

*М.А. ЗАВАЛИЙ*

## **ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СИНУСИТОМ**

*Каф. оториноларингологии и офтальмологии (зав. – проф. Н.В. Иванова)  
Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского (ректор – проф. А.А. Бабанин)*

Лечение больных синуситом в последнее время существенно осложнилось, так как увеличилось число возбудителей, обладающих множественной устойчивостью к антимикробным препаратам (В.Т. Пальчун и соавт., 2004; О.Н. Пайманова и соавт., 2003; З.М. Сижажева, 2005; Г.З. Пискунов и соавт., 1996; Pfaltz, 1985). При этом особое внимание отводится местному лечению, поскольку необходимо создание достаточной концентрации лекарственного средства в патологическом очаге. Это возможно при введении лекарственных препаратов непосредственно в очаг воспаления, т.е. лечение при острых и хронических гнойных синусах должно включать дренирование пораженных пазух, введение в них антисептиков, а после выяснения видового состава микрофлоры и ее чувствительности введение антибиотиков определенной концентрации (С.З. Пискунов, 1995; Axelsson, 1975).

При выборе лекарственных средств необходимо исходить из их антибактериальной активности и влияния на функцию слизистой оболочки околоносовых пазух.

Известно, что многие антибактериальные препараты в официальной концентрации и даже в разведении оказывают угнетающее действие на функцию слизистой оболочки (Е.Н. Единак, 1985; И.В. Ельков, А.А. Хабаров, 1991; Д.И. Тарасов и соавт., 1982; Г.С. Пискунов и соавт., 1996). Если понижать концентрацию до приемлемой для слизистой оболочки, то может теряться бактерицидная активность препарата. Поэтому целесообразно подбирать комбинации антибактериальных препаратов с антисептиками, обладающими поверхностной

активностью и способными потенцировать действие антибактериальных препаратов (Г.Е. Афиногенов и соавт., 1984; О.В. Гудзь, Г.Т. Писько, 1983).

### ***Цель исследования***

Обосновать дифференцированный выбор лекарственных средств для местного лечения больных синуситом.

### ***Задачи исследования***

1. Исследовать антимикробную активность и определить предельную концентрацию лекарственных средств и их комбинации с ПАВ, при которой сохраняется их бактерицидная активность к часто встречающимся патогенным микроорганизмам в Крыму у больных синуситами.

2. Изучить влияние бактерицидных концентраций выбранных лекарственных средств и их комбинации с ПАВ на мукоцилиарную функцию околоносовых пазух в эксперименте методом определения поверхностной активности.

### ***Материалы и методы***

Антимикробную активность препаратов и их сочетаний с миристамидопропилдиметилбензил аммония хлоридом – мирамистином (М), возможных для местной терапии при синуситах, мы определяли методом серийных разведений *in vitro* к наиболее часто встречающимся в Крыму патогенным микроорганизмам: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. Pneumoniae*. В жидкой питательной среде (мясопептонный бульон) устанавливали минимальную подавляющую концентрацию препарата в 1 мл среды, которая подавляла рост испытываемого

штамма *in vitro* (МПК). Преимуществом данного метода является получение количественного результата, позволяющего сопоставить чувствительность изучаемой культуры, определенную лабораторным путем, с дозами препаратов, достигаемыми в организме больного [9].

Лабораторные микробиологические исследования проводились на базе Санэпидотряда (территориальный) в г. Симферополь при консультациях главного санитарного врача К.Г. Гуменюка и доцента кафедры микробиологии Ю.Н. Ачкасовой.

Исходная концентрация исследуемых препаратов определялась из расчета содержания активного вещества в 1 мл официального раствора, готового к применению.

На основании микробиологических исследований и фармакологической характеристики было выбрано 10 вариантов изолированных лекарственных препаратов широкого спектра действия и в сочетании с ПАВ антисептиком: Аугментин; Аугментин + Мирамистин (А+М), Декасан; Декасан + Мирамистин (Д+М); Метрогил; Метрогил + Мирамистин (Ме+М); Флуимуцил-Антибиотик ИТ; Флуимуцил-Антибиотик ИТ + Мирамистин (Ф Аб ИТ+М); Ципринол; Ципринол + Мирамистин (Ц+М).

