УДК: 615.282:615.454.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС»

Левачкова Ю.В. Степанова К.О.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ

Щорічно захворюваність вагінальним кандидозом у всьому світі збільшується. Широке застосування антибіотиків, цитостатиків, глюкокортикоїдів, трансплантація органів та інші лікувальні заходи нерідко створюють умови для зростання захворюваності мікозами. Спостережуване останнім часом збільшення числа пацієнтів, страждаючих імуносупресією, вторинним імунодефіцитом, супроводжується зростанням інфекцій, що викликаються умовно-патогенною мікрофлорою, включаючи гриби. З усіх мікотичних інвазій велику частину (не менше 96 %) займають гриби роду Candida, що існують в двох формах: дріжджоподібних клітин (бластоспор) і псевдоміцелію. Найбільш патогенні для людини гриби роду Candida [1,2].

Вагінальний кандидоз (ВК) - захворювання слизової оболонки піхви, обумовлене грибковою інфекцією, що нерідко розповсюджується на слизову оболонку зовнішніх статевих органів. За даними I.D. Sobel 75 % жінок упродовж життя мають хоч би один, а 40-45 % - два і більш епізоди кандидозу сечостатевих органів [3]. Кандидозоносійство спостерігається у 3-5 % обстежених вагітних і невагітних жінок. За іншими даними, приблизно у 15 % невагітних і у 30 % вагітних жінок виділяють культури Candida із зразків відокремлюваного з піхви [4].

Розвитку захворювання сприяють зміни, що знижують захисні сили організму. Часто кандидоз розвивається на тлі порушеного обміну речовин, нерідко у осіб, що страждають на хронічні захворювання (цукровий діабет, туберкульоз, захворювання органів травлення, дисбактеріози та ін.), виявляється у вагітних.

Для лікування ВК використовують як специфічні, так і неспецифічні методи лікування. До неспецифічних методів терапії відносяться широко відомі препарати: тетраборат натрію в гліцерині, рідина Кастелані, генціановий фіолетовий та ін. Недоліком цих методів є необхідність проведення лікувальних процедур медичним персоналом, багатократність обробок, що, у свою чергу, може привести до того, що залишається ризик затримки в криптах піхви клітин гриба, а значить - частішого рецидивування процесу [5,6] .

Останніми роками широке застосування в лікуванні ВК знайшли препарати групи триазолів (флуконазол, ітраконазол). Флуконазол добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті, проникає через гістогематичні бар'єри. В даний час флуконазол є препаратом вибору для лікування гострого і/або хронічного рецидивуючого ВК, і профілактики розвитку кандидозу у пацієнток групи високого ризику. Біодоступність флуконазолу висока і досягає 94%. Інтравагінальне застосування антимікотиків слід визнати переважним через дуже низьку системну абсорбцію препаратів, що зводить до мінімуму можливість небажаних ефектів [7,8,9]. Крім того, швидше наступає зменшення клінічної симптоматики і одужання.

Для лікування запальних гінекологічних захворювань нами було розроблено препарат у формі песаріїв на основі синтетичної та природної сировини. Мікробіологічними дослідженнями було доведено, що він проявляє активність до аеробних та анаеробних мікроорганізмів: P.niger 1, P.anaerobius 20, B.fragilis і P. Melaninogenica [10]. Але, враховуючи вищевикладене, з метою розширення фармакологічного спектру дії розробленого препарату до складу песаріїв був введений антимікотик групи триазолів – флуконазол.

Метою даної роботи стало дослідження протигрибкової активності складу комбінованих песаріїв «Клімедекс».

Матеріали та методи

Для проведення мікробіологічних досліджень нами було розроблено зразки препарату у вигляді песаріїв, які містили флуконазол у трьох концентраціях (2а, 2б, 2в). Препаратами порівняння (контроль) – були обрані вагінальні супозиторії «Гравагін» (виробник СП "Сперко Україна", Україна), які містять 0,100 г метронідазолу, і вагінальні таблетки «Мікожинакс» (виробник Mekophar Chemical Pharmaceutical Joint-Stok Comhany", В'єтнам), які містять 0,200 г метронідазолу, 0,080 г хлорамфеніколу, 0,0005 г дексаметазону і 100000 ОД ністатину. Згідно з даними асортименту вагінальних лікарських засобів, песарії з флуконазолом не випускаються. Дана субстанція входить лише до складу таблеток і розчину для ін'єкцій.

