

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution

- A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

Barbara Goraj-Szczypiorowska^{1,2(A,B,C,D,E,F)},
Lidia Zając^{2(A,B,C,D,E,F)}, **Renata Skalska-Izdebska**^{3(A,B,C,D,E,F)}

¹ Centrum Rehabilitacji im. Prof. M. Weissa "STOCER" SPZOZ, Konstancin-Jeziorna

² Wyższa Szkoła Mazowiecka, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawa

³ Centrum Kształcenia i Rehabilitacji, Konstancin-Jeziorna

⁴ Uniwersytet Rzeszowski, Instytut Fizjoterapii, Zakład Fizykoterapii

¹ "STOCER" Prof. M. Weiss Memorial Rehabilitation Centre, Konstancin-Jeziorna

² Mazowiecka College, Faculty of Health Science, Warszawa

³ Centre for Education and Rehabilitation, Konstancin-Jeziorna

⁴ University of Rzeszów, Institute of Physiotherapy, Division of Physical Therapy

Ocena czynników wpływających na jakość i skuteczność stosowania terapii ultradźwiękowej i fonoforezy

Evaluation of factors influencing the quality and efficacy of ultrasound and phonophoresis treatment

Słowa kluczowe: fizjoterapia, terapia ultradźwiękowa, wyniki

Key words: physiotherapy, ultrasound treatment, results

STRESZCZENIE

Próby wykorzystania fali akustycznej (ultradźwiękowej) wspomagającej wprowadzanie do skóry pola zabiegowego substancji lekowych sięgają lat pięćdziesiątych XX wieku. Mimo bardzo szerokiego stosowania fonoforezy w gabinetach fizykoterapii, w dalszym ciągu istnieją wątpliwości, co do zasadności i skuteczności stosowania tej metody.

Przy rozpowszechnianiu fonoforezy, wciąż nie bierze się pod uwagę koniecznych warunków gwarantujących skuteczność działania, a szczególnie:

1. parametrów zabiegowych obowiązujących w medycynie fizykalnej,
2. odpowiedniej postaci leku, umożliwiającej przewodzenie ultradźwięków,
3. praw homeostazy i innych procesów fizjologicznych decydujących o działaniu biologicznym i terapeutycznym terapii ultradźwiękowej,
4. wskazań i przeciwwskazań do stosowania tego rodzaju terapii.

Brak obiektywnych metod badawczych i wiarygodnej weryfikacji naukowej powoduje, że nie można jednoznacznie określić skuteczności fonoforezy.

SUMMARY

The first attempts at using ultrasound acoustic waves to aid the penetration of drugs into the skin tissue were made in the 1950's. Despite a wide usage of phonophoresis in physical therapy cabinets, doubts persist as to the relevance and efficacy of this method.

Despite its popularity, the issue of conditions underlying the efficacy of phonophoresis treatment has still not been adequately addressed. Particular areas of interest include:

1. treatment parameters to be followed in physical therapy
2. appropriate dosage forms of drugs to ensure propagation of ultrasound waves
3. principles of homeostasis and other physiological processes which play a decisive role in achieving the biological and therapeutic effects of ultrasound therapy.
4. indications and contraindications to this kind of treatment

The dearth of objective research methods and reliable scientific verification does not allow unambiguous determination of the efficacy of phonophoresis.

Liczba słów/Word count: 6293

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 42

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr Barbara Goraj-Szczypiorowska

Centrum Rehabilitacji im. Prof. M. Weissa „STOCER” SPZOZ, e-mail: boguszajac@wp.pl

Konstancin-Jeziorna 05-510, ul. Wierzejewskiego 12, tel./fax: (0-22) 711-90-16

Otrzymano / Received

21.08.2007 r.

Zaakceptowano / Accepted

20.10.2007 r.

Transdermalny system terapeutyczny TTS (ang. Transdermal Therapeutic System) wzbudza coraz większe zainteresowanie wśród środowiska lekarskiego i fizjoterapeutów. Droga opierająca się na mechanizmie wprowadzania określonej substancji leczniczej do tkanek objętych zabiegiem fizykoterapeutycznym przez warstwę naskórka i skóry właściwej, dla wywołania efektów miejscowych stwarza bowiem następujące korzyści:

- nietraumatyczne i bezbolesne podawanie leku,
- uniknięcie objawów ubocznych związanych z systemowym podaniem leku,
- minimalizacja ryzyka przedawkowania leku,
- uniknięcie stresujących iniekcji [1].

Wyróżnia się:

- bierne metody wprowadzania leku przez skórę w oparciu o system membranowy,
- czynne metody polegające na wprowadzaniu jonów leków do skóry siłami pola elektrycznego = jonoforeza [2,3,4],
- próby wprowadzania substancji lekowych pod wpływem fali mechanicznej, ultradźwiękowej w ramach fonoforezy [2,3,4,5].

Postęp naukowy oraz techniczny sprawił, że rola ultradźwięków w medycynie jest niepodważalna. Wieloletnie ich stosowanie doprowadziło do opracowania bardzo precyzyjnych metod gwarantujących oczekiwany efekt terapeutyczny i diagnostyczny.

Pełny rozwój stosowania ultradźwięków w medycynie nastąpił po 1945 roku. Na Międzynarodowym Kongresie Terapii Ultradźwiękowej w Amsterdamie w 1954 roku ustalono główne wytyczne leczenia ultradźwiękami oraz przeciwwskazania, które w głównych zarysach obowiązują do obecnej chwili. Zainteresowanie możliwością zastosowania ultradźwięków jako metody wspomagającej przezskórne podawanie leku sięga również lat pięćdziesiątych XX wieku. Już w tym czasie podejmowano badania mające na celu udowodnienie, że siły występujące w polu nadźwiękawianym są na tyle silne i spójne, że mogłyby wprowadzać mechanicznie cząsteczki leku do skóry i tkanek głębiej położonych [6,7].

Fakt wspomaganie dotkankowej penetracji leków przez ultradźwięki został potwierdzony w wielu badaniach na zwierzętach i chociaż mniej licznych również na ludziach [7,8,9,10,11,12,13,14].

