

## ЛАБОРАТОРНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК ХИРУРГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

А. Л. Голованенко<sup>1</sup>, Л. Н. Олешко<sup>1</sup>, Т. А. Юшкова<sup>1</sup>, Т. Ф. Одегова<sup>1</sup>, М. Ф. Заривчацкий<sup>2</sup>, И. Н. Мугатаров<sup>2</sup>, Р. Н. Хохлова<sup>2</sup>, Н. А. Балакшин<sup>2</sup>

Анализ приведенного материала свидетельствует о том, что анестезирующие пленки являются эффективной лекарственной формой при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. В результате проведенных доклинических исследований установлен анестезирующее, антимикробное и гемостатическое действие анестезирующей лекарственной пленки (АЛП). Оценка лечебного эффекта пленок осуществлена в процессе клинических наблюдений и подтверждена цитологическими, гистологическими, морфологическими и бактериологическими исследованиями. Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что использование АЛП является новым, перспективным методом лечения и дальнейшая разработка данной проблемы позволит повысить эффективность фармакотерапии, снизить лечебные дозы лекарственных веществ и вероятность проявления нежелательных побочных явлений при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей различной локализации.

**Ключевые слова:** анестезирующие лекарственные пленки, гнойно-воспалительные заболевания, раневой процесс, тримекаина гидрохлорид, хлоргексидина биглюконат

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы разработаны и внедрены в клиническую практику новые препараты для лечения гнойных ран: многокомпонентные мази, сорбенты с магнитоуправляемыми свойствами и иммобилизованными ферментами, антибиотиками, бактериофаги и др. Патогенетически обоснованным следует считать медикаментозное лечение, осуществляемое с учетом фазности течения раневого процесса (воспаление, регенерация, эпителизация) и резистентности возбудителя.

Традиционно применяемые для этой цели мази не решают проблему местного лечения ран, ввиду невозможности точного дозирования лекарственных средств (ЛС), изменения их концентрации из-за разбавления раневым экссудатом, неравномерности контакта мази с тканями.

Перспективным и принципиально новым методом аппликационного воздействия ЛС на поврежденные мягкие ткани является использование пленочных покрытий на основе биорастворимых полимеров.

В результате исследований, проводимых в ПГФА по разработке биорастворимых лекарственных пленок различного терапевтического действия, созданы анестезирующие лекарственные пленки (АЛП) хирургического назначения на основе альгината натрия и Na-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), содержащие местный анестетик тримекаина гидрохлорид и антисептик хлоргексидина биглюконат (ХГБ).

Целью настоящего исследования явилось доклиническое исследование анестезирующей, антимикробной, гемостатической активности АЛП и изучение эффективности их местного применения при комплексном лечении гнойных хирургических инфекций.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакологическую активность АЛП оценивали методами *in vivo* для выявления анестезирующей, антимикробной, гемостатической активности.

Оптимальную концентрацию тримекаина в пленках устанавливали методом Ренье на роговице глаз 6 взрослых кроликов породы шиншилла массой 3 – 4 кг. АЛП, содержащие 2,5; 3; 4 и 5% тримекаина, размером 1 × 2 см (предварительно смоченные в физиологическом растворе) с помощью лопаточки закладывали в конъюнктивальный мешок. Контролем служили водные растворы тримекаина.

Из литературных данных известно, что предлагаемые основы оказывают гемостатическое действие, а тримекаин и ХГБ не влияют на систему гемостаза, поэтому исследования по изучению гемостатической активности АЛП проведены без разделения компонентов. Гемостатический эффект АЛП оценивали на 18 беспородных белых крысах-самцах массой 340 – 400 г, используя модель резаной раны печени. Капиллярно-паренхиматозное кровотечение останавливали путем прижатия пленок к раневой поверхности. В качестве контроля использовали остановку кровотечения в помощью плотного прижатия к раневой поверхности марлевого тампона [1]. Сопоставительный анализ антимикробной активности пленок, содержащих антисептики широкого спектра действия, наиболее часто применяемых при лечении гнойных ран: ХГБ (0,1; 0,075 и 0,05%), фурацилина (0,1%), этония (0,05%), уснинага натрия (0,05%), диоксидина (0,05%) проведен путем сравнения МИК (минимальной ингибирующей концентрации) их водных растворов [2]. Антимикробную активность АЛП определяли согласно ГФ XI методом двукратных серийных разведений с тест-микроорганизмами: *St. aureus* (штамм ATCC 2592), *St. epidermidis* (штамм SP 735), *Ps. aeruginosa* (штамм ATCC 27857), *Cand. albicans* (штамм ATCC 885 – 653).

