

ЛОКАЛНО-АНЕСТЕЗИРАЩ ФИТОПРЕПАРАТ ЗА ОБЕЗБОЛЯВАНЕ ПРЕЗ
ЗДРАВА ИЛИ УВРЕДЕНА КОЖА

Пировски Л. Т.¹, Пировски Н. Л.², Стайкова Й.³,

1. ДПБ, Раднево,

2. Медицински колеж, ТрУ, Стара Загора,

3. Медицински факултет, ТрУ, Стара Загора

LOCALLY-ANESTHETIC PHYTOPROTECTOR FOR ANALGESIA THROUGH
HEALTHY OR DAMAGED SKIN

Pirovski L. T.¹, Pirovski N. L.², Staykova Y.³

1. SPH, Radnevo,

2. Medical College, TrU of Stara Zagora,

3. Faculty of Medicine, Technical University of Stara Zagora

Abstract:

The purpose of this research is the creation and experimental study of a new locally-anesthetized aromatherapeutic phytoprotect "LMKsolutio" for analgesia through healthy or damaged skin. As a simple and objectively measurable and tamper-resistant local pain stimulus, we used a straight-line low-voltage electrical current with standardized parameters, from a "Galvanostat" device, giving 0 to 50 mA. When applied by spreading or spraying without dressings on healthy or damaged skin of the "LMKsolutio" at a dose of 0.02ml / cm², the increase in the threshold of irritability (sensitivity) as an objective indicator for somatic (skin and mucous membrane) analgesia and deep somatic (in the muscles, tendons, periosteum or joint capsules) pain is a rapid onset (3-5 minutes), between 15 and 40 minutes the irritability threshold is 18 - 36 - 44 times higher and up to 50 minutes is kept up to 12-20 times higher. After 24-48 hours, a slight transient local allergic reaction to the Lavender oil that can be prevented by premedication is possible.

Keywords: *analgesia, aromatherapy, phytopreparate, skin*

Обзор:

Болката е „неприятно сетивно и/или емоционално изживяване, свързано с реално или възможно тъканно увреждане, или неудоволствено състояние, описвано с термините на това увреждане” (1). В медицински аспект болката е субективен израз на действието на дразнители, които по сила, място на действие и взаимодействие са способни да увреждат тъканите и/или да породят в организма ноцицептивна защитна реакция.

Болката се характеризира като соматична (в кожа и мукозни мембрани), дълбоко соматична (в мускули, сухожилия, периостиума или ставните капсули) и висцерална (във вътрешните органи).

Сензорите за улавяне на болката са крайните свободни нервни окончания на сетивното нервно влакно – ноцисензори, свързани с тънки миелизирани или немиелизирани влакна в сетивни модули. Гъстотата им е по-висока в кожата и подкожната тъкан, лигаментите, фасциите, ставните капсули съдовата адвентиция и париеталните листове на плеврата и перитониума.

Механизмите на преобразуване на болковите дразнители в рецепторен потенциал се осъществяват от сензорен комплекс съставен от рецептор свързан с един или повече йонни канали, които генерират деполяризиращи токове или събития в отговор на стимула. Описани са три различни рецепторни преобразуватели – за механично (при деформации, разтягане, натиск), термично (за над 42⁰C) и химично (йони, соли, метаболити и др.) въздействие.

Йонните канали в сензорния комплекс са Ca²⁺ или Na⁺.

Техните функционални възможности, тоест йонния поток, се определят от дебита на канала, от времетраенето на активното му отворено състояние и от подвижността (лабилността) му, както и от броя на дееспособните канали в мембраната. При промяна в поляритета на нервната мембрана в резултат на преминаването на Na^+ и K^+ йони през съответните канали с помощта на K^+/Na^+ помпа, локалните анесетици възпрепятстват Na^+ нахлуването, тоест деполяризацията на мембраната, като действат върху Na^+ канал.

Тази кратка характеристика на соматичната и дълбоко соматичната болка показва значението и евентуалните механизми за въздействие при подтискането ѝ чрез локални анесетици, с цел симптоматично лечение на леки травми и увреждания (навяхване, натъртване, отоци); при дразнители от средата с деструктивно въздействие върху тъканите (механични, физични, химични, биологични); при малки хирургически намеси; както и за предотвратяване на болкогенната модификация на нервната система и възможен срив на жизнените функции на организма от мощното дистресово действие на болката.

Предимствата на местните анесетици при тяхното използването е, че при комбинирането им с други лекарствени и помощни средства, може да се засили анестезиращия им ефект. Освен това при тяхното използване се намалява риска от попадането в кръвта на анестезиращия препарат, което е предимство тъй като е възможно и изменение на фармакодинамиката и фармакокинетиката както на самите анесетици, така и на взаимодействащите с тях комбинирани вещества (5).

Недостатък на локалната анестезия през неувредена или увредена кожа, обаче, е свързана със странични ефекти, малка терапевтична ширина и системна токсичност на досега използваните за тази цел анесетици, за които като необходими условия за преминаването им през липофилния кератинов слой на кожата и осигуряване на действието им във водна среда, са необходими висока концентрация под формата на липофилна база и едновременно с това висока степен на йонизация в пределите на физиологично рН.