Эффективность каждого лекарственного варианта определялась в отдельной группе животных.

1. Аугментин – 500 мг амоксициллина и 100 мг калиевой соли клавулановой кислоты. Использовался 6% раствор аугментина (600 мг препарата в 10 мл воды для инъекций). Фармакологическая группа: антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз. Исходная концентрация – 60000 мкг/мл ( $\gamma$ ).

2. Декасан – 0,02% раствор декаметоксина на 0,9% растворе натрия хлорида. Фармакологическая группа: антисептический препарат, производное бисчетвертичных аммониевых соединений. Исходная концентрация – 200 мкг/мл.

3. Метрогил – 0,5% раствор метронидазола, вспомогательные вещества: натрия хлорид, лимонная кислота, фосфат натрия двуокисный безводный, вода для инъекций. Фармакологическая группа: антипротозой-

ный препарат с противомикробной активностью, производный имидазола. Исходная концентрация – 5000 мкг/мл.

4. Мирамистин – 0,01% раствор миростамидопропилдиметилбензил аммония хлорида, вспомогательное вещество: вода очищенная. Фармакологическая группа: антисептик из группы поверхностно активных веществ; потенцирует действие антибиотиков, не угнетает работу мукоцилиарного транспорта в концентрации 0,05% (М.А. Завалий, 1997), оказывает выраженное антимикробное действие в отношении грам (-) и грам (+) бактерий, грибов, сложных вирусов и простейших, аэробной и анаэробной, спорообразующей и аспорогенной микрофлоры в виде монокультуры и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к лекарственным препаратам. Исходная концентрация – 100 мкг/мл.

5. Флуимуцил-Антибиотик ИТ – 405 мг тиамфеникола глицината ацетилцистеината, что эквивалентно 250 мг тиамфеникола, вспомогательное вещество: динатрия эдетат. Использовался 1,25% раствор Флуимуцила-Антибиотика ИТ (405 мг в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Фармакологическая группа: антибактериальный препарат, обладает широким спектром антибактериального действия, бактерицидное действие на микроорганизмы обеспечивается за счет подавления синтеза пептогликанов клеточной стенки. Исходная концентрация – 12500 мкг/мл.

6. Ципринол – 1% раствор ципрофлоксацина. Фармакологическая группа: бактерицидный антибиотик из группы фторхинолонов 2-го поколения. Исходная концентрация – 10000 мкг/мл.

Поверхностную активность мукоцилиарной системы исследовали у 50 животных (кролики породы «Бабочка») в условиях экспериментального верхнечелюстного синусита методом измерения поверхностного давления мономолекулярной пленки ПАВ с помощью горизонтальных весов Вильгельми-Ленгмюра, определяли величину поверхностного натяжения максимального (ПН макс), минимального (ПН мин). Затем рассчитывали величину индекса стабильности (ИС), динамические изменения

которого позволяют оценить динамику поверхностной активности мукоцилиарной системы. При росте ПН и снижении ИС наблюдается снижение поверхностной активности и наоборот (М.А. Завалий, 2005).

Предметом исследования являлась слизистая оболочка верхнечелюстных пазух у животных в норме и в условиях гнойного экспериментального синусита.

С пятого дня болезни у экспериментальных животных в течение 10 дней ежедневно выполняли промывание верхнечелюстных пазух через дренажную трубку, установленную в пазухе, растворами антибиотиков, комбинированных препаратов изолированно и в комбинации с ПАВ антисептиком – мирамистином в бактерицидных концентрациях. Промывную жидкость из пазух брали для исследования в начале эксперимента, на 5-й день после появления клинических признаков острого гнойного синусита, затем на 5-й и 10-й дни лечения.

#### ***Результаты исследования и их обсуждение***

Выявлена следующая антимикробная активность изучаемых препаратов к микроорганизмам, наиболее часто встречающимся в Крыму у больных синуситами (табл.).

