

Рекомендована д.м.н., членом-кореспондентом АНТК України А.І.Березняковою

УДК 616-089.165

АНТИСЕПТИКА — НИНІШНЄ ТА МАЙБУТНЄ

О.П.Стрілець, І.Л.Дикий, Л.С.Стрельников

Українська фармацевтична академія

Наведений огляд літератури з проблеми використання антисептичних засобів у фармації та медицині, а також класифікація антисептиків та вимоги щодо них. Розглянуті питання токсичності. Визначений новий напрямок у створенні антисептичних препаратів — іммобілізація на різних носіях. Поставлені задачі, які потребують вирішення при розробці препаратів даної групи.

Прогресуюча урбанізація, несприятлива екологія навколишнього середовища, особливо після аварії на Чорнобильській АЕС, нераціональне призначення лікарських препаратів, в тому числі антимікробного спектра дії, сприяли селекції стійкості патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів до антибактеріальних хіміопрепаратів та дезінфектантів. Наслідком цього стало збільшення питомої ваги інфекційних захворювань, викликаних стійкими штамами мікроорганізмів.

Для лікування та профілактики гнійно-запальних, інфекційних захворювань з давніх давен використовували антисептичні препарати [21]. В комплексі протиепідемічних заходів особливе значення надається ефективним засобам дезінфекції, які забезпечують знищення збудників в об'єктах навколишнього середовища і тим самим протистоять їх поширенню як патогенних мікроорганізмів інфекційних захворювань. Використання антисептиків і дезінфектантів бере початок з часів І.Земельвейса та Дж.Лістера [29]. У першій половині 20-го століття антисептика була одним з найбільш поширених методів лікування та профілактики інфекційних захворювань і оцінювалася як загальнодоступний, високоефективний і безпечний метод [2, 5].

З введенням у медичну практику антибіотиків увага до антисептиків значно зменшилась, а коло їх використання звузилось [7]. Антибіотики зайняли і займають провідне місце в лікуванні та профілактиці інфекційних захворювань. Так, Х.Вудруф та Л.Мак-Даніель писали: "З якої б точки зору до значення антибіотиків не підходили — клінічної ефективності, ціни і вартості лікування — в будь-якому випадку антибіотики посідають виключне місце у лікуванні захворювань, викликаних бактеріями" [9].

Разом з тим п'ятидесятирічний досвід використання антибіотиків не стримує зростання інфекційних процесів, не зменшує летальності від сепсису, не скорочує терміни лікування гнійних ран. Більше того, використання антибіотиків у великих масштабах призвело до широкого розповсюдження внутрішньолікарняних інфекцій [24, 28, 30]. На фоні переоцінки позитивного і негативного досвіду використання антибіотиків відновився інтерес до антисептиків [12]. Все більше коло дослідників відзначає, що в лікуванні і профілактиці інфекційних захворювань пріоритет повинен належати антисептикам або препаратам, в тому числі й антибіотикам, які задовольняють вимогам, висунутим до антисептиків.

Правомірне визначення, що антисептичні речовини характеризуються як "... хімічні препарати переважно подовженої мікробостатичної дії, які добре переносяться шкірою, слизовими оболонками та рановими поверхнями, розчинні у ліпідах і погано або помірно розчинні у воді, ті, що використовуються в різних лікарських формах для обробки шкіри, слизових оболонок, ран, порожнин (епісоматично) з метою лікування інфекційних ушкоджень або їх запобігання" [20, 46]. До антисептичних препаратів медичного призначення пред'являються численні вимоги, а саме: антисептики не повинні чинити загальнотоксичної, органотропної, алергенної, мутагенної, онкогенної, тератогенної, подразнюючої та дисмікробіотичної дії на організм хворого; вони повинні мати високу антимікробну активність з мікробостатичною або мікробоцидною дією; практична медицина повинна мати антисептики як широкого, так і вузького спектра дії, коротко- та довготермінової дії; вихідна форма антисептичної речовини повинна мати порошкоподібну форму, сприятливу для зберігання та забезпечення точного дозування, з неї можна виготовити різні лікарські форми; вони не повинні фарбувати шкіру хворого, забруднювати перев'язочні матеріали та одяг, мати неприємний запах; за фізико-хімічними властивостями повинні характеризуватися стійкістю до світла і температури, зберігати активність у процесі стерилізації, тривалого зберігання; вони повинні добре розчинятися в жирах і погано або

