ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЯ

ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Кафедра микробиологии с вирусологией и иммунологией

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА

по микробиологии

тема: Антагонизм микробов и антибиотики

Выполнила: Ерофеева С.А.

факультет ВСО, заочного

обучения, курс 2, группа 151

г. Чита – 2005 г.

Содержание

Введение

1. Виды бактерий

2. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам

3. Антибиотики

4. Классификация антибиотиков

5. Основные группы антибиотиков

6. Как действуют антибиотики

7. Принципы разумного применения антибиотиков в историческом, экологическом, географическом, бытовом и академическом аспектах

8. Факторы, ограничивающие эффективность антибактериальной терапии

9. Применение антибиотиков в медицине

## 10. Устойчивость к антибиотикам

Вывод

Литература

Введение

В сентябре 1989г. из Шрирампура, штат Махараштра (Индия), пришло сообщение о более 500 случаев заболевания брюшным тифом. В 83% случаев бактерии, вызывавшие брюшной тиф, были устойчивы к хлорамфениколу - спасительному лекарству, которое в Индии было основным средством в лечении брюшного тифа. Почти половину пациентов составляли дети. Сообщалось о 12 смертельных случаях, жертвами трех из них стали дети. На национальной конференции Индийской педиатрической академии в июне 1990г. были заслушаны доклады со всей страны о похожих случаях. Также прозвучало напоминание о том, что многие годы фармацевтические фирмы продвигали хлорамфеникол и комбинированные продукты со стрептомицином для лечения острой диареи. На конференции утверждалось, что в результате такого неуместного использования хлорамфеникола появилась устойчивость к нему, что и было причиной смерти больных брюшным тифом.

Когда впервые были созданы антибиотики, их считали "волшебными пулями", которые должны были радикально изменить лечение инфекционных заболеваний. Однако сейчас эксперты с беспокойством отмечают, что золотой век антибиотиков закончился.

В кишечнике человека находится свыше 500видов микробов, общее количество которых достигает 1014, что на порядок выше общей численности клеточного состава человеческого организма. Общее количество бактерий увеличивается в направлении от желудка к толстой кишке, достигая в ободочной кишке < 109/мл микробных тел.

Стратегия антибактериальной терапии включает целенаправленную антибиотикотерапию, основанную на микробиологическом определении чувствительности выделенного у больного возбудителя к антибиотикам in vitro, и эмпирическую— комбинированную монотерапию, деэскалационную терапию. "Таррагонская стратегия" (2001) отдает предпочтение деэскалационной терапии, исходя из четырех ключевых принципов: безотлагательное начало, выбор антибиотика с учетом его способности проникать в ткани, высокие и индивидуально подобранные дозы антибиотиков, начало терапии препаратами широкого спектра действия с последующей деэскалацией. Последнее предполагает сначала назначение стартового антибиотика (или комбинации антибиотиков) широкого спектра действия для охвата наиболее вероятных возбудителей, а затем переход на антибиотикотерапию (на основании микробиологического исследования) для целевого воздействия на один или несколько патогенных возбудителей.

При назначении антибактериальных препаратов происходит подавление роста не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры кишечника. В результате размножаются сапрофитные микробы, приобретая патогенные свойства и высокую устойчивость к лекарственным препаратам. К ним относятся стафилококки, протей, дрожжевые грибки, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла.

1. Виды бактерий

Большинство бактерий состоит из одной клетки; каждая имеет защитную оболочку. Их классифицируют и распознают по свойствам их клеточных оболочек. Это обычно проявляется при помощи метода окраски, разработанного Х. Грамом в 1884г. Грамположительные бактерии легко окрашиваются первым красителем, а грамотрицательные - не окрашиваются.

Бактерии также можно классифицировать по их форме. Кокки - круглые, бациллы имеют форму палочек, а спирохеты - спирали. Если кокки выстроены в прямую линию, их называют стрептококками; если они в виде грозди, тогда их называют стафилококками. Диплококки встречаются парами.

По другой классификации бактерии делятся на тех, которым требуется свободный кислород в воздухе - аэробов, и которым он не требуется - анаэробов.

У анаэробных и аэробных бактерий во многих инфекциях общая роль. Как анаэробы, так и аэробы могут быть и грамположительными, и грамотрицательными. Анаэробные бактерии особенно часто встречаются в голове и шее, верхних духательных путях, нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, половых органах и иногда - в коже и мягких тканях. Их роль в инфекциях не всегда признается, частично по причине сложностей с подтверждением диагноза, так как необходимо собрать и перевезти образцы в "безвоздушном" контейнере, чтобы не допустить загрязнения аэробными бактериями. Несколько антибиотиков очень "широкого спектра", введенных в практику в последние годы, весьма малоактивны в отношении анаэробных патогенных микроорганизмов; это важно учитывать, когда такие средства предлагаются в качестве монотерапии при смешанных инфекциях.

