

Винахід належить до фармації та медицини, зокрема до фармацевтичних композицій у формі мазей, що мають протизапальну, знеболювальну, протимікробну, капіляростабілізуючу (флеботропну), ранозагоювальну та регенеруючу дію і може використовуватись як фармакологічний засіб для зовнішнього застосування, призначений для місцевого консервативного лікування тріщин, неглибоких ран у стадії грануляції, подряпин на шкірі, запалення слизових оболонок, набряків, проктологічних захворювань, зокрема анальних тріщин, гострого та хронічного геморою, тощо.

У сучасній медицині виділяють три основних підходи до лікування проктологічних захворювань: консервативну терапію, малоінвазивне й хірургічне втручання. Однак при будь-якій стратегії лікування геморою найважливішим є застосування лікарських засобів.

Застосування місцевих фармакологічних препаратів при лікуванні проктологічних патологій у більшості випадків дозволяє досягти стійкого видужання. Крім того засоби для місцевого застосування мають певні переваги перед іншими лікарськими формами, а саме: відносну простоту застосування, можливість поєднання місцевої і резорбтивної дії, меншу кількість побічних ефектів, забезпечення на тривалий час високої концентрації діючих речовин безпосередньо в місці нанесення препарату, можливість поєднання в одному препараті декількох лікарських субстанцій різноспрямованої дії.

При лікуванні проктологічних захворювань для зручності використання доцільно комбінувати в мазях базові терапевтичні засоби. До складу більшості комбінованих мазей у якості протизапального компоненту входять глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Проте застосування НПЗЗ значно підвищує вірогідність побічних ефектів терапії, оскільки ці препарати можуть пошкоджувати слизову оболонку прямої кишки, а місцеве лікування глюкокортикоїдами протипоказано при вірусних, грибкових та інших специфічних поразках прямої кишки та аноректальної області. Крім того ще одним негативним моментом є достатньо висока вартість цих препаратів.

Відомий фармакологічний засіб: мазь стрептоцидна 5 та 10%, що містить стрептоциду 5 або 10г, вазелін 95 або 90г (відповідно на 100г 5% або 10% мазі). Застосовують для лікування ран, виразок, опіків, тріщин як протимікробний засіб [1].

Відомий фармакологічний засіб: мазь камфорна, що містить 10% камфори, 54% вазеліну, 8% парафіну медичного, яку застосовують як місцевий протизапальний, знеболюючий засіб при ревматизмі, болях м'язів [2].

Дані фармакологічні засоби за складом найбільш близькі до запропонованої нами мазі. Мазь стрептоцидну обрано в якості найближчого аналога. Проте діючий компонент мазі стрептоцидної повільно всмоктується шкірою та слизовими оболонками, оскільки вазелін утворює на поверхні захисну плівку.

Мазь камфорна поєднує в якості основи вазелін, ланолін, парафін, що в порівнянні з стрептоцидною маззю покращує її здатність всмоктуватись, але відсутність стрептоциду не дає змогу діяти як протимікробний засіб.

В основу даного винаходу поставлене завдання створення такого засобу для лікування проктологічних захворювань, який би мав високу ефективність, поєднував знеболювальну, протизапальну, антисептичну, протимікробну, капіляростабілізуючу (флеботропну) дію з низькою токсичністю та відсутністю ускладнень, яка забезпечується за рахунок комплексної дії активних компонентів.

Поставлене завдання вирішується тим, що засіб, що включає стрептоцид та вазелін медичний, згідно з даним рішенням, додатково містить камфору рацемічну, вітамін Е (DL- α -токоферол ацетат), ніпагін, жир свинячий топлений у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

стрептоцид	4,40-6,40
камфора рацемічна	1,50-2,10
вітамін Е (DL- α -токоферол ацетат)	0,50-1,50
ніпагін	0,08-0,12
вазелін медичний	3,00-4,20
жир свинячий топлений	решта.

Розроблена рецептура є новою композицією, в основі якої лежать речовини, що мають низьку токсичність, швидко резорбуються слизовими, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності.

Оптимальний ефект протизапальної, протибольової, антибактеріальної, протиспазматичної, ранозагоювальної та регенеруючої дії мазі забезпечується за рахунок комплексної дії даного складу компонентів взятих в даному співвідношенні.

Композиція діє протизапально - зникає гіперемія та набряк слизової оболонки варикозно розширених вен в ділянці заднього проходу, болетамувально - зменшуються больові відчуття, сприяє покращенню кровообігу в розширених венах, тим самим перешкоджаючи їх інфікуванню і виникненню тромбофлебиту.

