HOW TO MAKE ANTIBIOTICS GREAT AGAIN?

«Если мы не сможем никак на это повлиять, то мы сталкиваемся с почти немыслимым сценарием, в котором антибиотики перестают работать, а мы возвращаемся в темные века медицины»

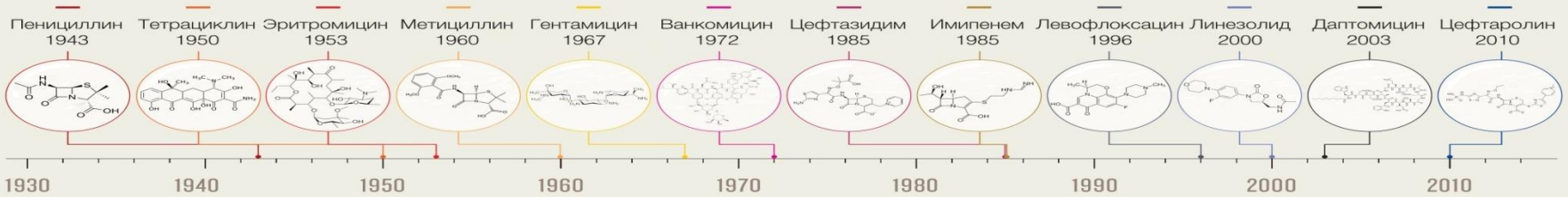
©Дэвид Кэмерон

Инфекционная гонка вооружений

Для того, чтобы одержать победу над патогенными бактериями, нужно побороть их сверхъестественную способность защищаться от нашего ключевого оружия.

Карин Хейде

Официальное разрешение на использование новых классов антибиотиков - поставщик принципиально новых механизмов атаки



Взлеты и падения антибиотиков

Через некоторое время после появления антибиотика на рынке (стрелка вверх) развивается бактериальная резистентность (стрелка вниз), но средство продолжает использоваться. Увеличивающийся набор антибиотиков компенсируется растущей резистентностью.

▲ Представлен ▼ Резистентность

Пенициллин представлен
устойчивость *Staphylococcus*
устойчивость при пневмонии

Эритромицин представлен
устойчивость *Staphylococcus*

Тетрациклин представлен
устойчивость *Sthigella*

Гентамицин представлен
устойчивость *Enterococcus*

Метициллин представлен
устойчивость *Staphylococcus*

Ванкомицин представлен
устойчивость *Enterococcus*

Имипенем представлен
устойчивость *Enterobacteriaceae*

Цефтазидим представлен
устойчивость *Enterobacteriaceae*

Левофлоксацин представлен
устойчивость *Pneumooccus*

Линезолид представлен
устойчивость *Staphylococcus*

Цефтаролин представлен
устойчивость *Staphylococcus*

Пенициллин
Устойчивость рода *Staphylococcus* развилась до того, как пенициллин был допущен до массового использования. Устойчивость при пневмонии развилась через 22 года после выхода на рынок.

Ванкомицин
Он обычно использовался как "последний рубеж" при лечении, что объясняет, почему ушло 16 лет на формирование резистентности к нему.

Ускоряющаяся устойчивость
Некоторые бактерии стали быстро развивать устойчивость к новым антибиотикам, таким как левофлоксацин и линезолид.

450'000
новых случаев мультирезистентного туберкулеза по всему миру в 2012.

1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

1940
Бактериальная резистентность к пенициллину была открыта до выхода препарата на рынок.

1945
Александр Флеминг предупредил о недопущении дурного обращения с антибиотиками.

1959
Открыто и изучено, как бактерии обмениваются генами устойчивости.

1978
Первый случай резистентного туберкулеза зафиксирован в Миссисипи.

1995
Дания начинает запрещать использование антибиотиков на фермах.

2001
ЕС основывает общество по надзору, предотвращению и исследыванию устойчивости к антибиотикам.

2006
ЕС запрещает использование антибиотиков, стимулирующих рост на животных фермах

2013
Министерство сельского хозяйства США публикует план дейсвий при злоупотреблении антибиотиками на фермах

© 2014 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

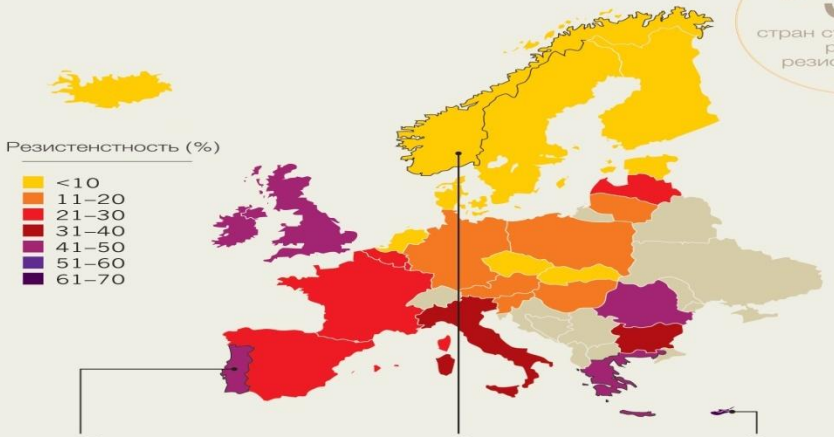
Взлеты и падения в борьбе с MRSA

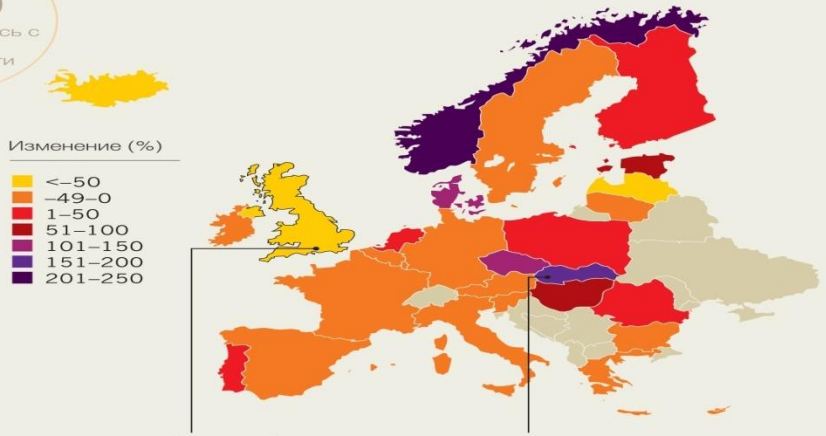
В прошлом десятилетии многие европейские страны столкнулись с метициллин-устойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), однако эта инфекция продолжает распространяться.

Уровень устойчивости в 2003

>50% стран столкнулось с ростом резистентности

Изменения уровня с 2003 по 2012





Португалия
При уровне MRSA около 50% в 2002-м году, инфекция распространялась и за пределами больниц, например, в автобусах и других общественных местах.

Норвегия
Несмотря на то, что в 2002-м году уровень MRSA составлял только 0.4%, он увеличился на 225% к 2012.

Кипр
Около 65% случаев заболевания были устойчивы к метициллину. Это наивысший показатель в Европе.

