

Експериментальна оцінка гострої токсичності Цидіполу – антисептичного лікарського засобу

Кравченко В. Г., Хаджай Я. І., Лукашов С. В., Левченко В. В.

*Медико-консультативний центр «Медіпол», Полтава
Державний науковий центр лікарських засобів, Харків*

В умовах гострого експерименту вивчено Цидіпол – антисептичний лікарський засіб на 4-х видах лабораторних тварин (білих мишах, білих щурах, морських свинках та кроликах породи шиншила – разом 150 тварин). Встановлено досить низький ступінь токсичності Цидіполу при різних шляхах його введення: ЛД₅₀ для білих мишей при введенні склала 9,8 (9,67-9,94) мл / кг, що, відповідно до класифікації токсичності, дозволяє віднести препарат до відносно нешкідливих.

Ключові слова: антисептичний лікарський засіб, токсичність, Цидіпол.

Запровадження у 30-х роках минулого століття системних протимікробних хіміотерапевтичних препаратів для внутрішнього застосування (сульфаніламідів), а в 40-х роках – антибіотиків (пеніцилін) викликало неймовірні сподівання на радикальне вирішення багатьох проблем медицини. Відкриття антибіотиків стало одним із грандіозних досягнень сучасної медико-біологічної науки. Число антибіотиків сьогодні перевищує 5,5 тис. і непинно зростає; проте в широкій медичній практиці використовується близько 100 антибіотичних речовин і багато лікарських форм на їх основі. У скорому часі наступило відчутне розчарування, оскільки занадто широке, не завжди обґрунтоване і адекватне призначення антибіотиків призвело до зростання ранової інфекції і післяопераційних ускладнень, розповсюдження внутрішньолікарняної інфекції тощо. Занижені концентрації антибіотиків, тривалі, часто нераціональні лікування ними і т. п. призвели до розповсюдження численних антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [1, 6, 9].

Паралельно з тим, із широким впровадженням у медичну практику антибіотиків увага до пошуків нових антисептичних засобів суттєво ослабла, а сфера їх застосування при обмежених запально-гнійних процесах безпідставно звузилась. В останні роки консолідується думка багатьох дослідників стосовно раціональності лікування обмежених патологічних процесів бактерійної, вірусної чи грибової природи (за-

хворювання очей, носоглотки, пародонту, прямої кишки, статеві сфери і т. п.) місцевими антисептичними препаратами, як більш ефективними і менш шкідливими [3, 6, 8]. Крім цього, при лікуванні обмежених запальних процесів антибіотики, як правило, не застосовуються, а використовуються місцеві засоби [8, 10]. Сьогодні у світі спостерігається зростання зацікавленості до розроблення і впровадження у клінічну практику місцевих антисептичних препаратів, – як для окремого використання, так і у комплексі із специфічними препаратами системної дії; при цьому перевага віддається препаратам з мінімальною токсичністю та вираженою і широкою антисептичною дією, оскільки до них значно повільніше, ніж до антибіотиків, розвивається резистентність бактерійних штамів і до них значно рідше виникає алергічна реакція [6, 8, 10].

При виборі шкірних антисептиків як для лікувальних, так і профілактичних цілей, перевага віддається засобам з універсальним, широким або помірним спектром дії, ефективним проти змішаної мікробної флори та маючим мікробостатичну або мікробоцидну дію [2, 10].

Клініцистам добре відомі сучасні антисептики, які доволі успішно використовуються в різних галузях медицини [2, 4, 8, 10]:

- діоксидин;
- хлоргексидину біглюконат;
- Мірамістин;
- Цимезоль;
- Фогуцид;
- Гексетидін та ін.

В останні часи група альдегідів поповнилась сімейством препаратів, що містять нітрохлоркоричний альдегід (Циміналь, Цидіпол), які активно пригнічують грампозитивну і грамнегативну мікрофлору, а також сприяють епітелізації і загоєнню ран. Препарат Циміналь застосовується для лікування піодермії, інфікованих трофічних виразок, опіків, а також як засіб при синьогнійній рановій інфекції. Цидіпол використовується для індивідуальної профілактики венеричних захворювань [4, 6, 7]. Кожен із цих засобів може мати свої переваги і недоліки, проте одним із найвагоміших чинників їх невідповідності для клінічного використання будуть або їх висока токсичність для організму людини, або низька бактерицидна активність.

Антисептичний лікарський препарат Цидіпол був розроблений як засіб індивідуальної профілактики венеричних інфекцій [5], проте при подальших експериментально-клінічних дослідженнях у нього були виявлені противірусні, фунгіцидні, контрацептивні, протизапальні і інші терапевтичні властивості. З цих міркувань, представляють інтерес відомості щодо вивчення впливу препарату Цидіпол на організм, ступінь його гострої і хронічної токсичності. У даному повідомленні подаються відомості про визначення гострої токсичності Цидіполу, оскільки наявність вираженої токсичності будь-якого лікарського засобу є абсолютним протипоказом для їх клінічного застосування.

