

УДК:615.281.9:615.262

**ПОШУК АКТИВНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ РОЗРОБКИ
ПРОТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ
ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ****Штучна Н. І., **Вишневецька Л. І., *Хоменко В. М.***Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна****Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

Вступ. Історично, починаючи з найдавніших часів, ліки виготовляли в аптеках. Найширше поширення екстемпоральна рецептура набула у Середньовічній Європі. Тоді лікарі самі вивчали властивості рослин, мінералів, продуктів тваринного походження і самі були авторами прописів, які часто називалися ім'ям лікаря, який його придумав [1]. Виробничі аптеки є необхідною ланкою системи лікарського забезпечення, оскільки дозволяють задовольнити потреби охорони здоров'я в лікарських формах, які не мають промислових аналогів, забезпечити індивідуальне дозування лікарських речовин, а також виготовити лікарські форми без консервантів та інших неіндиферентних добавок [2, 3]. Лікарські форми аптечного виготовлення незмінно користуються попитом у літнього населення, для новонароджених дітей, у хворих із супутніми захворюваннями і т. п. До прикладу, водні розчини фурациліну, аскорбінової кислоти і глюкози, дезінфікувальні розчини хлоргексидину і перекису водню, вітамінні краплі для лікування катаракти – всі ці ліки відносяться до екстемпоральних препаратів, тобто таких, які виготовляються безпосередньо в аптеці згідно з виписаним лікарем рецептом. На замовлення робляться й інші засоби, дозування активних фармацевтичних інгредієнтів яких потрібно підбирати індивідуально конкретному хворому. Саме тому екстемпоральні ліки найчастіше є більш ефективними, ніж їхні промислові аналоги, а деякі з них взагалі таких аналогів не мають [2, 3].

Мета дослідження. Метою нашої роботи стало проведення досліджень з пошуку активних фармацевтичних інгредієнтів для розробки протимікробних препаратів комплексної дії.

Методи дослідження. Було використано теоретичні методи дослідження. Проведено огляд літературних джерел і аналіз публікацій та патентів за обраною тематикою.

Основні результати. У зв'язку з підвищенням стійкості до протимікробних препаратів відновився інтерес до давно відомих лікарських засобів. Левоміцетин (Levomycetin) містить у якості активної речовини бактеріостатичний антибіотик хлорамфенікол (Chloramphenicolum).

Відповідно до АТС-класифікації, левоміцетин належить до антибактеріальних лікарських засобів, до групи амфеніколів. Він має широкий спектр дії та в високих концентраціях може виявляти бактерицидний ефект. Молекула хлорамфеніколу гідрофобна [4, 5].

Хлорамфенікол був вперше синтезований у 1947 р. із культури *Streptomyces venezuelae* (Marcus R. et al., 1951), у медичну практику був уведений в 1948 р. Пізніше отримано синтетичним шляхом. У промисловості одержують 10-стадійним синтезом зі стиrolу.

Хлорамфенікол – антибіотик широкого спектру дії, безбарвні кристали надзвичайно гіркої смаку. Температура плавлення 150,5–151,5 °С. Погано розчинний у воді, добре – в етанолі, піридині, етиленгліколі та пропіленгліколі. Застосовується в медицині, ветеринарії, тваринництві. Торгові найменування: лівоміцетин, хлороміцетин. У рацемічній формі називається синтоміцин. Хлорамфенікол у вигляді порошку стійкий до нейтральних і слабокислих розчинів, при рН > 10 швидко інактивується. Механізм протимікробної дії препарату пояснюється його здатністю проникати через мембрану бактеріальної клітини та утворювати в останній зворотний зв'язок із 50S-субодиницею рибосом бактерій. Це призводить до порушення біосинтезу білка в бактеріальній клітині, порушення процесів поділу та, в подальшому, до її загибелі [4, 5].

Хлорамфенікол активний щодо штамів, стійких до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів. Активний у відношенні до грампозитивних (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), грамнегативних (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*, *Rickettsia spp.*) бактерій, *Spirochaetaceae*, риккетсій, спірохет, хламідій. Стійкість мікроорганізмів до хлорамфеніколу розвивається відносно повільно. Левоміцетин застосовується при багатьох тяжких інфекціях, серед яких черевний тиф та паратифи, сальмонельоз та дизентерія. Він успішно застосовується для лікування бактеріального менінгіту. Препарат може застосовуватися для лікування таких інфекційно-запальних захворювань, як туляремія, ієрсиніоз, риккетсіози, хламідіози, холецистити та холангіти та інші. Зовнішньо левоміцетин застосовується в хірургії та комбустіології для лікування гнійних ран, трофічних виразок, пролежнів та інфікованих опіків у 1-й фазі ранового процесу, в дерматології для лікування вугрової хвороби (акне), піодермій (гнійно-запальних захворювань шкіри) та мікробних екзем, що супроводжуються гнійною ексудацією. У гінекології – при гнійно-запальних захворюваннях жіночих статевих органів.

