

**КИППЕР
Светлана
Николаевна**

*Ассистент кафедры патологической
физиологии УГМА, кандидат
медицинских наук*

НОВЫЕ ТИТАНСОДЕРЖАЩИЕ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ТРАНСКУТАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ В МЕДИЦИНЕ

Все началось с полярографии. В апреле 1973 года незабвенная Зоя Петровна Лубегина (профессор, директор ВОСХИТО) поручила мне заняться изучением кислородного режима в области перелома. В Свердловске этой проблемой в медицине занимались только на кафедре у профессора Анатолия Петровича Ястребова.

И вот я у него. Молодой, красивый мужчина с очень умными, веселыми глазами внимательно выслушал меня, рассказал о сложностях на предстоящем пути, снабдил литературой и дал 2 недели на изучение вопроса. Через месяц я уже училась в Киеве в школе полярографистов, а с 1976 года работала под руководством Анатолия Петровича на кафедре, в 1979 защитила кандидатскую диссертацию по полярографии. С легкой руки Анатолия Петровича занималась изучением кислородного режима при различных заболеваниях, в т. ч. при остеохондрозе [6], псориазе, склеродермии, нейродермите и т.д. Вдруг выяснилось, что для лечения хронических дерматозов нет эффективных мазей, и Анатолий Петрович полусуто предложил «придумать» новые. И вот... появились результаты многолетнего труда.

Одним из главных направлений работы был поиск новых нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВС). Изучены далеко не все механизмы терапевтического действия и развития осложнений при лечении этими средствами, поэтому исследования в этом направлении продолжаются, так же как и поиск

новых возможностей регуляции и подавления воспалительных процессов.

Для снижения количества осложнений можно было пойти несколькими путями. Один из них — снижение дозы препаратов с сохранением лечебного действия. Другой путь — введение препаратов, минуя желудочно-кишечный тракт, лучше чрескожно или через слизистые оболочки, т.е. путем применения наружных лекарственных средств. Немаловажное место среди них занимают мази. Здесь также можно наметить ряд путей:

- 1) создание мазей новых препаратов,
- 2) совершенствование качества известных мазей за счет:
 - а) подбора нового носителя (основы) лекарственных препаратов,
 - б) улучшения технологии изготовления:
 - новые способы изготовления,
 - современные способы оценки их качества,
 - упаковка.

Имеется много мазей противовоспалительного действия [11]. Среди них мази, содержащие экстракты трав, каротиноиды, флавоноиды, НСПВС, двуокись титана, amino- и оксикислоты и т. д. Также имеется большое количество носителей лекарственных препаратов в мазях. Они разделяются на две большие группы: гидрофобные и гидрофильные. Так, среди гидрофобных жировых основ особый интерес представляют китовый, кашалотовый жир, арахисовое масло и т.д. Если к маслам добавить 10—15% аэросилы (оксил-коллоидальная двуокись кремния), то получают пластинчатые тиксотропные гели. Мазевые основы, полученные путем загущения озонидов ненасыщенных жирных кислот (например, касторового или оливкового масла) 3—7 % аэросилы, являются не только хорошей мазевой основой, но и сами обладают противовоспалительной и бактериоцидной активностью.

Из углеводных основ наиболее часто применяют вазелин. При добавлении к нему 6—15 % аэросилы получают основу, устойчивую к изменениям pH. Она не окисляется, не прогоркает, но и не всасывается, медленно и в незначительном количестве передает тканям лекарственные вещества. Ее лучше применять лицам с хорошей, здоровой кожей, т.к. зачастую происходит обострение хронических кожных заболеваний. Эта основа может вызывать аллергические реакции и даже общие воспалительные изменения — вазелинодер-

мию со склонностью к хроническому течению. Применение белого или желтого вазелина, вазелинового масла может привести к акантозу, возникновению угревых высыпаний, фолликулитов и камедонов, а также к интоксикации с появлением стойкой пигментации кожи.

