

Нові антисептичні засоби вітчизняного виробництва ^[A]

Порівняльна характеристика протимікробної активності

В. П. Ковальчук, професор, д. м. н., В. М. Кондратюк /Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра мікробіології, імунології та вірусології/

Антісептичні лікарські засоби використовують в усіх без винятку галузях практичної медицини. Анатомо-терапевтична та хімічна класифікаційна система лікарських засобів ВООЗ крім спеціального класу Д08 “Антісептичні та дезінфікаційні засоби” виділяє антисептики серед засобів, що впливають на травну, сечостатево, респіраторну системи, серед засобів, які використовують в офтальмології, отології тощо. Однак у вітчизняних компендіумах недалекого минулого у розділі антисептичних засобів фігурували препарати борної кислоти, етилового спирту, перекису водню, діамантового зеленого і як найефективніші — йодоформ [2].

Тривала відсутність сучасних ефективних готових лікарських форм антисептиків призвела до широкого застосування в клініках хірургічного профілю як основного антисептичного лікарського засобу розчинів фурациліну, екстемпорально виготовлених із таблеток, у крайньому випадку — в умовах лікарняних аптек. Сумними наслідками такої практики стали селекція внутрішньолікарняних штамів мікроорганізмів та погіршення показників лікування хірургічних хворих. Тільки в останні роки ця прогалина в арсеналі вітчизняних лікарських препаратів почала заповнюватися.

На сьогодні найефективнішими антисептичними засобами вважають поверхнево-активні речовини, механізм дії яких ґрунтується на дифільній структурі молекули і здатності до руйнівного впливу на оболонки прокаріот. Препарати цього класу мають широкий спектр протимікробної дії, що охоплює грампозитивні й грамнегативні бактерії, гриби-дерматофіти, дріжджоподібні гриби, найпростіші, хламідії та навіть складні віруси (збудники гепатиту, ВІЛ). Резистентність до цих препаратів у мікроорганізмів формується повільно. Вони мають властивість у суббактеріостатичних концентраціях підвищувати чутливість мікроорганізмів до інших протимікробних засобів [3, 4].

З названої групи препаратів на фармацевтичному ринку давно представлений розчин хлоргексидину біглюконату 0,05 % (виробництва дочірнього підприємства “Біостимулятор” ДАК “Укрмедпром”, Одеса) та Фармацевтичної фабрики Луганського ОКВП “Фармація”. Препарат випускається у пластикових флаконах з уретральним наконечником для використання з метою профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом. Показання до застосування: гнійно-септичні процеси, дезінфекція опікових поверхонь і операційних ран, промивання сечового міхура.

Серед нових препаратів із широким колом показань до застосування можна виділити: розчин мірамістину 0,01 % (виробництва фармацевтичної фірми “Дарниця” спільно з російським ЗАТ “Інфомед”) та декасан — 0,02 % розчин декаметоксину, ізотонований хлоридом натрію (виробництва ТОВ “Юрія-Фарм”). Показаннями до застосування обох препаратів є: гнійна хірургічна патологія, мікробні та грибові ураження шкіри, в комбустіології, для лікування запальних процесів у стоматологічній, отоларингологічній, урологічній та акушерсько-гінекологічній практиці.

Оскільки наявний досвід клінічного застосування нових препаратів недостатній для узагальнення і порівняння, результати порівняльного експериментального дослідження протимікробної активності зазначених вище антисептичних лікарських засобів становлять значний інтерес.

Матеріали та методи

У дослідженнях використовували серійні промислові примірники лікарських засобів: декасан (сер. 030304, 080605), мірамістин (сер. 141004, 180105), хлоргексидину біглюконат (сер. 681104, 460704, 10105, 201005, 150405, 160405 виробництва ДП “Біостимулятор”, Одеса; сер. 981004, 40105, 550704, 10105 виробництва Луганської фармацевтичної фабрики). Як тест-мікроорганізми використовували штамми умовно-патогенних бактерій Музею живих культур кафедри мікробіології, імунології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, а також клінічні штамми бактерій, виділені від хворих, що перебували на лікуванні у відділенні реанімації Військово-медичного центру Повітряних сил Збройних сил України.

