

Проблемы Антибиотикорезистентности И Комбинированной Антибактериальной Терапии

1. Эшонхужаев О. О.,
2. Умархужаева М. И.
3. Садикова И. Ю.

Received 6th Oct 2022,
Accepted 5th Nov 2022,
Online 19th Dec 2022

^{1,2,3} Андижанский государственный
медицинский институт

Резюме: Возрастающая резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам стала сегодня огромной проблемой для мирового медицинского сообщества. Результаты проведенных в последние годы фармакоэпидемиологических исследований показывают, что уровень устойчивости микроорганизмов к антибиотикам достиг своего пика и распространяется даже на новые препараты, еще не нашедшие широкого применения в клинической практике. Отсутствие серьезного внимания к этой проблеме чревато не только медицинскими, но и серьезными экологическими последствиями.

Ключевые слова: микроорганизмы, антибактериальные препараты, резистентность, антибактериальная терапия, комбинационная терапия, рациональная фармакотерапия, фармакоэпидемиология, педиатрия.

Актуальность. Возрастающая резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам стала сегодня огромной проблемой для мирового медицинского сообщества. Результаты проведенных в последние годы фармакоэпидемиологических исследований показывают, что уровень устойчивости микроорганизмов к антибиотикам достиг своего пика и распространяется даже на новые препараты, еще не нашедшие широкого применения в клинической практике. Отсутствие серьезного внимания к этой проблеме чревато не только медицинскими, но и серьезными экологическими последствиями [2,10,4].

Одна из основных причин возрастания устойчивости к антибиотикам и её распространения – это резкое увеличение тенденции нерационального использования противомикробных средств [1,8,14].

Резолюция ВНА 39.27 “Об основах рационального использования лекарственных средств”, принятая Всемирной организацией здравоохранения 27 лет назад на 48-й Ассамблеи здравоохранения, призывает к рациональному использованию антибактериальных лекарственных средств на национальном, региональном, глобальном уровнях, а также совершенствование его мониторинга и оценки [9,14].

Антибактериальная терапия, включающая в себя применение химиотерапевтических препаратов против инфекций, является своеобразным видом фармакотерапии, а также наряду с вакцинацией и других научных открытий, считается уникальной группой лекарств, способная влиять на продолжительность жизни человека.

Нужно отметить, что антибактериальные препараты признаны в качестве самых динамично развивающихся лекарств нашего времени, благодаря росту резистентности микрофлоры их арсенал резерва будет расширяться и обновляться. По мнению ведущих специалистов мира антибактериальные лекарства, в том числе их комбинации используются совершенно необоснованно и нерационально! [4,11,9]. Высказывание известного клинициста советской медицины Е.М. Тареева созвучны с данной тематикой: “анитбактериальные лекарства назначаются по случаю или на всякий случай против микробов...”

Нерациональное использование антибиотиков и их комбинационных форм влечёт за собой не только медицинскую, но и своеобразную социальную проблему. Причина в необоснованном назначении одновременно одного или нескольких антибактериальных средств, что усложняет правильную постановку диагноза и замедляет процесс поздней госпитализации больного [3,11,14].

Соблюдение научно обоснованных принципов рационального использования антибактериальных средств, ведение постоянного контроля над применением антибиотиков согласно рекомендациям доказательной медицины для повышения качества и безопасности антибиотикотерапии – не вызывает сомнения в решении данной глобальной проблемы [4,5,9].

Внизу даны рациональные принципы антибактериальной терапии.

