

Глава 8. Полимиксины

Полимиксины, являющиеся по структуре циклическими полипептидами, представляют собой один их 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 мембраны 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 М ранее использовался внутрь при инфекциях ЖКТ, а также местно. Парентеральные полимиксины — В и Е (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 В (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 неизменном виде. $T_{1/2}$ — 3–4 ч, при почечной недостаточности может возрасть до 2–3 сут.

Нежелательные реакции

- ♦ Местнораздражающее действие — болезненность и повреждение тканей при в/м введении, флебит и тромбоз флебит 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 тубулярный некроз с выраженной протеинурией и гематурией. Поражение почек может прогрессировать в течение 2 нед. после отмены препарата с последующей медленной нормализацией. *Факторы риска:* предшествующая 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 сознания, развития психоза и комы.
- ♦ Нервно-мышечная блокада, причем среди всех антибиотиков полимиксин В обладает наибольшей способностью ее вызывать. *Факторы риска:* почечная недостаточность, миастения, применение миорелаксантов и анестетиков. *Меры помощи:* кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные 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, амфотерицин В и др.), а также с миорелаксантами. Это касается и местного применения полимиксина В в виде глазных/ушных капель.

Полимиксин В фармацевтически несовместим с ампициллином, хлорамфениколом, цефалоспоридами, тетрациклином, растворами аминокислот, гепарином.

Показания

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

