

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ
КАК УГРОЗА НАЦИОНАЛЬНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ:
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Р. С. КОЗЛОВ

Ректор

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

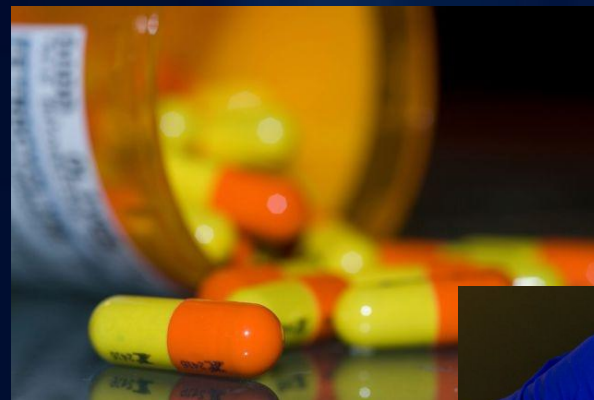
Министерства здравоохранения Российской Федерации

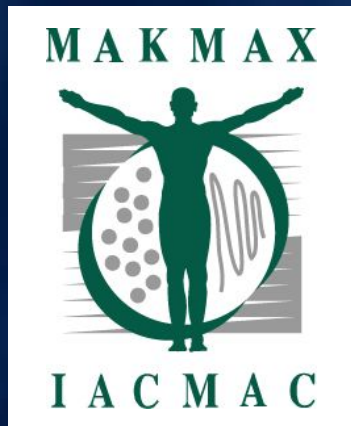
Президент Межрегиональной ассоциации по клинической
микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Н аучно-
И сследовательский
И нститут
А нтимикробной
Х имиотерапии
ФГБОУ ВО СГМУ
Минздрава
России



Ф едеральный
Н аучно-методический
Ц ентр
по
М ониторингу
Р езистентности
к
А нтимикробным
П репаратам





М ежрегиональная
А ссоциация по
К линической
М икробиологии и
А нтимикробной
Х имиотерапии

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ НИИАХ/МАКМАХ/ЦМАР

Города-участники исследований

1993-1995 гг., 2 города

1995-1997 гг., 9 городов

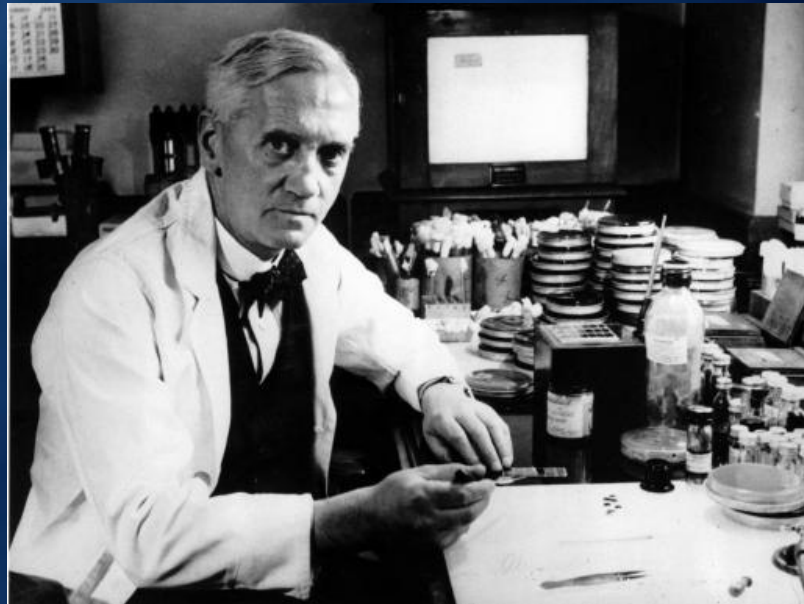
1997-2000 гг., 15 городов

2000-2005 гг., 30 городов

2005-2018 гг., 49 городов



ПЕНИЦИЛЛИН: ВЕЛИЧАЙШЕЕ ОТКРЫТИЕ



- 1928 г. – открытие пенициллина (госпиталь Св. Марии, Лондон)
- 1929 г. – публикация исследований в *British Journal of Experimental Pathology*
- Использование гриба *Penicillium notatum*



ПЕНИЦИЛЛИН: ВЕЛИЧАЙШЕЕ ОТКРЫТИЕ



- 1942 г. – создание советского пенициллина (пенициллина-крустозина)
- Использование гриба *Penicillium crustosum*



ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИБИОТИКОВ



МНОГООБРАЗИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время только в России зарегистрировано
> 200 антимикробных препаратов

Антибактериальные > 20 классов

β-лактамы

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы

Аминогликозиды

Макролиды

Линкозамиды

Кетолиды

Стрептограминны

Тетрациклины

Хлорамфеникол

Гликопептиды

Хинолоны

Рифамицины

Нитроимидазолы

Антифолаты

Циклические пептиды

Нитрофураны

Оксихинолины

Фосфомицин

Фузиданы

Мупироцин

Оксазолидиноны

Эверниномицины

Глицилциклины

Противогрибковые - 8 классов

Полиены

Азолы

Аллиламины и тиокарбаматы

Гризеофульвин

Аналоги нуклеозидов

Эхинокандины

Пневмокандины

Никкомицины

Противовирусные - 8 классов

Противопротозойные - 12 классов

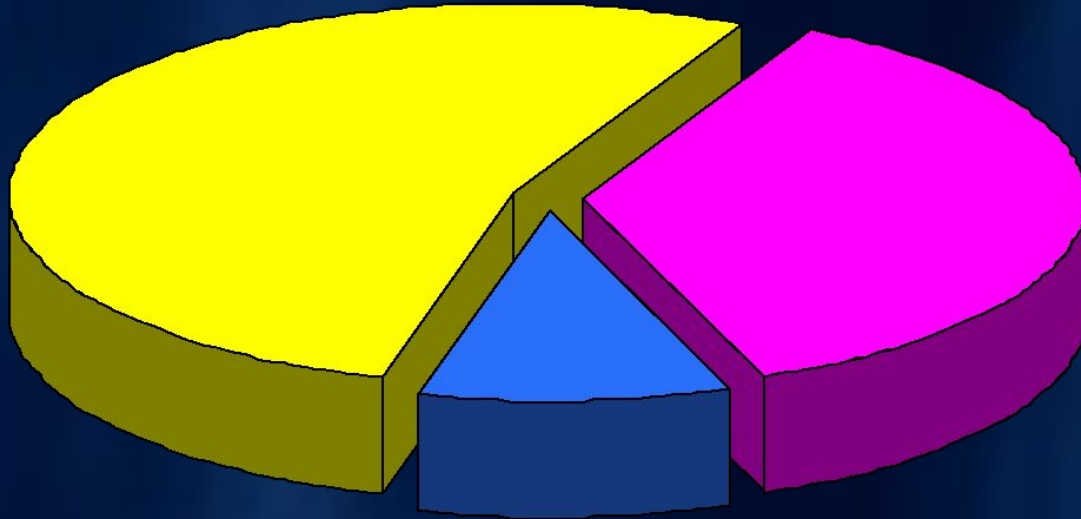
Проблема № 1

Недостаток знаний

Учить не только врачей,
но и ФАРМАЦЕВТОВ

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВАРИАНТЫ САМОЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