Чутливість мікроорганізмів до антисептичних засобів досліджували загальноприйнятим методом серійного подвійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі. Порівняльну оцінку чутливості мікроорганізмів до досліджуваних препаратів проводили за показником мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК). Знезаражуючу ефективність готових лікарських форм оцінювали за допомогою метода штучно інфікованих батистових тест-об’єктів. Стерилізовані в автоклаві клаптики батисту розміром 1,0x0,5 см на 15 хв поміщали у завес добової культури одного з мікроорганізмів, яка містила 10^8 колонієутворюючих одиниць (КУО) бактерій на 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Залишок вологи із тест-об’єктів видаляли стерильним фільтрувальним папером. Інфіковані тест-об’єкти вносили у стерильні бюкси з одним із розчинів досліджуваних засобів на 15, 30, 45 с, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120 хв. Після завершення експозиції знезаражуючи тест-об’єкти протягом 5 хв відмивали від залишків антисептика в 10 мл стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію і переносили у пробірку з 5 мл м’ясо-пептоного бульйону. Висновок про ефективність знезараження робили за наявністю або відсутністю росту мікроорганізмів у поживному середовищі після 48 год інкубації при температурі 37°C. Визначення кожного показника проводили за результатами триразового повтореного дослідження.

Результати та їх обговорення

Показник мінімальної бактерицидної концентрації повно відображає чутливість певного штаму мікроорганізмів до основної діючої речовини протимікробного лікарського засобу при вирощуванні в штучних умовах і враховується при доборі концентрації антимікробної сполуки у складі готової лікарської форми. Співставляючи МБЦК основної діючої речовини для конкретного клінічного штаму мікроорганізмів і концентрацію препарату в готовій лікарській формі, можна орієнтовно прогнозувати рівень ефективності препарату. Однак у клінічних умовах активність антисептичної сполуки знижується внаслідок впливу біологічних рідин, сорбційних властивостей тканин організму та інших факторів, що вимагає значного запасу міцності в концентрації речовини у готовій лікарській формі в порівнянні з МБЦК.

У таблиці 1 наведені результати визначення чутливості музейних і клінічних штамів мікроорганізмів до декасану, мірамістину і хлоргексидину біглюконату. Аналізуючи одержані результати, слід визначити високу чутливість широкого спектра умовно-патогенних мікроорганізмів до поверхнево-активних антисептиків. Мінімальна бактерицидна концентрація препаратів для будь-якого з досліджених штамів мікроорганізмів була меншою, ніж вміст основної діючої речовини у готових лікарських формах. Однак чутливість окремих видів до кожного з вивчених препаратів мала суттєві відмінності.

Золотисті стафілококи виявляли найвищу чутливість до декасану і гинули в присутності 4,68 мкг/мл декаметоксину. Для знищення цього виду мікроорганізмів необхідна в 3,5 рази більша концентрація мірамістину і в 4 рази — хлоргексидину біглюконату. По відношенню до сапрофітних стафілококів декасан і хлоргексидин виявляли однакову активність, мірамістин був майже у тричі слабшим. Чутливість епідермальних стафілококів різнилася найбільше: бактерицидна дія декасану виявлялася при його концентрації $1,74 \pm 0,58$ мкг/мл, хлоргексидину біглюконату — $5,07 \pm 1,27$ мкг/мл, мірамістину — $19,35 \pm 7,06$ мкг/мл. Таким чином, по відношенню до цього виду мікроорганізмів декасан виявився у понад 11 разів активнішим, ніж мірамістин.

