

Ю. Н. Максимов, проф., Н. А. Врынчану, к. б. н.

ЯТРОГЕННИЙ ФАКТОР В ФОРМИРОВАНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ

ГУ "Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины", г. Киев

В настоящее время микроорганизмы привлекают пристальное внимание токсикологов. Исследуется возможность использования их в токсикологическом эксперименте как альтернатива лабораторным животным, в биотехнологии экологической направленности для удаления ксенобиотиков, нефти и ее продуктов, инсектицидов из окружаю-

лечебной эффективностью химиотерапевтических средств. Последнее подтверждается тем, что количество инфекционной патологии в структуре заболеваемости человека не имеет тенденции к уменьшению, а по уровню смертности (15 млн случаев ежегодно) она занимает второе место в мире [1].

Такая ситуация в значительной

го обихода (чистящие порошки, мыло, пасты) и др.

Однако перечисленными факторами не исчерпываются все причины возникновения микробной резистентности. По нашему мнению, она также может быть обусловлена применением в клинической практике традиционных лекарственных средств, не относящихся к группе антимикробных (например, антиангинальных, гипотензивных, гипотензотропных и др.). Эти препараты, помимо основного фармакологического действия, могут обладать в разной степени выраженными антимикробными свойствами.

В обстоятельной работе J. Afeltra, P.E. Verweij [2] было показано, что многие неантимикробные препараты оказывают ингибирующее действие на рост и развитие некоторых грибов (таблица), причем в микрограммовых количествах. Авторы подчеркивают, что роль неантимикробных препаратов в эпидемиологии и клинической манифестации грибковых инфекций в достаточной степени не изучена.

Таблица

Антифунгальные свойства некоторых лекарственных средств [2]

Препарат	Грибы	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	Минимальная фунгицидная концентрация, мкг/мл
Цисплатин	<i>C.albicans</i>	28-56	—
5-Фторурацил	<i>Candida spp.</i>	78-312	—
Блеомицин	<i>C.albicans</i>	0,5-12,5 0,19	1-12 1,6
Хлорпромазин	<i>Candida spp.</i> <i>C.neoformans</i>	10-40	35
Циннаризин	<i>Candida spp.</i>	80-150	—
Хинакрин	<i>C.neoformans</i>	1	5

щей среды и др. В принципе, угнетающее действие антибиотиков и других химиотерапевтических средств на жизнедеятельность бактерий, грибов, простейших может рассматриваться как токсический эффект. В данной работе мы остановимся еще на одном токсикологическом аспекте — "лекарственной" токсикологии в мире микроорганизмов.

Сейчас в медицинской практике используется значительное количество антимикробных средств (> 200 препаратов). Это обусловлено, с одной стороны, многочисленностью возбудителей инфекционных заболеваний, а с другой, — недостаточной

степени определяется быстрым, особенно в последние годы, приспособлением возбудителей к действию препаратов, т.е. появлением резистентных форм. Причин формирования резистентности микроорганизмов очень много: нерациональное применение химиотерапевтических средств в медицине и животноводстве (неадекватный выбор препарата, несоблюдение дозового режима и сроков лечения, свободный доступ населения к лекарствам в аптечной сети и др.), широкое, постоянно увеличивающееся использование дезинфектантов и антисептиков в предметах домашне-

Наличие антигрибковых свойств обнаружено у бета-блокаторов [3] местных анестетиков [4]. Исследованиями W.E. Courchesne [5] установлено, что антиаритмический препарат амиодарон оказывает ингибирующее действие на различные виды грибов — гетеробазидиомицеты (*Cryptococcus*), аскомицеты (*Saccharomyces*), гифомицеты (*Aspergillus*). Минимальная ингибирующая концентрация (MIC₅₀) по отношению к *Aspergillus* составляет ~ 4 мкг/мл, т.е. вполне сопоставима с современными антифунгальными препаратами. Внесение в культуральную среду ионов кальция (10

мМ) устраняло этот эффект препарата, что, по мнению автора, свидетельствует о нарушении амиодароном кальциевого гомеостаза клетки грибов.

В условиях *in vitro* показано, что некоторые нестероидные противовоспалительные средства (салицилат натрия, феноксикам, диклофенак) оказывают синергидное с флуконазолом действие на *C.albicans*, особенно на штаммы, устойчивые к этому антигрибковому препарату [6].

Приведенные выше данные литературы посвящены изучению влияния неантимикробных средств на рост и развитие грибов. Это понятно, поскольку грибы относятся к эукариотам и, в принципе, имеют такие же или близкие по строению рецепторы и мишени воздействия, что и клетки человека.