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, 614070, ул. Крупской, 46.

<sup>2</sup> Пермская государственная медицинская академия, Пермь, 614077, бульвар Гагарина, 68.

Клинические исследования эффективности АЛП в комплексном лечении ГВЗ мягких тканей проведены в хирургических отделениях МСЧ № 1 Перми при лечении 36 больных — добровольцев различных возрастных групп (20 — основная группа и 16 — контрольная группа). Число больных с флегмонами мягких тканей различной локализации составило 16 (44,4%), абсцессами — 7 (19,5%), нагноением послеоперационных ран — 4 (11,1%), инфицированными варикозными язвами нижних конечностей — 5 (13,9%), инфицированными ранами различной локализации — 4 (11,1%). Лечение проводили у больных различных возрастных групп: старше 61 года — 12 (33,3%), от 51 до 60 лет — 8 (22,2%), от 41 до 50 лет — 7 (19,5%), от 31 до 40 лет — 9 (25%). Из них мужчин — 13 (36,1%), женщин — 23 (63,9%).

Клиническая картина у больных основной и контрольной групп, независимо от локализации гнойно-воспалительного процесса, на момент поступления в стационар была сходной и характерной для острого течения гнойного процесса (первая фаза раневого процесса). Исходное состояние пациентов расценивали как удовлетворительное у 27 (75%), средней тяжести у 9 (25%). По локализации гнойного очага ведущее место занимали пациенты с поражением верхних и нижних конечностей — 26 (72,21%). Размеры гнойных ран варьировали от 3 × 3,3 см до 10 × 15 см.

Все больные проходили обследование по принятой в стационаре схеме. Среди общеклинических показателей оценивали: гипертермию, болевой компонент, повышение количества лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Взятие крови для общих и биохимических анализов осуществляли на 1-е, 5-е и 10-е сутки с момента поступления в стационар.

Основным критерием оценки течения заживления является клиническая характеристика раневого процесса, дополняемая двумя методами исследования — цитологическим и бактериологическим. Изучение только качественного состава микрофлоры гнойных ран не позволяет судить полно об активности инфекционного процесса в ране и о тенденции его развития. Общепринятые исследования качественного состава микрофлоры гнойных ран следует сочетать с количественными бактериологическими исследованиями. Метод количественного и качественного изучения микрофлоры в 1 г ткани, взятой из глубины раны, является более объективным показателем характера течения инфекционного процесса и в определенной степени позволяет прогнозировать возможность генерализации раневой инфекции.

Бактериологическое исследование посевов отделяемого из ран и микробную контаминацию ран осуществляли согласно Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран и Методическим рекомендациям по микробиологической диагностике гнойно-септических инфекций на 1-е, 5-е и 10-е сутки с момента поступления [3, 4]. Идентификацию микробных штаммов по культурально-морфологическим признакам, а также в результате микроскопического изучения окрашенных мазков — препаратов проводили в бактериологической лаборатории МСЧ № 1 г. Перми. Действие изучаемых АЛП на микрофлору ран определяли по показателям высеваемости стафилококков, стрептококков, кишечной и сине-

гнойной палочек, клебсиеллы, протей и по количеству микроорганизмов в 1 г ткани.

У всех пациентов оценивали степень очищения раны, появление грануляций, красевой эпителизации и сроки заживления.