Грамнегативні умовно-патогенні мікроорганізми роду ентеробактерій виявили дещо меншу чутливість до досліджуваних препаратів, ніж стафілококи. Так, кишкова паличка гинула в присутності 1,56 мкг/мл декаметоксину, мірамістину — 12,5 мкг/мл, хлоргексидину — 25,0 мкг/мл. Така сама тенденція зберігалася для протейів і клебсієл, і лише збудники риносклероми виявили дещо вищу чутливість до біглюконату хлоргексидину, ніж до інших препаратів. Оцінюючи чутливість ентеробактерій до досліджених антисептиків в цілому, найактивнішим слід визнати декасан.

Стафілококи і ентеробактерії займають головне місце в етіологічній структурі гнійно-запальних захворювань, і тому ефективність протимікробних засобів оцінюють насамперед по впливу на представників саме цих груп мікроорганізмів. Однак в останні роки серед збудників госпітальних інфекцій все більшу питому вагу складають представники аеробних неферментуючих грамнегативних паличок. З числа цих бактерій представник роду *Pseudomonas* (паличка синьо-зеленого гною) є найбільш проблематичним для клінічної медицини внаслідок значного поширення і надзвичайно високої резистентності до протимікробних засобів. Менш поширені представники родів *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter*, *Moraxella* виявили здатність брати участь у розвитку менінгітів, перитонітів, ендокердитів, остеомиєлітів, абсцесів легень, запальних уражень сечовидільної системи, сепсису. Дослідники прогнозують зміну найближчим часом етіологічної структури гнійно-запальної патології на користь цих бактеріальних родів. Тому аналіз чутливості даної групи бактерій до широкоживаних антисептиків дозволяє орієнтовно визначити навіть часовий діапазон такої перспективи.

Досліджені штамми псевдомонад були значно витривалішими до дії антисептиків, ніж стафілококи й ентеробактерії. МБЦК хлоргексидину біглюконату для них становила 200 мкг/мл. Найвищу чутливість представники цього роду виявили до мірамістину (МБЦК = $78,13 \pm 46,88$ мкг/мл). Однак готова лікарська форма цього препарату (0,01 % розчин, або 100 мкг/мл) навіть у межах стандартних відхилень у чутливості окремих штамів псевдомонад у наших дослідженнях містить недостатню концентрацію препарату для забезпечення згубної дії на будь-якого представника виду. Ще нижчу ефективність 0,01 % розчину мірамістину по відношенню до синьогнійної палички слід очікувати у клінічних умовах, де частина активності препарату поглинається внаслідок взаємодії з факторами оточуючого мікроорганізму зовнішнього середовища. У цьому сенсі більш ефективними є готові лікарські форми хлоргексидину біглюконату (500 мкг/мл) та декасану

Табл.1

Результати визначення чутливості мікроорганізмів до серійних антисептичних лікарських засобів

Вид мікроорганізмів	Кількість штамів	МБЦК антисептичного препарату		
		декасан	мірамістин	хлоргексидину біглюконат
<i>S. aureus</i>	3	4,68 ± 1,56	16,50 ± 4,25	18,75 ± 6,25
<i>S. epidermidis</i>	13	1,74 ± 0,58	19,35 ± 7,06	5,07 ± 1,27
<i>S. saprophyticus</i>	8	8,78 ± 2,74	24,61 ± 11,30	8,11 ± 2,72
<i>E. coli</i>	1	1,56 ± 0,0	12,50 ± 0,0	25,0 ± 0,0
<i>P. vulgaris</i>	1	12,50 ± 0,0	25,0 ± 0,0	25,0 ± 0,0
<i>P. mirabilis</i>	1	6,25 ± 0,0	12,50 ± 0,0	12,50 ± 0,0
<i>Kl. rhinoscleromatis</i>	1	6,25 ± 0,0	12,50 ± 0,0	1,60 ± 0,0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1,56 ± 0,0	6,25 ± 0,0	25,0 ± 0,0
<i>P. aeruginosae</i>	3	91,67 ± 3,33	78,13 ± 46,88	200,0 ± 50,0
<i>A. fecalis</i>	3	41,61 ± 8,33	83,33 ± 16,66	100,11 ± 16,66
<i>M. urethralis</i>	3	1,56 ± 0,0	3,13 ± 1,56	0,98 ± 0,59
<i>F. meningoseptic</i>	1	0,78 ± 0,0	1,56 ± 0,0	0,20 ± 0,0
<i>A. baumani</i>	1	50,00 ± 0,0	50,00 ± 0,0	100,0 ± 0,0
<i>C. albicans</i>	3	28,64 ± 22,57	33,85 ± 19,10	10,41 ± 3,48

