

Предупредить ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Наличие антимикробного действия у некоторых неантимикробных препаратов становится все более актуальной проблемой в медицине. Об особенностях этой проблемы и возможных путях ее решения рассказывает **Нина Врынчану**, д-р мед. наук, заведующая отделом фармакологии противомикробных средств Государственного учреждения «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»

— Нина Алексеевна, каковы причины формирования резистентности бактерий и грибов к химиотерапевтическим препаратам?

— В настоящее время в медицинской практике используют более 200 антимикробных средств. С одной стороны, это связано с многочисленностью возбудителей инфекционных заболеваний, а с другой — с недостаточной терапевтической эффективностью химиотерапевтических средств. Последнее подтверждается тем, что инфекционная патология занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и второе место — в структуре причин смертности (15 млн случаев в мире ежегодно).

Возбудители быстро приспосабливаются к действию препаратов, то есть появляются резистентные формы. Причинами формирования резистентности микроорганизмов являются: применение антимикробных средств, предназначенных для лечения людей, в сельском хозяйстве (растениеводство и животноводство); нерациональное использование лекарственных средств (неадекватный выбор препарата, несоблюдение режима дозирования, сроков лечения, назначение без определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам и др.). Однако перечисленными факторами причины не исчерпываются. По моему мнению, резистентность может быть обусловлена применением в клинической практике традиционных лекарственных средств, не относящихся к группе антимикробных (например, антиангинальных, гипотензивных, гепатопротекторов и др.).

— Существует ряд экспериментальных работ, в которых показано, что многие неантимикробные препараты оказывают ингибирующее действие на рост и развитие некоторых грибов, причем в низких дозах. В частности, наличие антифунгальных свойств обнаружено у бета-блокаторов, местных анестетиков и даже у антиаритмического препарата амиодарона. В условиях *in vitro* показано, что существует синергизм между некоторыми НПВС (натрия салицилат, теноксикам, диклофенак) и флуконазолом при воздействии на *C.albicans*, особенно на штаммы, устойчивые к этому антигрибковому препарату.

Влияние неантимикробных средств на рост и развитие грибов вполне объяснимо, поскольку грибы относятся к эукариотам и, в принципе, имеют такие же близкие по строению рецепторы и мишени воздействия, что и клетки человека.

Подобных исследований в отношении бактерий и простейших гораздо меньше. Изучалась антибактериальная активность дифенгидрамина, лидокаина, дротаверина, гистамина, НПВС и глюкокортикоидов. Как выяснилось, некоторые глюкокортикоиды (галометазон, бетаметазон, флутиказон и др.) угнетают рост и развитие *S.aureus*, *E.coli*, *B.subtilis*; НПВС (диклофенак, напроксен, пироксикам и др.) в этом отношении менее активны, то есть проявляют антибактериальные свойства при более высоких концентрациях.

Такие препараты, помимо основного фармакологического действия, могут обладать в разной степени выраженными антимикробными свойствами.

— Не могли бы вы привести примеры проявления таких свойств?

Препараты, предназначенные для лечения неинфекционной патологии, не должны оказывать антимикробного действия



Нина Врынчану

Неантимикробные препараты, помимо традиционного действия, могут обладать антимикробными свойствами. Наличие у них антимикробной активности нельзя рассматривать как положительное свойство, так как не всегда такой эффект необходим при использовании препарата по назначению. Кроме того, режим его применения может не соответствовать таковому для антимикробного средства; не всегда концентрация неантимикробного препарата в крови является достаточной для проявления антимикробного эффекта; низкие концентрации неантимикробного средства в крови могут изменить чувствительность к современным химиотерапевтическим средствам, то есть способствовать формированию резистентности к определенным антимикробным препаратам. Наконец, некоторые неантимикробные средства, используемые в комбинированной терапии инфекционных заболеваний, могут оказывать стимулирующее действие на рост и развитие возбудителей. Изучение спектра и механизма антимикробного действия неантимикробных препаратов может открыть новые пути для поиска эффективных средств лечения инфекционной патологии



С нашей точки зрения, препараты, предназначенные для лечения неинфекционной патологии, не должны оказывать антимикробного действия. Последнее должно рассматриваться как побочный эффект, поэтому такие препараты не должны внедряться в медицинскую практику. Однако до настоящего времени МЗ Украины не обязывает предоставлять данные об отсутствии антимикробной активности на новые и впервые регистрируемые у нас препараты.

