

## ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ “ГЕКСАФЕНОКСИД” НА ОСНОВІ ФЕНОЛВМІСНИХ АНТИСЕПТИКІВ

*І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, О.А.Шакун*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: антисептики; локалізована інфекція; опікова хвороба*

*Проведене дослідження хіміотерапевтичної активності комплексної антисептичної мазі “Гексафеноксид” на моделях локалізованої гнійної інфекції та опікової хвороби. За результатами експериментів встановлено, що запропонована мазь виявляє задовільні лікувально-профілактичні властивості у відношенні гнійно-запальних, гнійно-некротичних та опікових захворювань шкіри. Мазь “Гексафеноксид” сприяла ефективному скороченню термінів загоєння гнійно-запальних та опікових ран на 4-5 діб. Отримані результати дозволяють прогнозувати перспективність подальших поглиблених досліджень з обґрунтуванням перспективності використання мазі “Гексафеноксид” для лікування гнійно-запальних захворювань та опікових ран.*

Ще за часів П.Ерліха прогнотовану клінічну ефективність антиінфекційних засобів визначають показники “хіміотерапевтичного індексу”, які у числовому визначенні характеризують співвідношення між максимально нешкідливою і мінімально достатньою дозами лікарського засобу. У відповідності з цим рекомендовану Національним центром фармакологічних досліджень МОЗ України регламентовану структуру доклінічних випробувань сукупно визначають експериментально доведені висновки щодо притаманних препарату біофармацевтичних, фармакологічних і лікувально-профілактичних властивостей.

Поширене, часом не виправдане, застосування антибіотиків у лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань привело з часом до формування у збудників моно-, полі- та мультирезистентності до лікарських препаратів [5, 14, 17, 16]. Одним з напрямків у вирішенні проблеми антибіотикорезистентності визнано впровадження в клінічну ме-

дицину нових поколінь антимікробних засобів, що за своїми специфічними ознаками мають принципові відмінності від традиційних антибіотиків щодо антисептичних механізмів дії на мікробну клітину [1, 2, 12].

Серед таких препаратів як маркерів привертають увагу гексаметилентетрамін та фенілсаліцилат, антисептичні властивості яких пов'язані з утворенням формальдегіду відповідно у кислому або лужному середовищі [6, 13]. З мікробіологічної точки зору така особливість вигідно виділяє ці препарати з номенклатури існуючих антисептичних засобів. Теоретично можна припустити, що у відношенні фізіологічних властивостей відповідних мікроорганізмів гексаметилентетрамін і фенілсаліцилат виступають як антимікробні препарати з депонованими антисептичними характеристиками, які реалізуються з врахуванням полярно значущих розбіжностей у показниках рН середовища.

Відомо, що ріст і розмноження збудників бактеріального походження супроводжуються пропор-

ційним закисленням оточуючого середовища завдяки виділенню відповідних екзоферментів і розщепленню поживного субстрату до метаболітів з відповідними рН-характеристиками. У зв'язку з цим припустимо, що дозований до показників мікробного закислення поживного середовища гексаметилентетрамін повинен пропорційно відокремлювати адекватну частку формальдегіду, за антисептичним потенціалом достатню для знешкодження відповідної кількості мікробної маси.

Одночасно з точки зору клінічної фармакології необхідно враховувати, що в патогенезі запалення закономірно спостерігаються зміни у кислотно-лужному балансі вмісту осередків запалення, в тому числі в умовах альтерації — у лужний бік. Природно, що при сукупності таких фармацевтичних та клінічних показників гексаметилентетрамін, орієнтований в реалізації антимікробного потенціалу на наявність та ступінь мікробної контамінації, виявляється нездатним до продукції формальдегіду на протилежність фенілсаліцилату, антимікробна активність якого виявляється саме у лужному середовищі.

Таблиця

**Лікувально-профілактичні властивості мазі “Гексафеноксид” при локалізованій гнійній інфекції, відтвореній у білих мишей підшкірним зараженням**

Збудник	Група мишей	Кількість у групі	Загибло	Вижило	Відсутність ураження	Абсцес без некрозу	Абсцес з некрозом	Термін репарації (діб)
S. aureus	лікована	10	0	10	3	5	2	3-4
	контрольна	10	2	8	0	2	6	9-11
Ps. aeruginosa	лікована	10	0	10	2	5	3	4-5
	контрольна	10	3	7	0	2	5	12-14
S. aureus + Ps. aeruginosa	лікована	10	2	8	0	5	3	10-12
	контрольна	10	0	4	0	0	4	16-18

За побутовою і професійною поширеністю, обтяженістю клініко-патогенетичного перебігу значущим показником летальності опіків, особливо III-IV ступенів, належить питома вага у визначенні загальної номенклатури клінічної травматології.

