

УДК 615.28: 339.133.017: 615.065

<https://doi.org/10.24959/cphj.21.1543>*О. Т. Девіняк, Е. М. Вашкеба-Бітлер, М. М. Фізер, І. Ю. Стан, Я. І. Деяк, О. В. Литвин*Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
Україна

АСОРТИМЕНТНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ХЛОРГЕКСИДИНОМ ТА ДАНІ ЗАКУПІВЕЛЬ ДЕРЖАВНИХ І КОМУНАЛЬНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ

Хлоргексидин є ефективним катіонним антисептиком та дезінфектантом, що десятиліттями використовується у медичній практиці. При цьому для різних терапевтичних цілей рекомендується застосування різних за силою концентрацій водних чи спиртових розчинів хлоргексидину.

Мета дослідження. Визначення співвідношення між різними концентраціями хлоргексидину у препаратах, які закупаються державними і комунальними організаціями, та ідентифікація можливої актуальної проблеми, пов'язаної із застосуванням препаратів хлоргексидину для цілей, при яких концентрація активного фармацевтичного інгредієнту є неоптимальною чи недостатньою.

Матеріали та методи. Для аналізу використано реєстраційні дані лікарських засобів у Державному реєстрі лікарських засобів України та на офіційному веб-сайті DailyMed Національної медичної бібліотеки США, а також дані останніх закупівель лікарських препаратів хлоргексидину з моніторингового порталу DoZorro.

Результати. У Державному реєстрі лікарських засобів України переважну більшість асортименту лікарських засобів на основі хлоргексидину становлять 0,05 % розчини для зовнішнього застосування, 0,05 % гелі для стоматологічного та урологічного застосування та вагінальні супозиторії (песарії) із 16 мг хлоргексидину в одній дозі, тоді як найбільш поширеними представниками лікарських препаратів з хлоргексидином за кордоном є розчини з концентрацією 4 % та 2 %, а також рідини для полоскання ротової порожнини з концентрацією 0,12 %. Найвищу частку – 96 % серед замовлень лікарських препаратів хлоргексидину державними та комунальними закладами посідає 0,05 % водний розчин для зовнішнього застосування. Інструкції до медичного застосування лікарських препаратів 0,05 % водного розчину для зовнішнього застосування містять показання, які не підтримуються міжнародними документами: Модельним переліком основних лікарських засобів ВООЗ та Британським національним формуляром.

Висновки. Отримані результати дозволяють припустити імовірні випадки нераціонального застосування препаратів хлоргексидину у вітчизняній медичній практиці. Наслідком таких випадків може бути не тільки недосягнення терапевтичних цілей та розвиток внутрішньолікарняної інфекції, а й виведення резистентних до дії хлоргексидину штамів мікроорганізмів.

Ключові слова: хлоргексидин; асортиментний аналіз; дослідження закупівель лікарських засобів; субоптимальна концентрація; раціональна фармакотерапія

*О. Т. Devinyak, E. M. Vashkeba-Bitler, M. M. Fizer, I. Yu. Stan, Ya. I. Deyak, O. V. Lytvyn**Uzhhorod National University, Ukraine*

The assortment analysis of chlorhexidine-containing medicines and procurement data of state and municipal organizations

Chlorhexidine is an effective cationic antiseptic and disinfectant that has been applied in medical practice for decades. It is generally recommended to use different concentrations of aqueous or alcoholic solutions of chlorhexidine for various therapeutic purposes.

Aim. To determine the proportions of different chlorhexidine concentrations in medicines purchased by state and municipal organizations and identify a possible current problem associated with the use of chlorhexidine medicines for purposes in which the concentration of the active pharmaceutical ingredient is suboptimal or insufficient.

Materials and methods. The registration data of medicines in the State Register of Medicines of Ukraine and the DailyMed official web-site (National Library of Medicine, USA), as well as the latest procurement data on chlorhexidine-containing medicines from the DoZorro monitoring portal were used for the analysis.

Results. The vast majority of the chlorhexidine-containing medicines found in the State Register of Medicines of Ukraine are 0.05 % solutions for external use, 0.05 % gels for dental and urological use and vaginal suppositories (pessaries) with 16 mg of chlorhexidine in one dose. At the same time, the most common representatives of chlorhexidine-containing medicines abroad are solutions with the concentration of 4 % and 2 %, as well as mouthwashes with the concentration of 0.12 %. An aqueous solution for external use (0.05 %) has the highest share – 96 % – among the procurements of chlorhexidine-containing medicines by state and municipal organizations. Patient information leaflets of 0.05 % aqueous chlorhexidine solution for external use contain indications that are not supported by such international documents as the WHO Model List of Essential Medicines and the British National Formulary.

Conclusions. The results obtained suggest probable cases of the irrational use of chlorhexidine medicines in medical practice in Ukraine. The consequences of these cases are not limited to the failure in achieving the therapeutic goals or developing a nosocomial infection; it also includes the selection of chlorhexidine-resistant strains of microorganisms.

