

Глава 8. Полимиксины

Полимиксины, являющиеся по структуре циклическими полипептидами, представляют собой один из ранних классов природных антибиотиков, были открыты в 1947 г. Обладают бактерицидным действием и узким спектром активности, охватывающим только грамотрицательную флору. Механизм антибактериального действия полимиксинов заключается в нарушении целостности цитоплазматической мембранны микробных клеток вследствие вытеснения катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из образующих ее липополисахаридов, что приводит к последующей гибели клетки. Благодаря такому же механизму полимиксины способны нейтрализовать эндотоксин грамотрицательных бактерий, который представляет собой липидную часть молекулы липополисахаридов.

Полимиксин *M* ранее использовался внутрь при инфекциях ЖКТ, а также местно. Парентеральные полимиксины — *B* и *E* (колистин) — в 50–70 гг. прошлого столетия рассматривались как альтернатива карбоксипенициллинам и аминогликозидам при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой. Начиная с 1980-х гг. произошел спад их клинического применения вследствие выраженной нефро- и нейротоксичности и появления более безопасных антисинегнойных препаратов (цефалоспоринов III–IV поколений, фторхинолонов, карбапенемов). Однако в последнее время в связи с увеличением распространенности инфекций, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий (в первую очередь *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), востребованность парентеральных полимиксинов снова возросла.

В России сегодня используются полимиксин *B* (для парентерального и местного применения) и колистиметат натрия (колистин для ингаляционного введения) (табл. 37).

ПОЛИМИКСИН В

Предназначен преимущественно для парентерального введения. Используется также местно в составе комбинированных препаратов (табл. 38).

Спектр активности

Грам(–) палочки: неферментирующие бактерии — *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.;
энтеробактерии — *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы и др.

Анаэробы: фузобактерии, бактероиды (кроме *B. fragilis*).

Природной устойчивостью обладают *Proteus* spp., *Serratia* spp., грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора.

Фармакокинетика

Не всасывается в ЖКТ и при местном применении, но при длительном использовании в виде ушных или глазных капель частичная абсорбция возможна. При парентеральном введении не создает высоких концентраций в крови (более

высокие уровни отмечаются у детей). Связываясь с клеточными мембранами, накапливается в печени, почках, сердце, мышцах, легких. Плохо проникает через тканевые барьеры, не создает высоких концентраций в желчи, плевральной и синовиальной жидкостях, воспалительных экссудатах. Практически не проходит через ГЭБ. Не метаболизируется, выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2} = 3-4$ ч, при почечной недостаточности может возрастать до 2–3 сут.

Нежелательные реакции

- ♦ Местнораздражающее действие — болезненность и повреждение тканей при в/м введении, флебит и тромбофлебит при в/в введении.
- ♦ Нефротоксичность — обычно проявляется повышением уровня креатинина и мочевины в крови (необходим контроль клубочковой фильтрации каждые 3 дня). В более тяжелых случаях может развиваться острый ту-булярный некроз с выраженной протеинурией и гематурией. Поражение почек может прогрессировать в течение 2 нед. после отмены препарата с последующей медленной нормализацией. *Факторы риска:* предшествую- щая почечная патология, высокие дозы, сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов.
- ♦ Нейротоксичность — может проявляться поражением как центральной, так и периферической нервной системы. Отмечаются парестезии (типичны чувство онемения и покалывания кожи вокруг рта), головокружение, слабость, периферические нейропатии. Описаны случаи нарушения со-знания, развития психоза и комы.
- ♦ Нервно-мышечная блокада, причем среди всех антибиотиков полимик-син В обладает наибольшей способностью ее вызывать. *Факторы риска:* почечная недостаточность, миастения, применение миорелаксантов и анестетиков. *Меры помощи:* кальция хлорид в/в, антихолинэстераз-ные ЛС.
- ♦ Анафилактоидные реакции, обусловленные высвобождением гистамина и серотонина из тучных клеток.
- ♦ Гипокальциемия, гипокалиемия.
- ♦ Ототоксичность (при применении в виде ушных капель).

Лекарственные взаимодействия

Нельзя сочетать с нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, амфо-терицин В и др.), а также с миорелаксантами. Это касается и местного примене-ния полимиксина В в виде глазных/ушных капель.

Полимиксин В фармацевтически несовместим с ампициллином, хлорамфе-николом, цефалоспоринами, тетрациклином, растворами аминокислот, гепа-рином.

