

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СЕРЕБРА НА ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ НОСИТЕЛЯХ

*П.П. Родионов¹, Г.В. Одегова², В.А. Бурмистров³, Е.М. Блажитко⁴,
Н.Е. Богданчикова,⁵ Ю.И. Михайлов⁶*

¹ Новосибирский институт экономики и менеджмента

² Институт Катализа СО РАН, г. Новосибирск

³ ЗАО «Вектор Бест»,

⁴ Новосибирская государственная медицинская академия

⁵ Centro de Ciencias de la Materia Condensada UNAM, Ensenada, Mexico

⁶ Сибирский университет потребительской кооперации

Интерес к разработкам и применению серебросодержащих препаратов в медицинских целях во всем мире постоянно растет. Это обусловлено чрезвычайно ценным комплексом терапевтических свойств, присущих препаратам серебра:

- широкий антибактериальный спектр в отношении патогенной флоры, в том числе устойчивой к антибиотикам;
- сложностью выработки защитных механизмов к действию серебра у патогенных микроорганизмов;
- наличие вирулицидной и фунгицидной активности, что особенно ценно в случае ассоциаций бактериальной и вирусной или грибковой инфекции;
- хорошо выраженное и ранозаживляющее действие;
- относительно низкая стоимость препаратов.

Современные технологии позволяют готовить препараты серебра в самых разнообразных лекарственных формах, а именно: в виде раствора, геля, крема, аэрозоля, порошка, перевязочных материалов. Такое разнообразие лекарственных форм препаратов серебра делает их универсальными. В зависимости от характера и стадии заболевания наиболее эффективной оказывается та или иная лекарственная форма.

В случае местно применяемых антибактериальных препаратов серебра терапевтический эффект прямо пропорционален площади контакта лекарственной субстанции с раной, но при этом скорость извлечения Ag^+ с поверхности препарата в рану должна быть ровно та-

ковой, чтобы обеспечивать надежную антибактериальную защиту раны от патогенной микрофлоры в течение длительного времени. Излишне быстрое поступление Ag^+ в рану нежелательно, поскольку избыток Ag^+ инактивируется, превращаясь в малодиссоциируемые, неактивные, балластные соединения при взаимодействии с электролитами и белками раневого содержимого.

Одним из вариантов решения проблемы минимизации расхода серебра, в лекарственной субстанции является нанесение мелкодисперсного серебра на поверхность биологически инертного адсорбента с развитой поверхностью. В качестве адсорбентов могут быть использованы активированный уголь, алюмосиликаты, например цеолиты, а также другие носители, отвечающие необходимым требованиям, предъявляемым к медицинским препаратам.

Данный обзор посвящен препаратам серебра на органических и неорганических носителях.

Препараты серебра на активированном угле.

Первое антибактериальное лечебное средство с высокими сорбционными и детоксикационными свойствами на основе активированного угля (АУ), содержащее 0,5% серебра было разработано в Германии еще в 1910-1915 гг. фирмой Геден и производилось вплоть до конца 2-ой мировой войны под названием Аргокарбон. Препарат с успехом применялся при лечении диспепсии, дизентерии, метеоризма. Разовая доза аргокарбона на прием 2-3 раза в день составляла 2-3 г., дневная 6-9 г. В пересчете на чистое серебро это составляет 10-15 мг на один прием и 30-45 мг за день. При лечении тех же заболеваний колларголом, содержащим 70% серебра, в виде таблеток по 0,05 г., либо в виде лечебных клизм по 50-100 мл 0,25% раствора колларгола использование серебра в 4-5 раз больше, а следовательно и затраты на лечение гораздо выше. В настоящее время Аргокарбон в перечне допущенных к употреблению лекарств в РФ не числится, хотя и возможно, что Аргокарбон мог бы служить до сих пор, в качестве сопутствующего антибактериального средства при желудочно-кишечных расстройствах, особенно для людей с профессией, требующих работы в полевых условиях.

Интерес к серебру, нанесенному на активированный уголь, сохраняется и в настоящее время. Известно гигиеническое средство на

основе (АУ) и серебра – зубная паста следующего состава: активированный уголь (% масс) - 20-26; поваренная соль с ионами серебра 40-52; глицерин – остальное. В данном средстве объединены антибактериальные функции серебра и сорбционно-детоксикационные свойства активированного угля[6]. Целесообразность использования такой зубной пасты объяснялась авторами следующим образом: зубная паста не токсична, содержит активированный уголь, который обладает хорошими адсорбционными свойствами, микропоры (АУ) эффективно захватывают микрочастицы с микробами с зубов и десен; поваренная соль с ионами серебра является антисептическим средством; глицерин придает пасте эластичность, однородность, предохраняет ее от высыхания, повышает температуру замерзания, повышает стабильность образующейся пены, улучшает вкусовые качества пасты и т.д.