не АБ-препараты – 53,2%



АБ-препараты
+ не АБ-препараты – 36,9%

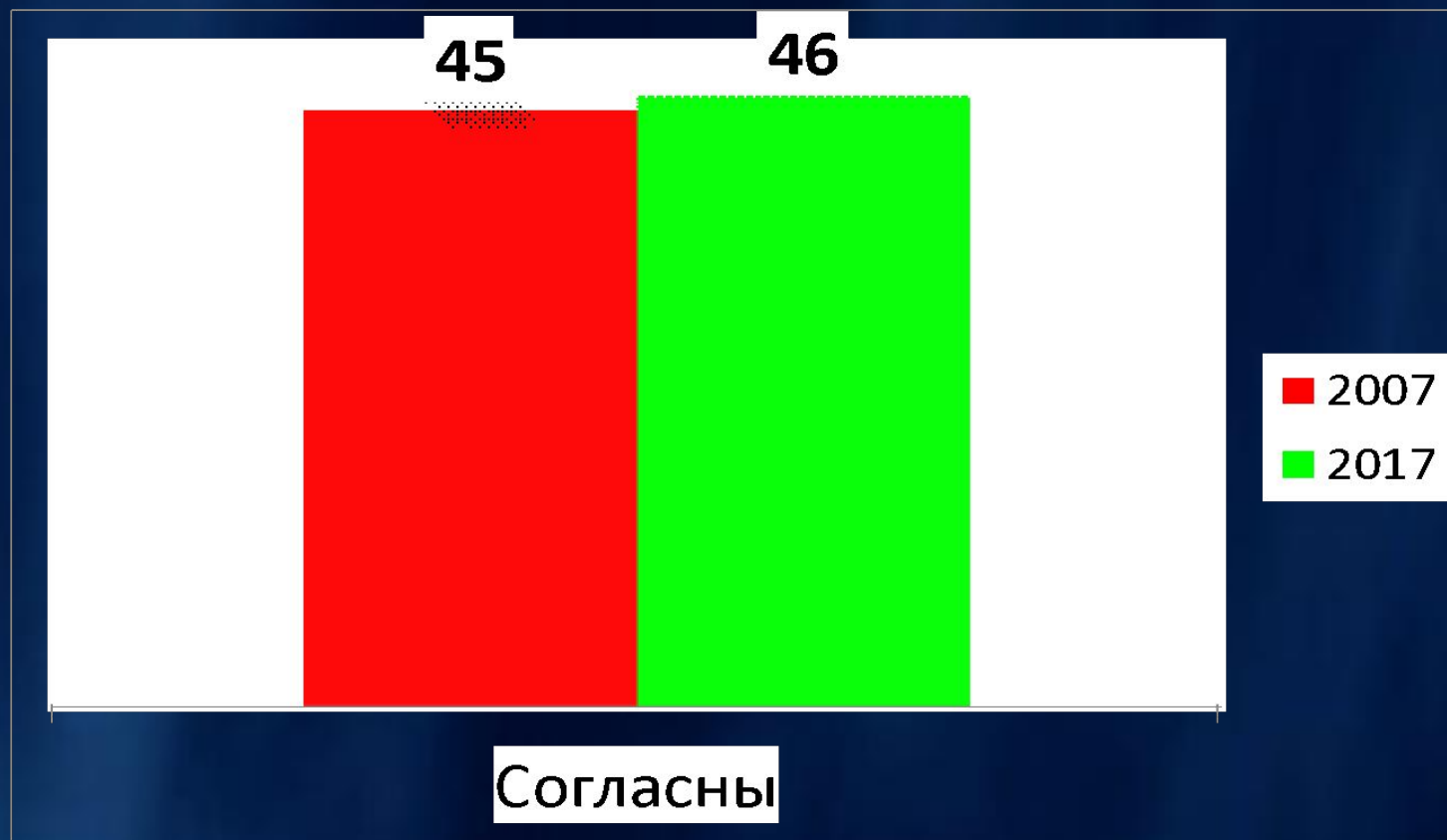
АБ-препараты – 9,9%

**Учить не только врачей и
фармацевтов, но и
НАСЕЛЕНИЕ**

ЗНАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ОБ АНТИБИОТИКАХ: ОПРОС ВЦИОМ

1500 человек из 138 населенных пунктов 46 областей, краев и республик России

Вопрос: убивают ли антибиотики вирусы?



НОВЫЙ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ О РАЦИОНАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБИОТИКОВ

для фармацевтов, врачей и пациентов

www.ANTIBIOTIC-SAVE.ru



Учить не только врачей,
фармацевтов, население,
но и СРЕДСТВА МАССОВОЙ
ИНФОРМАЦИИ

The Daily Telegraph

www.telegraph.co.uk **

BRITAIN'S BEST-SELLING QUALITY DAILY

Wednesday, July 23, 2008 No 47,630 80p

Do not prescribe antibiotics for colds, GPs told

Move to halt spread of superbugs

By Rebecca Smith
Medical Editor

PATIENTS are to be refused antibiotics for coughs, colds and ear infections, under strict new guidelines for family doctors announced today.

GPs wrote 38 million prescriptions for the drugs last year at a cost to the NHS of £175 million.

In many cases patients were given antibiotics for common respiratory infections such as sore throats. But the drugs are often not necessary, do not work against many of the infections and contribute to the spread of lethal hospital superbugs such as MRSA, specialists argue.

GPs claim that they often feel under pressure from patients who are angered if they are refused treatment.

Now the NHS drugs rationing body, the National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice), is telling doctors not to prescribe antibiotics to patients suffering from minor illnesses such as an ear infection, sore throat, tonsillitis, a cold, sinus infection, cough or bronchitis. Instead, doctors will advise staying at home and resting while taking painkillers.

This follows the launch this year by Alan Johnson, the Health Secretary, of a major advertising campaign telling patients that the drugs would not help with a cough or cold.