Табл.2

Результати дослідження знезаражувачої ефективності хлоргексидину, декасану та мірамістину

Вид тест-мікроорганізмів	Час повного знезаражування тест-об'єктів антисептичним препаратом, хв		
	декасаном	хлоргексидину біглюконатом 0,05 %	мірамістином 0,01 %
<i>S. aureus</i>	0,25	2	30
<i>S. epidermidis</i>	0,25	0,25	10
<i>E. coli</i>	60	3	120
<i>M. urethralis</i>	10	0,5	30
<i>C. albicans</i>	20	20	120

(200 мкг/мл), незважаючи на дещо вищі, ніж у мірамістину, середні показники МБЦК.

Представники роду *Alcaligenes* виявили найвищу чутливість до декаметоксину (МБЦК = 41,61 ± 8,33 мкг/мл), удвічі нижчу — до мірамістину (МБЦК = 83,33 ± 16,66 мкг/мл) і майже у 2,5 рази нижчу — до хлоргексидину (МБЦК = 100,11 ± 16,66 мкг/мл). Акінетобактерії були однаково чутливі до мірамістину і декасану (МБЦК = 50 мкг/мл) та удвічі витривалішими до хлоргексидину (МБЦК = 100 мкг/мл). Флавобактерії та мораксели виявили найвищу чутливість до хлоргексидину, однак чутливість до мірамістину і декасану теж була досить високою, що дозволяє вважати всі три антисептика високоефективними по відношенню до цих мікроорганізмів.

Таким чином, серед неферментуючих аеробних грамнегативних паличок відносно низьку чутливість до декасану, хлоргексидину та мірамістину виявляють представники родів *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter*. Однак концентрації діючих речовин у серійних лікарських формах хлоргексидину і декасану достатні для боротьби з цими збудниками.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida*, що є невід'ємною складовою мікрофлори кишкового тракту здорової людини, є збудниками у 12 % випадків внутрішньолікарняних інфекцій. Ось чому надзвичайно важливими вважають показники впливу серійних антисептиків на цей вид мікроорганізмів. Серед досліджених препаратів найнижчою МБЦК для кандид виявилася у хлоргексидину (10,41 ± 3,48 мкг/мл). У порядку зростання розташувалися декаметоксин (28,64 ± 22,57 мкг/мл) та мірамістин (33,85 ± 19,10 мкг/мл). Слід зазначити, що концентрації антисептиків у всіх вивчених лікарських формах були значно вищими, ніж показники чутливості досліджених штамів грибів з урахуванням індивідуальних штамових коливань.

Рідкі лікарські форми антисептиків необхідно застосовувати з урахуванням того, що їх згубний вплив на мікроорганізми здійснюється лише в період прямого контакту з контамінованою поверхнею: під час промивання рани, до моменту висихання змоченого антисептиком перев'язувального матеріалу. Тому важливою характеристикою ефективності антисептичного препарату є час, необхідний для знищення мікроорганізмів на контамінованому об'єкті. Результати досліджень цієї характеристики для серійних примірників хлоргекси-

дину, декасану, мірамістину на штучно контамінованих батистових тест-об'єктах наведені в таблиці 2.

Представлені дані демонструють значні розбіжності в швидкості впливу досліджених антисептиків на різні види мікроорганізмів. Найефективніше діяли декасан і хлоргексидин на епідермальні стафілококи, знешкодження яких відбувалося за 15 с. Інфіковані цим видом мікроорганізмів тест-об'єкти знезаражувалися 0,01 % розчином мірамістину за 10 хв. Золотисті стафілококи виявилися дещо витривалішими до дії хлоргексидину (експозиція знезаражування — 2 хв) і значно витривалішими до мірамістину (30 хв).