Obecne doświadczenia wskazują, iż zabiegi z wykorzystaniem fali ultradźwiękowej, jako środka ułatwiającego przezskórne podanie leku, są nadal popularną i często stosowaną metodą [15,16,17,18,19,20].

Celem fonoforezy jest uzyskanie istotnych terapeutycznie wartości stężeń leku w tkankach pola zabiegowego, wprowadzonego przezskórnie z wykorzystaniem ultradźwięków.

Transdermal Therapeutic Systems (TTSs) arouse increasing interest among physicians and physiotherapists. This technique of introducing therapeutic substances through the epidermis and dermis into the tissues during a physiotherapeutic procedure in order to produce local effects has the following advantages:

- non-traumatic and pain-free manner of administration,
- avoidance of adverse effects associated with systemic administration of the drug,
- minimal risk of drug overdosage,
- avoidance of the stress of undergoing an injection [1].

The following types of Transdermal Therapeutic Systems may be distinguished:

- passive transdermal introduction of drugs based on membrane systems,
- active methods consisting in introducing drug ions into the skin using the forces of electric field (iontophoresis) [2,3,4],
- phonophoresis or attempts at introducing the drug using mechanical (ultrasound) waves [2,3,4,5].

As a result of scientific and technological progress, the importance of ultrasound waves in medicine is unquestionable. Many years of practice in their use have resulted in the development of highly precise techniques that guarantee the achievement of desired therapeutic and diagnostic effects.

The use of ultrasound waves in medicine was perfected after 1945. In 1954, the International Congress on Ultrasound Therapy in Amsterdam established main guidelines and contraindications for ultrasound therapy, which, in their essence, still hold. Interest in the possible use of ultrasound waves to facilitate transdermal administration of drugs also began in the 1950's. Already at this time studies were conducted to prove that the forces of the ultrasound field are strong and coherent enough to mechanically introduce drug molecules into the skin and tissues located deeper [6,7].

The fact that ultrasound waves aid the penetration of drugs into body tissues has been confirmed by numerous studies on animals and several human studies [7,8,9,10,11,12,13,14].

Current experience indicates that procedures using ultrasound waves to facilitate transdermal drug administration are still popular [15,16,17,18,19,20].

Phonophoresis aims to achieve therapeutically relevant concentrations of the transdermally introduced drug in the tissues subjected to the procedure by the use of ultrasound waves. Appropriate use of this physical method enables rapid and active diffusion of the drug into the tissues in a manner that does not inactivate the drug molecules or produce adverse

Prawidłowe stosowanie tej metody fizykalnej to takie, które pozwala dyfundować lekowi w głąb tkanek w sposób szybki, aktywny, nie powodujący inaktywacji cząsteczek leku oraz skutków ubocznych. Zatem jakość i skuteczność fonoforezy wymusza postępowanie ze szczególnym uwzględnieniem:

- właściwości fizycznych i działania biologicznego ultradźwięków,
- stanu i właściwości skóry,
- właściwości fizykochemicznych wprowadzanych przez skórę substancji lekowych (podłoże leku, stężenie, masa cząsteczkowa)
- szczegółowej metodyki zabiegów (z uwzględnieniem częstotliwości i natężenia fali ultradźwiękowej, czasu oraz techniki zabiegu),
- możliwości wystąpienia zjawisk fizycznych w polu zabiegowym (takich jak: kawitacji, tyksotropii, koagulacji, emulgowania),
- wskazań i przeciwwskazań (dotyczących zarówno terapii ultradźwiękowej, jak i wprowadzanego leku).

Szerokie zastosowanie bodźca mechanicznego fali ultradźwiękowej w terapii fizykalnej wynika z właściwości fizycznych oraz skutków biologicznych, jakie wywołuje ten bodziec w komórkach i tkankach żywego organizmu.

Właściwości zjawisk akustycznych polegają na periodycznych drganiach cząsteczek materialnych otaczającego nas środowiska. Fale ultradźwiękowe są falami dźwiękowymi o częstotliwości powyżej granicy słyszalności (>20 MHz), posiadającymi cechy fal podłużnych (mechanicznych) t.j.:

- cząsteczki przekazujące energię drgają wzdłuż kierunku rozchodzenia się fali,
- fala rozchodzi się w środowisku sprężystym, co równa się zaburzeniom stanu równowagi środowiska, polegającym na przenoszeniu energii bez jednoczesnego przenoszenia masy,
- fala mechaniczna powoduje chwilowe zmiany gęstości ośrodka, wskutek czego powstają chwilowe różnice ciśnień, które z kolei stają się źródłem zaburzeń cząstek przyległych i powstają chwilowe zmiany gęstości ośrodka [3,4,21,22].

Dla celów terapeutycznych wykorzystuje się częstotliwości z zakresu 0,8 MHz 3,2 MHz. Wszelkie działanie ultradźwięków jest następstwem absorpcji, która jest tym większa, im większa jest częstość drgań i sprężystość ośrodka. Należy pamiętać, iż energia akustyczna wiązki ultradźwiękowej pochodząca z generatora drgań (nadajnika zabiegowego), w całości przekazana zostaje tylko najbliższej warstwie ośrodka. W miarę oddawania jej coraz dalszym cząsteczkom, głębokość penetracji ulega osłabieniu z powodu załamania i odbicia, w trakcie przechodzenia

effects. Therefore, the quality and efficacy of phonophoresis requires addressing the following factors:

- physical properties and biological effect of ultrasound waves,
- state and characteristics of the skin,
- physicochemical properties of the transdermally introduced drugs (vehicle, concentration and molecular weight of the drug),
- details of treatment technique (frequency and intensity of the ultrasound waves, duration and technique of the procedure),
- possibility of occurrence of physical phenomena within the field (e.g. cavitation, thixotropy, coagulation, emulsification),
- indications and contraindications (to ultrasound therapy as well as to the introduced drug).

The wide application of the mechanical stimulus of ultrasound waves in physiotherapy stems from the physical properties of the waves and the biological effects they have on body cells and tissues.