Идея создания и практического использования в медицине антимикробного серебросодержащего средства пролонгированного действия с высокими сорбционными и антитоксическими на основе АУ давно привлекает полостных хирургов, которым приходится бороться с обширными послеоперационными осложнениями септической природы. Так Новосибирским хирургом Уфинцевым В.А. для лечения тяжелообольного с послеоперационным перитонитом был использован серебросодержащий антибактериальный препарат в состав которого входил адсорбент СУМС-1, насыщенный арговитом. Данный препарат выполнял две функции – сорбционно-антитоксическую и антибактериальную, являясь депо препарата серебра и обеспечивающего обширную площадь контакта с воспаленной поверхностью. Препарат показал высокую эффективность, что доказывает перспективность разработки такого типа лекарственных средств.

В последнее время разрабатывается технология получения атравматических салфеток на основе углеродных тканей, которые показали хорошие детоксикационные свойства при лечении ожоговых ран. Так, Ванг, Ван и Донт [7] методом импрегнирования вязкого волокна $AgNO_3$ с последующим разложением, получили активированное углеродное волокно (АУВ) с нанесенным на его поверхность мелкодисперсным серебром. Было изучено распределение Ag по размерам, а также оценены антибактериальные свойства (АУВ Ag). Волокно АУ, содержащее не менее 0,065% серебра, обнаруживает сильные антибактериальные свойства. Маловероятно, что антибактери-

альные перевязочные материалы на основе углеродной ткани в ближайшем будущем вытеснят современные перевязочные средства, но уникальное сочетание сорбционных, детоксикационных и антибактериальных свойств, присущих углеродным салфеткам позволит найти свою особую нишу в ряду перевязочных средств.

Перевязочные серебросодержащие материалы на основе полимеров ячеистого полиэтилена высокой плотности (Acticoat) и полиамида (Siverlon), (США).

В настоящее время в США нашли широкое применение серебро-содержащих перевязочных материалов на полимерной основе. Наиболее типичными представителями такого рода перевязочных материалов являются Siverlon и Acticoat. Эти материалы различаются между собой текстурой основы и способом нанесения металлического серебра на поверхность полимера. В случае Siverlon в качестве основы используется трехмерная полиамидная ткань, в то время как в случае Acticoat – плоский полиэтилен. Технологии нанесения серебра на поверхность обоих полимерных подложек существенно различаются. Если в случае Siverlon серебро наносится методом химического восстановления, то в случае Acticoat - осаждением серебра из потока пара на поверхность подложки. Разница в используемых подложках и методах металлизации поверхности приводит к существенным различиям в количестве серебра на единицу поверхности носителя, а также в его распределении по поверхности подложки. В случае использования полиамида в Siverlon серебро равномерно распределяется по всей поверхности подложки. При этом серебро в данном случае находится только в ионном состоянии. В случае Acticoat серебро наносится только на одну сторону плоского носителя - полиэтилена. Серебро на поверхности такой подложки находится как в ионном, так и кластерном состоянии. При этом может наблюдаться перемещение металлического серебра по поверхности подложки под действием механических сил. Содержание серебра на единицу поверхности в таком материале в 50 раз меньше по сравнению с Siverlon. Необходимо отметить большую эластичность перевязочного материала Siverlon. Это делает его более удобным при лечении ран.

Различаются данные перевязочные материалы и по проводимости, что обусловлено разной технологией нанесения серебра на по-

верхность подложки. Siverlon обладает более высокой проводимостью, что по мнению доктора Флика, обеспечивает гораздо более сильный анальгезирующий эффект.

Следует отметить, что оба эти перевязочных материала хорошо зарекомендовали себя при лечении ожогов, язв и др. ран. Однако их корректного сопоставления между собой по антибактериальной активности не проводилось

Несмотря на хорошие характеристики этих материалов, они вряд ли найдут широкое применение в нашей стране в ближайшее время из-за их очень высокой стоимости.

Минеральные адсорбенты с серебром для медицинских целей.

Практически одновременно с выпуском Аргокарбона фирма Гейден стала производить аналог для тех же целей - антибактериальный препарат серебра адсорбированного на коллоидной кремневой кислоте под названием Силаргель, а также комбинацию Силаргеля с Аргокарбоном под названием «Адсорган». В этом препарате объединены адсорбционные и детоксикационные свойства углеродного и минерального сорбента. К сожалению, мы не смогли обнаружить в литературе обзоры по фармакотерапевтической эффективности этих средств.

В послевоенные годы появилась серия препаратов для лечения желудочно-кишечных расстройств сульфамидного ряда: фталазол, сульгин, и антибиотиков – левомецетин.

При всей своей эффективности эти препараты, однако, лишены сорбционно-детоксикационных свойств, присущих сорбентам, а потому в ходе лечения их сочетали с приемом АУ, либо минеральных адсорбентов.

