Г.К. Палій, д.м.н., професор, **М.Є. Нечитайло**, д.м.н., професор, **В.П. Ковальчук**, д.м.н., професор, **А.В. Крижанівська**, к.б.н., **Д.В. Палій**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Порівняльна характеристика антисептичної ефективності декаметоксину та фурациліну

Серед хворих хірургічного профілю в сучасних умовах близько 40% становлять пацієнти з гнійно-запальною патологією. У загальній структурі летальності в хірургічних стаціонарах кількість смертей, обумовлених інфекційними ускладненнями, сягає 42-60%. Ці вражаючі показники підтверджують важливу соціально-економічну значимість і зростання актуальності проблеми ефективного лікування гнійних ран.

У комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів найважливішою складовою є місцева антисептика. Це обумовлено тим, що системне застосування потужних протимікробних препаратів не завжди досягає мети, оскільки у відмежованому запальним валом вогнищі інфекції не створюється необхідної концентрації засобу. Місцеве застосування антисептичних засобів технічно просте й доступне, воно чинить безпосередній локальний вплив у осередку інфекції, не має системних побічних дій на знесилений організм хворого, економічно вигідне. Однак вибір засобу для місцевого лікування гнійних ран повинен ґрунтуватися на знаннях особливостей сучасної етіологічної структури гнійно-запальних процесів і біологічних властивостей їх збудників.

Упродовж тривалого періоду в практичній хірургії основним засобом місцевої антибактеріальної терапії залишався препарат нітрофуранового ряду фурацилін (5-нітро-2-фуралдегідсемікарбазон, нітрофурал) – перший представник другого після сульфаніламідів класу синтетичних протимікробних засобів, уведений у медичний обіг у 1944 р. Механізм згубного впливу препарату на мікробні клітини пов'язаний із порушенням процесів клітинного дихання та біосинтезу нуклеїнових кислот. На початку широкого клінічного застосування розчини фурациліну виявляли високий рівень протимікробної активності щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів і не мали конкурентів за клінічною ефективністю серед інших антисептиків.

У процесі широкого клінічного застосування фурациліну протягом десятиріч були виявлені істотні недоліки препарату. З'явились повідомлення про недостатній рівень протимікробної активності фурациліну стосовно грамнегативних бактерій, випадки низької клінічної ефективності застосування препарату; стала відомою мутагенна та канцерогенна дія сполуки. Були зареєстровані випадки, коли в стаціонарах урологічного і комбустіологічного профілю розчини фурациліну ставали резервуаром госпітальної інфекції. Однак в умовах обмеженого арсеналу антисептичних засобів більшістю хірургів-практиків ці повідомлення до уваги не приймались.

Розчини фурациліну 0,02% для лікарняних установ виготовлялись у міжлікарняних аптеках. Руйнація мережі лікарняних аптек та заборона виготовляти стерильні розчини тим установам, що збереглися, примусили перейти на використання препарату, виготовленого в умовах відділення з таблеток фурациліну екстемпорально. Це негативно вплинуло на якість і без того недостатню ефективність препарату. І все ж більшість хірургів-практиків за стереотипом не наважується перейти на використання сучасних препаратів, що поповнили перелік антисептичних засобів останніми роками.

Метою нашої роботи було дослідити в експерименті протимікробні властивості розчину фурациліну, виготовленого із серійних таблеток препарату, щодо сучасних збудників гнійно-запальних процесів, порівнюючи з такими наявного в аптечній мережі антисептика нового покоління Декасану.

Основною діючою речовиною Декасану є катіонна поверхнево-активна сполука декаметоксин, відома широким спектром бактерицидної, фунгіцидної дії та імуномодулюючою, десенсибілізуючою і протизапальною активністю. Серійний випуск Декасану освоєно фармацевтичною фірмою «Юрія-Фарм». Незважаючи на невеликий порівняно з фурациліном досвід клінічного застосування, лікувальна ефективність Декасану одержала численні схвальні відгуки фахівців клінічного профілю.