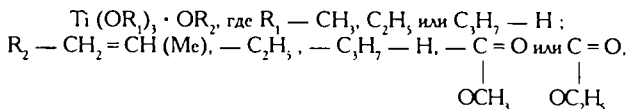
Среди гидрофильных основ определенный интерес представляют олигоэфиры — многоатомные спирты (глицерин, сорбит, диэтиленгликоль и т.д.) в сочетании с многоосновными кислотами (винной, лимонной, янтарной и др.). Эти основы могут быть жидкими, подвижными или наоборот — очень густыми, могут быть получены путем смешивания жидких и высоковязких олигоэфиров. При добавлении к ним чрезкожных пенетраторов диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА) и т.д. ускоряется передача тканям лекарственных средств. Например, ДМСО значительно повышает полноту высвобождения лекарственных средств из мази, ускоряет всасывание примерно в два раза. Необходимо учитывать и ряд других факторов, например, салициловая кислота и резерпин наиболее быстро высвобождаются из мазей при рН равном 8,3, а та же салициловая кислота дает более высокий эффект, если ее сразу ввести в основу, не смешивая предварительно с другими компонентами. Отмечено, что через роговой слой кожи диффузия лекарственных препаратов происходит в 10 раз слабее, чем в дерме. Это объясняется тем, что роговой слой содержит всего 10 % воды, а дерма — 60—70%. Всасывание очень интенсивно осуществляется и через дериваты кожи.

При изготовлении мазей необходимо учитывать ее реологические свойства, которые зависят от количества и соотношения компонентов, температуры, степени механической обработки, включения в ее состав чрезкожных проводников лекарственных средств и т.д. Следует отметить, что известные кожные пенетраторы сами обладают рядом недостатков. Например, ДМСО имеет резкий, неприятный запах, ингибирует тканевое дыхание (особенно костного мозга), снижает оксигенацию тканей [18, 19].

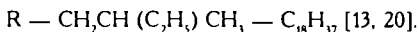
Поиск новых препаратов привел исследователей к титансодержащим органическим веществам. Многие из них являются модуляторами тканевых процессов, а также «прикрывают» ткани от повреждающих воздействий, применяются для лечения новообразований, в виде клеевых композиций для склеивания костной ткани, разработаны и косметические препараты [8, 9, 10, 13, 14, 15]. Например, клей

*Новые титансодержащие нестероидные противовоспалительные
препараты с транскутанным действием в медицине*

для костной ткани на основе метакрилата или акриламида содержит до 70 % органических соединений титана общей формулы:

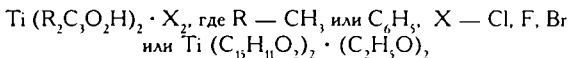


или до 50 % органических соединений титана, формулы $\text{Ti}(\text{OR})_4$, где



Титан относится к группе наиболее распространенных в природе элементов. Его накопление у человека происходит преимущественно в дермиватах кожи, эпителиальных образованиях, хрусталике глаза, эпидермисе, а также в лимфоидной и легочной ткани. Количество титана в различных органах и тканях, а также в организме в целом, меняется как в течение жизни, так и в течение одних суток. Например, его содержание в крови ночью составляет 0,009 % (в пересчете на золу), а утром — 0,013 %. У взрослого содержание титана в легких в десятки раз выше, чем у новорожденного [4, 5, 10, 12]. В организме у человека обычно содержится около 1 мг титана на 100 г золы или 0,02 мг на 1 кг веса. В крови человека содержится от 2,3 до 15 мкг титана на 100 мл или от 3 до 20,7 мг на 100 г золы, причем в эритроцитах его содержание составляет $2,34 \pm 0,15$ мкг, а в плазме $2,39 \pm 0,16$ мкг: 64,7 % титана содержится в минеральной части плазмы и эритроцитов. Роль титана в организме изучена очень мало. Известно, что при органических поражениях центральной нервной системы значительно снижается количество титана в ликворе и сыворотке крови. Он выполняет определенные жизненно важные функции [7, 10, 16, 17, 23]. Так, он необходим при образовании эпителиальной ткани, вместе с кремнием и ванадием участвует в процессах консолидации переломов костей, при заживлении повреждений суставов. Содержание титана, ванадия и кремния резко возрастает в костной мозоли, их недостаток приводит к формированию ложных суставов или к замедлению консолидации отломков. Органические соединения титана стимулируют деятельность сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, органов дыхания, повышают ферментативную активность крови и гемопоэз. Так, добавка

