

ІСТОРИЧНІ МЕДИЧНІ ПАРАЛЕЛІ: АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ НА ТЛІ ЗРОСТАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Кравченко В. Г., Салманов А. Г., Дашук А. М., Кравченко А. В.
м. Полтава, Харків, Київ

Час не стоїть на місці, його не зупинити. Виникають нові інфекційні захворювання, а людство не встигає виліковуватись від старих і добре відомих. Антисептика розвивалась у світі динамічно, за своїми законами і правилами. Ще далеко до відкриття Пастером ролі мікроорганізмів, люди застосовували різні засоби для збереження харчових продуктів і води, а згодом для оброблення ран. Згадки про так звані біоциди знаходили в збірках Гіппократа: він обов'язково покривав операційне поле спеціальною чистою тканиною, а під час операції користувався лише кип'яченою водою. В побуті люди упродовж тривалого часу самостійно займалися знезараженням ран за допомогою різних трав – ромашки, полину, соку алое і доступних на той час речовин: сірки, солі, меду, цукру тощо. З метою профілактики і лікування місцевих процесів (гнійних ран, виразок, фурункулів тощо). Абу Алі Ібн Сіна, Гіппократ, Парацельз використовували винний і яблучний оцет, мурашину кислоту, вапно і спирти.

Запровадження терміну «антисептика», належить англійському досліднику Прінглю (1750), який таким чином позначив феномен протигнілісної дії мінеральних кислот.

Велику роль у розвитку науки асептики відіграв угорський акушер-гінеколог Ігнац Земмельвейс, який запропонував обробляти руки лікаря хлорованим вапном перед оглядом вагітних жінок. Такий простий, як на сьогодні, спосіб виявив досить високий і несподіваний ефект. Так, на початок 1847 року смертність жінок після пологів складала близько 18 % через сепсис, в другій половині року вона скоротилася до 3 %, а уже наступного року її рівень майже не перевищував 1 % (Бадюк).

Справжнім проривом в розвитку антисептики послужило відкриття Луї Пастера в 1863 році ролі мікроорганізмів, які призводять до гниття і бродіння, після чого англійський хірург Лістер науково обґрунтував і запровадив методи антисептики для лікування гнійних захворювань і профілактики сепсису. Він обеззаражував повітря з метою знищення мікроорганізмів, розпилюючи в операційній розчин карболової кислоти, також обеззаражувались такими розчинами руки хірурга, інструменти і операційне поле. Зазначені заходи суттєво скорочували число післяопераційних нагноєнь і сепсису.

Емпіричним шляхом він переконався в дієвості карболової кислоти і опанував пов'язку з її розчином в лікуванні відкритого перелому. Саме Лістер увійшов в медичну історію як фундатор антисептики.

Російський хірург Ніколай Пірогов застосував розподіл на «чистих» і «гнійних» хворих під час російсько-турецької війни 1877–1878 р. Завдяки вперше застосованому методу розподілу поранених у польових умовах післяопераційна смертність у багатьох військово-тимчасових госпіталях не перевищувала, в середньому, не знаних в таких випадках 2 %, а у гіршому разі – 9 % (Бадюк М. І., Бадюк Л. М., Парашук Л. Д., 2016).

Антисептика, за визначенням Лістера, це заходи по знищенню збудників гнійних процесів в ранах, об'єктах внутрішнього і зовнішнього середовища за допомогою хімічних речовин (Салманов). В наш час антисептичними вважаються лікарські засоби, які здійснюють антибактерійну дію на мікроорганізми, що перебувають на шкірних покровах і слизових оболонках, а протимікробні засоби, якими деконтамінують об'єкти зовнішнього середовища, називають дезінфектантами (Кучма). Використання хлорованої води на початку XIX ст., як і поява антисептиків в умовах клінічної медицини, було справжнім поворотним явищем в історії людства. Різноманітні речовини з антимікробними властивостями: карболова кислота, солі ртуті і срібла, пероксиди (водню, оцту), феноли, гіпохлорити, згодом четвертинні амонієві сполуки, солі хлоргексидину і, нарешті, препарати на основі альдегіду II покоління – циміналю (цидипол, цимезоль) – ось неповний перелік засобів, які стали етапними в історії використання антисептичних препаратів (ВГК+ Даш).