Sir Liam Donaldson, the Chief Medical Officer, said inappropriate use of antibiotics fuelled superbug infections as it encouraged infections to become resistant to the drugs.

Treatment with antibiotics also leaves people vulnerable to gut infections such as *Clostridium difficile*, which can be fatal, particularly in the elderly.

Prescriptions to treat respiratory illnesses account for almost two thirds of all antibiotic prescribing in GP surgeries.

The new guidance – which may dismay those who have grown to expect treatment for routine illnesses – says patients should be reassured that antibiotics are not needed immediately because they will “make little difference to symptoms and may have side-effects”.

They should be told to return to the doctor if they become worse or their problem does not clear up on its own. Alternatively doctors could

issue a prescription for the patient to use at a later date if the symptoms deteriorate or continue for more than a week.

Experts believe “delayed prescribing” works and doctors say few of the prescriptions are used, showing that patients do follow the instructions.

The guidance was welcomed by Prof Steve Field, the chairman of the Royal College of GPs, which has been campaigning on the issue.

He said: “It costs a fortune. I have always said there is no shortage of money in the NHS – we just need to spend it on things that are useful. It can be very difficult being a GP having a consultation with a patient who

INSIDE

Rapid treatment to save lives of stroke victims p2
Still too much salt in diet p11

ONLINE

Are we over-reliant on medication?

telegraph.co.uk/yourview

expects antibiotics. It has become ingrained in them but because the infection gets better anyway, people think it was the antibiotics.”

The guidance says doctors should give antibiotics to children under two with an infection in both ears, children who have discharge from the ears and patients who have tonsillitis combined with other problems.

Antibiotics or further testing should be offered immediately to elderly patients or those with symptoms that suggest a serious illness or complications such as pneumonia, or if they are at high risk of complications.

Dr Gillian Leng, who was in charge of developing the guidelines and is deputy chief executive of Nice, said: “This is the first practical guideline which will help all health-care professionals to assess adults and children with respiratory tract infections to decide whether their condition will improve by taking antibiotics.”

Anne Joshua, of NHS Direct, who also helped draw up the guidance, said: “This short clinical guideline brings together everything we know on targeting antibiotics to those who really need them.”

Проблема № 2:

Эпидемиология

Чтобы делу была польза

Внутрибольничным инфекциям не место в стационарах

«В N-ской области заболеваемость внутрибольничными инфекциями в течение последних пяти лет остаётся ниже общероссийских показателей и имеет тенденцию к снижению с 0,71 на тысячу пациентов в 2004 г. до 0,57 в 2008 г. (в 1,25 раза).»

«В городах ..., в ... районах в 2008 г. вообще не зарегистрировано ни одного случая внутрибольничной инфекции.»

Проблема № 3:

Эволюция

**ПРОДОЛЖАЕТСЯ ЭВОЛЮЦИЯ
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ**

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИДП

Частота (%)

S. pneumoniae *H. influenzae* *M. catarrhalis*

Острый риносинусит¹ 20-43 22-35 2-10

Острый средний отит² 31 56 11

Инфекционное
обострение ХОБЛ³ 15-25 30-59 3-22

Внебольничная
пневмония³ 8-46 2-11 2

¹ Ryan D. Prim Care Respir J 2008;17:148-55

² Block S.L., et al. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 829-33

³ Guthrie R. Chest 2001;120:2021-34

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА/ФАРИНГИТА

Частота, %

Дети

Взрослые

Бактерии	30-40	5-10
Стрептококки группы А	28-40	5-9
Стрептококки группы С и G	0-3	0-18
<i>N. gonorrhoeae</i>	0-0,01	0-0,01
<i>A. haemolyticum</i>	0-0,05	0-10
<i>M. pneumoniae</i>	0-3	0-10
<i>S. pneumoniae</i>	0-3	0-9
Вирусы	15-40	30-60
Неизвестно	20-55	30-65

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИДП

«ТИПИЧНЫЕ^{1,2}»

- ▣ *Streptococcus pneumoniae*
- ▣ *Haemophilus influenzae*
- ▣ *Streptococcus pyogenes*

«АТИПИЧНЫЕ³»

- ▣ *Chlamydophila pneumoniae*
- ▣ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▣ *Legionella pneumophila*

¹ Alpuche C et al. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(Suppl 2):S135–8

² Felmingham D et al. Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl2):12–42

³ Cunha BA. Clin Microbiol Infect. 2006;12(S3):12–24

АТИПИЧНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ?

- Отдельные сообщения о резистентности в лабораторных условиях
- Отсутствие достоверных данных о клинической значимости *in vitro* резистентности для *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* и *M. pneumoniae* к современным макролидам, респираторным фторхинолонам и тетрациклинам
- Что в будущем???

ЧАСТОТА (%) НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ *S. PNEUMONIAE* (2010-2015 ГГ.)

n = 430

■ Умереннорезистентные штаммы

■ Резистентные штаммы



НД – нет критериев CLSI для спирамицина

ЧАСТОТА (%) НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ *S. PYOGENES*

n = 410

■ Умереннорезистентные штаммы

■ Резистентные штаммы



ЧАСТОТА (%) НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ *H. INFLUENZAE*

