УДК: 615.28.015.8

**АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ І МІСЦЕВІ АНТИСЕПТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЯК МЕДИЧНА ПРОБЛЕМА**

Кравченко В.Г.1, Дащук А.М.2

*Медичний центр «Медіпол»1, Харківський національний медичний університет2*

Антибактерійні засоби, так звані біоциди, відомі людству з давніх пір, слугуючи чинником збереження харчових продуктів і води, а згодом для оброблення ран. Згадки про антисептики знаходились в збірках Гіпократа: він обов’язково покривав операційне поле спеціальною чистою тканиною, а під час операції користувався лише прокип’яченою водою. В побуті люди упродовж тривалого часу самостійно займалися знезаражуванням ран за допомогою різних трав і доступних на той час речовин-ромашки, полиню, соку алое,меду, цукру, сірку, сіль, ладан і т.і. З метою профілактики і лікування місцевих інфекційних процесів(гнійних ран, виразок, фурункулів і т.п.). Гіппократ, Абу Алі Ібн Сіна, Парацельс використовували винний і яблучний оцет, мурашину кислоту, вапно і спирти.

Запровадження терміну «антисептика», належить англійському досліднику Прінглю (1750), який таким чином позначив феномен протигнилісної дії мінеральних кислот. Велику роль у розвитку науки асептики відіграв угорський акушер-гінеколог Ігнац Земмелвейс, який запропонував обробляти руки хлорованим вапном перед оглядом вагітних жінок. Такий простий спосіб виявив досить високий і несподіваний эфект. На початок 1847 року смертність жінок після пологів складала 18,3% із-за сепсису, в другій половині року вона скоротилася до 3%, а уже наступного року її рівень не перевищував 1,3%. Російський хірург М.Пирогов сформулював необхідність розподілу на «чистих» і «гнійних» хворих. Завдяки вперше застосованим у польових умовах антисептичним методам лікування, післяопераційна смертність поранених під час російсько-турецької війни 1877-78 рр. у багатьох військово-тимчасових госпіталях не перевищувала, в середньому, 2%, а у гіршому разі-9% (1).

Справжнім проривом в розвитку антисептики послужило відкриття Луі 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, руки хірурга, інструменти і операційне поле також обеззаражувались такими розчинами. Зазначені заходи суттєво скорочували число післяопераційних нагноєнь і сепсису. Емпіричним шляхом він переконався в дієвості карболової кислоти і опробував пов'язку з її розчином в лікуванні відкритого перелому. Саме Лістер ввійшов в медичну історію як фундатор антисептики. Антисептика, за визначенням Лістера, це заходи по знищенню збудників гнійних процесів в ранах, об’єктах внутрішнього і зовнішнього середовища за допомогою хімічних речовин (14). В наш час антисептичними вважаються лікарські засоби, які здійснюють антибактерійну дію на мікроорганізми, що перебувають на шкірних покровах і слизових оболонках, протимікробні ж засоби, деконтамінуючі об’єкти зовнішнього середовища, називають дезинфектантами (8). Використання хлорованої води на початку 19 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 четвертичні амонієві сполуки і, нарешті, солі хлоргексидину, цидипол, мірамістин – ось неповний перелік засобів, які стали етапними в історії використання антисептичних препаратів.

Запровадження на початку ХХ сторіччя системних протимікробних хіміотерапевтичних препаратів для внутрішнього вжитку (сульфаніламіди), а в 40-х роках антибіотиків (пеніцилін) викликало неймовірні сподівання на радикальне вирішення багатьох проблем медицини. Проте в скорому часі наступило розчарування: занадто широке, не завжди обґрунтоване і адекватне призначення антибіотиків призвело до зростання раньової інфекції і післяопераційних ускладнень, розповсюдження внутрішньолікарняної інфекції,тощо. Занижені концентрації антибіотиків, тривалі, часто не раціональні лікування ними і т.п. призвели до розповсюдження багаточисельних антибіотико- резистентних штамів мікроорганізмів. 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 H.Regenstein в 1912 р.- до дезинфікуючих засобів, включно з фенолами . Дещо пізніше A.H.Fogg. et R.M.Logge (1945), а потім H.Berger et O.Wyss (1953) підтвердили резистентність бактерій до фенолів. Останніми було доведено що різні види Micrococus ((Staph.aureus), вирощені в присутності фенолів, продукують фенол-резистентний штам, опірність якого смертельному впливу є набагато вищою, ніж у інших штамів (14). Біологічні суб єкти, якими насправді є патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, перебувають у постійному і жорстокому 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. Борячись за своє біологічне виживання, мікроорганізми виробляють певні захисні субстанції (наприклад, бета-лактамазні ферменти), що потребує постійного моніторингу мікробіологів і епідеміологів-дослідників з метою своєчасної і адекватної реакції на ці процеси. Резистентність мікробних агентів до антибіотиків стала нині загальним явищем практично у всіх сферах їх клінічного застосування. Антибактеріальна резистентність мікроорганізмів на сучасному етапі, враховуючи глобальне поширення цього явища, соціальну та медичну значущість проблеми, віднесена до питань національної безпеки багатьох країн світу (14).

