##

## Ошибки антибиотикотерапии

В специальной литературе подробно освещены положительные свойства антибиотиков. Однако побочному их действию, осложнениям, к которым приводит длительное использование этих препаратов, уделяется недостаточно внимания. В меру расширения сферы использования и увеличения количества антибиотиков осложнения с каждым годом наблюдаются все чаще. Их называют лекарственной болезнью, которая у больных может вызывать осложнение основной болезни.

В медицинской литературе выделено три группы лекарственной болезни: аллергические реакции, токсические явления и дисбактериозы и суперинфекция.

**Аллергические реакции**

Аллергические реакции чаще обусловлены сенсибилизацией организма животных не только антибиотиком и разными вакцинами, сыворотками, другими биопрепаратами. Речь идет о случаях, когда организм реагирует на препарат не так, как мы ожидаем. Их распространение объясняется чаще всего с неоправданно широким, нерациональным использованием антибиотиков. Такие реакции неспецифичны для некоторых препаратов. Они характеризуются разнообразием клинических признаков – от слишком легких, иногда даже незаметных, до тяжелых, приводящих к гибели животных (анафилактический шок, отеки легкого, мозга).

Явления аллергии чаще наблюдают при повторном введении того антибиотика, который раньше вызывал сенсибилизацию. В ряде случаев она проявляется одновременно на несколько препаратов. Это свидетельствует о повышенной чувствительности организма больного к нескольким, в первую очередь, близким по химическому строению. Но иногда ее наблюдают и при использовании различных по составу соединений.

Таким образом, аллергические осложнения являются особой реакцией-ответом организма на введение различных лекарственных веществ, которая содействует удалению или локализации инородного вещества.

Определенное значение в развитии аллергии имеет дозирование препарата. Но при высокой степени сенсибилизации аллергические реакции могут проявляться даже от незначительного количества повторно введенного препарата.

Однако степень сенсибилизации чаще увеличивается с увеличением дозы последнего. Так, после введения больших доз пенициллина сенсибилизация будет выражена более заметно, чем от средних.

Клинические признаки аллергии усиливаются, если больному после их появления продолжают вводить препарат, приведший к аллергии. Такие осложнения опасны еще и тем, что трудно предусмотреть интенсивность реакции на введение препарату сенсибилизированному больному. Ведь реакция-ответ развивается через различные промежутки времени после повторного контакта организма с аллергеном.

Среди антибиотиков пенициллин и стрептомицин чаще всего приводят к тяжелым осложнениям типа анафилактического шока. Причем местное их использование чаще сопровождается сенсибилизацией, чем парентеральное. Поэтому следует ограничить их накожное применение. Новобиоцин чаще, чем пенициллин, влечет за собой аллергическую сыпь на коже, однако редко дает тяжелые осложнения. Еще реже проявляются такие реакции после эритромицина, тетрациклиновых антибиотиков, неомицина, мономицина, левомицетина и др.

Учитывая высокую аллергенность препаратов пенициллина (особенно бициллинов) и стрептомицин, их следует использовать в минимальных дозах или заменить еритромицином, олеандомицином, линкомицином и канамицином, гентамицином, ливомицетином, тетрациклинами.

Вместе с тем необходимо сократить неоправданно широкие размеры антибиотикотерапии, прежде всего эмпирическое назначение препаратов пенициллина и стрептомицина, особенно их сочетания.

**Токсические осложнения**

В зависимости от препарата токсическое действие может проявляться в форме разнообразных поражений нервной системы, почек, печени, кровотворних органов, расстройства пищеварения и т.п. Они объясняются фармакологическими и физико-химическими свойствами препаратов и продуктов их гидролиза, дозой и длительностью использования, общим состоянием больного, нерациональными комбинациями антибиотиков и др. Практически токсичны все антибиотики, но наименее выражена она у терапевтических доз пенициллина, и его производных и нистатина.

Кроме общего токсического действия, некоторые антибиотики влияют на определенные ткани или органы.