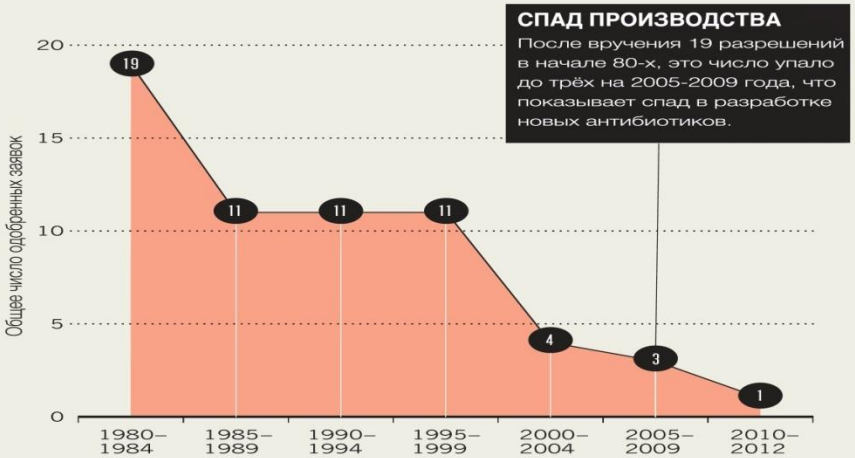
Великобритания
Снижение случаев MRSA на 70% с 2003 по 2013 можно объяснить только политикой по борьбе с MRSA в больницах.

Словакия
С её повышением частоты MRSA на почти 165%, является еще одним примером тенденции повышения MRSA среди стран с низким уровнем на 2002-й год.

ИСТОЧНИК: Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ЕЦПКЗ)

СОКРАЩАЮЩИЙСЯ АРСЕНАЛ

С начала 80-х, Администрация США по пищевым продуктам и лекарственным веществам пропускает всё меньшее количество антибиотиков.

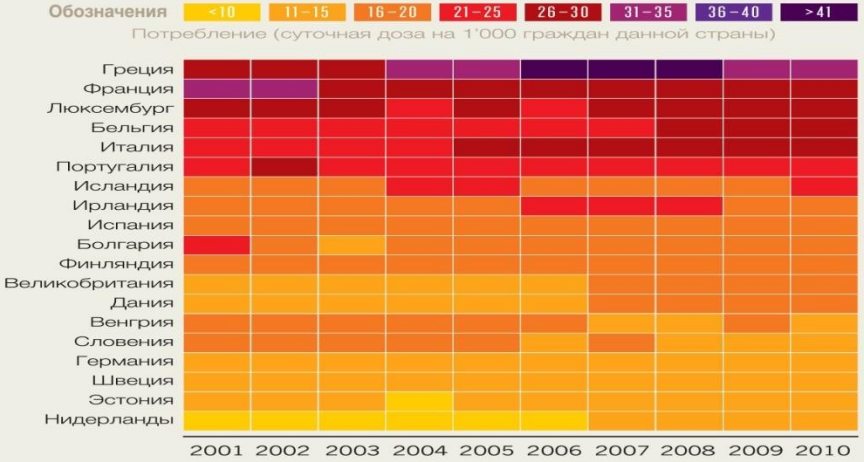


СПАД ПРОИЗВОДСТВА
После вручения 19 разрешений в начале 80-х, это число упало до трёх на 2005-2009 года, что показывает спад в разработке новых антибиотиков.

ИСТОЧНИК: Центр по профилактике и контролю заболеваемости США

ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ СИЛЬНО РАЗЛИЧАЕТСЯ

Практика назначения антибиотиков очень сильно различается на территории Европы и Европейского Союза, что подчеркивает необходимость в разработке единых стандартов выписывания антибиотиков.

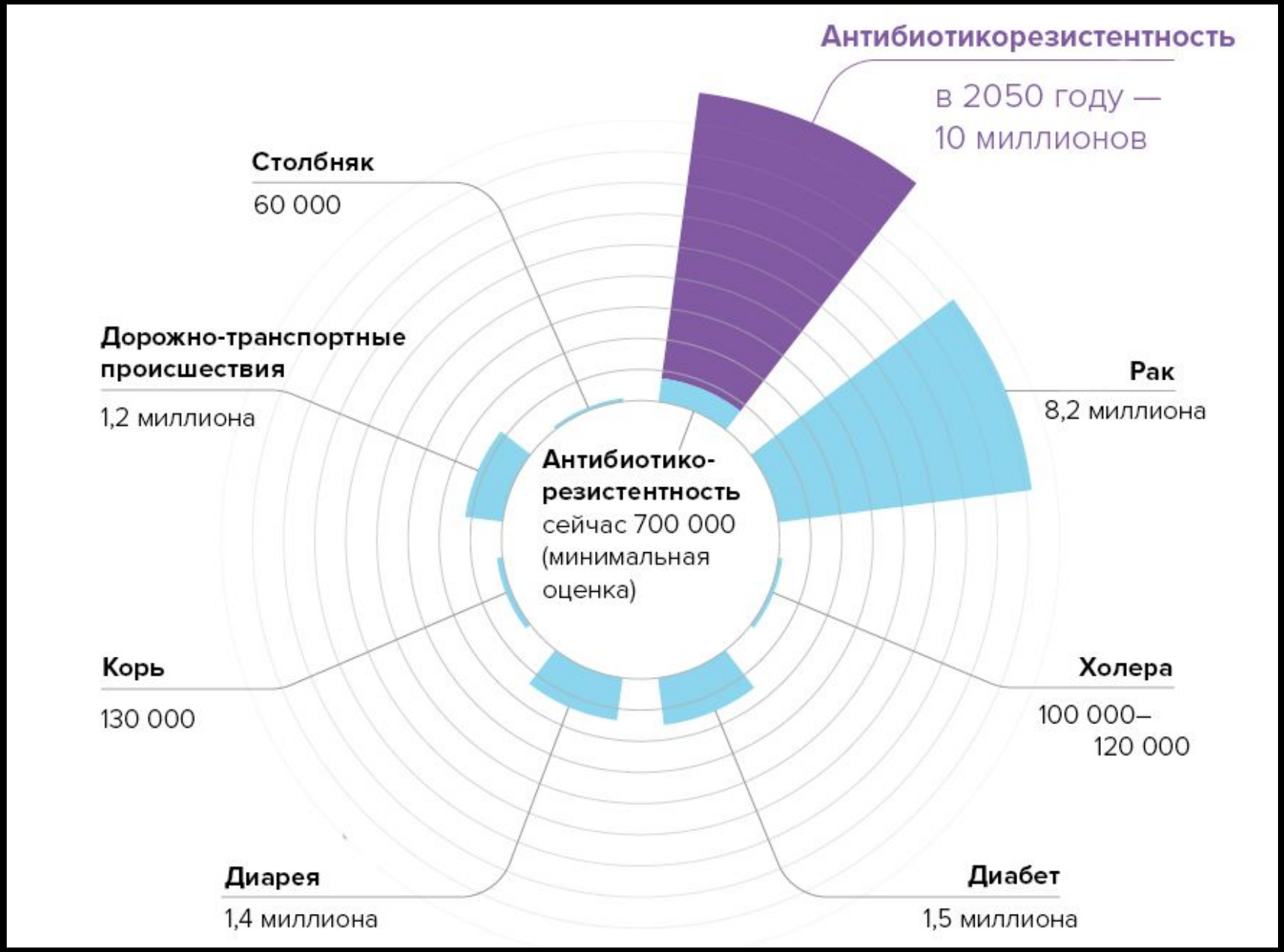


ИСТОЧНИК: Европейский центр профилактики и контроля заболеваний

© 2014 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

Экономическая угроза

-В год только в США дополнительно тратится более $20 млрд. на здравоохранение
-Потери из-за снижения производительности труда оценивают в $35 млрд
- Затраты на борьбу с АБР к 2050 году обойдутся миру в сумму более $100 триллионов


Антибиотикорезистентность
в 2050 году — 10 миллионов
Столбняк
60 000
Дорожно-транспортные происшествия
1,2 миллиона
Рак
8,2 миллиона
Антибиотико-резистентность
сейчас 700 000 (минимальная оценка)
Корь
130 000
Холера
100 000–120 000
Диарея
1,4 миллиона
Диабет
1,5 миллиона

Кто виноват?