1. Выбор антибактериального препарата должен зависеть от чувствительности к нему возбудителя данного заболевания. При назначении препарата, не подавляющего микроорганизм, будет лишь нежелательное действие.
2. Доза препарата должна создавать концентрацию в жидкостях и тканях организма, необходимую для подавления возбудителей заболеваний. Поскольку чувствительность различных микроорганизмов к одному и тому же антибиотику неодинакова, то и величина эффективной концентрации должна быть разной а зависимости от вида возбудителя. Доза зависит и от тяжести заболевания: чем она больше, тем выше и доза.
3. Путь введения антибиотика зависит от локализации инфекционного процесса и от особенностей фармакокинетики антибиотика. Например, при лечении пневмоний должны быть назначены препараты, хорошо проникающие в ткань легких и дыхательных путей (эритромицин, фузидин, рифампицин, левомицетин, цефалоспорины, пенициллины).
4. Длительность введения антибиотиков обычно не должна превышать 7-10 дней, при назначении аминогликозидов 5-7 дней. Более длительные курсы лечения допустимы лишь при менингите, сепсисе, тяжелых пневмониях, эндокардитах, остеомиелите и некоторых других тяжелых заболеваниях.
5. Необходимо учитывать сопутствующие заболевания у пациента. Особенно важно контролировать функцию почек и печени.
6. Педиатр должен учитывать возрастные особенности фармакокинетики антибиотиков в первые месяцы жизни ребенка. Необходимо знать, что детям первого года жизни такие антибиотики, как левомицетин, аминогликозиды (парентерально), можно назначать лишь в крайней необходимости, при угрожающих жизни состояниях. Тетрациклины не назначают детям до 8 лет, левомицетин до 3 лет.

7. При использовании антибиотиков нельзя одновременно назначать препараты, способствующие возникновению их токсических эффектов.

Знание врачом характеристики антибиотиков для проведения рациональной антибактериальной терапии даёт возможность правильно комбинировать лекарства.

По механизму и противомикробному действию все антибиотики делятся на три группы:

I. группа – антибиотики, разрушающие стенки микроба в процессе митоза: пенициллин, цефалоспирин, карбопенем (тиенам, мероперенем и другие), монобактамы (азтреонам) ристомидин, фосфомицин, препараты гликопептида (ванкомицин, тейкопланин).

По фармакологическим действиям бактерицидные антибиотики.

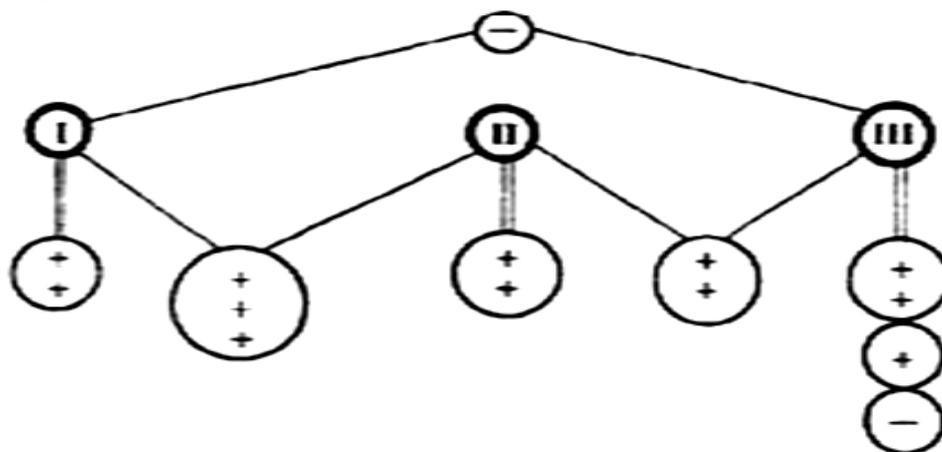
II. группа – антибиотики, разрушающие деятельность цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиенпрепараты (нистатин, леворин, амфотерицин В), аминогликозиды (канамицин, гентамицин, нетилмицин и другие) и гликопептиды.

По фармакологическим действиям, они тоже бактерициды.

III. группа – антибиотики, разрушающие синтез белков и нуклеиновой кислоты: левомидин, тетрациклин, линкосамиды (ликомицин, клиндамицин), макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин и другие), рифамицины, фуцидин, агент грицамин ликозида.

По фармакологическим действиям, это бактериостатические антибиотики.