Иногда тяжело размежевать токсическое и аллергическое действие препарата. Для этого следует помнить, что аллергические реакции возникают сразу после использования препарата, а токсические – как в первые, так и в последующие дни использования антибиотика.

Развитие токсических осложнений часто связано со способом введения препарата. Так, тетрациклиновые препараты, введенные внутрь, вызывают диспептические явления, тогда как после парентерального введения они проявляются очень редко. Ототоксические антибиотики особенно опасны при парентеральном введении. В таких условиях они проявляют разное токсическое действие и от меньших доз. Причем последняя в значительной степени обусловлена состоянием больного, особенно нарушением функции печени и почек, которым в ветеринарной медицине внимания почти не уделяют.

Ниже описана токсичность наиболее распространенных антибиотиков.

Тетрациклиновые препараты дают осложнения у 20–50 % больных (Харитонова А. М., 1956). Они чаще, чем другие, вызывают диспептические осложнения и ферментную недостаточность. Большинство препаратов этой группы вводят внутрь и только некоторые (морфоциклин, гликоциклин) – парентерально. Но все они проявляют однотипное токсическое действие. Для разных препаратов она будет различной, что обусловлено особенностями их химической структуры, неодинаковыми дозами, путями введения и растворимостью. Однако препараты указанной группы, особенно в больших дозах, снижают активность ряда ферментов пищеварения и приводят к диспепсии. Это объясняется их влиянием на слизистые оболочки. В медицине известны случаи токсического действия тетрациклиновых препаратов на печень при длительном использовании больших доз, что обусловлено большим накоплением препарата в клетках печени, чем в других тканях.

При неправильном хранении отмеченных препаратов (повышенные влажность, температура) или при использовании их с просроченным сроком они проявляют и нефротоксическое действие. Известны также случаи фотодерматитов после хлортетрациклина, поражения кроветворных органов.

Конечно, диспептические явления у животных редко связывают с токсическим влиянием антибиотика, а клинические методы исследования не дают возможности своевременно обнаружить поражение печени. Поэтому врачу ветеринарной медицины полезно знать о токсическом их действии на организм человека и предупреждать его у животных. В частности, нельзя без особой потребности использовать антибиотики для лечения беременных животных, а при необходимости следует ограничиться минимальными дозами и не больше 8–10 дней.

Антибиотики – аминогликозиды отрицательно влияют на вестибулярный аппарат. По степени токсичности их распределяют так (начиная с менее токсичных): стрептомицин, гентамицин, дигидрострептомицин, канамицин, мономицин и неомицин. Причем нейротоксическое действие стрептомицина проявляется при длительном использовании обычных терапевтических доз. Токсичность других препаратов этой группы более выражена. А случаи ототоксического влияния у людей чаще наблюдаются после использования более токсичных препаратов – мономицина и неомицина. Большие дозы этих антибиотиков, как и длительный курс лечения, проявляют ототоксическое действие значительно чаще, чем средние.

Ученые подчеркивают особую опасность сочетания двух ототоксических препаратов, которая может сопровождаться взаимным усилением вредного действия даже при использовании обычных терапевтических доз.

Аминогликозиды проявляют также нефротоксичческое действие, особенно неомицин и мономицин – они влекут за собой некроз эпителия почечных канальцев. Поэтому дозы ототоксических антибиотиков не должны быть высокими, а курс лечения – не превышать 5–7 дней. А еще лучше – заменить их другими химиотерапевтическими препаратами.

Препараты левомицетина раздражают слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, особенно у молодняка. Кроме того, известны случаи поражения кроветворных органов. Токсичность препаратов этой группы, по-видимому, объясняется недостаточным их связыванием в печени и выделением через почки.

Известна также нейротоксичность препаратов левомицетина, который при длительном использовании может повредить сетчатку и зрительный нерв. Даже терапевтические дозы синтомицина иногда вызывают у человека синтомициновые психозы.

В литературе описаны случаи общей интоксикации препаратами левомицетина при их передозировании. Это требует ограничить их использование.

