УДК 615.28'451.3:657.52-002.3

ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНУ ФОСФАТУ У ІНСТИЛЯЦІЙНИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБАХ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

©В. В. Гладишев, А. В. Курінний, О. І. Скаковська, Н. Л. Количева

Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ: У результаті проведеного вивчення антимікробної активності модельних систем інстиляційних лініментів-гелів для фармакотерапії гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки й шиї з полігексаметиленгуанідину фосфатом установлено, що його концентрація в лікарській формі статистично значуще впливає на ефективність композицій. Виявлено, що 3 % концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лініментах-гелях забезпечує оптимальний рівень антимікробної активності цієї лікарської форми для інстилляцій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: полігексаметиленгуанідину фосфат, гель-лінімент, антимікробна активність.

Вступ. Гнійно-запальні захворювання (ГВЗ) щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) і шиї не втратили своєї науково-практичної значимості й залишаються однією із провідних проблем щелепно-лицевої хірургії. Це пояснюється досить високою (до 50 %) частотою ГВЗ у структурі хірургічної стоматологічної захворюваності, що не має тенденції до зниження, незважаючи на розробку нових методів боротьби із гнійною інфекцією, збільшенням тяжкості перебігу й поширеності запального процесу, змінами в їхньому клінічному прояві й зростанням числа життєво небезпечних ускладнень, що призводять в особливо складних випадках до летального результату [1, 2].

Багато питань етіології й патогенезу, профілактики й лікування ГВЗ ЩЛД дотепер залишаються недостатньо вирішеними, що пояснює постійний інтерес і увагу до них. В останні роки відзначено, що широке й часом нераціональне застосування антибіотиків при лікуванні гострих ГВЗ ЩЛД призвело до зміни якісного складу мікрофлори [3, 4].

Що стосується питань, пов'язаних з лікуванням гострих ГВЗ ЩЛД, то в сучасних умовах «фармакологічної перенасиченості» організму, зниження чутливості мікрофлори до антибіотиків, пригнічення імунного захисту екологічними факторами, алергізації організму відзначається низька ефективність загальноприйнятих методів фармакотерапії даних патологій. Виходячи з результатів численних досліджень вітчизняних і закордонних авторів, майже в 30 % випадків антибактеріальна терапія гнійно-запальних процесів ЩЛД є неефективною, що збільшує кількість і тяжкість ускладнень [5].

Місцева терапія гнійної рани відіграє важливу роль у комплексному лікуванні хворих із ГВЗ ЩЛД. Воно спрямоване на усунення агресії й запобігання поширенню гнійно-запального процесу, зниження вірулентності мікрофлори, більш швидке очищення гнійної рани, підвищення її репаративної регенерації, що проводиться залежно від фази ранового процесу [6].

Ефективним вирішенням проблеми місцевої терапії ГВЗ ЩЛД є використання м'яких лікарських форм із антисептиками широкого спектра дії, які використовуються на стадії дренування рани після хірургічної обробки гнійного вогнища з ретельним видаленням усіх девіталізованих тканин [7]. При локальному застосуванні шляхом інстиляційного введення антимікробних фармакотерапевтичних засобів досягається значне зниження активності й кількості патогенних мікроорганізмів, вдається значно мінімізувати, а іноді й усунути ризик побічних явищ від терапії. Завдяки ефективності прямої доставки діючих речовин до вогнища захворювання й зниженню рівня негативних побічних наслідків м'які лікарські форми є перспективними для розширення асортиментів існуючих і розробки нових фармакотерапевтичних засобів антимікробної дії [8, 9].

У ряді нових антисептичних засобів, які найбільш повно відповідають вимогам, що ставляться до препаратів для терапії й профілактики ГВЗ ЩЛД, одним з домінуючих є полімерні похідні гуанідину, зокрема, полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМГФ). Ця речовина, яка серійно випускається в Україні за оригінальною вітчизняною технологією, має високий рівень антибактеріальної, антимікотичної і противірусної активності й при цьому практично нешкідлива при місцевому застосуванні, не викликає негативних реакцій з боку організму людини [10, 11, 12].

Усе це переконливо свідчить про те, що проблема фармакотерапії гострих ГВЗ ЩЛД за допомогою м'яких лікарських засобів на основі ПГМГФ і нових сучасних технологій є актуальною для вітчизняної фармацевтичної й медичної науки.

Для застосування ПГМГФ безпосередньо в місці локалізації гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки зручним є його інстиля-

ційне введення за допомогою шприца з довгою канюлею по рукавичковому або перфорованому силіконовому дренажу. Для цих цілей доцільним представляється використання антимікробних фармакотерапевтичних засобів у формі гелю-лініменту. За рахунок його в'язких властивостей удається забезпечити пролонгування антимікробного ефекту лікарських речовин, порівняно з використанням їх у формі медичних розчинів.

Також використання саме низьков'язкісної гелевої форми в цьому випадку видається найдоцільнішим через оптимальні токсикологічні властивості гелів і тривалого досить успішного використання їх у практичній медицині для підшкірного й навіть імплантаційного введення [13, 14].