Матеріали і методи

Розчин фурациліну 0,02% для досліджень виготовляли шляхом розчинення в дистильованій воді серійних таблеток фурациліну, виготовлених на фармацевтичних підприємствах корпорації «Артеріум» (серії 240110, 340210, 530310). Відповідно до рекомендації, що міститься в листку-вкладиші до таблеток, готовий розчин стерилізували кип'ятінням протягом 30 хв.

У порівняльних дослідженнях використаний придбаний в аптечній мережі Декасан у флаконах по 200 мл виробництва фармацевтичної фірми «Юрія-Фарм» (серія 451107).

У дослідах використовували еталонні штами мікроорганізмів, одержані з музею живих культур кафедри мікробіології, імунології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, та клінічні штами збудників гнійно-запальних захворювань, виділені у пацієнтів стаціонарів хірургічного профілю лікувальних закладів м. Вінниці.

Чутливість мікроорганізмів до антисептиків досліджували загальноприйнятим методом серійних подвійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі.

Швидкість загибелі мікробної популяції в процесі контакту з антисептичним розчином вивчали в кількісному суспензійному тесті. Для цього готували суспензію однієї з культур мікроорганізмів у ізотонічному розчині хлориду натрію і для визначення кількості колонієутворювальних одиниць (КУО) у зависі виконували посів на щільне поживне середовище. Одночасно завис вносили в робочі розчини фурациліну і Декасану у співвідношенні 1:100. Через 3, 5, 15, 30 хв, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 год з контамінованих чистими культурами мікроорганізмів антисептичних розчинів робили посіви на щільні поживні середовища. Після інкубації посівів у термостаті підраховували кількість мікроорганізмів, що зберегли життєздатність в антисептичному розчині.

Формування в мікроорганізмів резистентності до Декасану та фурациліну вивчали в досліді штучної адаптації бактерій у процесі багаторазових пасажів у наростаючих концентраціях антисептиків. Для цього в ряду двократних послідовних розведень антисептика в м'ясо-пептонному бульйоні визначали бактеріостатичну концентрацію препарату. У пробірки ряду послідовних розведень антисептика кожного наступного пасажу вносили бактерії з пробірки із суббактеріостатичною концентрацією антисептика попереднього пасажу. Спостерігали зростання мінімальної бактеріостатичної концентрації антисептика в міру збільшення кількості пасажів.

Випробування мікробіологічної чистоти таблеток фурациліну проводили за методами розділу 2.6.12 Державної Фармакопеї України (1-ше видання). Під час посіву зразків таблеток фурациліну на штучні поживні середовища нейтралізаторів протимікробної дії фурациліну не використовували.

Результати та обговорення

Показники мінімальних бактеріостатичної та бактерицидної концентрацій сполуки в поживному середовищі об'єктивно відображають рівень чутливості бактерій до протимікробного лікарського засобу і повинні бути в декілька разів меншими, ніж концентрація робочого розчину препарату. Адже в умовах гнійної рани частина активності препарату поглинається сорбційними властивостями глобулінів ексудату і тканин та іншими чинниками. Цим керуються в процесі створення готових лікарських форм антисептичних засобів. У випадку з розчинами фурациліну ця вимога є особливо важливою, оскільки розчинність нітрофуралу у воді обмежена співвідношенням 1:5000 (0,02%).

Нами досліджено чутливість ряду музейних і клінічних штамів грамнегативних і грампозитивних бактерій до фурациліну і Декасану. Для дослідження обирали штами тих видів бактерій, питома вага яких в етіологічній структурі хірургічної патології в сучасних умовах зростає. Результати досліджень наведені в таблиці.

Аналіз наведених даних свідчить про істотно вищу чутливість грампозитивних гноєутворювальних бактерій до Декасану, ніж до фурациліну. Так, для досягнення бактерицидного ефекту щодо музейного штаму золотистого стафілокока необхідна в 4 рази вища концентрація фурациліну, ніж Декасану. Клінічний штам S. epidermidis, питома вага якого у структурі гнійно-запальних захворювань сьогодні сягає 80%, за показником мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) виявився у 8, а за показником мінімальної бактеріостатичної (МБсК) – більш ніж у 30 разів чутливішим до Декасану, ніж до фурациліну. У зв'язку з цим концентрація робочого розчину фурациліну лише в 4 рази більша за мінімальну бактерицидну концентрацію, тоді як концентрація Декасану в 32 рази перевищує мінімальну бактерицидну концентрацію для епідермальних стафілококів.

