

ДОСТОЙНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИМИКОТИКАМ

А.Б. АБДЫКУЛОВА

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей

Проблема антибиотикорезистентности в настоящее время приобрела глобальный характер. Достаточно сказать, что сегодня не редкость MRSA, ванкомицинрезистентные энтерококки, карбапенемрезистентная синегнойная палочка, пенициллин-, макролид-, тетрациклинрезистентные пневмококки, пенициллин-, тетрациклин-, хлорамфениколрезистентные шигеллы и т.д., полирезистентные штаммы микобактерий туберкулеза, ВИЧ. Отмечается повсеместный рост панрезистентности (устойчивости практически ко всем антимикробным средствам), рост уровня нозокомиальных инфекций [1]. Тревожная проблема, связанная с разработкой новых антимикробных ЛС, их высокая стоимость (не менее 1 млрд \$ США). Несмотря на все это, продолжается широкое и нерациональное использование антимикробных ЛС, распространяется практика самолечения, свободный доступ к ЛС (безрецептурный отпуск), что характерно и для Казахстана. Другая область проблем: использование антимикробных средств, предназначенных для лечения инфекций у человека в животноводстве, ветеринарии, сельском хозяйстве; экологические проблемы: проникновение антимикробных препаратов, выделяемых людьми и животными в грунтовые воды, продукты питания и т.д. [2]. В этом контексте особое место занимает проблема диагностики и лечения микозов. Являясь громадной частью общей проблемы современной антибиотикорезистентности, рациональное применение антимикотических препаратов в клинике приобретает колоссальное значение. Микозы стали актуальной проблемой в практической медицине за последние два десятилетия. Это обусловлено значительным увеличением количества иммунокомпрометированных пациентов в связи с внедрением новых медицинских технологий и пандемией ВИЧ-инфекции [3].

В настоящее время известно более 400 видов грибов, вызывающих заболевания у человека. Появление устойчивости к антимикотическим препаратам рассматривается как логическое следствие использования данных средств. В связи с бурным развитием фарминдустрии в последние десятилетия сложилось, на первый взгляд, впечатление, что человечество справится теперь с любой инфекцией. Однако реальная тенденция сегодня такова, что поток разработки новых препаратов неумолимо снижается, тем более в области лечения микозов, так как проблема преодоления резистентности грибов к лекарственным средствам выходит на новую, очень сложную плоскость взаимоотношений грибов-лекарство-человек [3]. Эта проблема напрямую сопряжена со сложнейшей обстановкой текущего дня, связанной с повсеместной антибиотикорезистентностью, и ее следует рассматривать как одно из главных катастрофических последствий нерационального использования группы антибиотиков. На преодоление проблемы антибиотикорезистентности расходуются финансовые средства, она уносит жизни и угрожает эффективности системы оказания медицинских услуг.

Активное, подчас агрессивное лечение пациентов в последние годы привели к угрожающему нарастанию проблемы манифестации инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. Произошли достаточно глубокие сдвиги в микробных биоценозах

организма человека. Вторжение человека в эти биологические интимные среды привело к опасному нарушению микробного гомеостаза. Со слов Навашина П.С., «в настоящее время достаточно ясно, что для ближайших десятилетий будет характерно возрастание числа больных с ослабленным иммунным статусом. Иммунодефицит является следствием не только отрицательных явлений в жизни современного общества – от распространения ВИЧ-инфекции до общего роста стрессовых ситуаций, но обусловлен возрастающими возможностями медицины – все более широким использованием цитостатиков и иммунодепрессантов». Грибковым инфекциям благоприятствуют инвазивные, хирургические, инструментальные вмешательства, обследование больных, внедрение в медицину новых материалов и конструкций для протезирования и т.п.

Формированию резистентности к противогрибковым препаратам способствовали такие факторы, как внедрение в практику большого количества новых лекарств, их широкое применение, повышение этиологической роли грибов в ряде смешанных инфекций больничного и внебольничного характера. Необходимо помнить о том, что, в отличие от бактерий, грибы являются эукариотами и механизмы антимикотиков принципиально отличаются от таковых антибактериальных средств. Мишени действия и соответственно механизмы формирования резистентности существенно различаются в различных классах антимикотиков. Так, в группе азолов устойчивость развивается благодаря снижению связывания ферментов с препаратом в результате точечных мутаций, гиперпродукции мишеней действия, активации систем выведения антимикотика [4]. Следует заметить, что частота резистентности выше в группе азолов, чем у полиенов.