Некоторые бактерии, особенно те, которые живут в кишечнике человека, играют существенную роль в его жизни. Например, некоторые из них синтезируют витамины. Неразборчивое использование антибиотиков широкого спектра действия может уничтожить эти полезные бактерии.

2. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам — важная проблема, определяющая правильный выбор того или иного препарата для лечения больного. В первые годы после открытия пенициллина около 99% патогенных стафилококков были чувствительны к этому антибиотику; в 60-е гг. к пенициллину остались чувствительны уже не более 20—30%. Рост устойчивых форм связан с тем, что в популяциях бактерий постоянно появляются устойчивые к антибиотикам мутанты, обладающие вирулентностью и получающие распространение преимущественно в тех случаях, когда чувствительные формы подавлены антибиотиками. С популяционно-генетической точки зрения, этот процесс обратим. Поэтому при временном изъятии данного антибиотика из арсенала лечебных средств устойчивые формы микробов в популяциях вновь заменяются чувствительными формами, которые размножаются более быстрым темпом.

Чувствительность бактерий к конкретному антибиотику в лаборатории не обязательно означает, что этот антибиотик будет эффективным в клинической практике. Например, в лабораторных тестах (invitro}, Helicobacter pylori проявляет чувствительность к большинству антибиотиков (пенициллину, ампициллину, цефалоспоринам, макролидам, хинолонам, аминогликозидам, тетрациклином и нитроимидазолам), кроме ванкомицина, триметоприма и сульфаниламидных препаратов. Однако, опыт клинического использования различных противомикробных средств принес особенно большие разочарования, особенно когда эти лекарства назначались в виде монотерапии. Аналогичным образом, не все противомикробные средства, которые invitro активны в отношении Shigella, эффективны на практике. Следовательно, "эффективность лекарства может быть оценена только в хорошо поставленных клинических испытаниях".

В прошлом эффективность, определяемая в контролируемых клинических испытаниях, была единственным фактором, влиявшим на назначение антибиотиков. Однако данные об эффективности редко подчеркиваются в сегодняшних отчетах о клинических испытаниях новых антибиотиков, по той простой причине, что анализ результатов почти всегда показывает терапевтическую эквивалентность, а не превосходство новых соединений по сравнению с уже существующими стандартными режимами. Количество исследованных пациентов обычно слишком мало, чтобы показать какое-либо отличие в эффективности.

Один эксперт заявил, что быстро расширяющаяся группа антибиотиков бета-лактамов привела к "постоянно растущей лавине бумаг с описанием исследований, которые слишком часто бывают плохо спланированы и сомнительным образом проведены".

3. Антибиотики

Антибиотики (от анти... и греч. bĺоs — жизнь), вещества биологического происхождения, синтезируемые микроорганизмами и подавляющие рост бактерий и других микробов, а также вирусов и клеток. Многие антибиотики способны убивать микробов. Иногда к антибиотикам относят также антибактериальные вещества, извлекаемые из растительных и животных тканей. Каждый антибиотик характеризуется специфическим избирательным действием только на определённые виды микробов. В связи с этим различают антибиотики с широким и узким спектром действия. Первые подавляют разнообразных микробов [например, тетрациклин действует как на окрашивающихся по методу Грама (грамположительных), так и на неокрашивающихся (грамотрицательных) бактерий, а также на риккетсий]; вторые — лишь микробов какой-либо одной группы (например, эритромицин и олеандомицин подавляют лишь грамположительные бактерии). В связи с избирательным характером действия некоторые антибиотики способны подавлять жизнедеятельность болезнетворных микроорганизмов в концентрациях, не повреждающих клеток организма хозяина, и поэтому их применяют для лечения различных инфекционных заболеваний человека, животных и растений.

Микроорганизмы, образующие антибиотики, являются антагонистами окружающих их микробов-конкурентов, принадлежащих к другим видам, и при помощи антибиотика подавляют их рост. Мысль об использовании явления антагонизма микробов для подавления болезнетворных бактерий принадлежит И. И. Мечникову, который предложил употреблять молочнокислые бактерии, обитающие в простокваше, для подавления вредных гнилостных бактерий, находящихся в кишечнике человека.