Показания

- ♦ Синегнойная инфекция (включая вызванную полирезистентными штам-мами, в том числе устойчивыми к карбапенемам).
- ♦ Тяжелые грамотрицательные инфекции, вызванные полирезистентными штаммами: сепсис, менингит, пневмония, инфекции кожи и мягких тка-ней (кроме инфекций, обусловленных *Proteus* spp. или *Serratia* spp.).
- ♦ Местно (в составе комбинированных лекарственных форм): бактериаль-ные инфекции глаз, наружный отит без перфорации барабанной перепон-ки, вагинит.

Противопоказания

- ◆ Почечная недостаточность.
- ◆ Миастения.
- ◆ Ботулизм.
- ◆ Перфорация барабанной перепонки (для ушных капель).

Дозировка***B/b***

Взрослые и дети ≥ 1 года — 1,5–2,5 мг/кг массы тела/сут в 2 введения (не более 0,2 г/сут).

Дети до 1 года с нормальной функцией почек — 4 мг/кг массы тела/сут в 2 введения.

B/m

Взрослые и дети ≥ 1 года — 2,5–3,0 мг/кг массы тела/сут в 3–4 введения.

Дети до 1 года с нормальной функцией почек (только при невозможности в/в введения) — 4 мг/кг массы тела/сут в 4 введения.

Интратекально (при менингите)

Взрослые и дети ≥ 2 лет — 5 мг 1 раз в сутки 3–4 дня, затем по 5 мг 1 раз в 2 дня. Дети до 2 лет — 2 мг/сут в течение 3–4 дней или по 2,5 мг 1 раз в 2 дня.

Перед введением 25 мг или 50 мг препарата растворяют в 10 мл воды для инъекций.

КОЛИСТИМЕТАТ НАТРИЯ

Является сульфометиловым производным полимиксина Е (колистина). По сравнению с ним менее активен и токсичен, обладает меньшими раздражающими свойствами. По спектру активности не отличается от полимиксина В. В России зарегистрирована лекарственная форма колистиметата натрия для ингаляционного введения. Препарат противопоказан детям до 6 лет.

Фармакокинетика

Всасывание колистиметата натрия после ингаляции имеет выраженные индивидуальные различия и составляет менее 2%, что сводит к минимуму риск нефро- и нейротоксичности. В легких кумулируется около 15% введенной дозы. Проникает через плаценту и попадает в грудное молоко. Выводится преимущественно с отделяемой мокротой. Незначительная часть препарата, попавшая в системный кровоток, выводится почками. $T_{1/2}$ — около 3 ч.

Нежелательные реакции

В основном со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (более чем у 10%), усиление кашля, повышение образования мокроты, мукозит (воспаление слизистой оболочки дыхательных путей), фарингит, одышка.

Нейротоксичность — головокружение, парестезии.

Аллергические реакции.

ЖКТ — тошнота, изжога.

Показания

Инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*, при муковисцидозе.

Дозировка***Взрослые и дети ≥ 6 лет***

Ингаляционно — 1–2 млн ЕД каждые 12 ч (не более 6 млн ЕД/сут). Длительность терапии при первичной колонизации/инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, составляет от 3 нед. до 3 мес.

Таблица 37

Препараты полимиксинов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Полимиксин В	Вилимиксин, Веллобактин В	Флаконы по 0,025 г и 0,05 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Колистиметат натрия	Колистин	Флаконы по 1 млн ЕД порошка для приготовления раствора для ингаляций

Таблица 38

Комбинированные препараты

Торговое наименование	Форма выпуска, состав	Особенности действия и применения
Полидекса	Капли ушные, в 100 мл: неомицин 1 г, полимиксин В 1 млн МЕ, дексаметазон 0,1 г	Антибактериальное и противовоспалительное действие; показания: наружный отит без повреждения барабанной перепонки, инфицированная экзема наружного слухового прохода
Макситрол	Капли глазные, в 1 мл: неомицин 3,5 тыс. МЕ, полимиксин В 6 тыс. МЕ, дексаметазон 1 мг	Антибактериальное и противовоспалительное действие; показания: бактериальные инфекции глаз с выраженным воспалительным компонентом. Нельзя применять при вирусных и грибковых поражениях
Орипрам П	Капли глазные, в 1 мл: полимиксин В 10 тыс. МЕ, триметоприм 1 мг	Синергидное антибактериальное действие; показания: бактериальные инфекции глаз, профилактика инфекций при хирургических манипуляциях на глазах и удалении инородных тел