Key words: chlorhexidine; assortment analysis; drug procurement study; suboptimal concentration; rational pharmacotherapy

О. Т. Девиняк, Э. М. Вашкеба-Битлер, М. М. Физер, И. Ю. Стан, Я. И. Деяк, О. В. Литвин

Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина

Ассортиментный анализ лекарственных препаратов с хлоргексидином и данные закупок государственных и коммунальных организаций

Хлоргексидин является эффективным катионным антисептиком и дезинфектантом, который десятилетиями используется в медицинской практике. При этом для различных терапевтических целей рекомендуется применение различных по силе концентраций водных или спиртовых растворов хлоргексидина.

Цель исследования. Определение соотношения между различными концентрациями хлоргексидина в препаратах, которые закупаются государственными и коммунальными организациями, а также идентификация возможной актуальной проблемы, связанной с применением препаратов хлоргексидина для целей, при которых концентрация активного фармацевтического ингредиента является неоптимальной или недостаточной.

Материалы и методы. Для анализа использованы регистрационные данные лекарственных средств в Государственном реестре лекарственных средств Украины и на официальном сайте DailyMed Национальной медицинской библиотеки США, а также данные последних закупок лекарственных препаратов хлоргексидина с мониторингового портала DoZoggo.

Результаты. В Государственном реестре лекарственных средств Украины подавляющее большинство ассортимента лекарственных средств на основе хлоргексидина составляют 0,05 % растворы для наружного применения, 0,05 % гели для стоматологического и урологического применения, вагинальные суппозитории (пессарии) с 16 мг хлоргексидина в одной дозе, тогда как наиболее распространенными представителями лекарственных препаратов с хлоргексидином за рубежом являются растворы в концентрации 4 % и 2 %, а также жидкости для полоскания полости рта в концентрации 0,12 %. Самую высокую долю – 96 % среди заказов лекарственных препаратов хлоргексидина государственными и коммунальными учреждениями занимает 0,05 % водный раствор для наружного применения. Инструкции к применению лекарственных препаратов 0,05 % водного раствора для наружного применения содержат показания, которые не поддерживаются международными документами: Модельным перечнем основных лекарственных средств ВОЗ и Британским национальным формуляром.

Выводы. Полученные результаты позволяют предположить возможные случаи нерационального применения препаратов хлоргексидина в отечественной медицинской практике. Следствием этого может быть не только недостижение терапевтических целей и развитие внутрибольничной инфекции, но и селекция резистентных к действию хлоргексидина штаммов микроорганизмов.

Ключевые слова: хлоргексидин; ассортиментный анализ; исследования закупок лекарственных средств; субоптимальная концентрация; рациональная фармакотерапия

Катионні антисептики та дезінфектанти розглядаються у клінічній науці як ефективні засоби для очищення від мікроорганізмів робочих поверхонь та інструментів, а також живих тканин – шкіри та слизових оболонок. Одним із найбільш ефективних, а отже і найбільш поширених та використовуваних катионних антисептиків є хлоргексидин у основній формі хлоргексидину диглюконату та інколи хлоргексидину діацетату чи дихлориду. Згідно з даними сайту clincalc.com, який посилається на результати Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), впродовж 2018 року у США виписано більше 1,3 мільйона лікарських призначень (рецептів) на препарати хлоргексидину, що ставить його на 286 місце серед лікарських препаратів за обсягом використання [1]. Найбільш поширеними напрямками використання препаратів хлоргексидину є профілактика та лікування стоматологічних запальних захворювань [2, 3], передопераційне очищення шкіри та обробка операційного поля та рук хірургів, омивання хірургічної рани [4, 5], інтравітреальне введення для профілактики ендoftальміту [6], профілактична обробка шкірних покривів у пацієнтів відділень інтенсивної терапії та у геріатричних хворих (хлоргексидинові ванни) [7], у неонатології (наприклад, для обробки пуповини новонароджених) [8] та ін. Механізм дії хлоргексидину пов'язують із його

здатністю до сильного зв'язування з аніонними ділянками клітинної мембрани та клітинної стінки та витіснення іонів Ca^{2+} та Mg^{2+} , які зазвичай стабілізують клітинні мембрани. Це призводить до порушення осморегуляторної та метаболічної функції клітинних мембран, втрат внутрішньоклітинних іонів K^+ та H^+ , інгібування дихальної та транспортної функції. У вищих концентраціях (які теж практично застосовуються) хлоргексидин порушує структурну цілісність мембрани та призводить до критичного для клітини «витікання» клітинного вмісту назовні [9].

Доволі випадковим чином нами було помічено, що наявні на вітчизняному фармацевтичному ринку лікарські препарати з вмістом хлоргексидину містять його у концентрації 0,05 % у випадку водного розчину, тоді як багато міжнародних медичних рекомендацій та клінічних випробувань передбачає застосування препаратів із вищим вмістом даного активного фармацевтичного інгредієнту.