помірно у водних розчинах; допустиме використання комбінованих (створених з декількох антисептиків) і комплексних (з антисептиків і речовин з іншими фармакологічними властивостями) препаратів, якщо сумісний терапевтичний або профілактичний ефект носить адитивний або синергійний характер, а побічна дія не посилюється і не прискорюється; для антисептичних засобів, які використовуються на практиці, також важливі дешевизна і доступність сировини, технологічність виготовлення, екологічна чистота та низька вартість готового продукту [13, 18]. Г.Е.Афіногенов та Н.П.Єлінов вважають, що антисептики для лікування і профілактики ранової інфекції повинні мати ряд додаткових властивостей: здатність локалізувати інфект у рані та гальмувати його проникання у кров і лімфу; блокувати адгезію мікробів до тканин ранового ложа; пригнічувати фактори патогенності, що сприяють проникненню, закріпленню і розмноженню бактерій у тканинах [4, 17, 37, 43, 44]. Антисептик, який у повній мірі відповідає всім переліченим вимогам, може бути оцінений як ідеальний антисептичний засіб [14, 15].

Класифікацію антисептичних засобів доцільно представити, виходячи з наступних характеристик:

1. За походженням — неорганічні речовини; біоорганічні речовини та їх синтетичні аналоги; органічні сполуки абіогенної (синтетичної) природи.

2. За хімічною будовою — галогени та їх органічні і неорганічні похідні; неорганічні та органічні кислоти та їх похідні; перекис водню та калію перманганат; альдегіди; спирти; важкі метали та їх органічні і неорганічні солі; барвники; фенол та його похідні; 8-оксихіноліни; 4-хіноліни, хіноксоліни, нафтилідини; нітрофурани, четвертинні амонієві сполуки та їх аналоги; похідні арил- і алкілсульфонів та їх аналоги; похідні вищих жирних кислот; антисептики рослинного і тваринного походження; антибіотики антисептичного призначення; імобілізовані антисептики.

3. За спрямованістю дії — антибактеріальні; антивірусні; протигрибкові; протипаразитарні.

4. За механізмом дії — деструктивні; окисні; мембраноатакуючі; антиметаболічні; антиферментні.

5. За спектром антимікробної дії — універсальні; широкого, помірного та вузького спектра.

6. За кінцевим ефектом — мікробостатичні; мікробостатичноцидні; знижуючі чисельність мікробної популяції.

7. За складом — монопрепарати; комплексні багатокомпонентні лікарські засоби (з антисептиками).

8. За метою — профілактичні; терапевтичні; профілактично-терапевтичні; бінарні (антисептичного і хіміотерапевтичного призначення); бінарні

(антисептичного та дезінфекуючого призначення); багатоцільові (фармакоантисептичні).

9. За місцем аплікації — ранові (хірургічні); шкірні; пероральні; офтальмологічні; оториноларингологічні; урологічні; генітальні; стоматологічні; інгаляційні; такі, що доставляються до місця дії кровоносною або лімфатичною системами [16, 22, 31, 35, 49].

