

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чушовим

УДК 615.012:615.454.2:57.083.1

## МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПЕСАРІЇВ “КЛІМЕДЕКС”

Ю.В.Левачкова

Національний фармацевтичний університет

Наведені дані мікробіологічного дослідження песаріїв “Клімедекс” на основі кліндаміцину, метронідазолу, дексаметазону та субстанції природного походження (обліпихової олії) та показано перспективність розробки комбінованого засобу для застосування в гінекології. Експериментальним шляхом визначено синергізм між діючими речовинами, що дозволило підвищити антимікробну дію препарату у порівнянні з прототипом.

Частота захворювань пацієнтів, які страждають на генітальну інфекцію або мають порушення у репродуктивній системі, обумовлені запальними захворюваннями органів малого тазу, неухильно зростає. При цьому відмічається змішаність інфекційних уражень статевих шляхів, хронічний перебіг захворювань, збільшення частоти появи резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів, недостатня ефективність терапії.

Перевагами локальної терапії генітальних інфекцій є: мінімальний ризик побічних реакцій, простота і зручність застосування, відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату), можливість застосування у хворих з екстрагенітальною патологією, особливо, коли йде мова про локалізовані форми інфекційного процесу, а саме: гострі вульвіти, вагініти і цервіцити або загострення хронічних процесів піхви і шийки матки [2, 9].

Лікування сечостатевого трихомоніазу є одним з актуальних і серйозних завдань, які стоять перед лікарями всіх країн світу, що обумовлено високим рівнем захворюваності на цю інфекцію, відсутністю гарантованого етіологічного лікування трихомоніазу і значною питомою вагою післятрихомонадних ускладнень.

Для лікування трихомоніазу використовується безліч протистотичних засобів, таких як метронідазол, трихопол, тинідазол, тиберал, наксоджин тощо. Місцеве лікування трихомоніазу призначають за наявності протипоказань до застосування метронідазолу, а також хворим з торпідним рецидивуючим перебігом захворювання. Для місцевого лікування при кольпітах застосовують препарати “Кліон-Д”, “Тержинан”, “Макмірор” та ін. [4, 7].

Недивлячись на величезну кількість і широке розповсюдження нітроїмідазольних препаратів, метронідазол є одним з найбільш ефективних препаратів загальної дії і фактично основним при лікуванні трихомонадної інфекції. Метронідазол діє не тільки на простіші організми, але і на анаеробну флору [3].

Додатково в якості діючої речовини було обрано дексаметазон, який є синтетичним фторованим глюкокортикостероїдом з вираженою протизапальною, протиалергічною та імуносупресивною дією, проте сам засіб не проявляє антимікробної дії.

Крім того, нами був введений до складу розроблених песаріїв кліндаміцин — напівсинтетичний антибіотик групи лінкозамідів (цю групу ще називають “групою лінкоміцину”). Він володіє достатньо вузьким спектром антимікробної активності. Активний по відношенню до грампозитивних коків (переважно в якості препарату другого ряду, тобто, якщо інші антибіотики не можуть з якоїсь причини застосовуватись) і неспороутворюючої анаеробної мікрофлори. Кліндаміцин призупиняє внутрішньоклітинний біосинтез білка бактерій, спричиняючи таким чином бактеріостатичну дію. У високих концентраціях по відношенню до високочутливих мікроорганізмів він може виявляти бактерицидний ефект [5, 8].

Введення до складу розробленого препарату обліпихової олії, яка має виражені репаративні та протизапальні властивості, дозволяє зменшити вміст компонентів з негативною побічною дією (метронідазол, кліндаміцин, дексаметазон) у порівнянні з відповідними однокомпонентними засобами при збереженні високого рівня фармакологічної активності заявленого засобу і зниженні його токсичності [6, 10].

Отже, створення комбінованих лікарських препаратів, які поєднують ефективність синтетичних засобів з безпечністю рослинних засобів, дозволяючи знизити кількість препарату та шкідливу побічну дію компонентів синтетичного походження, є перспективним.