Acoustic phenomena consist in periodical vibrations of material particles of the ambient environment. Ultrasound waves are acoustic waves of a frequency above the audibility threshold (>20 MHz) that have properties of longitudinal (mechanical) waves, i.e.:

- the energy-transferring particles vibrate along the direction of the wave propagation,
- the wave propagates in an elastic medium, which means that interference in the balance of the environment consists in a transfer of energy without simultaneous transfer of mass,
- a mechanical wave causes momentary changes in the density of the medium resulting in momentary differences in pressure, which interfere with the adjacent particles leading to momentary changes in the density of the medium [3,4,21,22].

Therapeutic uses employ wave frequencies ranging from 0.8 MHz to 3.2 MHz. Any effects of ultrasound waves are due to absorption, which rises with increasing frequency of vibrations and elasticity of the medium. It should be borne in mind that the acoustic energy of an ultrasound beam produced by a vibration generator (therapeutic transmitter) is wholly transferred only to the nearest layer of the medium. As the energy is transferred to more distant particles, the depth of penetration decreases due to refraction and reflection of the waves as they penetrate structurally different media (tissues in the field), which is significant from a therapeutic point of view, since only absorbed waves can be biologically active.

In order to prevent loss of energy and transfer vibrations produced in the transducer to the tissues, its surface needs to be coupled with the skin by a layer of

przez ośrodki o różnej budowie strukturalnej (tkanki pola zabiegowego). Ma to istotne znaczenie z punktu terapeutycznego, bowiem tylko zaabsorbowane (pochłonięte) fale mogą być biologicznie czynne.

Aby zapobiec stratom energii i przekazać tkankom drgania wytworzone w przetworniku, konieczne jest sprzężenie jego powierzchni ze skórą pola zabiegowego, przez warstwę substancji posiadającą podobne właściwości akustyczne jak tkanki ustroju. Jest to niezbędne, ponieważ warstwa powietrza, którą napotyka aplikowana fala jest przeszkodą nie do przebycia. W celu uniknięcia rozproszenia fali, do zabiegów należy stosować substancje sprzęgające mające właściwości płynów immersyjnych charakteryzujących się:

- współczynnikiem załamania względem tkanek zbliżonych do jedności, co zmniejsza straty energii na skutek odbić od powierzchni łamiących,
- szybkością rozchodzenia się fali zbliżoną do szybkości rozchodzenia się w tkankach,
- dokładnością wyeliminowania warstwy powietrza.

Zasada ta dotyczy zarówno zastosowań samego żelu, jak i substancji sprzęgających używanych do fonoforezy, zawierających aktywny lek.

Fizjologiczne zmiany uzyskiwane w tkankach pola zabiegowego, w ramach fonoforezy, są skutkiem termicznych i mechanicznych skutków biologicznego oddziaływania ultradźwięków. Bodziec mechaniczny prowadzi do zmiany przepuszczalności komórkowej i dróg przenikania dla leku. Dzieje się to dzięki zwiększonej oscylacji cząsteczek leku i błony komórkowej, obniżeniu jej potencjału oraz zmianie struktury lipidowej. Zaś poprawa ukrwienia, sprzyjająca rozszerzeniu gruczołów potowych i mieszków włosowych (tj. dróg przenikania leku), zwiększenie energii kinetycznej cząsteczek leku i błony komórkowej są efektem cieplnym zastosowania ultradźwięków. Jednak, by wystąpiła zmiana temperatury tkanek o 5°C, powodująca zmianę przepuszczalności błony komórkowej, która ułatwia dyfuzję leku, należałoby zastosować dawkę przynajmniej rzędu 1,5 W/cm² lub więcej [23,24,25,26,27].

Prace eksperymentalne na zwierzętach Griffina i wsp. potwierdziły wprawdzie możliwość głębokiej penetracji leku, jednak wyniki tych badań mają dyskusyjne zastosowanie w praktyce klinicznej. Po tak wysokim natężeniu (3,0 W/cm²) stwierdzono poparzenie II° sięgające do głębokości 1 cm. W celach terapeutycznych niedopuszczalne jest powodowanie uszkodzenia tkanek dla uzyskania lepszej dyfuzji leku. Obowiązujące dawki lecznicze raczej nie przekraczają 1,2 W/cm² [28].

\Główną przeszkodą przy podawaniu leków przezskórnym jest sama skóra. Funkcją skóry jest bowiem

substance with acoustic properties similar to those of the body tissues. This is necessary because a layer of air is impermeable for the waves. Dispersal of the waves can be prevented by using coupling substances with the following properties of immersion fluids:

- a tissue refraction index approximating one, which reduces energy losses due to reflection from reflecting surfaces,
- propagation speed close to the propagation speed in the tissues,
- complete elimination of an air layer.

This rule applies to the gel itself as well as to coupling substances containing active drugs used for phonophoresis.

Physiological changes in the tissues subjected to phonophoresis are due to the thermal and mechanical components of the biological effect of ultrasound waves. The mechanical stimulus changes cell permeability and drug penetration pathways, this effect being secondary to increased oscillations of drug molecules and cell membrane, decreased membrane potential and change in the lipid structure. Improved perfusion with associated dilation of sweat glands and hair follicles representing the paths for drug penetration, as well as an increase in kinetic energy of drug molecules and cell membranes, constitute the thermal effect of ultrasound waves. However, a 5°C change in tissue temperature, which alters the permeability of the cell membrane and facilitates diffusion of the drug, would require a dose of at least 1.5 W/cm² [23,24,25,26,27].

Griffin et al. conducted animal experiments that confirmed the possibility of deep tissue penetration by drugs but the application of those results to clinical practice remains disputable. The high intensity of the field (3.0 W/cm²) caused grade II tissue burns to a depth of 1 cm and therapeutic use precludes damaging tissues in order to enhance drug diffusion. Approved therapeutic doses usually do not exceed 1.2 W/cm² [28].

