

УДК 615.45.032.671

ОСОБЛИВОСТІ ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ СЕЧОСТАТЕВИХ ОРГАНІВ

©В.О. Головкін, В.В. Головкін, А.В. Головкін

Запорізький державний медичний університет

Резюме: вагінальні лікарські засоби забезпечують безпосередній вплив препаратів на вогнище запального процесу і є невід'ємною частиною комплексної терапії інфекційних урогенітальних захворювань. Пошук високоефективних лікарських препаратів і вибір фармацевтичних (змінних) факторів з урахуванням особливостей динамічної екосистеми урогеніталії є основним напрямком досліджень при створенні вагінальних лікарських форм.

Ключові слова: вагінальні лікарські засоби, зональні ураження, сечостатеві органи.

ВСТУП. Фармакотерапія запальних захворювань сечостатевих органів базується на цілеспрямованому, патогенетично і етіотропно обґрунтованому призначенні лікарських препаратів [1, 3, 24]. Вагінальні лікарські засоби (Vaginalia) залишаються найважливішою складовою частиною комплексної терапії вульвітів, вестибулітів, кольпітів, цервіцитів, уретритів та інших запальних уражень сечостатевих органів.

Інтравагінальне введення лікарських препаратів забезпечує їх безпосередню дію на вогнище запального процесу, сприяє значному зниженню частоти небажаних побічних ефектів. Висока проникність активних речовин до важкодоступних вивідних проток залоз, а також крипт, лакун з запальними явищами разом з простотою введення без медичного персоналу свідчать про переваги вагінальних аплікацій у формі супозиторіїв, кремів, гелів тощо [3, 13, 14].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Основними напрямками досліджень для створення вагінальних лікарських засобів є пошук високоефективних лікарських препаратів і вибір фармацевтичних факторів з урахуванням морфолого-фізіологічних особливостей сечостатевих органів і їх динамічної екосистеми [5, 6, 25].

Серед лікарських препаратів для вагінальних засобів найчастіше застосовують похідні азолів – метронідазол, тинідазол, клотримазол, кетоназол та інші. Відзначається, що порівняно з відомими антибіотиками (ністатин, амфотерицин, натаміцин тощо), такі препарати забезпечують надійніше та безпечніше лікування жінок з запальними ураженнями, викликаними грибовою, протозойною та іншими інфекціями [11, 22, 23].

При змішаних інфекційних ураженнях сечостатевих органів застосовують поєднання в одній

вагінальній лікарській формі препаратів, похідних імідазолу з антибіотиками (гентаміцину сульфат, натаміцин, амфотерицин тощо) [1, 14, 24]. Алкільні та арильні похідні бензохінону, різні органічні кислоти, деякі поверхнево-активні речовини вводять до складу вагінальних засобів не лише із-за сперматоцидної, але й властивої їм протимікробної дії [3, 4, 23].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У зв'язку із зростанням захворювань, які передаються статевим шляхом (гонорея, сифіліс, трихомоніаз та інші), виникає потреба пошуку препаратів з широким спектром протимікробної активності, які водночас не викликають значних порушень природного мікробіоценозу сечостатевих органів.

Особливого значення надається антисептичним речовинам, які містять гуанідинові угруповання [4, 12]. В Україні інтенсивно розробляється новий клас полімерних алкілен- і оксиалкілен гуанідинових сполук, які проявляють широкий спектр протимікробної активності [4, 18]. Одна з цих сполук – полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМФ) містить у структурі повторювані ланцюги гуанідинових угруповань, які сприяють адсорбції на фосфоліпідних фрагментах клітинної мембрани мікроорганізму, блокують дію ферментів і викликають загибель мікроорганізму. Перспективність використання ПГМФ як бактерицидної речовини зумовлена також здатністю утворювати після нанесення його розчинів на поверхню шкіри чи слизової оболонки стійку полімерну плівку. Речовина належить до IV класу практично не токсичних сполук і застосовується для дезінфекції та передстерилізаційного очищення інструментів у медичних закладах (ТУ-У 25274537.003-98). На кафедрі технології ліків

ЗДМУ розробляються м'які лікарські форми з ПГМФ для зовнішнього застосування [16, 21].