Однак у перебігу первинного асептичного етіопатогенезу опіки зазвичай інфекційно ускладнюються за рахунок активації резидентної аеробної та анаеробної мікрофлори або/та екзогенного інфікування [7-11]. У результаті виникає опікова хвороба. У зв'язку з цим клінічно визнану стратегію хіміотерапії опіків паритетно визначають препарати патогенетичного, симптоматичного та антиінфекційного призначення.

Метою дослідження було мікробіологічне обґрунтування доцільності комплексного використання “проліків” гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату за антисептичними ознаками для лікування гнійно-запальних та опікових хвороб.

### Матеріали та методи

Дослідження лікувальної дії мазі “Гексафеноксид” проведено з дозволу комісії з біоетики НФаУ в умовах *in vivo* на моделі гнійної рани, яку викликали сумішшю високовірulentних референс-штамів грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів, а саме — золотистим стафілококом та синьогнійною паличкою у дозах, що на скринінговому рівні при підшкірному або внутрішньом'язовому зараженні закономірно обумовлюють розвиток осередку на-

гноєння через 24-48 годин після зараження. За об'ємом доза інфекту, використана для підшкірного зараження, становила 0,3-0,5 мл змивів добових агарових культур. Перед інфікуванням мікробну суспензію стандартизували за оптичним стандартом мутності на 10 ОД, виходячи з навантаження 1 млрд мікробних клітин на 1 мл як для стафілокока, так і для палички синьо-зеленого гною.

У дослідях використані білі миші середньою масою 14-16 г. Лікувально-профілактичні властивості мазі “Гексафеноксид” досліджені у погрупному використанні на кожен інфекційну модель 20 білих мишей, відповідно поділених по 10 тварин на дослідну і контрольну підгрупи. Досліджувану мазь наносили на уражену ділянку щодня один-два рази на добу [3, 15].

Опікову травму у щурів відтворювали за нормативами біоетики з використанням тіопенталового наркозу. Асептичну термічну травму індукували завдяки застосуванню “опікової п'яти” [4]. Опіки відтворювали на депільованих осередках зовнішньочеревної поверхні шкіри тварин. У роботі використано 30 щурів середньою масою 180-200 г, рівноцінно поділених на контрольну (неліковану) і дослідну (ліковану) групи.

### Результати та їх обговорення

На моделі локалізованої стафілококової інфекції встановлено, що в умовах відсутності лікування у білих мишей контрольної

підгрупи ефект підшкірного зараження супроводжувався 100 % виникненням локалізованих осередків гнійно-некротичного ураження. При цьому підтверджена злоякісність перебігу осередку гнійно-некротичного ураження. Так, у 20% тварин простежено септикопемічне ускладнення локалізованої інфекції з летальним перебігом, у 60% — формування абсцесів з некрозом та у 20% — абсцесів без некротичної еволюції. Терміни спонтанного зворотного розвитку осередків ураження у тварин контрольної групи з формуванням рубця становили 9-11 діб.

У дослідній групі тварин з модельованою стафілококовою інфекцією лікування здійснено шляхом одноразового щодобового нанесення мазі “Гексафеноксид” на відповідні осередки депільованої шкіри. У порівнянні з нелікованим контролем доведено, що по-схемне застосування досліджуваної антисептичної мазі забезпечує значущий лікувально-профілактичний ефект. У підтвердження зазначеному слід наголосити на відсутності у лікованих тварин септикопемічних ускладнень з летальним перебігом, у 30% — прояви розвитку осередків запалення та у 50% — попередження некротичної еволюції з боку сформованих абсцесів з безрубцевим видужанням через 3-4 доби після здійсненого зараження (табл.).

За змістом аналогічні результати отримані при моделюванні локалізованої синьогнійної інфекції у білих мишей. У нелікованих тварин контрольної підгрупи під-

шкірне зараження знайшло клініко-морфологічне відображення у 100%-му виникненні первинних осередків запалення з подальшою переважною некротичною еволюцією (50%), 30% загинув тварин від септикопіємічних ускладнень і спонтанною рубцевою репарацією у термін 12-14 діб після підшкірного зараження.