Мікробіологічні дослідження проводились на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології АМН ім. І.І. Мечникова» під керівництвом канд. біол. наук Т. П. Осолодченко.

Дослідження протигрибкової активності проводились з використанням методу дифузії в агар. Мікробне навантаження складало 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і визначалось візуально за оптичним стандартом каламутності McFarland.

Дифузію препарату в агар проводили за методом «колодязів». Визначення антимікробної активності препаратів проводили на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого у чашки Петрі. У нижньому шарі використовували «голодні», не засіяні середовища (агар-агар, вода тощо). Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів вимірювали лінійкою.

Статистичну обробку результатів проводили згідно з вимогами ДФУ 1.1, ст. 5.3 [11].

Результаті та їх обговорення

Згідно з отриманими результатими дослідження відносно штаму Candida tropicalis препарат порівняння "Мікожинакс» виявляє слабку протигрибкову дію (15,20 ± 0,38 мм), на відміну від досліджуваних зразків прописів 2а, 2б, 2в, де ця активність складає (19,21 ± 0,58 мм).

Зразок 2а має виражену протигрибкову дію до штамів (Zygosaccharo spp. 40 b/2 (19,17 ± 0,58 мм), Candida yamata (Debariomyces hansenii) 40 b/3 (19,19 ± 0,48 мм), Candida utilis (Pichajadinii) CCTM 991 (19,19 ± 0,48 мм), Candida intermedia ATCC 14439 (21,19 ± 0,64 мм), Cryptococcus neoformaus ATCC 32609 (19,18 ± 0,58 мм) і Picha anomala 40 (19,17 ± 0,58 мм))

Зразок 2б проявляє високий протигрибковий ефект відносно штамів (Geotriichum candidum (19,21 ± 0,58 мм), Candida yamata (Debariomyces hansenii) 40 b/3 (19,20 ± 0,58 мм), Candida rugosa (19,21±0,58 мм), Candida utilis (Pichajadinii) CCTM 991 (19,21 ± 0,58 мм), Cryptococcus neoformaus ATCC 32609 (19,18 ± 0,58 мм), Candida intermedia ATCC 14439 (22,21± 0,67 мм) і Kluveromyces lactis F 116 (19,19 ± 0,48 мм).

Активність дослідних зразків 2б і 2в відносно штаму Candida rugosa
(19,21 ± 0,58 мм, 19,21 ± 0,58 мм) дорівнює активності прототипів (19,21 ± 0,58 мм і 19,20 ± 0,58 мм).

Дослідний зразок 2в за своєю протигрибковою дією перевищує показники прототипів по відношенню до штаму Kluveromyces lactis F 116 (20,18 ± 0,50 мм) у порівнянні з препаратами порівняння «Гравагін» (18,19 ± 0,45 мм) і «Мікожинакс» (17,20 ± 0,43 мм).

Порівнюючи мікробіологічну активність дослідних зразків песаріїв з флуконазолом в залежності від його вмісту, було встановлено, що всі зразки мають помірний та виражений протигрибковий ефект у порівнянні з контролем.

За своєю протигрибковою дією зразок 2в не має суттєвих переваг по відношенню до зразку 2б.

Усі дослідні зразки мають протигрибкову активність на відміну від песаріїв «Клімедекс» без флуконазолу[12].

Виходячи з вищенаведених даних видно, що найбільш раціональним та перспективним для подальшого вивчення є зразок 2б комбінованих песаріїв «Клімедекс» (табл. 1).

