

УДК 615.451.13:615.28

## ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АНТИСЕПТИКА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО НАЗАЛЬНОГО ПРЕ- ПАРАТУ З АНТИМІКРОБНОЮ ТА СУДИ- НОЗВУЖУВАЛЬНОЮ ДІЄЮ

Бойко М.М., Нефьодова Л.В.,  
Рибалкін М. В., Осолодченко Т.П.<sup>1</sup>

Національний фармацевтичний університет, м.  
Харків;

<sup>1</sup> ДУ «Інститут мікробіології та імунології  
ім. І.І. Мечникова Національної академії меди-  
чних наук України», м. Харків.

Грип та гострі респіраторні вірусні захворювання серед людей зустрічаються часто і дуже розповсюджені як в Україні так і у світі [1, 2]. За даними джерела [3], кожний дорослий в середньому за рік хворіє грипом чи ГРВЗ два рази, школяр три рази, дитина дошкільного віку шість разів. Клінічна картина таких інфекцій включає широкий спектр проявів від безсимптомного перебігу до розвитку вторинної бактеріальної інфекції носоглотки та/або легень. Типовий симптомокомплекс ГРВЗ характеризується: лихоманкою, загальною токсикацією організму (головною білью, слабкістю, в'ялістю, підвищенням температури тіла, білью у м'язах) та синдромом ураження дихальних шляхів на різних рівнях (риніт, фарингіт, трахеїт, бронхіт, пневмонія).

Для лікування під час грипу та ГРВЗ використовують різні препарати: етіотропні (противірусні препарати, вакцини), імунокоректори (інтерферогени) та симптоматичні препарати для зменшення чи усунення деяких симптомів (білю, лихоманки тощо) [4]. Та найбільш перспективною терапією для лікування грипу, ГРВЗ та їх наслідків є комбінована терапія [5], що направлена на знищення збудника та припинення виділення контамінованого слизу з носу. Що досягається поєднанням дезінфектантів та судинозвужуючих засобів у формі назального спрею, крапель чи гелю.

На сьогоднішній час на фармацевтичному ринку України існує дуже мало назальних препаратів, які містять у своєму складі противірусні чи протимікробні компоненти, так наприклад існують препарати з антибіотиками «Полідекса з фенілефрином» та «Ізофра», які застосовуються для лікування гострих та хронічних гайморитів [6], синуситів та аденоїдів [7]. Існують також монопрепарати коларгол, протаргол, хлоргексидину біглюконат та антисептики нового покоління для промивання ран, горла, носу: декасан, мірамістин та октенісепт, які мають за даними літе-

ратури широкий спектр дії на мікроорганізми [8] та з успіхом застосовуються при лікуванні бактеріальних інфекцій горла та носу [9].

Однак використовувати антибіотики у назальних препаратах нерационально, оскільки вони мають дію тільки на бактерії не знищуючи віруси, а використання солей аргентуму, не підходить для комплексних препаратів оскільки може давати осад з іншими компонентами. Тому найбільш перспективними на наш погляд є катіон-активні антисептики. Вони не взаємодіють з судинозвужуючим компонентом та мають широкий спектр антисептичних властивостей, діють на віруси, бактерії, гриби тощо.

Іноземні автори в роботі [10] приводять дані з мінімально інгібуючої концентрації (МІК) та мінімально бактерицидної концентрації (МБК) для таких катіон-активних антисептиків, як хлоргексидин біглюконат та октенідин, що представлено у таблиці 1. Вітчизняні автори у роботі [11], наводять мінімально бактерицидні концентрації для таких субстанцій як декаметоксин, хлоргексидин та мірамістин, які наведені у таблиці 2. Отже, ґрунтуючись на дані літературних джерел на прикладі найменш чутливого мікроорганізму *Pseudomonas aeruginosa*, показана перспективність застосування катіон-активних антисептиків в комплексних назальних препаратах з концентрацією в межах 8÷260 мкг/мл.