Известно е (2), че докато нейонизираната форма (база) е отговорна за проникването на анестетика през кожата и миелиновата обвивка на нерва до мястото на действие, то неговият катийон взаимодейства с рецепторите в мембраната на нерва. Тоест, биофармацевтичните аспекти (3) на дермалните лекарствени форми с БАВ - анесетици, са особено важни за пенетрацията (проникване) на БАВ в роговия слой и в по-дълбоките слоеве на епидермиса на кожата, и за пермеацията (преминаване) на БАВ през кожата и възможността за перкутанна резорбция. От свойствата на БАВ най-голямо значение имат разтворимостта им (М/В), разпределителният коефициент (вода/кожа) и дифузионният коефициент. Трансдермалната резорбция на БАВ се засилва при вазодилатация, механичен масаж в това число и с масажни фитопродукти (през космените фоликули и мастни жлези) и постперспиращата способност на потните жлези, които след активирането им и приключване на потоотделянето, всмукват разтвори на БАВ контактуващи с кожата.

Цел:

Целта на настоящото научно-приложно изследване е създаването и експерименталното изследване на нов локално-анестезиращ ароматерапевтичен фитопрепарат „**LMKsolutio**„ за обезболяване през здрава или увредена (травми, студ, изгаряния и др.) кожа при соматична (в кожа и мукозни мембрани) и дълбоко соматична (в мускули, сухожилия, периостииума или ставните капсули) болка.

Методи и средства:

За експерименталното изследване на силата и продължителността на действие на такъв препарат, нанесен чрез намазване (напръскване) на здрава кожа и без оклузивна превръзка след това, е важно да се отбележи, че днес все още не може обективно да се измери силата на болката като сензорна компонента и като неприятна емоционална и психосоциална реакция (1). Затова ние решихме да използваме като лесно и обективно измеряем и променяем локален болков дразнител - постоянен прав електрически ток ниско напрежение със стандартизирани параметри, подаван чрез електроди със стандартни мокри с десирирана вода възглавнички от апарат „Галваностат“ даващ от 0 до 50 mA електрически ток (4). При това първоначално, трикратно се измерва за стандартизиране индивидуалния праг на дразнимост (чувствителност) относно този електрически ток в даден момент и дадено място от кожата на един и същи човек (например при положителен електрод от вътрешна страна на предмишница на лява ръка или дясна ръка, а отрицателен – от външната ѝ страна), като се отчитат стойностите на силата на тока от „Галваностата“ предизвикващи начално усещане на дразнене („боцкане“). След 30 минути се намазва (напръсква) здрава кожа на площ 50 cm² на същото място с фитопрепарата „LMKsolutio“, в доза 0,02 ml/cm² (тоест 1 ml), изчаква се 2 минути през които фитопродукта „попива“ в кожата, поставя се положителния електрод (анод) от вътрешната страна на предмишницата и отрицателния (катода) - от външната ѝ страна и се включва „Галваностата“, като от 3-тата минута до 60-тата минута на всяка минута се включва и изключва „Галваностата“, и се отбелязва стойността на постепенно увеличаваната от нас с по

1 mA сила на тока (от 0 до 27 mA), който отново води до същото начално усещане на дразнене („боцкане“).

По свалените данни за зависимостта „време – сила на тока“ при постоянни и стандартизирани други параметри, се построява графика като графичен израз на промяната на прага на дразнимост (чувствителност) – обективен показател за силата и продължителността на анестезиращото действие на препарата.

Новият локално-анестезиращ ароматерапевтичен фитопрепарат „LMKsolutio“, за обезболяване през здрава или увредена (травми, студ, изгаряния и др.) кожа при соматична (в кожа и мукозни мембрани) и дълбоко соматична (в мускули, сухожилия, периостума или ставните капсули) болка, изследван по този метод, е целесъобразно конструиран от нас състав с предварително зададен механизъм на действие, който да възпрепятства генерацията и провеждането на рецепторния потенциал от болковите дразнителни в нервните окончания, проявяващ се в промяната на прага на дразнимост (чувствителност), съдържащ в определени съотношения :

Етерично Лавандулово масло (по Монография 1338 на EPh), Карбамид, Диетилов етер, Етанол, Дестилирана Вода и нейонно смесено повърхностно-активно вещество (ПАВ) с целесъобразна ХЛР стойност.