Таблиця 1.- Антимікотична активність досліджуваних препаратів

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту, в мм (M±m), n = 5, P = 0,95				
	Пропис 2 а	Пропис 2 б	Пропис 2 в	Песарії «Гравагін»	Вагінальні таблетки «Мікожинакс»
Candida albicans ATCC 885/653	15,17±0,5	14,16±0,3	15,16± 0,4	16,19 ± 0,5	25,23 ± 0,6
Geotriichum candidum (Galactomyces geotrichum)	17,19 ± 0,5	19,21 ± 0,6	17,18 ± 0,5	18,19 ± 0,4	21,19 ± 0,6
Zygosaccharo spp. 40 b/2	19,17± 0,6	17,19 ± 0,5	17,16 ± 0,5	16,17±0,5	20,19 ± 0,6
Candida parapsilosis 488/10	15,16± 0,4	16,16 ± 0,5	19,18 ± 0,5	19,19 ±0,5	19,21 ± 0,6
Candida yamata (Debariomyces hansenii) 40 b/3	19,19 ±0,5	19,20 ± 0,6	18,21 ± 0,5	17,19 ± 0,5	20,18 ± 0,5
Candida rugosa	17,17 ± 0,5	19,21 ± 0,6	19,21 ± 0,6	19,21 ± 0,6	19,20 ± 0,6
Candida tropicalis 195	19,21 ± 0,6	19,21 ± 0,6	19,21 ± 0,6	17,19 ± 0,5	15,20 ± 0,4
Candida utilis (Pichajadinii) CCTM 991	19,19 ±0,5	19,21 ± 0,6	19,22 ± 0,6	20,19 ± 0,6	18,20 ± 0,5
Cryptococcus neoformaus ATCC 32609	19,17± 0,6	19,18 ± 0,5	18,18 ± 0,4	19,19 ±0, 5	17,20 ± 0,5
Candida intermedia ATCC 14439	21,19 ± 0,6	22,21± 0,7	21,20 ± 0,6	21,21 ± 0,7	20,19 ± 0,6
Picha anomala 40	19,17± 0,6	17,16 ± 0,5	19,18 ± 0,5	18,19 ± 0,4	17,16 ± 0,5
Kluveromyces lactis F 116	17,17 ± 0,5	19,19 ±0,5	20,18 ± 0,5	18,19 ± 0,4	17,20 ± 0,4

Висновки

1. З метою визначення протигрибкової дії комбінованих песаріїв «Клімедекс» було проведено мікробіологічні дослідження.
2. Експериментально доведено, що включення до складу препарату флуконазола розширює його фармакологічний спектр дії по відношенню до штамів: Geotriichum candidum, Candida yamata (Debariomyces hansenii) 40 b/3, Candida rugosa, Candida utilis (Pichajadinii) CCTM 991, Cryptococcus neoformaus ATCC 32609, Candida intermedia ATCC 14439 і Kluveromyces lactis F 116.
3. Отже, включення до складу комбінованих песаріїв «Клімедекс» антимікотика флуконазола є доцільним, що обумовлює перспективність подальшого дослідження даного препарату.