Произведены цитологические исследования раневых отпечатков по П. М. Покровской и М. С. Макаровой на 1-е, 5-е и 10-е сутки. В те же сроки взяты “поверхностные биопсии” по М. Ф. Камаеву. Морфологические препараты подготовлены на кафедре патологической анатомии ПГМА. Мазки-отпечатки окрашивали по Грамму и Романовскому-Гимзе. Для морфологического анализа скальпелем иссекали кусочки ткани с краев раны размерами 0,1 × 0,1 см, затем их фиксировали в 10% растворе формалина, после чего готовили гистологические срезы с окрашиванием гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

Всем больным указанных выше групп проводили раскрытие гнойного очага и иссечение некротических тканей, санацию гнойных очагов растворами 3% перекиси водорода и 0,02% раствора фурацилина. С учетом чувствительности микрофлоры назначали антибактериальную терапию, при необходимости — инфузионную терапию с целью детоксикации и один из методов физиотерапевтического воздействия (УФО ран, УВЧ, электрофорез с антибиотиками, лазеротерапия). Больным основной группы на раневую поверхность наносили АЛП после предварительного увлажнения пленок физиологическим раствором. Больным контрольной группы делали перевязки с 0,02% раствором фурацилина или 3% раствором перекиси водорода. При первом обследовании больных обеих групп отмечались повышение температуры тела, повышение общего количества лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом влево, увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации, боль в области патологического очага. В контрольной группе с целью обезболивания применяли анальгетики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Доклинические исследования АЛП

Результаты изучения анестезирующего действия АЛП показали, что с увеличением концентрации тримекаина от 2,5% до 5% повышается продолжительность анестезии, а относительная сила анестетика остается практически на одном уровне (индекс Ренье) — табл. 1. Лучшее анестезирующее действие обеспечивают АЛП, содержащие тримекаин в концентрации 5%.

Данные, полученные в процессе исследования гемостатической активности, представлены на рисунке. Установлено, что время полной остановки кровотечения в присутствии АЛП сокращается в 3 раза по сравнению с контролем (тампон из марлевой салфетки). Пленки быстро останавливают кровотечение, образуя с кровью вязкий гель, причем избыток участвовавшего в сгусткообразовании материала легко удаляется

Таблица 1. Результаты исследования активности анестезирующих лекарственных пленок АЛП (n = 6)

Концентрация тримекаина, %	Индекс Ренье			Продолжительность анестезии, мин		
	АЛП на Na-КМЦ	АЛП на альгинате натрия	Водный раствор	АЛП на Na-КМЦ	АЛП на альгинате натрия	Водный раствор
5	1300 ± 0,0	1300 ± 0,0	964,0 ± 21,0	110,5 ± 1,7	125,6 ± 1,5	35,6 ± 4,7
4	1290 ± 5,3	1300 ± 0,0	914,0 ± 12,5	105,4 ± 2,3	115,7 ± 2,5	31,2 ± 1,7
3	1300 ± 0,0	1300 ± 0,0	616,0 ± 15,8	95,3 ± 3,5	105,1 ± 3,0	30,1 ± 3,5
2,5	1240 ± 7,4	1300 ± 0,0	559,0 ± 10,2	65,5 ± 2,7	70,5 ± 2,0	25,2 ± 2,5

по наружной границе сформировавшейся гелевой линзы.

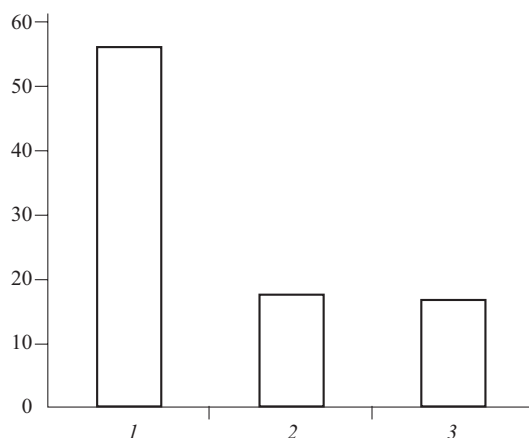
В результате изучения антимикробной активности пленок установлено, что наименьшую МИК имеют АЛП с ХГБ в диапазоне всех исследуемых концентраций. Наибольшая концентрация ХГБ — 0,1% выбрана в пленках с учетом того, что при внесении в биотоп содержание антисептика быстро падает в результате его растворения, инактивации.

