

УДК 615.454.1:616-08:616.5-002.828

О.Л. ХАЛЄЄВА, Л.О. ПЕЧЕНІЗЬКА

Національний фармацевтичний університет

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ СОЛЕЙ ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЄВИХ ОСНОВ У М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОМІКОЗІВ

Обґрунтована доцільність використання солей четвертинних амонієвих основ для створення нових антимікотичних мазей. Бактерицидна і фунгіцидна активність цих сполучень корелює з їх поверхнево-активною дією. Висвітлені питання залежності між хімічною будовою солей четвертинних амонієвих основ, їх бактерицидною і фунгіцидною активністю та токсичністю. Показано, що зі сполучень групи солей четвертинних амонієвих основ найбільш перспективним для створення антимікотичних мазей є декаметоксин, який має виражену фунгіцидну активність широкого спектру дії, у застосованих дозах не токсичний, синтезується в Україні. Декаметоксин може бути використаний при розробці композиційних препаратів, до складу яких входить декілька антимікотиків з різними механізмами дії, а також комбінованих препаратів, що впливають на різні ланки патологічного процесу.

Ключові слова: солі четвертинних амонієвих основ; дерматомікози; м'які лікарські форми

ВСТУП

Мікози складають значну частину інфекційної патології людини. Перелік потенційних збудників мікозів включає більш 400 видів грибів. Збудниками дерматомікозів є гриби родів *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* (які відомі під загальною назвою «дерматофіти») та ін. [4, 6, 8, 9].

Інвазії грибів в організм сприяє наявність у них відповідних ферментів, що мають карболітичну, ліполітичну і протеолітичну активність. Немаловажну роль у процесі проникнення грибів в організм відіграють зниження імунорезистентності на фоні соматичної патології (судинні захворювання, діабет, ожиріння, злоякісні пухлини, вікова імуносупресія, стресові стани, ВІЛ-інфекція та ін.), розвиток імуносупресивних станів при впливі на організм людини зовнішніх факторів, прийом імунодепресантів, що викликають зниження природної резистентності макроорганізму шляхом ослаблення факторів гуморального і клітинного імунітету, тривалий прийом антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, що знижують здатність сапрофітної мікрофлори людини перешкоджати надлишковому росту патогенних грибів [4, 7, 9].

Збудники дерматомікозів можуть бути стійкими до протигрибкових препаратів. Стійкість грибів може бути відправною, коли відсутня взаємодія препарату з мішенню, що забезпечує виживання грибів, і придбаною, що розвивається в процесі лікування препаратом у штамів, споконвічно чутливих до препарату. Формування резистентних штамів грибів до дії антимікотиків обумовлено зменшенням проникності мембрани шляхом зміни складу і кількості мембранних ліпідів, головним чином, гідрофільних і гідрофобних фосfolіпідів, зміною біохімічних адаптаційних механізмів у клітинах грибів, що сприяють появі нових ферментативних систем, що здатні руйнувати антимікотики, виникненням на генетичному рівні резистентних до препарату мутантів шляхом хромосомних перебудов.

Значна поширеність дерматофітів, швидкість їхньої адаптації до дії антимікотиків, поява стійких штамів у результаті мутацій і відбору, приєднання алергічного компонента, частота асоціативних грибкових інфекцій, резистентність до існуючих методів і засобів лікування вимагає пошуку антимікотиків з різним механізмом дії [4, 5].

Мета цього огляду – обґрунтування застосування солей четвертинних амонієвих основ для розробки нових протигрибкових препаратів.