Одним з головних терапевтично діючих компонентів засобу, що заявляється, є стрептоцид - сульфаніламідний препарат, що має властивість пригнічувати ріст грампозитивних і грамнегативних бактерій, деяких найпростіших (збудників малярії, токсоплазмозу), хламідій (при трахомі, паратрахомі). Його дія пов'язана головним чином з порушенням утворення необхідних для розвитку мікроорганізмів фолату і дигідрофолату, у молекулу яких входить пара-амінобензойна кислота. Сульфаніаміди близькі по хімічній будові до пара-амінобензойної кислоти, вони захоплюються мікробною клітиною замість пара-амінобензойної кислоти і тим самим порушують протікання у ній обмінних процесів.

Ще один активний компонент композиції, що заявляється, - камфора рацемічна - проявляє подразнюючу, слабу антисептичну та протизапальну дію. Камфора є одним з основних представників аналептичних засобів (analeptikos з грецької - відновлюючий, зміцнюючий). Під впливом камфори, завдяки її аналептичним властивостям, звужуються периферичні кровоносні судини, гальмується агрегація тромбоцитів, що сприяє послабленню судинного тону, посиленню мікроциркуляції [3].

Введення в засіб масляного розчину вітаміну Е в даному дозуванні забезпечує антиоксидантну дію, а також додатково покращує трофіку тканин відновлюючи капілярний кровообіг, оберігає їх від руйнування.

Вазелін і жир свинячий введено як компоненти гідрофобної основи, яка забезпечує гомогенізацію всіх

діючих речовин, утримання їх на поверхні шкіри чи слизової оболонки, необхідну ступінь вивільнення. Крім того ці компоненти мають пом'якшувальну дію.

Ніпагін використано як консервант.

Всі компоненти є доступними, це дозволяє розширити асортимент ефективних засобів для лікування захворювань.

Експериментально доведено, що така композиція як речовин, що входять до складу засобу так і співвідношення їх компонентів у даному засобі, забезпечує потенціюючий ефект і є ефективним засобом в лікуванні геморою, тріщин анального отвору тощо. Ефективність підтверджена лабораторними, експериментальними доклінічними дослідженнями, що ілюструється прикладами застосування саме як антигеморойного засобу.

Приклад 1. Протизапальна активність мазі протизапальної знеболювальної.

Для вивчення протизапальної активності мазі протизапальної знеболювальної була використана модель термічного запалення лапи у мишей [4]. Дослід проводили на 18 білих мишах масою тіла 18-21г. Запалення відтворювали шляхом занурення задньої правої лапи мишей у гарячу воду з температурою $66,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ на 4 секунди. Як препарат порівняння використовували мазь "Геморрон" виробництва ФАРМАСАНС Інк. (Канада). Тваринам відразу після опіку та через 2 години на обпечену лапу наносили досліджувані препарати. Мишей групи контрольної патології не лікували. Через 24 години після відтворення запалення мишей виводили з експерименту за допомогою дислокації шийних хребців під ефірним наркозом. У тварин відрізали обидві лапки на рівні гомілковостопного суглобу, зважували на торсійних вагах марки "ВТГ-500" і визначали різницю в масі між набряклою і здоровою лапами.

Протизапальну активність препаратів у відсотках визначали за формулою:

$$ПА = \frac{Рк - Рд}{Рк} \cdot 100\%$$

де ПА - протизапальна активність;

Рк - середня різниця в масі між набряклою та ненабряклою лапами в контрольній групі;

Рд - середня різниця в масі між набряклою та ненабряклою лапами в дослідній групі.

Результати вивчення протизапальної активності препаратів наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність мазі протизапальної знеболювальної на моделі термічного запалення лапи у мишей (n=6)

Об'єкт дослідження	Різниця між набряклою та здоровою лапами в масі	Середня активність, %
Контроль	56,83 \pm 5,08	-
Мазь протизапальна знеболювальна	28,17 \pm 3,89*	50,43%
Мазь "Геморрон"	31,83 \pm 4,25*	43,99%

* Відхилення показника достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,001$;

n - кількість тварин у групі.

Аналіз результатів показав, що на моделі термічного запалення стопи у мишей в групах тварин, яких лікували маззю протизапальною знеболювальною та препаратом порівняння - маззю "Геморрон", різниця між масою набряклої та ненабряклої стопи відрізнялася від аналогічного показника в групі контрольної патології, що свідчить про наявність у препаратів виразної протизапальної дії.

Протизапальна активність мазі протизапальної знеболювальної склала 50,43% та за виразністю ефекту перевищила препарат порівняння мазь "Геморрон" (43,99%) у 1,15 рази.

Приклад 2. Анальгетична активність мазі протизапальної знеболювальної.