В умовах гострого експерименту препарат Цидіпол (синонім – Цидізол КВ), як профілактичний противенеричний засіб, був вивчений у відділі фармакології Державного наукового центру лікарських засобів, Харків, на чотирьох видах лабораторних тварин: білих мишах, білих щурах, морських свинках і кроликах. Чотири серії досліджень були поставлені на:

- 150 білих мишах (середня маса 18,5 г);
- 18 білих щурах (середня маса 165 г);
- 12 морських свинках (середня маса 400 г);
- 18 кроликах породи шиншила (середня маса 3 кг).

Для вивчення токсичності однієї дози Цидіполу тварини кожного виду були розділені на групи по 6 голів. Розрахунок дози досліджуваного засобу проводився з врахуванням його майбутнього застосування (0,07 мл на 1 кг умовної людини вагою 70 кг). Враховуючи спе-

цифіку клінічного застосування препарату, його токсичність вивчена при нашкірному і внутрішньопорожнинному введенні на білих щурах, морських свинках і кроликах. Паралельно на мишах, щурах і кроликах проводили вивчення токсичності основи препарату. Візуальне спостереження за станом піддослідних тварин здійснювали з моменту застосування досліджуваного засобу упродовж 14 діб.

У першій серії дослідів на білих мишах вивчена можливість розвитку гострої токсичності препарату Цидіпол і його основи при внутрішньочеревному методі введення у дозі від 7 до 20 мл/кг:

- при введенні дози 7 мл/кг Цидіпол не викликав у піддослідних тварин жодних видимих проявів інтоксикації;

- при введенні дози 8,32 мл/кг уже в перші хвилини після введення спостерігалась виражена дія препарату, що проявлялось у підсиленні рухливості тварин і характерним підтягуванням задніх кінцівок до живота; через 10-15 хвилин від моменту введення препарату підвищена рухливість тварин змінювалась пригніченням з наростаючою адинамією, змоканням шерсті, почастішанням дихання; через добу спостерігали загибель однієї миші, а решта перебувала у пригніченому стані протягом 2-3 діб, після чого їх стан нормалізувався;

- при введенні доз 9,4-11,7 і 20 мл/кг поведінка і стан тварин, а також картина загибелі були аналогічними попереднім; летальність наступала на протязі перших трьох діб; доза 9,4 мл/кг викликала загибель трьох мишей на другу добу, доза 11,7 мл/кг – загибель 5 мишей, серед них у першу добу – ч і на другу – однієї .

- доза 20 мл/кг викликала загибель шести мишей у першу добу; у всіх загиблих тварин у черевній порожнині виявлено накопичення рідини, що давало підстави вважати, що загибель наступила внаслідок різкої тканинної дегідратації організму тварин.

Отже встановлено, що мінімальні токсичні прояви від введення препарату спостерігались у дозі 8,32 мл/кг, а максимальні – у дозі 20 мл/кг.

При внутрішньочеревному введенні основи препарату

- доза 7 мл/кг, як і відповідна доза Цидіполу, не викликала в поведінці тварин видимих відхилень;

- доза 8,32 мл/кг викликала поведінкові реак-

ції, аналогічні адекватній дозі Цидіполу, однак загибелі тварин не спостерігалось;

- доза 9,4 мл/кг викликала, окрім підсилення рухової активності і характерного підтягування задніх кінцівок до живота, загибель однієї тварини у першу добу; стан решти мишей в подальшому поступово унормувався;

- доза 11,7 мл/кг призвела до загибелі двох тварин упродовж перших двох діб;

- доза 15 мл/кг призвела до загибелі чотирьох тварин у першу добу;

- доза 20 мл/кг призвела до загибелі шести тварин у першу добу;

у загиблих тварин у черевній порожнині, як і при застосуванні Цидіполу, виявлено накопичення рідини.

Отже, мінімальні прояви токсичності спостерігались від основи препарату в дозі 9,4 мл/кг, максимальні – у дозі 20 мл/кг.

Отримані дані по вивченню токсичності опрацьовано статистично, ЛД₅₀ розраховано за методом В. М. Штабського (1980). ЛД₅₀ для мишей при внутрішньочеревному введенні складала

- для препарату Цидіпол – 9,81(9,67-9,94) мл/кг;

- для основи – 13,2 (12,67-13,73) мл/кг.

У другій серії дослідів на білих щурах вивчена гостра токсичність Цидіполу при внутрішньочеревному і нашкірному застосуванні, а також токсичність основи препарату при комбінованому шляху введення – у вагіну самиць і пряму кишку самців, а також нашкірно. Для цього трьом самцям і трьом самицям білих щурів внутрішньочеревно вводили препарат у дозі 6 мл/кг (тобто 60 % або $\frac{3}{5}$ ЛД₅₀ для мишей).

