

Поліміксини — токсичні, але критично важливі антимікробні засоби

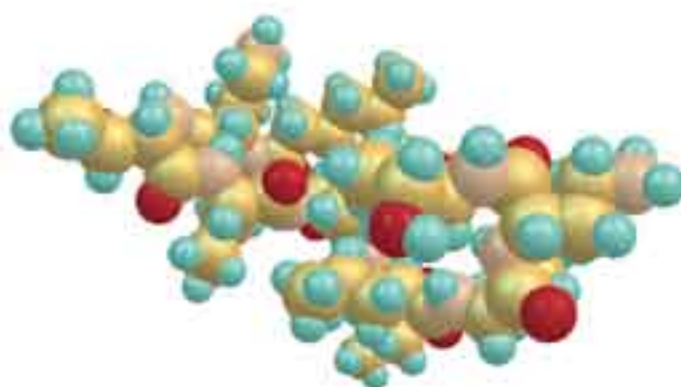
Поява бактеріальних патогенів із множинною резистентністю до антибіотиків призвела до перегляду позиції щодо деяких давно відомих лікарських засобів. Серед них — антибіотики групи поліміксинів, які свого часу не знайшли широкого використання через високу токсичність, а наразі входять до переліку ВООЗ найбільш пріоритетних із критично важливих антимікробних препаратів поряд з цефалоспоринами, глікопептидами, макролідами та хінолонами

Поліміксини — група поліпептидних антибіотиків, які продукують аеробні спороутворювальні ґрунтові бактерії роду *Bacillus*. Перші сполуки були отримані із культур *Bacillus polymyxa*, яка й дала назву цій групі сполук. Поліміксини були виділені наприкінці 40-х років минулого століття. Наразі в клінічній практиці застосовують лише два з п'яти виділених поліміксинів з антибактеріальною активністю — поліміксин В та поліміксин Е, більше відомий як колістин.

Поліміксини — це відносно невеликі молекули (їхня молекулярна маса — близько 1000), що представляють собою гідрофільні циклічні пептиди із довгим гідрофобним хвостом. Вони синтезуються в бактеріях не на рибосомах, а з допомогою спеціальних ферментних систем.

МЕХАНІЗМ ДІЇ ПОЛІМІКСИНІВ

Поліміксини руйнують клітинну мембрану бактерій, діючи як катіонні поверхнево-активні речовини (детергенти). У їхній взаємодії із мембраною критичну роль відіграють електростатичні сили, що забезпечують тяжіння між позитивно зарядженою частиною молекули поліміксину та мембраною, багатою на фосфоліпіди з нега-



тивно зарядженими голівками. Схоже, жодні специфічні рецептори не беруть участі у процесі зв'язування поліміксинів із мембраною бактеріальних клітин. Множинні неспецифічні взаємодії пептидних антибіотиків з мембранами розширюють спектр їхньої дії та знижують ризик розвитку стійкості до них.

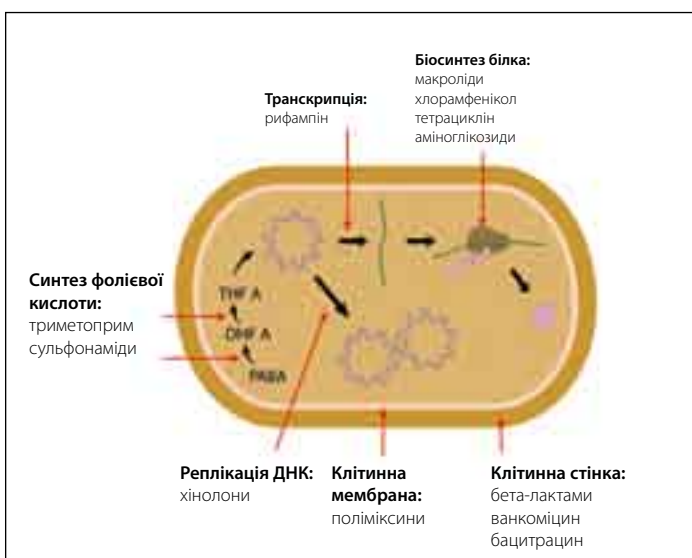
Якщо позбавити молекулу поліміксину гідрофобного хвоста, він і надалі зможе зв'язуватися з мембраною бактерії, але втратить здатність руйнувати бактеріальну клітину. Варто зауважити, що пептид, позбавлений гідрофобного хвоста, значно збільшує проникність бактеріальної мембрани до інших антибіотиків, спричиняючи деякий ступінь її дезорганізації.

Завдяки тому, що клітинні мембрани бактерій (прокаріот) і ссавців (та інших еукаріот) значно відрізняються складом та відповідно поверхневим зарядом, це може пояснити вибірккову дію поліміксинів щодо бактеріальних клітин.

Після зв'язування з мембраною пептид утворює в ній пору, через яку клітина втрачає іони та інші компоненти. Це призводить до втрати трансмембранного потенціалу, порушення осмосу і, врешті-решт, руйнування мембрани та лізису мікробної клітини.

СПЕКТР АКТИВНОСТІ ПОЛІМІКСИНІВ

Бактерицидний ефект поліміксинів розвивається швидко та спостерігається як в стані покою, так і в процесі росту та розмноження бактерій. Поліміксини високоактивні по відношенню до грамнегативних бактерій, зокрема *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*,



Мішені дії різних груп антимікробних засобів



Поліміксини практично не всмоктуються при пероральному прийомі. Після внутрішньом'язового введення пікова концентрація в сироватці крові (2–8 мг/л) формується через 1–2 год з поступовим зниженням протягом 8–12 год. Внутрішньовенне болюсне введення поліміксину В з подальшою повільною інфузією дозволяє підтримувати його високу концентрацію (5–6 мг/л)

протягом усього періоду введення. Після парентерального введення поліміксини накопичуються в нирках, печінці, серці, м'язах і легенях. Вони не виявляються в жовчовивідних шляхах і спинномозковій рідині та не проникають через гематоенцефалічний бар'єр. І поліміксин В, і колістин не метаболізуються та виділяються в незміненому вигляді нирками

Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., Haemophilus influenzae, Brucella spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. тощо.