Крупные фармкомпании в последние годы перестают вкладывать средства в исследования новых антибиотиков. В период с 2003 по 2013 годы инвестиции венчурного капитала в исследования и разработки, посвященные антибиотикам, составили менее 5%: всего $1,8 млрд из $38 млрд

Johnson & Johnson,
Roche
Bristol-Myers Squibb
Eli Lilly

Кого нужно бояться?

MRSA

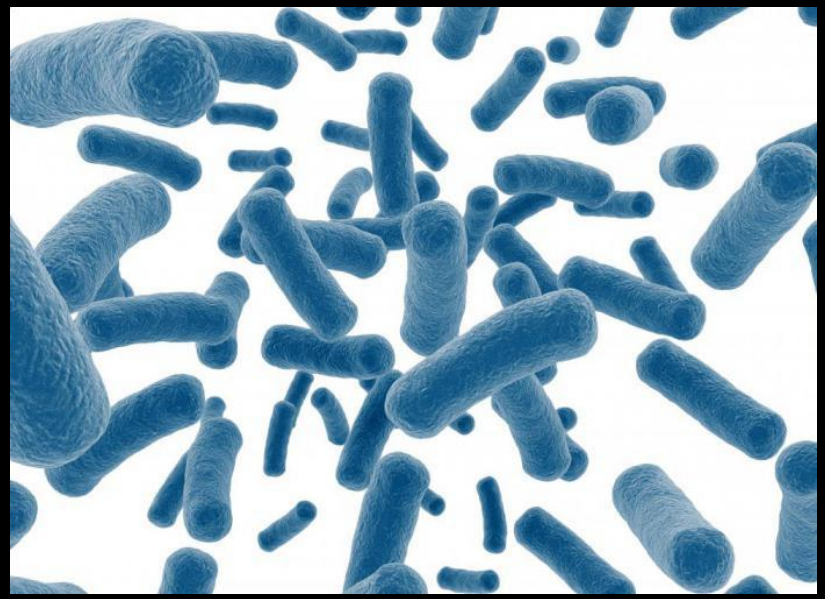
МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫЙ ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК

ESKAPE

1. Enterococcus faeciun
2. Staphylococcus aureus
3. Klebsiella pneumoniae
4. Acitinobacter baumanni
5. Pseudomoas aeruginosa
6. Enterobacter

Основными причинами антибиотикорезистентности являются

- необоснованное назначение АБ
- выбор АБ без учёта спектра действия
- ошибки в выборе схемы лечения (длительность терапии, неправильная дозировка и др.)
- злоупотребление среди населения



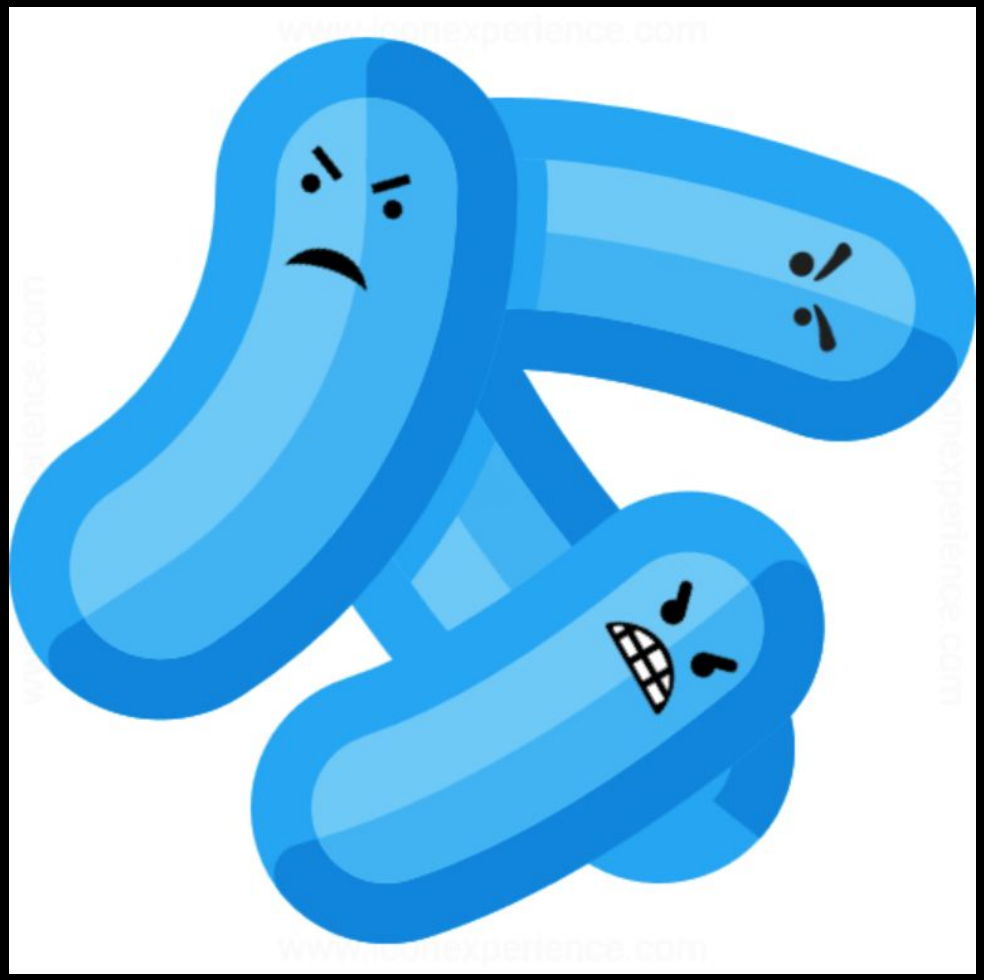
Виды резистентности

-природная

генетически обусловленное отсутствие чувствительности бактерий к АБ (мишень отсутствует или она недоступна вследствие низкой проницаемости бактериальной оболочки/ферментативной

- приобретённая

свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях АБ, которые подавляют основную часть микробной популяции.