Метою даної роботи є визначення співвідношення між різними терапевтичними концентраціями хлоргексидину у препаратах, які закупаються державними та комунальними організаціями, та ідентифікація можливої актуальної проблеми у вітчизняній сфері охорони здоров'я, пов'язаної із застосуванням препаратів хлоргексидину для терапевтичних та профілактичних

(дезінфекційних) цілей, при яких концентрація препарату є неоптимальною чи недостатньою.

Матеріали та методи

Відомості про зареєстровані в Україні лікарські препарати, що вміщують хлоргексидин як активний фармацевтичний компонент, отримано з Державного реєстру лікарських засобів (<http://drlz.com.ua/>) 15 грудня 2020 методом об'єднання результатів двох пошуків: 1) за МНН chlorhexidine та 2) за назвою діючої речовини хлоргексидин. Торгові назви закордонних лікарських препаратів, що вміщують хлоргексидин, узяті із бази даних DailyMed (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>) у той же день. Пошук закупівель державних та комунальних організацій, які містять препарат хлоргексидину у тендерній документації, та збір первинних даних проводили з використанням онлайн-сервісу Dozorro (<https://dozorro.org>) за пошуковим запитом chlorhexidine та сортуванням за датою останніх змін (за спаданням). Результати пошуку отримано та збережено 8 грудня 2020 року, збір первинних даних із отриманих результатів пошуку проводили у період з 8 до 15 грудня 2020 року. У зведену таблицю результатів заносили організацію-покупця, ідентифікатор тендера, дату, концентрацію хлоргексидину у замовленому препараті, лікарську форму та її об'єм, кількість замовлених одиниць препарату, що містить хлоргексидин. До уваги брались лише закупівлі із оголошеною вартістю 50 тис. грн і більше. Концентрацію хлоргексидину та лікарську форму препарату встановлювали з тендерної документації, або при відсутності зазначення концентрації у цих документах – з укладеного договору (при наявності). При неможливості встановлення концентрації хлоргексидину з документів у системі Dozorro такий випадок не включали до аналізу. У якості дати, пов'язаної із закупівлею, фіксували дату проведення аукціону (за наявності) або дату укладення договору. До уваги брались як завершені тендери, так і незавершені або скасовані. Випадки дублювання знаходили та видаляли методом ручного сортування введених даних. Розмір вибірки для аналізу обмежили першими (найновішими) ста закупівлями.

Результати та їх обговорення

На першому етапі виконано співставлення існуючої номенклатури лікарських засобів, що містять хлоргексидин, в Україні та за кордоном. Встановлено (табл. 1), що в Україні переважно більшість лікарських препаратів на основі хлоргексидину становлять 0,05 % розчини для зовнішнього застосування, 0,05 % гелі для стоматологічного та урологічного застосування та вагінальні супозиторії (песарії) із 16 мг хлоргексидину

в одній дозі. Максимальна концентрація діючої речовини хлоргексидин у вітчизняних лікарських засобах сягає 0,78 % у кремі Рятівник та Хелідерм Плюс. З іншого боку, типовими та найбільш поширеними представниками лікарських препаратів з хлоргексидином за кордоном є розчини з концентрацією 4 % та 2 %, а також рідини для полоскання ротової порожнини з концентрацією 0,12 %. Не заперечуючи те, що закордонні препарати з концентрацією хлоргексидину 0,05 % існують, вибрана нами стратегія пошуку не ідентифікувала жодного закордонного лікарського препарату із вказаною концентрацією.

Слід зазначити, що крім лікарських препаратів на вітчизняному ринку зареєстровано як активний фармацевтичний інгредієнт (субстанцію) розчин хлоргексидину диглюконату 20 % та хлоргексидину глюконату 20 % (ймовірно є однією і тією ж речовиною – а саме диглюконатом) у поліетиленових барабанах або контейнерах та порошок хлоргексидину дигідрохлориду у пакетах поліетиленових. Це дає змогу виробничим аптекам при потребі виготовляти (та реалізовувати населенню та закладам охорони здоров'я) лікарські форми з вищими концентраціями хлоргексидину екстемпорально. Також вищі концентрації хлоргексидину зустрічаються у деяких дезінфекційних засобах, включених у державний реєстр дезінфекційних засобів. Відсутність реєстрації таких дезінфекційних засобів як лікарських призводить до обкладання операцій з виробництва та постачання таких засобів податком на додану вартість за повною ставкою 20 %, що збільшує їх вартість для системи охорони здоров'я (за тимчасовим винятком 2020 року у зв'язку з пандемією COVID-19 [10]). Також лікарські препарати хлоргексидину входять до Національного переліку основних лікарських засобів і тому підлягають першочерговій закупівлі закладами охорони здоров'я відповідно до вимог постанови КМУ №333 від 25.03.2009. Відсутність реєстрації як лікарських препаратів розчинів із вмістом хлоргексидину 0,5-5 % дещо обмежує можливості їх придбання закладами охорони здоров'я, оскільки переводить їх у категорію другорядних закупівель, які здійснюються за наявності бюджетних асигнувань, що залишаються після визначення повного обсягу потреби в лікарських засобах, включених до Національного переліку основних лікарських засобів.