© О.Л. Халєєва, Л.О. Печенізька, 2012

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Соли четвертинних амонієвих основ мають виражену фунгіцидну і бактерицидну активність. Ці сполучення є катіонними поверхнево-активними речовинами, які у водному розчині дисоціюють з утворенням органічного поверхнево-активного катіона з довгим гідрофобним радикалом і аніона – звичайно галогену. Бактерицидну і фунгіцидну активність солей четвертинних амонієвих основ корегують з поверхневою активністю цих сполучень. Клітини бактерії або гриба, які концентруються на поверхні, вбудовуються в цитоплазматичну мембрану, міцно з'єднуючись гідрофобним радикалом з фосфатидними групами ліпідів мембрани клітини. Активний катіон деполаризує і змінює плинність та конформацію мембранних ліпідів, що приводить до підвищення проникності цитоплазматичної мембрани для великомолекулярних речовин, збитку цитоплазматичних компонентів (амінокислот, нуклеотидів та ін.), зміни активності ферментних систем, які функціонально зв'язані з конформаційним станом ліпідного матриксу мембрани, і викликає загибель клітини. Встановлена залежність між хімічною будовою солей четвертинних амонієвих основ та їх бактерицидною та фунгіцидною активністю. До основних елементів структури, що обумовлюють ці властивості, відносяться гідрофільні полярні четвертинні амонієві групи і гідрофобні вуглеводневі радикали. Бактерицидна та фунгіцидна активність у гомологічних рядах моно- і біс-четвертинних амонієвих солей залежить від типу замісників у атома азоту, довжини вуглецевого ланцюга радикалів, будови, їх насиченості і розгалуженості, наявності гідроксильних та інших груп. Сполучення, що містять коротколанцюгові вуглеводневі радикали ($C < 8$) у атома четвертинного азоту, позбавлені або виявляють низькі протимікробні властивості. Збільшення кількості атомів вуглецю в радикалі призводить до появи поверхневої активності та разом з нею бактерицидної та фунгіцидної активності, яка підвищується при введенні в структуру ненасичених вуглеводневих радикалів, асиметричного атома азоту, простих ефірних зв'язків. Серед моно-четвертинних амонієвих солей максимальну активність виявляють сполучення, що містять 12-16 атомів вуглецю в радикалі, серед біс-четвертинних солей – сполучення, що містять 9-12 атомів вуглецю в радикалі. Подальше подовження вуглецевого ланцюга приводить до зниження активності. Токсичність речовин цієї групи, навпаки, знаходиться в назад-пропорційній залежності від довжини вуглецевого ланцюга – зменшується в міру того, як збільшується

кількість атомів вуглецю в радикалі. Аліфатичні речовини менш токсичні, ніж циклічні. Соли четвертинних амонієвих основ мають широкий спектр дії у відношенні бактерій та грибів, низьку токсичність, не виявляють алергізуючої дії, не подразнюють шкіру і слизові оболонки [1].

До групи четвертинних сполучень амонію належить бензалконію хлорид, який є антисептичним засобом широкого спектру дії. У розчині бензалконію хлорид перетворюється у високоефективний катіонний комплекс, який має поверхнево-активну дію, що приводить до руйнування бактеріальної або грибової клітини. Бензалконію хлорид активний у відношенні грампозитивних коків (стрептококи, стафілококи), грамнегативних бактерій (кишкова паличка), до основних збудників хвороб, що передаються статевим шляхом (*Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Trichomonas vaginalis*), має фунгіцидну дію (*Candida albicans*), діє на деякі ліпофільні віруси, у тому числі на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-1). Бензалконію хлорид має сперміцидну дію. Протизапальний препарат Фарматекс для місцевої контрацепції випускається у вигляді вагінальних свічок, таблеток, крему. Бензалконію хлорид використовують як консервант при виробництві лікарських препаратів (очних крапель).

Декаметоксин – [1,10-декаметилен – (N,N-диметилментоксикарбонілметил) амонію хлорид], біс-четвертинна амонієва основа. Декаметоксин складається із синтетичної декаметиленової частини молекули і ментолового ефіру олії м'яти перцевої. Декаметоксин має виражену бактерицидну дію на грампозитивні, грамнегативні аеробні й анаеробні мікроорганізми: стафілококи, стрептококи, дифтерійну та кишкову палички, сальмонели, протей, шигели, гарднерели, хламідії, мікоплазми та ін., фунгіцидну дію на дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджоподібні гриби (*Candida spp.*), деякі види цвілевих грибів (*Aspergillus spp.*), вірусоцидну дію на ліпофільні віруси, у тому числі, на ВІЛ-1, віруси гепатиту, антипротозойну дію на трихомонади та лямбллі, виявляє високу активність щодо мікроорганізмів, стійких до дії антибіотиків (пеніциліну, хлорамфеніколу, тетрациклінів, стрептоміцину, неоміцину, еритроміцину, цефалоспоринів, фторхінолонів та ін.), підвищує чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Бактеріостатична (фунгістатична) концентрація декаметоксину близька до бактерицидних (фунгіцидних). Формування резистентності до декаметоксину відбувається повільно. Декаметоксин руйнує екзотоксини бактерій

і знижує адгезію коринебактерій, сальмонел, стафілококів, не діє на мембрани клітин людини, тому що ліпіди клітинних мембран людини, маючи значно велику довжину ліпідних радикалів, ніж мембрани грибів, не піддаються гідрофобній взаємодії з декаметоксином [2]. Декаметоксин застосовується у вигляді таблеток (Септефрил), аерозоля (Деказоль), очних крапель (Циделон), водних розчинів (Горостен, Декасан), спиртового розчину (Антифунгін), мазі, супозиторіїв, антисептичних серветок – лікарської форми з трансдермальною доставкою лікарських інгредієнтів.