Серед природних засобів, перспективних для включення до вагінальних лікарських форм, вирізняються ефірні олії. Більшість відомих ефірних олій проявляють антисептичну, дезінфікуючу, а також спазмолітичну, протизапальну, регенеруючу дію. Антисептична активність ефірних олій поширюється на грампозитивні і грамнегативні бактерії, різні види грибів, простіших і вірусів. Причому "агресивність" ефірних олій відносно патогенних мікроорганізмів поєднується з практично повною нешкідливістю для людини [13, 19]. Якщо при тривалому застосуванні антибіотиків і деяких синтетичних антисептиків формується резистентність до них мікроорганізмів, то ці небажані прояви повністю відсутні при застосуванні ефірних олій [9, 13]. Механізм антисептичної дії більшості ефірних олій полягає у руйнуванні периферичної цитоплазматичної мембрани мікроорганізму, що призводить до зменшення виділення енергетичних ресурсів, необхідних для життєдіяльності мікробної клітини і загибель останньої. Таким чином, ефірні олії запобігають утворенню мікроорганізмами власних механізмів захисту та адаптації до агресивного агента. Природні ефірні олії не викликають змін у генетичному апараті клітини, тобто не проявляють мутагенних властивостей.

Особливого значення надається ефірним оліям у вагінальних засобах для комплексної терапії запальних захворювань сечостатевого органу дітей і підлітків [7, 8]. На основі відомих і апробованих у ароматерапії ефірних олій та фітопрепаратів нами опрацьована рецептура і технологія вагінальних супозиторіїв, гелів, кремів, паличок для екстемпорального виготовлення в умовах аптечного виробництва [7, 8, 9].

Для проявлення фармакологічної активності активніюча речовина повинна спочатку вивільнитись з вагінального засобу та вступити у взаємодію з клітинною мембраною та іншими органідами патогенного мікроорганізму. Суттєвий вплив на ці процеси мають фармацевтичні фактори – природа основи-носія та інших допоміжних речовин (ПАР, консервантів, загущувачів тощо), вид вагінальної аплікації (вагінальні супозиторії, таблетки, капсули, мазі тощо) та способи виготовлення лікарської форми (пресування, виливання, диспергування тощо). Науково обґрунтований вибір факторів з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей сечостатевого органу, їх динамічного біоценозу, а також особливостей па-

тогенезу захворювань сприяють ефективності створюваних вагінальних лікарських засобів.

Основи-носії становлять основну масу більшості м'яких вагінальних лікарських форм (супозиторіїв, гелів, мазей тощо). Вони тісно контактують як з активніючим препаратом, так і з слизовою оболонкою сечостатевого органу. Хімічна індиферентність, стабільність до зміни рН середовища, відсутність подразнюючої та сенсибілізуючої активності, зрештою, економічна доступність і нескладність технологічної переробки зумовлюють доцільність вибору основи для вагінальних засобів [5, 10]. Серед ліофільних основ гідрогенізовані рослинні олії з додатками неіоногенних ПАР відзначаються добрими емульгуючими властивостями, здатністю рівномірно розподілятися при температурі тіла на шкірі та слизовій оболонці зовнішніх геніталій. Однак такі основи погано змішуються з вагінальними чи уретральними виділеннями, які супроводжують ряд запальних інфекційних уражень сечостатевого органу.

Желатин-гліцеринові і колагенові основи забезпечують підсушуючу дію при значних вагінальних виділеннях і описані в багатьох фармакопеях країн. Однак при виготовленні вагінальних засобів на цих основах необхідне додаткове введення консервантів. Поліетиленоксидні основи, завдяки бактеріостатичним властивостям, не потребують введення таких додатків, відзначаються хімічною індиферентністю, пролонгуванням дії багатьох речовин у вагінальних лікарських формах. До недоліків відносять тимчасове зневоднення поверхні слизових оболонок у процесі розчинення супозиторіїв на цих основах, що може викликати дискомфорт у пацієнта, який однак швидко минає. Для уникнення цього недоліку у складі гідрофільних основ для вагінальних супозиторіїв рекомендують використовувати проксанол-268 замість ПЕО-1500 [17]. Проксанол-268 відноситься до практично нетоксичних полімерних сполук (ЛД₅₀ для білих щурів 6100 мг/кг), використовується також як стабілізатор у деяких інфузійних розчинах, відома його здатність покращувати мікроциркуляцію у тканинах, взаємодіяти з гідрофобними ділянками клітинних мембран. Пропіленгліколь, який входить до складу основ з проксанолом-268, забезпечує помірну penetрацію включених лікарських речовин, завдяки чому може підвищуватись ефективність вагінальних засобів на таких основах.