Анальгетичну активність заявленої мазі протизапальної знеболювальної досліджували на моделі "оцтово-кислих корчів" за методикою Тринуса [4]. Експеримент проводили на 18 білих нелінійних мишах обох статей масою 18,0 - 20,0г. Розвиток судомних скорочень черевних м'язів викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,7% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1мл на 10г маси тіла тварини через 40хв. після нашкірного нанесення мазі протизапальної знеболювальної та препарату порівняння - мазі "Геморрон" виробництва ФАРМАСАНС Інк. (Канада). Мишей групи контрольної патології не лікували. Підрахунок кількості "корчів" починали одразу після введення оцтової кислоти та проводили протягом 20 хвилин. Після закінчення експерименту тварин виводили з дослідження передозуванням ефірного наркозу.

Анальгетичну активність досліджуваних препаратів оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість „корчів” у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у %; розрахунок проводили за формулою:

$$А = \frac{Ск - Сд}{Ск} \cdot 100\%$$

де А - анальгетична активність (%),

Ск - середня кількість корчів у контрольній групі,

Сд - середня кількість корчів у дослідній групі.

Отримані результати наведені в Таблиці 2.

Дослідження анальгетичної дії мазі протизапальної знеболювальної (n=6)

Об'єкт дослідження	Кількість корчів	Анальгетична активність, %
Контроль	23,33±1,05	-
Мазь протизапальна знеболювальна	3,60±0,60**	84,57
Мазь "Геморрон"	10,33±1,43*	55,72

* Відхилення показника достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,001$;

** Відхилення вірогідне щодо препарату "Геморрон", $p < 0,05$;

n - кількість тварин у групі.

Аналіз даних Таблиці 2 показав, що на моделі окислювальних корчів мазь протизапальна знеболювальна проявила виразну анальгетичну активність, яка за виразністю перевищила анальгетичну дію препарату порівняння - мазі "Геморрон" у 1,52 рази.

Приклад 3. Специфічна фармакологічна дія мазі протизапальної знеболювальної на моделі проктиту, викликаного ректальним введенням фенолу.

Специфічну дію мазі протизапальної знеболювальної, як антигемороїдальної, вивчали на моделі проктиту, викликаного 5%-м водним розчином фенолу. Як препарати порівняння використовували мазь "Геморрон" виробництва ФАРМАСАЙНС Інк. (Канада) та супозиторії "Гемороль", виробництва "Herbarol" АТ (Польща).

У щурів викликали запалення фенолом протягом 5-тих діб 4 рази: перше і друге, а також третє і четверте введення проводили з інтервалом 24 години, між другим і третім введенням інтервал склав 48 годин. Частота введення і концентрація розчину фенолу емпірично підібрані таким чином, щоб викликати запалення і виразки слизової оболонки прямої кишки та звести до мінімуму загальнотоксичну дію хімічного агента. На 6-у добу на поверхні слизової оболонки прямої кишки у тварин розвивалися набряк, гіперемія, крововиливи, великі ділянки некрозу.

Лікування тварин проводили протягом 3-х діб з дня останнього введення фенолу. Експериментальні тварини були сформовані в 5 груп (по 7 тварин у кожній): перша - інтактний контроль, друга - контрольна патологія, третя - дослідна група, що одержувала мазь протизапальну знеболювальну ректально у розрахунку 0,5мл розплавленої мазі на 100г маси тіла тварин, четверта - дослідна група, що одержувала препарат порівняння мазь "Геморрой" ректально у розрахунку 0,5мл розплавленої мазі на 100г маси тіла тварин та п'ята - дослідна група, що одержувала препарат порівняння супозиторії "Гемороль" ректально у дозі 13,82мг на 100г.

Критеріями виразності клінічного перебігу проктиту стали: загальний стан тварин та макроскопічні зміни слизової прямої кишки. На 4-й добі лікування тварин декапітували і враховували ступінь ураження прямої кишки в порівнянні з контрольними, нелікованими тваринами: стан слизової оболонки прямої кишки в балах, довжина ураженої ділянки прямої кишки від довжини всієї прямої кишки в %, кількість крапкових крововиливів. Для оцінки інтенсивності патологічного процесу і впливу досліджуваних препаратів, при описі морфологічних змін проводили напівкількісну оцінку деяких ознак запалення в балах за 3-ма параметрами: набряк, гіперемія, крововиливи. Бали привласнювали в залежності від виразності ознак: 0 балів - ознака відсутня; 1 бал - ознака виражена незначно; 2 бали - ознака виражена помірно; 3 бали - ознака різко виражена. Потім визначали суму балів за трьома зазначеними параметрами.