До 40-х гг. 20 в. антибиотики, обладающие лечебным действием, не были выделены в чистом виде из культур микроорганизмов. Первым таким антибиотиком был тиротрицин, полученный американским учёным Р. Дюбо (1939) из культуры почвенной споровой аэробной палочки Bacillus brevis. Сильное лечебное действие тиротрицина было установлено в опытах на мышах, зараженных пневмококками. В 1940 английские учёные Х. Флори и Дж. Чейн, работая с пенициллином, образуемым плесневым грибом Penicillium notatuip, открытым английским бактериологом А. Флемингом в 1929, впервые выделили пенициллин в чистом виде и обнаружили его замечательные лечебные свойства. В 1942 советские учёные Г. Ф. Гаузе, М. Г. Бражцикова получили из культуры почвенных бактерий грамицидин С, а в 1944 американский учёный З. Ваксман получил стрептомицин из культуры актиномицета Streptomyces griseus. Описано около 2000 различных антибиотиков из культур микроорганизмов, но лишь немногие из них (около 40) могут служить лечебными препаратами, остальные по тем или иным причинам не обладают химиотерапевтическим действием.

Антибиотики можно классифицировать по их происхождению (из грибов, бактерий, актиномицетов и др.), химической природе или по механизму действия.

Антибиотики из грибов. Важнейшее значение имеют антибиотики группы пенициллина, образуемые многими расами Penicillium notatum, P. chrysogenum и другими видами плесневых грибов. Пенициллин подавляет рост стафилококков в разведении 1 на 80 млн. и мало токсичен для человека и животных. Он разрушается энзимом пенициллиназой, образуемой некоторыми бактериями. Из молекулы пенициллина было получено её "ядро" (6-аминопенициллановая кислота), к которому затем химически присоединили различные радикалы. Так, были созданы новые "полусинтетические" пенициллины (метициллин, ампициллин и др.), не разрушаемые ценициллиназой и подавляющие некоторые штаммы бактерий, устойчивые к природному пенициллину. Другой антибиотик — цефалоспорин С — образуется грибом Cephalosporium. Он обладает близким к пенициллину химическим строением, но имеет несколько более широкий спектр действия и подавляет жизнедеятельность не только грамположительных, но и некоторых грамотрицательных бактерий. Из "ядра" молекулы цефалоспорина (7-аминоцефалоспорановая кислота) были получены его полусинтетические производные (например, цефалоридин), которые нашли применение в медицинской практике. Антибиотик гризеофульвин был выделен из культур Penicillium griseofulvum и других плесеней. Он подавляет рост патогенных грибков и широко используется в медицине.

Антибиотик из актиномицетов весьма разнообразны по химической природе, механизму действия и лечебным свойствам. Ещё в 1939 советские микробиологи Н. А. Красильников и А. И. Кореняко описали антибиотик мицетин, образуемый одним из актиномицетов. Первым антибиотиком из актиномицетов, получившим применение в медицине, был стрептомицин, подавляющий наряду с грамположительными бактериями и грамотрицательными палочки туляремии, чумы, дизентерии, брюшного тифа, а также туберкулёзную палочку. Молекула стрептомицина состоит из стрептидина (дигуанидиновое производное мезоинозита), соединённого глюкозидной связью со стрептобиозамином (дисахаридом, содержащим стрентозу и метилглюкозамин). Стрептомицин относится к антибиотикам группы воднорастворимых органических оснований, к которой принадлежат также антибиотики аминоглюкозиды (неомицин, мономицин, канамицин и гентамицин), обладающие широким спектром действия. Часто используют в медицинской практике антибиотики группы тетрациклина, например хлортетрациклин (синонимы: ауреомицин, биомицин) и окситетрациклин (синоним: террамицин). Они обладают широким спектром действия и наряду с бактериями подавляют риккетсий (например, возбудителя сыпного тифа). Воздействуя на культуры актиномицетов, продуцентов этих антибиотиков, ионизирующей радиацией или многими химическими агентами, удалось получить мутанты, синтезирующие антибиотики с измененным строением молекулы (например, деметилхлортетрациклин). Антибиотик хлорамфеникол (синоним: левомицетин), обладающий широким спектром действия, в отличие от большинства других антибиотиков, производят в последние годы путём химического синтеза, а не биосинтеза. Другим таким исключением является противотуберкулёзный антибиотик циклосерин, который также можно получать промышленным синтезом. Остальные антибиотики производят биосинтезом. Некоторые из них (например, тетрациклин, пенициллин) могут быть получены в лаборатории химическим синтезом; однако этот путь настолько труден и нерентабелен, что не выдерживает конкуренции с биосинтезом. Значительный интерес представляют антибиотики макролиды (эритромицин, олеандомицин), подавляющие грамположительные бактерии, а также антибиотики полиены (нистатин, амфотерицин, леворин), обладающие противогрибковым действием. Известны антибиотики, образуемые актиномицетами, которые оказывают подавляющее действие на некоторые формы злокачественных новообразований и применяются в химиотерапии рака, например актиномицин (синонимы: хризомаллин, аурантин), оливомицин, брунеомицин, рубомицин С. Интересен также антибиотик гигромицин В, обладающий противогельминтным действием.

