

Полимиксины – новый взгляд на известные антибиотики

Е.В. Щетинин, Ставропольская государственная медицинская академия, г. Ставрополь, Россия

Появление множественно-резистентных возбудителей заставляет пересматривать отношение к ряду известных и давно используемых препаратов, в частности к полимиксинам – группе полипептидных антибиотиков, продуцируемых *Bacillus polymyxa*, и высокоактивных в отношении грамотрицательной микрофлоры – *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и др. Все виды *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, грам(+) бактерии и многие анаэробы, в частности *Bacteroides fragilis*, нечувствительны к действию полимиксинов. В клинической практике используются полимиксин В и колистин (полимиксин Е), которые в современных условиях могут применяться лишь как препараты "глубокого" резерва при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами с множественной устойчивостью к другим классам антибиотиков.

Введение

Актуальность проблемы терапии инфекционных болезней, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, не вызывает сомнения. Возможными путями решения этой проблемы может явиться либо синтез новых антибактериальных средств, либо оптимизация применения имеющихся на вооружении препаратов [1].

Сегодня создание и выпуск на рынок нового антибиотика связаны с затратами от 100 до 350 млн долларов США [22, 33]. Распространение резистентности часто предшествует появлению активного препарата на рынке. Более предпочтительным решением для отечественных условий можно считать рациональное использование существующих антибиотиков. В связи с этим хотелось бы обсудить перспективы применения давно известной группы противомикробных средств – полимиксинов, которые эффективны в отношении грамотрицательных возбудителей инфекций, в том числе и полирезистентных.

Полимиксины составляют группу полипептидных антибиотиков с молекулярной массой около 1000, синтезируемых аэробной спорообразующей палочкой *Bacillus polymyxa* [44]. Они выделены в конце 40-х годов, именно поэтому основные исследования и публикации по этим препаратам относятся к началу второй половины XX столетия. Из 5 выделенных групп природных соединений только 2 используются в клинике – полимиксин В и полимиксин Е (колистин). В России зарегистрированы полимиксина В сульфат и полимиксина М сульфат (фактически колистин).

Механизм действия полимиксинов

Все полимиксины воздействуют на цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки, взаимодействуя с фосфолипидами. Они связываются с анионными участками мембраны и по характеру действия напоминают катионные детергенты. Повреждение структуры мембраны приводит к изменению ее проницаемости как для внутри-, так и внеклеточных компонентов [44, 66].

Детергентоподобное действие является основой нескольких клинически значимых эффектов использования полимиксинов – токсичность и нейтрализация биологических эффектов эндотоксинов. Особого внимания заслуживает нефротоксичность, проявляющаяся у 20% пациентов в первые несколько дней терапии в виде протеинурии, гематурии и повышения уровня креатинина в сыворотке крови. При высокой концентрации полимиксина в сыворотке наблюдаются олигурия и тубулярный некроз [77]. Возможны также неврологические и диспептические нарушения.

Полимиксины воздействуют на АТФ-зависимые кальциевые каналы инсулинсекретирующих клеток, что приводит к подавлению инсулинстимулированной трансформации и транспорта глюкозы, снижению поглощения глюкозы мышцами и их жировой тканью [88, 99]. Возможно усиление антиинсулинового эффекта других препаратов [10].

Связывание фосфолипидов полимиксинами объясняет их биологическую активность в виде блокирования эффекта эндотоксинов-липополисахаридов (ЭЛПС). Полимиксины препятствуют ЭЛПС-зависимому выделению интерлейкина-1 моноцитами, фактора некроза опухоли альвеолярными макрофагами [11, 12]. В эксперименте это проявляется в устранении кардиоваскулярных, метаболических и других эффектов ЭЛПС [13]. В то же время клиническое значение подобного действия полимиксинов остается неизученным в связи с ограниченным числом клинических наблюдений у ожоговых больных [14, 15] и у пациентов с обструктивной желтухой [16].

Антибактериальная активность полимиксинов

Антибактериальная активность полимиксинов распространяется только на грамотрицательную микрофлору (см. таблицу): *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

Активность полимиксинов в отношении некоторых патогенных бактерий: МПК (мг/л) и/или качественная оценка (R - резистентность) [55]

Микроорганизм	Колистина сульфат	Колистина сульфотат	ПолимиксинаВ сульфат
<i>Staphylococcus aureus</i>	64 (R)	(R)	64 (R)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	32 (R)	32 (R)	16 (R)
Группа <i>Streptococcus viridans</i>	32 (R)	32 (R)	32 (R)
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5-1,0	–	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,01-32	0,05-64	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,01-1,0	0,01-4,0	0,03-0,5
<i>Enterobacter spp.</i>	0,03-32	0,5-R	0,03-16
<i>Proteus spp.</i>	R	R	R
<i>Salmonella spp.</i>	0,01-1,0	0,03-0,5	0,01-1,0
<i>Shigella spp.</i>	0,01-1,0	0,1-0,25	0,01-1,0
<i>Pseudomonas</i>	0,03-4,0	2,0-320,03-4,0	

aeruginosa

Во многих случаях полимиксины остаются высокоактивными антибиотиками в отношении бактерий, устойчивых к большинству противомикробных препаратов [17]. Меньшая активность проявляется против анаэробов. Нечувствительны к действию полимиксинов все виды *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, грам(+) бактерии и многие анаэробы, в частности *Bacteroides fragilis*. Приобретенная бактериальная резистентность развивается медленно и обычно связана со снижением проницаемости мембран для полимиксинов [18, 19].