На досліджені штами стрептококів і ентерококів розчин фурациліну взагалі не чинив згубного впливу, а виявляв лише бактеріостатичний ефект. До Декасану ці види мікроорганізмів виявили високий рівень чутливості.

У період упровадження в медичну практику фурациліну згадана вище грампозитивна мікрофлора займала провідне місце в етіології гнійно-запальних захворювань. Нині в розвитку гнійно-запальних захворювань істотно зросла роль грамнегативних бактерій. Так, у структурі ранової інфекції кишкові палички становлять понад 20% випадків, протеї та синьогнійні палички – по 8%. У переліку збудників запальних захворювань з'явилися біологічні види, медичне значення

Таблиця. Чутливість бактерій до Декасану та фурациліну (мкг/мл)

Досліджувана культура	Досліджуваний препарат			
	Декасан		фурацилін	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
S. aureus*	0,78	3,12	6,25	12,5
S. epidermidis	0,78	6,25	25,0	50,0
S. pyogenes	0,78	3,1	50,0	**
E. faecalis	0,39	1,56	25,0	**
E. coli M-17*	1,56	6,25	12,5	12,5
E. coli ATCC25922*	1,56	6,25	3,6	6,25
P. rettgeri	50,0	50,0	50,0	100,0
P. morganii	50,0	50,0	50,0	100,0
P. aeruginosa	25,0	50,0	200,0	**
P. putida	25,0	50,0	100,0	**
P. fluorescens	1,56	3,1	100,0	100,0
A.baumannii	25,0	25,0	100,0	**

*Примітки: * музейні штами;** відсутня бактерицидна дія в 0,02% розчині.*

яких декілька десятиріч тому було невідомим. Виявилося, що гнійні процеси викликає не тільки синьогнійна паличка, а й інші представники псевдомонад (P. fluorescens, P. putida). Ацинетобактерії помітно потіснили кокову флору в переліку збудників інфекцій респіраторного тракту, сечовидільної системи, перитонітів, катетерасоційованих тромбофлебітів. Чутливість цих видів збудників до фурациліну набула важливого практичного значення.

Як свідчать результати наших досліджень, кишкові палички зберегли чутливість до фурациліну. МБцК препарату для них коливається в межах 6,25-12,5 мкг/мл. Однак слід зазначити, що в наших дослідах використані еталонні музейні штами ешерихій. Чутливість госпітальних штамів цього виду до препарату може виявитися значно меншою.

Згубну дію фурациліну на протеї спостерігали за використання концентрації препарату 100 мкг/мл. Для знищення представників цього роду бактерій достатньо у 2 рази меншої концентрації Декасану. Неферментуючі грамнегативні бактерії (псевдомонади, ацинетобактерії), роль яких у розвитку гнійних процесів постійно зростає, виявилися взагалі нечутливими до фурациліну. Тільки P. putida виявила незначну чутливість (МБцК 100 мкг/мл). Інші види цієї групи бактерій зберігали життєздатність навіть у робочому 0,02% розчині препарату. До Декасану помірний рівень чутливості виявили всі досліджені види псевдомонад і ацинетобактерій.

В умовах гнійної рани антисептичний ефект залежить не тільки від концентрації протимікробного препарату, що вноситься з метою санації, а й від експозиції препарату з умістом рани, що утримує бактерії. Ця експозиція часто обмежена періодом висихання пов'язки або лише короткочасною процедурою зрошення. Тому важливим показником лікувальної ефективності антисептичного засобу є швидкість загибелі мікробної популяції в процесі контакту з ним. У кількісному суспензійному тесті нами визначено експозицію загибелі синьогнійних паличок, епідермальних стафілококів і кишкових паличок у розчинах фурациліну та Декасану. Отримані результати ілюструють рисунки 1, 2.

