

Антибиотикорезистентность и пути ее преодоления

А.К. Дуда

доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Шаги мирового сообщества



- 21 сентября 2016 года на Генеральной ассамблее ООН в Нью-Йорке (США) был рассмотрен вопрос глобальной антибиотикорезистентности
- Главы государств взяли обязательства скоординировать свои действия, направленные на преодоление устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам

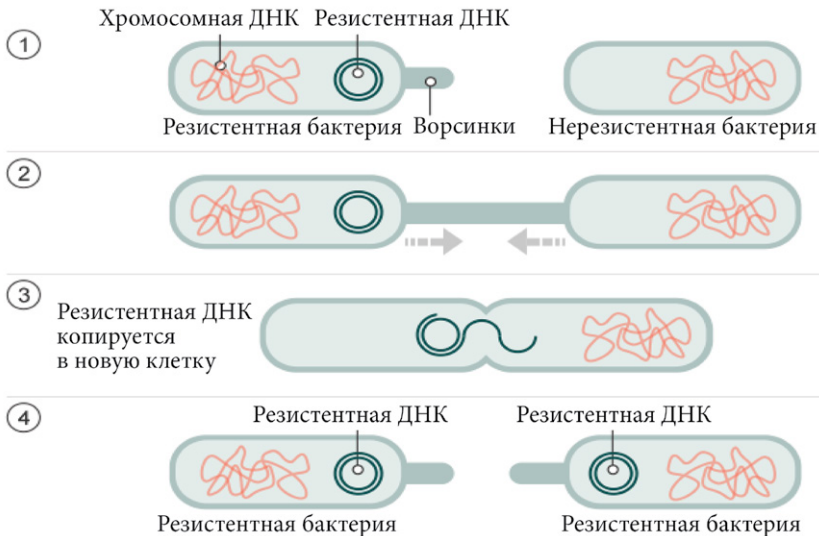
Причины

1. Причиной развития резистентности служит **бесконтрольное и чрезмерное использование антибиотиков в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве, животноводстве**
2. По оценке Экспертной комиссии по борьбе с антибиотикорезистентностью (США) – в мире ежегодно используется **73 млрд разовых доз или 300 тыс. тонн антибиотиков**

УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ КАК ОНА РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ



Как распространяется резистентность к антибиотикам



«...в странах Европейского союза от инфекций, вызванных устойчивыми бактериями, ежегодно погибают более 25 тыс. человек, а финансовые затраты на лечение таких инфекций превышают 1,5 млрд евро»

«...участковый терапевт оказывается ключевой фигурой в отношении сдерживания распространения резистентности. Именно от него зависит, насколько разумной окажется политика применения антибиотиков в масштабах всей страны»

Кампания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)



ВОЗ проводит кампанию «Антибиотики: применяйте осторожно»

14–20.11.2016 – неделя правильного применения антибиотиков.

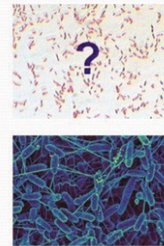
Акция ВОЗ направлена на повышение информированности о данной проблеме и пропаганду рационального использования

Антибиотикорезистентность



Причины возникновения

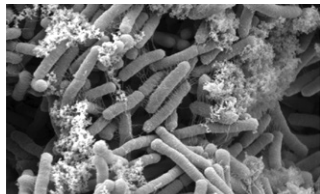
- Неумелое использование антибактериальных препаратов (несоблюдение курса лечения, доз)
- Назначение эмпирической антибактериальной терапии без адекватного выявления возбудителя
- Трудности своевременной и точной идентификации патогенный микроорганизмов



Постановили



- Разработка Порядка сбора информации о применении в Украине зарегистрированных антибактериальных средств
- Усиление контроля применения и отпуска антибиотиков из торговой сети
- Разработка Национальной стратегии и плана действий по борьбе с антибиотикорезистентностью



Биопленка - это хорошо организованное, взаимодействующее сообщество микроорганизмов. Классическим примером биопленки может служить тонкое

наслоение на скалах, находящихся посреди течения. В природе биопленки распространены повсеместно. Они формируются в условиях текучести.