**Мета роботи** – провести експериментальний скринінг антимікробних властивостей деяких катіон-активних антисептиків для обґрунтування вибору типу та їх оптимальної концентрації у складі комплексного назального препарату. **Матеріали та методи**

Для скринінгу антисептичних властивостей було обрано доступні на ринку України катіон активні антисептичні препарати та субстанції :

- «Мірамістин» - розчин мірамістину 0,01% мас. у воді (ЗАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», №330712, до 08/15);
- «Декасан» - розчин декаметоксину дигідрохлориду 0,02% мас. у воді з натрію хлоридом («Юрія-Фарм», №120312, до 03/15); «Хлоргексидину біглюконат» - розчин хлоргексидину біглюконат 0,05% мас. у воді (КП «Луганська обласна «Фармація» Фармацевтична фабрика, №220213, до 03/16);
- «Октенісепт» - розчин октенідину дигідрохлориду 0,1 % мас. у воді; допоміжні речовини: феноксиетанол, гліцерин, кокамібпропілбетаїн («Шульке і Майр ГмбХ», Німеччина, №1219216, до 06/15);

Розчин субстанції бензалконію хлориду 0,05% мас. у стерильному фізіологічному розчині натрію хлориду (НПФ «Сінбіас», №2007101, до 12/13).

**Таблиця 1. Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) та мінімальні бактерицидні концентрації (МБК) октенідину та хлогексидину біглоконату катіон-активних субстанцій антисептиків**

Назва суб-станції	Назва тест-штаму мікроорганізму							
	Staphylococcus aureus ATCC 6538		Escherichia coli ATCC 35218		Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442		Candida albicans ATCC 10231	
	МІК, мг/л	МБК, мг/л	МІК, мг/л	МБК, мг/л	МІК, мг/л	МБК, мг/л	МІК, мг/л	МБК, мг/л
Октенідин	2	2	2	8	2	8	1	1
Хлогексидин біглоконат	8	8	8	16	32	32	4	8

**Таблиця 2. Мінімальні бактерицидні концентрації (МБК) декаметоксину, мірамістину та хлогексидину біглоконату**

Назва субстанції	Назва тест-штаму мікроорганізму			
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Candida albicans ATCC 885
	МБК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
Декаметоксин	0,2±0,05	10,4±3,4	83,3±27,8	6,5±1,7
Хлогексидину біглоконат	1,62±0,44	20,8±6,95	104,2±27,8	10,4±3,4
Мірамістин	2,27±1,08	26,03±6,95	208,3±55,6	18,2±5,2

Хоча препарат «Декасан» та розчин субстанції бензалконію хлорид містять допоміжну речовину - натрію хлорид, однак у фізіологічному розчині натрію хлорид має ізотонічні властивості і не впливає на показники антибактерійних властивостей діючих речовин. Препарат «Октенісепт» має у своєму складі крім діючої речовини допоміжні речовини, які можуть впливати на антисептичні властивості основної речовини, однак антисептичні властивості діючої речовини превалюють у сумарному ефекті. Тому опосередковано за антимікробним ефектом препарату «Октенісепт» можна судити про антимікробний ефект діючої речовини октенідину дигідрохлориду.

Оскільки перевірка протівірусних властивостей дуже важка, небезпечна і потребує спеціальних умов і приладів то даний вид активності ми не перевіряли. Тому антисептичні властивості препаратів перевіряли за допомогою більш доступних та простих мікробіологічних досліджень в «ДУ Інститут мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків під керівництвом зав. лабораторією «Біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ», кандидата біологічних наук Осолодченко Т. П.

Антимікробну активність препаратів визначали простим у здійсненні методом - «колодязів» [12], із визначенням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів. У відповідності з рекомендаціями ВООЗ для оцінки антимікробної активності препаратів використовували наступні тест-штами: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Proteus vulgaris ATCC 4636, Bacillus subtilis ATCC 6633, Candida albicans ATCC 885/653 [13].