Одночасно профілактична здатність досліджуваної мазі підтверджена недопущенням у 20% лікованих тварин післяінфекційного виникнення осередків запалення, а лікувальна — обмеженням некротичної еволюції з боку сформованих абсцесів у 50% тварин та безрубцевим видужанням у термін 4-5 діб після здійсненого підшкірного зараження (табл.).

При моделюванні локалізованої гнійної інфекції у білих мишей з застосуванням для підшкірного зараження піогенноздатних доз змішаної культури золотистого стафілокока і синьогнійної палички отримані наступні результати. Перш за все слід зазначити, що у порівнянні з моноінфекціями застосування для відтворення локалізованої гнійної інфекції змішаної культури з представників грам-позитивних і грамнегативних піогенних тест-мікробів забезпечувало обтяжений перебіг захворювання як у контрольній, так і у опікуваної групи тварин.

У контролі простежена 60% загибель тварин від септикопіємічних ускладнень, закономірне некротичне ускладнення абсцесів, що утворилися у чотирьох живих білих мишей, що залишилися, та їх рубцеве загоєння у термін 16-18 діб.

Лікувально-профілактична здатність досліджуваної мазі у зазначених умовах підшкірного зараження обмежилась лише 20% тварин, які загинули від септикопіємічних ускладнень, обмеженням некротичної еволюції сформованих абсцесів у 50% тварин і загоєнням відтвореної локалізованої інфекції у термін 10-12 діб після зараження (табл.).

Таким чином, за результатами проведених досліджень доведено, що на рівні доклінічного моделю-

вання локалізованої гнійної інфекції розроблена антисептична мазь "Гексафеноксид" виявляє задовільні лікувально-профілактичні властивості. При аналізі отриманих результатів доцільно враховувати, що для експериментального моделювання локалізованої гнійної інфекції використані значно вищі дози збудників, які етіологічно обумовлюють у клініці відтворення гнійно-запальних захворювань шкіри.

При відтворенні опікової хвороби у тварин з контрольної групи встановлено, що внаслідок здійснення асептичної опікової травми у щурів у контактній зоні формувався локалізований опік з показниками II-III ступеня відповідного ураження шкіри. Його клінічний перебіг характеризувало слідове виникнення інтенсивної гіперемії з набряком підлеглого осередку підшкірної клітковини з формуванням міхура, що вміщує серозний ексудат. Після руйнації стінки міхура, що відбувалось у термін 24-27 годин, відкривалась ерозія підшкірної клітковини, у перифокальній зоні якої простежувався обмежений за розмірами набряк.

Надалі, у період 2-3 доби відтворення осередків опіку у щурів контрольної і дослідної груп осередки ураження відповідно інфікували зрощувальним методом за всіма добових агарових культур золотистого стафілокока, синьогнійної палички та їх змішаним паритетним складом у піогенно значущому навантаженні мікробними тілами.

Узагальнюючим клінічним спостереженням за розвитком опікової хвороби у контрольній групі травмованих щурів встановлено наступне. Внаслідок відповідно здійсненого інфікування у обтяженні клініко-патогенетичного перебігу асептичної опікової травми простежений прогресуючий ефект піогенуотворення. У його розвитку зареєстровано закономірне обтяження асептичної рани інфекційним ураженням, що принципово не залежало від збудника, використаного для експериментального моделювання локалізованої опікової хвороби. Встанов-

лено, що внаслідок здійсненого інфікування в осередку первинної асептичної травми закономірно спостерігалось виникнення і прогресуюче накопичення гнійного вмісту, що не відокремлювався або частково, уповільнено відокремлювався з зони травматичного ураження. При цьому у первинній травматичній рані на осередках очищення від гнійного вмісту простежувалась відсутність або мінімізовані прояви показників розвитку мікрогранулятив репарації, зміна первинного рожево-червоного кольору ерозивної поверхні осередку опікової травми на блідо-сірий, прогресуючий розвиток у перифокальній зоні набряку у підшкірній клітковині з еволюцією у гнійно-некротичне ураження з формуванням абсцесів вторинного походження. Одночасно у притаманному клініко-патогенетичному перебігу локалізованої опікової хвороби простежені випадки системних ускладнень у вигляді розвитку септикопіємії з закономірним летальним виходом.

У дослідній групі щурів лікування антисептичною маззю "Гексафеноксид" здійснено шляхом двократного щодобового змазування осередку інфікованої опікової травми, починаючи з другої доби після зараження.

