

SUPERBUG

K.O.

SUPER ANTIBIOTIC

86

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ЧАСТЬ 1



HOW TO MAKE ANTIBIOTICS GREAT AGAIN?

«Если мы не сможем никак на это повлиять, то мы сталкиваемся с почти невысшимым 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.

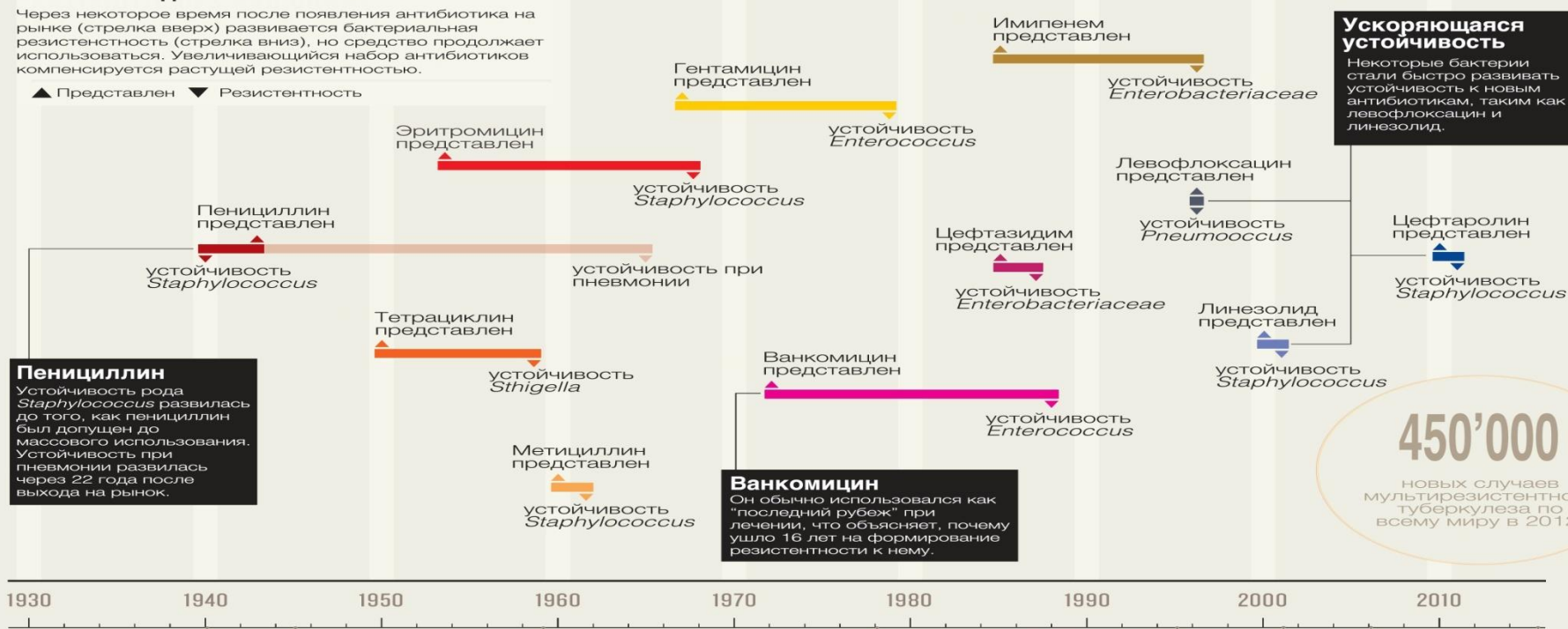
Карин Хейде



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
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.