Запровадження на початку XX сторіччя системних протимікробних хіміотерапевтичних препаратів для внутрішнього вжитку (сульфаніламід), а в 40-х роках антибіотиків (пеніцилін) викликало неймовірні сподівання на радикальне вирішення багатьох проблем медицини. В скорому часі, однак, настало розчарування: занадто широке, не завжди обґрунтоване і адекватне призначення антибіотиків призвело в наш час до зростання ранової інфекції і післяопераційних ускладнень, до розповсюдження багаточисельних антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів і внутрішньолікарняної інфекції.

Проте, явище антибактеріальної резистентності в біології відоме давно, практично з часів наукового застосування перших антисептиків. Свідченням цього феномену можуть служити відомості про розвиток стійкості мікроорганізмів хоча б до такого потужного, здавалось би «вбивчого» антисептичного агенту, як фенол і його похідних. M.L. Masson ще в 1910 р. описав випадки адаптації бактерій до резорцинолу (фенолу), а Н. Regenstein в 1912 р. – до певних дезінфікуючих засобів, включаючи феноли. Дещо пізніше А.Н. Fogg і R.M. Logge (1945), а потім Н. Berger і О. Wyss (1953) підтвердили резистентність бактерій до фенолів. Останніми було доведено, що різні види *Micrococcus* [(*Staph. aureus*), вирощені в присутності фенолів, продукують фенол-резистентний штам, опірність якого смертельному впливу є набагато вищою, ніж у інших штамів (за аналітичної інформації А.Г. Салманова). Біологічні суб'єкти, якими насправді є патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, перебувають у постійному й жорсткому протистоянні з антимікробними засобами, які застосовує медицина. Практично не існує засобів, до яких врешті-решт не розвивалась би біологічна резистентність мікроорганізмів. Процес антибактеріальної резистентності в цілому повільний, але перманентний. Борючись за своє біологічне виживання, мікроорганізми виробляють певні захисні («рятівні») субстанції (наприклад, бета-лактамі ферменти). Резистентність мікробних агентів до антибіотиків стала нині загальним явищем практично у всіх сферах їх клінічного застосування і, враховуючи глобальне поширення цього явища, соціальну та медичну значущість проблеми, віднесена до питань національної безпеки багатьох країн світу (А.Г. Салманов, 2015). Отже, феномен резистентності мікроорганізмів до будь-яких антибактерійних препаратів потребує постійного моніторингу мікробіологів і епідеміологів-дослідників з метою своєчасної і адекватної реакції на ці процеси.

За інформацією прес-служби «Українського медичного часопису», в 2016 р. у Комітеті з питань охорони здоров'я відбулося засідання круглого столу на тему: «Антибіотикорезистентність та інфекційний контроль». Під час заходу зазначалося, зокрема, що у вересні 2016 р. світові лідери на зустрічі в Організації Об'єднаних Націй (ООН) заявили про необхідність об'єднання зусиль у боротьбі зі стійкістю мікроорганізмів до протимікробних препаратів. У світі щорічно використовується 300 тис. тонн антибіотиків. Вперше очільники держав — членів ООН взяли зобов'язання вжити масштабних і скоординованих заходів для боротьби з першочерговими причинами розвитку стійкості до протимікробних препаратів відразу в декількох секторах, зокрема у сферах охорони здоров'я людини, тварин та в сільському господарстві у зв'язку з їх потраплянням у ґрунт і воду. Учасники круглого столу звернули увагу, що антибіотикорезистентність зростає з кожним роком. Мікроорганізми набувають нових видів резистентності, спектр дії протимікробних препаратів постійно звужується. Йшлося й про те, що тодішній Генеральний секретар ООН Пан Гі Мун звернув увагу світової спільноти, що у світі щорічно понад 200 тис. новонароджених помирають від стійких до антибіотиків інфекцій. Крім того, в 105 країнах світу зареєстровано туберкульоз з мультирезистентною стійкістю, в Африці наростає епідемія антибіотикорезистентного тифу, в басейні Меконга поширюється стійкий до препаратів збудник малярії, і в усьому світі зростає стійкість до антиретровірусної терапії.