n = 691

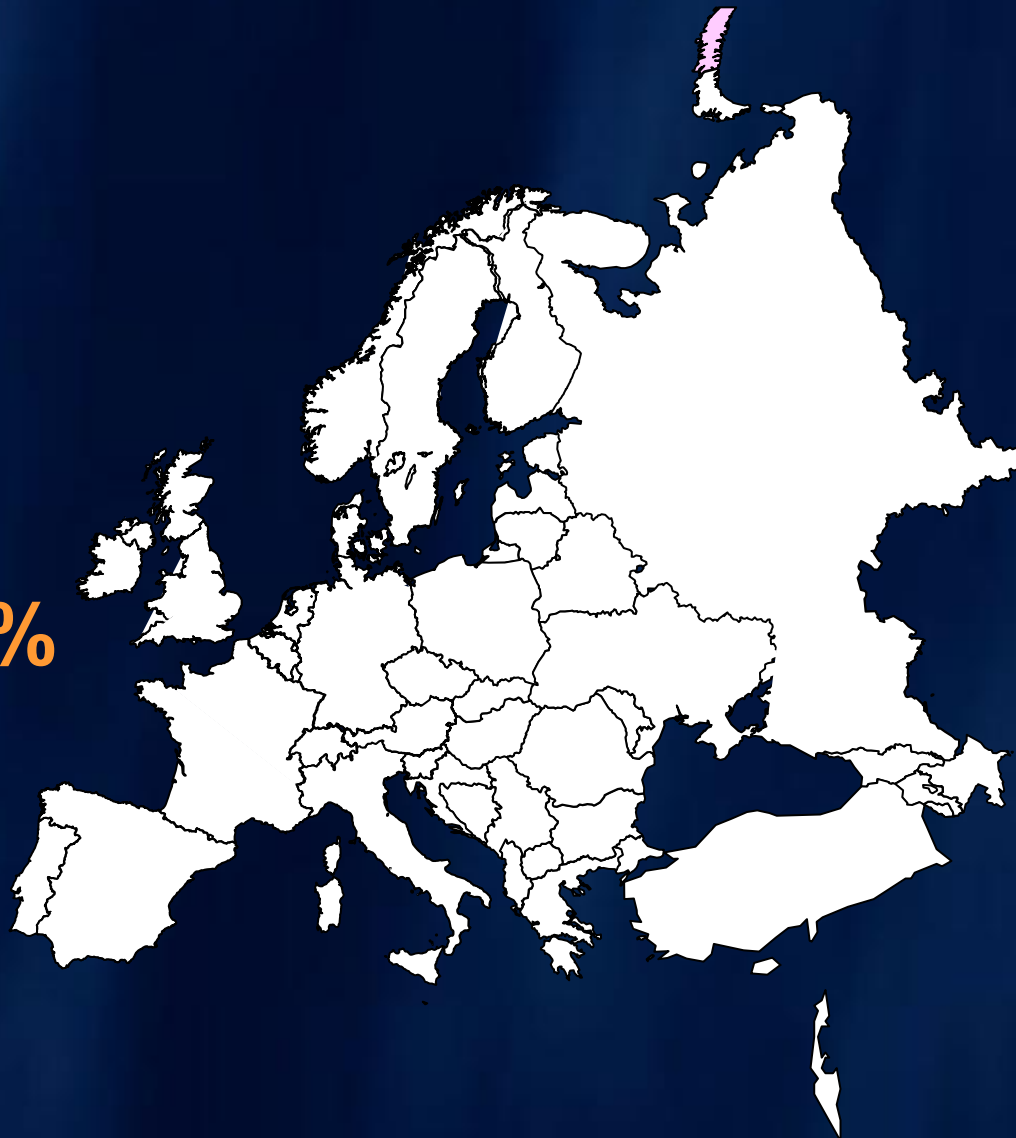
- Умереннорезистентные штаммы
- Резистентные штаммы



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРОДУЦИРУЮЩИХ β -ЛАКТАМАЗЫ *M. CATARRHALIS* В ЕВРОПЕ

Продуцирующие
 β -лактамазы

M. catarrhalis – **95,5%**



ЧАСТОТА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. influenzae* и *M. catarrhalis*

Чехия, Словакия, Венгрия, Польша, Румыния, страны Балтии:

Частота резистентности к:

амоксициллин/клавуланату
азитромицину
цефуроксиму
цефотаксиму
левофлоксацину

} 0 %

Проблема № 4:

Современная диагностика

ЭКСПРЕСС-ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СТРЕПТОКОККОВОГО ТОНЗИЛЛИТА/ФАРИНГИТА



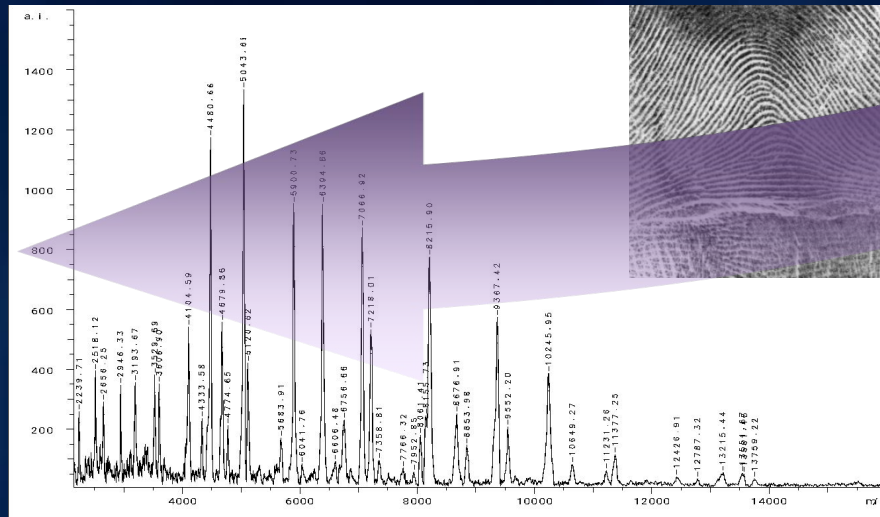
Чувствительность - 97,3%; специфичность - 95,3%

ПРИНЦИП ИДЕНТИФИКАЦИИ С ПОМОЩЬЮ MALDI-TOF MS

Первичный посев,
отдельные колонии МО

Быстрая экстракция
белков в кислой среде

MALDI масс-спектрометр
+ компьютерная БД
(>2800 видов
бактерий и грибов)



Узнаем бактерию по «отпечаткам пальцев»... всего за 5-15 мин.

ДЕТЕКЦИЯ *tesA*-ОПОСРЕДОВАННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У КНС: СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ (n=46)

Метод *	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV ¹ , %	NPV ² , %
GeneXpert [®]	100	100	100	100
BD Phoenix System [™]	65	50	52	63.2
Скрининг на агаре с оксациллином	70	100	100	81.3
Диско-диффузионный метод с оксациллином	75	90	88,2	78,3
Диско-диффузионный метод с цефокситином	70	100	100	81,3

* Референтный метод детекции гена *tesA*: ПЦР

Проблема № 5:

Использование АМТТ
в ветеринарии

СТРУКТУРА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ В США

Ежегодно:

- с «профилактической» целью у животных применяется 11,2 млн. кг антибиотиков +
- с терапевтической целью – еще 900 тыс. кг
- для сравнения только 1,3 млн. кг используется у людей

САЛЬМОНЕЛЛЫ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

- 20% мяса, продаваемого в супермаркетах США, оказалось контаминировано сальмонеллами



- Заболеваемость сальмонеллезом в США – 1,4 млн. в год
- Количество летальных исходов ~ 600 в год

Проблема № 6:

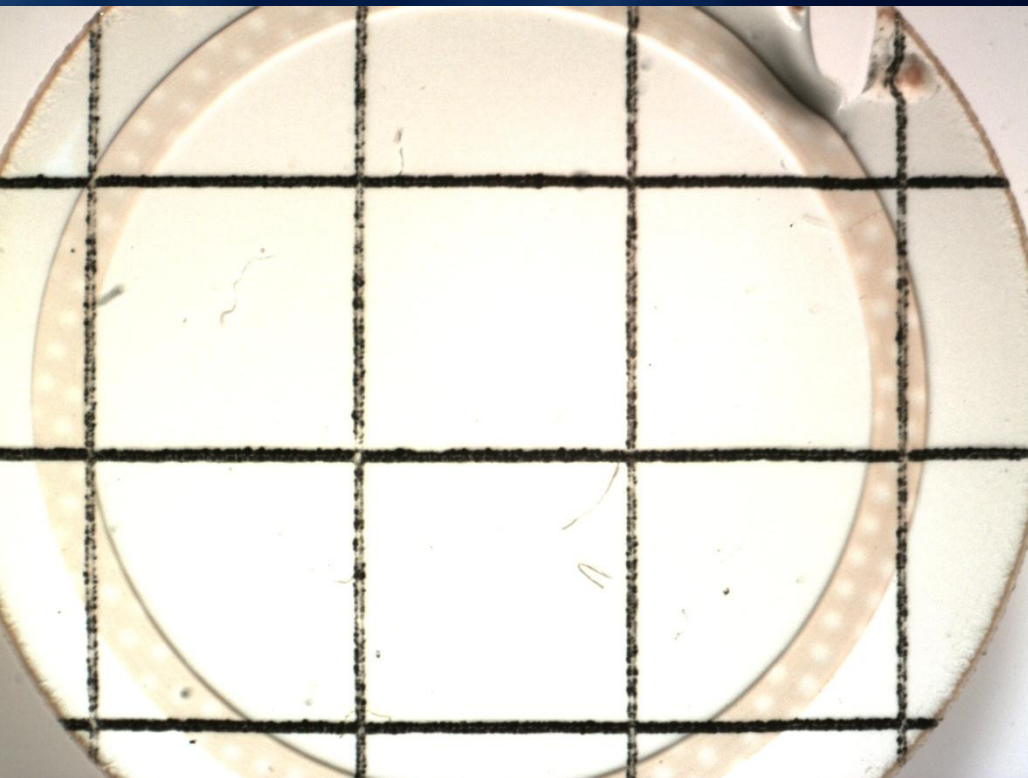
Качество антимикробных препаратов

ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ – КАЧЕСТВУ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

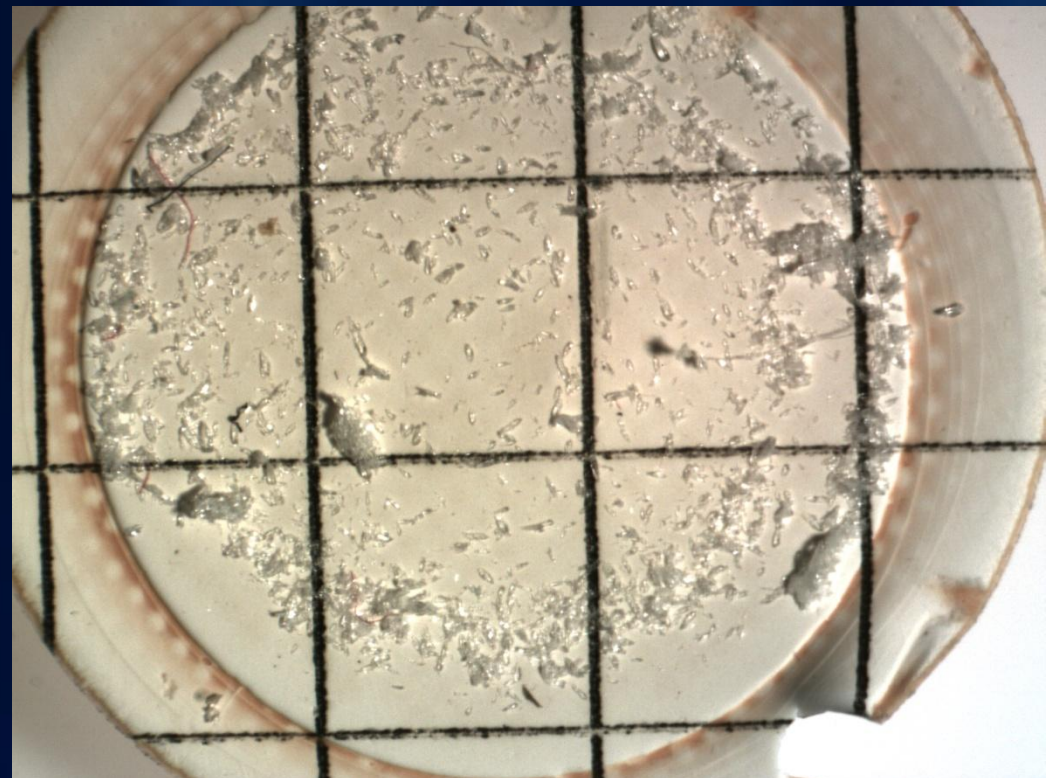
- Карбапенемам (*имипенему, меропенему*)
- Респираторным фторхинолонам
(*левофлоксацину, моксифлоксацину*)
- Современным макролидам (*азитромицину*)
- Ингибитор-защищенным β -лактамам
(*амоксициллину/клавуланату,
цефоперазону/сульбактаму*)

ИССЛЕДОВАНИЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Оригинальный меропенем