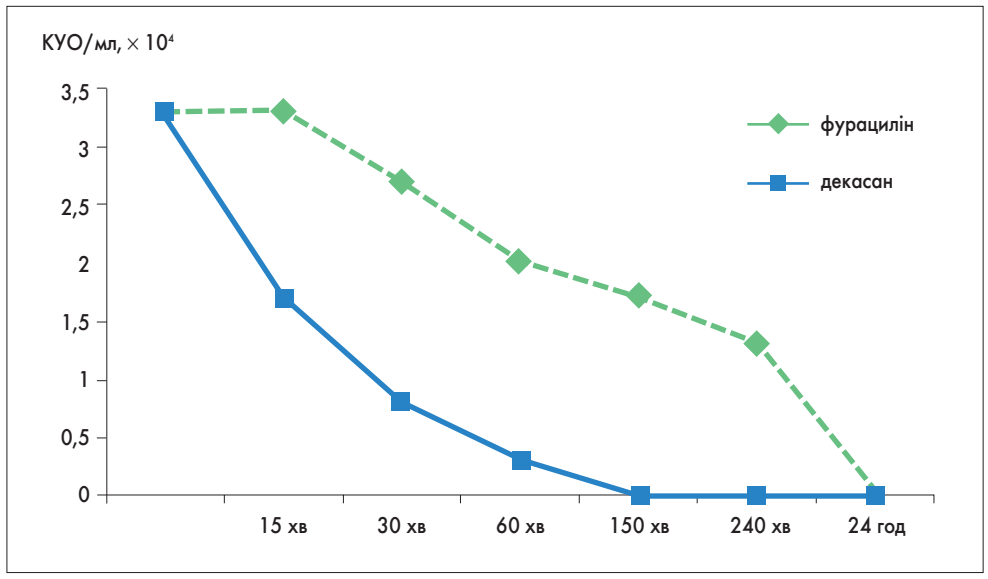

Рис. 1. Швидкість загибелі мікробної популяції E. coli в розчинах Декасану та фурациліну

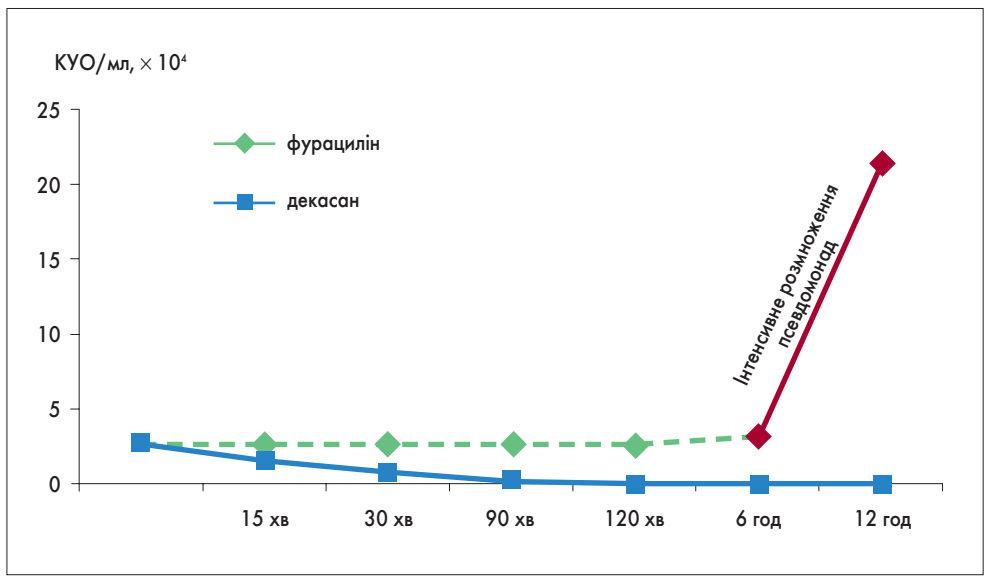

Рис. 2. Швидкість загибелі мікробної популяції P. aeruginosa в розчинах Декасану та фурациліну