На другому етапі з використанням системи Dozorro виконано пошук останніх закупівель, проведених або запланованих державними та комунальними організаціями, у переліку яких однією з позицій буде лікарський засіб, що містить хлоргексидин. У процесі збору первинних

Таблиця 1

Порівняння концентрації хлоргексидину в препаратах вітчизняного та закордонного асортименту

Торгова назва	Лікарська форма та дозування
УКРАЇНА	
Хлоргексидин-Здоров'я, Хлоргексидин (7 виробників), Хлоргексидин-Віола, Хлоргексидин-КР	Розчини для зовнішнього застосування 0,05 %, у фл. по 50, 100 або 100 мл
Цитеал	Розчин для зовнішнього застосування 0,1 %
Ледісепт-Фармекс, Кліорон, Гексигін-М, Гекситекс, Гексія, Гексикон, Хлоргексидин (1 виробник), Хлоргексидин-Фармекс, Депантол	Супозиторії або песарії, 16 мг у одній дозі
Лідоксан Лимон, Септалор, Фарингтон, Фарисіл, Анзибел	Таблетки, льодяники, 5 мг у одній дозі
Трахісан	Таблетки, льодяники, 1 мг у одній дозі
Анти-Ангін Формула	Таблетки, льодяники, 2 мг у одній дозі
Пантенол Плюс, Бепантен Плюс	Крем 0,5 %
Пантенол Плюс, Бепантен Плюс	Спрей на шкірний 0,5 %
Фарлінекс, Лідоксан Ментол Спрей та Лідоксан Лимон Спрей	Спрей оромукозний 0,2 %
Рятівник, Хепідерм Плюс	Крем 0,78 %
Метродент	Гель 0,25 %
Метровіол Дента, Стомато-Гель Здоров'я, Метрогіл Дента, Дентагель, Інстілагель, Катеджель з лідокаїном	Гель 0,05 %
ІНШІ КРАЇНИ	
Hibitane, Chlorhexidine 5 % Concentrate (різні виробники)	Концентрат для зовнішнього застосування 5 %
Bactoshield, Pre-Scrub II, Betasept, BD E-Z Scrub	Скраб для рук 4 %
Hibitane, McKesson Antiseptic Skin Cleanser, Good Neighbor Pharmacy Antiseptic Skin Cleanser, Premier Value Antiseptic Skin Cleanser, CVSHealth Antiseptic Skin Cleanser, Meijer Antiseptic Skin Cleanser, Sunmark Antiseptic Skin Cleanser, HealthMart Antiseptic Skin Cleanser, TopCare Health Antiseptic Skin Cleanser, WalGreens Antiseptic Skin Cleanser, Maxiclens, Betasept, Leader Antiseptic Skin Cleanser, Dyna-Hex 4, DermacinRx Chlorhexacin, Hibiclens, Exidine	Розчин для зовнішнього застосування 4 %, у т. ч. у формі рідкого мила з додаванням ПАР
Aplicare Antiseptic, 3M SoluPrep, ChloraPrep, Provon antimicrobial skin cleanser, BD E-Z Scrub, Chlora-Cleanze, Dyna-Hex 2, Endure 420 Cida-Stat	Розчин для зовнішнього застосування 2 %
SAGE 2 % Chlorhexidine Gluconate Cloth	Рушнички медичні 2 %
Dettol Sterilon, 3M Avagard	Розчин для зовнішнього застосування 1 %
Bajaj Medical chlorhexidine gluconate solution 0,75 %	Розчин для зовнішнього застосування 0,75 %
Monarch, Smart San Chg	Лосьйон для рук 0,5 %
Rotersept	Спрей 0,2 %
Corsodyl	Рідина для полоскання ротової порожнини 0,2 %
Acclean chlorhexidine gluconate 0.12 % oral rinse, DentiCare Pro-Rinse, Patterson chlorhexidine gluconate oral rinse, Darby chlorhexidine gluconate oral rinse, Pro-DenRx, Akorn chlorhexidine gluconate oral rinse, Nupro, Colgate PerioGard, MedLine chlorhexidine gluconate oral rinse, Paroex, Peridex	Рідина для полоскання ротової порожнини 0,12 %

даних в обсязі 100 закупівельних процедур нам довелося відкинути три закупівлі за спрощеною процедурою, за документами на які неможливо було встановити концентрацію, об'єм лікарської форми чи кількість замовлених одиниць препарату, що містить хлоргексидин. У процесі пошуку всі лікарські препарати з хлоргексидином, крім двох випадків закупівель крему

«Рятівник», виявились у лікарській формі розчину для зовнішнього застосування. Тому нами прийнято рішення вилучити випадки замовлення крему «Рятівник» із бази первинної інформації та добрати два наступні тендери. Таким чином, нами створено таблицю даних, яка відображає 100 замовлень лікарських препаратів хлоргексидину у лікарській формі розчину,

яка надалі підлягала статистичному аналізу. Дана таблиця розміщена у відкритому доступі за адресою <https://www.uzhnu.edu.ua/uk/infocentre/get/30099>.