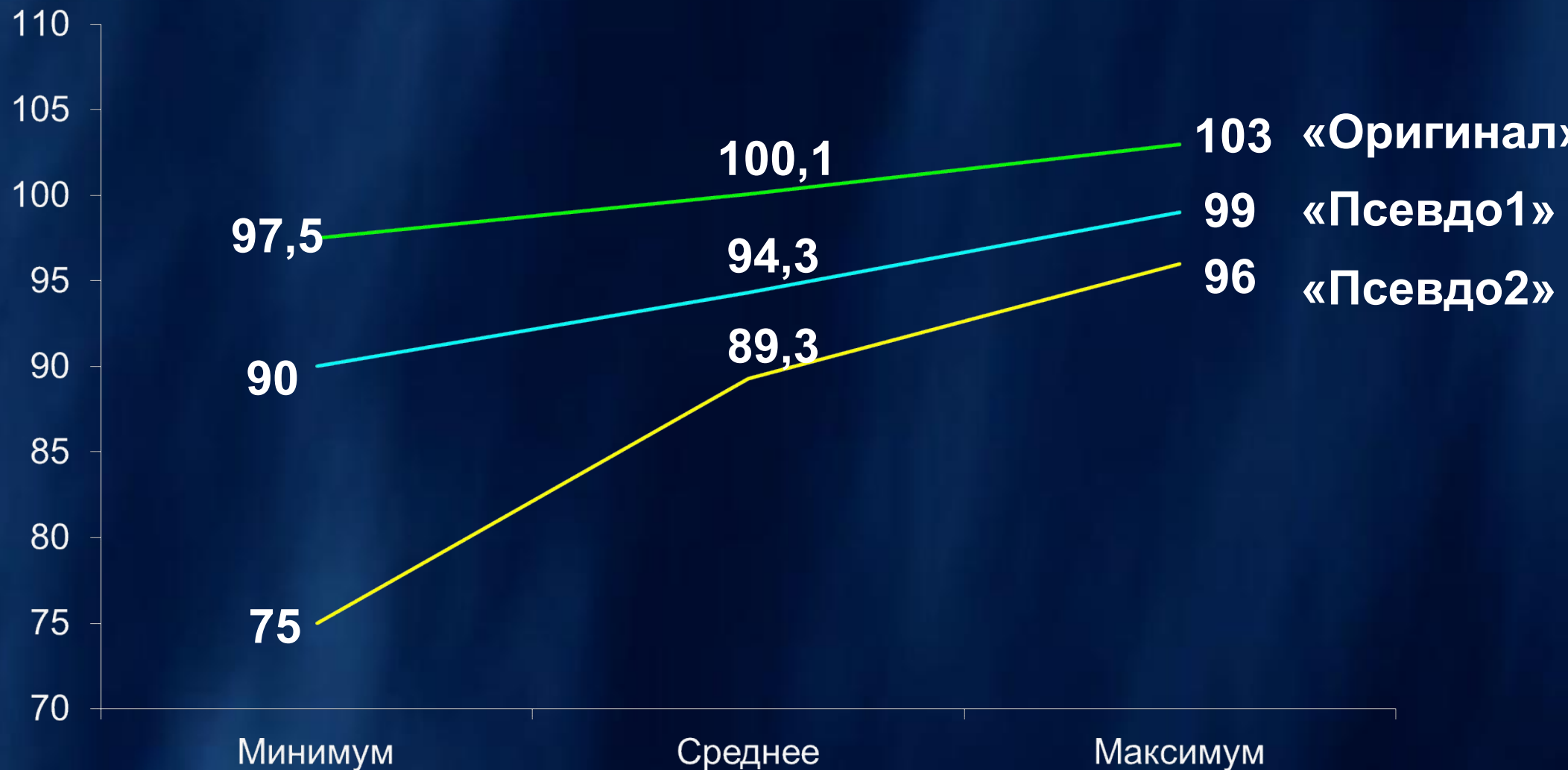
«Генерический» меропенем



ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВНУТРИВЕННЫХ ФОРМ АЗИТРОМИЦИНА

Содержание активного азитромицина

% от должного

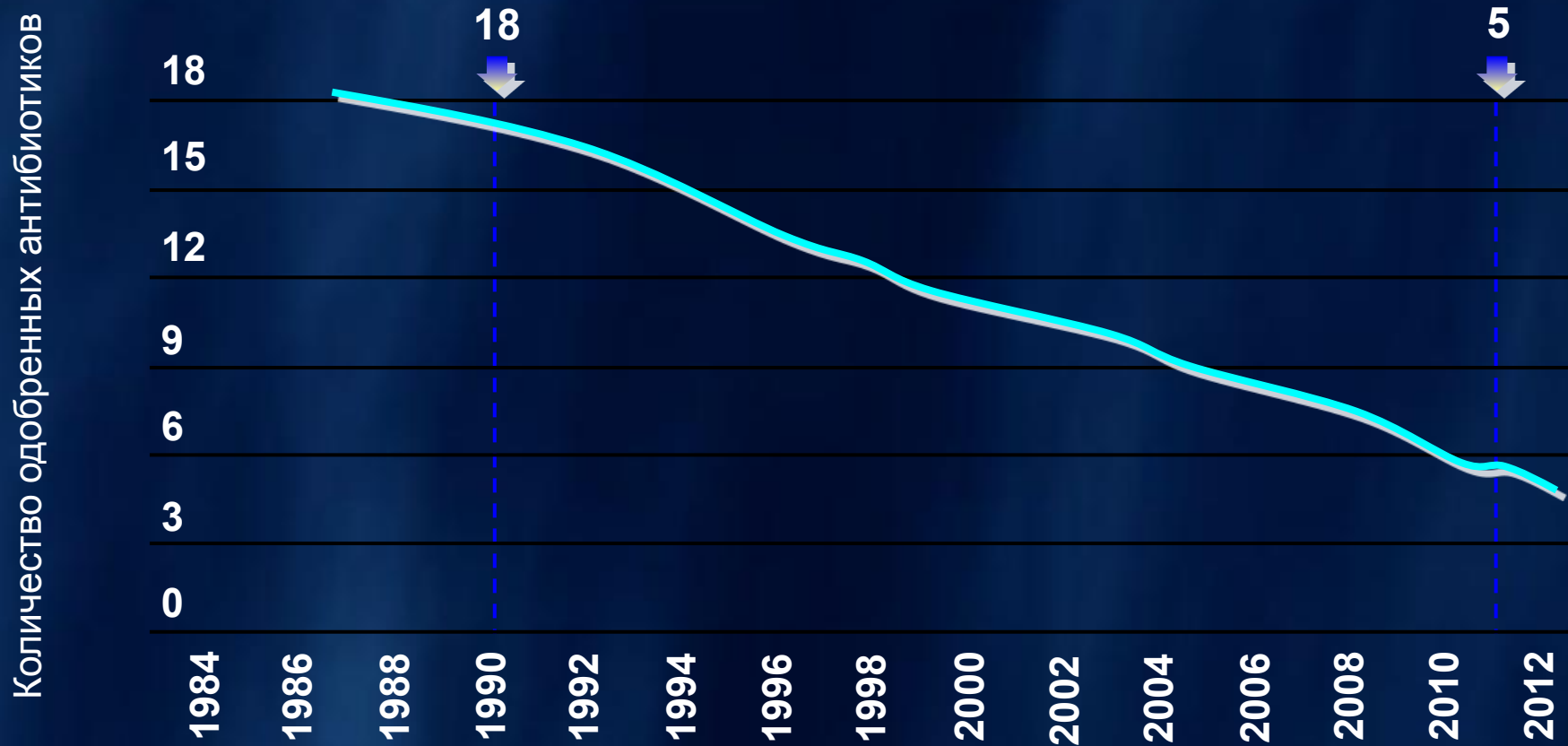


Проблема № 7:

Дефицит инновационных препаратов

ВЫХОД НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ НА РЫНОК СНИЖАЕТСЯ ЕЖЕГОДНО

Единые крупные компании вовлечены в разработку новых препаратов



↓ Количество крупных и средних компаний, участвующих в разработке антибиотиков

Проблема № 8:

Внимание государства

МИРОВЫЕ ПОТЕРИ ИЗ-ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Количество преждевременных смертей населения

>300 млн

=

200 млн



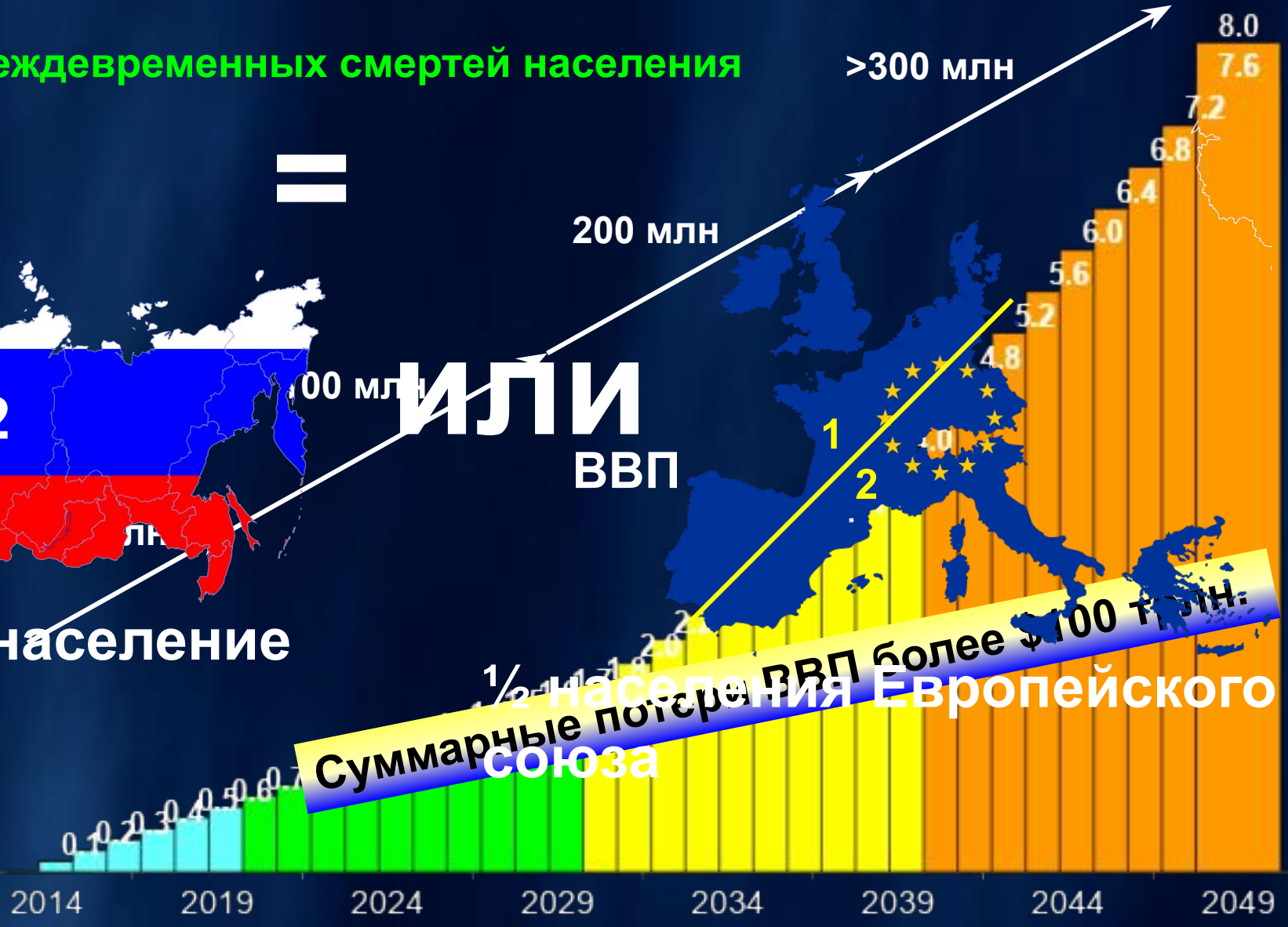
x2

100 млн

ИЛИ
ВВП

2-кратное население
России

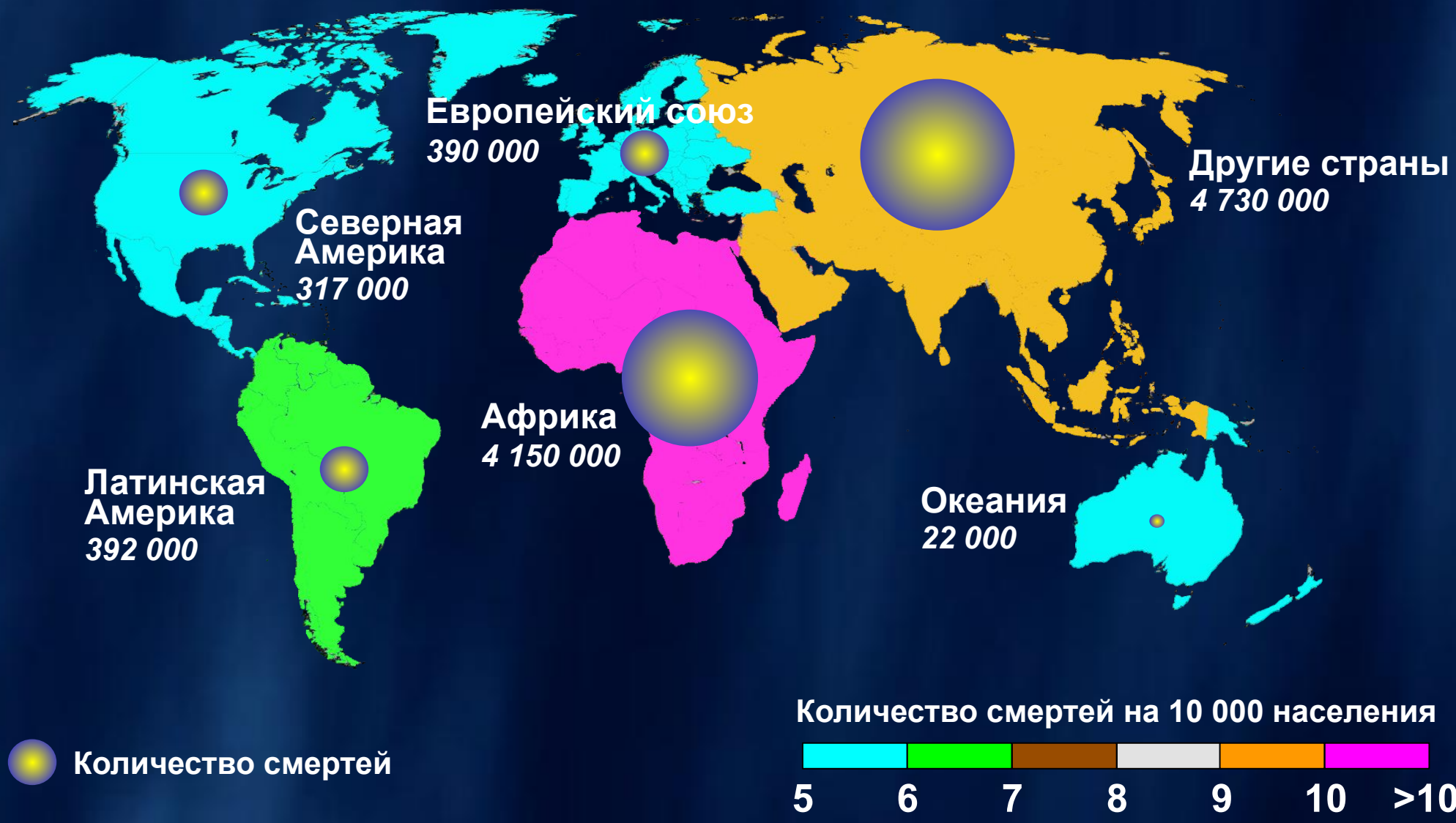
Текущий ВВП
«Условный ноль»