Препараты пенициллина, как указывалось раньше, чаще всего вызывают аллергические реакции и редко – токсические, которые проявляются только при непосредственном его контакте с головным или спинным мозгом; он способен деполимеризовать нейроны в различных участках головного мозга. Внутривенное введение больших доз пенициллина иногда сопровождается незначительными нервными и сердечными осложнениями.

Эритромицин и олеандомицин используют в виде малотоксических щелочей или солей. И все же большие их дозы способны вызвать незначительные диспептические явления.

Линкомицин угнетает активность ряда ферментов пищеварения и иногда приводит к диспепсии. Известны случаи лейкопении и нейтропении после его использования, поражение печени с повышением содержания трансаминаз в крови.

Ристомицин проявляет местное раздражающее действие, поэтому его вводят только в вену. Кроме того, длительное использование высоких доз этого препарата в вызывает поражение кроветворных органов, лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению и агранулоцитоз. Поэтому не следует комбинировать его с левомицетином или другими гемотоксичными препаратами. Известны случаи его ототоксичного влияния, в связи с чем нельзя комбинировать ристомицин со стрептомицином и другими ототоксичными антибиотиками.

Полимиксин М при парентеральном использовании проявляет нефротоксичное действие, поэтому его вводят только внутрь. В таком случае он не всасывается и не проявляет токсического действия. И только иногда наблюдаются диспептические явления.

Нистатин и леворин менее токсичны и хорошо переносятся больными даже в больших дозах, поскольку они плохо растворяются и не всасываются.

Как видно, многие антибиотики в организме вызывают, кроме лечебного эффекта, и нежелательные явления. Поэтому их использование требует от врача некоторой осторожности.

**Дисбактериоз и суперинфекция**

Как известно, нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта является совокупностью многих биоценозов, каждый из которых включает характерные, постоянно встречающиеся виды микроорганизмов. В процессе эволюции сложилась микроэкологическая система кооперации автотропной, или собственной, микрофлоры кишечника с одновременной четкой дифференциацией функций между отдельными видами микроорганизмов. Поэтому микрофлора желудочно-кишечного тракта – это единое целое, которое обеспечивает интересы всей экологической системы организма животного. Она имеет элементы саморегуляции и в определенных границах способна противодействовать влиянию вредных факторов, храня численность микробных популяций. Она поддерживает также функции сердечно-сосудистой, эндокринной, кроветворной, нервной и других систем организма, синтезируя аминокислоты, полипептиды, белки, ферменты, антибиотики, витамины и другие ценные метаболиты. А это играет также важную роль в поддержании естественной резистентности организма.

Кроме того, нормальная микрофлора кишечника является источником адъювантно-активных веществ, которые, проникая в кровь, стимулируют иммунокомпетентную систему организма, участвующую в обеспечении высокого уровня естественной резистентности. В случаях снижения ими этих функций организм заселяют патогенные и условно патогенные микроорганизмы, способные в таких условиях вызывать различные болезни.

Условно патогенная микрофлора содержится в кишечнике и здоровых животных. Но пока функционирует нормальная микрофлора кишечника, она не может размножаться и тем более проявлять патогенное действие. Нормальная микрофлора кишечника участвует и в процессе детоксикации, выполняя роль естественного биосорбента токсических продуктов, которые попадают или образуются в организме животных. Т.е., ее можно рассматривать как первичную мишень для различных токсических соединений, которая первой втягивается в трансформацию как полезных, так и потенциально вредных субстанций; только после прорыва этого неспецифического барьера включаются механизмы защиты макроорганизма.