Узагальнюючи дані наукової літератури можна відмітити, що найбільш широко використовуються такі антисептичні засоби, як поверхнево-активні речовини (ПАР) аніонного і катіонного типів [3]. До ПАР належить велика група природних органічних сполук з дифільною будовою (карбонові кислоти, аміни і спирти жирного ряду, з яких велика кількість є ароматичними сполуками). Однак в антисептичній практиці ці речовини, крім ундециленової кислоти, не використовуються (хоча дослідження в цьому напрямку проводяться активно), оскільки поверхнева активність коротколанцюжних сполук низька, а з віддаленням вуглецевого ланцюга розчинність таких сполук у воді різко падає. Більш ефективними антисептиками, дезінфекантами і миючими препаратами є органічні сполуки з довжиною ланцюга у C₁₂-C₁₈ атомів, які добре розчиняються у воді і утворюють в ній при відповідній концентрації колоїдні розчини. Сполуки цього класу мають високу поверхневу активність і велику різноманітність поверхневих властивостей. Типовими природними представниками цих сполук є жирові мила, очищуюча здатність яких була відома ще в Стародавньому Єгипті. Сьогодні в медичній практиці широке застосування знайшли синтетичні аналоги жирових миль, які мають назву "синтетичні мила". До них більш чутливі мембрани клітин прокаріотичних, ніж еукаріотичних мікроорганізмів, що дозволяє використовувати ці сполуки не тільки в ролі дезінфекантів, але й антисептиків.

Гідрофобна частина молекули синтетичних ПАР однотипова — парафіновий ланцюг, бензольне або нефтелінове кільце з алкільним залишком. Гідрофільна частина більш варіабельна. Її роль виконують карбоксильна, сульфатидна, сульфонатна або фосфорна групи. Вона може бути електрично інертною — неіонні ПАР; мати позитивний заряд — катіонні ПАР; мати негативний заряд — аніонні ПАР або той та інший заряди — амфотерні ПАР. У неіонних ПАР гідрофобна частина збалансована неіонізованою гідрофільною групою. В залежності від концентрації ПАР і чутливості мембран мікроорганізмів дані сполуки можуть привести до лізису клітин, підвищення проникності мембран, порушення функцій ферментів, які входять до складу мембран, наприклад, пермеаз, оксидоредуктаз. Тому в одних випадках вони діють мікробостатично, а в інших — мікробостатично.

Раніше ПАР використовували лише як дезінфектанти, використання ж в антисептичних цілях гальмувалось їх подразнюючою і токсичною дією, збільшенням термінів загоєння ран [50]. Однак, в результаті хімічних модифікацій вдалося отримати велику і вельми активну групу антисептичних препаратів. До групи аніонних антисептиків відносяться лужні мила, похідні алкілсульфатів та алкіл-(арил)сульфонів, натрію холеат. До катіонних антисептиків належить вся група четвертинних амонієвих сполук: цетовлон, цетримід, бензалконійхлорид, бензетхонійхлорид, етоній, декаметоксин, дегмін, церигель, хлоргексидин, деквалін та ін. [2, 25, 26, 34, 39]. Йодофори, як антисептичні засоби, можуть відноситись до аніонних, катіонних, амфолітних і неіонних ПАР [41].

Антимікробний спектр дії ПАР різний. Всі вони більш менш активні у відношенні грампозитивних бактерій, менш активні або зовсім неактивні у відношенні грамнегативних бактерій. Ефективність катіонних ПАР підвищується по мірі зростання рН, а аніонних — по мірі зниження рН. Активність катіонних ПАР знижується в присутності аніонних. У зв'язку з малою специфічністю дії ПАР чинять більш менш виражену руйнівну дію на тканини людини.

Поряд з існуючими вираженими антимікробними властивостями більшість антисептиків характеризується токсичністю стосовно організму людини, що в цілому витікає з їх мікробіологічних властивостей [47, 48]. Останнє полягає в тому, що ряд антисептичних засобів в біологічному плані виступає у ролі засобів із загальною цитотоксичною дією. Таким чином, реалізація антимікробного ефекта супроводжується деструктивними або іншими змінами на клітинно-тканинному або системному рівнях організму. При цьому очевидно, що чим ширший спектр антимікробної дії антисептика, тим більш виражена його цитотоксична дія [38, 42, 45]. Притаманна живій матерії здатність подразливості, в тому числі й до хімічних сполук, може проявлятися як у формі фізіологічних, так і патологічних реакцій. Причому межа між захисно-адаптаційними та патологічними реакціями тонка, динамічна і виражено індивідуальна. В зв'язку з цим твердження щодо того, що немає і не може бути антимікробних речовин, не здатних викликати ушкодження організму людини, в теоретичному плані слід вважати обґрунтованим. У залежності від пошкоджуючого механізму дії на організм людини побічні реакції антисептиків можуть бути поділені на: інтоксикації, включаючи мутагенність, тератогенність, канцерогенність, ембріотоксичність; імуносупресію; алергійні реакції; псевдоалергійні реакції, зокрема сенсibilізацію, пов'язану з генетичним дефектом ферментів; реакцію загострення; дисбіоз; повторну інфекцію, викликану природно стійкими до