У вибірку закупівель лікарських препаратів на суму більш ніж 50 тис. грн, серед яких був і препарат з хлоргексидином, потрапили 78 замовлень закладів охорони здоров'я та 22 замовлення інших державних (комунальних) закладів – закладів соціальної служби, освіти, оборони, державних підприємств та урядових організацій. Код ідентифікатора тендеру свідчить про дату першого внесення інформації про закупівлю. Закупівлі, які потрапили до вибірки, мали дату першого внесення від 25.08.2020 до 08.12.2020. Початок аукціону (для завершених закупівель за спрощеною процедурою – датою укладання договору) знаходиться в діапазоні від 05.10.2020 до 15.02.2021. Розподіл замовлень за об'ємом флакона препарату хлоргексидину був дуже нерівномірним: у 89 % випадків замовлялись препарати з об'ємом флакона 100 мл, у 7 % – 200 мл, у 2 % – 400 мл і по одному випадку замовлялись препарати об'ємом 20 та 30 мл. Кількість замовлених флаконів коливалась у широкому діапазоні: у 9 % замовлено від 1 до 10 флаконів, у 53 % – від 11 до 100 флаконів, у 29 % – від 101 до 1000 флаконів, у 9 % – від 1001 до 5000 флаконів. Разом зібрана вибірка містить замовлення сумарним об'ємом 5616,02 літри, в яких міститься всього 2,88 кг хлоргексидину у перерахунку на вільну основу. Насамкінець, розподіл замовлень за концентрацією хлоргексидину у препараті виявився наступним: 96 випадків зі 100 – замовлення 0,05 % розчину, 1 випадок – замовлення 0,02 % розчину, 2 випадки зі 100 – замовлення 0,5 % розчину та 1 випадок – замовлення 20 % розчину. Таким чином, можна зробити висновок, що заклади охорони здоров'я використовують у переважній більшості розчин хлоргексидину з концентрацією діючої речовини 0,05 %.

Державний формуляр лікарських засобів України (12 випуск, <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>) містить (у розділі «Дерматовенерологія») рекомендацію застосовувати 0,05 % розчин хлоргексидину для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, уреоплазмоз, генітальний герпес); дезінфекції гнійних ран, інфікованих опікових поверхонь; для лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок у хірургії. Однак при цьому зазначено, що лише застосування для дезінфекції гнійних ран та опікових поверхонь рекомендоване ВООЗ чи Британським національним формуляром. Так, Британський національний формуляр 68 видання рекомендує

застосування хлоргексидину для профілактики та лікування інфекційних стоматологічних захворювань – розчини для полоскань чи спреї з концентрацією 0,2 % та гель 1 %; для емолієнтів з антибактеріальною дією – від 1 % у монопрепаратах до 0,1 % у комбінованих препаратах; для дезінфекції ран і опіків – стерильний 0,05 % розчин; для дезінфекції шкіри перед оперативними втручаннями – 4 % детергентний розчин, 2 %-0,5 % розчин у ізопропіловому (70 %) чи етиловому (70 %) спирті, 1 % присипку; для використання в акушерстві для обробки шкіри промежини та навколо вульви та для дезінфекції рук медичних сестер та лікарів – 1 % крем. Модельний формуляр ВООЗ 2008 пропонує як компонент національного лікарського забезпечення використовувати у національних переліках розчин хлоргексидину 5 %, який перед використанням розбавляти до необхідної концентрації. Напрями застосування хлоргексидину за цим документом включають передопераційну дезінфекцію шкіри та миття рук з використанням 0,5 % спиртового (70 %) розчину або 2-4 % водного розчину, обробку ран, опіків та інших уражень шкіри з 0,05 % водним розчином та дезінфекції чистих медичних інструментів шляхом замочування впродовж 30 хв у 0,05 % водному розчині. Таким чином, застосування 0,05 % водного розчину хлоргексидину для профілактики та лікування інфекційних стоматологічних захворювань, для дезінфекції шкіри та обробки рук, для використання в акушерстві та неонатології міжнародними медичними документами не рекомендовано, так як для цих цілей застосовуються вищі концентрації. В той же час інструкції для медичного застосування препаратів 0,05 % водного розчину хлоргексидину, присутні на ринку України, декларують ширше коло для показань (табл. 2).

