

Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. European Urology, 57 (1), 123–131. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035
10. Füllhase, C., Chapple, C., Cornu, J.-N., De Nunzio, C., Gratzke, C., Kaplan, S. A. et. al. (2013). Systematic

Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. European Urology, 64 (2), 228–243. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.018

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Штриголь С. Ю.
Дата надходження рукопису 24.09.2015

Андрияненко Алексей Викторович, ассистент, кафедра фармакологии и лекарственной токсикологии, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: aleksey.andriyanenkov@mail.ru

УДК: 616-003.725:615.28:687.55
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52300

ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНО- ТА КОМБІНОВАНИХ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ РАНОВІЙ ІНФЕКЦІЇ

© Н. І. Філімонова, О. Г. Гейдеріх

Сучасні проблеми антибіотикотерапії проявляються широким спектром побічних властивостей, як на організменному так і на мікробіологічному рівнях: поширення алергійних, органотоксичних реакцій, розвиток дисбактеріозу, формування та розповсюдження лікарськостійких варіантів збудників. Тому виникає необхідність пошуку нових ефективних препаратів з вираженою антимікробною активністю для лікування ранових процесів. Одним з напрямків боротьби зі збудниками інфекційних захворювань при патології шкіри є створення комбінованих препаратів на тлі похідних антимікробних препаратів різного походження. На сьогодні серед існуючих протимікробних препаратів особливою увагою слід приділити антисептикам, що пов'язано з деструктивно-дисфункціональною дією на мікробну клітину.

Мета. Співставлення хіміотерапевтичної ефективності моно- та комбінованих антимікробних препаратів при лікуванні локалізованої гнійної інфекції в умовах експерименту.

Методи. Дослідження хіміотерапевтичної ефективності проводили на моделі локалізованої гнійної стафілококової інфекції на білих мишах середньою масою 14–16 г. В якості інфекційного агента використовували штамп *S.aureus* ATCC 25923. Зараження проводили підшкірно в область правого боку депільованої шкіри мишей. Лабораторні тварини були розподілені на 4 групи: 1-а група – інфіковані миші без лікування (контроль); 2-а група – інфіковані миші, яких лікували ципрофлоксацином; 3-а група – інфіковані миші, яких лікували комбінацією ципрофлоксацину та декаметоксину; 4-а група – інфіковані миші, яких лікували комбінованим препаратом на тлі проліків (гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату).

Результати. Досліджена ефективність моно- та комбінованих антимікробних препаратів в умовах експериментальної стафілококової ранової інфекції. Встановлено, що у порівнянні з контролем та застосуванням монопрепарату (II досліджувана група) місцевий гнійний стафілококовий осередок формувався повільніше. Середній показник ураження у порівнянні з показниками групи контролю й II групи (33 та 24) дорівнював у групі III – 6,4 та у IV групі – 6,2 на одну тварину відповідно. Застосування комбінованих препаратів № 1 та № 2 прискорювало терміни видужання у 2,2 та 2,8 рази у співставленні з групою контролю.

Висновки. Встановлено, що лікування тварин з локалізованою стафілококовою інфекцією, виявилось найбільш ефективним при застосуванні в комбінації ципрофлоксацину та декаметоксину та комбінації антисептиків з салоловозалежним принципом дії.

Доведено, що на рівні доклінічного моделювання локалізованої гнійної інфекції запропоновані комбінації виявляють задовільні лікувально-профілактичні властивості

Ключові слова: локалізована інфекція, стафілокок, некроз, ципрофлоксацин, декаметоксин; гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат, комбіновані препарати

Modern problems of antibiotic therapy are shown by wide range of side effects, both on organism and microbiological levels: the spread of allergies, toxic for organ systems reactions, dysbiosis development, and resistant pathogens formation and dissemination. Therefore the necessity of search for new effective drugs with significant antimicrobial activity applied for the wounds treatment arises. Development of combined remedies on the background of different origin antimicrobial agents' derivatives is one of the fight directions against infectious diseases in the skin pathology. Recently among the existing antimicrobial agents one should focus on antiseptic drugs, due to degenerative and dysfunctional effect on microbial cell.