препарату видами бактерій; суперінфекцію, викликану набуто стійкими до препарату варіантами [10, 19, 40].

Однак, великий досвід хіміотерапії та антисептики показує, що ризик руйнівної дії багатьох препаратів може бути виключений або зведений до легко протікаючих місцевих ускладнень у невеликої кількості людей. Разом з тим в медичній практиці ці положення не виправдано не враховуються або ігноруються.

В останні роки велика увага приділяється новому напрямку в створенні антисептичних засобів — розробці імібілізованих антисептиків [33]. Вони більш безпечні для організму хворого, тому що тривало і рівномірно вивільнюють активні речовини в середовище, уповільнюють всмоктування діючих речовин у кров та лімфу, блокують біотрансформацію і протидіють виділенню антимікробних речовин з місць аплікації. Ці властивості важливі для збереження та збільшення терміну дії антисептиків у місцевих патологічних осередках. Виконання більшості з цих вимог стало можливим лише за умови приєднання молекулярної форми антисептичного засобу до полімерного матеріалу [1, 32]. Такі комплексні матеріали отримали назву імібілізованих лікарських препаратів.

Імібілізовані лікарські засоби складаються з носія (матриці) та активної діючої речовини. Виділення цих двох функціональних груп необхідне для конструювання таких препаратів. Більшість імібілізованих антимікробних препаратів належить до типу “прищеплюваних”, тому що вони складаються з полімеру, до якого прищеплена молекула антисептика [6, 8, 11].

Полімер-носіє має форму нитки, тканини, гранули, мембрани, плівки, гелю. Він повинен бути механічно міцним, стійким до хімічної та мікробної біодеградації, здатним до приєднання активної речовини і не повинен пригнічувати її терапевтичну дію. В ролі полімерів використовують органічні та неорганічні, природні та синтетичні речовини. З природних органічних носіїв використовують целюлозу у вигляді марлі, текстильні матеріали, колаген, крохмаль, декстран, агар, агарозу, гепарин, глікоген, хітин та їх похідні. З синтетичних органічних матеріалів знайшли використання смоли, нейлон, поліоксієфіри, поліетилентгліколь, полівініловий спирт, поліуретан, металоорганічні полімери. Зростають масштаби використання, як носіїв, неорганічних полімерних сполук (силікагелів, силохромів, макропористого скла відповідних марок), тому що вони мають високу механічну міцність, не піддаються мікробній біодеградації, легко відновлюються.

Методи імібілізації антисептиків на полімерах різноманітні. До фізичних методів належать адсорбція препарату на носії; включення його до структури гелю; мікрокапсулювання в напівпро-

них мембранах. Хімічні способи "прищеплення" складаються з ковалентного зв'язування або "зшивання" молекул за допомогою біфункціональних сполук, що відноситься, наприклад, до глутаральдегіду.

У різних галузях медицини, насамперед у хірургії, знайшли застосування антимікробна марля, антимікробні нитки, тканини і неткані матеріали, гранули, плівки, бактерицидні пов'язки, гідрогелі перев'язочні матеріали тощо [2, 23, 27, 36].