Препарат токсичний і часто залишає побічні ефекти при застосуванні внутрішньо. У зв'язку з цим практично не застосовується і рекомендується лише за відсутності альтернатив для лікування серйозних інфекцій. Зокрема, високому ризику піддаються немовлята, у зв'язку із чим препарат не рекомендується застосовувати у дітей віком до 3 років, окрім випадків відсутності альтернативної терапії. Найбільш небезпечне (практично летальне) ускладнення застосування хлорамфеніколу – незворотна апластична анемія. Через повідомлення про випадки апластичної анемії, викликані прийомом препарату, у 1954 р. американська медична асоціація рекомендувала обмежити показання до його застосування, окрім черевного тифу, стійкого до інших видів терапії. Однак, частота виникнення апластичної анемії внаслідок перорального або внутрішньовенного застосування хлорамфеніколу оцінюється як один випадок на 6000 призначень шведськими дослідниками та одного на 21 000 – 45 000 застосувань у каліфорнійській групі. Відповідно до опублікованих даних інших учених, ризик розвитку апластичної анемії при пероральному застосуванні хлорамфеніколу становить 1 : 30 000–1 : 50 000 (Mulla R.J. et al., 1995). При цьому ризик розвитку фатальної апластичної анемії становить менше ніж 1 : 120 000 випадків прийому препарату, а за деякими підрахунками – 1 : 225 000. Для порівняння – частота виникнення побічних реакцій,

які призводять до летального наслідку при застосуванні пеніциліну, становить 1 : 93 000 (Willcox P.H., 1967).

Пацієнтів, які приймають цей препарат, слід інформувати про можливий розвиток пригнічення еритропоезу. Симптомами цього є, перш за все, блідість шкіри та видимих слизових оболонок, біль у горлі, підвищення температури тіла, носові кровотечі, кровоточивість ясен, крововиливи на шкірі, виникнення незвичної втомлюваності та загальної слабкості. У випадку розвитку подібних симптомів пацієнту слід негайно звертатися до лікаря для проведення аналізу крові та корекції лікування (відмінити прийом препарату, якщо розвинулися симптоми ураження нервової системи, такі як порушення зору, слуху та смаку, поява зорових або слухових галюцинацій, порушення свідомості та ходи) [4, 5].

Ізраїльські вчені провели оцінку ефективності застосування та частоти виникнення побічних реакцій хлорамфеніколу в ізраїльських лікарнях. Це дослідження мало національний характер, у ньому взяли участь усі лікарні Ізраїлю. У результаті було зафіксовано, що хлорамфенікол призначається у 83,3 % лікарень здебільшого для лікування аспіраційної пневмонії. 88,9 % лікарів, які взяли участь в анкетуванні, вважають, що для лікування пацієнтів у епоху підвищення резистентності до антибіотиків є місце для хлорамфеніколу. Чутливість бактерій до хлорамфеніколу рутинно оцінювалася у 44,4 % лікарень, при цьому високі показники чутливості були виявлені як серед грампозитивних, так і серед грамнегативних бактерій. Відповідно до отриманих у дослідженнях даних в умовах підвищення стійкості до антибіотиків багато ізраїльських інфекціоністів вважають, що хлорамфенікол відіграє важливу роль у лікуванні інфекційних захворювань респіраторного тракту та інших інфекцій у госпіталізованих пацієнтів (Nitzan O. et al., 2015). За останні декілька десятиліть частота виникнення стійкої до метициліну інфекції *Staphylococcus aureus* (MRSA) різко зросла. У той самий час було продемонстровано, що старі антибіотики, такі як хлорамфенікол, залишалися активними проти великої кількості розповсюджених на даний час стійких бактеріальних ізолятів, у тому числі MRSA у зв'язку з обмеженим застосуванням у минулому (Kalita S. et al., 2015).

Висновки. Враховуючи широкий спектр протимікробної активності левоміцетину, а також його нешкідливість при зовнішньому застосуванні, доцільним є розробка з ним, як активним компонентом, нових оригінальних препаратів для використання у складі комплексної терапії запальних захворювань шкіри.

Список літератури

1. Вишневська Л. І., Половко Н. П., Толочко К. В. Мистецтво фармацевтичної справи: від витоків до сьогодення. Art of pharmaceutical business: from the origins to the present: [монографія]; за ред. Л. І. Вишневської. Харків : НФаУ, 2021. 116 с.
2. Відродження практики виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки / Р. С. Коритнюк та ін. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шутика*. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 322-327.
3. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиційні і проблемні аспекти / О. Заліська та ін. *Ежнедельник Аптека*. 2014. № 22 (943).
4. <https://compendium.com.ua/akt/67/2671/chloramphenicol>
5. <https://compendium.com.ua/dec/268197/>