Згідно з аналізом номенклатури комбінованих лікарських засобів для лікування інфекційно-за-

Таблиця 1  
Склад дослідних зразків

Склад	Дослідний зразок, песарії "Клімедекс"	Песарії "Мілагін"
Кліндаміцин	0,100	0,100
Метронідазол	0,150	—
Дексаметазон	0,025	—
Обліпіхова олія	0,200	—
Ліпофільна основа	до 3,2	до 2,0

пальних гінекологічних захворювань препарат порівняння, близький за складом та лікарською формою, відсутній. Отже, прототипом для дослідження антибактеріальної дії зразка песаріїв під умовною назвою "Клімедекс" були обрані вагінальні супозиторії "Мілагін", які містять 0,100 г кліндаміцину.

Недоліки супозиторіїв "Мілагін" обумовлені однокомпонентністю засобу, що звужує спектр його фармакологічної дії. Засіб також не має вираженої протизапальної дії.

Метою даної роботи стало мікробіологічне обґрунтування складу песаріїв, які поєднують ефективність синтетичних засобів і безпечність рослинних засобів, дозволяючи знизити кількість пре-

Таблиця 2  
Антимікробна активність досліджуваних засобів

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту препаратів, мм $M \pm m$ , $p \leq 0,05$	
	песарії "Клімедекс"	песарії "Мілагін"
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	30,32±0,91	15,14±0,37
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	30,33±0	91
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	12,00±0,36	x
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	16,18±0,37	14,14±0,42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	15,15±0,35	12,12±0,36
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	x	x
<i>Streptococcus pyogenes</i> 2432	22,23±0,67	13,14±0,34
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	15,14±0,42	12,11±0,29
<i>Peptococcus niger</i> 1	23,25±0,63	16,17±0,42
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 20	24,22±0,73	15,14±0,40
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 13/83	16,17±0,43	14,15±0,38

Примітка: x — відсутність антимікробної активності.

парату та шкідливу побічну дію компонентів синтетичного походження.

#### Матеріали та методи

Для проведення мікробіологічних досліджень нами було розроблено зразок препарату у вигляді песаріїв, що містять 0,100 г кліндаміцину, 0,150 г метронідазолу, 0,025 г дексаметазону та 0,200 г олії обліпіхової (табл. 1). Досліджуваний зразок був приготований на тій же самій основі, що і препарат порівняння (контроль) — вагінальні супозиторії "Мілагін", які містять 0,100 г кліндаміцину.

Мікробіологічні дослідження проводились на базі інституту мікробіології ім. І.І.Мечнікова під керівництвом канд. біол. наук Т.П.Осолодченко.

У відповідності до рекомендацій ВООЗ з оцінки антимікробної активності препаратів використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653. З анаеробних мікроорганізмів використовували *Peptococcus niger* 1, *Peptostreptococcus anaerobius* 20, *Bacteroides fragilis* ATCC 13/83, *Prevotella melaninogenica* 97. Мікробна навантаження складала  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища і визначалась за стандартом каламутності за Мак-Фарлендом.

Дифузію препарату в агар проводили за методом "колодязів". Визначення антимікробної активності препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого у чашки Петрі. У нижньому шарі використовували "голодні", незасіяні середовища (агар-агар, вода тощо).

Статистичну обробку результатів проводили згідно з вимогами ДФУ 1.1, ст. 5.3 [1].

Результати вивчення антимікробної активності заявленого засобу та препарату порівняння "Мілагін" наведені у табл. 2.

#### Результати та їх обговорення

Результати вивчення антибактеріальної активності препаратів наведені у табл. 2, з якої видно, що по відношенню до штамів *S. aureus* антимікробна активність досліджуваного зразка складає (30,32±0,91 мм, 30,33±0,91 мм) і перевищує препарат порівняння (15,14±0,37 мм) у 2 рази.

Дані табл. 2 також свідчать, що по відношенню до штамів *Proteus vulgaris* антимікробна активність відсутня у досліджуваного зразка, включаючи препарат порівняння. По відношенню до штаму *E.coli* досліджувані песарії виявляють слабку антимікробну дію (12±0,36 мм), в той час як у препарату порівняння вона взагалі відсутня. Відносно штамів *Pseudomonas aeruginosa* песарії "Клімедекс" виявляють помірну антимікробну дію (16,18±0,37 мм та 15,15±0,35 мм) порівняно з песаріями "Мілагін", що проявляють слабкий антимікробний ефект (14,14±0,42 мм та 12, ±0,36 мм).