Гідрофільно-ліпофільні основи-носії містять у своєму складі у різних співвідношеннях желатин, колаген, гліцерин, пропіленгліколь, проксанол-268

та ліпофільні компоненти – твердий жир, моногліцериди дистильовані, високомолекулярні жирні спирти тощо. Такі основи поєднують всі позитивні властивості гідрофільних і ліпофільних основ [5,7]. Лікарські речовини до їх складу можна вводити у вигляді молекулярного розчину, емульсії чи суспензії залежно від очікуваного ефекту (негайна або пролонгована дія) вагінального засобу.

Для надання основам і вагінальним засобам оптимальних реологічних властивостей, покращання вивільнення чи пролонгування дії вводять до їх складу бентоніти, вуглеводні, похідні целюлози тощо. Такі компоненти забезпечують також однорідність дозування деяких лікарських речовин, оптимізують технологічний процес формування вагінальних супозиторіїв, таблеток, капсул тощо [5].

ПАР (поверхнево-активні речовини) суттєво впливають на реологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні характеристики вагінальних засобів. Вид і кількість їх, як і інших допоміжних речовин, науково обґрунтовується і чітко регламентується при виробництві вагінальних лікарських форм [5, 6, 7].

Біофармацевтичними дослідженнями, проведеними ще у 70-і роки минулого століття [20],

доведена необхідність наукового пошуку носіїв та інших допоміжних речовин для кожного лікарського препарату у складі лікарської форми. Розробка вагінальних лікарських засобів здійснюється за певним алгоритмом досліджень [5], складовим блоком якого є проведення науково обґрунтованого підбору носія та інших допоміжних речовин. При створенні вагінальних лікарських форм необхідно обов'язково врахувати анатомо-фізіологічні властивості та динамічний мікробіоценоз сечостатевої системи у різні вікові періоди [7, 24, 25].

ВИСНОВКИ. 1. Вагінальні лікарські форми поповнюють арсенал високоєфективних засобів для комплексного, етіопатогенетичного лікування запальних інфекційних захворювань сечостатевої системи.

2. Антисептики (природні та синтетичні) у складі вагінальних засобів розширюють можливості профілактики і лікування інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом.

3. Науково обґрунтований добір компонентів вагінального засобу, включаючи основи-носії та інші допоміжні речовини, проводиться з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей та динамічного мікробіоценозу сечостатевої системи.

Література

1. Адашкевич В.П. Инфекции передаваемые половым путем. – М.: Мед. книга; Н.-Новгород, 1999. – 413 с.
2. Антисептика у профілактиці й лікуванні інфекцій / Палій Г.К., Когед Г.О., Палій В.Г. та ін.; За ред. Г.К. Палія. – К.: Здоров'я, 1999. – 201 с.
3. Баранов А.Н., Санникова А.Л., Банникова Р.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщины. – Архангельск: Изд-во АГМА, 1997. – 177 с.
4. Гембицкий П.А., Волинцева И.И. Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидина. – Запорожье: Полиграф, 1998. – 44 с.
5. Головкин В.А., Головкин В.В., Головкин А.В. Вагинальные лекарственные средства. – Запорожье: РИП "Видавец", 2000. – 271 с.
6. Головкин В.А., Головкин А.В., Головкин В.В. Лекарственные средства для наружной терапии воспалений мочеполовых органов. – Запорожье: ЗГМУ, 2003. – 152 с.
7. Головкин В.В., Головкин А.В., Головкин В.А. Лекарственные средства для местной терапии в детской и подростковой гинекологии. – Запорожье: Просвіта, 2004. – 180 с.
8. Головкин В.В. Растительный мир и фитосредства для детей и подростков: Монография. – Запорожье: Просвіта, 2005. – 428 с.
9. Головкин А.В., Кащенко Г.Ф., Головкин В.А. Эфирные масла при воспалительных поражениях дыхательных путей и легких. – Запорожье: Просвіта,

2005. – 52 с.