Високий рівень резистентності спостерігають серед таких поширених захворювань, як пневмококова пневмонія, гонорея, післяопераційні інфекції тощо. ВООЗ проводить глобальну кампанію «Антибіотики: використовуйте обережно!», яка закликає громадськість, уряди, працівників охорони здоров'я та сільського господарства вживати заходів для вирішення цієї нагальної проблеми. Глава ВООЗ Маргарет Чен назвала боротьбу зі стійкістю мікроорганізмів до протимікробних препаратів фундаментальною загрозою здоров'ю, розвитку і безпеці людини. За даними агентства «Кореспондент.нет» від 15.01.2017 р., у США жінка померла від інфекції, яка виявилася стійкою до всіх 26 видів антибіотиків, доступних на території країни. Повідомлялось також, що до 2050 року «супербактерії» вбиватимуть до 10 млн осіб щорічно, а збиток від них становитиме 100 трильйонів доларів. "Світ на порозі настання ери, в якій антибіотики вже не даватимуть ефективної дії, і звичайні інфекції стануть смертельно небезпечними", – заявив один з керівників ВООЗ. На підставі даних з 114 країн ВООЗ підтвердила те, на що експерти вказували вже кілька років: загроза носить глобальний характер і торкнулася вже кількох районів земної кулі.

Як відомо, Олександр Флемінг був удостоєний в 1945 році Нобелівської премії за відкриття пеніциліну. Під час своєї промови при отриманні премії він зробив наступну пророчу заяву: "Настане той день, коли будь-яка людина зможе купити пеніцилін в будь-якій аптеці. Але тоді виникне небезпека, що недосвідчена людина прийме недостатню дозу, що не знищить мікроби і підвищить їх опірність антибіотикам". По закінченні більш ніж семи десятиліть його слова звучать як ніколи актуально.

За оцінкою експертів Європейського центру з профілактики та контролю захворювань, в Україні слід надолужувати національну стратегію: з обачного використання протимікробних агентів у медицині людини та ветеринарній медицині; із запобігання та контролю за стійкістю до протимікробних препаратів; врегулювати питання щодо призначення ліків; запровадити ретельний епіднадгляд за патогенами та протимікробною резистентністю. Згідно з існуючою статистикою, в Україні реєструють близько 7 тис. випадків внутрішньолікарняної інфекції щороку, розрахункова кількість яких становить, за різними даними, від 250 до 800 тис. випадків на рік.

Слід відзначити, що із запровадженням в медичну практику антибіотиків увага до розроблення антимікробних препаратів, в тому числі не антибіотичного походження, на певний час послабилась. Сфера їх застосування за великої кількості патологічних станів, особливо в лікуванні гнійно-запальних захворювань, безпідставно звузилась. В останні роки консолідується думка багатьох дослідників, що лікування обмежених патологічних процесів бактерійної, вірусної чи грибкової природи (хірургічні рани, захворювання носоглотки, пародонту, прямої кишки, жіночої статеві сфери і т. п.), може бути достатнім за використання ефективних місцевих антибактерійних препаратів. В світі нині спостерігається зростання зацікавленості до розроблення і впровадження в клінічну практику місцевих антисептичних препаратів, як для окремого використання, так і в комплексі зі специфічними препаратами системної дії. Сьогодні на українському фармацевтичному ринку зареєстровані понад півтора десятка новітніх препаратів, які рекомендують для місцевого лікування інфекційних хвороб шкіри і підшкірної клітковини. Із загального їх числа абсолютна більшість закордонного походження, що свідчить не стільки про недостатню увагу вітчизняних учених до розроблення препаратів місцевого призначення, скільки про слабкість науково-технічної бази для таких розробок внаслідок критичної недостатності матеріальної забезпеченості досліджень на інноваційно-конкурентному фармако-технологічному рівні.