Учитывая важную роль нормального кишечного биоценоза бактерий для сохранения здоровья животных, а также неблагоприятное влияние антибиотиков и других лекарственных препаратов на состояние микроэкологической системы в организме, следует принципиально пересмотреть стратегию и тактику подбора и рационального использования антибиотиков. Необходимо свести до минимума их негативное влияние на автохтонную микрофлору кишечника, предусматривать надежные методы надзора за нею, а также эффективные способы и средства ее коррекции. При этом следует выходить не только из антимикробного спектра действия антибиотика относительно возбудителя "основной" болезни, но и возможного влияния его на нормальную микрофлору кишечника. Его использование не должно угнетать основные виды такой микрофлоры или превосходить порог компенсаторных возможностей микроэкологической системы кишечника.

Существуют различные причины нарушения нормального соотношения микробных видов. Это, прежде всего, антибиотики и другие химиотерапевтические препараты антимикробного действия, пестициды, промышленные яды, стрессовые факторы, избыточная физическая нагрузка, гиподинамия и т.п. Под их влиянием нарушается функция нормальной микрофлоры кишечника, вследствие чего последний заселяют различные патогенные виды микроорганизмов, а в микробиотипах повышается вирулентность штаммов бактерий. Они становятся нечувствительными ко многим антибиотикам, поэтому врач вынужден пользоваться препаратами широкого спектра действия, которые не безразличны к нормальной микрофлоры кишечника, т.е., развивается дисбактериоз. При этом резко повышается чувствительность животных к влиянию неблагоприятных факторов, снижается минимальная инфицирующая доза многих возбудителей инфекционных болезней.

Дисбактериоз – это различные количественные и качественные изменения нормальной микрофлоры организма, которые сопровождаются интенсивным размножением условно патогенных микроорганизмов. После широкого использования пенициллина были обнаружены в гнойных ранах или внутренних органах такие стойкие против пенициллина микроорганизмы, как протей, синегнойная палочка, разные виды грибов. Причем дисбактериоз развивается не сразу, а после того, как организм больного истощится вследствие болезни.

Под действием антибиотиков нормальная микрофлора может заменяться другой стойкой к антибиотикам, что приводит не только к нарушению исторически сформированных экологических взаимоотношений между человеком или животным и микрофлорою, живущей в его организме, но и к ухудшению равновесия между различными представителями нормальной микрофлоры. А это может повлечь за собой новые синдромы, иногда более тяжелые, чем заболевание. К сожалению, практическое значение дисбактериоза во многих случаях недооценивается и не всегда он правильно и своевременно диагностируется.

Ослабление антагонистического влияния нормальной микрофлоры, которая тормозит размножение патогенной и условно патогенной, негативно влияет на сопротивляемость организма. Известно, что такие сапрофитные бактерии, как эшерихии, некоторые виды коков, молочнокислые бактерии продуцируют различные антибиотические вещества (колицины, кислоты и др.), мешая этим размножению ряда патогенных микроорганизмов. Так, диплококки и стрептококки верхних дыхательных путей тормозят развитие дифтерийной палочки, патогенных стафилококков, грибов рода кандида. Одновременно антибиотики могут снижать реактивность организма и тем самым предопределять развитие различных суперинфекций. Характер вторичной микрофлоры зависит от самого препарата. Пенициллин, например, угнетает развитие граммположительных бактерий и не влияет на большинство грамм-отрицательных, а полимиксин – наоборот. Тетрациклини, левомицетин, стрептомицин, мономицин и канамицин, ампициллин и другие препараты широкого спектра действия угнетают развитие и тех, и других, содействуя в то же время размножению грибов.

На развитие дисбактериозов влияют первичная инфекция, состояние тканевых барьеров, длительное раздражение препаратом слизистых оболочек, а также ослабление реактивности организма. В свою очередь развитие дисбактериоза может вызывать или усиливать повреждение слизистых оболочек, ослабляя тем самым их барьерные функции.

Кроме того, при дисбактериозе погибают микроорганизмы, в норме синтезирующие некоторые витамины. Поэтому для защиты нормальной микрофлоры при антибиотикотерапии, некоторые ученые предлагают одновременное введение поливитаминов, дрожжей, препаратов ацидофильных бактерий, колибактерина и др.