The skin itself represents the main obstacle to transdermal drug administration. This is because the skin functions to protect the organism from the penetration and effect of external factors. The protective properties of the skin depend largely on the structure and function of the corneal layer of the epidermis. The protein creatine and the presence of lipids account for an extreme resistance to external factors, such as mechanical stimuli. The hypodermis, composed of areolar tissue and lipocytes, with low content of aqueous solutions, can actually be seen as an insulator against external stimuli, in particular of thermal and electric nature. Due to impermeability of

ochrona ustroju przed penetracją i wpływem czynników zewnętrznych. Jej właściwości ochronne w dużej mierze zależą od budowy i funkcji warstwy rogowej naskórka. Kreatyna, która jest białkiem oraz zawartość związków tłuszczowych, są niezwykle odporne na działanie czynników zewnętrznych np. bodźca mechanicznego. Tkanka podskórna zbudowana z tkanki łącznej wiotkiej i komórek tłuszczowych, z niewielką zawartością roztworów wodnych stanowi wręcz izolator dla bodźców zewnętrznych, szczególnie termicznych i elektrycznych. Brak przepuszczalności naskórka i izolacyjna funkcja tkanki podskórnej powoduje, że przenikanie substancji leczniczych przez skórę odbywać się może w zasadzie tylko przez gruczoły potowe [29].

Skóra posiada selektywną przepuszczalność, zależną od czynników fizjologicznych i środowiskowych, co stanowi znaczne ograniczenie w możliwościach stosowania metody TTS. Dzięki stymulującej, ułatwiającej dyfuzję, roli energii ultradźwiękowej następuje rozszerzenie dróg przenikania w skórze i cząsteczki leku szybciej przenikają przez mieszki włosowe, gruczoły łojowe i potowe [30].

Zatem oceniając czynniki, od których zależy efektywność fonoforezy należy również wziąć pod uwagę ocenę stanu skóry pacjenta. Pamiętając, że skóra sucha, zgrubiała, odwodniona, słabo ukrwiona stanowi naturalną barierę przy stosowaniu leków przezskórnych.

Następnym czynnikiem, który wpływa na jakość i efektywność podania zewnętrznemu stosowanego leku, za pomocą fali mechanicznej jest dobranie odpowiedniej substancji lekowej. Najczęściej stosowane leki należą do grupy środków znieczulających (np. lignokaina), przeciwzapalnych (np. salicylany, hydrokortyzon) oraz drażniących (np. mentol) [8,29,31,32,33,34,35,36,37].

Zamierzeniem transdermalnego podawania leku jest uzyskanie miejscowego, terapeutycznego stężenia substancji lekowych w strukturach objętych procesem chorobowym. Głębokość penetracji leku zależy od masy cząsteczkowej (która jest odwrotnie proporcjonalna do masy leku) stężenia w stosowanym preparacie (pamiętając o tym, że zbyt małe nie umożliwia dostarczenia terapeutycznie efektywnej dawki) oraz podłoża (które musi dobrze przewodzić falę ultradźwiękową). Z dotychczasowych doświadczeń wynika, że najlepsze parametry przewodzenia ultradźwięków mają żele, nie zaś powszechnie stosowane kremy czy emulsje.

Nie uwzględnienie powyższych kryteriów podważa celowość i jakość stosowania zabiegów fonoforezy. Niestety, w wielu prezentujących wyniki badań, pracach naukowych nie przeprowadzono obiek-

the epidermis and an insulating function of the hypodermis, drugs can penetrate the skin only through sweat glands [29].

The skin is selectively permeable, depending on physiological and environmental factors, which constitutes a considerable limitation for the use of TTSs. Ultrasound energy stimulates and facilitates diffusion, resulting in dilation of penetration paths in the skin so that drug molecules may penetrate hair follicles as well as sebaceous and sweat glands more rapidly [30].

An evaluation of factors determining the efficacy of phonophoresis should therefore also include an assessment of the patient's skin as skin which is dry, callous, dehydrated and poorly perfused represents a natural obstacle for the use of transdermal drugs.

Appropriate choice of the drug substance is another factor exerting an effect on the quality and efficacy of transdermal drug administration using mechanical waves. The most commonly used drugs include anaesthetics (e.g. lignocaine), anti-inflammatory agents (e.g. salicylates, hydrocortizone) and irritants (e.g. menthol) [8,29,31,32,33,34,35,36,37].

Transdermal drug administration aims to achieve locally therapeutic concentration of the drug in the structures affected by a condition. The depth of penetration depends on the molecular weight (which is inversely proportional to the drug's mass), drug concentration in the formulation used (with too low concentrations, it is impossible to introduce a therapeutically effective dose) and the vehicle (which has to be a good conductor of ultrasound waves). Previous experience in this regard indicates that it is gels, rather than commonly used creams or emulsions, that have the best parameters with respect to ultrasound conduction.

A lack of consideration of the above criteria undermines the relevance and quality of phonophoresis. Unfortunately, many published papers presenting results of studies do not include objective measurements of drug penetration and assessments of drugs with respect to their permeability for ultrasound waves (sound-absorbent quality) [38,39].

Although the results of studies in medical literature do confirm a certain degree of efficacy of using acoustic waves to facilitate the absorption of externally applied drugs, scientific verification of these studies seems to be insufficient on account of considerable methodological flaws casting doubt on the use of this method in clinical practice [6,10,11,13,40].

Performing phonophoresis correctly requires strict adherence to methodology, and in particular appropriate choice of the following factors:

- frequency and intensity of ultrasound waves,

tywnych pomiarów penetracji leku, jak również nie oceniono substancji lekowych pod kątem ich przepuszczalności dla fali ultradźwiękowej (dźwiękochłonności) [38,39].

Pomimo, iż wyniki prezentowanych w literaturze medycznej prac naukowych potwierdzają pewien stopień skuteczności stosowania fali akustycznej w ułatwianiu wchłaniania zewnętrznie stosowanych leków, weryfikacja naukowa tych badań jest niewystarczająca. Zawierają one bowiem znaczne niedociągnięcia metodologiczne, budzące wątpliwości, co do stosowania i rozpowszechniania tej metody fizycznej w praktyce klinicznej [6,10,11,13,40].

Prawidłowe wykonanie zabiegu fonoforezy wymaga rygorystycznego przestrzegania zasad metodyki, a w szczególności:

- doboru odpowiedniej częstotliwości i mocy ultradźwięków,
- sposobu ekspozycji fali ultradźwiękowej,
- czasu ekspozycji,
- techniki zabiegu.