Полимиксины демонстрируют *in vitro* синергидное действие с некоторыми другими антибактериальными средствами в отношении определенных возбудителей инфекций. Так, выявлен синергизм с триметопримом против *S. marcescens* [20], с бацитрацином и миконазолом – против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [21]. Полимиксин В повышает активность амфотерицина В против *Coccidioides immitis* [22], а комбинация колистина с рифампицином способна подавлять жизнедеятельность множественно-резистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* [23]. Однако выявляемый *in vitro* синергизм не исследовался в контролируемых клинических исследованиях.

Фармакокинетика полимиксинов

Полимиксины практически не всасываются при приеме внутрь. После внутримышечного введения пиковая концентрация в сыворотке крови (2–8 мг/л) формируется через 1–2 ч с постепенным снижением в течение 8–12 ч. Внутривенное болюсное введение полимиксина В с последующей медленной инфузией позволяет поддерживать высокий его уровень (5–6 мг/л) в течение всего периода введения [24].

После парентерального введения полимиксины распределяются в организме, накапливаясь в почках, печени, сердце, мышцах и легких. Препараты не обнаруживаются в желчевыводящих путях и спинномозговой жидкости (даже при менингите). Выводятся и полимиксин В, и колистин почками путем клубочковой фильтрации. Концентрация в моче после парентерального введения варьирует в пределах 20–100 мг/л. Обычно она выше у колистина.

Клиническое использование полимиксинов

В клинике до 60-х годов полимиксины рассматривались в качестве основных средств лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, включая бактериемию, пневмонию, ожоги, менингиты (интратекальное введение), инфекции мочевыводящих путей [25, 26].

В современных условиях полимиксин В и колистин могут быть использованы лишь как препараты "глубокого" резерва при лечении инфекций, вызванных некоторыми грамотрицательными микроорганизмами с множественной устойчивостью к другим классам препаратов. Во многом это связано с меньшей эффективностью и большей токсичностью полимиксинов по сравнению с новыми, появившимися уже после них антибиотиками, такими, как цефалоспорины и аминогликозиды.

Вместе с тем полимиксины могут применяться местно, чаще в комбинации с другими препаратами при лечении болезней кожи и глаз. Глазные капли полимиксина с неомицином и грамицидином используют для профилактики инфекций у пациентов, перенесших операции на глазах, а также для лечения кератитов [27]. Полимиксин до сих пор входит в схемы селективной деконтаминации кишечника у больных, находящихся в отделениях

интенсивной терапии, хирургических стационарах и онкологических центрах. С этой целью полимиксин назначают внутрь самостоятельно или в комбинации с одним из таких препаратов, как гентамицин, неомицин, цефотаксим или ципрофлоксацин [28, 29]. Эти схемы показали высокую эффективность в предупреждении нозокомиальных инфекций, вызываемых множественнорезистентными штаммами грамотрицательной микрофлоры.

В литературе приводятся ограниченные сведения о применении полимиксинов для терапии нозокомиальных инфекций. В частности, у 60 больных с внутрибольничным инфицированием штаммами *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, резистентными к цефалоспорином, монобактамам, карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам, был успешно использован колистин (эффективность 60%) [30]. Лучшие результаты получены у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, менингитами (у 4 из 5 больных, в основном при интра-текальном введении), сепсисом и хирургической патологией (перитонит). Однако лишь у 5 из 20 пациентов с пневмониями наступило улучшение. Авторы отмечают высокую частоту нарушения функции почек – у 27% больных с исходно нормальными значениями уровня креатинина и у 58% с уже имевшимися нарушениями. Эти обстоятельства требуют строго контроля функции почек у всех пациентов, получающих полимиксин.

В отношении инфекций нижних дыхательных путей имеются противоречивые сведения об эффективности полимиксинов. Они касаются в основном профилактического применения колистина у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии или у больных муковисцидозом. В частности, T. Feeley и соавт. [31] выявили увеличение частоты развития пневмоний, вызванных микроорганизмами, резистентными к полимиксину В (*S. maltophilia* и *Burkholderia cepacia*), после ингаляционного использования препарата. С другой стороны, K. Unertl и соавт. [32] указывают, что применение паст с полимиксином В в виде аппликаций в носо- и ротоглотке либо внутрь снижало колонизацию глотки и бронхов множественно-резистентными микроорганизмами. В свою очередь это уменьшило частоту развития нозокомиальных пневмоний в сравнении с таковой у пациентов, не получавших подобной терапии.