Декамін-1,10-декаметилен-біс-(4-амінохінальдиній хлорид). Декамін є біс-четвертинним амонієвим сполученням, що має антибактеріальну і фунгіцидну активність. Він ефективний при місцевому застосуванні проти різних мікроорганізмів і патогенних грибів (*Candida spp.*, *Trichophyton rubrum* та ін.). Форма випуску: мазь 0,5 і 1 % [3].

Етоній – [1,2 етилен-біс-(N-диметилкарбдецилоксиметил)-амонію дихлорид], відноситься до групи біс-четвертинних амонієвих сполучень, похідних етилендіаміну, має бактеріостатичну і бактерицидну дію, ефективний по відношенні стрептококів, стафілококів та інших мікроорганізмів, робить детоксикуючу дію на стафілококовий токсин, має сперміцидну і місцевоанестезуючу активність, стимулює загоєння ран. Форми випуску: порошок (для приготування розчинів і мазей), мазь, гель, паста (для пломбування зубів) [3].

Рокал – 10 % і 1 % розчин суміші алкілдиметилбензиламонію хлоридів. Рокал є катіонним детергентом, має бактерицидну дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії, у тому числі на стрептококи і стафілококи, стійкі до антибіотиків; діє також на деякі гриби роду *Candida* та віруси. Застосовують як антисептичний засіб для обробки рук хірурга, операційного поля і раневих поверхонь, для дезінфекції хірургічних інструментів, предметів догляду за хворими, приміщень [3].

Церигель – препарат, який містить цетилпідридиній хлорид, що є четвертинною амонієвою основою. Він має антибактеріальну дію, при нанесенні на шкіру утворює плівку. Застосовують для підготовки рук медичного персоналу до операцій та інших маніпуляцій [3].

Із сполучень, що відносяться до групи солей четвертинних амонієвих основ, найбільш перспективним для створення антимікотичних мазей є декаметоксин. Він має виражену фунгіцидну активність широкого спектру дії, може використовуватися при змішаних інфекціях, у застосованих дозах не токсичний, синтезується

в Україні. Декаметоксин можна використувати для створення комбінованих лікарських форм у вигляді мазей, що впливають на різні ланки патогенетичного процесу.

Гриби, крім ураження шкіри та її придатків, можуть спричиняти появу алергійних реакцій і зниження клітинного імунітету. Для лікування дерматомікозів, які супроводжуються алергійними реакціями, можна до складу мазі з декаметоксином ввести кетотифен, що виявляє антиалергійну і протисвербіжну дію, та метилурацил, що підвищує місцевий імунітет та має протизапальну дію [4]. Для підвищення доступності декаметоксину, а також для розм'якшення ороговілих часток шкіри до складу мазі додають сечовину, що є сильною кератолітичною і дегідратаційною речовиною. Такий препарат застосовують для лікування оніхомікозів і дерматомікозів, що супроводжуються гіперкератозом [8]. Можливо, пропонувати синергійні комбінації, до складу яких входять два антимікотика з різними механізмами дії. Наприклад, декаметоксин, бактерицидні та фунгіцидні властивості якого обумовлені поверхневою активністю та екозанол або біфоназол – речовини групи азолів, які специфічно інгібують синтез ергостерину, що змінює структуру і порушує функцію цитоплазматичної мембрани клітини гриба, викликає її загибель [4]. Використання такої комбінації дозволяє знизити дози інгредієнтів, зменшити токсичність препарату і підвищити його терапевтичну ефективність.

ВИСНОВКИ

1. Однією з перспективних груп речовин, які мають виражену дію проти різних видів грибів, є солі четвертинних амонієвих основ, що відносяться до катіонних поверхнево-активних речовин. В основі фармакологічної дії речовин цієї групи лежить зміна плазматичної проникності мікроорганізмів. Вони ушкоджують мембрану гриба, викликають осмотичний шок протопласта, інгібують ферменти дихального ланцюга, що приводить до загибелі грибів. Серед сполучень, що відносяться до цієї групи, найбільш перспективним для створення антимікотичних мазей є декаметоксин, який має виражену фунгіцидну активність широкого спектру дії.
2. Необхідна розробка композиційних препаратів, до складу яких входить декілька антимікотиків з різним механізмом дії, що дозволяє знизити дози інгредієнтів, зменшити їхню токсичність і вплинути на адаптаційні механізми грибів з метою попередження селекції стійких штамів.