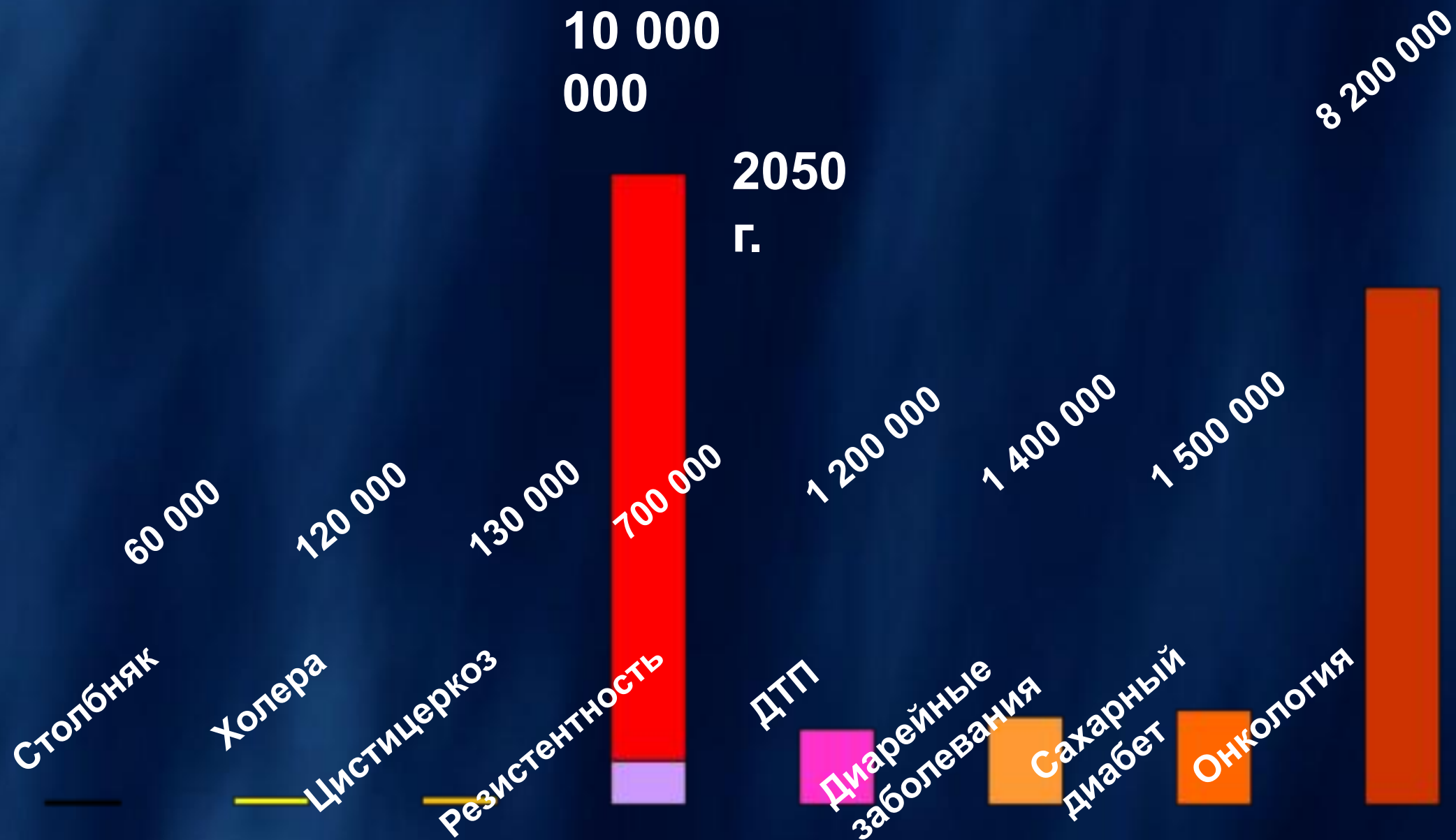
Триллионов \$

1/2 населения ВВП более \$100 трлн:
Суммарные потери Европейского
Союза

ЕЖЕГОДНОЕ КОЛИЧЕСТВО СМЕРТЕЙ, СВЯЗАННОЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, К 2050 г.



ЕЖЕГОДНОЕ КОЛИЧЕСТВО СМЕРТЕЙ



**Национальная политика
применения антимикробных
препаратов, исходящая из
региональных и локальных
особенностей резистентности**

Карта антибиотикорезистентности России

map.antibiotic.ru



- ▣ **> 47 000** изолятов
- ▣ **31** антибиотик
- ▣ **> 40** вариантов инфографики
- ▣ **1,5** года онлайн
- ▣ **> 7000** постоянных пользователей

НАШ АДРЕС В ИНТЕРНЕТЕ



ANTIBIOTIC.ru