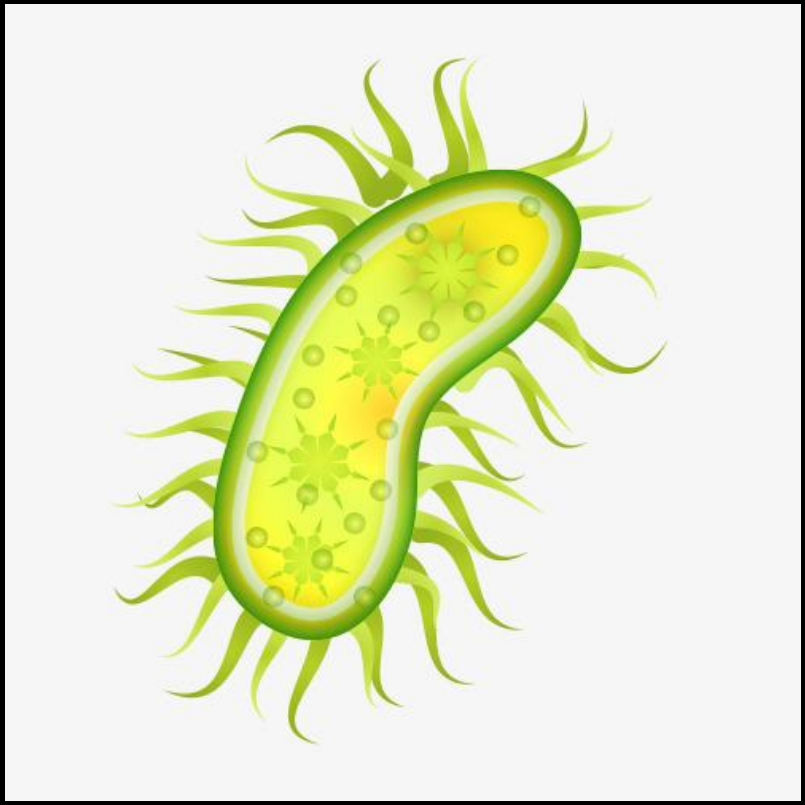


Генетические факторы, составляющие основу механизмов приобретённой устойчивости

- хромосомные мутации
- горизонтальная передача генов

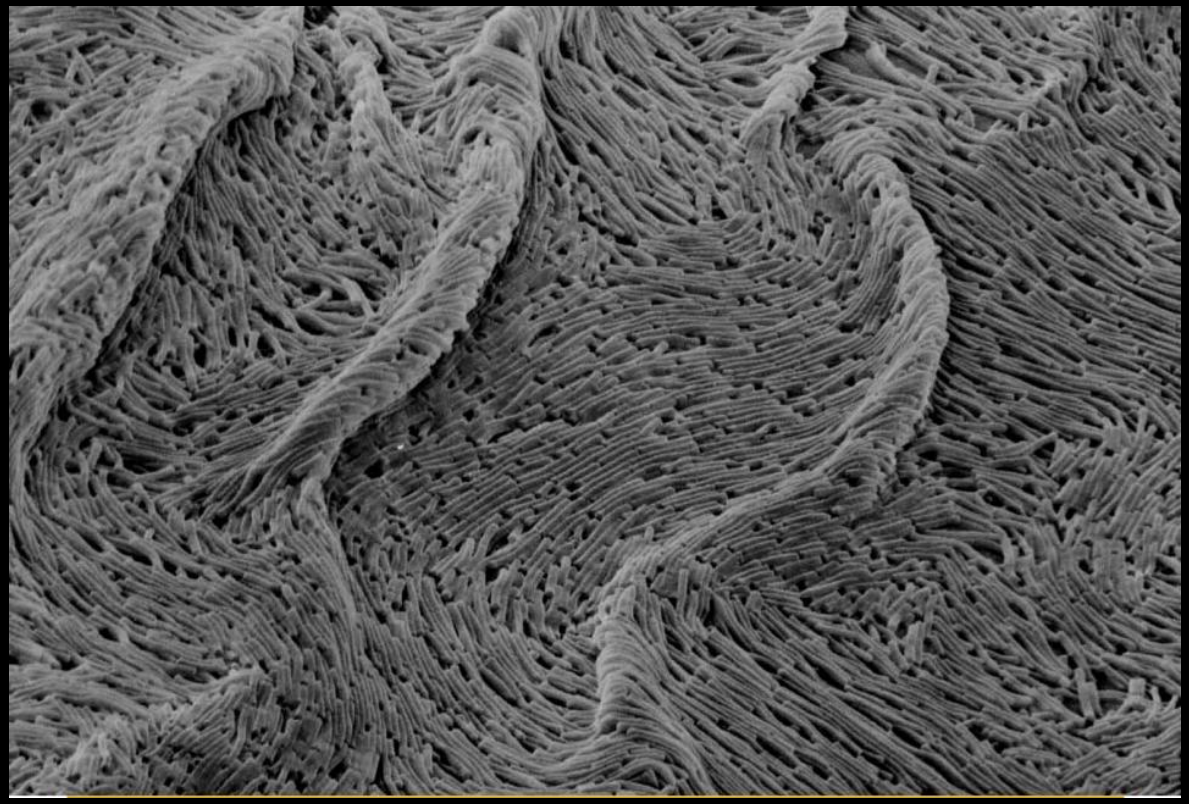
А. перенос R-плазмид

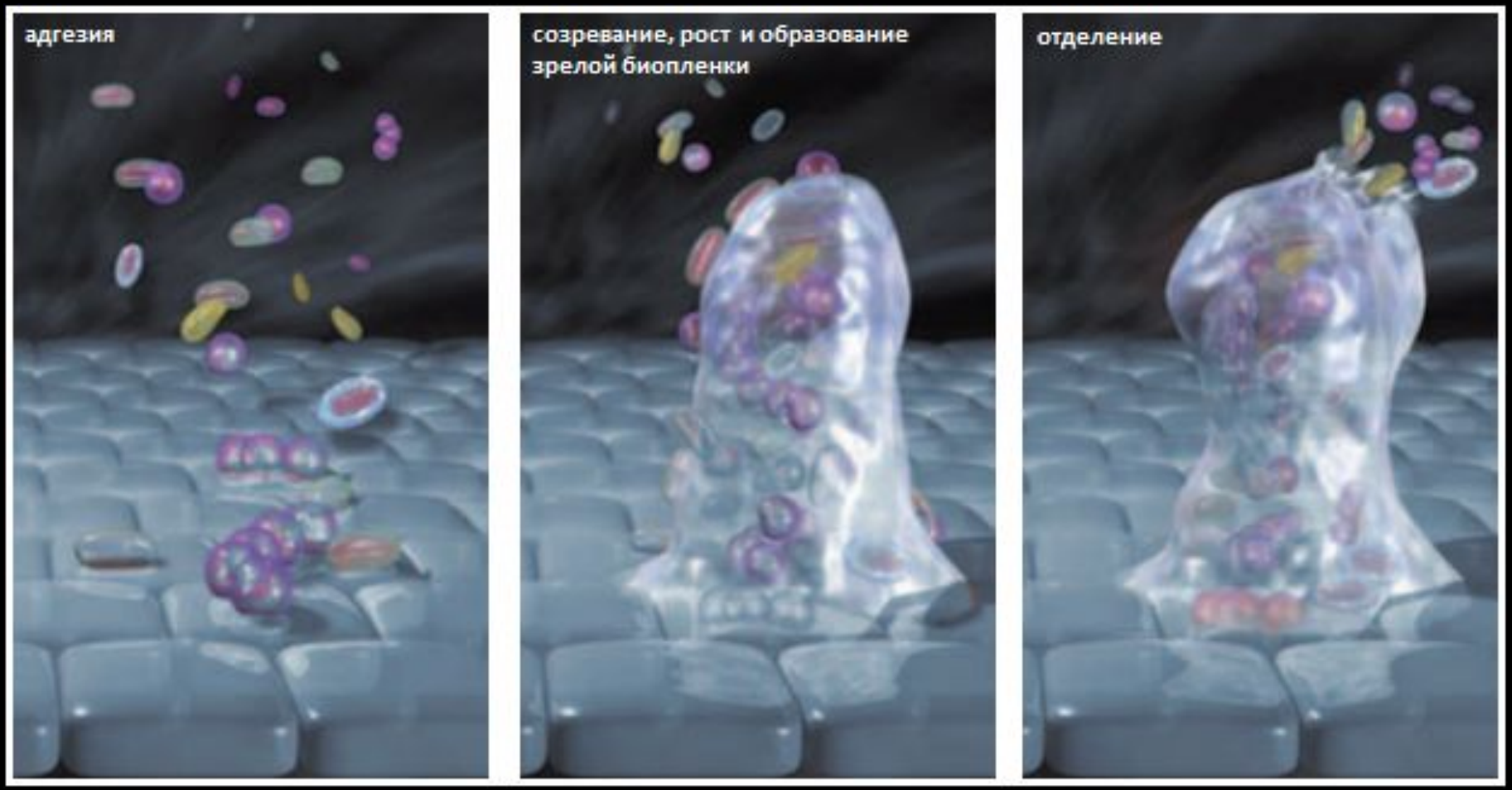
Б. перенос мобильных генетических элементов



Биоплёнки

Биоплёнка — множество (конгломерат) микроорганизмов, расположенных
на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Обычно клетки погружены в выделяемое ими внеклеточное полимерное