Процесс создания бактерицидных композиций с серебром и на минеральных носителях не прекращался и в послевоенные годы, однако, до медико-биологического использования дошли единицы таких композиций. Основная идея при конструировании подобных препаратов – совместить сорбционно-детоксикационные свойства минерального сорбента с антибактериально-вирулицидными серебра.

С целью минимизации расхода серебра и удешевления композиции, серебро используют в мелкодисперсном состоянии на адсорбенте с большой развитой поверхностью. Методы нанесения серебра на ад-

сорбент применяют самые разные, от обмена катионов Na^+ в каркасе структуре цеолита на Ag^+ при пропитывании раствором AgNO_3 , вплоть до напыления частиц Ag на адсорбент в глубоком вакууме.

Сопоставляя многочисленные иностранные патенты на антибактериальные композиции с серебром, на минеральных адсорбентах, отчетливо видно, что в отличие от РФ, идея создания дешевых микробицидных композиций с серебром давно уже широко эксплуатируется зарубежными фирмами. С целью защиты своих коммерческих интересов фирмы создают большое разнообразие композиций, отличающихся друг от друга минеральными адсорбентами. Однако, по своей сути, все они аналоги, объединенные общими принципами:

- дешевизной;
- использованием микробицидного металла Ag, Cu, Zn, Au и др. в мелкодисперсном виде на минеральном адсорбенте с развитой поверхностью.

Целесообразность создания многообразия антибактериальных композиций на минеральных адсорбентах продиктована исключительно коммерческими интересами фирм.

Выбор подходящего адсорбента для медико-биологических целей при создании антибактериальной композиции с серебром весьма ответственный шаг. При этом минеральный адсорбент должен отвечать ряду специфических требований, в частности, должен быть:

- биологически инертен;
- промышленно доступен;
- экономически рентабелен;
- сертифицирован для медицинского использования.

Приведем ряд примеров антибактериальных композиций на минеральных носителях, содержащих серебро и другие микробицидные металлы, которые потенциально пригодны для использования в медицине. Так Ямамото Тацую с сотрудниками предложил композицию, где в качестве адсорбента используется цеолит или другой алюмосиликат, в котором ионы Na^+ замещены на катионы Ag^+ , $\text{Cu}^{2+}\text{Zn}^{2+}$ или NH_4^+ [8].

Противомикробные составы, обладающие высокой стабильной бактерицидной активностью в низких дозах в условиях практического применения, предложили Мидзуками Йосикацу и Тамэмаса Хироси [9]. Препараты получали нанесением рассчитанных количеств бакте-

рицидных металлов Ag, Cu и др. на поверхность частиц TiO_2 с диаметром менее 1 микрона. Эти составы могут быть использованы для придания антибактериальных свойств текстильным материалам и полимерным изделиям, используемым в медицине. Указаний на то, что препараты использовались по непосредственному медицинскому назначению не приведено.

Бактерицидный препарат, содержащий серебро и окись меди, нанесенные на частицы сульфата бария или окиси цинка предложили сотрудники компании Дюпон Не Мур – Якобсон Говард, Мишель Скола и Анна Вигфаль [10]. Один из вариантов препарата состоит из частиц $BaSO_4$, покрытых слоями Ag(0,03-3% от веса частиц), CuO (0,05-3%), SiO_2 и гидратированного Al_2O_3 в количестве, обеспечивающем изоэлектрическую точку между слоями при pH=5,5-9,5. Средний диаметр частиц от 0,01 до 100 мкм.

Гольхерт Райнер и Мангольд Гельмут запатентовали бактерицидные аэрозоли с использованием SiO_2 , на частицы которого нанесено серебро [11], способ получения композиции и применение для антибактериальной защиты бумаги, каучуков, полимеров, в производстве косметических и лекарственных препаратов в стоматологии. Приведена схема получения этих композиций в виде аэрозолей.

Японские исследователи Шуйчи О. Хидеки К. запатентовали серебро - и фосфаты металлов - содержащую композицию, включающую бензотриазолы [12].

Для придания антибактериальных свойств предметам гигиены в состав полимера часто вводят серебро на цеолите. Так, например, Ханке Б. запатентовал композицию [13] для гигиенического обслуживания человека, которая состоит из мелкодисперсных частиц, содержащих серебро. Она обладает антимикробными свойствами и не оказывает раздражающего и токсического действия на кожу и слизистые оболочки.

Как было сказано выше, в качестве носителей серебра при создании антибактериальных композиций используют биологически инертные окислы различных элементов и металлов. В патенте [14] США приведены примеры изготовления и состава подобных композиций, результаты испытания их биоцидной активности. В качестве сорбентов-носителей для серебра и меди использовались Al_2O_3 , SiO_2 , MgO, оксиды переходных металлов, лантаноидов. Процесс получения

композиций 2-х стадийный. На первой из них смешивают антибактериальный агент – AgNO_3 или $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ с носителем – сорбентом; на 2-ой стадии проводится прокаливание смеси от 80 до 1800°C , на 3-ей горячую смесь обрабатывают дитионитом натрия. Содержание антибактериального (биоцидного) компонента в смеси варьирует от 0,1 до 99,9% вес.