Визначаючи перспективи широкого використання антисептичних засобів на сучасному етапі, необхідно відмітити, що вони залежать від вирі-

шення принципів питань, зокрема таких як: недооцінка ролі антисептики в системі антимікробних заходів; неясність фармакодинаміки і фармакокінетики, часте використання антисептиків без достатнього наукового обґрунтування і вагомих доказів їх ефективності; недостатнє вивчення механізмів чутливості та стійкості мікроорганізмів до антисептиків, а також умов, за яких посилюється або гальмується їх дія; відсутність загальноприйнятих методів визначення антимікробної здатності антисептиків; розробка методів контролю циркуляції стійких до антисептиків варіантів бактерій у госпітальних стаціонарах тощо.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антимикробные материалы в медицине / Под ред. Л.А.Ильина. — М.: Медицина, 1987. — 190 с.
2. Асептика и антисептика / Под ред. В.С.Савельева. — М.: 2-й Моск. мед. ин-т. Всерос. науч. мед. о-во хирургов, 1979. — 120 с.
3. Афиногенов Г.Е. Влияние различных поверхностно-активных веществ на микрофлору ран: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1970. — 16 с.
4. Афиногенов Г.Е., Елинов Н.П. Антисептики в хирургии. — Л.: Медицина, 1987. — 144 с.
5. Брейдо И.С. // Вестн. хирургии им. Грекова. — 1988. — Т. 140. — №5. — С. 123-125.
6. Богомольный В.Я., Даурова Т.Т., Афиногенов Г.Е. и др. // Тез. докл. VI Всесоюз. симпозиума "Синтетические полимеры медицинского назначения". — Алма-Ата, 1983. — С. 111-113.
7. Вашков В.И. Антимикробные средства и методы дезинфекции при инфекционных заболеваниях. — М.: Медицина, 1977. — 296 с.
8. Выдрина Т.К., Соложенцева О.М., Раскина Л.П. и др. // Тез. докл. VI Всесоюз. симпозиума "Синтетические полимеры медицинского назначения". — Алма-Ата, 1983. — С. 113-114.
9. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. — М.: Высш. школа, 1986. — 448 с.
10. Ерюхин И.А., Белый Б.Я., Вагнер В.И. Воспаление как общебиологическая реакция. — Л.: Наука, 1989. — 261 с.
11. Катаев С.В., Бродина Н.С., Мороз А.Ф. и др. Септические заболевания: Матер. пленума АМН СССР. — Тбилиси, 1982. — С. 314-317.
12. Красильников А.П., Войффен В., Крамер А. // Тез. докл. XXX Всесоюз. съезда хирургов. — Мн.: Вышэйш. шк., 1981. — С. 29-31.
13. Красильников А.П. // Тез. докл. Всесоюз. конф. "Химиотерапия бактериальных инфекций". — Москва, 1979. — С. 126-127.
14. Красильников А.П. // Здравоохр. Белоруссии. — 1981. — №2. — С. 52-55.
15. Красильников А.П. // Микробиологический словарь-справочник. — Мн.: Беларусь, 1986. — 351 с.
16. Красильников А.П. // Здравоохр. Белоруссии. — 1987. — №2. — С. 59-66.
17. Красильников А.П., Крамер А. // Акт. пробл. клинич. микробиологии: Сб. науч. трудов. — М., 1989. — С. 11-13.
18. Красильников А.П. // Антибиотики и химиотерапия. — 1990. — №10. — С. 24-29.
19. Красильников А.П., Адарченко А.А., Абаев Ю.К. // Здравоохр. Белоруссии. — 1990. — №11. — С. 52-58.
20. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Мн.: Вышэйш. шк., 1995. — 368 с.
21. Кузин М.И. // Труды Пироговских чтений. — М., 1986. — Т. 2. — С. 227-251.
22. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей. — 10-е изд., стереотип. — М.: Медицина, 1985. — Т. 2. — 576 с.
23. Мохнач В.О. Соединения йода с высокополимерами и их антимикробные свойства. — М., Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1962. — 178 с.
24. Навашин С.М. // Тер. архив. — 1989. — №8. — С. 3-9.
25. Панарин Е.Ф., Соловский М.В., Экземпляр О.Н. // Хим.-фарм. журн. — 1971. — №7. — С. 24-26.
26. Панарин Е.Ф., Афиногенов Г.Е. // Хим.-фарм. журн. — 1978. — №1. — С. 279-281.
27. Плоткина Н.С. Обоснование применения антимикробных тканей в хирургии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1968. — 14 с.
28. Покровский В.И., Ковалева Е.П., Семина Н.А. и др. // Эпидемиол. и микробиол. раневых инфекций: Сб. статей. — М., 1986. — С. 3-6.
29. Синтетические полимеры медицинского назначения: Всесоюз. науч. симпозиум. — Киев, 1989. — 254 с.