Aim of research. The comparison of mono- and combined antimicrobial agents chemotherapeutic efficiency in the treatment of localized purulent infection under experimental conditions.

Methods. The study of chemotherapeutic efficiency was carried out on the model of localized purulent *Staphylococcus* infection on albino mice weighing 14–16 g. *S.aureus* ATCC 25923 strains were used as infectious agents. The contamination was performed subcutaneously to the right side of mice's skin after depilation. The animals were randomly divided into 4 groups: the 1st group – infected mice without treatment (control); the 2nd group – infected mice treated with a ciprofloxacin; the 3rd group – infected mice treated with a Ciprofloxacin and Decamethoxin combination; the 4th group – infected mice treated with a combined drug on the base of mutual prodrugs (Hexamethylenetetramine and Phenyl salicylate).

Results. The efficiency of mono- and combined antimicrobial agents under experimental *Staphylococcus* wound infection conditions was studied. It was found that localized purulent staph center was formed more slowly in comparison with control and mono preparation use (2nd group of animals). The average index of skin lesions in comparison with control and 2nd groups' data (33 and 24) amounted to 6,4 in the 3rd group and 6,2 in the 4th group per animal respectively. The use of combined remedies № 1 and № 2 accelerated the recovery periods at 2,2 and 2,8 times in comparison with control group.

Conclusion. It was found that the most effective treatment of animals with localized *Staphylococcus* infection was when used in Ciprofloxacin and Decamethoxin combination, and antiseptics with Salol-dependent principle of action combination.

It was proved that on the pre-clinical modeling of localized purulent infection level suggested combinations show satisfactory therapeutic and preventive properties

Keywords: localized infection, *Staphylococcus*, necrosis, Ciprofloxacin, Decamethoxin, Hexamethylenetetramine, Phenyl salicylate, combined drugs

1. Вступ

У загальній структурі інфекційних захворювань одне з провідних місць займають ранові інфекції та гнійно-запальні ушкодження шкіри та слизових оболонок. За останні десятиріччя серед збудників інфекційної патології частіше виявляють представників умовно-патогенних мікроорганізмів, ніж патогенних [1]. Останнє може бути наслідком ефективного застосування антимікробних препаратів. Відкриття Флемінгом пеніциліну ознаменувало епоху антибіотиків синтетичного і природного походження, як найбільш ефективних препаратів у боротьбі з багатьма представниками патогенних мікроорганізмів.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

Сучасну номенклатуру лікарських засобів для лікування нозологічних і нозокоміальних інфекційних захворювань сукупно визначають антибіотики, антисептики й антибактеріальні хіміопрепарати іншого походження. Разом з цим, внаслідок практично некерowanego при самолікуванні та ірраціонального за дозами та схемами клінічного застосування антибіотиків, особливо перших поколінь, та антимікробних препаратів інших груп реєструється широкий спектр побічних властивостей, що сукупно виявляються на організменному та мікробіологічному рівнях [2–4]. Особливу увагу при цьому привертають поширення алергійних, аутоімунних, грибкових захворювань, формування та розповсюдження лікарськостійких варіантів збудників [5]. Останнє не тільки негативно впливає на ефективність здійснюваної антибіотикотерапії, але й сприяє домінантній циркуляції у клініці атипичних штамів зі зміненими антигенними, біологічними і патогенними властивостями [6]. Саме тому пошук ефективних препаратів з вираженою анти-

мікробною активністю для лікування ранових процесів на сьогодні є вельми актуальним.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій

Згідно даних літератури серед проблем сучасної клінічної інфектології є формування полірезистентності до антимікробних препаратів, зміна структури збудників гнійних ускладнень ран у бік анаеробних мікроорганізмів, грибів [7–9]. Застосування традиційних антимікробних препаратів, а саме антибіотиків, антисептиків не тільки не приводить до позитивних результатів, але й не здатні до прояву необхідної протимікробної активності [10]. Тому одним з напрямків боротьби зі збудниками інфекційних захворювань при патології шкіри є створення комбінованих препаратів на тлі похідних антимікробних препаратів різного походження [11, 12].