Таким чином, значні обсяги закупівель хлоргексидину саме у формі водного розчину для зовнішнього застосування з концентрацією 0,05 % та наявність в інструкціях до медичного застосування показань, для яких міжнародні джерела рекомендують використання вищих концентрацій, спричиняють підвищення імовірності нерационального застосування таких препаратів. Наслідком такого застосування може бути не тільки недосягнення необхідного терапевтичного ефекту, а й ризик селекції штамів мікроорганізмів, стійких до дії хлоргексидину. Недивлячись на тривале успішне використання хлоргексидину в медичних цілях, випадки ідентифікації клінічних ізолятів, які набули стійкості до хлоргексидину, вже не є поодинокими [11]. Більше того, уже зафіксовано принаймні один випадок мікробного забруднення самого лікарського препарату хлоргексидину: 28 жовтня 2020

Таблиця 2

Показання до використання препаратів 0,05 % розчину хлоргексидину диглюконату відповідно до затверджених МОЗ України інструкцій для медичного застосування

Виробник	Профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом	Дезінфекція гнійних ран, інфікованих опікових поверхонь*	Лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок у хірургії	Лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок у акушерстві, гінекології, урології	Лікування та/або профілактика стоматологічних захворювань
Біолік	+	+	+	+	+
Віола	+	+	+	+	+
Здоров'я	+	+	+	+	+
Фітофарм	+	+	+	+	+
Фарма Черкас	+	+	+	+	+
ДКП «Фармацевтична фабрика»	+	+	+	+	+
Червона зірка	+	+	+	+	+
Славія 2000	+	+	+		
Кілафф	+	+	+		
Медлев	+	+	+		

Примітка. * – єдина рекомендація, підтримана ВООЗ та БНФ.

фармацевтична компанія Sunstar Americas, Inc. добровільно відкликала 37 серій власного препарату Paroex (рідина для полоскання ротової порожнини з хлоргексидином у концентрації 0,12 %) у зв'язку з імовірною контамінацією бактерією *Burkholderia lata* [12].

Цією публікацією ми намагаємось привернути ширшу увагу вітчизняних фахівців сфери охорони здоров'я до можливої лікопов'язаної проблеми, яка полягає у застосуванні препаратів хлоргексидину в субоптимальних концентраціях. Дане дослідження має ряд обмежень, які не дозволяють стверджувати з повною достовірністю, що нераціональне застосування препаратів хлоргексидину дійсно існує. Більш надійні дані можна буде отримати надалі, провівши аналіз листків лікарських призначень та анкетування фахівців охорони здоров'я щодо напрямів застосування препаратів хлоргексидину в їх повсякденній практиці. Для усунення ситуації, що склалась, варто застосовувати три взаємодоповнюючі підходи:

1. Широке інформування фахівців сфери охорони здоров'я про раціональне застосування препаратів хлоргексидину, зокрема про міжнародні рекомендації з використання вищих за 0,05 % концентрацій для стоматологічних, дерматологічних, акушерських цілей, передопераційної обробки шкіри рук та підготовки операційного поля, дезінфекції.

2. Звернення до вітчизняних виробників лікарських препаратів хлоргексидину щодо введення до асортименту їх продукції лікарських

препаратів із вмістом хлоргексидину вище 0,05 % у відповідних лікарських формах.

3. Налагодження співпраці між закладами охорони здоров'я та аптеками з правом виготовлення лікарських засобів відносно формування попиту та постачання препаратів хлоргексидину з концентраціями вище 0,05 %.

При цьому для забезпечення вчасного реагування на потенційну проблему набуття мікроорганізмами резистентності до препаратів хлоргексидину слід впровадити періодичний моніторинг клінічних ізолятів на предмет стійкості до дії препаратів хлоргексидину, а також спрямувати зусилля на розробку нових антисептичних засобів катіонної природи, які слугуватимуть в якості препаратів резерву.

ВИСНОВКИ

Асортимент лікарських препаратів хлоргексидину на ринку України та закордонних країн (на прикладі США) відрізняється із переважанням на вітчизняному ринку препаратів з більш низькою концентрацією. Заклади охорони здоров'я комунальної та державної власності, інші бюджетні заклади під час закупівель лікарських препаратів замовляють переважно препарати хлоргексидину у формі 0,05 % водного розчину для зовнішнього застосування. Таких випадків у проаналізованій в даному дослідженні вибірці було 96 %. Інструкції до медичного застосування вітчизняних лікарських препаратів 0,05 % водного розчину хлоргексидину для зовнішнього застосування містять показання, для яких міжнародні документи (Модельний перелік основних

лікарських засобів ВООЗ, Британський національний формуляр) рекомендують використання вищих концентрацій. Разом ці фактори дозволяють припустити імовірні випадки нерационального застосування препаратів хлоргексидину у вітчизняній медичній практиці. Наслідком таких випадків може бути не тільки недосягнення терапевтичних цілей та розвиток внутрішньолікарняної інфекції, а й поширення резистентних до дії хлоргексидину штамів мікроорганізмів. Аналіз листків лікарських призначень та анкетування фахівців охорони здоров'я щодо напрямів застосування препаратів хлоргексидину в їх повсякденній практиці дозволить оцінити частоту випадків нерационального