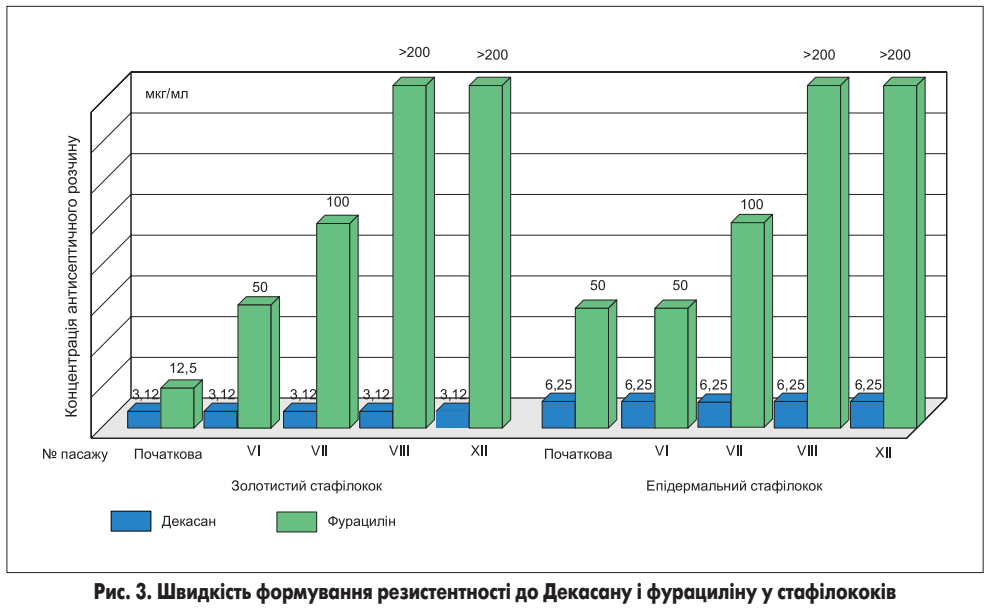

Рис. 3. Швидкість формування резистентності до Декасану і фурациліну у стафілококів

У розчині Декасану епідермальні стафілококи, вихідна кількість яких становила $5{,}7\times10^4$ КУО/мл, загинули повністю через 3 хв після внесення, і розчин виявився стерильним. У 0,02% розчині фурациліну початкова концентрація стафілококів зберігалася протягом 1 год. Лише після 90 хв контакту кількість стафілококів у популяції зменшилась у 1,8 разу, а після 24 год – у 3,8 разу. Дослідження протягом доби переконливо ілюструють переваги Декасану порівняно з фурациліном. Подальших спостережень у часі не проводили.

Не менш ілюстративними виявилися результати спостережень швидкості загибелі грамнегативних бактерій у порівнюваних антисептичних розчинах. Концентрація кишкових паличок у Декасані динамічно знизилась з показника $3{,}3\times10^4$ КУО/мл до 1×10^2 КУО/мл через 2 год, тобто в 30 разів. За цей же час кількість кишкових паличок у розчині фурациліну зменшилася лише у 2 рази. Розчин Декасану самознезаразився від ешерихій за 4 год, розчин фурациліну – за 24 год.

Кількість синьогнійних паличок в Декасані через 90 хв зменшилась у 10 разів; через 2 год розчин став стерильним. У фурациліні кількість мікроорганізмів цього виду протягом 2 год залишалася майже сталою, а з 6-ї години спостережень почала зростати і через 12 год була майже в 10 разів більшою, ніж початкова, тобто псевдомонади після короткого періоду адаптації почали розмножуватись у розчині антисептика. Це співпадає з даними наукової літератури про набуття псевдомонадами резистентності до нітрофуранів.

Численні протимікробні препарати, що з'являються в медичній практиці, досить швидко втрачають ефективність завдяки швидкій селекції резистентних до них штамів бактерій у госпітальних умовах. Тому важливою вимогою до сучасних антисептичних засобів є повільне формування резистентності до них у мікроорганізмів. Швидкість формування резистентності до протимікробних засобів у госпітальних умовах досить об'єктивно відображають результати тесту штучної адаптації бактерій до середовища з антисептиком in vitro. Досліджувати швидкість адаптації грамнегативної мікрофлори до фурациліну недоцільно, оскільки остання виявляє високий початковий рівень витривалості до цього препарату. Тому нами проведене порівняльне дослідження швидкості формування резистентності до Декасану та фурациліну в золотистих та епідермальних стафілококів. Отримані результати відображені на рисунку 3.