Антибиотик из бактерий в химическом отношении более однородны и в подавляющем большинстве случаев относятся к полипептидам. В медицине используют тиротрицин и грамицидин С из Bacillus brevis, бацитрацин из Bac. subtilis и полимиксин из Bac. polymyxa. Низин, образуемый стрептококками, не применяют в медицине, но употребляют в пищевой промышленности в качестве антисептика, например при изготовлении консервов.

Антибиотические вещества из животных тканей. Наиболее известны среди них: лизоцим, открытый английским учёным Антибиотик Флемингом (1922); это энзим — полипептид сложного строения, который содержится в слезах, слюне, слизи носа, селезёнке, лёгких, яичном белке и др., подавляет рост сапрофитных бактерий, но слабо действует на болезнетворных микробов; интерферон — также полипептид, играющий важную роль в защите организма от вирусных инфекций; образование его в организме можно повысить с помощью специальных веществ, называемых интерфероногенами.

4. Классификация антибиотиков

Антибиотики могут быть классифицированы не только по происхождению, но и разделены на ряд групп на основе химического строения их молекул. Такая классификация была предложена советскими учёными М. М. Шемякиным и А. С. Хохловым: антибиотики ациклического строения (полиены нистатин и леворин); алициклического строения; антибиотики ароматического строения; антибиотики — хиноны; антибиотики — кислородсодержащие гетероциклические соединения (гризеофульвин); антибиотики — макролиды (эритромицин, олеандомицин); антибиотики — азотсодержащие гетероциклические соединения (пенициллин); антибиотики — полипептиды или белки; антибиотики — депсипептиды.

Третья возможная классификация основана на различиях в молекулярных механизмах действия антибиотиков. Например, пенициллин и цефалоспорин избирательно подавляют образование клеточной стенки у бактерий. Ряд антибиотиков избирательно поражает на разных этапах биосинтез белка в бактериальной клетке; тетрациклины нарушают прикрепление транспортной рибонуклеиновой кислоты (РНК) к рибосомам бактерий; макролид эритромицин, как и линкомицин, выключает передвижение рибосомы по нити информационной РНК; хлорамфеникол повреждает функцию рибосомы на уровне фермента пептидилтранслоказы; стрептомицин и аминоглюкозидные антибиотики (неомицин, канамицин, мономицин и гентамицин) искажают "считывание" генетического кода на рибосомах бактерий. Другая группа антибиотиков избирательно поражает биосинтез нуклеиновых кислот в клетках также на различных этапах: актиномицин и оливомицин, вступая в связь с матрицей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выключают синтез информационной РНК; брунеомицин и митомицин реагируют с ДНК по типу алкилирующих соединений, а рубомицин — путём интеркаляции. Наконец, некоторые антибиотики избирательно поражают биоэнергетические процессы: грамицидин С, например, выключает окислительное фосфорилирование.

5. Основные группы антибиотиков

Пенициллины включает следующие лекарства: амоксициллин, ампициллин, ампициллин с сульбактамом, бензилпенициллин, клоксациллин, коамоксиклав (амоксициллин с клавулановой кислотой), флуклоксациллин, метициллин, оксациллин, феноксиметилпенициллин.

Цефалоспорины: цефаклор, цефадроксил, цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефокситин, цефпиром, цефсулодин, цефтазидим, цефтизоксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефалексин, цефалотин, цефамандол, цефазолин, цефрадин.

Пенициллины и цефалоспорины - вместе с антибиотиками монобактамом и карбапенемом - вместе известны как антибиотики бета-лактамы. Другие антибиотики бета-лактамы включают: азтреонам, имипенем (который обычно применяют в комбинации с циластатином).

Аминогликозиды: амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин.

Макролиды: азитромицин, кларитромицин, эритромицин, йозамицин, рокситромицин.

Линкозамиды: клиндамицин, линкомицин.

Тетрациклины: доксициклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин.

Хинолоны: налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, эноксацин, флероксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, темафлоксацин (изъят в 1992г.).

Другие: хлорамфеникол, котримоксазол (триметоприм и сульфаметоксазол), мупироцин, тейкопланин, ванкомицин.

6. Как действуют антибиотики

Антибиотики обычно описывают либо как бактерицидные (они убивают бактерии), либо как бактериостатические (они замедляют рост бактерий и позволяют иммунной системе уничтожить бактерии). Например, антибиотики группы бета-лактамов являются бактерицидными, поскольку они подавляют синтез клеточных оболочек бактерий. Без клеточных оболочек бактерии погибают. Другие антибиотики вмешиваются в химические процессы, происходящие внутри клетки, что в свою очередь ведет к смерти бактерий.