Показники антимікробної дії заявленого засобу по відношенню до ряду анаеробних мікроорганізмів (*Peptococcus niger* 1 (23,25±0,63 мм), *Per-*

tostreptococcus anaerobius 20 (24,22±0,73 мм), Bacteroides fragilis (16,17±0,43 мм) перевищують дію препарату порівняння (Peptococcus niger 1 (16,17±0,42 мм), Peptostreptococcus anaerobius 20 (15,14±0,40 мм), Bacteroides fragilis (14,15±0,38 мм)) у 1,5-2 рази. Тобто, сукупність діючих речовин заявленого засобу підвищує антимікробну активність діючого компонента кліндаміцину до наведених мікроорганізмів у 2 рази.

Заявлений засіб також має більш виражену протигрибкову дію (15,14±0,42 мм), ніж препарат порівняння "Мілагін" (12,11±0,29 мм).

Таким чином, доведено перспективність застосування антибактеріальних та антипротозойних

речовин у поєднанні з субстанцією природного походження з метою зменшення побічної дії в створенні комбінованих пессаріїв.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено мікробіологічні дослідження з метою обґрунтування складу пессаріїв "Клімедекс" для застосування в гінекології.

2. Експериментальним шляхом визначено синергізм між діючими речовинами, кліндаміцином (0,100 г), метронідазолом (0,150 г), дексаметазоном (0,025 г) та олією обліпиховою (0,200 г), що дозволило підвищити антимікробну дію препарату в 2 рази у порівнянні з препаратом порівняння, який вже застосовується у медичній практиці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2004. — 520 с.
2. Кира Е.Ф. // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999. — №3 (3). — С. 68-70.
3. Кисина В.И. // Инфекции, передающиеся половым путем. — 2001. — №6. — С. 14-17.
4. Самохин В.Л. // Инфекции, передающиеся половым путем. — 2002. — №5. — С. 15-18.
5. Сольський С.Я., Ворона Г.Ч. Деякі аспекти лікування трихомоніазу в сучасних умовах / Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2003. — С. 281-283.
6. Francis J. Bowden, Geoffrey P. Garnett // Sex. Transm. Infect. — 2000. — Vol. 76. — P. 248-256.
7. Inceboz T., Inceboz U., Ozturk S. // J. Chemother. — 2004. — Vol. 16. — P. 459-462.
8. Sahoo B., Brandari H., Sharma M. // Ind. J. Med. Res. — 2000. — Vol. 1, Suppl. 12. — P. 9-14.
9. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. — 2002. — Vol. 51, №4. — P. 1-78.
10. Wilson J. // Sex. Transm. Infect. — 2004. — Vol. 80. — P. 8-11.

УДК 615.012:615.454.2:57.083.1

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПЕССАРИЕВ "КЛИМЕДЕКС"

Ю.В.Левачкова

Приведены данные микробиологического исследования пессариев "Климедекс" на основе кліндаміцину, метронідазола, дексаметазона и субстанции природного происхождения (обліпихового масла) и показано перспективность разработки комбинированного средства для применения в гинекологии. Экспериментальным путем определен синергизм между действующими веществами, что позволило повысить антимікробное действие препарата по сравнению с прототипом.

UDC 615.012:615.454.2:57.083.1

THE MICROBIOLOGICAL GROUNDING OF THE COMPOSITION OF "CLIMEDEX" PESSARIES

Yu.V.Levachkova

The data of microbiological investigation of "Climedex" pessaries on the basis of clindamycin, metronidazole, dexamethazone and the substance of the natural origin (Hippophae oil) are presented and the perspective of creating a combined medicine for application in gynaecology has been shown. The synergism between active substances has been determined experimentally, and it allowed to increase the antimicrobial action of the medicine in comparison with a reference medicine.