Иногда биопленки могут быть полезными, например, их применяют для обеззараживания отработанных и сточных вод.

Что известно о биопленках

- Феномен социального поведения бактерий «чувство кворума» был впервые обнаружен около 25 лет назад
- **99%** бактерий существуют в природных экосистемах в виде не свободно плавающих клеток, а специфически организованных, прикрепленных к субстрату биопленок
- Сами бактерии составляют **5–35% массы** биопленки, остальная часть – межклеточный матрикс
- Матрикс чаще всего состоит из экзополисахарида (для *P. aeruginosa* – алгинат)

Функции биопленки

- связывает клетки, органические и неорганические субстраты
- повышает адгезию бактерий к эпителию и любым поверхностям (живого и неживого происхождения)
- снижает эффективность антибактериальной терапии
- помогает выживать бактериям в меняющейся внешней среде

Микроорганизмы, часто образующие биопленки

Микроорганизм	Медицинское оборудование
<i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Искусственный бедренный протез • Центральный венозный катетер • Внутримочеточниковые устройства • Протезированный клапан сердца
<i>Staphylococci coagulase-neg.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Искусственный бедренный протез • Искусственный голосовой протез • Центральный венозный катетер • Внутримочеточниковые устройства • Протезированный клапан сердца • Мочевой катетер
<i>Enterococcus spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Искусственный бедренный протез • Центральный венозный катетер • Внутримочеточниковые устройства • Протезированный клапан сердца • Мочевой катетер
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Центральный венозный катетер • Мочевой катетер
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Искусственный бедренный протез • Центральный венозный катетер • Мочевой катетер

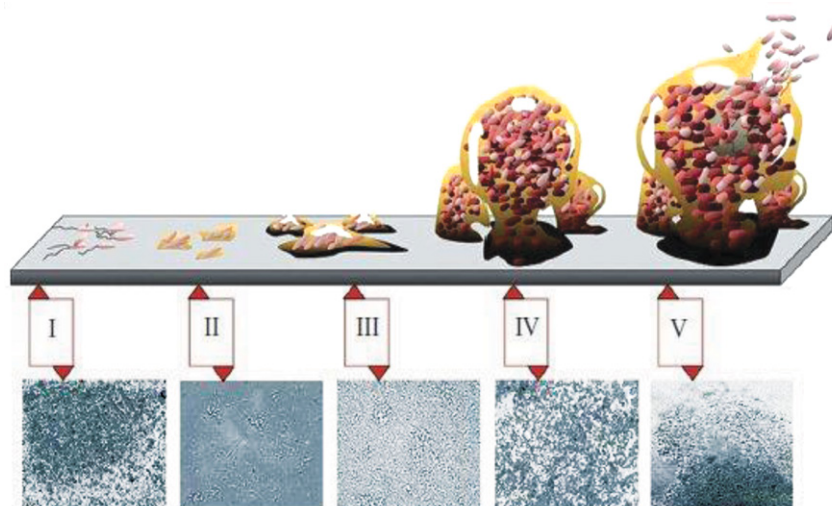


Рис. 1. Стадии развития бактериальных пленок: I. Первоначальное закрепление на поверхности ткани. II. Фиксация. III. Созревание. IV. Образование взрослой биопленки в белково-полисахаридном каркасе. V. Выброс бактерий-спор и образование новых колоний биопленок. Внизу показаны фотографии биопленок (на примере *P. aeruginosa*).

Концепция деэскалационной терапии

На основании этих данных была разработана концепция деэскалационной терапии.

Суть ее заключается в том, что в качестве стартовой эмпирической терапии, которую начинают сразу после установления диагноза, используют комбинацию антимикробных средств, действующих на всех возможных возбудителей инфекции.