4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми

В останні роки частота появи стійких штамів мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів істотно зростає, що є тривожною тенденцією, оскільки реальних засобів протидії цьому механізму не має. Особливо несприятливим є те, що полірезистентність поширюється на багато класів антибіотиків. Саме з цим пов'язана тенденція до надання пріоритету антисептикам, що пов'язано з деструктивно-дисфункціональною дією на мікробну клітину [13, 14].

Одним з перспективних напрямків у боротьбі зі збудниками є створення комбінованих антимікробних препаратів для лікування гнійно-запальних та ранових станів, що мають антибактеріальну активність до гноєтворних бактерій.

5. Формулювання цілей (задач) статті

Метою дослідження стало співставлення хіміотерапевтичної ефективності моно- та комбінованих антимікробних препаратів в експеримента-

льних умовах при лікуванні локалізованої гнійної інфекції.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Дослідження хіміотерапевтичної ефективності проводили на моделі локалізованої гнійної стафілокової інфекції [15]. У досліджах використані білі миші середньою масою 14–16 г. Тварини утримувалися у відповідності з правилами Європейської конвенції по захисту хребетних тварин. В якості етіологічного фактору локалізованої гнійної інфекції у білих мишей використаний високовірулентний референс-штам золотавого стафілококу ATCC 25923 у дозах, що на скринінговому рівні при внутрішньоочеревному зараженні закономірно обумовлюють загибель 80–100 % піддослідних тварин, а при підшкірному або внутрішньом'язовому зараженні – розвиток осередка нагноєння через 24–48 годин після зараження. За об'ємом доза інфекту, що була використана для підшкірного зараження в область правого боку депільованої шкіри становила 800 млн. мікробних тіл в 0,1 мл змивів добових агарових культур. Через 24 год. повторно вводили в утворений інфільтрат половину інфікуючої дози (400 млн. мікробних тіл в 0,1 мл). В експерименті лабораторні тварини були розподілені на 4 групи: 1-а група – інфіковані миші без лікування (контроль); 2-а група – інфіковані миші, яких лікували ципрофлоксацином; 3-а група – інфіковані миші, яких лікували комбінацією ципрофлоксацину та декаметоксину; 4-а група – інфіковані миші, яких лікували комбінованим препаратом на тлі проліків (гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату).

Критерієм ефективності лікування служили – виживання тварин; характер та ступінь запальної реакції на місці введення добової культури стафілокока; швидкість одужання тварин. Ефективність лікування оцінювали у тварин, під час лікування яких не розвивався гнійний процес, на основі співставлення інтенсивності та ступеню ураження у дослідних групах у порівнянні з групою контролю.

Характер та інтенсивність локалізованої гнійної інфекції умовно позначали наступним чином: I ступінь – мало виражений некроз, діаметром до 2 мм (+); II ступінь – некрози діаметром від 3 до 5 мм (++); III ступінь – некрози діаметром від 6 та більше (+++).

Згідно даних, що представлені у табл. 1, через добу на місці введення суспензії стафілококу формувалось вогнище ексудативно-гнійного запалення. В усіх групах дослідних тварин прояви локалізованої стафілокової інфекції супроводжувалися різною інтенсивністю патологічного процесу. Ефективність етіотропної терапії при локалізованій гнійній стафілокової інфекції оцінювали за результатами мікробіологічного очищення вогнища запалення та ступенем ліквідації вогнища запалення.

Виявлені зміни у вогнищі запалення тварин з групи контролю (без лікування) супроводжувалися порушенням мікроциркуляторних процесів, трофіки, утворенням гнійного інфільтрату та формуванням некротичних, які в процесі спостереження збільшувалися у розмірах. Діаметр їх сягав від 4 до 6 мм. Середній

показник ураження за статистичними показниками дорівнював – 33.