Резултати и обсъждане:

Карбамидът (Урея) $O=C-(NH_2)_2$ има кератолитично действие – разтваря хидрофобните съединения и се вмъква между кератиновите молекули, при което кератинът се диспергира и омеква, което значително улеснява пенетрацията на веществата през кожата. Освен това Карбамидът е и хаотропен агент – солубилизатор, увеличаващ разтворимостта във вода на неполярните групи от вещества и действащ съпосочно с добавеното нейонно ПАВ. При продължителен престой в разреждени водни разтвори и на студено, от карбамида се получават активни цианат-йони (NCO^-) способни да свързват H^+ и катиони (Ca^{2+} като калциев цианамид) (7,9)

Диетиловият етер и Етанолът освен като разтворители и активатори на резорбцията (8), действат и чрез локално понижаване на температурата на кожата при бързото си изпарение от нея, предизвикващо свиване на кръвоносните съдове в нея, което намалява риска от попадането на анестетиците в кръвта, а и след това изпарение, локалната концентрация върху кожата на разтворените в тях и във водата вещества, нараства и се променят разпределителният коефициент (вода/масло/кожа) и дифузионният им коефициент през кожата, което заедно с нейноно смесено ПАВ с целесъобразна ХЛР стойност, подобрява пермеацията (преминаване) на БАВ през кожата и възможността за перкутанната им резорбция.

Лавандуловото масло, съдържа 27 компонента, някои от които са : 0,8 % алфа и бета пинен; 13% терпинеол-4; 5%цинеол; 30-50 % (19-36-47% в българското масло) линалилацетат; камфен; мирцен; лимонен; амилвинилкарбинол; 25-45 % (28% в българското масло) алифатен монотерпен – свободен линалол; борнеол; геранилацетат и др. То, чрез дълбоко проникване и разтворимост в липидите под кожата, след първоначална възбуда (дразнене и зачервяване) на кожата предизвиква доста силна анестезия. Лавандуловото масло (на базата най-вече на пинена, терпинеола, цинеола, и линалилацетата съдържащи в молекулата си електрофилна групировка – карбоксилен кислород) за разлика от всички други етерични масла – антиоксиданти, има прооксидантна активност, тоест, то е про-окислител (акцептор на електрони), който присъединявайки електрони се редуцира (6). Това му свойство е особено важно според нас, за неговата анестезираща способност свързана йонната асиметрия чрез изтеглянето и улавянето на електроните при редукцията си, което възпрепятства деполяризацията на мембраната и образуването на потенциал на действие от Na^+ катйони, както и промяната на проницаемостта на йонните канали в сензорния комплекс чрез влияние върху повърхностното напрежение на фосфолипидите на биомембраната на аксона от неутралната (редуцирана) форма на Лавандуловото масло. Освен това Лавандуловото масло има и широк антимикробен спектър (дрождеви гъби, бактерии, първаци) и ускорява репаративните процеси при увредена кожа, особено при травми и изгаряния, а е и с ниска токсичност ($\text{LD}_{50}=0,17$ г.)

Графиците за двукратно експериментално изследване на промяната на прага на дразнимост (чувствителност) на здрава човешка кожа при дразнение с електрически ток със сила в mA, във времето в минути, след намазването или напръскването ѝ със „LMKsolutio„ в доза 0,02 ml/ cm² при първоначален праг на дразнимост съответно 0,6 mA и 1,4 mA на един и същи човек през 16 дневен интервал, могат да се видят на **фиг.1 и **фиг.2** .**

Фиг.1.



Фиг.2



Изводи:

При нанасянето чрез намазване или напръскване без превръзки върху здрава или увредена кожа на фитопрепарата „LMKsolution„, в доза $0,02\text{ml}/\text{cm}^2$, повишаването на прага на дразнимост (чувствителност) като обективен показател за обезболяване при соматична (в кожа и мукозни мембрани) и дълбоко соматична (в мускули, сухожилия, периостума или ставните капсули) болка, е с бързо начало (от 3-5 минута), като между 15 и 40 минута прага на дразнимост е 18 - 36 - 44 пъти по-висок, а до 50 минута се задържа до 12-20 пъти по-висок. След 24-48 часа е възможно да се прояви лека

преходна локална алергична реакция към Лавандуловото масло, която може да се профилактира с премедикация.

Литература :

1. *Ат. Атанасов, Болката и нейното лечение, ИК ФАП, Пловдив, 2007 г.*
2. *Прянишникова Н.Т., Степень йонизации и активная форма анестезирующих веществ, НИИ фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва, 1969г.*
3. *МинковЕвг., Ламбов Н., Овчаров З., Бантутова И., Основи на биофармациятаИ-во "Венел Медик ООД", София, 1994г.*
4. *Рязкова М., Кирова И., Физикална терапия, И-во "Арсо ЕТ", София, 202г.*
5. *Слюсарь, Н.Г. , Комбинированное применение местных анестетиков с другими лекарственными средствами, , сп. Фармация, № 6, 69-74, 1982г.*
6. *Николаевский В.В., А.Е Еременко, И.К.Иванов, Биологическая активность эфирных масел, Москва, Медицина, 1987г.)*
7. *Машковский М.Д., Лекарственные средства, т.1, Москва, Медицина, 1974 г.*
8. *Грецкий В.М., Цагарейшвили Г.В., Носители лекарственных веществ в мазях, «Мецниереба», Тбилиси, 1979 г.*
9. *R.Dawson, D,Elliott, W.Elliott, K.Jones, Data for Biochemical Research, Clarendon Pres, Oxford, 1986,*