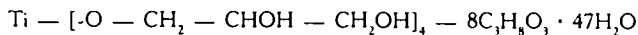
сернокислого титана в рацион доноров повышает регенерацию белковых структур сыворотки крови и усиливает эритропоэз. При многих заболеваниях отмечается нарушение обмена титана как и других микроэлементов. При остром лейкозе, гастрогенной железодефицитной и постгеморрагической анемии, при язвенной болезни и раке желудка происходит снижение содержания титана в крови, при болезни Боткина, нефропатии и токсикозе беременных — в печени, при микробной экземе и нейродермите — в коже. Обычно содержание титана в коже равно 2,4 мкг на 10 г. В Германии разработаны органические соединения титана для лечения новообразований. В их основе лежит формула:



Необходимо учитывать то, что органические соединения титана способны присоединять галогены тканей и крови. Это может привести к повышению числа онкологических заболеваний кожи и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, а также к развитию патологии щитовидной железы. Поэтому включение галогенов в соединения титана имеет определенное значение.

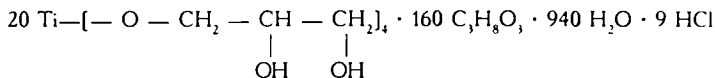
В институте химии Уральского научного центра в лаборатории **Н.И. Латыша** был получен ряд органических соединений титана белого цвета. Их цвет, в основном, был связан со значительным содержанием неорганических соединений титана (окиси или двуокиси). Однако большинство таких неорганических соединений токсичны для человека. Например, при высоком содержании в воздухе двуокиси титана («досаждающая пыль») возникает бронхолегочная патология [1, 2, 3]. Титан неорганических соединений выводится из организма преимущественно через печень и легкие. Период биологического полувыведения титана колеблется от 320 до 640 суток и более [21, 22]. Все это препятствует применению подобных веществ в медицине и одновременно способствует поиску органических соединений титана. Некоторые из них уже применяются в косметике, онкологии, стоматологии и травматологии. Сотрудниками Уральского научного центра АН СССР и Свердловского государственного медицинского института был синтезирован препарат «Олитиват» и его субстанция, полученная из тетраглицерата титана, а позднее —

новым оригинальным способом. Олитиват — неплохой транскутанный проводник лекарственных средств, обладает противовоспалительной активностью. Однако он не нашел широкого применения в медицине, а его промышленный выпуск не был осуществлен. При дальнейших разработках сотрудниками Свердловского (ныне Уральская государственная медицинская академия) и 1 Московского медицинского института (ныне Российская государственная медицинская академия) был получен органический титансодержащий препарат: водно-глицериновый комплекс (2, 3-диоксипропил) орто-титанат брутто формулы:



Это соединение также является неплохим транскутанным проводником лекарственных средств, усиливает и пролонгирует их терапевтический эффект, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, хорошо смешивается с водой и лекарственными средствами. Препарат образует тиксотропные гели, нетоксичен, не является потенциальным аллергеном, не кумулирует в организме. Однако при его длительном применении (определение хронической токсичности) у крыс было выявлено снижение хлоридов крови на 7–8 %, что не позволило внедрить препарат в медицинскую практику, и исследования были продолжены. В результате был разработан чрезокожный проводник лекарственных средств — эфтидерм, обладающий противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Предварительные исследования позволили установить, что для сохранения эффекта препарата его концентрация в лекарственных формах должна быть не менее 25%. Учитывая отсутствие оборудования для изготовления мазей и определенные сложности их приготовления в аптечных условиях, была создана основа для приготовления мазей — эфтиллин, содержащая 40% эфтидерма и сохраняющая все его свойства. В дальнейшем была разработана рецептура свыше 50 лекарственных форм эфтиллина, в т. ч. эфтимедона, эфтиметамина, галавтилина, галафтицина и т.д. Все мази были изучены в экспериментальных условиях и апробированы с хорошим лечебным эффектом.

Эфтидерм (ВФС 42-2287-93) — водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил)-орто-титаната гидрохлорид брутто формулы:



Он является густой полупрозрачной студнеобразной массой (гель) с сероватым или желтоватым оттенком, со слабым специфическим запахом.