застосування вказаних препаратів. Об'єднання зусиль фармацевтів, фармацевтичних виробників та медичних фахівців необхідні для мінімізації використання хлоргексидину у субоптимальних концентраціях. Для вчасного реагування на поширення резистентних до дії хлоргексидину штамів мікроорганізмів необхідними заходами є впровадження періодичного моніторингу клінічних ізолятів мікроорганізмів на предмет стійкості до дії препаратів хлоргексидину, а також спрямування зусиль наукової спільноти на розробку нових антисептичних засобів катіонної природи, що слугуватимуть в якості препаратів резерву.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Kane S. P. Chlorhexidine. ClinCalc DrugStats Database, Version 21.1. *ClinCalc.com*. URL: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Chlorhexidine>.
2. Fiorillo L. Chlorhexidine gel use in the oral district: A systematic review. *Gels*. 2019. Vol. 5, Iss. 2. P. 31. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels5020031>.
3. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health / P. James et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. №. 3 (3). P. CD008676. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>.
4. George J., Klika A. K., Higuera C. A. Use of chlorhexidine preparations in total joint arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Infection*. 2017. Vol. 2, Iss. 1. P. 15–22. DOI: <https://doi.org/10.7150/jbji.16934>.
5. Skin antisepsis with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis / G. P. Privitera et al. *American Journal of Infection Control*. 2017. Vol. 45, Iss. 2. P. 180–189. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.09.017>.
6. Aqueous chlorhexidine for intravitreal injection antisepsis: a case series and review of the literature / R. Merani et al. *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123, Iss. 12. P. 2588–2594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.022>.
7. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a systematic review and meta-analysis / S. A. Frost et al. *Critical Care*. 2016. Vol. 20, Iss. 1. P. 379. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1553-5>.
8. Effectiveness of 4% chlorhexidine umbilical cord care on neonatal mortality in Southern Province, Zambia (ZamCAT): a cluster-randomised controlled trial / K. E. A. Semrau et al. *The Lancet Global Health*. 2016. Vol. 4, Iss. 11. P. 827–836. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30215-7).
9. Gilbert P., Moore L. E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of applied microbiology*. 2005. Vol. 99, Iss. 4. P. 703–715. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x>.
10. Про затвердження переліку лікарських засобів, медичних виробів та/або медичного обладнання, необхідних для здійснення заходів, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню, локалізацію та ліквідацію спалахів, епідемій та пандемій коронавірусної хвороби (COVID-19), які звільняються від сплати ввізного мита та операції з ввезення яких на митну територію України звільняються від оподаткування податком на додану вартість : Постанова КМУ від 20.03.2020 р. № 224. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-pereliku-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-taabo-224200320>.
11. Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative? *Journal of Hospital Infection*. 2016. Vol. 94, Iss. 3. P. 213–227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.018>.
12. Sunstar Americas Inc. Issues Voluntary Nationwide Recall of Paroex® Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse USP, 0.12% Due to Microbial Contamination. URL: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/sunstar-americas-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-paroexr-chlorhexidine-gluconate-oral-rinse>.

References

1. Kane, S. P. (n.d.). Chlorhexidine. ClinCalc DrugStats Database, Version 21.1. *ClinCalc.com*. Available at: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Chlorhexidine>.
2. Fiorillo, L. (2019) Chlorhexidine gel use in the oral district: A systematic review. *Gels*, 5 (2), 31. doi: <https://doi.org/10.3390/gels5020031>.
3. James, P., Worthington, H. V., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T., Cheung, A. et al. (2017). Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3 (3). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>.
4. George, J., Klika, A. K., Higuera, C. A. (2017). Use of chlorhexidine preparations in total joint arthroplasty. *Journal of bone and joint infection*, 2 (1), 15–22. doi: <https://dx.doi.org/10.7150%2Fjbji.16934>.
5. Privitera, G. P., Costa, A. L., Brusaferrro, S., Chirletti, P., Crosasso, P., Massimetti, G. et al. (2017). Skin antisepsis with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, 45 (2), 180–189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.09.017>.

