

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ ТА ПЕРСПЕКТИВНИХ МАЗЕЙ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГНІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

І.Л.Дикий, С.М.Дрогвоз, А.В.Горкавчук, Я.О.Бутко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: антимікробна активність; інфекційні процеси; мікрофлора; хіміотерапія; мазь

Проведений порівняльний аналіз антимікробної активності вивчаємих мазей: левосину, левоміколю, мазі з амікацином, содерму А, нітациду, офлокаїну, вундехілу в умовах in vitro. Під час проведених досліджень встановлено, що досліджувані мазі володіють направленим спектром вибіркової антимікробної дії. Специфічна направленість антимікробної активності виявлена у мазей содерм А (E. coli, P. aeruginosa), вундехіл (S. aureus), що дає можливість використання їх при монокультурному перебігу гнійної інфекції. У мазей нітацид, офлокаїн, мазі з амікацином виявлена виражена мікробоцидна (по відношенню до стафілокока, синьогнійної, сінної, кишкової паличок) та протигрибкова (по відношенню до грибів роду Candida) дія, що робить їх препаратами вибору при змішаних інфекціях.

Протягом багатьох років проблема фармакокорекції інфекційних процесів у медицині залишається актуальною. Згідно зі статистичними даними 30% оперативних втручань супроводжується приєднанням хірургічної інфекції [1, 6, 11].

Згідно з даними літератури останнім часом спостерігається тенденція до росту анаеробної інфекції та аеробно-анаеробних асоціацій [5, 12, 14]. Так, за даними Даценко Б.М., Блатуна Л.А. мікрофлора гнійно-некротичних уражень м'яких тканин носить полімікробний характер і в більшості випадків (54,1%) представлена у вигляді асоціацій G⁺ і G⁻, а в деяких випадках — приєднанням патогенних грибів роду *Candida*, що ускладнює терапію ран традиційними антибіотиками. З G⁺ мікроорганізмів найбільш часто в гнійному вмісті зустрічаються *Staphylococcus* і *Streptococcus* spp., із G⁻ мікроорганізмів — *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. та ін. [1, 2, 8].

Резистентність більшості представників ранової мікрофлори до

широко використовуваних антибіотиків і розвиток стійких до їх дії штамів мікроорганізмів є основною проблемою антибактеріальної терапії [9, 10, 13]. У зв'язку з цим однією із задач хіміотерапії є створення нових антимікробних препаратів або брендів на основі сумісних антисептиків. Не втратило свою перспективність і створення антимікробних препаратів на основі принципу "раціональних пар" з використанням відомих антибіотиків з різними механізмами дії.

Арсенал хіміотерапевтичних засобів на фармацевтичному ринку України постійно поновлюється. Сучасні і класичні препарати вивчаються в численних експериментальних і клінічних дослідках, результати яких, як показав аналіз даних літератури, нерідко є неоднозначними. У зв'язку з цим було доречно провести порівняльний аналіз фармакологічної активності сучасних хіміотерапевтичних засобів.

Метою наших досліджень було порівняльне вивчення ступеня чутливості мікроорганізмів у від-

ношенні комбінації антибактеріальних препаратів у вигляді м'яких лікарських форм (мазей), які широко використовуються і є перспективними.

Матеріали та методи

Для порівняльного вивчення антимікробної активності вибір мазей був обумовлений наступними критеріями: спільністю фармакодинаміки та показань до застосування. Нами були відібрані мазі вітчизняного виробництва: мазь з амікацином, левоміколь, левосин, вундехіл, офлокаїн, нітацид, содерм А (табл. 1).

Вивчення антимікробної активності досліджуваних мазей проводили методом дифузії в агар — метод "колодязів" [4]. Було використано 5 тест-штамів (ГІСК ім. Л.А.Тарасевича): золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), палички: кишкова (*Escherichia coli* ATCC 8739), сінна (*Bacillus subtilis* ATCC 6633), синьо-зеленого гною (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) та гриби роду *Candida albicans* 184. Вибір тест-штамів мікроорганізмів був обумовлений частотою їх висіювання з вмісту гнійних ран.