Были выявлены отличия по степени и спектру активности. Метрогил и ципринол сохраняли бактерицидное действие только при снижении исходной концентрации в 2 раза. Декасан и аугментин проявляли бактерицидную активность ко всем указанным микроорганизмам при разведении исходного раствора в 6 раз. Раствор флуимуцила антибиотика ИТ сохранял бактерицидную активность почти во всех приведенных разведениях.

Отмечено выраженное потенцирующее влияние ПАВ – мирамистина. Так, при концентрации метрогила 625 мкг/мл зарегистрировано бактериостатическое действие препарата, а в комбинации с мирамистином в этой концентрации была выражена бактерицидная активность при концентрации 312 мкг/мл, бактериостатическое действие на стафилококки обнаружено при concentra-

ции 156 мкг/мл, а на *K. pneumoniae* – при 78 мкг/мл. Подобная тенденция наблюдалась в комбинациях со всеми исследуемыми препаратами.

Результаты первого этапа исследования по выявлению предельной бактерицидной концентрации изолированных препаратов и комбинаций были использованы для определения их (препаратов) влияния на функцию мукоцилиарной системы по уровню показателей, характеризующих поверхностную активность.

После 5-го дня лечения гнойное отделяемое при промывании было у единичных животных, улучшилось общее самочувствие животных: повысился аппетит, активность. Измерения, проведенные на 5-й и 10-й день лечения, указывают на стойкую положительную динамику показателей поверхностной активности мукоцилиарной системы (рис. 1-3). На 10-й день лечения у экспериментальных животных наблюдали клиническое выздоровление при использовании в минимальных бактерицидных концентрациях антимикробных препаратов изолированно и в комбинации с ПАВ.

Показатель, характеризующий уровень поверхностной активности мукоцилиарной системы, который оценивался по ИС, при использовании декасана повысился в 3,9 раза и составил 0,9 (в начале лечения – 0,22); в комбинации с мирамистином – в 7,0 раз (ИС – 1,53); при применении метрогила повысился в 3,5 раза (ИС составил 0,78), Ме+М – в 6,5 раза (ИС – 1,43); с назначением ципринола – в 6,9 раза (ИС – 1,53), Ц+М – в 7,8 (ИС – 1,72); аугментина – в 7,2 (ИС – 1,59); А+М – в 8,4 (ИС – 1,84); флуимуцила антибиотика ИТ – в 7,5 (ИС – 1,64), Ф Аб ИТ+М – в 8,8 (ИС – 1,94). Полученный результат характеризует выраженную нормализацию работы мукоцилиарной системы к 10-у дню лечения с использованием данных лекарственных средств. Но отсутствие статистически достоверного различия с уровнем нормы при  $P \geq 0,95$  было определено на 10-й день лечения только при использовании флуимуцила антибиотика ИТ и аугментина в сочетании с ПАВ – мирамистином.