При спостереженні за тваринами упродовж

14 діб відхилень від норми в їх поведінці не зареєстровано. При вивченні нашкірної токсичності на 6 щурах у них попередньо видаляли шерстний покрив, і препарат у дозі 18,2 мл/кг (0,01 мл/см²) рівномірно втирали у шкіру; при цьому у піддослідних тварин не спостерігалось помітних змін у загальному стані і поведінці. При дослідженні токсичності основи препарату встановлено, що комбіноване її введення 6 щурам із розрахунку 6 мл/кг не викликало видимих токсичних проявів, – як безпосередньо після введення, так і в наступний період спостереження.

У третій серії дослідів 12 морським свинкам препарат вводили комбіновано: самицям – внутрішньочеревно і у вагіну, самцям – у пряму кишку в дозах 0,42 і 4,2 мл/кг. Токсичних проявів при цьому не виявлено.

У четвертій серії дослідів гостра токсичність препарату вивчена на 12 кроликах, а основи – на 6 кроликах. І той і інший застосовували комбіновано шляхом внутрішньопорожнинного і нашкірного введення, у дозах 0,07, 0,6 і 2,1 мл/кг, із яких останні дві перевищують терапевтичну дозу для людини у 10 і 30 разів відповідно.

Встановлено, що як препарат, так і основа не викликають жодних відхилень від норми загального стану тварин.

Висновки. Токсикологічні дослідження препарату Цидіпол виявили доволі низьку його гостру токсичність при різних шляхах введення експериментальним тваринам. ЛД₅₀ для білих мишей при внутрішньочеревному введенні складала 9,8 (9,67-9,94) мл/кг, що, згідно існуючої класифікації токсичності, дозволяє віднести препарат цидіпол до відносно нешкідливих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аковбян В. А. Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП // Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов 1999-2000 гг. – М., 2001. – С. 8-10.
2. Блатун Л. А. Флегмоны и абсцессы – современные возможности лечения // Лечащий врач. – 2002. – № 1-2. – С. 30-40.
3. Васильев М. М., Забиров К. И., Кисина В. И., Мкртчян 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. 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.
5. Кравченко В. Г. Разработка средств и усовершенствование методов индивидуальной профилактики венерических болезней: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1985. – 327 с.
6. Кучма И. Антисептические и дезинфицирующие

- щие средства // Провизор. – 2004. – Вып.11. – С. 26-30.
7. Леонтьев В. К., Кисельникова Л. П. Детская терапевтическая стоматология. Гл. 42. – 2004. – С. 816-846.
8. Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Ульянова Н. А. Препарат «Стоматофит» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Современная стоматология. – 2010. – № 3. – С. 45-47.
9. Салманов А. Г. Антимікробна резистентність та інфекції, асоційовані з медичною допомогою в Україні. – К., 2015. – 452 с.
10. Склянова Ю. А., Ушаков Р. В., Казимирский В. А., Изатулин В. Г. Экспериментальное обоснование применения Фогуцида в стоматологии // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4. – С. 344-346.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЦИДИПОЛА – АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Кравченко В. Г., Хаджай Я. И., Лукашов С. В., Левченко В. В.

Медико-консультативный центр «Медипол», Полтава
Государственный научный центр лекарственных средств, Харьков

В условиях острого эксперимента изучен Цидипол – антисептическое лекарственное средство на 4-х видах лабораторных животных (белых мышах, белых крысах, морских свинок и кроликах породы шиншилла – всего 150 животных). Установлена весьма низкая степень токсичности Цидипола при разных путях его введения: ЛД50 для белых мышей при внутрибрюшинном введении составила 9,8 (9,67-9,94) мл/кг, что, в соответствии с классификацией токсичности, позволяет отнести препарат к относительно безвредным.

Ключевые слова: антисептическое лекарственное средство, токсичность, Цидипол.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF ACUTE TOXICITY OF ANTISEPTIC PREPARATION CIDIPOL

Kravchenko V. G., Hadzhay Ya. I., Lukashov S. V., Levchenko V. V.

Health advisory center "Medipol", Poltava
State Research Center of Medicines, Kharkiv

Cidipol – the antiseptic preparation was studied in conditions of acute experiment for 4 kinds of laboratory animals (white mice, white rats, guinea pigs and rabbits, sum total 150 animals). It was ascertained a very low toxicity degree of Cidipol at different ways of injections: LD50 was 9.8 (9.67-9.94) ml / kg for white mice at intraperitoneal injection that in accordance to the classification of the toxicity allows to attribute the drug to relatively harmless ones.

Keywords: antiseptic preparation, toxicity, Cidipol.

Кравченко Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор-консультант медицинского центра «Медипол», Полтава.

Хаджай Ярослав Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий фармакологическим отделом Государственного научного центра лекарственных средств, Харьков.

Лукашов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник фармакологического отдела Государственного научного центра лекарственных средств, Харьков.

Левченко Виталий Владимирович – научный сотрудник фармакологического отдела Государственного научного центра лекарственных средств, Харьков.

vladkrav@mail.ru