3. Доцільна розробка комбінованих препаратів, що впливають на різні ланки патогенетичного процесу, до складу яких крім антимікотиків входять кератолітик (сечовина), H₁-гістаміноблокатор (кетотифен) і речовина, яка підвищує місцевий імунітет та виявляє протизапальну дію (метилурацил).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гудзь О.В. Зв'язок між хімічною будовою та протимікробною активністю ПАР. Механізм протимікробної дії / О.В. Гудзь // Синтез, експериментальне вивчення та клінічне застосування четвертинних амонієвих сполук: [матеріали симпозиуму]. – Чернівці, 1995. – 21 с.
2. Дідик В.С. Мікробіологічне обґрунтування спільного використання антибіотиків з антисептиками групи четвертинного амонію: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / В.С. Дідик // Х., 2003. – 19 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский // М.: «Новая Волна», 2012. – 1216 с.
4. Разнатовский К.Н. Дерматомикозы: руководство. [для врачей] / К.Н. Разнатовский, А.Н. Радионов, Л.П. Котрехова – С-Пб.: ИД С-Пб МАПО, 2003. – 160 с.
5. Хамаганова И.В. Резистентность к противогрибковым препаратам: решение проблемы: учебно-методическое пособие. / И.В. Хамаганова, А.Э. Карамова, В.В. Кальменсон // М., 2006. – 20 с.
6. Havlickom B. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide / B. Havlickom, V.A. Czajka, M. Friedridi // Mycoses. 2008. – Vol. 51. – P. 2-15.
7. Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes / A. Baldo, M. Monod, A. Mathy [et al.] // Mycoses. 2012. – Vol. 55, – № 3. – P. 218-223.
8. Onychomycosis /C. Seebacher, J. Brasch, D. Abeck [et al.]//Mycoses. 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 321-327.
9. Gunduz T. Onychomycosis in primary school children: association with socioeconomic conditions / Turan Gunduz, Dilek Yesim Metin, Tuncer Sacar [et al.]//Mycoses. 2006. – Vol. 49, № 5. – P. 431-433.

УДК 615.454.1:616-08:616.5-002.828

Е.Л. Халеева, Л.А. Печенежская

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЛЕЙ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ ОСНОВАНИЙ
В МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОМИКОЗОВ**

Обоснована целесообразность использования солей четвертичных аммониевых оснований для создания новых антимикотических мазей. Бактерицидная и фунгицидная активность этих соединений коррелируется с их поверхностно-активным действием. Показана зависимость между химическим строением солей четвертичных аммониевых оснований и их бактерицидной и фунгицидной активностью и токсичностью. Из соединений группы солей четвертичных аммониевых оснований наиболее перспективным для создания антимикотических мазей является декаметоксин, который выявляет выраженную фунгицидную активность широкого спектра действия, в используемых дозах не токсичен, синтезируется в Украине. Декаметоксин возможно использовать при разработке композиционных препаратов, в состав которых входит несколько антимикотиков с различными механизмами действия, а также комбинированных препаратов, влияющих на различные звенья патологического процесса.

Ключевые слова: соли четвертичных аммониевых оснований; дерматомикозы; мягкие лекарственные средства

UDC 615.454.1:616-08:616.5-002.828

O.L. Khalyeyeva, L.A. Pechenizka

**PROSPECTS FOR THE USE OF SALTS QUATERNARY AMMONIUM BASES IN SOFT
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR THE TREATMENT OF DERMATOMYCOSIS**

The expediency of use of salts quaternary ammonium bases for the creation of new antimycotic ointments. Bactericidal and fungicidal activity of these compounds compare with their surface-active effect. Shows the relationship between the chemical structure of salts quaternary ammonium bases and their bactericidal and fungicidal activity and toxicity. Of compounds of the group salts quaternary ammonium bases of the most perspective for the creation of antimycotic ointments is decamethoxin, which reveals a pronounced fungicidal activity of wide range of effect, used in doses is not toxic, is synthesized in Ukraine. Decamethoxin may be used in the elaborate of composite preparation, which include several antimycotic substances with a different mechanism of effect, as well as combination drugs affecting the different subdivisions of the pathogenic process.

Key words: salts quaternary ammonium bases, dermatomycosis, soft pharmaceutical preparations

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Челюскінців, 3.
Кафедра фармакології ІПКСФ НФАУ.
Тел. моб. (095) 144-57-75.
E-mail: haleeva67@mail.ru

Надійшла до редакції:
19.04.2012