Бактерицидная активность антимикробных препаратов при серийном разведении

| Разведение (γ)<br>препарата | Бактерицидная активность к микроорганизмам |       |                |       |               |       |
|-----------------------------|--|-------|----------------|-------|---------------|-------|
|                             | S. Aureus                                  |       | S. epidermidis |       | K. pneumoniae |       |
| Аугментин (А)               | А  | А+М*  | А              | А+М   | А             | А+М   |
| 30000                       | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 15000                       | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 7500                        | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 3750                        | ±  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 1875                        | +  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 937                         | +  | -     | -              | -     | ±             | -     |
| 468                         | +  | ±     | -              | -     | +             | -     |
| Декасан (Д)                 | Д  | Д+М   | Д              | Д+М   | Д             | Д+М   |
| 100                         | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 50                          | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 25                          | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 12,5                        | ±  | -     | -              | -     | ±             | -     |
| 6,2                         | +  | ±     | +              | ±     | +             | ±     |
| 3,1                         | +  | +     | +              | +     | +             | +     |
| Метрогил (Мет)              | Мет  | Мет+М | Мет            | Мет+М | Мет           | Мет+М |
| 2500                        | -**  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 1250                        | -  | -     | -              | -     | ±             | -     |
| 625                         | ±***                                       | -     | ±              | -     | +             | -     |
| 312                         | +****                                      | -     | +              | -     | +             | -     |
| 156                         | +  | ±     | +              | ±     | +             | -     |
| 78                          | +  | +     | +              | +     | +             | ±     |
| Флуимуцил антибиотик ИТ (Ф) | Ф  | Ф+М   | Ф              | Ф+М   | Ф             | Ф+М   |
| 6250                        | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 3125                        | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 1562                        | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 781                         | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 391                         | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 196                         | ±  | -     | -              | -     | ±             | -     |
| Ципринол (Ц)                | Ц  | Ц+М   | Ц              | Ц+М   | Ц             | Ц+М   |
| 2500                        | -  | -     | -              | -     | -             | -     |
| 1250                        | -  | -     | -              | -     | ±             | -     |
| 625                         | ±  | -     | ±              | -     | +             | -     |
| 312                         | +  | -     | +              | -     | +             | -     |
| 156                         | +  | ±     | +              | ±     | +             | -     |
| 78                          | +  | +     | +              | +     | +             | ±     |

Примечание:

\* М - миристидампропилдиметилбензил аммония хлорид (мирамистин);

\*\* (-) – отсутствие роста микроорганизмов, т.е. зарегистрировано бактерицидное действие;

\*\*\*(±) – бактериостатическое действие;

\*\*\*\* (+) – наблюдается рост микрофлоры, т.е. концентрации препарата при которой отсутствует антибактериальная активность.

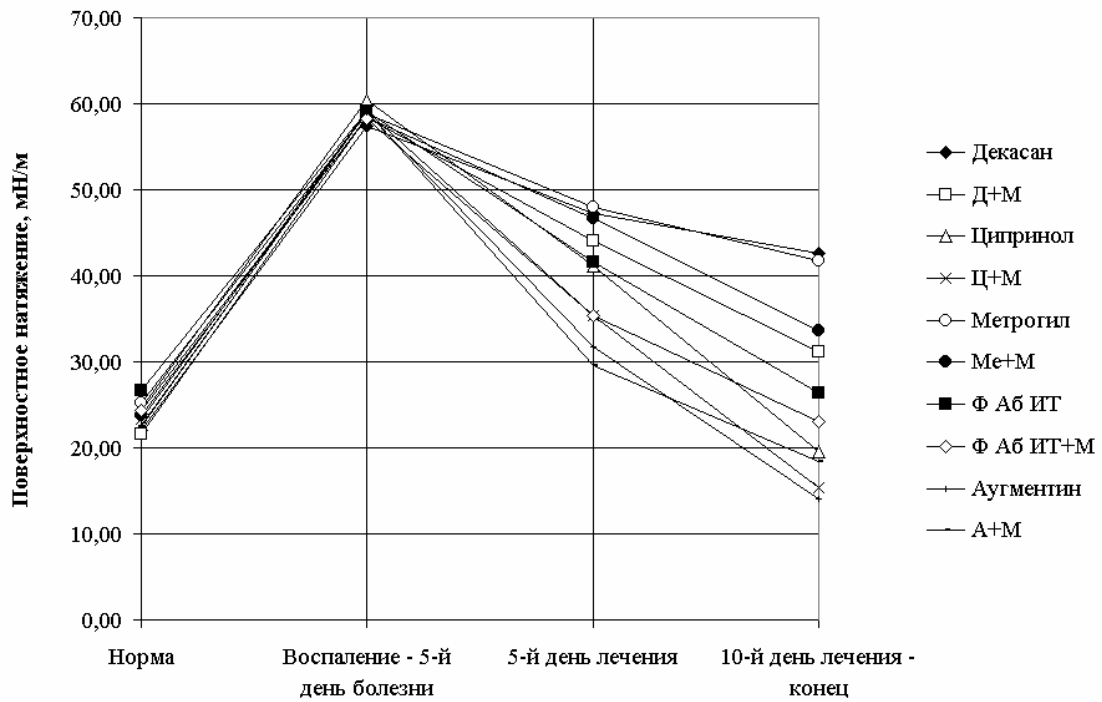


Рис.1. Динамика показателей ПН макс (мН/м)