Для оцінювання антибактеріальних властивостей препаратів застосовували наступні критерії [14]:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навкруги лунки, а також зони затримки до 10 мм вказують на те, що мікроорганізми не чутливі до концентрації препаратів;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість мікроорганізмів до концентрації препаратів;
- зони затримки росту 15-25 мм розцінюються, як показник чутливості мікроорганізмів до концентрації препаратів;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до концентрації препаратів.

Статистичну обробку результатів проводили згідно статті «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [15] за допомогою надбудови «Аналіз даних» пакету MS Excel 2013. Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів заміряли за допомогою мірної лінійки з похибкою вимірювання ±0.1 мм. Припускаючи, що варіювання діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів відбувається, за нормальним законом розподілу, розрахунок середнього арифметичного діаметру та похибки для нього визначали за допомогою поправки на малі вибірки, з використанням критерію Стьюдента при довірчій імовірності 0.95 та числі ступенів вільності 5.

Таблиця 3.- Антимікробна активність дослідних препаратів

Назва препарату	Діаметри зон затримки росту в мм Число повторень n=6					
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Proteus vulgaris ATCC 4636	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 885/653
«Мірамістин»	15,3±0,6	12,7±0,6	ріст	ріст	16,3±0,6	14,7±0,6
«Бензалконію хлорид»	16,0±1,0	14,3±0,6	ріст	ріст	18,7±0,6	12,3±0,6
«Октенісепт»	16,0±1,0	14,7±0,6	ріст	ріст	19,3±1,2	13,3±0,6
«Декасан»	20,3±0,6	14,7±0,6	14,0±1,0	13,7±0,6	25,0±1,0	21,7±1,6
«Хлогексидину біглюконат»	24,3±0,6	20,7±0,6	17,0±0,6	16,3±0,6	22,7±0,6	24,3±0,6

### Результати та їх обговорення

Дані результатів дослідження антимікробних препаратів методом «колодязів» представлені нижче в таблиці 3.

Як видно з даних табл.3 ефективність антимікробної дії досліджуваного ряду препаратів, можна охарактеризувати у такій послідовності: найбільшу активність проявляє «Хлогексидину біглюконат» з концентрацією 0,05 % мас., який діє на всі тест-штами і має рівень антимікробної активності, що наближається до найвищої позначки. Далі за активністю йде «Декасан» з концентрацією 0,02 % мас., який теж діє на всі тест-штами, однак він проявляє середній рівень антимікробної активності. Потім майже з однаковою активністю йдуть «Октенісепт» 0,1 % мас. та «Бензалконію хлорид» 0,05 % мас. та «Мірамістин» 0,01 % мас., які не проявляли в наших дослідженнях активності проти штамів *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та слабо діють на інші досліджувані штами. Теоретично, якщо концентрацію мірамістину або бензалконію хлориду підняти до 0,10 % мас., а декаметоксину до 0,05 % мас. то вони зрівняються за своїми антимікробними властивостями з хлогексидину біглюконатом, тому концентрацію антисептика у досліджуваному ряді для комплексного препарату слід брати не менше 0,05 % мас. однак не більше 0,10 % мас. Слід відмітити, що «Октенісепт» сильно поступається іншим антисептикам, оскільки має досить високу концентрацію та ціну, тому його застосування в назальних лікарських формах мало доцільне. Цікаво відмітити, що субстанція октенідину за даними літератури (див. табл.1) має найменше значення МБК порівняно з іншими катіон-активними антисептиками – 8 мг/л (для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442), а препарат на її основі «Октенісепт» за нашими даними проявляє досить посередні антисептичні властивості при концентрації 0.1 % мас. (1 мг/мл) і взагалі не діє на штам *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Результати проведеного експерименту показали, що концентрації катіон-активних антисептиків у готових лікарських формах, які продаються на території України, недостатні для проявлення оптимального рівня антисептичних властивостей за

критерієм зон затримки росту дослідних тест-штамів мікроорганізмів. Хоча, вони вищі, порівняно із МБК, які знаходили інші дослідники.