В свою очередь, резистентность к полиенам формируется через сложные генетические мутации, приводящие к изменению биосинтеза компонентов мембраны, однако вероятность таких мутаций невелика, что, собственно, и обуславливает низкую частоту устойчивости в этой группе. В основном через один механизм – активацию систем выведения антимикотика развивается резистентность у аллиламинов и ее частота выше, чем у полиенов.

В настоящее время отмечается рост патогенных штаммов, устойчивых к действию противокандидозных лекарственных средств. Так, существенно изменилась структура ключевых возбудителей урогенитального кандидоза (табл. 1).

Таблица 1

Ключевые возбудители урогенитального кандидоза

Представители	1980-е гг.	2000-е гг.
<i>Candida albicans</i>	80-90%	70-80%
<i>Candida glabrata</i>	5-15%	12-63%
<i>Candida tropicalis</i>	5%	8-12%
<i>Candida krusei</i>	1%	5%
<i>Candida parapsilosis</i>	1%	5%

При остром вульвовагинальном кандидозе отмечается рост резистентности *Candida albicans* серотипа А. За последнее десятилетие частота хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВК) выросла

Сравнительный спектр активности противогрибковых препаратов

Противогрибковые средства	Возбудители				
	дерматофиты	дрожжевые грибы	плесневые грибы	бактерии	резистентные грибы
Полиены	–	++	++	–	?
Азолы	+++	+++	+	+	–
Аллиламины	+++	–	+	+	+
Сертаконазол	+++	+++	+++	++	+++
Морфолины	+++	+++	+	?	?

и составила до 15% среди женщин репродуктивного возраста и 19% – у женщин с хронической урогенитальной инфекцией. Возбудителями ХРВК рассматриваются 12 видов *Candida*, причем *Candida-ne-albicans*, от 8 до 69%, среди которых резистентность к флуконазолу составляет 41% [5]. Повсеместно отмечается увеличение *Candida glabrata* – инфекция протекает в хронической рецидивирующей форме, устойчива к препаратам имидазольного ряда и чаще выделяется на фоне сахарного диабета. Основными причинами увеличения частоты рецидивов вагинального кандидоза (ВК) являются: недостаточная эффективность этиотропного лечения, снижение чувствительности дрожжеподобных грибов к препаратам, наличие перекрестной резистентности у грибов. Так, выделены *Candida spp.* с перекрестной резистентностью между миконазолом, клотримазолом, интраконазолом, кетоконазолом и флуконазолом [6].

Одной из актуальных проблем клинической микологии – лечение дерматофитий. Развитие устойчивых штаммов, механизмы их формирования, борьба с этим явлением являются ключевыми направлениями в данной области. Изучение 36 штаммов дерматофитов показало, что резистентность может формироваться совершенно не по традиционному механизму, например, путем обмена генов с устойчивым штаммом, а возникать независимо и в разных местах. А это опасно своей непредсказуемостью. В современной терапии дерматофитий имеются определенные тенденции игнорирования местной терапии [7].

К проблемам, существующим в области фармакотерапии микозов, следует отнести чрезмерное увлечение клиницистов назначением комбинированных лекарственных препаратов, содержащих наряду с антимикотиком кортикостероиды, антибиотики, тогда как доказано, что такие комбинации значительно ухудшают фармакокинетику применяемых лекарств. Терапия пероральными антимикотиками для устранения реинфекции в кишечнике не нашла доказательных аргументов в свою пользу. Отсутствуют научно обоснованные данные по эубиотикам и иммунокорректорам. По данным Standard Cochrane Collaboration methods нет достоверной разницы в эффективности местных и системных антимикотиков в противорецидивной терапии [6].

Современная фармакологическая наука прикладывает огромные усилия в решении проблемы резистентности к антимикотическим средствам. Одним из главных направлений является поиск новых молекул противогрибковых средств или усовершенствование старых препаратов (модификация). Так, синтез новых препаратов – путь достаточно дорогостоящий и длительный, но вместе с тем – один из более мощных для преодоления резистентности.