Таблиця 1

Порівняння фармакологічних ефектів мазей

Препарат	Антимікробний	Проти-запальний	Місцевоанестезуючий	Антиоксидантний	Регенеруючий	Гіперосмоллярний	Виробник
Мазь з амікацином*	+	+	+			+	ТОВ "ФК "Здоров'я" серія 070705
Содерм А**	+	+		+		+	ВАТ "Ресбіо" серія 021003
Левосин	+	+	+		+	+	ВАТ "ХФЗ "Червона зірка" серія 005908
Левоміколь	+	+			+	+	ВАТ "Фармак" серія 80105
Вундехіл	+	+			+		ТОВ "НВФК "Ейм" серія 010106
Нітацид	+	+				+	ЗАТ ФФ "Дарниця" серія 400034
Офлокаїн	+	+	+			+	ЗАТ ФФ "Дарниця" серія 400683

Примітки:

- 1) * Мазь з амікацином — новий препарат, що вивчається, розроблений ТОВ "ФК "Здоров'я" спільно з НФаУ;
- 2) ** Содерм А — мазь, яка містить супероксиддисмутазу (СОД) і кластерне срібло. На кафедрі фармакології ведуться дослідження з вивчення та впровадження препаратів, які містять СОД, у терапію різних захворювань, у т.ч. і лікування ранового процесу.

Статистичну обробку одержаних даних проводили з використанням критерію Стьюдента з довірчою вірогідністю ($p \leq 0,05$) [3].

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень з вивчення антимікробної активності досліджуваних мазей представлені в табл. 2.

У результаті проведених досліджень встановлено, що спектр антимікробної активності порівнюваних мазей різноманітний.

Аналіз одержаних даних показав, що найбільш вираженою антистафілоковою активністю володіють мазь з амікацином, левоміколь, левосин, нітацид, офлокаїн (діаметр зони затримки росту склав 38,4-44,6 мм²), що перевищує дію мазі вундехіл в 3,5-4,0 рази (зона затримки росту мікроорганізму склала 11,0 мм²). У мазі содерм А відносно даних мікроорганізмів мікробіцидної дії не виявлено. Відносно антиешерихіозної активності найбільш виражену дію проявили левосин, мазь

з амікацином, левоміколь, офлокаїн (зона затримки росту — 36,2-44,4 мм²), що вище в 2,8-3,2 рази в порівнянні з маззю содерм А та в 1,3-1,6 рази в порівнянні з маззю нітацид (зона затримки росту — 14,0 і 27,2 мм², відповідно). У мазі вундехіл антиешерихіозної активності не спостерігалось. Мікробіцидну дію по відношенню до сінної палички проявили переважно всі препарати (зона затримки росту — 35,3-40,0 мм²), окрім мазей вундехіл та содерм А.

Таблиця 2

Антимікробна активність досліджуваних мазей, вивчена методом "колодязів"

Препарат	Зона затримки росту тест-штамів мікроорганізмів під дією препарату, мм ²				
	S. aureus	E. coli	B. subtilis	P. aeruginosa	Candida
Мазь з амікацином	39,8±1,4*	44,3±2,0**	36,9±1,7	40,4±2,9**	26,6±1,2
Содерм А	—	14,0±1,9	—	14,0±1,5	—
Левоміколь	42,0±2,9*	40,4±3,1**	36,6±2,2	30,2±1,8**	—
Левосин	38,4±3,8*	44,4±4,8**	40,0±4,5	32,2±1,4**	—
Нітацид	40,4±4,1*	27,2±2,8**	35,3±1,6	35,1±3,8**	24,6±2,2
Офлокаїн	44,6±2,3*	36,2±3,6**	36,4±5,1	30,2±2,4**	15,0±1,9
Вундехіл	11,0±1,4	—	—	—	—

Примітки:

- 1) * — достовірно по відношенню до мазі вундехіл ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — достовірно по відношенню до мазі содерм А ($p \leq 0,05$).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика спектра антимікробної дії мазей

Назва (склад)	Спектр антимікробної дії	Механізм дії
Мазь з амікацином (амікацин, бензалконію хлорид, німесулід, лідокаїн, ПЕО-400, 1500)	Стафілококи, стрептококи, синьогнійна і кишкова палички, сальмонели, шигели, клебсієли, серації, бацили сибірської виразки, вібріони, гонококи, спірохети, збудники дифтерії, хламідії, вірус герпесу (тип 2), гриби роду кандиди	Амікацин зв'язується з рибосомами мікроорганізмів, пригнічує синтез їх білків. Бензалконію хлорид як катіонний детергент вбудовується в клітинну оболонку мікроорганізмів, що викликає їх загибель
Содерм А (СОД, кластерне срібло, ПЕО-400, 1500)	Кишкова паличка, протей, стафілококи	Кластерне срібло — дисоціює, в результаті чого звільняються іони срібла, токсичні для мікроорганізмів
Левосин (левоміцетин, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаїн, ПЕО-400, 1500)	Г+ і Г- бактерій (стафілокової, стрептокової, менінгокової, синьогнійної, кишкової паличок), анаеробів, рикетсій, спірохет і деяких крупних вірусів (збудників трахоми, пситтакозу), клебсієли, сальмонели, гемофільна паличка, протей, бруцел	Левоміцетин зв'язується з рибосомами мікроорганізмів, пригнічує їх синтез. Сульфадиметоксин перешкоджає синтезу пуринових і піримідинових основ, порушуючи зростання мікроорганізмів
Левоміколь (левоміцетин, метилурацил, ПЕО-400, 1500)	Г+ і Г- бактерій, анаеробів, рикетсій, спірохет, вірусів (збудників трахоми, пситтакозу), клебсієли, сальмонели, гемофільна паличка, протей	Левоміцетин див. вище
Нітацид (нітазол, стрептоцид, ПЕО-400, проксанол-268, пропіленгліколь)	Г+ і Г- мікрофлори, чинить аеробну, анаеробну, споротворюючу дію, впливає на стафілококи, стрептококи, синьогнійну і кишкову палички, клебсієлу, кластридії, бактероїди, протей, дизентерію, трахоми, трихомонади, лямблії	Нітазол — інгібує синтез ергостеролу, підвищує проникність клітинної стінки мікроорганізму і їх загибель. Стрептоцид конкурує з ПАБК, порушує зростання і розмноження мікроорганізмів
Офлокаїн (офлоксацин, лідокаїн, ПЕО-400, проксанол-268, пропіленгліколь)	Г+ і Г- бактерій, сальмонели, шигели, протей, клебсієли, ентеробактерій, цитобактерій, псевдомонади, мораксели, хелікобактер, гарднерели, хламідії, кластридії, листерії	Офлоксацин інгібує ДНК-гіразу, пригнічує ділення клітин, викликає загибель мікроорганізмів
Вундехіл (софора японська, лапчатка, деревій, прополіс, віск та ін.)	Стафілококи (<i>aureus</i> , <i>epidermidis</i>)	Галогенові форми трави деревію та прополіс (ефірні масла, фітонциди) знижують ріст і розвиток мікроорганізмів

Слід зазначити, що виражену мікробцидну дію до синьогнійної палички проявила мазь з амікацином (зона затримки росту — 40,4 мм²), що в 1,2-1,4 рази перевищує дію мазей левоміколь, левосин, офлокаїн, нітацид (зона затримки росту — 30,2-35,1 мм²) та в 2,9 рази — содерм А (зона затримки росту — 14,0 мм²). У мазі вундехіл антисиньогнійної активності не виявлено. По відношенню до грибів роду *Candida* виражену мікробцидну дію проявили нітацид та мазь з амікацином (зона затримки росту — 24,6 і 26,6 мм², відповідно), що в 1,6 рази перевищує дію мазі офлокаїн (зона затримки росту — 15,0 мм²). У мазей содерм А, левоміколь, левосин, вундехіл антикандидозної активності не виявлено.