#### Клинические исследования АЛП

Включение в состав комплексного лечения больным основной группы АЛП обеспечило следующую динамику клинического процесса.

Существенно уменьшились болевые ощущения в области раны (без применения анальгетиков) за счет пролонгирования действия тримекаина и обеспечения его постоянной концентрации в очаге поражения.

Результаты, представленные в табл. 2, указывают на то, что количество лейкоцитов у больных в основной группе снизилось по сравнению с контрольной группой на 10-е, а ЛИИ на 5-е сутки. У большинства больных с воспалительными инфильтратами ЛИИ превы-



Результаты исследования гемостатической активности анестезирующих лекарственных пленок

По оси абсцисс: 1 — контроль (марлевый тампон), 2 — пленки на основе альгината натрия, 3 — пленки на основе Na-карбоксиметилцеллюлозы; по оси ординат — время остановки кровотечения, с.

шает 1,5, при “гладком” послеоперационном лечении ЛИИ в среднем равен  $0,6 \pm 0,09$ . Исследование ЛИИ в

Таблица 2. Результаты клинических исследований при применении анестезирующих лекарственных пленок

Клиническое исследование	Группа больных	Сроки наблюдения, сутки лечения			
		1-е	2-е	5-е	10-е
Купирование боли	1	—	—	$5,8 \pm 0,1$ (уменьшение боли)	$8,2 \pm 0,6$ (полное купирование)
	2	—	$2,5 \pm 0,2$ (уменьшение боли)	$4,5 \pm 0,4$ (полное купирование)	—
Количество лейкоцитов	1	от $14,6$ до $17,8 \cdot 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом от 7,3% до 10,9%	—	$12,4 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$	от $8,1$ до $9,6 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$
	2		—	$8,5 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$	от $4,5$ до $6,3 \pm 0,2$
ЛИИ, усл. ед.	1	$4,65 \pm 0,9$	—	$3,18 \pm 0,3$	—
	2		$2,06 \pm 0,4$	—	—
Цитология и гистология	1	Большое скопление кокковой и палочковидной микрофлоры, детрита, нейтрофильных лейкоцитов	—	Большое количество внеклеточно расположенных микроорганизмов, нейтрофилов, появление макрофагов и зрелых соединительнотканых элементов	Значительное уменьшение микрофлоры (в основном фагоцитированная), большое количество соединительнотканых элементов
	2		—	Единичная фагоцитированная флора, небольшое количество нейтрофилов, значительное количество фибробластов, единичные эпителиальные клетки	Отсутствие микрофлоры, единичные нейтрофилы, умеренное количество эпителиальных клеток
Морфология	1	Наличие обширного некротического слоя с гнойным экссудатом, отделенным от окружающих тканей демаркационным валом	—	участки некротических масс, обрывки грануляционной ткани инфильтрированные лейкоцитами	—
	2		—	Отсутствие некротической ткани, элементы грануляционной ткани с единичными лейкоцитами и рубцовая ткань	—

Примечание. 1 — контрольная группа больных, 2 — основная; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации.

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования посевов отделяемого из ран при применении анестезирующих лекарственных пленок

Выделенные микроорганизмы	До лечения, %		После лечения, %		Количество микроорганизмов в 1 г ткани			
	1	2	1	2	до лечения		после лечения	
					1	2	1	2
<i>St. aur.</i>	40	12	5		от 10 <sup>10</sup>	до 10 <sup>12</sup>	от 10 <sup>4</sup>	до 10 <sup>2</sup>
<i>Strept.</i>	23	1	0,3				до 10 <sup>5</sup>	
<i>E. coli</i>	11	5	1					
<i>Klebs.</i>	13	—	—					
<i>Prot.</i>	до 7		2	0,1				
<i>Ps. aer.</i>	до 6		3	0,5				

Примечание. 1 — контрольная группа больных, 2 — основная.