Список літератури
1. Анкирская А.С. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза [Текст] / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева, С.А. Фурсова и др. // Вест. Росс. ас-соц. акуш.-гинекол. -2000. -N1. -С. 106-109.
2. Сергеев А. Ю. Иммунитет при кандидозе [Текст] / А.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология.- 1999.- N 1.- С. 81-86.
3. Sobel J.D. Vulvovaginitis. When Candida becomes a problem [Text] / J.D. Sobel // Dermatol. Clin. - 1998. - Vol. 16.-P. 763-768.
4. Кисина В. И Особенности клинических проявлений и терапии урогенитального кандидоза у женщин репродуктивного возраста [Текст] / В.И. Кисина, Е.Е. Брагина // Вестник дерматологии и венерологии.— 1999.— № 6.— С. 51-55.
5. Касабулатов Н.М. Вагинальный кандидоз [Текст] / Н.М. Касабулатов // РМЖ.-Т.2.-№17.-2003.
6. Moraes PS. Recurrent vaginal candidiasis and allergic rhinitis: a common association [Text] / PS Moraes, Moraes Paula, Felipe dos Santos, I Belo Horizonte // Ann Allergy Asthma Immunol. -1998. – Vol.8, P. 165-169.
7. Діагностика та лікування інфекцій жіночих статевих органів [Текст]: метод. рекомендації / В.М. Запорожан, Н.М. Рожковська, І.З. Гладчук, Ю.С. Мозковий та ін. – Київ, 2004. – 31 с.
8. Вдовиченко Ю. П. Сравнительные аспекты терапии вагинальных кандидозов [Текст] / Ю.П. Вдовиченко, Е.С. Щербинская, В.В. Максимова // Здоровье женщины, 2001. – №4, С. 4-8.
9. Corrigan EM. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis [Text] / EM Corrigan, RL Clancy, ML Dunkley, FM Eyers, KW Beagley // Clin Exp Immunol . - 1998. - N 111 (3).- P. 574-578.
10. Левачкова Ю.В. Експериментальне обґрунтування вибору допоміжних речовин песаріїв для застосування в гінекології [Текст] / Ю.В. Левачкова // Український біофармацевтичний журнал. – 2009. – №№ 5 (5) – С. 20-23.
11. Державна Фармакопея України Допов. 1. [Текст] / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1–е вид. — Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
12. Левачкова Ю.В. Мікробіологічне обґрунтування складу песаріїв «Клімедекс» [Текст] / Ю.В. Левачкова // Вісник фармації (подано до друку)

УДК: 615.282:615.454.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС»

Левачкова Ю.В., Степанова К.О.

Наведені дані мікробіологічного дослідження комбінованих песаріїв на основі субстанцій синтетичного та природного походження та показано перспективність розробки комбінованого засобу для застосування при лікуванні вагінального кандидозу. Проведений аналіз протигрибкової активності дослідних зразків песаріїв з флуконазолом в залежності від його вмісту, дозволив встановити, що всі зразки мають помірний та виражений протигрибковий ефект у порівнянні з контролем, однак, найбільш раціональним та перспективним для подальшого вивчення є зразок 2б комбінованих песаріїв «Клімедекс». Крім того, за даними експерименту встановлено, що введення флуконазолу до складу препарату дозволяє розширити його фармакологічний спектр дії.

Ключові слова: вагінальний кандидоз, комбіновані песарії.

УДК: 615.282:615.454.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕССАРИЕВ «КЛИМЕДЕКС»

Левачкова Ю.В., Степанова Е.А.

Приведены данные микробиологического исследования комбинированных пессариев на основе субстанций синтетического и природного происхождения и показана перспективность разработки комбинированного средства для лечения вагинального кандидоза. Проведенный анализ противогрибковой активности опытных образцов пессариев с флуконазолом в зависимости от его содержания, позволил установить, что все образцы обладают умеренным или выраженным противогрибковым эффектом по сравнению с контролем, однако наиболее рациональным и перспективным для дальнейшего изучения является образец 2б комбинированных пессариев «Климедекс». Кроме того, по данным эксперимента установлено, что введение флуконазола в состав препарата позволяет расширить его фармакологический спектр действия.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, комбинированные пессарии.

UDC: 615.282:615.454.2

SCIENTIFIC INVESTIGATION OF ANTIMYCOTIC ACTION OF COMBINED PESSARIES “CLIMEDEX”

Levachkova Y.V., Stepanova K.A.

Data of microbiological studies of combined pessaries on the base of substances of synthetic and natural origin have been given and the perspectiveness of development of combined remedy for treating of vaginal candidosis is shown. By the conducted analysis of antimycotic activity of pre-productions models of pessaries with fluconazole depending on his maintenance, it was set, that all standards have a moderate or expressed antimycotic effect as compared to the control, however most rational and perspective for the further study there is a standard 2b of combined pessaries «Climedex». In addition, it is defined from data of experiment, that adding of fluconazole to the composition of a drug allows to extends its pharmacological spectrum of action.

Key words: vaginal candidosis, combined pessaries.