З метою визначення ефективності досліджуваних комбінацій № 1 (ципрофлоксацину та декаметоксину) та № 2 (гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату) було проведено лікування піддослідних тварин з III та IV груп. В результаті проведених досліджень виявлено, що застосування зазначених комбінацій № 1 та № 2 призвело до ефективної регресії запалення, та припинення деструкції тканинних клітин.

Місцевий гнійний стафілококовий осередок формувався повільніше, в порівнянні із контролем (I група) та II досліджуваною групою. Середній показник ураження дорівнював у групі III – 6,4 та у IV групі – 6,2 на одну тварину відповідно.

При порівняльному аналізі комбінованого лікування препаратами ципрофлоксацин-декаметоксин загоювання ран відбувалося у 2 рази швидше, а застосування комбінації № 2 (гексаметилентетрамін-фенілсаліцилат) – в 2,6 рази швидше у співставленні з групою, де лікування проводили ципрофлоксацином, що свідчить про їх переваги.

Наступними критеріями оцінювання ефективності лікування стали показники виживання тварин. В умовах відсутності лікування у контрольній підгрупі білих мишей ефект підшкірного зараження супроводжувався 100 % виникненням локалізованих осередків гнійно-некротичного ураження. При цьому підтверджена злоякісність перебігу осередка гнійно-некротичного ураження в умовах спонтанного перебігу стафілокової інфекції. Так, у 80 % тварин простежено септикопемічне ускладнення локалізованої інфекції з летальним перебігом, у 20 % – формування абсцесів з некрозом. Терміни спонтанного зворотного розвитку осередків ураження у тварин контрольної групи з формуванням рубця становили 9–11 діб.

Застосування ципрофлоксацину при лікуванні тварин II групи сприяло виживанню 40 % тварин. Однак, у 60 % тварин простежено септикопемічне ускладнення локалізованої інфекції з летальним перебігом, у 10 % тварин відсутністю проявів ураження, у 20 % – розвитком сформованих абсцесів без некротичної еволюції, а у 10 % піддослідних тварин спостерігалось формування абсцесів з некрозом. Терміни спонтанного зворотного розвитку осередків ураження у тварин контрольної групи з формуванням рубця становили 7–8 діб.

У той же час у III та IV дослідних групах тварин з модельованою інфекцією лікування здійснено шляхом введення дослідним тваринам комбінації ципрофлоксацину та декаметоксину та нанесення комбінації антисептиків з властивостями проліків на відповідні осередки депільованої шкіри. У порівнянні з нелікованим контролем доведено, що посхемне застосування досліджуваних антимікробних комбінацій забезпечує значущий лікувально-профілактичний ефект. У підтвердження зазначеному слід наголосити на відсутності у лікуванні тварин комбінацією, що створена на тлі гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату септикопемічних ускладнень з летальним перебігом, відсутності у 30 % інфікованих тварин проявів розвитку осередків запалення, 50 % попередження некротичної еволюції з боку сформованих абсцесів та безрубцеве загоювання тварин на 3–4 добу після здійсненого зараження (табл. 2).

Таблиця 1

Дослідження активності ципрофлоксацину, ципрофлоксацину в комбінованій дії з декаметоксином та комбінації гексаметилентетраміну і фенілсаліцилату на моделі ранової інфекції, викликаній *S.aureus* ATCC 25923

Група тварин	№ з/п	Доба															Середній показник ураження на одну тварину $M \pm m$	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Контр-оль (I група)	1	+++	++	++	++	++	+	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	33,2±7,8
	2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	3	+++	++	++	++	++	+	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	
	4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	5	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	6	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	7	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	9	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
Моно-терапия ЦФЛ (II група)	1	+++	++	++	++	+	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	24,5±9,8
	2	+++	++	++	++	+	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	3	+++	++	++	++	+	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	4	+++	++	++	++	++	+	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	
	5	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	8	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	9	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
	10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	зг	зг	
Комбі-нована дія ЦФЛ та ДКМ (III група)	1	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	6,4±0,7
	2	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	3	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	4	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	5	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	6	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	7	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	8	++	++	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	9	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	10	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
IV (група) GMT та ФС	1	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	6,2±0,8
	2	++	++	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	3	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	4	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	5	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	6	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	7	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	8	++	++	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	9	++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	
	10	+++	++	+	+	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	од	