Важным событием последних лет в фармакологии и в микологии, явилась разработка антимикотика совершенно нового поколения с инновационной формулой: наличием нескольких механизмов активности в одной молекуле (воздействие сразу на несколько ферментов или структур гриба), механизма воздействия не

на ферменты гриба, а на структурные элементы клетки (имидазолы-полиены), сочетанием фунгицидной и фунгистатической активности [8]. Сертраконазол – первый в мире представитель класса двойных молекул, азоловая часть молекулы нарушает биосинтез эргостерола через ферменты, а бензотиафеновая часть, имея высокую липофильность и сходство с триптофаном, легко встраивается в мембрану гриба, вызывая образование воронок, каналов, пор. Это приводит к массивной утечке цитоплазмы и гибели гриба [9, 10]. Препарат разработан специально для борьбы с резистентными к классическим азолам штаммами. Сравнительный спектр активности препаратов представлен в таблице 2.

Это оригинальный препарат представлен на фармацевтическом рынке Республики Казахстан в виде удобных лекарственных форм – крем и суппозитории вагинальные. Благодаря уникальным биоадгезивным свойствам, действующая концентрация сохраняется в вагинальном секрете 7 дней (продлонгация эффекта). Проведены мультицентровые сравнительные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования сертраконазола (залаина), в ходе которых доказаны заявленные свойства и преимущества препарата.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Долго-Сабурова Ю.В. Проблемы медицинской микологии. – 2003. – Т.5. – №2. – С. 51; 2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Информационно-методическое письмо, Москва, 2006; 3. Яковлев С.В. Стратегия применения антибиотиков в стационаре. Клин. антибиотикотерапия, 2001; (5-6); 3-10; 4. Радзинский В.Е., Ординец И.М. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с кандидозным вульвовагинитом. Гинекология. - Т.08/№4/2009; 5. Опыт применения препарата Залаин при некоторых микотических заболеваниях кожи. Вестник дерматологии и венерологии. – №5. – 2005; 6. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. и др. Новый противогрибковый препарат «Залаин» при лечении острого вульвовагинального кандидоза. Consilium medicum. - Т.08/№ 9/2006; 7. Eric R.Dubberke, MD, Victoria J. Flaser, MD. Чередование и другие стратегии замедления и реверсирования антибиотикорезистентности. 2010; 8. Jacoby G, Medeiros A.A. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 35; 1697-1704; 9. Edin BR, Tokars JI et al. EnglJMed 2009; 326; 1514-2120; 10. Microb Drug Resist. 2010 Summer; 6(2) 155-61. Gross EW, et al. USA.

ТҰЖЫРЫМ

АНТИМИКОТИКТЕРГЕ ТҰРАҚТЫЛЫҚ МӘСЕЛЕСІН ШЕШУ

А.Б. Абдыкулова

Алматы мемлекеттік дәрігерлерді жетілдіру институты

Бұл ерекше препараттар ыңғайлы дәрілік формада Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығына ұсынылды – крем және қынап ішілік суппозитория. Сирек кездесетін адгезиялы қасиеттер арқасында 7 күндей

қынап ішінде әсері (тиімділік әсерін ұзарту) сақталады. Мультиорталықтандырылған салыстырмалы екі еселік тылсым Плацебоны бақылайтын (залаина) сертаконазола зерттеулері жүргізілді, соның нәтижесінде препараттың айтылған қасиеттері және артықшылығы дәлелденді.

SUMMARY
WORTHY ANTIBIOTIC RESISTENCE SOLUTION
A.B. Abdikulova

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

И.Д. КАКУЛИДИ

Городская поликлиника, г. Талдықорған

Какая гастропротективная стратегия лучше при длительном применении нестероидных противовоспалительных средств?