Jak dotąd nie znane są optymalne parametry fali ultradźwiękowej stymulującej wchłanianie zewnętrznie stosowanych leków. Biologiczne skutki wywołane w tkankach przez energię tej fali zależą od jej mocy akustycznej. Dlatego też przy ustaleniu dawki należy mieć na uwadze prawo Arndta-Schultza głoszące, iż: „słabe bodźce w fizykoterapii pobudzają, silne hamują, a najsilniejsze niszczą tkankę” [3]. Publikowane wyniki badań naukowych prezentują dużą różnorodność w tym zakresie, często odbiegając od norm przyjętych w lecznictwie.

Bommannan D. Okuyama H. i wsp. przeprowadzili badania pod kątem wnikania cząsteczek leku do skóry w czasie fonoforezy przy użyciu mikroskopu elektronowego i znacznika gęstości elektronowej – azotanu lantanu stosując $f = 2$ MHz, 10 MHz, 16 MHz.

- wykazano obecność małej ilości znacznika w skórze właściwej,
- wystąpiły równoległe zmiany strukturalne w morfologii komórkowej warstwy ziarnistej (zaobserwowano powstawanie znacznych rozmiarów wakuoli) [10].

W badaniach laboratoryjnych na świnkach morskich obserwowano absorpcję zewnętrznie stosowanego, radioaktywnie znakowanego kwasu salicylowego.

Użyto $f = 2$ MHz, 10 MHz, 16 MHz, natężenie fali równe $2,2$ W/cm², czas = 5 min- 20 min.

Stwierdzono:

- nieznaczne ilości leku w skórze po nadźwiękowieniu 20 min
- w warstwie rogowej odnotowano obecność dużych jam,

- method of exposure to ultrasound waves,
- duration of the exposure,
- technique of the procedure.

The optimal parameters for ultrasound wave stimulation of the absorption of externally applied drugs have not been determined so far. The biological effect of ultrasound energy on the tissues depends on the acoustic power of the wave. As a consequence, decisions regarding dosage should be guided by the Arndt-Schultz law: "in physiotherapy, weak stimuli stimulate, strong stimuli inhibit, and the strongest ones destroy tissues" [3]. Data in published study reports display considerable diversity in this respect, frequently diverging from accepted standards.

Bommannan D., Okuyama H. et al. studied the penetration of drug molecules into the skin during a phonophoresis procedure using an electron microscope and lanthanum nitrate as a marker of electron density, at $f = 2$ MHz, 10 MHz, and 16 MHz.

- a small quantity of the marker was found in the dermis;
- there were concomitant structural changes in the morphology of the cell granular layer (formation of vacuoles of considerable size) [10].

In a laboratory study on guinea pigs, externally applied and radioactively marked salicylic acid was absorbed.

The parameters were as follows: $f = 2$ MHz, 10 MHz, 16 MHz, wave intensity = 2.2 W/cm², duration = 5-20 minutes.

The findings were as follows:

- small quantity of the drug in the skin after a 20 minute procedure;
- large cavities in the corneal layer;
- the frequency did not have any effect on the presence of the drug in the tissues [23].

A study on guinea pigs conducted by Griffin et al. selectively employed the following treatment parameters:

- 1.0 or 3.0 W/cm² for 5 minutes;
- 0.3 W/cm² for 17 minutes;
- 0.1 W/cm² for 51 minutes;
- at the following frequencies: $f = 0.09$; 0.25; 0.5; 2.0; 3.6 MHz

cavitation

- exposure of 5 m of the skin;
- stationary technique.

Animals subjected to a dose of 0.1 W/cm² for 51 minutes had grade II burns down to 1 cm in depth [28].

In a control study on dogs, Davick et al. used 5% and 10% radio-labelled cortisone and a stationary technique, with a frequency of 870 kHz, intensity of 0.5 W/cm² and duration of exposure of 8 minutes.

- na obecność leku w badanych tkankach nie miała wpływu zastosowana częstotliwość [23].

Griffin i wsp. w badaniach przeprowadzonych na świniach stosowali wybiórczo następujące parametry zabiegowe:

- 1,0 lub 3,0 W/cm² przez 5 min,
- 0,3 W/cm² przez 17 min,
- 0,1 W/cm² przez 51 min
- przy częstotliwościach: $f = 0,09; 0,25; 0,5; 2,0; 3,6$ MHz

~kawitacja~

- powierzchnia 5 m skóry pola zabiegowego
- metoda stacjonarna

U zwierząt, u których zastosowano dawkę 0,1 W/cm², ale przez 51 min zanotowano oparzenia 2 stopnia do głębokości 1 cm [28].

W kontrolnych badaniach na psach Davick i wsp. zastosowali kortyzon 5 i 10% izotopowo znakowany w metodzie stacjonarnej, $f=870$ kHz, natężenie 0,5 W/cm², czas 8 min.

Po dokonaniu pomiarów efektów tak przeprowadzonej fonoforezy stwierdzili:

- obecność kortyzolu w skórze właściwej,
- nie stwierdzono obecności leku w stawie i mięśniach pola zabiegowego (okolica stawu kolanowego),
- nie było różnic między podawaniem 5% a 10% kortylozu [13].

W badaniach Fellingera i Schmidta oceniających wykorzystanie UD jako środka wspomagającego zewnętrzne zastosowanie salicylanów:

- nie przeprowadzono próby pod kątem uwalniania leku z preparatu żelowego przez UD,
- nie opisano przepuszczalności salicylatów dla UD,
- w ocenie klinicznej efektu przeciwbólowego zabiegu fonoforezy, jako potwierdzenia penetracji leku w tkankach, zastosowano niezbyt dokładne metody badawcze,
- wybrane i zastosowane parametry zabiegowe to: $f=1$ MHz, dawka 1,5 W/cm², metoda stabilna, bez uwzględnienia faktu, iż same UD o średnio wysokim natężeniu powodują dolegliwości bólowe [6].