Дані дослідження свідчать про те, що вже на четвертому пасажі бактерицидна концентрація фурациліну для золотистих стафілококів зростала вчетверо. Після восьмого пасажу золотисті стафілококи набували абсолютної резистентності до фурациліну і не гинули в 0,02% розчині. Дещо повільніше адаптувалися до фурациліну епідермальні стафілококи. Однак після восьмого пасажу і вони ставали абсолютно нечутливими до препарату. Чутливість початкового рівня до Декасану золотисті й епідермальні стафілококи зберігали і після 12 пасажів у зростаючих концентраціях препарату.

Вимоги до мікробіологічної чистоти лікарських препаратів регламентовані Державною Фармакопеєю України. Враховуючи високий рівень резистентності гноєутворювальних мікроорганізмів до фурациліну, цей показник є особливо важливим для таблеток препарату, з яких виготовляють антисептичні розчини. Методом прямого посіву на штучні поживні середовища проведено визначення загальної кількості бактерій у зразках 3 серій таблеток фурациліну. У 2 серіях препарату цей показник становив $2{,}5\times10^2$ КУО/г, одна серія виявилась більш забрудненою (2×10^3 КУО/г).

Чи можна стверджувати, що виявлений ступінь мікробної забрудненості лікарської форми свідчить про низьку якість препарату? Ні, адже Державна Фармакопея України містить стандарт на рівні 10^3 КУО/г лише для лікарської форми для орального застосування. Такої категорії, як таблетки для виготовлення розчинів, у Фармакопеї взагалі не існує, а значить, відсутній і стандарт. У цих умовах особливого значення набуває вимога до обов'язкової стерилізації розчинів, виготовлених з таблеток, перед використанням. Подібна вимога повинна бути внесена до інструкції із застосування таблеток зі знаком оклику. Проте в листку-вкладиші до таблеток фурациліну, який містить інформацію для пацієнта, рекомендацію щодо стерилізації протягом 30 хв при температурі 100 °С наведено в дужках як бажаний, але не обов'язковий етап виготовлення антисептичного розчину.

Узагальнюючи наведені вище результати порівняльного дослідження антисептичної ефективності розчинів фурациліну і Декасану, в першу чергу слід звернути увагу на низький рівень чутливості сучасного спектра збудників гнійно-запальних захворювань до фурациліну. Так, резистентність піогенних стрептококів до дії фурациліну позбавляє сенсу рекомендацію щодо використання розчинів препарату для полоскання горла, зазначену в листку-вкладиші. Відсутність чутливості до фурациліну в псевдомонад і ентерококів істотно знижує ефективність застосування препарату в урологічній практиці. Необхідність великих експозицій препарату на ураженій бактеріями поверхні для досягнення санаційного результату пояснює низьку ефективність лікування гнійно-запальних процесів будь-якої локалізації. Висока швидкість адаптації бактерій до фурациліну дає можливість зрозуміти причини поширення фурацилінрезистентних штамів у госпітальних умовах.

Віддаючи належне багаторічному позитивному досвіду медичного застосування розчинів фурациліну, слід підкреслити, що в сучасних умовах препарат не виявляє необхідного рівня антисептичної ефективності. У клінічній практиці сьогодення слід віддати перевагу антисептикам нового покоління, до яких належить антисептичний розчин вітчизняного виробництва Декасан.

Висновки

1. Розчини фурациліну, екстемпорально виготовлені з таблеток, за антисептичними властивостями не відповідають сучасним вимогам.

2. Антисептичний розчин Декасану за протимікробними властивостями має значні переваги порівняно з фурациліном, тому для місцевого лікування гнійно-запальних захворювань перевагу доцільно віддавати Декасану.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476