30. Скороходов Л.Я. Джозеф Листер. — Л.: Наука, 1971. — 81 с.
31. Справочник лекарственных средств, применяемых в медицинской практике СССР / Под ред. М.А.Клюева. — М.: Медицина, 1989. — 512 с.
32. Стручков В.И. // Труды XXX съезда хирургов. — Мн.: Вышэйш. шк., 1983. — С. 14-19.
33. Тез. докл. I Всесоюзн. конф. "Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств и шовных материалов". — Москва, 1989. — 287 с.
34. Тимофеев Н.С., Тимофеев Н.Н. Антисептика и асептика. — Л.: Медицина, 1989. — 238 с.
35. Титова А.Т., Савельев В.И., Афиногенов Г.Е. // Новости фармац. и мед. — 1983. — №3. — С. 78-83.
36. Толстых П.И., Василькова З.Ф., Арутюнян Б.Н. и др. // Хирургия. — 1980. — №11. — С. 66-73.
37. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. — Киев: Здоров'я, 1989. — 639 с.
38. Шендеров Б.А. // Антибиотики и микробиология человека. — М.: ВНИИА, 1988. — 187 с.
39. Штаб Н.Н. // Фельдшер и акушерка. — 1977. — №5. — С. 42.
40. Anderson I. // IAMA, 1992. — №20. — P. 2845-2856.
41. Bolewski K., Rychly B. Zastosowanie polimerow i biopolimerow w farmacyi i medycynie. — Warszawa, 1971. — 204 s.
42. Czeizel A. // Handbuch der Antiseptik. — Berlin, 1985. — Bd. 1/5. — S. 327-373.
43. Hugo W.B. // Handbuch der Antiseptik. — Berlin, 1981. — Bd. 1/2. — S. 39-77.
44. Groschel D., Kramer A., Krasilnikow A.P. // ZBL. Hyg. Umweltmedizin. — 1988. — №188. — S. 526-532.
45. Krasilnikow A.P., Adartschenko A.A., Smuscko L.S. // Handbuch der Antiseptik. — Berlin, 1984. — Bd. 1/4. — S. 34-67.
46. Kramer A., Groschel D., Heeg P. et al. // Klinische Antiseptik. — Berlin, 1993. — S. 1-22.
47. Lowbeary E.L. // Br. Int. Med. — 1951. — №8. — P. 22-25.
48. Russel A.D. // Infection. — 1986. — №5. — P. 121-215.
49. Rutala W.A., Cole E.C. // Infect. Contr. — 1984. — №5. — P. 215-218.
50. Weuffen W., Kramer A. // Журн. гигиены, эпидемиол., микробиол., иммунол. (Прага). — 1980. — №1. — С. 96-100.

УДК 616-089.165

АНТИСЕПТИКА: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

О.П.Стрелец, И.Л.Дикий, Л.С.Стрельников

Приведен обзор литературы по проблеме использования антисептических средств в фармации и медицине. Представлена классификация антисептиков и требования, предъявляемые к ним. Рассмотрены вопросы токсичности. Определено новое направление при создании антисептических препаратов — иммобилизация на различных носителях. Поставлены задачи, требующие решения при разработке препаратов данной группы.

UDC 616-089.165

ANTISEPSIS: AT PRESENT AND IN THE FUTURE

O.P.Strelets, I.L.Dikiy, L.S.Strelnikov

The literary survey of sources on the problems of application of antiseptics in both, pharmacy and medicine has been proposed. The classification of the antiseptics and the requirements to them are presented in this article. The problem of toxicity has been considered. A new approach during the creation of antiseptics and namely immobilization on various carriers has been defined. The immediate tasks to be solved in the development of preparations of the given group have been achieved.