За інформацією прес-служби «Українського медичного часопису», 7 жовтня 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. 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, охорони здоров’я тварин та в сільському господарстві.Учасники круглого столу звернули увагу на те, що стійкість бактерій до антибіотиків (антибіотикорезистентність, antimicrobial resistance — AMR) зростає з кожним роком. Мікроорганізми набувають нових видів резистентності, спектр дії протимікробних препаратів постійно звужується. Причиною цього стало надмірне і безконтрольне застосування антибіотиків у медицині, ветеринарії та сільському господарстві, а також їх потрапляння у ґрунт і воду. За оціночними даними Експертної комісії з боротьби з антибіотикостійкими бактеріями (США), у світі щорічно використовується близько 73 млрд разових доз, або 300 тис. тон, антибіотиків.Йшлося й про те, що Генеральний секретар ООН Пан Гі Мун звернув увагу світової спільноти на те, що, за даними оцінки ситуації у цій сфері, щорічно у світі 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.Всесвітня організація охорони здоров’я (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. За ініціативою ВООЗ другий Всесвітній тиждень правильного застосування антибіотиків проведено з 14 по 20 листопада 2016 р. Акція спрямована на підвищення обізнаності із зазначеної проблеми та пропаганду правильного застосування антибактеріальних засобів. Глава ВООЗ Маргарет Чен назвала боротьбу зі стійкістю мікроорганізмів до протимікробних препаратів фундаментальною загрозою здоров’ю, розвитку і безпеці людини.

Доповідачі акцентували увагу на тому, що антибіотикорезистентність є значною економічною проблемою. За даними ВООЗ, тільки у ЄС вартість лікування пацієнтів із захворюваннями, викликаними резистентними патогенами, оцінюється приблизно в 1,5 млрд євро на рік. Управління з оцінки технологій США підрахувало, що витрати на управління AMR у Сполучених Штатах становлять 0,1–10 млрд дол. США на рік.

Як повідомило агентство Кореспондент.нет 15.01.2017 р., у США жінка померла від інфекції, яка виявилася стійкою до всіх 26 видів антибіотиків, доступних на території країни. Як зазначив Нік Томсон, керівник дослідницької групи з вивчення геному людини Інституту Сенгера в Англії, бактерія Klebsiella пневмонії стає все стійкішою.

Як повідомлявКорреспондент.net 19.11.2015 р., до 2050 року [супербактерії](http://ua.korrespondent.net/tech/medicine/3592352-superbakterii-zahrozhuuit-yevropi) 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 в минулому році, коли представляв у Женеві перший всесвітній атлас стійкості до антибіотиків.

Зібравши дані по 114 країнам, ВООЗ підтвердила те, на що експерти вказували вже кілька років: загроза носить глобальний характер і торкнулася вже кілька районів земної кулі.

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 семи десятиліть його слова звучать як ніколи актуально.

У зв’язку з цим держави — члени ООН у спільній заяві взяли на себе зобов’язання розробити національні плани дій з протидії стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів на основі глобального плану, представленого ВООЗ у 2015 р. (World Health Organization Global Action Plan to tackle antimicrobial resistance), зокрема посилення моніторингу за інфекціями, стійкими до антибіотиків, і контролю застосування антибіотиків в медицині, ветеринарії та сільському господарстві, а також посилення міжнародного співробітництва та фінансування.

За оцінкою експертів Європейського центру з профілактики та контролю захворювань, в Україні не існує національної стратегії та/або плану дії з обачного використання протимікробних агентів у медицині людини та ветеринарній медицині; із запобігання та контролю за стійкістю до протимікробних препаратів; погано врегульовано питання щодо призначення ліків; епіднагляд за патогенами, протимікробною резистентністю існує в дуже обмеженому обсязі, а за деякими інфекціями у закладах охорони здоров’я взагалі відсутній.