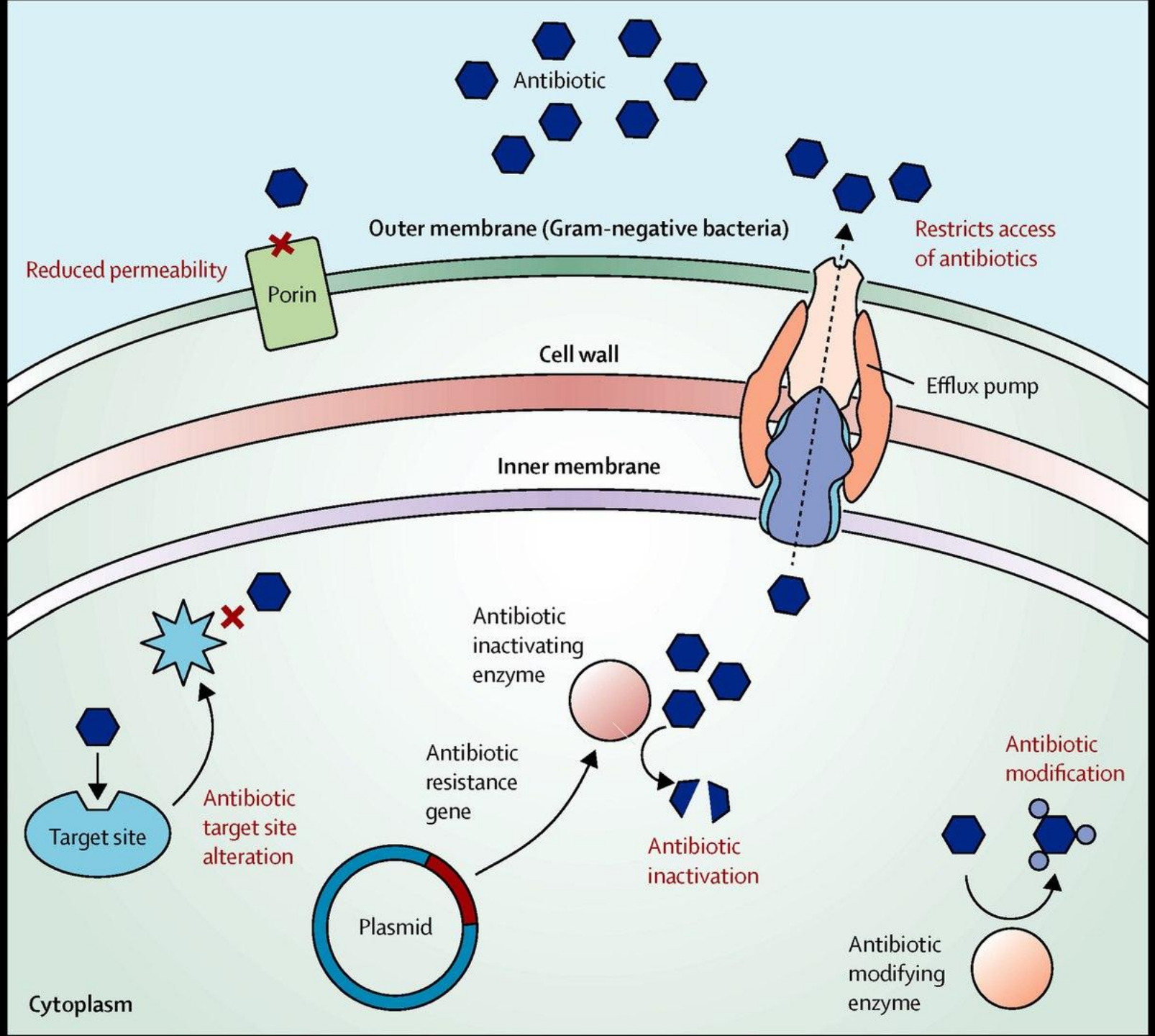

адгезия
созревание, рост и образование зрелой биопленки
отделение

Механизмы приобретенной устойчивости

1. ферментативная инактивация АБ,
2. модификация мишени,
3. низкая проницаемость оболочек,
4. эффлюксные системы,
5. защита мишени.

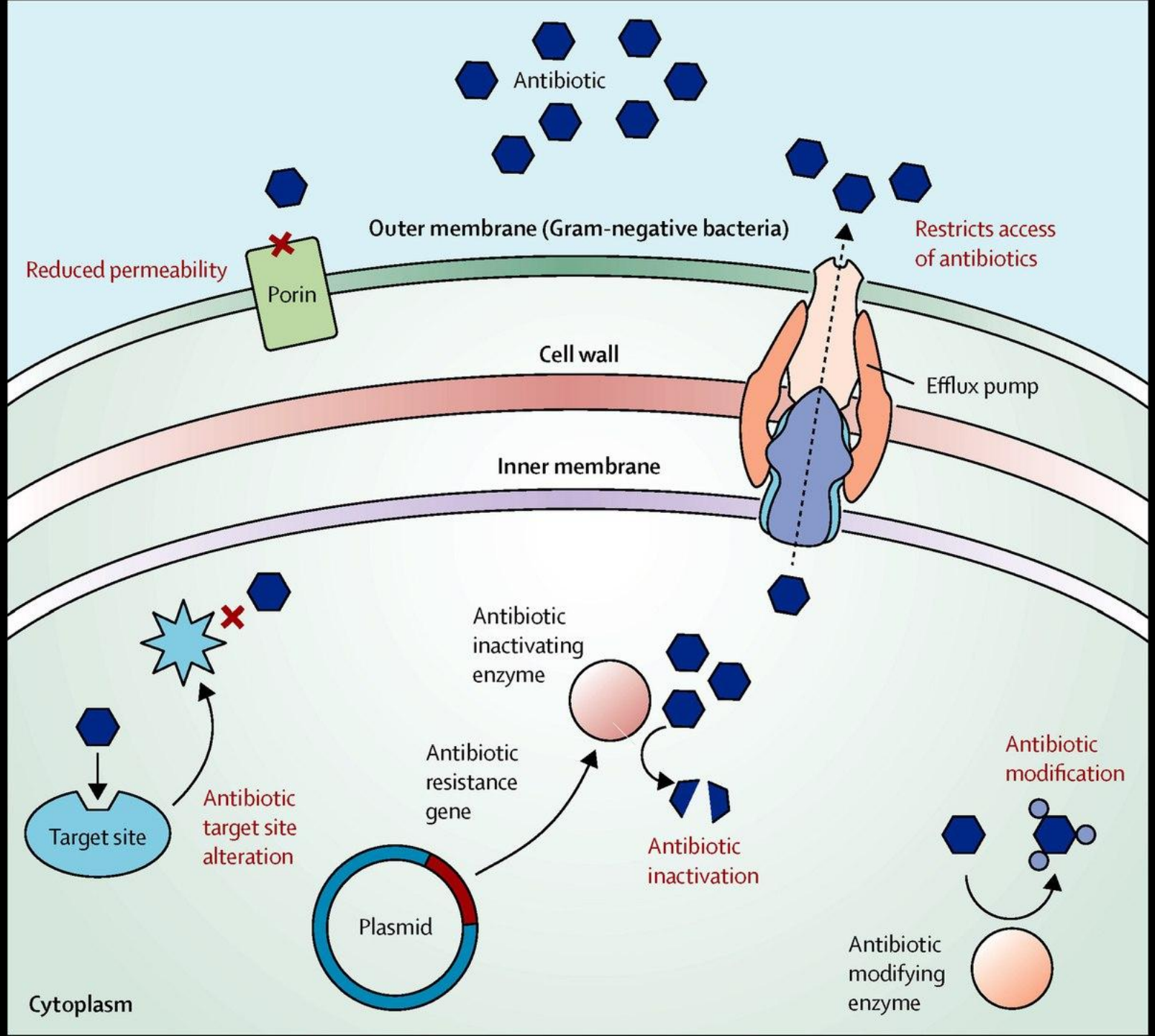
Ферментативная инактивация АБ

1. **трансферазы** (гликозил-, фосфо-, ацетил-, аденил- и АДФ-рибозилтрансфераза) чаще всего модифицируют аминогликозиды (у них много “обнажённых” гидроксильных и амидных групп), хлорамфеникол и стрептограмин
2. **редокс-ферменты** (известен только фермент TetX инактивирует тетрациклины)
3. **лиазы** (фермент Vgb инактивирует стрептограмин B разрушая C-O связи);
4. **гидролазы** (бета-лактамы)