Разом з тим, аналізуючи широкий спектр згаданих місцевих антимікробних засобів, не можна не звернути увагу на те, що майже всі закуповувані за кордоном препарати мають, як активні фармакологічні інгредієнти, продукти антибіотичного походження. Зокрема, Бактопик (Індія), Бактробан (В. Британія), Бондерм (Хорватія) головним складником мають антибіотик мупіроцин, Тірозур (Німеччина)-тіротрицин, Альтарго (В. Британія)-ретапамулін, а інші препарати ґрунтуються на давно відомих антибіотиках типу гентаміцину, левоміцетину (хлорамфеніколу, синтоміцину) та фузидиновій кислоті (ВГК-Вінниця). В 2011 р в Республіці Корея в рамках XXII Світового конгресу з дерматології було присвячено Сателітний симпозиум із пошуком ефективних заходів зниження мікробної резистентності. На ньому, поряд з іншими питаннями, були розглянуті перспективи використання і патогенетична обґрунтованість фіксованих комбінацій топічних глюкокортикостероїдів з топічними антибіотиками, розроблення нових фіксованих комбінацій топічних лікарських засобів (з ретиноїдами, антисептиками, кератолітиками й іншими компонентами).

За повідомленнями окремих дослідників, процес формування резистентності мікроорганізмів в рівній мірі властивий як до антибіотиків, так і до традиційних антисептиків, старих мазей на ланолін-вазелиновій основі. Вважається, наприклад, що розчини фурациліну, риванолу, 3 % борної кислоти практично повністю втратили свою антимікробну активність по відношенню до основних збудників хірургічної інфекції. Чутливість госпітальних штамів *S. aureus*, *E. coli*, *B. coli* до антисептиків, мазей на жировій основі не перевищує 1–5 % (Блатун Л.А.). Слід також визнати, що значна частина місцевих антисептичних препаратів на даний час застаріла і не може розглядатись як раціональний варіант локальної терапії (анілінові барвники, хінозол, ксероформ, спиртовий розчин йоду та ін.). Це диктує нагальну необхідність розробки і впровадження нових груп лікарських засобів з об'ємним спектром активності як по відношенню до аеробного, так і анаеробного компоненту.

У вітчизняній медичній галузі використовується нині велика група місцевих антисептичних препаратів різних фармакологічних груп, різної хімічної структури і з різним механізмом фармакологічної дії. Зупинимося лише на невеликому арсеналі місцевих антисептиків, традиційно застосовуваних в клінічній практиці. Донині значною популярністю користуються, принаймні в хірургії, похідні йоду. Вони володіють практично універсальним спектром активності, пригнічуючи грампозитивні і грамнегативні бактерії, гриби, віруси, включно з вірусами гепатиту В, аденовіруси і ін. Такі йодофори, як 1 % йодовідон, 1 % йодопірон являють собою комплекс полівінілпіролідону з йодом. При місцевому застосуванні бактерицидним ефектом володіє сульйодопірон, переважаючи за ефективністю розчини йодопірону.