Новейший тип антибиотиков - хинолоны - действуют на фермент внутри бактерий, который обеспечивает, чтобы длинные нити ДНК могли уместиться внутри маленькой бактериальной клетки. В результате ДНК бактерий разматываются, бактерии теряют способность делиться или вырабатывать ферменты, необходимые для нормальной жизнедеятельности, и впоследствии умирают.

7. Принципы разумного применения антибиотиков в историческом, экологическом, географическом, бытовом и академическом аспектах

Содержание понятия "разумное применение антибиотиков" включает в себя несколько аспектов (граней) и изменяется с течением времени. Например, в историческом плане применение пенициллина в 40-е годы было разумным для лечения всех больных пневмониями, поскольку пневмококки— ключевые возбудители этого заболевания— сохраняли высокую чувствительность к данному антибиотику. В настоящее время оно будет таковым только в случаях заболеваний, вызванных чувствительными к пенициллину штаммами пневмококков, как в связи со снижением этиологической значимости пневмококков, так и вследствие роста устойчивости этого микроорганизма к пенициллину.

"Географический" аспект разумного применения антибиотиков обусловлен существенными региональными различиями в резистентности ключевых возбудителей многих инфекций к антибиотикам. Указанные различия диктуют необходимость разработки национальных, региональных и локальных протоколов по разумному применению антибиотиков при инфекциях разных локализаций.

"Экологический" аспект включает в себя множество граней. На примере пенициллинопрофилактики ревматизма продемонстрирована возможность эрадикации (истребления) ревматогенных штаммов S. pyogenes в отдельных популяциях. С другой стороны, антибиотики подавляют рост и размножение не только возбудителей заболеваний, но и всех чувствительных к ним микроорганизмов.

Нежелательные и негативные последствия этого включают в себя:

1) изменение этиологической структуры заболеваний;

2) появление и распространение резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов;

3) появление среди возбудителей заболеваний ранее "нейтральных" (как правило, множественноустойчивых) и, возможно, новых микроорганизмов, например Acinetobacter spp. в 80-х годах и S. maltophilia в 90-х.

Использование антибиотиков в сельском и водном хозяйстве приводит к развитию резистентности у бактерий в экосистемах, подвергающихся подобному воздействию. Такая резистентность может передаваться различным видам микроорганизмов, включая, бактерии, вызывающие инфекционные заболевания у человека.

Бытовое восприятие разумного применения антибиотиков не совпадает с научным содержанием этого понятия, которое включает в себя:

1) излечение пациента (как клиническое, так и микробиологическое);

2) недопущение формирования или всемерное ограничение возникновения резистентности в процессе лечения;

3) предупреждение распространения резистентных штаммов в лечебных учреждениях и за их пределами.

Основные принципы разумного применения антибиотиков подразумевают:

1) назначение антибиотиков при инфекциях бактериальной этиологии;

2) своевременное начало антибактериальной терапии;

3) выбор антибиотиков, активных в отношении предполагаемых или установленных возбудителей заболевания;

4) назначение препаратов с доказанной клинической эффективностью при инфекциях данной локализации;

6) учет локальных и региональных данных о резистентности возбудителей;

7) адекватное дозирование;

8) оптимальную длительность курса антибактериальной терапии;

9) оптимальное соотношение стоимость/эффективность;

10) использование ресурсосберегающих технологий;

11) предварительную оценку стартовой антибактериальной терапии через 48-72ч от начала лечения.

Воплощение этих принципов требует обязательного учета особенностей пациента, заболевания, возбудителей и антибиотиков. Из особенностей пациента ключевое значение придается возрасту, массе и площади поверхности тела, наличию беременности и/или лактации, иммунодефицитам, нейтропении, сопутствующим заболеваниям, особенностям личности и поведенческим стереотипам. Среди других факторов следует принимать в расчет условия возникновения, локализацию, клинические проявления, тяжесть, течение заболевания и условия его лечения, путь введения и лекарственную форму антибиотика, его безопасность, доступность, изменение активности в зависимости от pH, возможность межлекарственных взаимодействий.

8. Факторы, ограничивающие эффективность антибактериальной терапии

К факторам, ограничивающим эффективность антибактериальной терапии, относят неадекватное назначение антибиотиков, наличие у микроорганизмов природной резистентности, формирование и распространение среди них устойчивости. Одно из направлений сдерживания формирования устойчивости— циклическая смена режимов терапии (ротация). Обоснование ее применения исходит из следующих предпосылок. Селекция микроорганизмов, обладающих детерминантами резистентности, происходит на фоне применения антибиотиков.