В нижеследующем рисунке показаны результаты комбинации препаратов I, II, III групп:



Комбинации антибиотиков способствуют решению следующих проблем:

1. Даёт возможность расширения спектра действия (особенно, если не выявлены возбудители, например, перитонит, не имеющий точных патогенных микроорганизмов);
2. При борьбе против устойчивой флоры к антибактериальным действиям (*Pseudomonas aeruginosa*, энтерококки, стафилококки), в том числе при тяжёлых клинических формах сепсиса, эндокардита, менингита, остеомиелита даёт возможность усиления эффекта;
3. При лечении хронической инфекции (туберкулёз, лепра, хронический бронхит) замедляет развитие двойного сопротивления микроорганизмов;
4. Не нарушая эффективности антибактериальной терапии, уменьшает токсическую дозу препарата.

На сегодняшний день проведение рациональной антибактериальной терапии в педиатрии стало сложной и актуальной задачей в практической медицине. В связи с неполным формированием естественного защитного механизма детского организма перед педиатром стоит трудная задача выбора оптимальных современных антибактериальных препаратов, так как действие инфекционного агента течёт более сложно по сравнению со взрослыми больными [5,6,14].

Сложные стороны антибактериальной терапии в педиатрии хорошо известны для специалистов. Это включает в себя возрастные анатомо-физиологические особенности детского организма, а также особые свойства клинической фармакологии лекарственных средств в педиатрии (фармакокинетика, порядок дозирования, отрицательные и побочные действия препаратов, противопоказания и другие)[7,5]. Применение антибактериальной терапии и её комбинационных форм у детей младшего возраста, особенно становится актуальным.

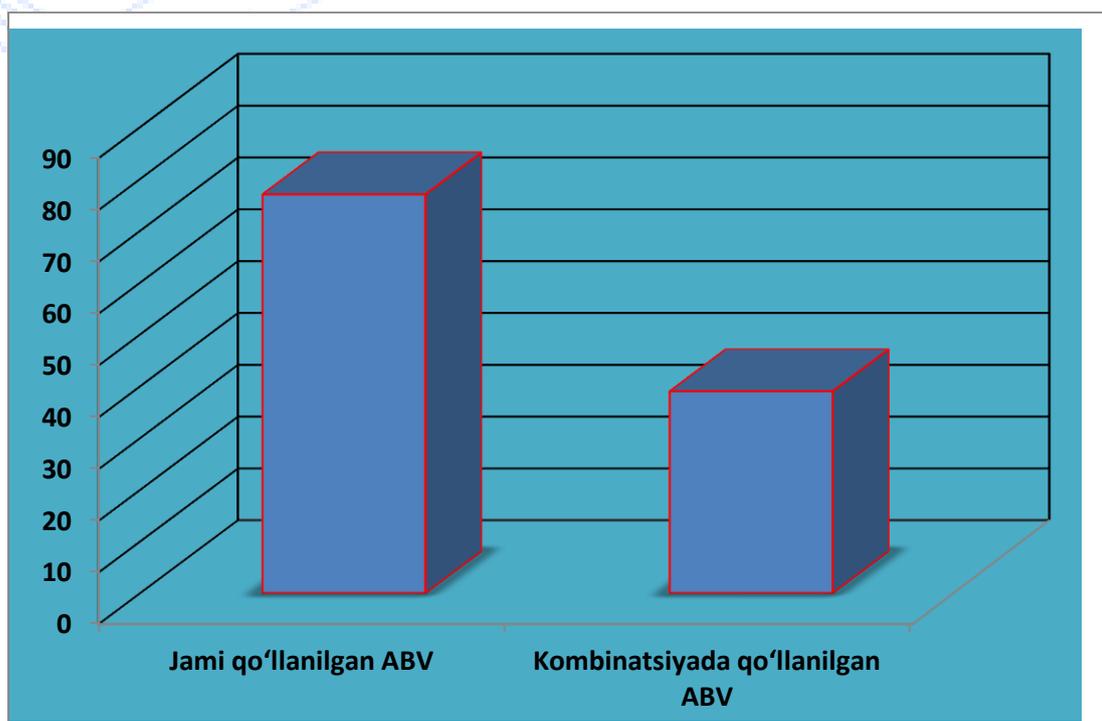
Для достижения данной цели мы провели письменное, ретроспективное, фармакоэпидемиологическое исследование.