Przedstawione powyżej przykłady pokazują, iż w badaniach laboratoryjnych na zwierzętach, parametry zabiegowe kilkakrotnie przewyższyły dawki terapeutyczne (np. natężenie fali 2,2 W/cm², 3 W/cm², częstotliwość 10 Hz, 16 Hz.). Taka fonoforeza w odniesieniu do tkanek człowieka, przy zastosowaniu powyższych parametrów jest niedostępna. Przyjęte wartości terapeutyczne to: częstotliwość: 0,8 MHz, 1 MHz, 2,4 MHz, 3,2 MHz, a moc fali akustycznej: 0,05-0,5 W/cm² (dawka słaba), 0,5-0,8 W/cm² (dawka średnia), 0,8-1,2 W/cm² (dawka mocna).

The following effects were observed:

- cortisol was present in the dermis;
- the drug was not found in the joints and muscles subject to the ultrasound (knee region);
- there were no differences in effects between phonophoresis of 5% and 10% cortisone [13].

Fellinger and Schmidt evaluated the use of ultrasound waves to support external application of salicylates. Their study:

- did not investigate the release of the drug from the gel preparation under the influence of ultrasound waves;
- did not describe the permeability of salicylate for ultrasound waves;
- used imprecise methods for the clinical assessment of the analgesic effect of phonophoresis to confirm drug penetration into the tissues;
- used the following selection of treatment parameters: frequency of 1 MHz, dose of 1.5 W/cm², stationary technique, i.e. did not consider the fact that ultrasound waves of medium intensity themselves cause pain [6].

The above examples show that treatment parameters in animal studies were several times higher than therapeutic doses (e.g. wave intensity of 2.2 W/cm² or 3 W/cm² and frequency of 10 Hz or 16 Hz). Such parameters are not available for phonophoresis in humans. Commonly employed therapeutic values include a frequency of 0.8 MHz, 1 MHz, 2.4 MHz, or 3.2 MHz, and wave intensity of 0.05-0.5 W/cm² (low-dose ultrasound), 0.5-0.8 W/cm² (medium-dose ultrasound) or 0.8-1.2 W/cm² (high-dose ultrasound).

The duration of the procedure in the guinea pig study was from 5 to 20 minutes, compared to therapeutic duration of 5, 8 or 12 minutes in humans. An exposure longer than 20 minutes caused destructive effects in the cells of the corneal layer of epidermis and deeper tissues. Cell destruction by ultrasound waves may facilitate intercellular diffusion of drug molecules but induction of cavitation and cell destruction is not admissible for therapeutic purposes [10,11].

Correct and, consequently, efficient use of phonophoresis entails appropriate choice of exposure type (continuous or pulsed) and treatment technique (stationary or dynamic). Numerous papers advocate continuous application of ultrasound waves using a stationary head in order to achieve deeper tissue penetration of the drug. However, pulsed exposure seems to be more effective and safer due to limited heat production and avoidance of adverse effects associated with standing waves formed as a result of interference. While selecting the above treatment parameters, it is important to follow the physiotherapeutic rule of choosing a minimal dose that is also optimal.

Czas nadźwiękowania skóry świnek morskich zawierał się w przedziale 5-20'. Terapeutycznie stosowane czasy zabiegu to: 5', 8', 12'. Po 20' nadźwiękowania wystąpiły efekty destrukcyjne komórek tkanki rogowej naskórka i głębiej położonych tkanek.

Destrukcja komórek wywołana ultradźwiękami, może ułatwić międzykomórkową dyfuzję cząsteczek leku, ale w terapeutycznym stosowaniu ultradźwięków wywołanie zmian destrukcyjnych w wyniku zjawiska kawitacji jest niedopuszczalne [10,11].

Dla poprawnego, a co za tym idzie skutecznego wykonania fonoforezy, nie bez znaczenia jest dobór odpowiedniej ekspozycji (ciągła lub impulsowa) oraz techniki zabiegu (metoda stabilna lub dynamiczna). Autorzy wielu prac, chcąc uzyskać głębszą dotkankową penetrację leku, sugerują aplikację tych fal w sposób ciągły, przy użyciu głowicy stacjonarnej. Wydaje się jednak, iż stosowanie ultradźwięków impulsowych może być skuteczniejsze i bezpieczniejsze ze względu na ograniczoną produkcję ciepła oraz uniknięcie niepożądanych skutków związanych z wystąpieniem fal stojących, powstałych w wyniku interferencji.

Uwzględniając wyżej wymienione parametry zabiegowe należy pamiętać, że w fizykoterapii obowiązuje zawsze zasada doboru minimalnej i jednocześnie optymalnej dawki.

Ważną składową działania fali dźwiękowej jest jej wpływ na własności fizyczne tkanek ludzkich, stanowiących pod względem akustycznym ośrodek bardzo zróżnicowany. Stosując UD w celach terapeutycznych nie można zapomnieć o ich działaniu na koloidy tkankowe i możliwość przyspieszenia rozkładu białek oraz wystąpienia zjawiska kawitacji.

Powstające przy zagęszczeniu i rozrzedzeniu cząstek ośrodka wahanie ciśnień, są przyczyną powstania w cieczach zjawisk kawitacji. Fala ultradźwiękowa o dużym natężeniu powoduje niszczenie spójności cieczy i powstania pustych przestrzeni wypełnianych się parami cieczy lub rozpuszczonymi w niej gazami. Zjawiska tego nie obserwuje się w zakresie częstotliwości i mocy używanych w leczeniu [3,4,21].

Doświadczenie uczy, że najdrobniejsze cząsteczki powstają po zastosowaniu drgań o małym natężeniu, częstotliwości poniżej 0,5 MHz i krótkim czasie stosowania fali ultradźwiękowej, przy dłuższym ich stosowaniu dochodzi do koagulacji płynów tkankowych, co może mieć fatalne następstwa.

Innym ważnym z punktu stosowania fonoforez, zjawiskiem występującym w roztworach koloidowych jest tzw. tyksotropia, która polega na tym, iż pod wpływem fali mechanicznej ultradźwięków żel może przejść w zol, a zol po dłuższym czasie przechodzi znowu w galaretowaty stan żelu [3,42].