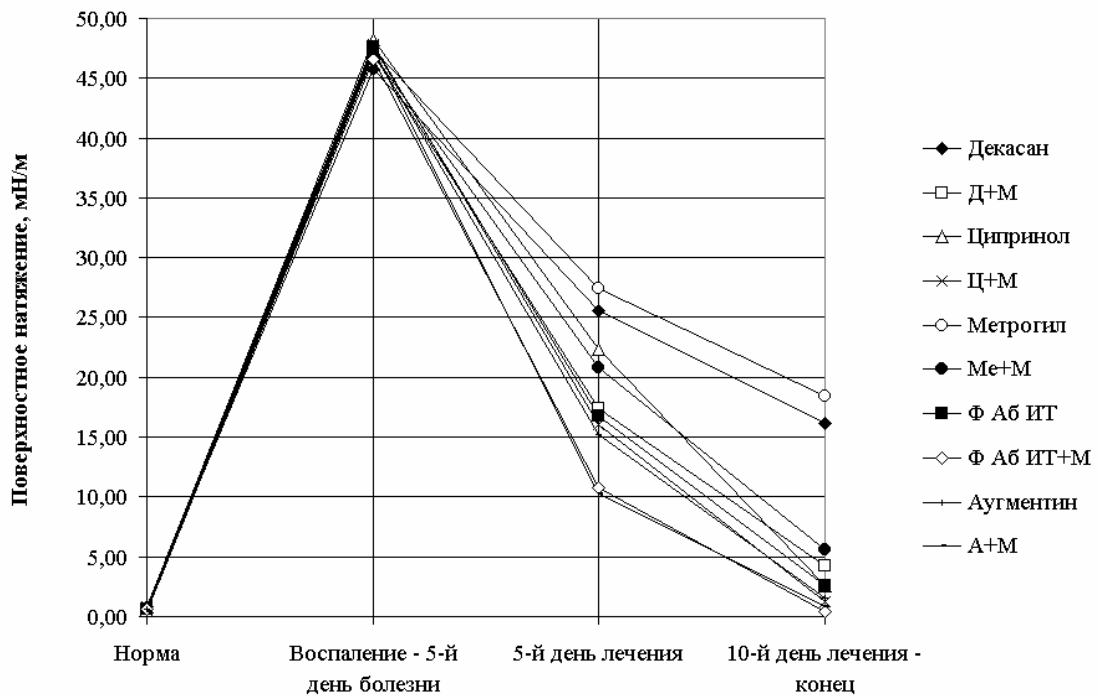


Рис.2. Динамика показателей ПН мин (мН/м)