Следует отметить, что наибольшее количество исследований по созданию антимикробных композиций с серебром на минеральных сорбентах выполнено в Японии. Эта страна лидирует и в практическом использовании металлсодержащих антибактериальных композиций в различных отраслях, включая техническое материаловедение, производство изделий широкого потребления, введения композиций в медицинские изделия с целью придания им антибактериальных свойств. Имеются примеры использования посеребренных цеолитов для изготовления предметов личной гигиены. Так, например, Огавара Акира запатентовал зубные щетки с антибактериальным эффектом, в которых в полимерный материал, используемый для изготовления щетинок, вводится мелкодисперсный цеолит, пропитанный солями серебра, меди и цинка [14]. Он же запатентовал зубной порошок, в состав которого входит цеолит, пропитанный солями, серебра, золота, цинка. Использование данного порошка предотвращает плохой запах изо рта [16]. Серебро содержащий цеолит использован в составе антибактериальной зубной пасты (масс.%) [17]: глицерин -10, вискарин-0,8, ПЭГ-600 1, сорбит -16, вода -15,69, сахарин- 0,2; монофосфат Na-0,76; TSPP- 0,25 , NaCl - 0,3; TiO_2 - 1, дигидрат дикальцийфосфата - 48, Ag^+ содержащий цеолит; отдушка -1, лаурилсульфат Na - 2. Содержащий серебро цеолит высвобождает 0,03-3% ионов Ag. Назначение серебра в данной пасте - обеспечение антибактериальной защиты зубов, десен, ротовой полости в процессе чистки зубов. Роль цеолита - сорбент-носитель серебра. Анализ механизма антимикробного действия неорганических бактерицидов, содержащих серебро на цеолитах, выполнен Мацумурой Й. [18], который в качестве стандарта сравнения выбрал AgNO_3 . В качестве модельного патогенного микроорганизма был взят - штамм кишечной палочки, резистентной к действию AgNO_3 . При этом было изучено влияние аминокислот, солей и комплексов металлов, ингибиторов активных форм кислорода на бактерицидную активность препаратов типа Ag/цеолит.

К сожалению, законченных работ по созданию Ag-содержащих композиций на минеральных сорбентах, прошедших клиническую апробацию и допущенных к использованию в медицинской практике крайне мало, и это не случайно: доводка антибактериальных композиций до медицинского применения весьма трудоемкая и высоко затратная процедура, которую могут позволить себе только крупнейшие фармацевтические фирмы. Тем не менее, встречаются и счастливые исключения. Например, сотрудниками лаборатории Биохимии из Мехико (Мексика) Кулларом Бланка Роза и Белло Луисом Армендо предложена многокомпонентная аэрозольная бактерицидная композиция [19]. Данная композиция может быть использована для лечения ожогов, инфицированных ран, язв, псориаза, фурункулов, гангренозных отеков, а также для ускоренного заживления рубцов после хирургического вмешательства. В ее состав входят: бактерицидный компонент ~ 3% частиц серебра с диаметром 1-10 мкм; 1,5% окислителя (перекись бензоила и др.); ~5% болеутоляющих, местно анестезирующих веществ, например, хлоргидрата лидокаина; тонкоизмельченный бентонит или другое родственное соединение, предварительно обезвоженного и стерилизованного прокаливанием при 700-900°C.

Композицию расфасовывают в аэрозольные баллоны, и при лечении распыляют на пораженные участки кожи. Приведены результаты фармакологических и клинических исследований различных вариантов составов этих композиций.

В последние годы в РФ, в частности, в г. Новосибирске, проведено много исследований, связанных с возможностью применения доступных минеральных сорбентов-цеолитов в медицинской практике. При этом используются преимущественно сорбционно-детоксикационные свойства этих минералов.

Коммерческая фирма «Новь» выполняет всю технологическую цепочку – от добычи цеолитов в карьере, выделения и переработки фракций, пригодных для медико-биологического использования, до производства энтеросорбента для детоксикации организма, под названием «Литовит». Он содержит изготовленную по специальной технологии смесь цеолита с пшеничными и ржаными отрубями [21].

Ранозаживляющий эффект порошка и линимента ЦТ с ланолином исследовали на экспериментальных животных (белых крысах) с двумя моделями ран – линейной и плоской. В качестве препарата

сравнения использовали линимент бальзамический по Вишневскому А.А. следующего состава: дегтя -3 части, ксероформа -3 части, масла касторового -94 части. Проведенное сравнительное исследование ранозаживляющего действия обоих линиментов на моделях экспериментальных ран показало, что ЦТ Холинского месторождения оказывает выраженный ранозаживляющий эффект. По сравнению с линиментом по Вишневскому, линимент на основе цеолита способствует более раннему заживлению раны, что выражается в образовании более прочного рубца (на модели линейной раны), а также в меньшей площади раны (на модели плоскостной раны) при одних и тех же сроках течения раннего процесса.