Исследований такого плана по отношению к бактериям и простейшим чрезвычайно мало. В качестве примера можно сослаться на работы [7, 8], в которых изучалась антибактериальная активность димедрола, лидокаина, но-шпы, гистамина, нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов. Установлено, что некоторые глюкокортикоиды (галаметазон, бетаметазон, флутиказон и др.) угнетают рост и развитие *S.aureus*, *E.coli*, *B.subtilis* — МИС в пределах 18 — 40 мкг/мл. Противовоспалительные средства (ортофен, напроксен, пироксикам и др.) в этом отношении были менее активными (МИС > 100 мкг/мл).

Таким образом, в принципе, не исключена возможность наличия у неантимикробных средств (НАС) антимикробного действия. И это большая, практически неизученная медицинская проблема. Режим и длительность применения НАС далеко не всегда соответствуют таковым для антимикробных препаратов. Кроме того антимикробная активность НАС может быть небольшой, недостаточной для эффективного ингибирования роста и размножения бактерий и грибов, но такие средства могут иметь близкие или даже одинаковые с химиотерапевтическими препаратами фармакофорные группы или мишени воздействия на возбудителей. В этом случае НАС могут "тренировать" микроорганизмы и тем самым способствовать появлению резистент-

ности ятрогенного характера.

С нашей точки зрения, препараты, предназначенные для лечения неинфекционной патологии, вообще не должны оказывать антимикробный эффект. Наличие его, очевидно, должно рассматриваться как побочное действие, и такие средства не должны внедряться в медицинскую практику. Однако в требованиях Фармакологического центра МЗ Украины необходимость представления таких данных на новые и впервые внедряемые препараты неантимикробной направленности не регламентируется.

Существует еще много проблем в отношении такого нетрадиционного эффекта НАС. Неизвестно, как такие препараты будут взаимодействовать с используемыми в клинической практике антимикробными средствами (повышать, снижать либо вообще нивелировать их свойства). Кроме исследований *in vitro*, которые в определенной степени могут дать ответ на указанный вопрос, необходимо сопоставление фармакокинетических параметров в клинике, в первую очередь, располагать сведениями о пиковых и средних концентрациях препаратов в крови, как они соотносятся с минимальными ингибирующими концентрациями по отношению к конкретному виду возбудителя, что позволит реально оценить антимикробный эффект НАС.

Еще один важный аспект затронутой проблемы заключается в том, что некоторые нехимиотерапевтические препараты, необладающие антимикробными свойствами, могут проявлять противоположный эффект — стимулировать рост и развитие бактерий, грибов и других микроорганизмов, то есть иметь "промикробное" действие. Известно [9], что некоторые антиоксиданты (фенозин, ионол), внесенные в культуральную среду, увеличивают выживание клеток *E.coli* в 1,5 — 2 раза в сравнении с контролем. Не исключено, что такое действие могут оказывать и другие антиоксиданты, витамины (особенно альфа-токоферол, аскорбиновая кислота), АТФ и иные лекарственные препараты, широко используемые в терапии инфекционных заболеваний. Целевые исследования "промикробного" действия различных фармакологических средств в доста-

точной степени не проведены, до сих пор не охарактеризованы группы препаратов, назначение которых неоправданно или даже противопоказано при генерализованных инфекциях, особенно в остром периоде.

Все поднятые вопросы и проблемы должны относиться к компетенции не только микробиологов, а и к одному из разделов фармакологии — фармакологической микробиологии, которая в нашей стране, да и в мире в целом, еще не получила должного развития.

Приведенные выше данные свидетельствуют:

1. Неантимикробные препараты, помимо традиционного действия, могут обладать антимикробными или "промикробными" свойствами;
2. Наличие антимикробной активности у неантимикробного препарата нельзя рассматривать как положительное свойство, поскольку:
 - далеко не всегда этот эффект необходим при его использовании по назначению;
 - режим его применения может не соответствовать таковому для химиотерапевтического средства;
 - далеко не всегда концентрация в крови неантимикробного препарата достаточна для проявления необходимого антимикробного действия;
 - низкие концентрации в крови неантимикробного средства (меньше МИС) могут изменять чувствительность к современным химиотерапевтическим средствам, то есть способствовать формированию резистентности к определенным антимикробным препаратам;
 - некоторые неантимикробные средства, используемые в комбинированной терапии инфекционных заболеваний, могут оказывать стимулирующее действие на рост и развитие возбудителей.
3. Изучение спектра и механизма антимикробного действия неантимикробных препаратов может открыть новые пути для поиска эффективных средств лечения инфекционной патологии.