Примітка: ЦФЛ – ципрофлоксацин; ДКМ – декаметоксин; GMT – гексаметилентетрамін; ФС – фенілсаліцилат; од – одужання; зг – загинув

Таблиця 2

Лікувально-профілактичні властивості ципрофлоксацину; ципрофлоксацину в комбінації з декаметоксином; гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату при локалізованій гнійній інфекції

Група	Вид мікробу і доза зараження	Кількість в групі	Заги-нуло	Ви-жило	Відсутність ураження	Абсцес без некрозу	Абсцес з некро-зом	Термін ре-парації (доби)
I група (контроль)	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 10 ⁸	10	8	2	0	0	2	9–11
II група (дослід) ЦФЛ	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 10 ⁸	10	6	4	1	2	1	7–8
III група (дос-лід) ЦФЛ+ДКМ	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 10 ⁸	10	0	10	2	5	3	4–5
IV група (дос-лід) GMT+ФС	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 10 ⁸	10	0	10	3	5	2	3–4

Примітка: ЦФЛ – ципрофлоксацин; ДКМ – декаметоксин; GMT – гексаметилентетрамін; ФС – фенілсаліцилат

У той же самий час ефективність лікування дослідних тварин комбінацією, що містить препарат з групи фторхінолонів та антисептик характеризувалося у 20 % тварин відсутністю проявів ураження, у 50 % – розвитком сформованих абсцесів без некротичної еволюції, а у 30 % – формуванням абсцесів з некрозом. Розвиток септикопемічних ускладнень локалізованої інфекції у дослідних тварин не зареєстрований. Терміни репарації відтвореної рани відбулися на 4–5 добу.

Таким чином, за результатами проведених досліджень доведено, що на рівні доклінічного моделювання локалізованої гнійної інфекції запропоновані комбінації № 1 та № 2 виявляють задовільні лікувально-профілактичні властивості. При аналізі отриманих результатів доцільно враховувати, що для експериментального моделювання локалізованої гнійної інфекції використані дози золотавого стафілококу, що значно перевищують та етіологічно обумовлюють, виникнення гнійно-запальних захворювань шкіри. Виходячи з цього припустимо, що на теренах клінічного застосування запропоновані комбінації можуть виявитися оптимальні за рівнями лікувально-профілактичних властивості.

7. Висновки

Таким чином, результатами проведених досліджень доведена перспективність комбінованого застосування препаратів, створених на тлі поєднання антисептиків, що належать до різних груп, а також комплексного застосування антисептиків з салоловозалежним принципом дії.

1. Результати проведених досліджень засвідчили, що лікування ципрофлоксацином стафілококової інфекції забезпечило виживання 40 % тварин. В групах тварин, лікованих комбінаціями ципрофлоксацину та декаметоксину, та гексаметилентетраміну з фенілсаліцилатом вижило 100 % піддослідних тварин.

2. Встановлено, що лікування тварин з локалізованою стафілококовою інфекцією, виявилось найбільш ефективним при застосуванні в комбінації ципрофлоксацину та декаметоксину та комбінації антисептиків з салоловозалежним принципом дії.

Література

1. Лупальцов, В. И. Актуальные вопросы в решении проблемы внутригоспитальной инфекции [Текст] / В. И. Лупальцов // Український журн. хірургії. – 2008. – № 1. – С. 26–28.

2. Герич, І. Д. Антибіотикотерапія гнійної хірургічної інфекції [Текст]: матер. наук. конгр. / І. Д. Герич, В. А. Мельников, А. С. Барвінська, Р. Ю. Петриця // IV Міжнародні Пироговські читання: присвячений 200-річчю М. І. Пирогова XXII з'їзд хірургів України. – Вінниця, 2010. – Т. I. – С. 94–95.