Группа других новосибирских исследователей пошла дальше, усилив ранозаживляющий эффект цеолита, обусловленный его сорбционными свойствами, введя дополнительно в состав цеолита серебро. Новое антибактериальное средство для лечения инфицированных ран получило название «Ароголит» [22]. Оно представляло собой порошок цеолита Холинского месторождения, содержащего кластерное серебро в количестве 0,1-0,4% вес. с размерами кластеров 17-20 Å. Возможности «Ароголита», как противомикробного средства были подробно изучены в ходе микробиологических исследований, результаты которых частично доложены в журнале «Хирургия» [23].

По методике Е.М. Данилиной, модифицированной авторами, у крыс линии Wistar моделировалась гнойная рана, микробиологическая характеристика которой соответствовала прогрессирующему гнойному процессу. В дальнейшем животных произвольно разделили на 5 групп лечения. В экспериментальных группах применяли аппликации на рану сорбентов-ионообменников природного происхождения-цеолита, его модификаций с нанесенным ультрадисперсным серебром 0,4 -1% многокомпонентной гидрофильной мази на гель - полиэтиленоксидной основе, содержащей природный минерал бентонит, арговит - серебросодержащий бактерицидный препарат, прополис и метронидазол. В контрольных группах применяли марлевые повязки и гель полиэтиленоксида. Осуществлялся количественный и качественный микробиологический мониторинг ран. При применении модифицированного цеолита и мази выявлено более раннее снижение общей обсемененности ниже критического уровня по сравнению с использованием остальных средств. Цеолит, модифицированный се-

ребром, оказывал более выраженное противомикробное действие на грамотрицательную микрофлору по сравнению с мазевой композицией. Исследован цеолит и его серебряная модификация в опытах *in vitro* при ковровом инфицировании штаммами микроорганизмов, часто встречающихся в госпитальных условиях. Отмечено появление зон отсутствия роста микроорганизмов в местах аппликации серебряной формы цеолита. Это свидетельствует о наличии прямой антимикробной активности серебряной композиции.

После того, как было завершено настоящее исследование, апробировано лечение Арголитом длительно незаживающих, сложных инфицированных ран на добровольцах-волонтерах. Ниже приведены примеры лечения инфицированных ран препаратом Арголита, который наносился на рану, после проведения первичной хирургической обработки, тонким слоем толщиной 2 мм. Поверх нанесенного средства накладывали стерильную марлевую повязку, а при небольших размерах раны заклеивали пластырем.

Пример 1. Больной К., 23 лет, с диагнозом: перелом кубовидной кости левой стопы, некроз мягких тканей, с формированием длительно существующей (2,5 месяца) инфицированной раны, на фоне компрессионно-ишемической полинейропатии левой нижней конечности. Лечение, которое проводили традиционными методами с применением известных антисептиков и поликомпонентных мазей, не приводило к заживлению раны (3x2,5 см). Повышался риск возникновения контактного остеомиелита поврежденной кости. Сроки ортопедической операции переносились. После проведения аппликации модифицированного серебром цеолита - в течение 10 дней формирование струпа и заживление протекало без инфекционных осложнений.

Пример 2. Больная К., 62 года с диагнозом сахарный диабет, 2 тип, субкомпенсация, хроническая трофическая язва правой голени. Длительность наличия язвы 4 месяца. Стандартное комплексное лечение с местным применением мазевых композиций без выраженного эффекта. Язва в 1 стадии раннего процесса с постоянным скудным гнойным отделяемым. При аппликации серебряной формы цеолита уменьшение отделяемого, с последующим формированием струпа (10-14 сутки). Заживление вторичным натяжением без инфекционных осложнений.

Пример 3. Больной Р., 69 лет, с диагнозом: рожистое воспаление плеча, буллезно-некротическая форма, состояние после некрэтомии. Выполнена аутодермопластика, интраоперационно, на донорскую рану бедра, размерами 8 на 14 сантиметров, после чего произведена аппликация порошка серебряной формы цеолита. Без дальнейших манипуляций – формирование плотного струпа по всей поверхности раны, необходимости в последующих перевязках донорской раны не было, заживление без вторичного инфицирования.

Пример 4. Больной Г., 30 лет, с диагнозом: флегмона нижней трети правой голени. После вскрытия и дренирования проводились перевязки с многокомпонентными водорастворимыми мазями. В условиях дефицита мягких тканей сформировалась хроническая мокнущая язва (3х2 см). При переходе на перевязки с серебряной формой цеолита произошло подсыхание язвы с формированием струпа и заживление раны вторичным натяжением.