Однако дополнительная генетическая информация (детерминанты резистентности) снижает адаптивность бактерий. Соответственно, на фоне селективного прессинга в микробных сообществах преобладают устойчивые бактерии, а при его отсутствии устойчивые штаммы вытесняются. Смена антибиотиков дает различную направленность прессинга. При этом обязательным условием является назначение в медицинских учреждениях (отделениях) жестких режимов терапии с использованием препаратов, отличающихся по механизму действия. Длительность циклов определяется, исходя из локальных данных мониторинга потребления антибиотиков, этиологической структуры инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности. Так, по данным D.P.Raymond et al. (Crit Care Med, 2001), ежеквартальная ротация при лечении пневмонии по схеме: ципрофлоксацин+клиндамицин, пиперациллин/тазобактам, карбапенем, цефепим+клиндамицин привела к достоверному снижению частоты инфекций, вызванных резистентными грамположительными и грамотрицательными возбудителями, и летальности, связанной с инфекциями. Большинство других исследований также свидетельствуют о положительном эффекте внедрения этого подхода как в отношении улучшения клинических показателей, так и снижения частоты резистентности. Вместе с тем, проводимые исследования, как правило, краткосрочные, что не позволяет исключить естественную вариабельность в частоте резистентности, а положительный эффект терапии может быть связан с самим фактом стандартизации терапии.

9. Применение антибиотиков в медицине

В клинике применяют около 40 А., не оказывающих вредного действия на организм человека. Для достижения лечебного действия необходимо поддержание в организме так называемых терапевтических концентраций, особенно в очаге инфекции. Повышение концентрации антибиотиков в организме более эффективно, но может осложниться побочными действиями препаратов. При необходимости усилительное действие антибиотика можно применять несколько антибиотиков (например, стрептомицин с пенициллином), а также эфициллин (при воспалении лёгких) и другие лекарственные средства (гормональные препараты, антикоагулянты и др.). Сочетания некоторых антибиотиков оказывают токсическое действие, и поэтому их комбинации применять нельзя. Пенициллинами пользуются при сепсисе, воспалении лёгких, гонорее, сифилисе и др. Бензилпенициллин, экмоновоциллин (новокаиновая соль пенициллина с экмолином) эффективны против стафилококков; бициллины-1, -3 и -5 (дибензилэтилендиаминовая соль пенициллина) используют для профилактики ревматических атак. Ряд антибиотиков — стрептомицина сульфат, паскомицин, дигидрострептомицинпаскат, пантомицин, дигидрострептомицинпантотенат, стрептомицин-салюзид, а также циклосерин, виомицин (флоримицин), канамицин и рифамицин — назначают при лечении туберкулёза. Препараты синтомицинового ряда используют при лечении туляремии и чумы; тетрациклины — для лечения холеры. Для борьбы с носительством патогенных стафилококков применяют лизоцим с экмолином. Полусинтетические пенициллины с широким спектром действия — ампициллин и гетациллин — задерживают рост кишечной, брюшнотифозной и дизентерийной палочек.

Длительное и широкое применение антибиотиков вызывало появление большого количества устойчивых к ним патогенных микроорганизмов. Практически важно возникновение устойчивых микробов одновременно к нескольким антибиотикам — перекрёстная лекарственная устойчивость. Для предупреждения образования устойчивых к антибиотикам форм периодически заменяют широко применяющиеся антибиотиков и никогда не применяют их местно на раневые поверхности. Заболевания, вызванные устойчивыми к антибиотикам стафилококками, лечат полусинтетическими пенициллинами (метициллин, оксациллин, клоксациллин и диклоксациллин), а также эритромицином, олеандомицином, новобиоцином, линкомицином, лейкоцином, канамицином, рифамицином; против стафилококков, устойчивых ко многим антибиотикам, применяют шинкомицин и йозамицин. Кроме устойчивых форм, при применении антибиотиков (чаще всего стрептомицина) могут появляться и так называемые зависимые формы (микроорганизмы, развивающиеся только в присутствии антибиотиков). При нерациональном использовании антибиотиков активизируются патогенные грибы, находящиеся в организме, что приводит к кандидозу. Для профилактики и лечения кандидозов употребляют антибиотики нистатин и леворин.

В некоторых случаях при лечении антибиотиками развиваются побочные явления. Пенициллин при длительном применении в больших дозах оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, стрептомицин — на слуховой нерв, и т. п. Эти явления ликвидируют уменьшением доз. Сенсибилизация (повышенная чувствительность) организма может проявляться независимо от дозы и способа введения антибиотиков и выражаться в обострении инфекционного процесса (поступление в кровь больших количеств токсинов вследствие массовой гибели возбудителя), в рецидивах заболевания (в результате подавления иммунобиологических реакций организма), суперинфекции, а также аллергических реакциях.