10. Дослідження в галузі супозиторних основ і нової номенклатури супозиторіїв різної спрямованості дії / Н.Г. Козлова, І.М. Довга, О.Е. Замараєва та ін. // Фарм. журн. – 1995. – № 5. – С. 60-63.

11. Дюдюк Л.Д., Головкин А.В., Светашов О.М. Местная терапия урогенитальных заболеваний передаваемых половым путем: Методические рекомендации. – Днепропетровск: ДГМА, 1998. – 27 с.

12. Ефимов К.М., Гембицкий П.А., Снежко А.Г. Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия // Дезинфекционное дело. – 2000. – № 4. – С. 37-39.

13. Кащенко Г.Ф., Головкин В.А., Лысенко Л.К. Эфирные масла и фитопрепараты в интимной жизни. – Симферополь: Таврида, 2000. – 172 с.

14. Мавров И.И. Половые болезни. – К. – М.: Аст-пресс, 1994. – 360 с.

15. Мороз В.М., Палій Г.К., Волянський Ю.Л. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів // Вісник Вінницького медичного університету. – 2000. – № 2. – С. 260-264.

16. Перспективи створення м'яких лікарських форм з полігексаметиленгуанидину фосфатом для місцевого застосування / В.В. Гладишев, В.В. Федорчук, А.В. Головкин та ін. // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 66-68.

17. Разработка вагинальных суппозиториев

антимикробного действия на новых гидрофильных основах / Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. и др. // Фармаком. – 2001. – №3. – С. 1-7.

18. Современный пути поиска и создания новых лекарственных средств / Ю.В. Губин, А.Н. Александров, Е.В. Бухарина и др. // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Мат. наук. сесії вуд-хім. НАН України, 1998. – Х.: Основа. – 1998. – С. 453-455.

19. Солдатченко С.С., Кащенко Г.Ф., Головкин В.А. Полная книга ароматерапии. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами. – Симферополь: Таврида, 2005. – 480 с.

20. Тенцова А.И., Агигихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974. – 264 с.

21. Федорчук В.В. Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для місцевого застосування з полігексаметиленгуанідину фосфатом: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – К.: КМАПО, 2005. – 19 с.

22. Чайка В.К., Матыцина Л.А. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у девочек и девушек. – Донецк, 1996. – 137 с.

23. Abbot J. Clinical and microscopic of vaginal mixt infection; a prospective analysis // Ann. Emerg. Med. – 1995. – V. 25, № 5. – P. 587-591.

24. Krieger I. IV., Alderete I.F. Trichomonas vaginal and Trichomoniasis // Sexual. Transmitted Diseases. – 1999, – 3-d Ed., – P. 587-604.

25. Mardh P.A. The vaginal ecosystem // Amer. Obstet. Gynecol. – 1991. – V. 165, № 4. – P. 1163-1168.

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: вагинальные лекарственные средства обеспечивают непосредственное воздействие препаратов на очаг воспалительного процесса и являются неотъемлемой частью комплексной терапии инфекционных урогенитальных заболеваний. Поиск высокоэффективных лекарственных препаратов и выбор фармацевтических (переменных) факторов с учетом особенностей динамической экосистемы урогениталий являются основными направлениями исследований при создании вагинальных лекарственных форм.

Ключевые слова: вагинальные лекарственные средства, воспалительные поражения, мочеполовые органы.

FEATURES OF VAGINAL MEDICAL MEANS FOR THERAPY OF INFLAMMATORY INJURIES OF UROGENITAL ORGANS

V.O. Holovkin, V.V. Holovkin, A.V. Holovkin

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: vaginal drugs influence directly on the inflammation focus and they are integral part of purposeful complex therapy of infectious urogenital diseases. Search of highly effective drugs and choice of pharmaceutical (variable) factors taking into account the peculiarities of dynamic ecosystem of urinogenital organs are the main directions of investigations concerning the development of vaginal drugs.

Key words: vaginal drugs, inflammatory injuries, urogenital organs.