Antibiotic
Outer membrane (Gram-negative bacteria)
Reduced permeability
Porin
Restricts access of antibiotics
Cell wall
Efflux pump
Inner membrane
Antibiotic inactivating enzyme
Antibiotic resistance gene
Antibiotic modification
Target site
Antibiotic target site alteration
Antibiotic inactivation
Plasmid
Antibiotic modifying enzyme
Cytoplasm

Модификация мишени

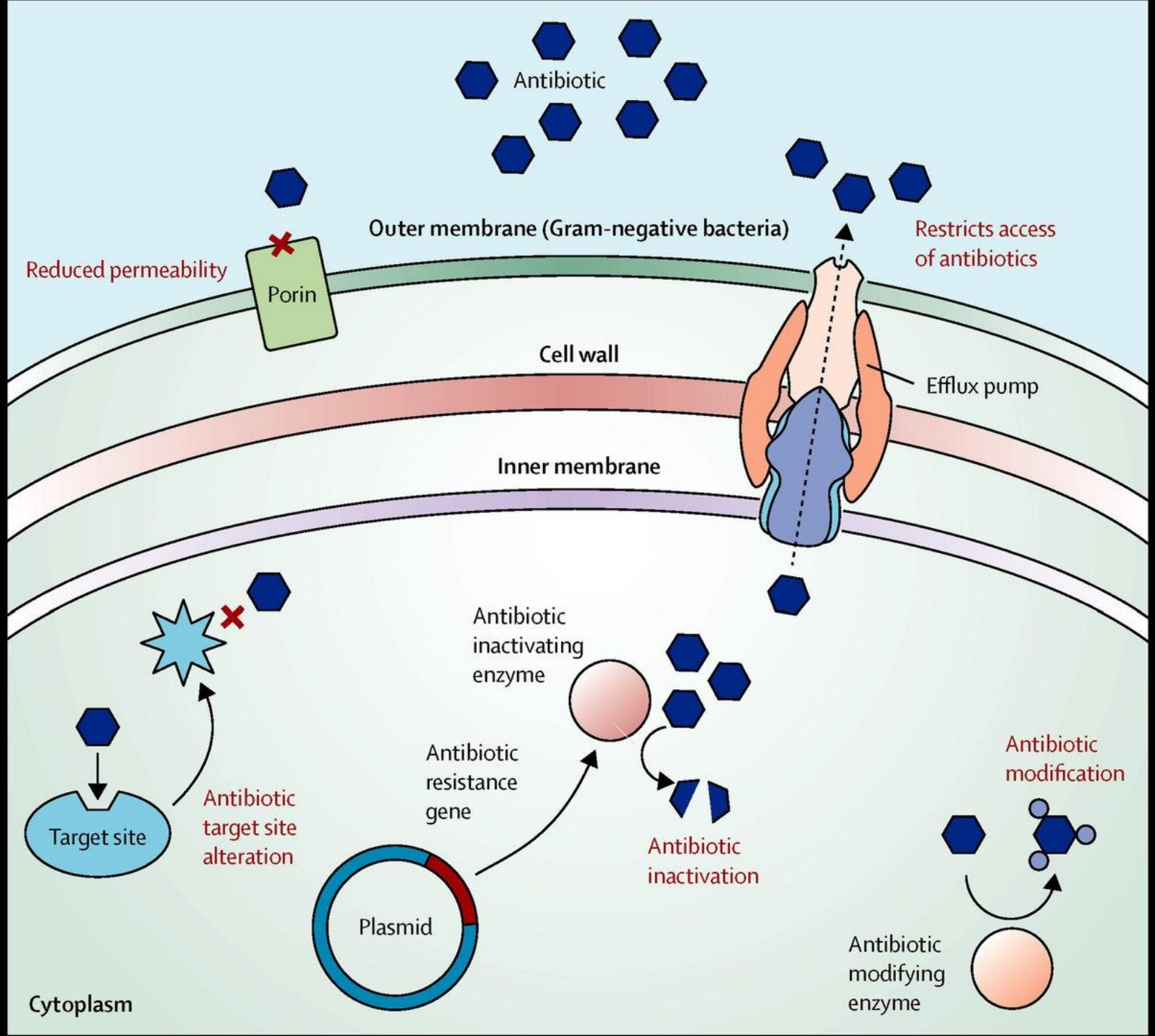
- мутационное изменение мишени
- ферментативное изменение мишени
- замена (обходные пути) или гиперэкспрессия мишени


Antibiotic
Outer membrane (Gram-negative bacteria)
Reduced permeability
Porin
Restricts access of antibiotics
Cell wall
Efflux pump
Inner membrane
Antibiotic inactivating enzyme
Antibiotic resistance gene
Antibiotic modification
Target site
Antibiotic target site alteration
Antibiotic inactivation
Plasmid
Antibiotic modifying enzyme
Cytoplasm

Низкая проницаемость оболочек

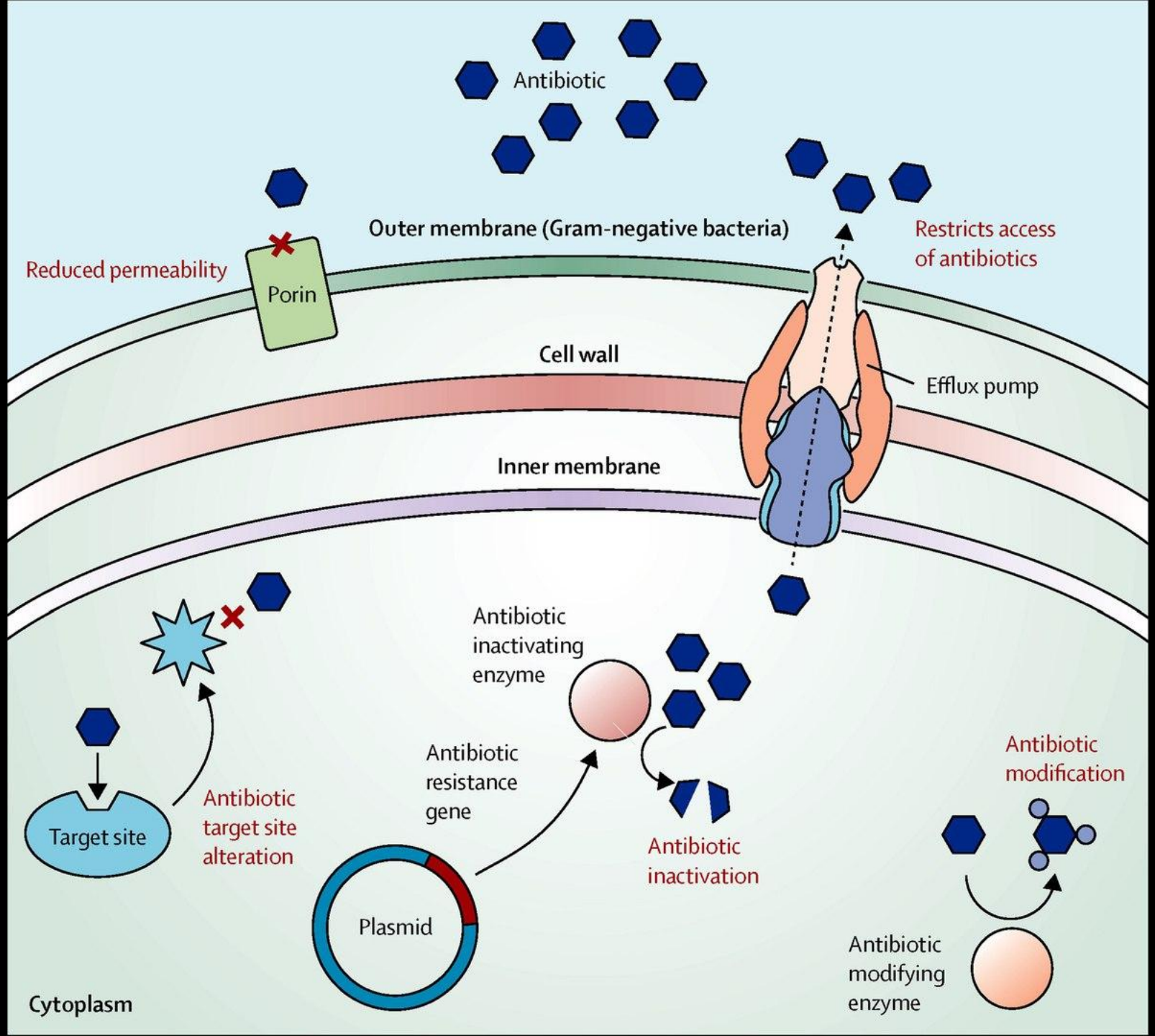
Достаточно распространённый механизм среди Гр- бактерий (толстая КС, состоящая из ЛПС и других компонентов выполняет роль естественного барьера). Изменение структуры/функции, снижение количества или утрата пориновых каналов снижает эффективность транспорта АБ, что проявляется в формировании устойчивости в основном к гидрофильным АБ:

1. бета-лактамам (у P.aeruginosa и Acinetobacter baumanii),
2. тетрациклинам
3. Некоторым фторхинолонам.


Antibiotic
Outer membrane (Gram-negative bacteria)
Reduced permeability
Porin
Restricts access of antibiotics
Cell wall
Efflux pump
Inner membrane
Antibiotic inactivating enzyme
Antibiotic resistance gene
Antibiotic modification
Target site
Antibiotic target site alteration
Antibiotic inactivation
Plasmid
Antibiotic modifying enzyme
Cytoplasm

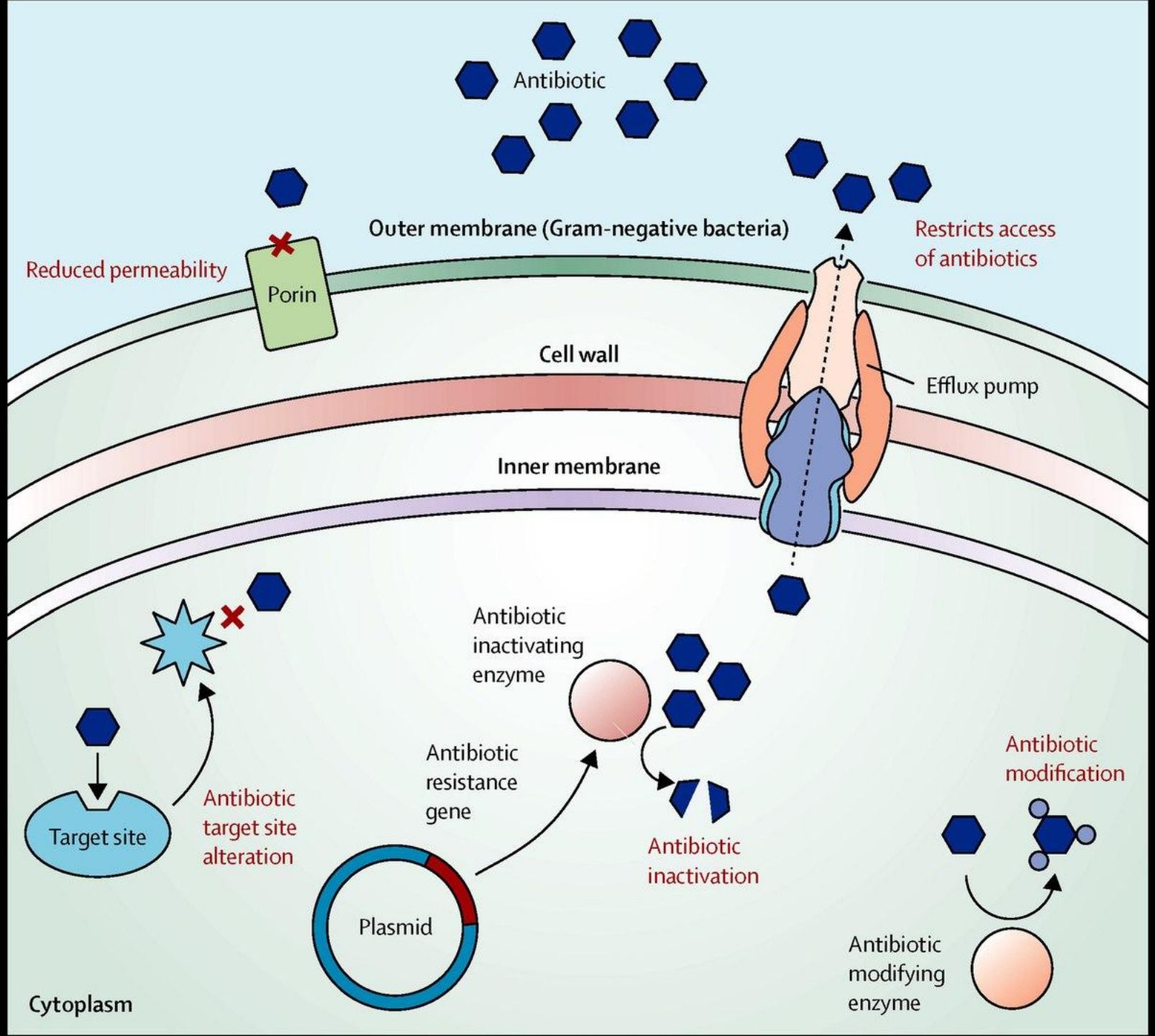
Эффлюксные системы

Этот механизм устойчивости осуществляется за счёт интегральных мембранных транспортеров — эффлюксных насосов, которые предотвращают накопление АБ внутри бактериальной клетки


Antibiotic
Outer membrane (Gram-negative bacteria)
Reduced permeability
Porin
Restricts access of antibiotics
Cell wall
Efflux pump
Inner membrane
Antibiotic inactivating enzyme
Antibiotic resistance gene
Antibiotic modification
Target site
Antibiotic target site alteration
Antibiotic inactivation
Plasmid
Antibiotic modifying enzyme
Cytoplasm

Защита мишени

Известно, что некоторые бактерии синтезируют белки, каким-то образом модифицирующие мишень и тем самым предотвращающие связывание АБ с мишенью.