Пример 5. Больная К., 35 лет с диагнозом: несформированный свищ толстой кишки, после многократных операций на кишечнике. В результате разъедающего действия кишечного химуса, а также вынужденного применения лейкопластырного стяжения краев раны, образовались обширные мокнущие эрозии кожи брюшной стенки. Поддерживаемые попаданием химуса, они являлись дополнительным очагом инфекции, а также источником выраженных болевых ощущений пациентки. После проведения аппликации Ag-цеолитсодержащей композиции – купирование болевых ощущений, к 3-м суткам образование защитного струпа над эрозиями и их дальнейшее заживление «под струпом».

Пример 6. Больная П., 72 лет, с диагнозом: посттромбофлебитический синдром, хроническая венозная недостаточность 3 стадии, хроническая язва нижней трети левой голени. Лечение на предыдущих этапах без выраженного эффекта. Попытки проведения раневого процесса в фазу регенерации без стойкого эффекта. При аппликации серебряной формы цеолитов в комплексе лечения наблюдается уменьшение проявлений воспаления, краевое образование струпа с частицами цеолита с подлежащими участками краевой эпителизации. Вы-

писана на амбулаторное наблюдение, продолжение местного лечения Ag-формой цеолита.

Пример 7. Больной Ц., 17 лет с диагнозом: фурункулез, рецидивирующее течение, фурункулы правого бедра, ягодичной области, левого предплечья. После вскрытия очагов (раны 2x2 см) выполнена аппликация серебряной формы цеолита на раны. Достигнуто очищение ран (3,4 сутки) без дальнейшего распространения инфекции, заживление вторичным натяжением, выздоровление.

Приведенные примеры использования модифицированного серебром цеолита, для лечения больных с различными нагноительными заболеваниями мягких тканей свидетельствуют о положительном влиянии цеолита на течение раневого процесса при наличии инфекции. Использование данного серебросодержащего сорбционно и антибактериально-активного средства после выполнения оперативного этапа лечения позволило:

1. Сформировать местные условия в ране, способствующие благоприятному течению раневого процесса. Сроки смены фаз заживления раны соответствовали физиологическим.
2. Избежать вторичных инфекционных осложнений (прогрессирование, дессиминация или вторичное инфицирование).
3. Упростить и уменьшить количество манипуляции в ране, что важно для восстановления субъективного комфорта пациента.
4. Уменьшить период нахождения пациента в стационаре. При сравнимой стоимости лечения с использованием других средств местного применения, экономическая выгода достигается за счет сокращения срока дорогостоящего нахождения пациента в стационаре и срока нетрудоспособности по данному заболеванию.

Результаты исследования фармакотерапевтических средств Арголита в ходе лечения инфицированных ран различного генеза позволило В.А. Бурмистрову охарактеризовать препарат следующим образом:

Арголит – новый комплексный серебросодержащий аппликационный препарат – вульнеросорбент – с бактерицидными, детоксикационными и ионообменными свойствами. Представляет собой модифицированный серебром природный цеолит с определенной топохимией по-

верхности и оптимального гранулометрического состава. Совместное синергетическое действие серебра и адсорбционных и ионообменных свойств цеолита обуславливают высокую эффективность препарата:

- бактерицидное действие серебра приводит к быстрому подавлению гнойных воспалительных процессов в очаге поражения;
- сорбционные качества цеолита обеспечивают извлечение токсических продуктов тканевой деградации, микробных клеток, бактериальных токсинов с поверхности пораженного участка, что приводит к снижению токсической нагрузки на органы детоксикации организма, в первую очередь, на регионарные лимфоузлы и лимфодренаж;
- ионообменные свойства цеолита способствуют нормализации и оптимизации ионного состава межклеточной жидкости в ране.

Все это приводит к значительному ускорению процессов заживления в ране и обеспечивает быстрое выздоровление.

Препарат предназначен для лечения инфицированных ран, травм, язв и других очагов поражения. Области применения: хирургия, травматология, комбустиология, гинекология.

Известны мази с антибактериальным действием, содержащие препараты коллоидного серебра для лечения инфицированных ран, например, мазь по [24], которая содержит в своем составе масс. % 0,07-0,048 коллоидного Ag° , его полимерного стабилизатора 0,93-5,52; и основу-гель полиэтиленоксида -1500. Несмотря на все очевидные положительные качества этой мази, выявленные входе ее клинической апробации [25], в ряде случаев врачи сталкиваются с недостаточной сорбционной емкостью мази, особенно при лечении инфицированных ран с повышенным отделением экссудата, что приводит к быстрому вымыванию мази из раны. Напрашивается очевидный вывод: чтобы снизить потери мази, целесообразно ввести в нее дополнительно компонент, обладающий высокими абсорбционными свойствами. И такая мазь была разработана [26]. Некоторые ее свойства, включая антимикробную активность, были изучены в ходе проведения работы [23]. Эта мазь, по сравнению с мазью [24], была существенно усовершенствована, имела более сложный состав. С целью повышения сорбционной емкости в нее был введен бентонит, а для расширения антибактериального спектра - метронидазол.

