочих ситуациях – до трех раз в неделю (через день).

Поиск транскутанных мало- и неинвазивных методов введения лекарственных средств продолжается. Еще с библейских времен наружные лечебные средства составляли основу врачевания, доминируя над внутренними средствами. И рассматриваемая в данной статье медицинская тенденция, развивающая чрезокожные способы физиофармакотерапии, как будто бы ведет нас вновь в этот первозданный период развития человечества, когда врачевание предполагало безусловную пользу назначаемого лекарства, во много раз превышающую потенциальный вред от его применения.

Литература

1. A meeting on Pharmageddon, in London on 23 April 2007, attended by Professor Graham Dukes, Dr Andrew Herxheimer, Professor David Healy, Charles Medawar, Susan Powell, Dr Tim Reed and Donna Sharpe.
2. Локальная терапия: проблемы выбора (гели, кремы, мази...) Обзоры и рейтинги // Массаж. Эстетика тела, № 3.-2007.-С.23-26.
3. Чугунов А. О. // Косметика и медицина № 2.-2008. С.72–79.
4. Пр. МОЗ Украины 17.04.2007г. № 190
5. Белоусов Ю.Б. // Качественная клиническая практика № 1.- 2001.- С. 7-10.
6. Тер-Вартаньян С. Х. Применение локальной терапии в лечении больных с плече-лопаточным периартритом// www.mif-ua.com