Успішно використовується 0,1 % фурагін (солафур) — антимікробний засіб з групи нітрофуранів, а також 1 % діоксидин, який володіє вираженою активністю проти більшої частини

анаеробних, аеробних і факультативно анаеробних патогенних бактерій. До діоксидину чутливі клінічні штами бактерій з полірезистентністю до антибіотиків, препарат застосовується для промивання і тампонування гнійних ран. Слід, однак, зважати на алергенні властивості діоксидину. В стоматології нині використовується велика група препаратів антимікробної дії локального призначення. До них належать як давно відомі антисептики (перекис водню, хлоргексидин, димексид, корсодил), так і відносно нові (октонісепт, елюдрил, метацид, триклозан та ін.); окремі антисептики поступають у стоматологічну практику із інших галузей медицини, зокрема, цидіпол із венерології, мірамістин- із хірургії.

В ЛОР-практиці рекомендується французький препарат Изофра для лікування гострих ринітів, риносинуситів і ринофарингітів. Основою препарату є фраміцетин, антибіотик аміноглікозидного ряду (Кривопапов та ін., 2019); рекомендується також мометазон (Meltcer і спавт., 2005).

В хірургії, травматології і комбустіології при незначній кількості гною в рані використовується 0,01 % водний розчин мірамістину. При значній гнійній ексудації застосування антисептика, однак, невиправдане, оскільки тампони, поміщені в рану, досить швидко просяхають, не забезпечуючи, таким чином, необхідної в таких випадках тривалої активності для ліквідації гною (Блатун Л.А.). Досить перспективними в цьому відношенні є застосування антисептичних засобів на основі альдегідів II покоління, особливо хлоркоричного альдегіду (цидипол, цимезоль). На основі цього альдегіду створено новий ефективний лікарський засіб в комбінації з осмоактивними речовинами типу поліетиленоксидів – препарат «Цидипол». На жаль, препарат не знаходить свого гідного місця в арсеналі сучасних протимікробних, протизапальних, антиексудативних засобів.

А промислове його виробництво було налагоджено в ВАТ «Лубнифарм» та «Дослідному заводі ДНЦЛЗ» (Харків), яке здійснювалось на підставі Рішення Фармакологічного комітету і дозволу МОЗ колишнього Союзу як засобу індивідуальної профілактики венеричних хвороб (ВГК). До речі, засіб, як препарат для індивідуальної профілактики сифілісу, гонореї та урогенітального трихомоніазу був зареєстрований в Міжнародному патентному центрі (Швейцарія) і отримав Патент Сполучених штатів Америки. В процесі подальшого вивчення у препарату виявлені протизапальні, антисептичні, протиопікові, ранозаживляючі й інші властивості, які, на жаль, нині не використовуються. А препарат міг би добре послужитися особливо тепер, в умовах нинішньої війни. Для вирішення такого питання необхідно вольове рішення органів державної влади на підставі обґрунтованого звернення ВУЛТ, а може ще й СФУЛТ. Препарат відзначається найнижчим рівнем токсичності та високим рівнем бактерицидної активності проти багатьох збудників, включаючи золотистий стафілокок. Головною перешкодою в налагодженні промислового виробництва препарату виробниками виставляється відсутність інгредієнту-альдегіду. А останній розроблений хіміками Державного наукового центру лікарських засобів (м. Харків), промисловий регламент виготовлення якого існує і зовсім не складний для технічної реалізації. Препарат «Цидипол» нині може вироблятися лише екстемпорально в умовах аптеки. Наші неодноразові звернення до ВУЛТу, СФУЛТу, Комітету охорони здоров'я Верховної ради України попереднього скликання успіху не мали, були практично проігноровані.

Таким чином, актуальним і перспективним є і буде розроблення відповідних часу антимікробних протизапальних засобів системної і/або локальної дії. Кожен із зазначених засобів може мати свої переваги й недоліки, проте одним із вагомих чинників невідповідності таких засобів для використання будуть або їхня висока токсичність для організму людини, або низька бактерицидна активність. При виборі місцевих антисептиків, як для лікувальних, так і профілактичних цілей, перевага повинна віддаватися засобам з універсальним протизапальним і широким або помірним спектром антимікробної дії з мінімальною токсичністю.