Першою стадією досліджень зі створення м'яких лікарських форм антимікробної дії є вивчення впливу концентрації біологічно активних речовин на їхню антибактеріальну й протигрибкову активність [15, 16].

Метою даної роботи є наукове обґрунтування концентрації ПГМГФ у гелях-лініментах для фармакотерапії гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПГМГФ у гелях-лініментах проводили з використанням модельної лікарської форми на основі 3 % розчину полівінілпіролідону. Відповідно до літературних даних про ефективні дозування ПГМГФ у м'яких лікарських формах, вивчали гелі-лініменти з концентраціями діючої речовини 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 % і 3 % [17, 18, 19]. Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПГМГФ в гелях-лініментах для інстиляцій проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [20]. У якості параметра оптимізації обрали антимікробну активність виготовлених експериментальних лікарських форм ПГМГФ, яку вивчали методом дифузії в агар [31, 53] відносно штамів грампозитивних (Staphylococcus aureus 209 p), грамнегативних (Escherichia coli ATCC 25922) бактерій і грибів (Candida albicans ATCC 10321), оскільки у вогнищах ГВЗ ЩЛД часто є в наявності мікст-інфікування [21, 22].

Результати й обговорення. Матриці планування й результати визначення антимікробної активності виготовлених експериментальних лікарських форм, що містять різні концентрації ПГМГФ, наведені в таблицях 1–3.

У таблицях 4–6 представлений дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 1. Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні Staphylococcus aureus 209p

№ п/п	Концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лінімент-розчинах, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	2	3	4	5	6	7
1	0,1	15	16	16	47	15,67
2	0,5	24	24	25	73	24,33
1	2	3	4	5	6	7
3	1	35	36	36	107	35,67
4	2	36	37	37	110	36,67
5	3	37	38	38	113	37,67
6	5	38	39	39	116	38,67
Сума					566	

Таблиця 2. Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні Escherichia coli ATCC 25922

№ п/п	Концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лінімент-розчинах, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,1	14	14	14	42	14
2	0,5	24	25	25	74	24,67
3	1	28	29	29	86	28,67
4	2	30	31	31	92	30,67
5	3	32	32	32	96	32
6	5	32	32	33	97	32,33
Сума					487	

Таблиця 3. Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні Candida albicans ATCC 10321

№ п/п	Концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лінімент-розчинах, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,1	18	18	19	55	18,33
2	0,5	27	28	28	83	27,67
3	1	32	33	33	98	32,67
4	2	34	34	35	103	34,33
5	3	36	37	37	110	36,67
6	5	37	38	38	113	37,67
Сума					562	

Таблиця 4. Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні Staphylococcus aureus 209p

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{експ.}$	$F_{табл.}$
Вид основи-носія	5	1306,44	261,29	791,79	3,1
Помилка	12	4	0,33		
Загальна сума	17	1310,44			

Таблиця 5. Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні Escherichia coli ATCC 25922

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{експ.}$	$F_{табл.}$
Вид основи-носія	5	732,27	146,45	665,68	3,1
Помилка	12	2,67	0,22		
Загальна сума	17	734,94			

Таблиця 6. Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні Candida albicans ATCC 10321

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{експ.}$	$F_{табл.}$
Вид основи-носія	5	785,11	157,02	475,82	3,1
Помилка	12	4	0,33		
Загальна сума	17	789,11			

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату на антимікробну активність лініментів-гелів ($F_{експ.} > F_{табл.}$). Проведена перевірка відмінності середніх значень результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату за допомогою множинного рангового критерію Дункана [20].

При цьому встановлено, що за впливом концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату на антимікробну активність модельних лініментів-гелів їх можна розташувати в наступні ряди переваги:

у відношенні Staphylococcus aureus 209p
5 % (3 %) > 2 % (1 %) > 0,5 % > 0,1 %;

у відношенні Escherichia coli ATCC 25922:
5 % (3 %) > 2 % > 1 % > 0,5 % > 0,1 %;

у відношенні Candida albicans ATCC 10321
5 % (3 %) > 2 % > 1 % > 0,5 % > 0,1 %.

Виходячи з відсутності статистичних відмінностей між антимікробною активністю концентрацій ПГМГФ 5 % і 3 % у модельних лікарських формах зі статистично значимою відмінністю в ефективності інших вивчених концентрацій для наступного вивчення відібрана 2 % концентрація діючої речовини в лініментах-гелях для інстиляцій.

Висновки:

1. У результаті проведеного вивчення антимікробної активності модельних систем інстиляційних лініментів-гелів для фармакотерапії гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки й шиї з полігексаметиленгуанідину фосфатом установлено, що його концентрація в лікарській

формі статистично значуще впливає на ефективність композицій.

2. Виявлено, що 3 % концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лініментах-гелях забезпечує оптимальний рівень антимікробної активності цієї лікарської форми для інстиляцій.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається використання отриманих при виконанні даної роботи результатів для наукового обгрунтування складу і технології інстиляційного лікарського засобу з полігексаметиленгуанідину фосфатом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов, В. А. Козлов, Т. Г. Робустова [и др.] // Стоматология. – 1997. – № 2. – С. 15–20.