Колистин оказался эффективным средством вторичной профилактики пневмоний у больных муковисцидозом [33], инфицированных вирусом иммунодефицита человека [34], и пациентов с нейтропенией [35, 36]. Интересны данные, полученные в Датском центре муковисцидоза в Копенгагене, по оценке эффективности трехступенчатой схемы лечения с колистином (ингаляционно) и ципрофлоксацином (внутри) [37]. Только у 8 (17%) из 48 пациентов после трехмесячной терапии высокими дозами в течение последующих 3,5 лет развилась хроническая инфекция, вызванная *P. aeruginosa*. В контрольной группе (43 пациента) таких больных оказалось 72%.

G.S. Bauldoff и соавт. [38] оценивали эффективность ингаляционного применения колистина у больных муковисцидозом – кандидатов на трансплантацию легких. Все пациенты были колонизированы множественно-резистентными штаммами *P.aeruginosa*. Применение колистина у 20 пациентов привело к исчезновению множественно-устойчивых штаммов и колонизации легких штаммами синегнойной палочки, чувствительными к антибиотикам в течение $45,0 \pm 20,2$ дня. В контрольной группе только у 3 из 10 пациентов были выделены такие микроорганизмы лишь через 144 ± 48 дней. Авторы заключают, что колистин может быть использован для содействия появлению чувствительных к препаратам штаммов *P. aeruginosa* у пациентов, которым планируется трансплантация легких.

Чрезвычайно серьезной проблемой остаются менингиты, вызванные устойчивыми ко многим антибиотикам возбудителями. Описаны методы лечения таких форм патологии карбапенемами и ингибиторозащищенными пенициллинами [39, 40]. Однако развитие рези-

стентности к этим препаратам уже нередкое явление. В частности, серьезной проблемой являются штаммы *Acinetobacter* spp., устойчивые в том числе к карбапенемам и сульбактаму [41, 42, 43]. Как показывают немногочисленные публикации, такие штаммы часто сохраняют чувствительность к полимиксинам [44, 45].

Интерес представляет сообщение P. Fernandes-Viladrich и соавт. [46] о лечении 5 пациентов по поводу венитрикулитов с субарахноидальными гематомами или оперированных по поводу опухоли мозга. После внутривенного введения меропенема, сульбактама и тобрамицина, а также тобрамицина интравентрикулярно 3 пациента погибли в течение недели после развития венитрикулита, вызванного карбапенеморезистентными штаммами *Acinetobacter baumannii*. Наряду с перечисленной терапией 2 больным был назначен колистин интратекально (в течение 20 дней), что привело к улучшению их состояния и стерилизации спинномозговой жидкости. Авторы заключают, что именно колистин способствовал сохранению жизни этим больным, поскольку ни меропенем (МПК – 4–256 мг/л), ни тобрамицин (МПК – 8 мг/л) не создавали в ликворе концентрации, достаточной для подавления возбудителя.

Таким образом, в современных условиях лечение некоторых тяжелых форм инфекционной патологии, в том числе нозокомиальных инфекций, требует пересмотра стандартных подходов. Бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, в том числе, в амбулаторной практике, приводит к распространению антибиотикорезистентности, против которой не успевают изыскать эффективные средства наука и фармацевтическая промышленность.

Именно поэтому в некоторых случаях необходимо обращать внимание к препаратам, давно известным и изученным, но незаслуженно забытым. В этом отношении полимиксины могут принести немало пользы, если их применять обоснованно, особенно в тех случаях, когда другие препараты прогностически могут быть неэффективными.

Список литературы

Moellering R.C. Antibiotic resistance: Lessons for the future. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (Suppl. 1): 135-40.

Drew J. *Drug Int J* 1993; 22: 1059-64.

SCRIP 1995; 27: 2054.

Hancock R.E.W., Chapple D.S. Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1317-23.

O'Grady F., Greenwood D. Cyclic peptides. In: O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., editors. *Antibiotics and Chemotherapy*. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 336-44.

Mestres C., Alsina M., Busquets M., et al. Interaction of colistin with lipids in liposomes and monolayers. *Int J Pharm* 1998; 160: 99-107.

Koch-Weser J., Sidel V.W., Federman E.B., et al. Adverse effects of sodium colistimethate. *Ann Intern Med* 1970; 72: 857.

Strutchfield J., Jones P.M., Howell S.L. The effects of polymyxin B, a protein kinase C inhibitor, on insulin secretion from intact and permeabilized islets of Langerhans. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 136: 1001.

Amir S., Sasson S., Kalser N. Polymyxin B is an inhibitor of insulin-induced hypoglycemia in the whole animal model: Studies on the mode of inhibitory action. *J Biol Chem* 1987; 262: 6663.

Henriksen E.J., Sleeper M.D., Zierath J.R., et