Результати дослідження наведені у Таблиці 3.

Таблиця 3

Морфологічні зміни на тлі фенолового проктиту на 4-й день лікування (n=7)

Група тварин	Довжина ураженої кишки, %	Набряк слизової, бали	Гіперемія слизової, бали	Інтенсивність крововиливів на слизовій оболонці прямої кишки, бали
Контроль	43,91±4,12	2,17±0,40	1,83±0,40	1,67±0,33
Мазь протизапальна знеболювальна	23,61±5,85	1,83±0,40	0,50±0,34 */***	0,50±0,22
Супозиторії "Гемороль"	25,64±6,06*	1,33±0,67	1,00±0,58	1,33±0,33
Мазь "Геморрон"	51,78±8,52	1,50±0,50	1,50±0,29	1,50±0,50

* Відхилення вірогідне щодо контрольної патології, $p < 0,05$;

** Відхилення вірогідне щодо препарату "Гемороль", $p < 0,05$;

*** Відхилення вірогідне щодо препарату "Геморрон", $p < 0,05$;

Результати дослідження показали, що у тварин групи контрольної патології після відтворення проктиту наростали як місцеві, так і загальні ознаки запалення. Місцево реакція на введення фенолу виявлялася сильним набряком, множинними крововиливами, великим некрозом і гіперемією збудженої ділянки прямої кишки. Клінічно патологія, викликана фенолом, характеризувалася різкою гіперемією перианальної області,

кров'янистими виділеннями з ануса. Тварини були млявими, апетит знижений.

Лікування дослідних тварин маззю протизапальною знеболювальною приводило до значного зменшення прояву патологічного процесу. Під її впливом достовірно зменшився розмір ураженої ділянки прямої кишки. Також реєстрували зменшення набряку, гіперемії та кількості крововиливів у порівнянні з нелікованими тваринами. Лікування препаратами порівняння - маззю "Геморрон" та супозиторіями "Гемороль" також послабляло клінічні симптоми захворювання.

Аналіз даних, наведених у Таблиці 3, показав, що під впливом досліджуваної мазі відносно препарату порівняння "Геморрон" достовірно зменшувалась площа ураженої ділянки та гіперемія слизової. Також на тлі лікування маззю протизапальною знеболювальною достовірно, відносно препарату порівняння "Гемороль", зменшувалась інтенсивність крововиливів на слизовій оболонці прямої кишки.

Заявлений засіб випробували на 30 добровольцях. Добровольців підбирали з числа пацієнтів проктологічного відділення, віком від 18 до 60 років, що мали запальні захворювання прямої кишки різного ступеня тяжкості, тріщини, геморой, за виключенням: наявності кровотеч, вік до 18 років, важкі супутні захворювання. Дослідження проводились у порівнянні з контрольною групою 30 чоловік, що мала подібні захворювання та віковий ценз, але їм призначали мазь "Геморрон" протягом 7 - 14 днів, в залежності від ступеня тяжкості захворювання та результативності лікування, мазь наносили на уражені ділянки. При цьому ефективність лікування оцінювали як за суб'єктивні відчуття пацієнтів у відношенні зменшення почуття дискомфорту, болів, свербіння, так і за об'єктивними даними інструментальних досліджень та візуального огляду.

У процесі лікування усі добровольці відзначали значне покращення загального стану, самопочуття, швидке зникнення або значне зменшення відчуття свербіння, печії, гіперемії. Результати отримані при випробовуванні мазі протизапальної знеболювальної не поступаються результатам лікування маззю "Геморрон", але при цьому відзначено більш виражену знеболювальну, пом'якшувальну та загоювальну дію заявленої мазі.

Таким чином, заявлена мазь протизапальна знеболювальна є ефективним засобом, що має виражену знеболювальну, антисептичну, протизапальну, протимікробну, капіляростабілізуючу (флеботропну), ранозагоювальну та регенеруючу дію і може бути використана як засіб для зовнішнього застосування при лікуванні подряпин, тріщин, саден та невеликих ран у стадії грануляції, а також для місцевого консервативного лікування та профілактики проктологічних захворювань, зокрема анальної тріщини, гострого та хронічного геморою тощо.

Запропонована композиція має ряд суттєвих переваг, зокрема є мало токсичною, має виражену протизапальну та знеболювальну дію у порівнянні із традиційними засобами і може знайти широке застосування в медичній практиці.

Технологія промислового виробництва не потребує спеціального оригінального обладнання і може бути виконана у стандартних виробничих умовах.

Джерела інформації.

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. - 13-е изд. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т.1. - С.294.
2. Там же. - С.123-124.
3. Там же. - С.123.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією О. В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528с.