Основа для изготовления мазей (ВФС 42-2681-96) — эфтиллин — представляет собой однородную мазь от светло-желтого до желтого с буроватым оттенком цвета.

Результаты экспериментального изучения эфтидерма, эфтилли-на и их лекарственных форм по требованиям Фармакологического комитета МЗ России показали, что препараты обладают:

- 1) выраженной проводниковой активностью,
- 2) цитопротекторным действием: повышают жизнеспособность клеток, снижают токсическое действие медикаментозных добавок и усиливают их лечебный эффект,
- 3) не обладают токсическими и аллергизирующими свойствами, быстро выводятся из организма, не кумулируют, не обладают местным раздражающим действием.

Кроме того, эфтидерм легко смешивается с водой и медикаментозными добавками, образуя однородные тиксотропные гели, он может быть получен на типовом оборудовании химических заводов и заводов медицинских препаратов из отечественного сырья.

Также была проведена сравнительная оценка противовоспалительной активности с известными мазями: диклофенак 1% гель, диксидин 5% мазь и 10% индометациновая мазь.

В результате было выяснено, что самые высокие цифры порога болевой чувствительности у животных отмечены при использовании эфтиметацина и галафтицина. Анальгетический эффект чистого эфтилина, вероятно, связан не только с эфтидермом, но и эуфилином, входящим в его состав. Эуфилин в концентрации 0,5% не только проявляет высокую спазмолитическую активность, но и ингибирует карбоангидразу, снижает миграцию лейкоцитов к очагу воспаления, стимулирует выработку глюкокортикоидов, оказывая противовоспалительное действие. Высокий противовоспалительный эффект отмечен у всех лекарственных форм эфтидерма (эфтилина) во всех изученных моделях.

В клинической практике применяли лекарственные формы эфтиллаина для лечения больных с воспалительными заболеваниями половых органов — ВЗПО. ВЗПО являются одной из трудных задач специалистов. Особый интерес к этой проблеме связан с частотой и «омоложением» ВЗПО, возможностью передачи инфекции плоду. Для современного течения ВЗПО характерно отсутствие выраженных клинических симптомов, склонность к длительному хроническому течению с частыми рецидивами, стойкость эндокринных нарушений и снижение иммунологической защиты (особенно местного иммунитета). Так, изменения функции яичников после лечения ВЗПО могут приобрести характер самостоятельной болезни. По литературным данным известно, что под влиянием эстрогенов повышается образование гликогена и муцина, усиливается васкуляризация стенки влагалища. Это приводит к быстрому размножению патогенной флоры и повышению ее вирулентности. Одновременно ослабляются защитные механизмы на уровне цервикального канала и эндометрия, резко снижается местный иммунитет, что особенно выражено при дис- и гипофункции яичников, сопровождающих ВЗПО.

Несмотря на применение новых лекарственных средств, в т.ч. антибиотиков, частота ВЗПО не снижается, что выдвигает на первый план проблему профилактики и прогнозирования ВЗПО. Среди них все актуальнее становится хламидийная инфекция. На ее долю приходится более 50 % негонекоккевой уrogenитальной патологии. Так, частота уrogenитального хламидиоза в СССР в 1985—1990 г.г. составляла около 1,5 млн случаев ежегодно, что в 4—8 раз превышало заболеваемость гонореей. При системных поражениях соединительной ткани, в т.ч. и при болезни Рейтера, значительно изменяется кислородный режим тканей. Довольно четко эти нарушения прослеживаются при остеохондрозе, склеродермии, а также при хронических дерматозах: нейродермите и псориазе. Исследования оксигенации тканей при многих заболеваниях могут быть полезными для их ранней диагностики, выборе метода лечения, своевременной профилактики и прогнозирования течения болезни, особенно у лиц, занимающихся физическим трудом, и спортсменов.

Все вышеизложенное позволило определить выбор больных по нозологическим формам.

Клиническое обследование и лечение больных осуществляли сотрудники Уральской медицинской академии, ОКВД Свердловской

области, лечебно-диагностической фирмы «Медик» г. Екатеринбурга, Центра современной медицины «Медикор» г. Москвы. Иммунологические исследования проведены в МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского и на кафедре клинической иммунологии ММСИ. Гормональный статус определяли в клинике Всероссийского научного центра молекулярной диагностики и лечения г. Москвы.