Осложнения со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ежегодно развиваются у 1–2% пациентов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), что в 3–5 раз чаще, чем у лиц, не использующих препараты данной группы регулярно. Канадские ученые провели большое популяционное исследование «случай – контроль» для выявления относительной эффективности различных гастропротективных стратегий при систематическом применении НПВС. Исследователи изучили Банк Данных Изучения Здоровья Популяции провинции Манитоба с 1995 по 2006 гг. с целью выявления взрослых лиц старше 18 лет, регулярно использовавших НПВС и госпитализировавшихся по поводу таких осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, как кровотечение, перфорация или обострения язвенной болезни. Эти пациенты составили группу «случаи». Каждому «случаю» были подобраны соответствующие по полу и возрасту «контроли», также получавшие длительную терапию НПВС, но без зарегистрированных желудочно-кишечных осложнений, потребовавших госпитализаций. Из базы данных извлекалась информация об использовании типов НПВС и сопутствующей гастропротективной терапии, на основании которой выделялись группы пациентов, принимавших: 1) только неселективные (нс) НПВС; 2) нсНПВС + ингибиторы протонной помпы (ИПП); 3) нсНПВС + низкая доза мизопростола (<600 мг в сутки); 4) нсНПВС + высокая доза мизопростола (≥600 мг в сутки); 5) только ингибиторы циклооксигеназы-2 (иЦОГ-2); 6) иЦОГ-2 + ИПП; 7) нсНПВС + ИПП + любая доза мизопростола. Отобрано 1382 «случая», которым соответствовали 33 957 «контролей». «Случаи» несколько чаще (но достоверно) использовали ИПП, иЦОГ-2, мизопростол, блокаторы H₂-рецепторов гистамина и препараты, увеличивающие риск осложнений со стороны ЖКТ (варфарин, системные глюкокортикоиды и клопидогрел). «Случаи» также чаще имели серьезные сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, с возможным приемом аспирина. В порядке снижения гастропротективной эффективности стратегии расположились в следующем порядке: 1) иЦОГ-2 + ИПП (относительный риск [ОР] – 0,36; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,28–0,47); 2) монотерапия иЦОГ-2 (ОР – 0,51; 0,43–0,60); 3) нсНПВС + ИПП + любая доза мизопростола (ОР – 0,58; 0,34–0,98); 4) нсНПВС + ИПП (ОР – 0,67; 0,48–0,95); 5) нсНПВС + низкая доза

Almaty State Doctor Development Institute
This original product is introduced to the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan in the convenient pharmaceutical form – cream and vaginal suppositories. Owing to the unique bioadhesive properties, the vaginal secretion concentration remains valid within 7 days (effect prolongation). Multicentral comparative, double-blind, placebo-controlled studies of sertaconazol (zalain) have been conducted to prove the stated properties and benefits of the drug.

мизопростола (ОР – 0,74; 0,61–0,89). Использование нсНПВС с высокой дозой мизопростола сопровождалось редукцией риска желудочно-кишечных осложнений на 78%, не достигшей статистической достоверности, возможно из-за редкого использования такой комбинации. Применение целекоксиба было связано с более низким уровнем осложнений, чем при терапии рофекоксибом (ОР – 0,39 против ОР – 0,71; $p < 0,001$). Большая доза ИПП при приеме нсНПВС сопровождалась трендом к большей гастропротективной эффективности, чем менее интенсивная терапия ИПП (ОР – 0,37 против ОР – 0,73; $p = 0,29$). При сравнении различных гастропротективных терапевтических режимов между собой иЦОГ-2 + ИПП оказались эффективнее всех других стратегий как в отношении профилактики всех осложнений со стороны верхнего отдела ЖКТ, так и в отношении обострения язвенной болезни. Эффективность монотерапии иЦОГ-2 была выше нсНПВС + низкая доза мизопростола ($p = 0,006$), но не достигла достоверности против нсНПВС + ИПП ($p = 0,11$). Однако монотерапия целекоксибом сопровождалась меньшим риском осложнений, чем применение нсНПВС + ИПП ($p = 0,002$).

Выводы

Таким образом, все исследованные гастропротективные стратегии снижают риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при регулярном применении НПВС. Наиболее эффективной из них является комбинация иЦОГ + ИПП. Применение целекоксиба может быть лучше, чем нсНПВС в сочетании с ИПП. Возможно, полагают исследователи, терапия нсНПВС + ИПП + мизопростол будет оптимальной для пациентов очень высокого риска желудочно-кишечных осложнений, которым иЦОГ-2 противопоказаны из-за сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Метге С.И. Стратегия длительного применения нестероидных противовоспалительных средств; 2. Сайт – [Medline абстракт](#).

ТҰЖЫРЫМ

БҚҚҚ ҰЗАҚ УАҚЫТ БОЙЫ ҚОЛДАНУ

И.Д. Какулиди

Қалалық емхана, Талдықорған қ.

Барлық зерттелген гастропротективтік стратегиялар БҚҚҚ үнемі қолданған кезде АІЖ жоғарғы бөліктерінде асқынуды болдырмайды. Соның ішінде ең тиімділері иЦОГ + ЖХҚП комбинациясы болып табылады. Целекоксибті қолдану нс БҚҚҚ ЖХҚП қосылғанға қарағанда жақсы. Зерттеушілер нс БҚҚҚ+ЖХҚП + ми-