### Висновки

Проведено скринінг антимікробних властивостей таких препаратів як: «Мірамістин», «Декасан», «Хлогексидин біглюконат», «Октенісепт» та субстанції «Бензалконій хлорид». Виявлено, що найбільшою антимікробною активністю по відношенню до тест-штамів мікроорганізмів володіє 0,05 % мас. розчин «Хлогексидину біглюконат», а найменшу 0,01 % мас. розчин «Мірамістину». Запропоновано для проявлення оптимальних антисептичних властивостей катіон-активних антисептиків, підняти їх концентрацію в препараті не менше як 0,05 % мас. та не більше 0,1 % мас. Відмічено, що застосування «Октенісепту» недоцільне із-за високої ціни та високої концентрації для досягнення оптимального рівня антимікробних властивостей.

### References:

1. Bartlett J. G. Management of respiratory tract infections / J. G. Bartlett. - 2<sup>nd</sup> Ed. Translate from English. – М. : Binom, 2000. – 192 p.
2. Nicholson K. G. Managing influenza in primary care / K. G. Nicholson. - Blackwell Science, 1999. - 106 p.
3. Lobzin Yu. V. Air-respiratory infection / Yu. V. Lobzin, V. P. Michaylenko, N. I. L'vov. - St. Petersburg : Foliant, 2000. – 183 p.
4. Afanasieva I. A. Combined therapy of SARS / I. A. Afanasieva // Russian Journal of Medicine : An independent publication for practitioners. - 2007. - V.15. - № 18. - P. 1358-1360.
5. Radtsig E. Yu. Complex intranasal drugs in the treatment of various forms of rhinitis in children / E. Yu. Radtsig // Russian Journal of Medicine : An independent publication for practitioners. - 2012. - V. 20, № 6. - P. 296-299.
6. Layko A. A. Experience in the use of drugs and Izofra Polydex with phenylephrine in Pediatric Otorhinolaryngology / A. A. Layko, A. U. Bredun Access mode : <http://medi.ru/doc/180701.htm> (date accessed : 05.09.2013).

7. Balyasinskaya G. L. Use of topical antibiotics in the treatment of inflammatory diseases of the nasal cavity, nasopharynx and paranasal sinuses in children / G. L. Balyasinskaya, M. R. Bogomilsky Access mode : [http // medi.ru/doc/1804\\_07.htm](http://medi.ru/doc/1804_07.htm) (date accessed : 05.09.2013).
8. Compendium 2005 - drugs / Ed. V. N. Kovalenko, A. P. Viktorova. - K. : Morion, 2005. - 1920 p.
9. Kirichenko I. M. Review the effectiveness of the drug Miramistin exacerbation of chronic tonsillitis and acute pharyngitis / I. M. Kirichenko // The attending medical doctor. - 2013. - № 6. - P. 92 - 93.
10. Koburger T. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate / T. Koburger, N.-O. Hubner, M. Braun, J. Siebert, A. Kramer // J. Antimicrob. Chemother. - 2010. - V. 65. - P. 1712-1719.
11. Kordon Y.V. The research of antimicrobial activities of Gorosten<sup>R</sup> and other antimicrobials / Y.V. Kordon, O.V. Tsmur // Scientific bulletin of uzhgorod university. Medical series. - 2012. - № 1. - V. 46. - P. 35-37.
12. The study of the specific activity of antimicrobial drugs / Y. L. Volyanskiy, S. V. Biryukova, I. S. Gritsenko et al. - Kharkov, 2004. - 38 p.
13. Basic laboratory techniques in clinical bacteriology / ed. WHO. - Geneva, 1994. - 131p.
14. The study of the specific activity of antimicrobial drugs: a method. recommendations / Y. L. Volyanskiy, I. S. Gritsenko, V. P. Shyrokobokov et al. - K., 2004. - 38 p.
15. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise "Scientific and Expert Pharmacopoeias Centre." - 1st ed. - H.: RIREH, 2001. - Appendix 1. - 2004. - 520 p.