An important component of the action of acoustic waves is the effect it exerts on the physical properties of human tissues, which are a very diversified medium in acoustic terms. Physiotherapists using ultrasound waves for therapeutic purposes should bear in mind their effect on tissue colloids as well as the risk of precipitated protein decomposition and cavitation.

Fluctuations of pressure produced by the concentration and dispersal of molecules in the medium cause cavitation in fluids. High-intensity ultrasound waves disturb cohesion of the fluid and lead to the formation of empty spaces that fill with fluid vapour or gases dissolved in it. This does not occur with frequencies and intensities used in therapeutic practice [3,4,21].

Experience tells us that the smallest particles are formed in response to vibrations of low intensity, frequency below 0.5 MHz and short exposure time. Longer exposures cause coagulation of tissue fluids with possibly grave consequences.

Another phenomenon seen in colloids that is important in phonophoresis is thixotropy: mechanical ultrasound waves may convert gel into sol that will convert back into gel after some time [3,42].

Scientific literature and other publications on the use of ultrasound waves and phonophoresis fail to consider the effect of the above phenomena on tissues and gels used in phonophoresis, in particular when suggesting treatment parameters, such as the frequency of vibrations, intensity of ultrasound waves and duration of the procedure.

In conclusion, the attribution of a therapeutic value to phonophoresis is based on theoretical premises that are often poorly documented, insufficient clinical confirmation and lack of evidence of reproducibility.

Studies on the efficacy of phonophoresis conducted to date are burdened with significant methodological flaws, the most important of which include:

- in laboratory studies, the use of selected treatment parameters that significantly diverge from those accepted in therapeutic practice;
- use of ultrasound frequencies outside the range that can be generated by transducer heads in the therapeutic setting (currently 0.8 MHz, 2.4 MHz and 3.2 MHz);
- considerably longer procedure times, up to 20 or even 50 minutes (in experimental studies);
- predominant use of the stationary technique;
- lack of studies of sound absorption qualities of drugs used for phonophoresis;
- lack of objectivization checks on methods used to document the efficacy of phonophoresis procedures (control groups, masked designs).

W piśmiennictwie naukowym i innych publikacjach dotyczących stosowania ultradźwięków i fonoforez, autorzy nie uwzględniają wpływu wyżej wymienionych zjawisk w odniesieniu do struktur tkankowych pola zabiegowego, żelu zastosowanego w fonoforezie, a w szczególności przy proponowaniu parametrów zabiegowych, takich jak: częstotliwość drgań, moc fali ultradźwiękowej czy czas nadźwiękawiania.

Reasumując należy stwierdzić, iż fonoforezie przypisuje się znaczenie lecznicze na podstawie przesłanek teoretycznych często słabo udokumentowanych, nie wystarczających ilości potwierdzeń klinicznych i na braku dowodów powtarzalności.

Dotychczasowe bowiem badania nad skutecznością fonoforezy wykazują znaczne niedociągnięcia metodologiczne, z których za najważniejsze należy uznać:

- stosowanie w badaniach laboratoryjnych wyselekcjonowanych parametrów zabiegowych, odbiegających zdecydowanie od przyjętych w lecznictwie,
- stosowanie takich częstotliwości fal UD, których nie posiadają przetworniki w głowicach zabiegowych (obecnie używane to: 0,8 MHz, 2,4 MHz, 3,2 MHz),
- stosowanie znacznie dłuższych czasów zabiegu 20 min, a nawet 50 min (w badaniach eksperymentalnych),
- wykorzystanie w przeważającej części metody stabilnej,
- brak badań sprawdzających dźwiękochłonność, użytych do fonoforez leków,
- brak obiektywizacji metod dokumentujących efektywność zabiegów (grup kontrolnych, ślepej próby).

Zatem rozpowszechnianie fonoforezy jako metody terapeutycznej wymaga dalszych kontrolowanych badań klinicznych, które uwzględnią wyżej wymienione czynniki.

W podejmowaniu decyzji o zastosowaniu omawianej metody należy zawsze kierować się racjonalnymi przesłankami wynikającymi z wiedzy o działaniu leku i stosowania fizykoterapii.

Therefore, further large-scale controlled clinical studies addressing the above aspects need to be conducted for phonophoresis to be used as a widely-employed therapeutic method.

A decision to use phonophoresis should always be based on reliable premises anchored in our understanding of drug action and the application of physiotherapy.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Chien YW. Developmental concepts and practice in transdermal therapeutic systems. In: Chien YW, ed. *Transdermal Controlled Systemic Medications*: Vol. 31, New York, Marcel Dekker Inc, 1987, Ch. 2, 25-82
2. Maleche AN, DelTerza S, Higuchi WI, Srinivasan T. Iontophoretic drug delivery: effect of physicochemical effects on skin uptake of drugs. In: Osborne D. W., Amann A. H. eds. *Topical drug Delivery Formulations*: Vol. 42. New York, Marcel Dekker Inc. 1990, Ch. 35, 633-52
3. Mika T, Kasprzak W. *Fizykoterapia*. PZWL, 2001.
4. Straburzyński G, Straburzyńska-Lupa A. *Medycyna Fizykalna*. PZWL, wyd. II, 2000
5. Kost J, Levy D, Langer R. Ultrasound as a transdermal enhancer. In: Osborne D. W. Amann A. H., eds. *Topical Drug Delivery Formulations*: Vol. 42 New York, Marcel Dekker Inc. 1990, Ch. 34, 603-32
6. Fellinger K, Schmid J, Klink und Therapie des Chronischen Gelenkhuermatismum Vienna, Austria, Maudrich (Austrian); 1954.
7. Kaczyński A, Lisiewicz H, Mika T, Zaremba B. *Ultradźwięki w lecznictwie*. PZWL, Warszawa 1969.