Под наблюдением находилось 77 женщин. По нозологическим формам и возрасту больные были распределены следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение больных по возрасту
и нозологическим формам заболеваний**

№ группы	Нозологические формы заболеваний	Количество	Возраст больных			
			18-20	21-30	31-40	41-50
1	Банальный кольпит	60	7	28	21	4
2	Кольпит беременных	17	2	11	4	—
	ИТОГО:	77	9	39	25	4

При обращении женщины 1-й группы (банальный кольпит) предъявляли жалобы на расстройство менструального цикла, рецидивирующие бели с неприятным запахом, частое мочеиспускание, бесплодие I или II, неприятные ощущения в низу живота и т. д. При осмотре и кольпоскопии лишь у 35 % женщин выявлены клинические признаки кольпита и эндоцервицита, у 4-х женщин — эрозия шейки матки. Во всех случаях при бактериоскопическом исследовании материала из цервикального канала и влагалища определяли высокий лейкоцитоз, смешанную флору. Преимущественно — кок-

ки и дрожжи, в 27 случаях (35 %) — гарднереллы в большом количестве — от 25 до 45 в поле зрения. Бактериологически, в основном, выявлена условно патогенная и непатогенная флора: стафило- и стрептококки, гарднереллы, кишечная палочка, дрожжи. В мазках из уретры определяли высокий лейкоцитоз, палочки или смешанную флору.

Для профилактики развития острого воспалительного процесса в области гениталий при сохранении бактериоскопической картины при повторном обследовании женщине проводили комплексную терапию в условиях стационара или амбулаторно. В первый курс лечения длительностью 12–14 дней больные получали биогенные стимуляторы растительного происхождения (алоэ, элеутерококк, китайский лимонник), аутогемотерапию или ультрафиолетовое облучение аутокрови, витаминотерапию по общепринятым схемам. При нарушении яичникового цикла назначали гестагены в обычной дозировке или половые гормоны в малых дозах (0,25 — 0,5-суточной дозы) в циклическом режиме на 3 цикла. Проводили физиотерапию в зависимости от клиники: центральная электроанальгезия или эндоназальная гальванизация с витамином «В₁₂»; фонофорез с солями цинка или меди, грязелечение или электрофорез с раппой, аппликации озокерита. Местно проводили обработку влагиалища раствором привасепта или фурациллина, после чего вводили на тампоне или из шприца на 8 часов 2,5 грамма мази («Эфтиллин У») следующего состава: мефенаминовая кислота — 1 г, фуразолидон — 0,5 г, доксициклин — 0,2 г, эрициклин — 0,2 г, нистатин — 1,0 г, лидаза — 12,8 ед., настойка пустырника — 1,0 г, эфтиллин — до 100,0 г.

Полового партнера направляли на обследование с последующим лечением у андролога или венеролога. Настоятельно рекомендовали барьерную контрацепцию с первого дня лечения.

После 1 — 2 местных процедур исчезали субъективные жалобы, резко сокращалось количество выделений, исчезал их неприятный запах. Через 2 — 3 дня лечения при осмотре не было отека и гиперемии слизистой. Через 7 — 8 дней при повторной кольпоскопии отмечали полное отсутствие клинических проявлений, свидетельствующее о ликвидации воспалительного процесса. При бактериоскопическом исследовании через 2 недели после окончания лечения у 46 женщин (76,7%) в материале, взятом из уретры, обнаружены единичные лейкоциты, бактерий нет. В материале из цервикального

канала и влагалища число лейкоцитов составляло 2 — 12, флора — палочки. У остальных 14 больных был отмечен частичный эффект: в цервикальном канале сохранялась смешанная флора и повышенное число лейкоцитов (8 — 24). Всем этим женщинам был назначен повторный курс лечения, включающий ультрафиолетовое облучение крови, метилурацил по обычным схемам, местно — эфтиллин «У» 10 дней подряд. При повторной бактериоскопии смешанная флора сменилась палочковой.