2. Шаргородский А. Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи / А. Г. Шаргородский. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 271 с.

3. Ушаков Р. В. Принципы применения антибиотиков в современной стоматологии / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев, В. И. Чувилкин // Стоматология для всех. – 1999. – № 1 – С. 24–27.

4. Царев В. Н. Разработка принципов комплексной иммунобактериологической диагностики и иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / В. Н. Царев. – М., 1993. – 46 с.

5. Тарасенко С. В. Клинико-микробиологическое обоснование профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой хирургии : автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / С. В. Тарасенко. – М., 2002. – 49 с.

6. Блатун Л. А. Флегмоны и абсцессы – современные возможности лечения / Л. А. Блатун // Лечащий врач. – 2002. – № 1–2. – С.11–19.

7. Агапов В. С. Современный подход к выбору способов комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / В. С. Агапов, В. В. Шулаков // Стоматология для всех. – 1999. — № 1. — С. 20–22.

8. Алешкин И. Г. Оптимизация комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Алешкин И. Г. – Иркутск, 1997. – 131 с.

9. Губин М. А. Диагностика и лечение острых прогрессирующих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, шеи и их осложнений : автореф. дис. на соиск. уч. степ.... д-ра мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / М. А. Губин. – М., 1987. – 20 с.

10. Перспективи створення м'яких лікарських форм з полігексаметиленгуанідину фосфатом для місцевого застосування / В. В. Гладишев, В. В. Федорчук, А. В. Головкін [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 66–68.

11. Розробка гелю з новим антисептичним препаратом полігексаметиленгуанідину фосфатом / В. В. Гладишев, В. В. Федорчук, Г. І. Баранова [та ін.] // Вісн. фармації. — 2002. — № 2 (30). — С. 58—59.

12. Біофармацевтичні дослідження нового вітчизняного антисептика. Повідомлення II. Вивчення кінетики полігексаметиленгуанідину фосфату для супозиторіїв / В. О. Головкін, М. М. Малецький, І. О. Пухальська [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 6. – С. 106–108.

13 Новицкая Н. В. Сравнительная эффективность функциональных результатов имплантационной микрохирургии больных с односторонними параличами гортани : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа» / Н. В. Новицкая. – М., 2005. – 30 с.

14. Гостевской А. А. Сетчатые имплантаты в лечении грыж передней брюшной стенки – обзор литературы / А. А. Гостевской, А. С. Горелов // Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова – 2006. – Т. VIII, № 4. – С. 8–16.

15. Малецький М. М. Обгрунтування складу, технології та дослідження вагінальних лікарських форм з полігексаметиленгуанідину фосфатом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / М. М. Малецький. – Київ, 2010. – 25 с.

16. Гладышев В. В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: дис. ... доктора фармац. наук : 15.00.01 / Гладышев Виталий Валентинович. – Запорожье, 1997. – 363 с.

17. Федорчук В. В. Биофармацевтические исследования мягких лекарственных средств для наружного применения с полигексаметиленгуанидина фосфатом / В. В. Федорчук, В. В. Гладышев, Е. А. Салий // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : Зб. наук. статей. – Запоріжжя, 2004. – Вип. XIII. – С. 249–253.

18. Головкін А. В. М'яка лікарська форма для вагінального застосування з дезінфектантом "Гембар" / А. В. Головкін, М. М. Малецький, В. В. Гладишев // Вісник Фармації. – 2005. – № 3(43). – С. 55–58.

19. Изучение влияния вида носителя на антимикробную активность вагинального геля с полигексаметиленгуанидина фосфатом для экстемпорального изготовления / Малецкий Н. Н., Кружнова Е. В., Дюдюн А. Д. [и др.] // Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури: Мат. Наук.-практ. конф. –Харьков, 2007. – С. 196–200.

20. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А. И. Тенцова, Т. А. Грошовый, В. А. Головкин, С. М. Махкамов. – Ташкент : НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.

21. Казарян А. С. Динамика свободнорадикальных процессов у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области при комплексном лечении с использованием антигипоксантной и антиоксидантной терапии / А. С. Казарян, Т. В. Гайворонская, Н. А. Неделько // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 5. – С. 71–74.

SUBSTANTIATION OF OPTIMUM CONCENTRATION OF POLYHEXAMETHYLENGUANIDINE PHOSPHATE IN INSTILLATIONS THE PHARMACOTHERAPEUTIC MEANS FOR THERAPY OF THE PYOINFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA

©V. V. Hladyshev, A.V. Kurinnyi. O. I. Skakovska, N. L. Kolycheva

Zaporizhian State Medical University

SUMMARY. As a result of the conducted studying of the antimicrobial activity of modelling systems instillations liniments-gels for pharmacotherapy of pyoinflammatory diseases of maxillofacial area with polyhexamethylenguanidine phosphate it was set that its concentration in the medicinal form statistically significantly influences efficacy of compositions. It was revealed that 3 % concentration of polyhexamethylenguanidine phosphate in liniments-gels provides an optimum level of the antimicrobial activity of this medicinal form for instillations.

KEY WORDS: polyhexamethylenguanidine phosphate, gel-liniment, the antimicrobial activity.