8. Benson HAE, McElnay JC, Harland R. Phonophoresis of lignocaine and prilocaine from Emla cream. *Int J Pharm* 1988; 44: 65-9.
9. Benson HAE, McElnay JC, Transmission of ultrasound energy through pharmaceutical products. *Physiotherapy* 1988; 74: 597-9.
10. Bommannan D, Menon GK, Okuyaman M, et al. Sonophoresis: Examination of the mechanism of ultrasound – enhanced transdermal drug delivery. *Pharmaceutical Research* 1992; 8: 356- 360.
11. Bommannan D, Okujama H, Stauffer P, Guy RU. Sonophoresis In: The use of high frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery. *Pharmaceutical Research* 1992; 9: 559-564.
12. Byl N. The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonophoresis. *Phys Ther* 1995; 5: 539-553.
13. Davick JP, Martin RK, Albright JP. Distribution and deposition of tritiated cortisol using phonophoresis. *Phys Ther* 1988; 68: 1672-1675.
14. Roberts D. Transdermal drug delivery using iontophoresis. *Orthop Nurs* 1999; 4: 50-54.
15. Czernicki J, Woldańska-Okońska M, Mockało W, Gabrysiak H, Klimkiewicz K. Ocena wyników leczenia fizykalnego chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów kolanowych jonoforezą z diklofenakiem. *Fizjoterapia* 1999; 7 (3): 16-19.
16. Czernicki J, Woldańska-Okońska M, Mockało W, Gabrysiak H, Klimkiewicz K. The result of physiotherapy with diclofenac phonophoresis in patients with gonarthritis. *Balneologia Polska* 2000; 42 (1-2): 31-37.
17. Gburek Z, Kustra A, Smerczak A. Wyniki zastosowania żelu „Bals Sulphur” w fonoforezie (ultrafonoforezie) w chorobie zwyrodnieniowej stawu barkowego i kolanowego. *Balneologia Polska* 2000; 42 (1-2): 66-73.
18. Książopolska-Pietrzak K, Miller H, Pazdur-Zięcina K. Jonoforeza i fonoforeza w chorobach reumatycznych. *Terapia* 2000; Nr specj.: 7-9.
19. Sosnowski S, Lachowicz J, Kowalska A, Rakowski A, Wagner W, Kasprzak HA. Fastum-żel – lek pierwszego rzutu w urazach sportowych. *Medycyna Sportowa* 2000; 16 (6): 30-2.
20. Szczegieliński B, Szczegieliński J, Sulek K. Leki w żelach stosowane w ultrafonoforezie. *Fizjoterapia* 1999; 7 (1): 46-48.
21. Łazowski J. Podstawy fizykoterapii. AWF Wrocław 2000.
22. Williams AR. Ultrasound: Biological Effects and Potential Hazards. San Francisco, Calif, Academic Press Inc, 1983
23. Bommannan D, Menon GK, Okuyaman Elias PM, Guy RH. Sonophoresis. II. Examination of the mechanism of ultrasound-enhanced transdermal drug delivery. *Pharmaceutical Res* 1992; 4: 1043-7.
24. Dinno MA, Crum LA, Wu J. The effect of therapeutic ultrasound on the electrophysiologic parameters of frog skin. *Med Biol* 1989; 26: 461-70.
25. Kost J, Chen R., Langer R. Membrane permeability enhancement by ultrasound. In: Proceedings of the Third World Biomaterials Congress, Japan, 1988.
26. Lehman JF, DeLateur BJ, Stonebridge JB, Warren CG. Therapeutic temperature distribution produced by ultrasound as modified by dosage and Vol. of tissue exposed. *Arch Phys Med* 1967; 48: 662-6.
27. Nyborg WL. Mechanisms. In: Nyborg W. L., Ziskin M. C., eds. *Biological Effects of Ultrasound*. New York, Churchill Livingstone Inc, 1985, 23-33
28. Griffin J. E., Touchstone J. C. Low-intensity phonophoresis of cortisol in swine. *Phys Ther* 1968; 48: 1336-4429.
29. Benson HAE, McElnay JC, Harland R. Use of ultrasound to enhance percutaneous absorption of Benzylamine. *Phys Ther* 1989; 69: 113-8.
30. Bronaugh RL. A flow-through diffusion cell. In: Bronaugh R. L. Maibach H. I., eds. *In Vitro Percutaneous Absorption: Principles Fundamentals, and Applications*. Ann Arbor, Michigan, CRC Press. 1991, Ch. 3, 17-24.
31. Benson HAE, McElnay JC. A high-performance liquid chromatography assay, for the measurement of benzylamine hydrochloride in topical pharmaceutical preparations. *J. Chromatogr* 1987; 394: 395-9.
32. Ciccone CD, Leggin BG, Callamaro J. Effects of ultrasound and trolamine salicylate phonophoresis on delayed-onset muscle soreness. *Phys Ther* 1991; 71: 666-78.
33. Henley EL. Iontophoresis and phonophoresis transcutaneous drug delivery. Presented at the 65th Annual Conference of the American Physical Therapy Association, Anaheim, California, 1990.
34. Hua S-M, Liu T-K, Yu H-Y. Absorption of lidocaine following topical application in microvascular procedures in rabbits. *J Orthop Res* 1991; 9: 544-9.
35. McElnay JC, Kennedy TA, Harland R. et al. The effect of ultrasound on the percutaneous absorption of lignocaine. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 421-4.
36. Moll MJ. A new approach to pain: lidocaine and Decadron with ultrasound. *USAF Med Serv Digest* 1979; 30: 8-11.
37. Pottenger FJ, Karalfa GL. Utilization of hydrocortisone phonophoresis in United States Army physical Therapy clinics. *Milw Med* 1989; 154: 355-8.
38. Hill DW, Richardson JD. Effectiveness of 10% trolamine salicylate cream on muscular soreness induced by a reproducible program of weight training. *J Orthop Sports Phys Ther* 1989; 22: 19-23.
39. Smith W, Winn F, Paratte R, Comparative study using four modalities in shin splints treatments. *J Orthop Sports Phys Ther* 1986; 8: 77-80.
40. Griffin JE, Touchstone JC. Ultrasonic movement of cortisol into pig tissues: I: movement into skeletal muscle. *Am J Phys Med* 1963; 42: 77-85.
41. Traczyk W, Trzebisk A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2005.
42. Gronczewski J. Leczenie ultradźwiękami. PZWL Warszawa 1964.