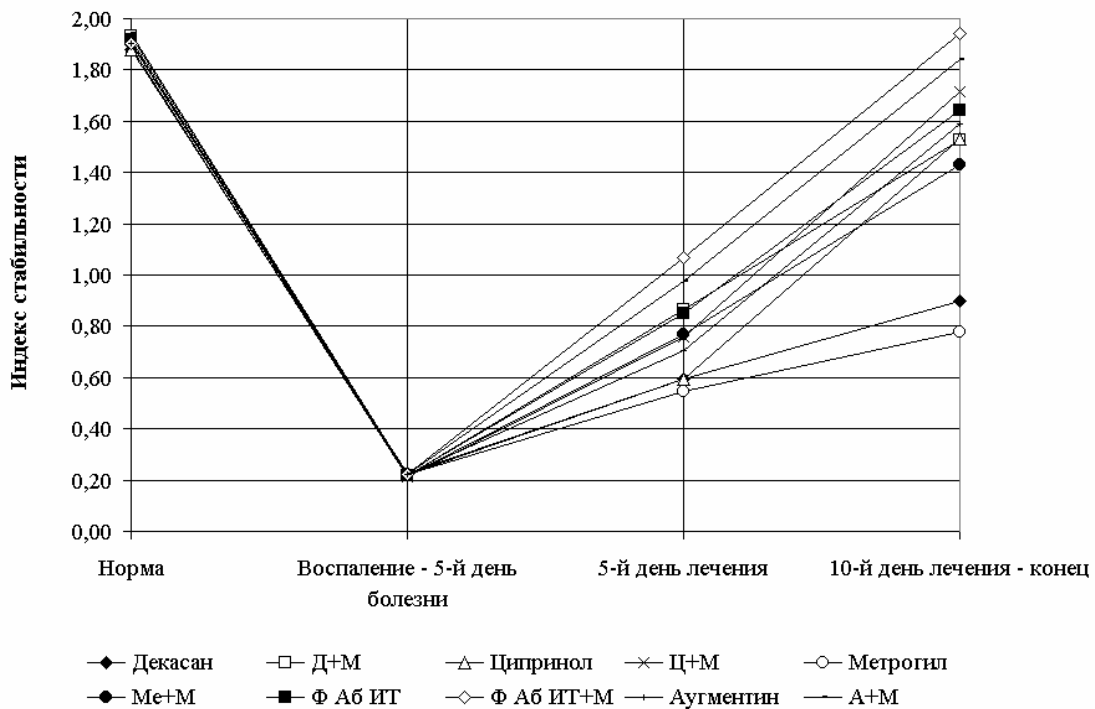


Рис.3. Динамика уровня ИС

Таким образом, знание наиболее часто встречающейся в Крыму патогенной микрофлоры у больных синуситами и уровня антибактериальной резистентности этих микроорганизмов позволяет адекватно подбирать лекарственные препараты с высокой антимикробной активностью к региональной микрофлоре. Использование выбранных препаратов для местного лечения в сочетании с ПАВ – мирамистином позволило понизить концентрацию основного препарата, сохраняя выраженное бактерицидное действие, и способствовало нормализации функции мукоцилиарной системы.

### Выводы

1. Лекарственные средства для местного лечения больных синуситом следует подбирать дифференцированно в зависимости от вида возбудителя, этиологически значимого для заболевания, и влияния его

на функцию мукоцилиарной системы слизистой оболочки околоносовых пазух.

2. При сравнительном анализе эффективности антимикробных лекарственных средств наиболее выраженная бактерицидная активность зарегистрирована, даже при значительных разведениях, у растворов тиафеникола, амоксициллина, потенцированного клавулановой кислотой, и декаметоксина.

3. Использование антимикробных препаратов в разведениях, позволяющих сохранить бактерицидную активность, способствует нормализации функции мукоцилиарной системы.

4. Комбинирование антимикробных лекарственных средств с ПАВ антисептиком – мирамистином, потенцируя их действие, расширяет антимикробный спектр исходного лекарственного вещества и способствует нормализации функции мукоцилиарной системы.