3. Geissler, A. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs [Text] / A. Geissler, P. Gerbeaux, I. Granier et. al. // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29, Issue 1. – P. 49–54.

4. Goharkhay, N. Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses [Text] / N. Goharkhay, U. Verma, F. Maggiorotto //

Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2007. – Vol. 29, Issue 1. – P. 65–69. doi: 10.1002/uog.3890

5. Бриан, Л. Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам [Текст] / Л. Е. Бриан; пер. с англ. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.

6. Белобородов, В. Б. Проблемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой [Текст] / В. Б. Белобородов // Материалы II Международного конгресса по внутрибольничным инфекциям. – Москва, 2011. – Режим доступа: <http://www.crie.ru/conf/>

7. Блатун, Л. А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв [Электронный ресурс] / Л. А. Блатун. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=2799>

8. Rolstadt, B. S. Principles of wound management. In: Acute & Chronic Wounds: Current Management Concepts. 3rd ed. [Text] / B. S. Rolstadt, L. Ovington. – St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 2007. – P. 391–425.

9. Bouchillon, S. K. Antimicrobial Susceptibility of Inpatient Urinary Tract Isolates of Gram-Negative Bacilli in the United States: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009–2011 [Text] / S. K. Bouchillon, R. E. Badal, D. J. Hoban, S. P. Hawser // Clinical Therapeutics. – 2013. – Vol. 35, Issue 6. – P. 872–877.

10. Sullivan, S. A. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamp in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized controlled trial [Text] / S. A. Sullivan, T. Smith, E. Chang, T. Hulsey, J. P. Vandorsten, D. Soper // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. – Vol. 196, Issue 5. – P. 431–455. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.022

11. Иванова, Ю. В. Местное лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений [Текст] / Ю. В. Иванова, В. К. Логачев // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 3 (54). – С. 92–94.

12. Яковлев, В. П. Клиническая эффективность нового комбинированного антимикробного препарата (ципрофлоксацин + тинидазол) при лечении больных с инфекциями кожи и мягких тканей [Электронный ресурс] / В. П. Яковлев, Л. А. Блатун, Р. П. Терехова. – Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46524/>

13. Красильников, А. П. Справочник по антисептике [Текст] / А. П. Красильников. – Минск: Выш. шк., 1995. – 366 с.

14. Слепцов, В. П. Современные концепции лечения тяжелой стафилококковой и пневмококковой инфекции [Текст]: матер. наук. конгр. / В. П. Слепцов, Л. Ф. Притуло, В. А. Григорьева и др. // IV Міжнародні Пироговські читання: присвячений 200-річчю М. І. Пирогова XXII з'їзд хірургів України. – Вінниця, 2010. – Т. II. – С. 149.

15. Першин, Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии [Текст] / Г. Н. Першин. – М.: Медицина, 1971. – 537 с.

References

1. Lupaltsov, V. I. (2008). Actual questions in decision problems vnutryhospytalnoy infection. Ukrainian journal. Surgery, 1, 26–28.

2. Gerych, I. D., Melnikov, V. A., Barvinskaya, A., Petrytsya, R. Y. (2010). Antibiotic treatment of purulent surgical infection. Materials of scientific congress «IV International Pirogov reading», dedicated to the 200th anniversary MI XXII Congress of the Pirogov surgeons Ukraine, I, 94–95.

3. Geissler, A., Gerbeaux, P., Granier, I. et. al. (2003). Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact

on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med.*, 29 (1), 49–54.

4. Goharkhay, N., Verma, U., Maggiorotto, F. (2007). Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29 (1), 65–69. doi: 10.1002/uog.3890

5. Brian, L. (1984). Bacterial resistance and sensitivity to chemotherapy drugs: lane. from English. Moscow: Medicine, 272.