Крім того, в Україні наразі відсутня національна стратегія або ефективні програми епідеміологічного нагляду та контролю за інфекційними хворобами, пов’язаними з наданням медичної допомоги. Офіційна статистика в Україні, на жаль, не відображає глибини проблеми з поширенням інфекцій, що передаються при наданні медичної допомоги. За статистикою, в країні реєструють близько 7 тис. випадків внутрішньолікарняної інфекції щороку, розрахункова кількість яких становить, за різними даними, від 250 до 800 тис. випадків на рік.

Для комплексного вирішення зазначених проблем є нагальною розробка національної стратегії та плану дій щодо боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів, які повинні стати дорожньою картою у протидії загрозі, що має глобальне значення для здоров’я, розвитку і безпеки людини.

Із запровадженням в медичну практику антибіотиків увага до розроблення антисептичних препаратів локального застосування на певний час послабилась, а сфера їх застосування при великій кількості патологічних станів, особливо в лікуванні гнійно-запальних захворювань безпідставно звузилась. Разом з тим,відомо, що для лікування обмежених запальних процесів антибіотики, як правило, не застосовуються, а використовується місцева терапія, яка, на думку багатьох дослідників, є більш ефективною і менш шкідливою. В останні роки консолідується думка багатьох дослідників щодо лікування обмежених патологічних процесів бактерійної, вірусної чи грибкової природи (захворювання очей, носоглотки, пародонту, прямої кишки, жіночої статевої сфери і т.п.), раціонально застосовуючи місцеві антисептичні препарати, як більш ефективні і менш шкідливі (3,4,8,12).Ось чому сьогодні в світі спостерігається зростання зацікавленості до розроблення і впровадження в клінічну практику місцевих антисептичних препаратів, як для окремого використання, так і в комплексі із специфічними препаратами системної дії. Іншими словами, актуальним є і буде розроблення відповідних часу антимікробних засобів системної і/або локальної дії. Кожен із зазначених засобів може мати свої переваги і недоліки, проте одним із вагомих чинників невідповідності таких засобів для використання будуть або їх висока токсичність для організму людини, або низька бактерицидна активність. При виборі місцевих антисептиків, як для лікувальних,так і профілактичних цілей, перевага віддається засобам з універсальним, широким або помірним спектром дії, ефективним проти змішаної мікробної флори, володіючих мікробостатичною або мікробоцидною дією (2). Найбільш перспективними вважаються засоби з яскраво вираженими антисептичними властивостями, оскільки до них значно повільніше, ніж до антибіотиків, розвивається резистентність і вони рідше викликають алергічну реакцію організму (12). 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 препарати 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 полівінілпіролідона з йодом. Різниця між ними стосується способу їх отримання і різною молекулярною масою полівінілпіролідону. Розчини йодовідону більш стабільні при зберіганні, ніж розчини йодопірону, який зазвичай готується екстемпорально, хоча за ступенем бактерицидності вони майже ідентичні. При місцевому застосуванні бактерицидним ефектом володіє сульйодопірон, переважаючим по ефективності розчини йодопірону.

Успішно використовується 0.1%-ный фурагін (солафур) — антимікробний засіб із групи нітрофуранів, а також 1%-ний діоксидин, який володіє вираженою активністю проти більшої частини анаеробних, аеробних і факультативно анаеробних патогенних бактерій. До діоксидіну чутливі клінічні штами бактерій з полірезистентністю до антибіотиків, препарат застосовується для промивання і тампонування гнійних ран (2).

В стоматології використовується велика група препаратів антимікробної дії локального призначення. До них відносяться як давно відомі антисептики (перекис водню, хлоргексидин, димексид, корсодил), так і відносно нові (октонісепт, елюдрил, метацид, триклозан і ін.); окремі антисептики поступають у стоматологічну практику із інших галузей медицини, зокрема, цидіпол із венерології, мірамістин із хірургії (5).