Местное применение мази — «Эфтиллин Убер» следующего состава: фуразолидон — 0,5 г, мефенаминовая кислота — 1,0 г, настойка пустырника — 1,0 мл, настойка календулы — 1,0 мл, димед-рол — 0,2 г, эфтиллин — до 100,0 г у 17 беременных женщин позволило ликвидировать проявления кольпита и надежно подготовить родовые пути женщин для родоразрешения. Об этом свидетельствовали клиническая картина, а также бактериологическое и бактериоскопическое исследования.

У всех женщин через год отмечен стойкий эффект, осложнений не было.

Таким образом, применение лекарственных форм эфтидерма в комплексной терапии для местного лечения ВЗПО позволяет сократить сроки лечения и надежно подготовить родовые пути для родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.И. Количественный анализ. — М.: Химия.—1972.
2. Вернадский В.И. Биогеохимические очерки. — М.: Химия.—1940.
3. Вернадский В.И. Избранные сочинения. — М.: Химия.—1954. — Т. 1. — С. 361.
4. Войнар А.И. Микроэлементы в живой природе. — М.: Наука.— 1962. — С. 4-43.
5. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I — IV групп. / Под ред. проф. Филова В.А. — Л.: Химия. — 1988. — С. 436-445.
6. Герасимов А.А., Киппер С.Н. Оксигенация тканей при клинических вариантах поясничных вертеброгенных болей. // Ортопедия, травм. и протез. — М.: Медицина. — 1984. — № 3. — С. 17-19.

Новые титансодержащие нестероидные противовоспалительные препараты с транскутанным действием в медицине

7. Заявка 56-136865 (Япония). Клеевые композиции для твердых тканей организма. // РЖХ. — 1983. — 4Т. — 382 П.-оп. 26.10.81.
8. Заявка 55-137178 (Япония). Клеевые полимерные композиции для медицинских целей. // РЖХ.: 1982. — 5Т. — 336 П.-оп. 25.10.80.
9. Заявка 3048109 (ФРГ). Препараты против новообразований. // РЖХ. — 1983. — 9023 П.-оп. 08.07.82.
10. Коломийцева М.Г., Габович Р.Д. Микроэлементы в медицине. // М.: Медицина. — 1970. — С.211-215.
11. Коптяева Е.Ю. Разработка составов и технология мазей обезболивающего и противовоспалительного действия. // М.: 1990. — С. 3-16.
12. Крешков А.П. Основы аналитической химии. // М.: Химия, 1970. — Т.1. С. 391. — Т.2. — С. 270.
13. Патент № 4308014 (США). Клеевая композиция для костной ткани. Оpubл. 29.12.81. — Приор. 11.04.79. — Япония.
14. Патент № 1202796 (Великобритания). Косметические препараты. Оп. 29.07.70., 05.08.70. — ИРЖ. — III. — I. — 33.
15. Сабадаш Е.В. Суточный ритм содержания микроэлементов в крови. /Дисс. канд мед. наук. — Донецк, 1957. — 163 с.
16. Филл Р., Коув П. Органическая химия титана. — М.: Мир, 1969. — С. 8-24.
17. Юшков Б.Г., Глотов Н.А., Барыбин А.С., Осипенко А.В. О влиянии ДМСО на кроветворение облученных и необлученных животных. // Радиобиология. — Т., XX., в.1. — 1980. — № 1. — С.134-136.
18. Ashwood-Smith M.J., Intern J. Radiat. Biol. 3, 101, 1961, Dimethylsulfoxide. — Vol. 1. Basic concepts, New York, 1971. P. 149-189.
19. Gueriad J. Aspects medicaux de la metallurgie du titane. Cahiers de medecine du travail. Cahiers voor Arbeidsgeneeskunde, 1979. — Vol.16, No 3. — P.279-283.
20. Ishihara N., Matsushira T. Biliary and urinary excretion of metals in humans. Arch. environm. — Vol. 1, 1986, 415. — P. 324-330.
21. Misiewicz A. Wplyw. pawietiza zawiere-jacego lenzyne, wolfram, tytan, kobalt, wanad na krew ob. Wodowa, Med. Pracy, 1983, 33, 3. — P. 251-257.
22. Titanium. Geneva: WHO, 1982. — P. 68 (Enwizonmental Health Criteria: 24).