Особенно опасной является комбинация некоторых антибиотиков, способных проявлять синергичное действие. Дисбактериоз часто усложняется еще и потому, что больным не назначают биостимуляторов, иммунных препаратов, поливитаминов и других средств повышения специфического и неспецифического сопротивления организма.

Следовательно, большинство антибиотиков вместе с бактериостатическим действием в организме способны вызывать аллергические реакции различной степени, токсикозы и дисбактериоз (табл. 2).

Осложнение антибиотикотерапии

|  |  |
| --- | --- |
| Препарат | Осложнение |
| Соли пенициллина | Аллергические реакции, кандидоз, дисбактериозы и суперинфекции |
| Метициллин, оксациллин | Аллергические и диспептические явления |
| Ампициллин | Поражение кожи, диспептические явления, кандидози |
| Стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин | Поражения вестибулярного аппарата, аллергические реакции, эозинофилия, кандидозы |
| Гентамицин | Поражение вестибулярного аппарата, нефротоксикозы, кандидозы |
| Препараты тетрациклина, морфоциклину | Диспепсия, фотосенсибилизация, кандидозы, местное раздражающее действие, токсический гепатит |
| Препараты левомицетина | Диспепсия, аллергия, угнетение кроветворения, кандидозы |
| Эритромицин, олеандомицин, олеморфоциклин, олететрин, линкомицин | Диспептические явления, аллергические реакции |
| Нистатин, леворин | Диспептические явления, аллергические реакции |
| Полимиксин М | Нефротоксикоз |

Конечно, побочные действия антибиотиков у животных пока что изучены недостаточно в ветеринарной и подробнее – в гуманитарной медицине. Поэтому врачу ветеринарной медицины следует знать о негативных влияниях их на организм человека и предупреждать такие осложнения у животных.

Стремясь предостеречь от ошибок антибиотикотерапии студентов и специалистов ветеринарной медицины, считаем целесообразным остановиться на тех, которые встречаются довольно часто.

1. Использование антибиотиков без достаточного обоснования. В США, например, без обоснования их применяют в 95 % случаев. У нас, к сожалению, этот показатель не установлен, но думаю, он будет не меньшим.

Сфера использования антибиотиков давно уже превзошла границы их полезного действия (Либов А. А. и др.). К тому же такой широкий и часто бессистемный восторг от них привел к появлению антибиотикорезистентных микроорганизмов (от 40 до 82 %) и развитию суперинфекции.

Антибиотики – не панацея, универсального действия, как и все лекарственные препараты, они не проявляют. Антибиотики могут быть эффективными при острых гнойных процессах и недостаточными – при хронических. В случаях сомнительного диагноза от них лучше отказаться, поскольку они часто только временно улучшают состояние больных, затушевывая при этом клиническую картину болезни и, тем самым, усложняя точную диагностику. При повышении температуры тела животного не следует увлекаться использованием антибиотиков, а лучше отдать предпочтение сульфаниламидным или другим химиотерапевтическим средствам.

2. Необоснованное и нерациональное использование антибиотиков часто не только не дает желаемых результатов, а может даже негативно влиять на организм больного, вызывая различные побочные явления, осложнения и т.п. Особенно ошибочным является необоснованное профилактическое использование антибиотиков. Это приводит к развитию различных штаммов резистентных бактерий. Поэтому по мере необходимости, в случаях гнойных процессов, их использование перед оперативным вмешательством следует ограничить 3–5 днями. Тем более, что антибиотики в таком случае будут более эффективными после удаления гнойного экссудата. При новообразованиях, артрозах, спондиллезах и других хронических болезнях неинфекционной природы их использования даже вредное.

3. Антибиотикотерапия без предварительного определения микрофлоры и ее чувствительности приводит к увеличению количества антибиотикорезистентных микроорганизмов. Использование антибиотиков без бактериологического контроля допускается при предоставлении экстренной хирургической помощи.