Всі види *Proteus spp., Serratia marcescens*, грампозитивні бактерії та багато анаеробів, зокрема *Bacteroides fragilis*, мікобактерії та гриби нечутливі до дії поліміксинів.

Через високу нефро- та нейротоксичність поліміксини тривалий час використовували переважно як компоненти засобів для місцевого застосування: очних та вушних крапель, дерматологічних та вагінальних препаратів. Проте за останні 20 років у зв'язку з поширенням інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій, затребуваність поліміксинів для системного застосування істотно зростає.

Поліміксини застосовують:

- при лікуванні інфекцій, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* або грамнегативними мікроорганізмами з множинною стійкістю до антибіотиків інших класів;
- при непереносимості інших антимікробних ЛЗ;
- за відсутності ефекту лікування іншими, менш токсичними антимікробними препаратами пацієнтів із порушеним імунітетом і агранулоцитозом;
- при сепсисі (як лікарські засоби другого ряду).

СТІЙКІСТЬ БАКТЕРІЙ ДО ПОЛІМІКСИНІВ

Донедавна випадків стійкості бактерій до поліміксинів майже не було. Однак у 2011 р. в Китаї було виявлено, а в 2015 р. — заявлено про новий ген *MCR-1* (*mobilized colistin resistance* — мобільний ген резистентності до колістину), який забезпечує стійкість бактерій до колістину та поліміксину В. Ген розташований в плазміді — кільцевому фрагменті ДНК, здатному до автономної реплікації і передачі від однієї бактерії до інших. З 2015 р. ген *MCR-1* почали фіксувати все частіше: спочатку в кишковій паличці *Escherichia coli* (у людей і сільськогосподарських тварин), потім в бактеріях *Klebsiella pneumoniae, Salmonella enterica, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae* та деяких інших. На сьогодні ген *MCR-1* виявлено більше ніж в 30 країнах на п'яти континентах.

Стійкість бактерій, що несуть ген *MCR-1*, до поліміксинів зумовлена дією ферменту фосфатидилетаноламінотрансферази, який переносить залишок фосфоетаноламіну на ліпід А мембрани грамнегативних бактерій. Змінений ліпід А має значно нижчу афінність до поліміксинів, ніж потрібно для реалізації їхніх антимікробних властивостей, отже, *MCR-1* забезпечує стійкість до антимікробних засобів класу поліміксинів шляхом зміни їхньої мішені. Такий механізм стійкості для цих антибіотиків був відомий і раніше, але *MCR-1* — перший ген резистентності, здатний до горизонтального переносу між різними штамми бактерій та відповідно до швидкого поширення світом.

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ*

- Нирки (часто): протейнурія, гематурія. Нефротоксичність виникає у 20% пацієнтів, які отримують поліміксини; розвивається про-

тягом перших 4 днів лікування. Першими ознаками ускладнення є підвищення рівня сечовини і креатиніну в крові. Внаслідок прогресивно наростаючих змін функцій нирок можливий розвиток гострого канальцевого некрозу.

- ЦНС: запаморочення, розлад чутливості, парестезії (особливо на обличчі); нудота, блювання, м'язова слабкість, периферичні нейропатії; сплутаність свідомості, психози, судоми, атаксія; оборотна нейром'язова блокада.

Нейропатії зазвичай виникають в перші 4 дні лікування і зникають після його припинення. Нейротоксичні реакції частіше розвиваються при анемії через більш високу чутливість пацієнтів із хронічними захворюваннями крові до дії токсичних агентів.

При всмоктуванні поліміксину В з пошкодженої поверхні слизової оболонки можуть розвиватися порушення нейром'язової провідності.

При введенні поліміксину В у формі вушних крапель можливі нейротоксичні реакції, а також глухота (у разі тривалого застосування, особливо у пацієнтів з перфорацією барабанної перетинки).

- При інтраназальному введенні розчину поліміксину В можуть виникати висипка та лихоманка.
- Реакції гіперчутливості (при інгаляційній терапії): бронхоспазм, дистрес-синдром, алергічні висипання, лихоманка.
- Місцеві реакції: біль та інфільтрат у місці в/м введення, флебіт і перифлебіт після в/в ін'єкцій.

ПРОТИПОКАЗАННЯ*

- Гіперчутливість.
- Ниркова недостатність.
- Міастенія (при обробці розчинами післяопераційних ран існує ризик блокади нейром'язової провідності).
- При закапуванні у вухо — перфорація барабанної перетинки.
- У новонароджених через підвищену проникність слизової оболонки кишечника і можливість прояву токсичної дії протипоказане системне застосування.
- Період вагітності: поліміксини проходять через плаценту і можуть чинити токсичну дію на плід, зокрема при застосуванні у формі вушних або очних крапель. Дані про проникнення поліміксинів у грудне молоко відсутні.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ*

При одночасному прийомі з аміноглікозидами, ванкоміцином, амфотерицином В підвищується ризик нейротоксичності; з міорелаксантами, анестетиками, нейротропними препаратами — ризик апное.

Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук

* Повний перелік протипоказань, побічних реакцій та взаємодії дивіться в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.