Доводом в пользу комбинированной терапии служат:

- более широкий спектр активности;
- преодоление устойчивости, вероятность которой выше при применении одного препарата;
- наличие теоретических данных о синергизме определенных средств

Левофлоксацин

- Установлена *in vitro* и подтверждена в клинических исследованиях эффективность в отношении

Грамположительных аэробов

- *Enterococcus faecalis*;
- *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные штаммы);
- *Staphylococcus epidermidis* (метициллиночувствительные штаммы);
- *Staphylococcus saprophyticus*;
- *Streptococcus pneumoniae*, в том числе мультирезистентные штаммы — MDRSP;
- *Streptococcus pyogenes*

Грамотрицательных аэробов

- *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*;
- *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*;
- *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*;
- *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*

Других микроорганизмов

- *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Антибактериальная терапия больных внебольничной пневмонией (ВП) в условиях стационара

Группа больных	Возможный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
III группа (госпитализированные в терапевтическое отделение со средней тяжестью течения ВП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипичные возбудители, грамотрицательные энтеробактерии	Парентеральное применение (в/м, в/в): аминопенициллин, преимущественно защищенный + макролид (<i>per os</i>) или цефалоспорин III поколения + макролид (<i>per os</i>)	Внутривенное применение: фторхинолон III–IV поколений (левофлоксацин) или карбапенем ± макролид
IV группа (госпитализированные в ОИТ с тяжелым течением ВП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамотрицательные энтеробактерии, <i>Pseudomonas spp.</i> , полимикробные ассоциации	Внутривенное применение: защищенный аминопенициллин + макролид или цефалоспорин III поколения + макролид	Внутривенное применение: фторхинолон III–IV поколений (левофлоксацин) + β-лактам
		При подозрении на <i>P. aeruginosa</i> внутривенное применение: цефалоспорин III–IV поколений, активный в отношении синегнойной палочки + аминогликозид + ципрофлоксацин (левофлоксацин)	Внутривенное применение: цефалоспорин III–IV поколений, активный в отношении синегнойной палочки + аминогликозид + макролид

Ю.И. Фещенко и соавт., 2013

Преимущества фторхинолонов

- **Быстрое бактерицидное действие** в отношении большинства чувствительных к ним микроорганизмов. Бактериостатические антибиотики (макролиды, тетрациклины и др.) пригодны для лечения легких и среднетяжелых инфекций, а бактерицидные – для лечения заболеваний любой степени тяжести, включая самые тяжелые.
- Фторхинолоны проявляют высокую активность в отношении **внутриклеточных возбудителей**. Атипичные микроорганизмы играют значительную роль в этиологии многих распространенных инфекций, в частности ВП.

Березняков И.Г. Левофлоксацин: новые возможности терапевтического использования, Харьковская медицинская академия последипломного образования
Blondeau J.M. Why agents may fail — and how to improve results in RTI // Consultant 2000; 40 (13 Suppl. Respiratory tract infections: is «first-line» therapy now second best?); 55-512.

Стандартом антибиотикотерапии Гр(-) госпитальной инфекции являются аминогликозиды (монотерапия или комбинация). Из них наиболее активным по отношению к *P. aeruginosa* является Тобрамицин*.

**Tre-Hardy M., Vanderbilt F., Traore H., et al. In vitro activity of antibiotic combinations against P. aeruginosa biofilm and planktonic cultures. Int J Antimicrob Agents 2008; 31:329-36.*
Babic F., Venturi V., Maravic-Vlahovicek G. Tobramycin at subinhibitory concentration inhibits the Rhl\|R quorum sensing system in P. aeruginosa environmental isolate. BMC Infect Dis 2010; 2:148.

Актуальность

Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказом МОЗ України
від 19 березня 2007 р. №128

У хворих на «ранню» ГП з факторами ризику наявності полірезистентних штамів збудників та «пізню» ГП найбільш ймовірними збудниками захворювання можуть бути грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (продуценти ESBL) *Acinetobacter spp.* *L. pneumophila*) або грампозитивні коки резистентні до метициліну - *S. aureus* (MRSA). Для лікування цих хворих використовують: цефалоспорин з антисиньогнійною активністю (цефепім, цефтазидим) або карбапенем (іміпенем, меропенем), або захищений β-лактам (піперацилін/тазобактам) у поєднанні з фторхінолоном із антисиньогнійною активністю або аміноглікозидом (амікацин, гентаміцин, **тобраміцин**), а також із лінезолідом або ванкомицином (за наявності факторів ризику MRSA чи високої частоти нозокоміальних інфекцій у даному стаціонарі).