1. Пискунов С.З., Пискунов Г.З., Разиньков С.П. и соавт. Актуальные проблемы ринологии и пути их решения // Рос. ринология. - 1995. - №3-4. - С. 6-11.
2. Афиногенов Г.Е., Копылова Т.В., Владимиров Н.И., Брянцева Л.Н. Предупреждение формирования лекарственной устойчивости популяций бактерий применением биологически активных веществ // Антибиотики. - 1984. - №6. - С. 417-421.
3. Гудзь О.В., Писько Г.Т. Взаимодействие антибиотиков с поверхностно-активными веществами // Врач. дело – 1983. - №11. – С.103-108.
4. Единак Е.Н., Яшан И.А., Сморщок С.А., Сытник И.А. О влиянии пенициллина в различных концентрациях на ультраструктуру слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при экспериментальном гайморите // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1985. - №3. - С. 20-24.
5. Ельков И.В., Хабаров А.А. Изучение проникновения морфоциклина в кровь и слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1991. - №3. - С. 9-11.
6. Завалий М.А. Клинико-лабораторное обоснование использования мирамистина для лечения больных гайморитом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1997. - №5. – С. 74-82.
7. Завалий М.А. Экспериментальное исследование поверхностной активности мукоцилиарной системы околоносовых пазух // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. - № 6. - С. 18-22.
8. Кривошеин Ю.С. Противомикробные свойства новых поверхностно-активных веществ и обоснование их медицинского применения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Симферополь, 1984. - 32с.
9. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и соавт. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
10. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Артемьев М.Е. и соавт. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов // Вестн. оториноларингологии. – 2004. – №5. – С.4-8.
11. Пайманова О.Н., Кротов Ю.А., Наумкина Е.В., Педдер В.В. Микробный пейзаж и эффективность использования озон-ультразвуковых технологий при остром гнойном верхнечелюстном синусите // Рос. оториноларингология – 2003. - №4. - С. 94-96.
12. Сижажева З.М. Новые возможности диагностики и лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух // Рос. оториноларингология. – 2005. - №1. - С. 100-102.
13. Тарасов Д.И., Пискунов Г.З., Клевцов В.А. Влияние различной концентрации растворов антибиотиков на функцию мерцательного эпителия // Вестн. оториноларингологии. - 1982. - №4. - С. 67-70.
14. Экспериментальное исследование и клиническое применение октенисепта в ринологии /Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Разиньков С.П. и соавт. // Рос. ринология. - 1996. - №5. - С. 23-25.
15. Pfaltz C.R. Die Therapie der chronischen Sinusitis // Laryng. Rhinol. Otol. - 1985. - Vol.64, N9. - P. 449-454.
16. Axelsson A., Grebelins N., Jensen C. et. al. Treatment of acute Maxillary sinusitis // Acta Oto-laryng. -1975. - Vol.79, N5-6. - P. 466-472.

Поступила в редакцию 23.03.07.

**ОБГРУНТОВУВАННЯ ВИБОРУ  
АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ  
МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА  
СИНУСИТ**

*Завалій М.А. (Сімферополь)*

*Резюме*

Проведено дослідження антимікробної активності ряду лікарських засобів, які мають широкий антибактеріальний спектр дії, стосовно патогенних мікроорганізмів, що найчастіше трапляються в Криму у хворих на синусити. Визначено межову інгібуючу концентрацію для даних препаратів ізольовано та в комбінації з поверхнево-активною речовиною - антисептиком мірамистином; вивчено її вплив на функцію мукоціліарної системи слизової оболонки верхньощелепних пазух у кроликів в умовах експериментального гострого гнійного синусита. В результаті підтверджено необхідність диференційованого підбору лікарських засобів для місцевої терапії при синуситах з урахуванням регіонарної і патогенної мікрофлори. Комбінування антимікробних препаратів з мірамистином поширює антимікробний спектр дії основного лікарського засобу, сприяє інтенсивній нормалізації функції мукоціліарної системи та дозволяє використовувати антимікробні препарати в більш низьких концентраціях при зберіганні їх бактерицидної активності.

**SUBSTANTIATION OF ANTIMICROBAL  
PREPARATIONS SELECTION  
FOR LOCAL TREATMENT  
AT SINUSITIS**

*M.A. Zavaly (Simferopol)*

*Summary*

We have carried out the research of antimicrobial activity of a number of medicinal remedies, which possess a wide antibacterial spectrum of action, tangently to most widespread pathogenic microorganisms at patients with sinusitis in the Crimea. We have determined ultimate overwhelming concentration for this preparations separately and in a combination with surface-active substance antiseptic myramistinum. Ultimate overwhelming concentration's influence on mucociliary system function of rabbits' maxillary sinuses mucous membrane in conditions of experimental acute purulent sinusitis was investigated as well. The result is that necessity of differentiated selection of medical preparations for local sinusitis treatment with taking into account regional pathogenic microflora is confirmed. The combination of antimicrobial preparations with surface-active substance myramistinum expands antimicrobial action spectrum of the basic medicinal substance, promotes intensive normalization of mucociliary system's function and allows to use antimicrobial preparations in lower concentrations with their bactericide activity preservation.