К сожалению, существующие методы больше рассчитаны на лабораторных работников и меньше – на специалистов хозяйств. Во избежание таких ошибок, нужно помнить и о перекрестной стойкости, когда бактерии становятся нечувствительными и к препарату, который использовали длительное время, и к его родственникам. Это характерно для препаратов тетрациклина (биомицин, тетрациклин, террамицин) и неомицина (колимицин, мицерин). Поэтому комбинировать родственные препараты или заменять их друг другом при отсутствии лечебного эффекта нежелательно, лучше использовать препараты других групп.

4. Ошибки в дозировании антибиотиков и длительности их применения. Малые дозы, особенно при больших интервалах между введениями, не только не дают лечебного эффекта, но и приводят к развитию резистентности микроорганизмов. Большие же дозы могут повлечь за собой сложные побочные явления, обострение болезни и даже шок.

Поэтому наиболее эффективными следует признать средние дозы. А длительность антибиотикотерапии определяется клиническим течением болезни (от 1–2 до 4–10 дней). Однако при необходимости длительного лечения (более 6–7 дней) делают временные перерывы, используя в это время другие антибиотики.

5. Ошибкой антибиотикотерапии считают и недооценку эффективности сочетания антибиотиков, в частности при смешанной инфекции, которая сегодня доминирует в животноводстве (пеницилины со стрептомицин, эритромицином и др.), антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, кортикостероидов и др. Но особого внимания заслуживает комплексное (местное и парентеральное) использование антибиотиков, позволяющее поддерживать их высокую концентрацию как в крови, так и в месте развития патологического процесса.

6. Ошибкой является игнорирование одновременного использования антибиотиков и общестимулирующих препаратов, особенно сегодня, при сниженной резистентности организма животных.

7. Некоторые импортные препараты в нас имеют несколько различных названий. Например, импортный биомицин известен под названием ауреомицин и ауреомикоин, левомицетин – хлороцид; венгерский тетрациклин – тетран и т.д. Поэтому врач должен знать их синонимы.

8. Недостаточная профилактика осложнений болезни при антибиотикотерапии. Хотя терапевтические дозы антибиотиков считаются безвредными для организма животных, все же в некоторых случаях, в частности, при использовании антибиотиков широкого спектра действия, иногда наблюдаются аллергические и токсические реакции (метеоризм, диспепсии, лихорадка, дерматиты, анафилактический шок, изменения в крови и др.). Учитывая возможность анафилактических реакций на введение антибиотиков, следует иметь в арсенале врача комплекс противоаллергических, противошоковых средств (адреналин, кальция хлорид, пипольфен и др.).

9. Развитие кандидомикозов наблюдается при длительном, излишнем и явно безуспешном использовании некоторых антибиотиков, особенно у истощенных и ослабленных болезнью животных. Поэтому следует быть осторожным при применении антибиотиков для лечения молодняка.

С целью предупреждения указанных побочных явлений и осложнений необходимо соблюдать все правила антибиотикотерапии, а также использовать в некоторых случаях предварительные исследования для определения чувствительности больных к антибиотикам.

Использование антибиотиков нужно сочетать с другими методами лечения. А для предупреждения кандидозов не следует допускать широкого и необоснованного введения антибиотиков и удерживаться от длительного лечения препаратами широкого спектра действия, особенно тяжело больных, ослабленных животных.

10. Запоздалая диагностика осложнений антибиотикотерапии, в частности кандидомикозов. Основная их причина – недостаточное ознакомление специалистов ветеринарной медицины о таких осложнениях или недооценка возможности их возникновения.

При выявлении осложнений антибиотикотерапии не следует полностью отказываться от них. Необходимо лишь отменить тот, который вызвал осложнение, и заменить его другим, эффективным для данного больного, сочетать антибиотик с сульфаниламидами, средствами десенсибилизующей терапии, витаминами, препаратами крови и др.

Необходимо отметить, что современные антибиотики – сильные средства в борьбе с инфекцией, но использование их требует хороших знаний и практического опыта, без чего антибиотикотерапия опасна и приводит к осложнениям.