Аналіз даних літератури показав, що спектр мікробцидної активності обумовлений діючими ре-

човинами, які входять до їх складу (табл. 3). До складу мазі з амікацином входить аміноглікозид амікацин та антисептик бензалконію хлорид; содерм А — кластерне срібло; левосин — антибіотик левоміцетин та сульфаніламід сульфадиметоксин; нітацид — противірусний антибіотик нітазол та сульфаніламід стрептоцид; офлокаїн — фторхінолон офлоксацин; вундехіл — деревій та прополіс.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що препарати, які порівнювали, володіють мікробцидною дією. За вираженістю мікробцидної дії препарати можна розмістити таким чином:

1) за антистафілоковою активністю: офлокаїн = левоміколь = нітацид ≥ мазь з амікацином = левосин ≥ вундехіл;

2) за антиешерихіозною активністю: левосин = мазь з аміка-

цином = левоміколь ≥ офлокаїн ≥ нітацид ≥ содерм А;

3) за антисиньогнійною активністю: мазь з амікацином ≥ нітацид = левосин = офлокаїн = левоміколь ≥ содерм А;

4) за антикандидозною активністю: мазь з амікацином = нітацид ≥ офлокаїн.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що досліджувані мазі володіють направленим спектром вибіркової мікробної дії.

2. Специфічна спрямованість антимікробної активності виявлена у мазей содерм А (переважно до Г- піогенних мікроорганізмів) і вундехіл (переважно до Г+ піогенних мікроорганізмів), що визначає перспективність їх використання при мономікробному характері перебігу гнійної інфекції.

3. У препаратів: мазі з амікацином, нітациду, офлокаїну, ле-

восину і левоміколю спрямованість мікробіцидної дії спостерігалася по відношенню до Г+ і Г-

мікрофлори. Мазь з амікацином, нітацид і офлокаїн проявили фунгіцидну дію (на гриби роду *Sap-*

didia), що робить їх препаратами вибору для лікування змішаних інфекцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блатун Л.А., Крутиков М.Г., Гришина И.А. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2002. — Т. 45, №2. — С. 22-27.
2. Бондарь М.В., Богданова С.С., Лисянский М.С. // *Сучасні інфекції*. — 2002. — №4. — С. 106-115.
3. Глянц С. *Медико-биологическая статистика / Пер. с англ.* — М.: Практика, 1998. — 459 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.
5. Кучма І.Ю., Порт О.В. // *Інфекційні хвороби*. — 2003. — №3. — С. 42-44.
6. *Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция)*. — К., 2002. — 39 с.
7. *Challenges to epidemiology in changing Europe: The newsletter of the International Center for Studies and Research in Biomedicine // Eur. Epimarker*. — 2001. — Vol. 3, №4. — P. 1-7.
8. Chandrasekar P.H., Arnow P.M. // *Ann. of Pharmacotherapy*. — 2000. — Vol. 34, №12. — P. 989-995.
9. Del Favero A., Menichetti F., Martino P. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, №11. — P. 1295-1301.
10. Feld R., De Pauw B., Berman S. et al. // *J. of Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, №4. — P. 3690-3698.
11. Khan M.R., Kihara M., Omoloso A.D. // *Fitoterapia*. — 2000. — Vol. 71, №11. — P. 72-74.
12. Sung L., Dupuis L.L., Bliss B. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95, №24. — P. 1869-1877.
13. *The United States Pharmacopeia. The National Formulary (Pharmaceutical Dosage Form)*. — USP. — 23. — NF. 18. — 1995. — P. 1949-1999.
14. Wang F.D., Liu C.Y., Hsu H.C. et al. // *Chemotherapy*. — 1999. — Vol. 45, №17. — P. 370-379.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 03.07.2007 р.