УДК 615.451.13:615.28

**ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АНТИСЕПТИКА  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО НАЗАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ  
З АНТИМІКРОБНОЮ ТА СУДИНОЗВУЖУВАЛЬНОЮ ДІЄЮ**

**Бойко М.М., Нефьодова Л.В., Рыбалкін М. В., Осолдченко Т.П.<sup>1</sup>**

Проведено скринінг антимікробних властивостей «Мірамістину» 0,01% розчину, «Декасану» 0,02% розчину, «Хлоргексидину біглюконату» 0,05% розчину, «Бензалконію хлориду» 0,05% розчину та «Октенісепту» 0,1% розчину. Виявлено, що найбільшою антимікробною активністю по відношенню до тест-штамів мікроорганізмів володіє 0,05% мас. розчин «Хлоргексидину біглюконат», а найменшу активність проявляє 0,01% мас. розчин «Мірамістину». Запропоновано для проявлення оптимальних антисептичних властивостей катіон активних антисептиків, підняти їх концентрацію в препараті не менше як 0,05% мас. та не більше 0,1% мас. Відмічено, що застосування «Октенісепту»

недоцільне із-за високої ціни та високої концентрації для досягнення оптимального рівня антимікробних властивостей.

**Ключові слова:** назальний препарат, антисептики, скринінгові мікробіологічні дослідження.

УДК 615.451.13:615.28

**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИСЕПТИКА  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО НАЗАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА  
С АНТИМИКРОБНЫМ И СОСУДОСУЖИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**

**Бойко Н.Н., Нефедова Л.В., Рыбалкин Н. В., Осолдченко Т.П.<sup>1</sup>**

Проведен скрининг антимикробных свойств «Мирамистина» 0,01% раствора, «Декасана» 0,02% раствора, «Хлоргексидина биглюконата» 0,05% раствора, «Бензалкония хлорида» 0,05% раствора и «Октенисепта» 0,1% раствора. Выявлено, что наибольшей антимикробной активностью по отношению к тест-штамам микроорганизмов обладает раствор 0,05% «Хлоргексидина биглюконата», а наименьшей активностью обладает раствор 0,01% «Мирамистина».

Предложено для проявления оптимальных антисептических свойств катион активных антисептиков, поднять их концентрацию в препарате не менее 0,05% и не более 0,1%. Отмечено, что применение «Октенисепта» нерационально из-за высокой цены и высокой концентрации для достижения проявления оптимального уровня антимикробных свойств.

**Ключевые слова:** назальный препарат, антисептики, скрининговые микробиологические исследования.

UDK 615.451.13:615.28

**ANTISEPTIC SELECTION RATIONALE FOR  
COMPLEX NASAL MEDICINE HAVING ANTIMICROBIAL  
AND VASOCONSTRICTOR ACTION**

**Boйко, N.N., Nefedova, L.V., Rybalkin, N.V., Osolodchenko, T.P.<sup>1</sup>**

Screening of antimicrobial properties of Myramistinum 0.01% solution, Decasanum 0.02% solution, Chlorhexidine digluconate 0.05% solution, Benzalkonium chloride 0.05% solution, and Octenisept 0.1% solution has been carried out. It has been found that Chlorhexidine digluconate 0.05% solution has the greatest antimicrobial activity, whereas Myramistinum 0.01% solution has the lowest activity. For manifestation of optimal antiseptic properties of cation-active antiseptics, it is proposed to increase their concentration in the preparation by not less than 0.05% and not more than 0.1%. It is noted that use of Octenisept is inefficient due to its expensiveness and high concentration needed to achieve the optimal level of manifestation of its anti-microbial properties.

**Keywords:** nasal medicine, antiseptics, screening microbiological studies.