6. Merani, R., McPherson, Z. E., Luckie, A. P., Gilhotra, J. S., Runciman, J., Durkin, S. et al. (2016). Aqueous chlorhexidine for intravitreal injection antisepsis: a case series and review of the literature. *Ophthalmology*, 123 (12), 2588-2594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.022>.
7. Frost, S. A., Alogso, M. C., Metcalfe, L., Lynch, J. M., Hunt, L., Sanghavi, R. et al. (2016). Chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 20 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1553-5>.
8. Semrau, K. E., Herlihy, J., Grogan, C., Musokotwane, K., Yeboah-Antwi, K., Mbewe, R. et al. (2016). Effectiveness of 4% chlorhexidine umbilical cord care on neonatal mortality in Southern Province, Zambia (ZamCAT): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet Global Health*, 4 (11), 827-836. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30215-7).
9. Gilbert, P., Moore, L. E. (2005). Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of applied microbiology*, 99 (4), 703-715. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x>.
10. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2020). Decree № 224 dated 20.03.2020 «Pro zatverdzhennya pereliku likarskykh zasobiv, medychnykh vyrobiv ta/abo medychnoho obladdannya, neobkhidnykh dlya zdiysnennya zakhodiv, spryamovanykh na zapobihannya vynyknennu i poshyrennyu, lokalizatsiyu ta likvidatsiyu spalakhiv, epidemiy ta pandemiy koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19), yaki zvilnyayutsya vid splyty vzivnoho myta ta operatsiyi z vvezennya yakykh na mytnu terytoriyu Ukrayiny zvilnyayutsya vid opodatkovannya podatkom na dodanu vartist». *kmu.gov.ua*. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-pereliku-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-taabo-224200320>.
11. Kampf, G. (2016). Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative? *Journal of Hospital Infection*, 94 (3), 213-227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.018>.
12. Sunstar Americas Inc. Issues Voluntary Nationwide Recall of Paroex® Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse USP, 0.12% Due to Microbial Contamination. *fda.gov*. Available at: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/sunstar-americas-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-paroexr-chlorhexidine-gluconate-oral-rinse>.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Девіняк О. Т., кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-5696-7614>). E-mail: oleg.devinyak@uzhnu.edu.ua

Devinyak O. T., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor, head of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University (<https://orcid.org/0000-0001-5696-7614>). E-mail: oleg.devinyak@uzhnu.edu.ua

Девіняк О. Т., кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін, ГВУЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-5696-7614>). E-mail: oleg.devinyak@uzhnu.edu.ua

Вашкеба-Бітлер Е. М., кандидатка медичних наук, доцентка, доцентка кафедри фармацевтичних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-7743-7225>). E-mail: evelina.vashkeba@uzhnu.edu.ua

Vashkeba-Bitler E. M., Candidate of Medicine (Ph.D), associate professor of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University (<https://orcid.org/0000-0001-7743-7225>). E-mail: evelina.vashkeba@uzhnu.edu.ua

Вашкеба-Бітлер Е.М., кандидатка медичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичних дисциплін, ГВУЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-7743-7225>). E-mail: evelina.vashkeba@uzhnu.edu.ua

Фізер М. М., кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри органічної хімії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-6583-3159>). E-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua

Fizer M. M., Candidate of Chemistry (Ph.D), associate professor of the Department of Organic Chemistry, Uzhhorod National University (<https://orcid.org/0000-0001-6583-3159>). E-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua

Фізер М. М., кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет» (<https://orcid.org/0000-0001-6583-3159>). E-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua

Стан І. Ю., старша викладачка кафедри фармацевтичних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-8404-936X>). E-mail: iryana.stan@uzhnu.edu.ua

Stan I. Yu., senior lecturer of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University (<https://orcid.org/0000-0001-8404-936X>). E-mail: iryana.stan@uzhnu.edu.ua

Стан І. Ю., старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет» (<https://orcid.org/0000-0001-8404-936X>). E-mail: iryana.stan@uzhnu.edu.ua

Деяк Я. І., асистентка кафедри фармацевтичних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0002-2733-2297>). E-mail: yaroslava.deyak@uzhnu.edu.ua

Deyak Ya. I., teaching assistant of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University (<https://orcid.org/0000-0002-2733-2297>). E-mail: yaroslava.deyak@uzhnu.edu.ua

Деяк Я. І., ассистент кафедры фармацевтических дисциплин, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет» (<https://orcid.org/0000-0002-2733-2297>). E-mail: yaroslava.deyak@uzhnu.edu.ua

Литвин О. В., старша викладачка кафедри фармацевтичних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (<https://orcid.org/0000-0003-3437-2067>). E-mail: valytyvn@ukr.net

Lytvyn O. V., senior lecturer of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University (<https://orcid.org/0000-0003-3437-2067>). E-mail: valytyvn@ukr.net

Литвин Е. В., старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет» (<https://orcid.org/0000-0003-3437-2067>). E-mail: valytyvn@ukr.net

Адреса для листування: 88000, м. Ужгород, Закарпатська обл., пл. Народна, 3, кафедра фармацевтичних дисциплін, ДВНЗ «Ужгородський національний університет». +38(0312)61-33-21. E-mail: oleg.devinyak@uzhnu.edu.ua

Mailing address: 3, Narodna sq, Uzhhorod, Transcarpathian region, 88000, Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University. +38(0312)61-33-21. E-mail: oleg.devinyak@uzhnu.edu.ua

Адрес для переписки: 88000, г. Ужгород, Закарпатская обл., пл. Народная, 3, кафедра фармацевтических дисциплин, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». +38(0312)61-33-21. E-mail: oleg.devinyak@uzhnu.edu.ua