## 10. Устойчивость к антибиотикам

Специальная международная группа, изучающая устойчивость к антибиотикам, считает, что хотя антибиотики спасли и улучшили больше жизней, чем любой другой класс медикаментов, их применение "запустило в движение крупнейшее вмешательство в генетику популяции, которое когда-либо видела наша планета. Результаты этого вмешательства видны в распространении генов, устойчивых к антибиотикам, во всех популяциях бактерий в мире." Это изменение, хотя и не видимое невооруженным глазом, оказало на здоровье людей такое же глубокое влияние, как и сами антибиотики. Один исследователь отмечает, что "резистентность к противомикробным средствам стала глобальной проблемой, в значительной степени влияющей на здравоохранение в развитых и развивающихся странах".

Некоторые бактерии от природы резистентны к отдельным антибиотикам, но часто эта устойчивость приобретается. Бактерии становятся устойчивыми, когда включают "фактор устойчивости" в свои гены, чтобы нейтрализовать действие антибиотиков. Этот фактор может быстро передаваться другим бактериям, переносясь на небольших кусочках генетического материала, называемых плазмидами. Иногда устойчивые гены также могут упаковываться в элементы ДНК, называемые транспозонами, что позволяет им перепрыгивать с одного участка ДНК на другой. Множественная резистентность - когда бактерии устойчивы сразу к нескольким антибиотикам - также может передаваться от одного вида другому. Механизмы устойчивости могут включать: изменения, происходящие внутри клетки бактерии и оказывающие влияние на восприимчивость к антибиотику; изменения в стенке клетки, которые затрудняют атаку антибиотиков; увеличение скорости, с которой антибиотик проникает в клетку или выводится из нее, что уменьшает время воздействия антибиотика и его эффективную концентрацию внутри клетки; или производство фермента, который делает антибиотик неэффективным. Хотя поначалу устойчивые бактерии встречались только в городских больницах, сейчас они обнаруживаются везде. Они могут распространяться на соседние и даже отдаленные страны: микроорганизмы не признают границ. "Наши бактерии принадлежат уже не только нам. Можно сказать, что мы их сбрасываем, выделяем и другим образом распространяем в окружающую среду, где они становятся частью общей массы." Это быстрое распространение означает, что все больше людей не реагируют на антибиотики, которые прежде были эффективными.

Вывод

Возросшее применение любого антибиотика "неизбежно" вызывает увеличение устойчивых бактерий. Например, у детей, ранее принимавших антибиотики, возрастает вероятность обнаружения штаммов Haemophilus influenzae, устойчивой к ампициллину. Однако резистентность к антибиотику возможна и реально существует у людей, ранее не подвергавшихся воздействию данного антибиотика.

Исследование Программы ВОЗ за надлежащую технологию медицинской помощи (НТМП) выявило корреляцию между возникновением бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и практикой потребления антибиотиков. В рамках исследования проводился сбор данных об уровнях устойчивости, объеме национального потребления и распределении потребления аминогликозидов между больничными и небольничными структурами в 12 странах. Задача второго исследования заключалась в том, чтобы рассмотреть использование антибиотиков в лечении тонзиллита, которое - по мнению ВОЗ/НТПМ - по меньшей мере в 50% случаев не является надлежащим. В первом исследовании был сделан вывод о том, что "возросшая частота и распространение резистентных штаммов бактерий является результатом ненадлежащего использования антибиотиков, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Следовательно, срочно требуется предпринять сконцентрированные и решительные действия для разработки национальной и глобальной политики надлежащего применения антибиотиков."

Возможной причиной драматического увеличения в Венгрии за 15-летний период с 1975 по 1989 штаммов Streptococcus pneumoniae, устойчивых к пенициллину, было "бесконтрольное, необдуманное и частое введение пенициллина и его производных." Ученые, исследовавшие этот феномен, призвали принять политику по антибиотикам, которая включала бы в качестве одного из наиболее эффективных способов ограничение использования противомикробных средств для предотвращения дальнейшего распространения устойчивых штаммов.

Исследователи, рассматривающие проблемы резистентности среди штаммов S.pneumoniae в Испании, сделали вывод о необходимости двух существенных мер для улучшения ситуации: "тщательнейшее наблюдение за резистентностью и строгий контроль за использованием антибиотиков".

На совещании рабочей группы ВОЗ в Западно-Тихоокеанском регионе обнаружилось, что бактериальная устойчивость является проблемой в Австралии, Брунее, Китае, Гонконге, Японии, Малайзии, Новой Зеландии, Папуа-Новая Гвинея, на Филиппинах, в Южной Корее, Сингапуре и Вьетнаме. Совещание призвало к созданию в данном регионе информационной сети для мониторинга ситуации.