За результатами проведеного посхемного лікування встановлено, що внаслідок уже початкового 4-кратного застосування мазі протягом 2 діб закономірно простежувався терапевтичний ефект, реєстрований за клінічними і мікробіологічними ознаками. На клінічному рівні останнє підтверджено ефективним очищенням опікової поверхні від гнійно-некротичного вмісту, розвитком множинних острівків мікрогранулятив репарації, набуттям осередком ерозії рожево-червоного кольору, формуванням у перифокальній зоні осередку ураження демаркаційного грануляційного валу. Одночасно при мікробіологічному дослідженні невиразного за кількісним вмістом серозного ексудату доведено відновлення асептичного стану поверхні опі-

кової рани. Отже, проведене місцеве лікування забезпечило перехід опікової хвороби у асептичну опікову травму. Слід зазначити, що простежені деконтамінаційні ефекти не залежали від використаного збудника і на рівні досягнення стерилізації рани стосувались як стафілокока, синьогнійної палички, так і їх змішаної культури.

В умовах подальшого посхемного застосування досліджуваної мазі зворотні репаративні процеси у рані завершувались загоєнням опіку на тлі прогресуючого виповнення осередку ураження сполучною тканиною з формуванням рубця у термін 4-5 діб від початку лікування.

Таким чином, на основі порівняльного співставлення показників перебігу локалізованої опікової хвороби в групах контрольних і дослідних тварин правомірно стверджувати, що антисептична мазь "Гексафеноксид" має виражені хіміотерапевтичні властивості лікувально-профілактичного змісту. На користь цього висновку свідчила відсутність у групах лікованих тварин локалізованих і генералізованих септикопіємічних ускладнень, попередження летального перебігу, ефективне рубцювання рани у термін 4-5-добового лікування.

#### ВИСНОВКИ

1. За антисептичними властивостями мазь "Гексафеноксид" від-

носиться до препаратів з депонованою мікробіцидною дією, рівень якої залежить від показників рН середовища.

2. Антисептична мазь "Гексафеноксид" чинить виражений антимікробний ефект при лікуванні експериментальної локалізованої інфекції.

3. Запропонована мазь виявляє виражену хіміотерапевтичну активність при лікуванні опікової хвороби.

4. На основі отриманих даних правомірно дійти висновку про те, що розроблена антисептична мазь "Гексафеноксид" є перспективною для широкого використання при лікуванні гнійно-запальних та опікових ран.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Афиногенов Г.Е. //Вісник Вінницького державного університету. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 267-268.
2. Красильников А.А., Гудкова Е.И., Рябцева Н.Л. //Вісник Вінницького державного університету. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 315-316.
3. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. — М., 1989. — 46 с.
4. Минухин В.В., Шамрай В.Г., Шубина-Вакулик Т.Н. и др. //МРЖ. — 1985. — Разд. 4, №12. — Публ. 3621. — С. 66.
5. Навашин С.М., Сазыкин Ю.О. //Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — №6. — С. 3-6.
6. Палій Г.К. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій. — К.: Здоров'я, 1997. — 193 с.
7. Седак В.В. //Вісник Вінницького державного університету. — 2000. — Т. 4, №2. — С. 363-366.
8. Трутняк І.Р. Інфекційні ускладнення ран. — Львів: Інтеллект плюс, 1999. — 124 с.
9. Adam D.J. //J. Hand. Surg. — 1996. — Vol. 21, №26. — P. 792-794.
10. Alteyr P. Wound Healing and Skin Physiology. — Berlin: Springer, 1995. — 717 p.
11. Anstey A.V. //J. Am. Acad. Dermatol. — 1997. — Vol. 36, №5. — P. 802.
12. Callen J.P. //Lancet. — 1998. — Vol. 21, №5. — P. 581-585.
13. Danielsen L. //Wound care. — 1997. — Vol. 6, №7. — P. 308-309.
14. Ferrara A. //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 17, №7. — P. 535-537.
15. Manual of clinical microbiology / Ed. Patrick R.Murray. — Washington: ASM Press, 1998. — 1480 p.
16. Naumowski L., Quinn J.P., Miyashiro D. et al. //Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol. 36. — P. 1919-1996.
17. Shanson D.C. Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and laboratory problems resulting from outbreaks. In: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Intern. Clinic. Pract. Ser. — 1993. — P. 17-20.

Адреса для листування: 61057, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-66.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 11.06.2007 р.