Тест-об'єкти, інфіковані грамнегативними паличками, найшвидше знезаражувалися 0,05 % розчином хлоргексидину: кишковою паличкою — за 30 хв, моракселами — за 30 с. Декасан стерилізував тест-об'єкти, інфіковані моракселами, за 10 хв, мірамістин — за 30 хв. Кишкова паличка на тест-об'єктах знищувалася після 1 год контакту з декасаном, той самий ефект під впливом мірамістину досягався за 2 год. Слід зазначити наявність чіткої зворотної залежності між концентрацією діючих поверхнево-активних речовин у складі готових лікарських форм і величиною експозиції знезаражування тест-об'єктів, інфікованих грамнегативними мікроорганізмами.

Декасан і хлоргексидин знезаражували тест-об'єкти, інфіковані кандидами, за однаковий час (20 хв), незважаючи на різницю в концентрації антисептиків. У мірамістину експозиція згубного впливу на дріжджоподібні гриби була у 6 разів більшою (120 хв).

Аналіз наведених вище результатів експериментального дослідження протимікробної активності серійних примірників антисептичних лікарських засобів демонструє неоднакову, але досить високу ефективність представлених фармацевтичних препаратів.

Розчин хлоргексидину біглюконату 0,05 % має достатню для швидкого знищення усього спектра небезпечних мікроорганізмів концентрацію діючої речовини і забезпечує найвищу лікувальну ефективність. Однак у процесі дослідження було виявлено серйозні недоліки якості препарату виробничого характеру. У дослідженнях було вимушено використано значну кількість примірників різних серій розчину хлоргексидину, оскільки більшість їх виявилася контамінованою сторонньою мікрофлорою. Так, у примірниках виробництва ДП "Біостимулятор" серії 681104, 460704, 150405 та виготов-

лених Луганською фармацевтичною фабрикою серій 40105, 550704, 10105 містилося від 3,9x10³ до 2,6x10⁴ КУО грамнегативних неферментуючих паличок на 1 мл препарату. Виявлений дефект вимагає від виробника уважного перегляду технологічного ланцюга та ретельного контролю мікробіологічної чистоти кожної серії виготовлених препаратів.

Декасан і 0,01 % розчин мірамістину суттєво відрізняються за протимікробною активністю з відчутною перевагою декасану. Переважна більшість досліджених умовно-патогенних мікроорганізмів виявила значно вищу чутливість до декаметоксину, ніж до мірамістину. При цьому концентрація декаметоксину в декасані удвічі вища, ніж містить мірамістину в готовій лікарській формі. В цілому досягається значно вища швидкість знезаражування декасаном, а в клінічних умовах забезпечується необхідний, з урахуванням можливості часткової нейтралізації дії внаслідок впливу біологічних рідин, резерв протимікробної активності препарату. Якщо ж зважити також на різницю у вартості препаратів (3,23 грн — 100 мл флакон декасану і 16 грн — 100 мл 0,01 % розчину мірамістину), то стає цілком зрозумілим, чому фахівці надають перевагу декасану [1].

Проте, незважаючи на відмінності в якості й ефективності наявних у фармацевтичній мережі антисептичних засобів, позитивної оцінки заслуговує власне факт оновлення арсеналу цієї групи препаратів, що надає фахівцям змогу здійснювати вибір оптимального для кожного конкретного випадку лікарського засобу.

Література

- [1] Еженедельник Аптека. – 2005. – № 26 (497). – С. 23–36.
- [2] Компендиум 2000/2001 – лекарственные препараты/ Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2000.
- [3] Красильников А. П. Справочник по антисептике. – Минск: Вышш. шк., 1995.
- [4] Мороз В. М., Палій Г. К., Волянський Ю. Л. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів// Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. – 2000. – № 2. – С. 260–264.