Существует еще много проблем в отношении нетрадиционного эффекта неантимикробных средств. Так, не изучено их взаимодействие с антимикробными средствами (будут ли они повышать, снижать или нивелировать их свойства). Кроме исследований *in vitro*, необходимо сопоставление фармакокинетических параметров в клинической практике. Другой важный аспект затронутой проблемы заключается в том, что некоторые нехимиотерапевтические препараты способны стимулировать рост и развитие бактерий, грибов и других микроорганизмов. Например, некоторые антиоксиданты (бутилгидрокситолуол), введенные в культуральную среду, увеличивают количество клеток *E.coli* в 1,5–2,0 раза по сравнению с контролем. Не исключено, что такое действие могут оказывать и другие антиоксиданты, витамины (особенно альфа-токоферол и аскорбиновая кислота), АТФ или лекарственные препараты, широко используемые в терапии инфекционных заболеваний.

Следует заметить, что целенаправленные исследования антимикробного действия различных фармакологических средств в достаточной степени не проведены, до сих пор не охарактеризованы группы препаратов, назначение которых неоправданно или даже противопоказано при генерализованных инфекциях, особенно в остром периоде.

— Какие пути решения этой проблемы?

— С нашей точки зрения, необходимо провести целенаправленные исследования антимикробных свойств не только новых, но и всех зарегистрированных в Украине препаратов и лекарственных

форм, не предназначенных для специфической терапии инфекционной патологии. Не менее важно выявить наиболее чувствительные к неантимикробным препаратам виды микроорганизмов, определить минимальные бактерицидные и фунгицидные концентрации таких препаратов.

Кроме того, следует сопоставить фармакокинетический профиль, концентрации неантимикробных препаратов в крови с соответствующими минимальными ингибирующими концентрациями химиотерапевтических средств для решения вопроса о степени выраженности антимикробного действия.

Среди препаратов различных фармакологических групп следует выявить те, которые обладают выраженной антимикробной активностью, и решить вопрос о целесообразности их дальнейшего использования в клинической практике.

Конечно же, необходимо провести сравнительные исследования химического строения нехимиотерапевтических препаратов, обладающих антимикробной активностью, и традиционных антимикробных средств, другими словами, выявить конкретные препараты, к которым может формироваться резистентность.

Среди неантимикробных средств нужно выявить те препараты, которые могут оказывать стимулирующее действие на рост и развитие микроорганизмов, для определения показаний и тактики их использования при инфекционной патологии.

В доклиническом исследовании новых лекарственных препаратов неантимикробной направленности в обязательном порядке следует изучать их действие на микроорганизмы.

Перечисленные выше задачи находятся в компетенции фармакологической микробиологии, которая в нашей стране, да и в мире, еще не получила должного развития. Для их осуществления потребуются проведение определенных организационных мероприятий и большие финансовые затраты. Однако сделать это рано или поздно придется, поскольку только в этом случае удастся предупредить все возможные последствия антимикробного действия неантимикробных средств при лечении самых различных заболеваний

Экспериментальных фактов накоплено уже довольно много. Следовательно, есть все основания говорить о существовании недостаточно изученной медицинской проблемы, которая может иметь серьезные последствия.

— Какими могут быть последствия этой проблемы?

— Режим и длительность применения неантимикробных средств далеко не всегда соответствует таковому для антимикробных препаратов. Кроме того, их антимикробная активность может быть недостаточной для эффективного ингибирования роста и размножения бактерий и грибов. Неантимикробные средства могут иметь близкие или даже одинаковые с антибиотиками мишени воздействия на возбудителей и выступать в качестве «тренов» для микроорганизмов, тем самым способствуя появлению резистентности ятрогенного характера.

Подготовил Руслан Примак