Цель исследования. Изучение структуры и порядка применения рекомендованных антибактериальных препаратов и их комбинационных форм, у детей младшего возраста (до года).

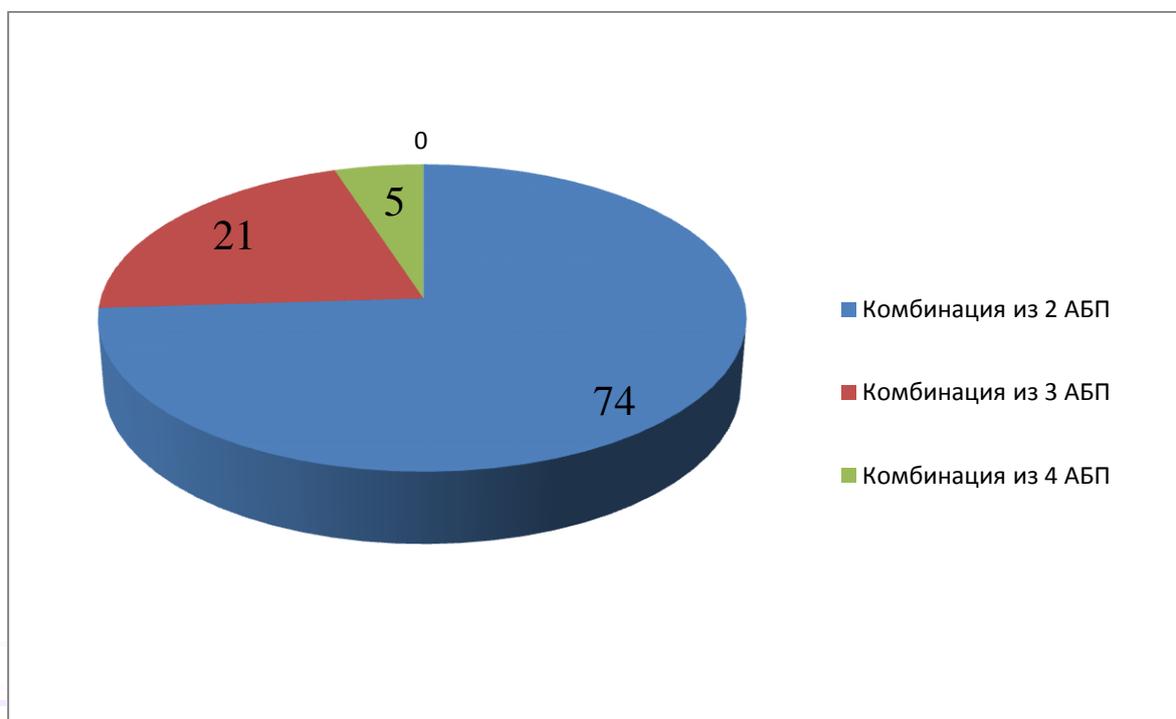
Материал и методы. Данная работа велась в виде письменного, ретроспективного, фармакоэпидемиологического исследования. Для качественного анализа собранного материала были использованы фармакоэпидемиологический метод «Case series» (“серии случаев”), то есть использованы похожие клинические случаи у больных, применявших определённые лекарственные средства.

Результаты и обсуждение. Была изучена истории болезни 76 больных детей до года с диагнозом “бронхопневмония”, госпитализированных в городскую детскую больницу в 2019-2020 гг., которым была назначена антибактериальная терапия.

Комбинированная антибактериальная терапия из 78 случаев была проведена у 38, что составила почти половину АБТ - 49,1%.



Из них в 28 случаях осуществлена комбинация антибактериальных средств (АБС), что составляет 74% общего назначения. Комбинация из 3 антибактериальных препаратов была использована в 8 случаях, что равно 21%. Комбинация из 4 антибактериальных препаратов была использована в 2 случаях, что равно 5% из общего назначения.



Ни в одном случае АБТ не было проведено бактериологическое обследование, все лекарства были назначены эмпирически. Все антибактериальные средства были введены парентерально. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила $8,0 \pm 2$ дней.