В хірургії, травматології і комбустіології при незначній кількості гною в рані використовується 0,01% водний розчин мірамістину. Препаратом зрошують поверхню ран і опіків, нещільно тампонують рани і норичні ходи, марлевими тампонами, змоченими антисептиком, промивають черевну порожнину, вводять у плевральну порожнину і сечовий міхур. При значній гнійній ексудації застосування антисептиків,однак, невиправдано, оскільки тампони, поміщені в рану, досить швидко просихають, не забезпечуючи, таким чином, необхідної в таких випадках тривалої активності для ліквідації гною (2). Досить перспективними є застосування антисептичних засобів на основі альдегідів, особливо хлор- коричного альдегіду (цимезоль, цидипол.циміналь) і подальші розроблення на цій основі нових ефективних лікарських засобів в комбінаціях з осмоактивними речовинами. Відомі посилання вітчизняних дослідників про успішне клінічне використання цидиполу при вугровій хворобі, пухирчатці, дерматомікозах, маласезійно-піогенних ураженнях шкіри і ін. (4,6,7,9,11,13)

Незважаючи на те що стійкість до протимікробних препаратів є проблемою як в лікувально-профілактичних закладах, так і поза їх межами, особливо серйозного значення вона набуває саме в лікарнях. Адже саме тут можуть формуватися постійні резервуари резистентних мікроорганізмів, особливо за відсутності ефективної програми інфекційного контролю. Як наслідок, інфекції, пов’язані з наданням медичної допомоги, становлять серйозну загрозу громадському здоров’ю в цілому. Оскільки Україна з 2013 р. бере участь у проекті ВООЗ з вивчення споживання антимікробних лікарських засобів, існує необхідність розробки Порядку збору інформації про споживання зареєстрованих в Україні антимікробних лікарських засобів. Потребує посилення контроль за призначенням антимікробних лікарських засобів та їх відпуском в аптечних закладах.

**Джерела інформації:**

1. Бадюк М.І., Бадюк Л.М., Паращук Л.Д. Історія військової медицини. К.,МП»Леся»,2016,304 с.
2. Блатун Л.А. Флегмоны и абсцессы –современные возможности лечения. Лечащий врач,2002, №2, с.30-40
3. Васильєв М.М.,Забиров К.И.,Кисина В.И.,Мкртчан Г.Г.,Данилова Т.М. Эффективность местного применения цидипола в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов у женщин.-Антибиотики и химиотерапия,1996,т.41.№5, с.46-48

4.Горбунцов В.В.,Кравченко В.Г. Оптимізація місцевої терапії комбінованих маласезійно-піогенних уражень волосистої частини голови. В кн. «Матеріали ХУІ з’їзду Всеукраїнського лікарського товариства», К., 2017, с.38-39

5.Дмитриева Л.А.,Романов А.Е.,Царев В.Н. Клинические и микробиологические аспекты применения…антисептиков в комплексном лечении заболеваний **пародонта.-**М.,Медпресс-информ ,2002,96 с.

6. Козак Н.В.,Геник Б.Л.,Тороус І.М., Присяжна С.І. Цидипол в комплексній терапії істинної міхурниці.- Матер.Всеукраїнської науково-практичної конфер. молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров’я», Полтава, 2017,с.27.

7. Кравченко А.В. Антимікотична, трихомоноцидна та контрацептивна дія цидіполу як передумова розширення сфери його клінічного застосування - Дис. ..канд. мед. наук, К,1996, 158 с.

8. Кучма И. Антисептические и дезинфицирующие средства.-Провизор,2004,вып.11,с.21-24

9. Лебедюк М.М., Федчук В.П. і ін. Противірусні властивості препарату цидіпол. - в кн. «Матеріали 1Х з їзду Українських лікарських товариств, К., 2007, с.425-426 ) .

10. Лебедюк М.М.,Кравченко В.Г.,Федчук В.П.,.Хорохоріна Г.А,Лебедюк К.М. Протихламідійні властивості препарату цидіпол.- Матеріали Х11 Конгресу Світової федерації укр.лікарських товариств, 2008, №109, с.90-91

11. Літвін О.С., Дащук А.М. і ін. Спосіб лікування вугрової хвороби в стадії загострення, поєднаної із дисбіозом кишечнику.-Патент України на винахід 27.11.2017.

12.Максимовский Ю.М.,Чиркова Т.Д.,Ульянова Н.А. Препарат «Стоматофит»в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.-Современная стоматология,2010,№3, с.45-47.

13.Попова І.Б. Експериментально-клінічні обґрунтування застосування цидіполу при деяких дерматомікозах.Кваліфікаційна магістерська наукова праця з фаху «дерматовенерологія» , Полтава, 2001, 69 с.

14.Салманов А.Г. Антимікробна резистентність та інфекції, асоційовані з медичною допомогою в Україні. Київ, 2015, 451 с.

15.Український медичний часопис. К.,2016,7.Х.

16. Кореспондент.нет,19,11,15 р.