Неспособность лечить инфекции обычным антибиотиком выбора (или любым другим лекарством) может обернуться катастрофой. Гонорея, дизентерия, пневмония, менингит и тяжелые госпитальные инфекции - у всех может быть смертельный исход.

Гонорея сейчас рассматривается как одна из главных проблем здравоохранения во всем мире. В развивающихся странах гонорея, вызванная устойчивыми штаммами Neisseria gonorrhoeae, стала гиперэндемичной. В промышленно развитых странах тоже наблюдается увеличение устойчивых штаммов.

Распространено мнение, что единственным способом в борьбе с увеличивающейся резистентностью к антибиотикам является создание новых, более эффективных лекарств. Гонка за "чудо-лекарством", способным победить "супермикроба" уводит от реальности. Реальное решение состоит в том, чтобы устранить ненадлежащее использование. Как заключили авторы одного исследования, "вместо того, чтобы пытаться победить или предвосхитить резистентность назначением еще одного лекарства, задачей должна заключаться в предотвращении резистентности путем ограничения назначений антибиотиков".

Безусловно, наличие большего количества новых лекарств не изменит практику их применения. Фактически, как указал один комментатор, "Новые средства должны резервироваться для специфических показаний - например, инфекций, вызыванных организмами, которые устойчивы к стандартным лекарствам; или для инфекций, где превосходство нового препарата над более ранними было доказано в сравнительном клиническом испытании".

Комитет экспертов ВОЗ предложил создать в дополнение к Перечню основных лекарственных средств (в который входит 16 антибиотиков) "резервный список" антибиотиков, в который могли бы войти некоторые из цефалоспоринов третьего поколения, хинолоны и ванкомицин. Эти антибиотики, хотя и эффективны в отношении широкого круга инфекций, непригодны для неограниченного использования либо потому, что необходимо снизить риск создания резистентности к ним, либо из-за высокой стоимости.

Вопрос стоимости, безусловно, должен учитываться. Ни в одной области медицины ценовые различия не являются настолько выраженными, как среди антибиотиков. Например, амоксициллин, коамоксиклав, котримоксазол, эритромицин, цефаклор и тетрациклин являются стандартными антибиотиками выбора для амбулаторного лечения негоспительных инфекций верхних дыхательных путей. Ни один из этих антибиотиков явно не превосходит других для начальной стадии лечения; однако, коамоксиклав и цефаклор стоят по крайней мере в три раза больше, чем другие (в США) и безусловно должны резервироваться для особых ситуаций или резистентных организмов. Исследование в Канаде выявило, что, как правило, большинство новых лекарств в 2-4 раза дороже, чем антибиотики, которые имеются на рынке уже несколько лет.

Если не установить контроль, в будущем нам угрожает несколько опасностей. В сентябре 1984г. Национальный институт здравоохранения США и ВОЗ организовали крупную конференцию, чтобы рассмотреть на эту проблему глубже, чем когда-либо раньше. Эта конференция представляла угрозу для фармацевтической промышленности. Она была "... эффективно сорвана фармацевтической промышленностью, и в результате получилось нечто немногим большее, чем "жалкий призыв к дальнейшим исследованиям"... Мы все должны более внимательно следить за фармацевтическими фирмами. Если фирма сбывает устаревшие противомикробные средства в развивающихся странах или ведет политику, способствующую развитию резистентности к новейшим лекарствам, медики и регламентирующие органы в других странах должны просто спросить: Почему? Сбыт противомикробных лекарств - это не просто вопрос денег; это также и вопрос этики... Мы должны сказать нашим друзьям в фармацевтических фирмах, что некоторые их продукты нам действительно необходимы, но мы, безусловно, не всегда согласны с их политикой. Можно ожидать, что более умные фирмы поймут намек о том, как себя вести; если же какая-то фирма этого не сделает, то ее продукты надо будет изъять с рынка. Вопрос о глобальном увеличении резистентности слишком серьезен, чтобы осложнять его беспокойством о свободе и прибыли"

Литература

1. Гаузе Г. Ф., Лекции по антибиотикам, 3 изд., М., 1958;
2. Красильников Н. А., Антагонизм микробов и антибиотические вещества, М., 1958;
3. Шемякин М. М. [и др.], Химия антибиотиков, 3 изд., т. 1—2, М., 1961;
4. Сазыкин Ю. О., Биохимические основы действия антибиотиков на микробную клетку, М., 1965;
5. Ермольева З. В., Антибиотики. Интерферон. Бактериальные полисахариды, М., 1965;
6. Планельес Х. Х., Харитонова А. М., Побочные явления при антибиотикотерапии, бактериальных инфекций, [2 изд.], М., 1965;