динамике в сочетании с клинической картиной позволяет судить о наличии или отсутствии инфильтратов в мягких тканях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что аппликации АЛП способствуют более раннему снятию воспалительных явлений в области раны.

Результаты бактериологического анализа раневого отделяемого и микробной обсемененности ран представлены в табл. 3. Установлено, что нормализация микрофлоры в основной группе отмечается на 5-е сутки эксперимента, в контрольной группе наблюдается еще достаточно высокое содержание микроорганизмов. Таким образом, АЛП значительно ускоряют снижение микробной контаминации в очаге воспаления, что способствует восстановлению аутофлоры и быстрому заживлению ран.

Изучение мазков-отпечатков показало, что в основной группе больных на 10-е сутки после лечения АЛП клеточный состав отпечатков аналогичен клеточному составу до нанесения травмы, т.е. в отпечатках встречались единичные клетки зрелого эпителия. У больных без аппликаций АЛП цитологическая картина соответствовала исходной лишь на 18–20-е сутки наблюдения. Цитологические, гистологические и морфологические исследования состава области ран

при нанесении АЛП и без такового представленные в табл. 2 показывают, что АЛП способствуют эпителизации раневой поверхности.

Проведенные доклинические и клинические исследования по изучению специфической эффективности АЛП свидетельствуют о том, что в комплексном лечении больных с острой гнойной хирургической инфекцией мягких тканей АЛП оказывают положительное воздействие на течение раневого процесса: ускоряют сроки эпителизации, существенно пролонгируют обезболивающий эффект, позволяют быстро купировать воспалительный процесс, оказывая при этом антибактериальное и гемостатическое действие, сокращают сроки лечения больных в среднем до  $10,2 \pm 0,5$  суток в сравнении с контрольной группой —  $18 \pm 2,5$  суток.

## ВЫВОДЫ

1. При доклиническом исследовании анестезирующих лекарственных пленок установлено обезболивающее, антимикробное, гемостатическое действие новой лекарственной формы.

2. На основании бактериологических, цитологических, гистологических и морфологических исследований показано преимущество разработанных пленок в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов в мягких тканях по сравнению с традиционно применяемыми лекарственными формами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Г. Белозерская, В. А. Макаров, Н. Д. Олтаржевская, Тез. докл. Рос. нац. конг. Человек и лекарство, Москва (1995), с. 328.
2. А. П. Красильников, А. А. Адарченко, Лаб. дело, № 2, 63 (1989).
3. Метод. реком. по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран Фармакологического комитета Министерства здравоохранения СССР от 12 мая 1989 г.
4. Метод. реком. по микробиологической диагностике гнойно-септических инфекций, Москва (1996).

Поступила 05.02.2001

## CLINICAL-LABORATORY INVESTIGATION OF THE THERAPEUTIC EFFICACY OF MEDICINAL FILMS FOR SURGERY

A. L. Golovanenko<sup>1</sup>, L. N. Oleshko<sup>1</sup>, T. A. Yushkova<sup>1</sup>, T. F. Odegova<sup>1</sup>, M. F. Zarivchatskii<sup>2</sup>, I. N. Mugatarova<sup>2</sup>, R. N. Khokhlova<sup>2</sup>, and N. A. Balakshin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Krupskoi 46, Perm, 614070 Russia;

<sup>2</sup> Perm State Medical Academy, bul. Gagarina 68, Perm, 614077 Russia

An analysis of the experimental data showed that anesthetic medicinal films (AMFs) offer an effective medicinal form for the treatment of suppurative inflammatory disorders (SIDs) of soft tissues. The results of preclinical experiments with AMFs showed evidence of anesthetic, antimicrobial, and hemostatic effects. The therapeutic effect was established in the course of clinical investigations and confirmed by the results of cytological, histological, morphological, and bacteriological testing. The experimental data indicate that AMF application offers a promising means of SID treatment. Further development of this medicinal form must lead to an increase in the therapeutic efficacy, decrease the drug dose, and reduce the probability of side effects during the treatment of SIDs in soft tissues of various localization.