Для решения рассматриваемой проблемы с нашей точки зрения необходимо:

1. Провести целенаправленные исследования антимикробных

- свойств не только новых, а всех зарегистрированных лекарственных препаратов (в том числе и лекарственных форм), не предназначенных для специфической терапии инфекционной патологии;
2. Установить наиболее чувствительные к неантимикробным препаратам виды микроорганизмов, их (препаратов) минимальные (MIC), бактерицидные (MBC) и фунгицидные (MFC) концентрации;
 3. Сопоставить фармакокинетический профиль, концентрации неантимикробных препаратов в крови с соответствующими (MIC) химиотерапевтических средств для реального решения вопроса о степени выраженности антимикробного действия;
 4. Среди препаратов различных фармакологических групп выявить те, которые обладают выраженной антимикробной активностью для решения вопроса о целесообразности их дальнейшего использования в клинической практике;
 5. Провести сравнительные исследования химического строения нехимиотерапевтических препаратов, обладающих антимикробной активностью, с таковой традиционных антимикробных средств (определение конкретного препарата, к которому может формироваться резистентность);
 6. Среди НАС установить препараты, которые могут оказывать стимулирующее действие на рост и развитие микроорганизмов для определения показаний и тактики их использования при инфекционной патологии;
 7. При доклиническом исследовании новых лекарственных препаратов неантимикробной направленности в обязательном порядке изучать их действие на микроорганизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health organization. World health report. — Geneva: WHO, 2003.
2. Afeltra J., Verweij P.E. Antifungal activity of nonantifungal drugs // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — V. 22. — P. 397-407.
3. Hanel H., Rirsch R., Schmidts H., Kottman H. New systematically active antimycotics from the beta-blocker category // Mucos — 1995. — V. 38. — P. 251 — 264.
4. Pina-Vaz C., Rodrigues A.G., Sansonetty F. et al. Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2000. — № 8. — P. 124 — 137.
5. Courchesne W.E. Characterization of a novel, broad-based fungicidal activity for the antiarrhythmic drug amiodarone // American Soc. Pharmacol. Experim. Therap. — 2002. — V. 300., № 1. — P. 195 — 199.
6. Yucesoy M., Oktem I.M., Gulay Z. Синергидное действие in vitro флуконазола и нестероидных противовоспалительных препаратов в отношении штаммов *C.albicans* // Антибиот. и химиотерап. — 2002. — Т. 47, № 4. — С. 46 — 47.
7. Шин С.Н. Поиск новых лекарственных средств с мембраностабилизирующими свойствами / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
8. Филимонова Н.И. Микробиологическое обоснование рациональности использования глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных средств с антибиотиками / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Харьков, 2003.
9. Пирог Т.П. Загальна мікробіологія. — Київ: НУХТ, 2004. — 107 с.

Ю. М.Максимов, Н. О.Вринчану

ЯТРОГЕННИЙ ФАКТОР У ФОРМУВАННІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Представлено дані про наявність у деяких неантимікробних засобів антимікробної дії. Вважають, що такий ефект може бути однією з причин формування резистентності у бактерій і грибів до хіміотерапевтичних препаратів. Оскільки ця проблема належною мірою не вивчена, пропонується проводити цілеспрямовані дослідження антимікробних властивостей препаратів, не призначених для специфічної терапії інфекційної патології, порівнювати їхні фармакокінетичні параметри, у першу чергу концентрації в крові, з відповідними мінімальними інгібуючими кількостями хіміотерапевтичних засобів, для реального вирішення питання про ступінь виразності антимікробної дії.

Yu. M. Maksimov, N. O. Vrinchanu

THE IATROGENIC FACTOR WHICH FORMS THE RESISTANCE OF MICROORGANISMS TO CHEMOTHERAPEUTICAL DRUGS

The data on the existence of antimicrobial activity for some non antimicrobial drugs are presented. This effect is suggested as a cause of the formation of the bacteria and fungi's resistance to chemotherapeutical drugs. As this problem is not properly studied, it is proposed to make the purposeful researches of antimicrobial properties of drugs which are not intend for specific therapy of infectious pathology and to compare their pharmacokinetic parameters (in the first place in the blood) with the respective minimal inhibiting quantities of chemotherapeutical drugs for the real solution of problem of the extent of antimicrobial action expression.