Включение в состав мази сорбента из слоистых алюмосиликатов (монтмориллонита, бентонита и др.) имеет своей целью стабилизацию антибактериальных компонентов, пролонгацию их терапевтического эффекта, а также абсорбцию раневого экссудата, что способствует очистке раневой полости от некротических продуктов, и ускорению репарационных процессов в ране. Таким образом, влияние сорбентов в мазевой композиции при внесении в рану многофункционально. Следует отметить участие их в ионном обмене между мазью и раневой поверхностью. Десорбция из кристаллической решетки сорбента физиологически необходимых катионов лития, натрия, калия, кальция, магния и ряда других способствует ускорению репарационных процессов. Важным компонентом мази является и прополис, который содержит в своем составе уникальный комплекс витаминов, микроэлементов, фитогормонов, физиологически активных природных соединений, обладающих иммуностимулирующими свойствами, а также компоненты специфических выделений растений, обладающих мощными антибактериальным и противогрибковым действием. Наличие прополиса в мази помогает больному организму снизить токсические и аллергические осложнения, вызываемые продуктами некроза раны, и способствует репарационным процессам.

Гель ПЭО-1500 помимо своей основной функции – мазевой основы гидрофильной природы выполняет дополнительную транспортную и детоксикационную функции. Он способствует ускорению транспортировки активных компонентов мази – коллоидного серебра, метронидазола и активной части прополиса в глубокие слои раны, затрудняя тем самым развитие патогенной микрофлоры.

Кроме того, заявляемая лекарственная композиция в виде мази создает щадящие, комфортные условия лечения раны, включая оптимальный осмотический эффект, и не вызывает необходимости в применении обезболивающих средств.

Учитывая медицинскую приемлемость всех составляющих мазь компонентов и ее эффективность в ходе доклинической апробации на подопытных животных, есть все основания считать возможным, целесообразным и необходимым применить ее в хирургической практике клиник при лечении инфицированных ран.

Таким образом, сочетание антибактериальных свойств серебра в ультрадисперсном состоянии с сорбционно-детоксикационными

свойствами адсорбентов позволяет получить более дешевые, чем традиционные AgNO_3 и AgSD , колларгол, протаргол антибактериальные препараты серебра на адсорбентах, пригодные для лечения инфицированных ран различного генеза.

Литература

1. Сорбенты. Уголь активированный. // М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Справочник. Изд.13-е. т. 2. Харьков <Горсинг>, 1997. с. 214.
2. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н. Энтеросорбенты для медицины // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. «Новые химические системы и процессы в медицине», 21-22 декабря 2001 г, Новосибирск, СибУПК: Новосибирск, 2002.-с. 158-165.
3. Беляков Н.А. Энтеросорбция. Ленинград: Центр сорбционных технологий.-1991-325с.
4. Колпаков М.А., Колпакова Т.А., Башкирова Ю.В., Авдоница О.Г., Габитов А.В. Сорбционно-лимфотропные методы лечения в клинике внутренних болезней // см. в [2], с.165-171.
5. Гото Масао, Эну О.К., Получение активированного угля с противомикробной активностью. Заявка 2160707 Японии, МКИ 5 А 01 N 59/16, С 01 В 31/06. //Кокай Токкё. Кохо. Сер, 3(2).-1990.-56.-с. 45-46; РЖХим, 1991.-22<0> 410П.
6. Меркеев П.А., Воронин Д.В., Дмитриев С.А. Черная зубная паста. Пат. 2184524 РФ; МКИ А 61 К 7/16; Заявл. 01.03.2001; опубл. 07.10.2002; РЖХим 03.01-19<0> 278П.
7. Wang Y.L., Wan Y.Z., Dong X.H., Cheng G.X., Tao H.M., Wen T.Y. Preparation and characterization of antibacterial viscose-based activated carbon fiber supporting silver // Carbon. - 1998. - v.36. -№ II. – p. 1567-1571. РЖХим, 1999.-23 Б 2577
8. Ямомото Тацуо, Утига Синси, Кукухара Ясуо, Накаямо Итиро. Получение дисперсии, содержащей бактерицид // Заявки 1-172301 Япония МКИ 4 А 01 N 25/10, 25/04. Заявл. 26.12.87, опубл 07.07.89.// Кокай Токкё Кохо. Сер 3(2) – 1989.-60-с. 1-9; РЖХим, 1990.-13<0> 372П.
9. Мидзуками Йосикацу, Тамэмаса Хироси. Противомикробные составы / Заявка 2225402 Япония. МКИ А 01 N25/08, 25/22. Заявл.