Двухкомпонентное соединение АБП получил следующий вид: бензилпенициллин + гентамицин - 8 случаев использования, ампициллин + цефазолин - 6; бензилпенициллин + ампициллин - 3; бензилпенициллин + цефамизин - 3; ампициллин + ампиокс - 1 случай применения.

Комбинация 3 антибактериальных препаратов осуществлена в 8 случаях, что равно 21% от общего назначения. Трёхкомпонентное соединение АБТ следующее: 4 случая использования комбинации бензилпенициллин + ампициллин + гентамицин, бензилпенициллин + ампициллин + нистатин - гентамицин + цефазолин - 1; цефазолин + гентамицин + нистатин - 1 случай.

Комбинация 4 антибактериальных препаратов осуществлена в 2 случаях, это равно 5% от общего АБТ. Комбинация 4 антибактериальных соединений следующее: бензилпенициллин + ампициллин + цефазолин + гентамицин - 1; ампициллин + цефазолин + нистатин - 1.

Выводы.

1. При лечении бронхопневмонии у детей использована комбинированная антибактериальная терапия с использованием АБС.
2. Во всех случаях АБС назначалась эмпирически, не выявляя возбудителей заболеваний (без антибиотикограммы).
3. При использовании комбинации антибактериальных средств не учитывались степень тяжести заболевания у ребёнка, механизмы действия препаратов, фармакокинетические параметры, безопасность антибактериальных средств и их отрицательные действия.

4. При комбинации АБС не учитывались фармацевтические, фармакинетические, фармакодинамические взаимодействия и их дополнительные побочные аддитивные действия.
5. Таким образом, при использовании антибактериальных средств в клинической практике не наблюдались научнообоснованные принципы применения рациональной антибактериальной терапии.

Список литературы:

1. Antibiotic Basics for Clinicians: The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent Alan R.Hauser, MD, PhD Departments of Microbiology// Immunology and Medicine Northwestern University, Chicago, Illinois – 2012. – 20-95 p.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ.–2007.– 7-24с.
3. Bertram G. Katzung R. Basic & Clinical Pharmacology // Prentice-Hall International Inc. University of California – 2011. –1590 p.
4. Клиническая фармакология : учебник / В. Г. Кукес [и др.] ; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. — 6-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1024 с .
5. Майданник В.Г. Проблемы рациональной антибиотикотерапии в педиатрии // Здоровья України. – 2007. – №10–167 с.
6. Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у
7. детей. // “Вопросы современной педиатрии”.– 2012.–№11(2)–22-29 с.
8. Косенко И.М. О рациональном использовании антибиотиков в амбулаторной практике // ConsiliumMedicum (Pediatriya). – 2010. – №2.– 53с.
9. Рациональное использование лекарственных средств. Учебно-методическая рекомендация проекта Здоровье-3 // “UBI Consulting” в сотрудничестве с “Edinburgh Consultants” – 2008. – 17-35 s.
10. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств // Под ред. акад. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Хабриева Р.У., Зиганшиной Л.Е. – М.: ГЕОТАР-Медиа – 2006. – s.5-34
11. Петров В.И. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в России: состояние проблемы и перспективы развития // Клинич. исслед. лекарств в России. – 2010 г.– №1 – с. 8-10.
12. Reidenberg M.M. Clinical pharmacology: The scientific basis of therapeutics. Clin Pharmacol Ther – 1999 –; 66: 2–8.
13. Atkinson AJ Jr, Nordstrom K. The challenge of in-hospital medication use: An opportunity for clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther – 1996 – ;60: 363–7.
14. Кукес В.Г., Сичёв Д.А., Ал-Ахмад Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций // Вестник Росздравнадзора. 2011;6: 59-63. (Ин Русс)
15. Эшонхўжаев О.О., Раубжонов Х.М., Парпиева С.Б., Қосимов З.О.
16. Кичик ёшли болалардаги антибактериал терапиянинг муаммовий масалалари ҳамда фармакоэпидемиологик таҳлил// «Тиббиётда янги кун» – 2021 – №6 (38/1) – 377-381.