6. Beloborodov, V. B. (2011). Problems of antibiotic therapy of infections caused by resistant gram-positive flora. Proceedings of the II International Congress of hospital-acquired infections. Moscow. Available at: <http://www.crie.ru/conf/>

7. Blatun, L. A. The possibilities of modern ointment in the treatment of septic wounds, pressure ulcers, venous ulcers. Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=2799>

8. Rolstadt, B. S., Ovington, L. (2007). Principles of wound management. In: *Acute & Chronic Wounds: Current Management Concepts*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 391–425.

9. Bouchillon, S. K., Badal, R. E., Hoban, D. J., Hawser, S. P. (2013). Antimicrobial Susceptibility of Inpatient Urinary Tract Isolates of Gram-Negative Bacilli in the United States: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009–2011. *Clinical*

Therapeutics, 35 (6), 872–877. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.022

10. Sullivan, S. A., Smith, T., Chang, E., Hulsey, T., Vandorsten, J. P., Soper, D. (2007). Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196 (5), 455.e1–455.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.022

11. Ivanova, V., Logatchev, V. K. (2012). Local treatment of postoperative inflammatory complications. *Khar'kiv hirurgichna school*, 3 (54), 92–94.

12. Yakovlev, V. P., Blatun, L. A., Terekhova, R. P. The clinical efficacy of the new combined antimicrobial (ciprofloxacin + tinidazole) for the treatment of patients with infections of the skin and soft tissue. Available at: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46524/>

13. Krasilnikov, A. P. (1995). *Handbook antiseptic*. Minsk Executive. HQ., 366.

14. Sleptsov, V. P., Prytula, L. F., Grigoriev V. A. et. al. (2010). The modern concept of treatment of severe staphylococcal and pneumococcal infections. Materials of Scientific Congress «IV International Pirogov reading», dedicated to the 200th anniversary of Pirogov XXII Congress of Surgeons Ukraine, Vinnitsa, II, 149.

15. Pershin, G. N. (1971). *Methods of experimental chemotherapy*. Moscow: Medicine, 537.

Дата надходження рукопису 16.09.2015

Філімонова Наталія Ігорівна, доктор медичних наук, професор, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: microbiology@nuph.edu.ua

Гейдеріх Ольга Григорівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: microbiology@nuph.edu.ua

УДК: 615.22:54.061/.062

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52357

МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

© О. О. Віслоус, Н. Ю. Бевз, В. А. Георгіяну

Кількість β-адреноблокаторів на фармацевтичному ринку з кожним роком збільшується, що потребує систематизації методик їх стандартизації.

Мета. Метою наших досліджень є вивчення літературних даних щодо методик ідентифікації та кількісного визначення β-адреноблокаторів різної направленості дії – селективної (практолол, метопролол, атенолол, ацебутолол, бетаксол, бевантолол, бісопролол, целіпролол, есмолол, епанолол, есатенолол, небіволол, талінолол), неселективної (алпренолол, окспренолол, піндолол, пропранолол, тимолол, соталола, надолол, мепіндолол, картеол, тертатолол, бопіндолол, бупранолол, пенбутолол, клоранолол) та комбінованої (лабеталол, карведілол).

Методи. Аналітичний огляд літературних джерел інформації щодо дослідження β-адреноблокаторів фізичними, хімічним та фізико-хімічним методами аналізу.

Результати. У результаті аналізу літературних джерел встановлено, що для ідентифікації БАБ у фармакопейному аналізі в основному застосовують фізичні та фізико-хімічні константи, у судовому аналізі – як фізико-хімічні величини, так і хімічні реакції, результати яких наведені в роботі.

Встановлено, що для кількісної оцінки БАБ в аналізі субстанцій використовують титриметричні методи, найчастіше метод кислотно-основного титрування. Для виявлення β-адреноблокаторів у біологічних рідинах та лікарських формах, розділення суміші активних фармацевтичних інгредієнтів та метаболітів перевагу слід віддати фізико-хімічним методам, таким як газорідинна і рідинна хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях, флуориметрія та інші.