- 28.02.89.; опубл.07.09.90 // Кокай Токкё. Кохо. Сер. 3(2).-1990.-79.-с. 7-13; РЖХим, 1992.-10<0> 252П
10. Jacobson Howard W., Scholla Michael H., Wigfall Annie W. Antimicrobial particles of silver and barium sulfate or zinc oxide. Пат. 5.595.750 США, МКИ А 01 N25/26, 59/16; НКИ. 424-421; заявл. 21.12.94; опубл. 21.01.97; РЖХим, 1998.-10<0> 388П.
 11. Golchert Rainer, Mangold Helmut. Bakterizides mit silver dotiertes/silicium dioxid. Пат. 1,994,305 7,8 ФРГ, МКИ С 01В 33/18, А 61 К 33/88; РЖХим, 02.01.-19<0>324П.
 12. Shuichi Ohsumi, Hideki Kato. Antimicrobial composition. Пат. 5698229 США. МКИ А 01N 59/06; НКИ 424-604 РЖХим, 00. 2<0> 458П
 13. Hanke Bernhard. Антимикробный продукт, предохраняющий тело. Пат. 1,066,825 Германии, МКИ А 01 К 7/48; заявл. 17.06.99; опубл. 20.01.01.; РЖ Медицина, 2002, N 4032П
 14. Kernet Bryan E., Mintz Eric A. Композиции, содержащие биоцидные соединения или адсорбент и/или катализатор и способы их получения. Пат. 6,383,273 США, МКИ А 01 N59/16; 59/20; заявл. 1999.08.12; опубл. 2002.05.07; РЖХим, 02.24.-19<0>626П.
 15. Ogawara Akira. JP 228 33/2 (Sanpo Seiyaku КК) 20.11.1990.
 16. Ogawara Akira. JP 300 21/3 (Sanpo Seiyaku КК) 08.01.1991.
 17. Пат. 6306371 США, МПК 7 А 61 К 7/16, А 01 N59/16; заявлено 18.02.2000; опубликовано 23.10.2001; НПК 424/49; РЖХ 03.01-19 P2106П.
 18. Мацумура Ёсинбу. Анализ механизма противомикробного действия неорганических бактерицидов из серебра на носителях /Gien. 1999. вып./ 101. с.34-38.
 19. De Cuellar Blanka Rosa A., Bello Luis Armando L. Метод приготовления композиций для лечения кожных болезней. Пат. 4,828,832 США, МКИ А 61 К 33/38; НКИ 424/618; заявлено 26.02.87; опубликовано 09.05.89; РЖХ, 1990, 11<0>235П.
 20. Панин Л.Е. Природные цеолиты в медицине, пищевой промышленности и экологии. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Новые химические системы и процессы в медицине» 21-22 декабря 2001г., Новосибирск; СибУПК: Новосибирск, 2002. - с. 150-157.

21. Новоселова Т.И., Новоселов Я.Б., Таврилова О.А., Сухоедова Н.Е., Масальская Е.О. Литовит / Под ред. проф. Бгатова В.И. и проф. Блажитко Е.М. Новосибирск.
22. Блажитко Е.М., Родионов П.П., Бугайченко Н.В., Шорина Г.Н., Ильина В.Н., Минина А.В., Михайлов Ю.И., Бурмистров В.А., Одегова Г.В., Полунина О.А., Михайлов К.Ю., Богданчикова Н.Е., Авалос Борха Мигель, Антонов А.Р., Родионов А.П. Средство «Арголит» для лечения инфицированных ран / Заявка на изобретение №2002135207/15, МПК 7 А 61 К 33/00, 33/38; А 61 Р 17/02. Заявл. 24.12.2004; положительное решение о выдаче патента от 20.08.2004.
23. Блажитко Е.М., Бугайченко Н.В., Шорина Г.Н., Ильина В.Н., Микробиологическая характеристика раневого инфекционного процесса при использовании ионообменных сорбентов.// Хирургия. - 2003. - №11. - с. 33-36.
24. RU, пат. 2146127, МКИ А 61 К 9/06; БИ N7(2000)
25. Гель полиэтиленоксида-1500 «Геко» в медицине и косметике // Под ред. проф. Блажитко Е.М.Новосибирский завод химконцентратов: Новосибирск-Саратов-Пятигорск, 2001-150с.
26. Блажитко Е.М., Родионов П.П., Бугайченко Н.В., Шорина Г.Н., Ильина В.Н., Минина А.В., Михайлов Ю.И., Бурмистров В.А., Одегова Г.В., Полунина О.А., Михайлов К.Ю., Богданчикова Н.Е., Авалос Борха Мигель, Антонов А.Р., Родионов А.П., Мазь «Гидропент» для лечения инфицированных ран. Пат. 2233652 РФ, МКИ 7 А 61 К 9/06, 31/4164, 33/38, 35/64; А 61 Р 17/02: заявлено 22.01.2003; опубликовано 10.08.2004; БИ №22(2004).