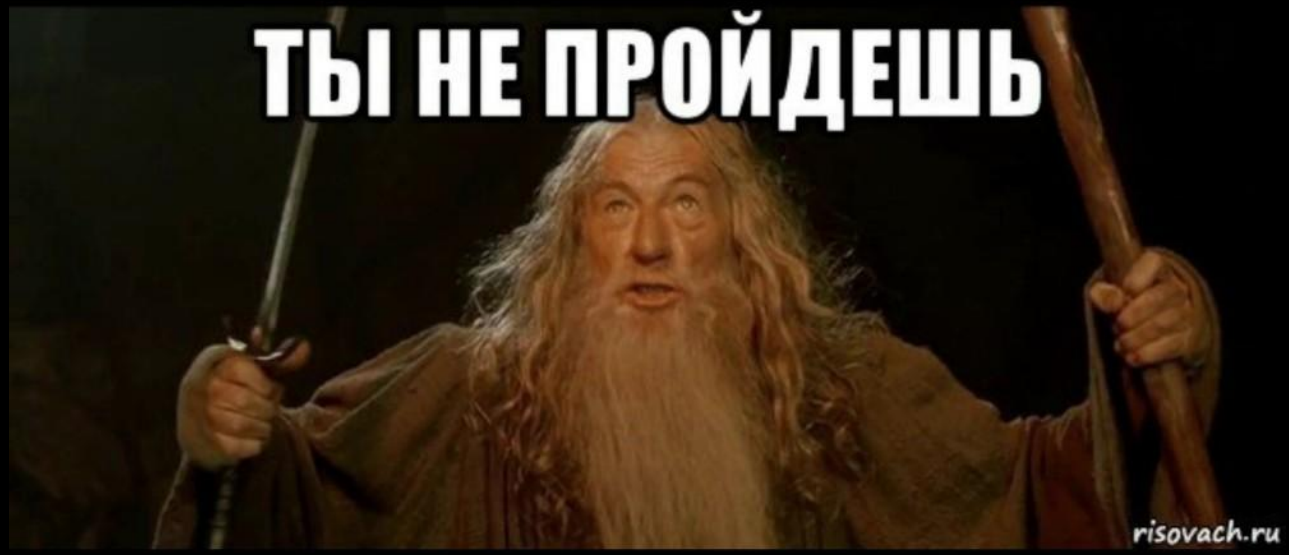

Antibiotic
Outer membrane (Gram-negative bacteria)
Reduced permeability
Porin
Restricts access of antibiotics
Cell wall
Efflux pump
Inner membrane
Antibiotic inactivating enzyme
Antibiotic resistance gene
Antibiotic modification
Target site
Antibiotic target site alteration
Antibiotic inactivation
Plasmid
Antibiotic modifying enzyme
Cytoplasm

Основные клинически значимые бактерии устойчивы к следующим группам АБ

- **Staphylococcus spp.:** резистентность к природным и полусинтетическим пенициллинам (за счет продукции бета-лактамаз);
- **S.aureus** (метициллинорезистентные): ассоциированная (между разными группами) резистентность к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу, иногда к ванкомицину;
- **S.pneumoniae:** резистентность к пенициллинам (некоторые штаммы к цефалоспоринам 3 поколения); ассоциированная устойчивость к макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу;
- Enterococcus spp.: ассоциированная резистентность к пенициллинам, аминогликозидам, фторхинолонам, гликопептидам;
- **H.influenzae:** резистентность к полусинтетическим пенициллинам;
- **N.gonorrhoeae:** резистентность к пенициллинам, фторхинолонам, тетрациклинам;
- **Shigella spp.:** резистентность к ампициллину, тетрациклинам, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу;
- **Salmonella spp.:** резистентность к ампициллину, цефалоспоринам 3 поколения, хлорамфениколу, фторхинолонам, ко-тримоксазолу;
- **E.coli**: резистентность к ампициллину, гентамицину, ко-тримоксазолу, фторхинолонам, некоторые штаммы — к карбапенемам;
- **Klebsiella spp.:** резистентность ко всем цефалоспоринам; ассоциированная устойчивость к гентамицину и фторхинолонам;
- **P. mirabilis:** устойчивость к пенициллинам, цефалоспоринам 1 поколения;
- **Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., S.maltophilia:** ассоциированная резистентность к цефалоспоринам, фторхинолонам, аминогликозидам, иногда к карбапенемам.

Новые разрабатываемые антибиотики

- плазомицин
- авибактам
- немоноксацин и делафлоксацин
- солитромицин
- омадациклин и эравациклин
- радезолид



Серебряная пуля — или ложка?

Джеймс Коллинз (*James Collins*) из Бостонского университета (штат Массачусетс,
США) с коллегами исследует то, как повысить эффективность антибиотиков
доб ных ионов

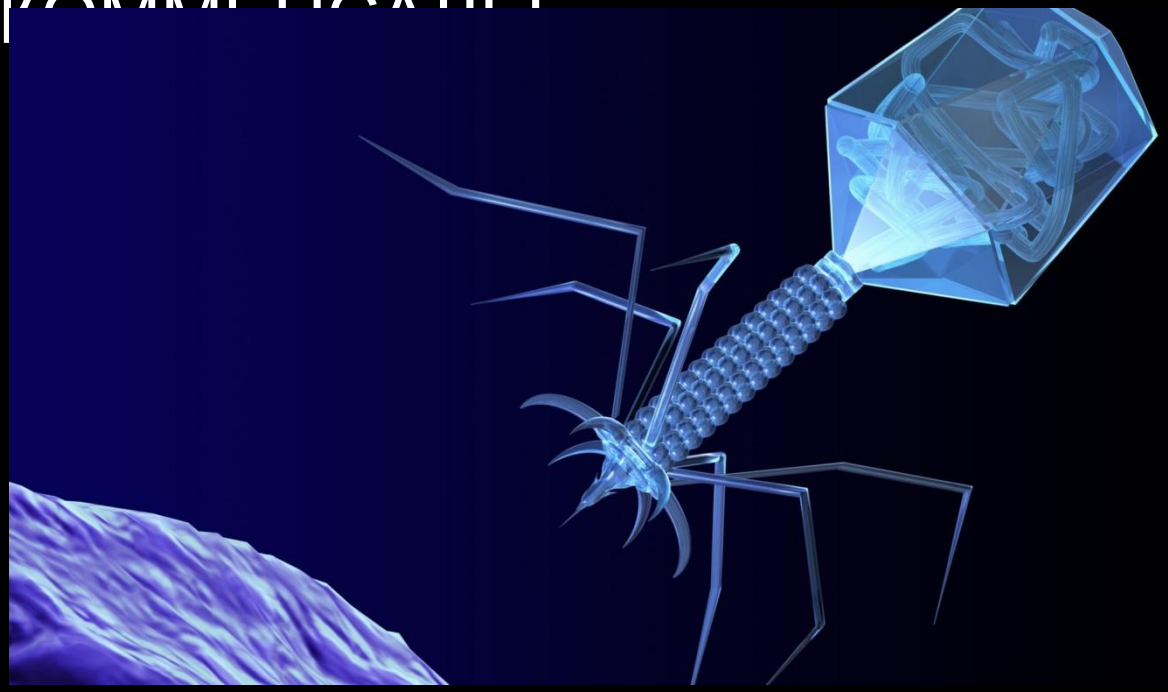
Круговорот антибиотиков

Часто по эволюционным причинам резистентность к одному антибиотику делает бактерии более уязвимыми к другим антибиотикам. Из-за этого при использовании уже существующих антибиотиков в точно определенном порядке можно вынудить популяцию бактерий развиваться в обратном направлении.

Иными словами, при правильном применении лечения бактерия вновь станет чувствительна к препаратам, против которых уже выработалась устойчивость

Клин клином — бактериальные методы

-БАКТЕРИОФАГИ
-БАКТЕРИИ
КОММЕНСАЛЫ



Что дальше?

1. соблюдение принципов рациональной антибиотикотерапии
   - назначение препаратов только по показаниям, который подразумевает улучшение диагностики инфекционных заболеваний
   - выбор препарата с учетом чувствительности возбудителя (антибиотикограмма)
   - своевременное лечение
   - лечение должно проводиться по рекомендованной схеме для выбранного препарата (способ введения, дозировка, длительность лечения)
2. создание новых препаратов, отличающихся механизмом антимикробного действия и мишенями
3. мониторинг применения АБ среди населения и распространения резистентных штаммов
4. предотвращение передачи бактериальных инфекции

эх,