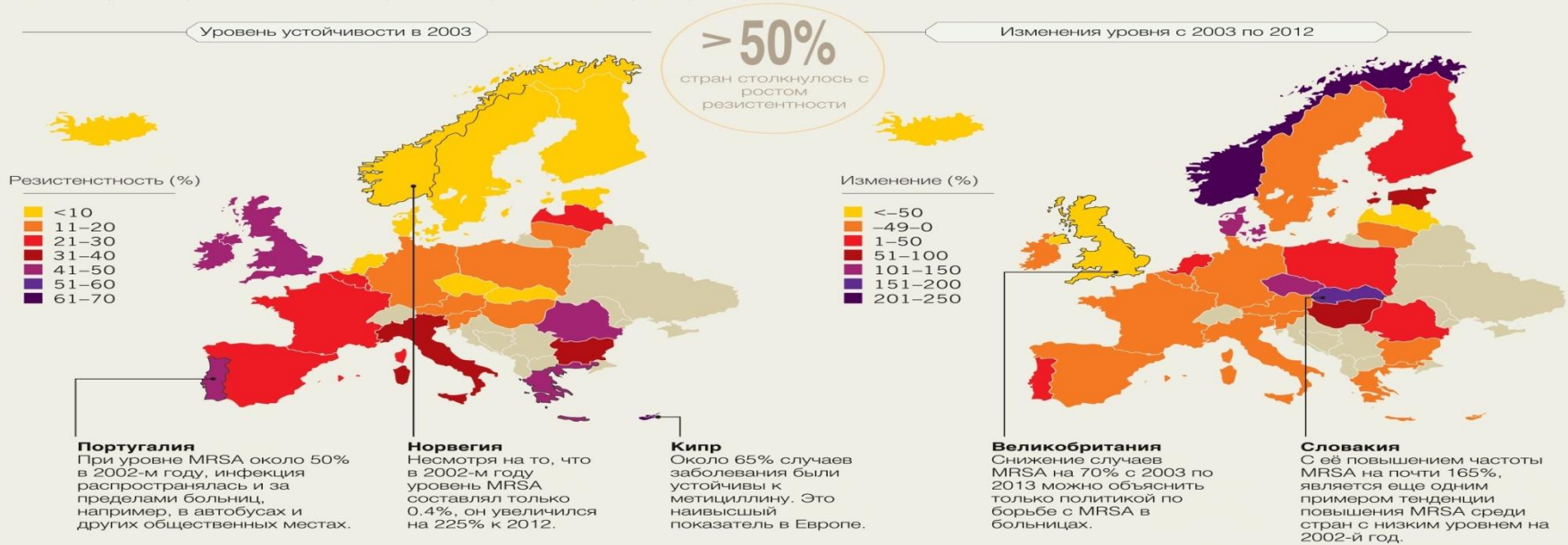
Ускоряющаяся устойчивость
Некоторые бактерии стали быстро развивать устойчивость к новым антибиотикам, таким как левифлоксацин и линезолид.

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

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, претовращению и исследованию устойчивости к антибиотикам.
2006	ЕС запрещает использование антибиотиков, стимулирующих рост на животных фермах.
2013	Министерство сельского хозяйства США публикует план действий при злоупотреблении антибиотиками на фермах.

Взлеты и падения в борьбе с MRSA

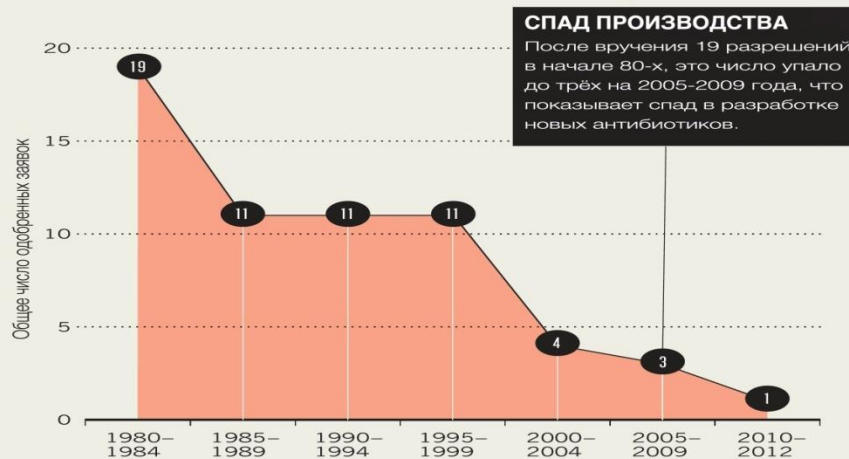
В прошлом десятилетии многие европейские страны столкнулись с метициллин-устойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), однако эта инфекция продолжает распространяться.



ИСТОЧНИК: Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ЕЦПКС)

СОКРАЩАЮЩИЙСЯ АРСЕНАЛ

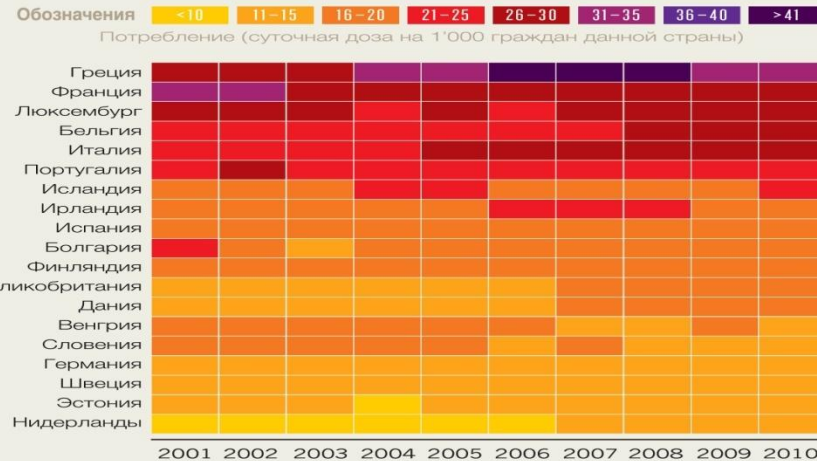
С начала 80-х, Администрация США по пищевым продуктам и лекарственным веществам пропускает всё меньшее количество антибиотиков.



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.



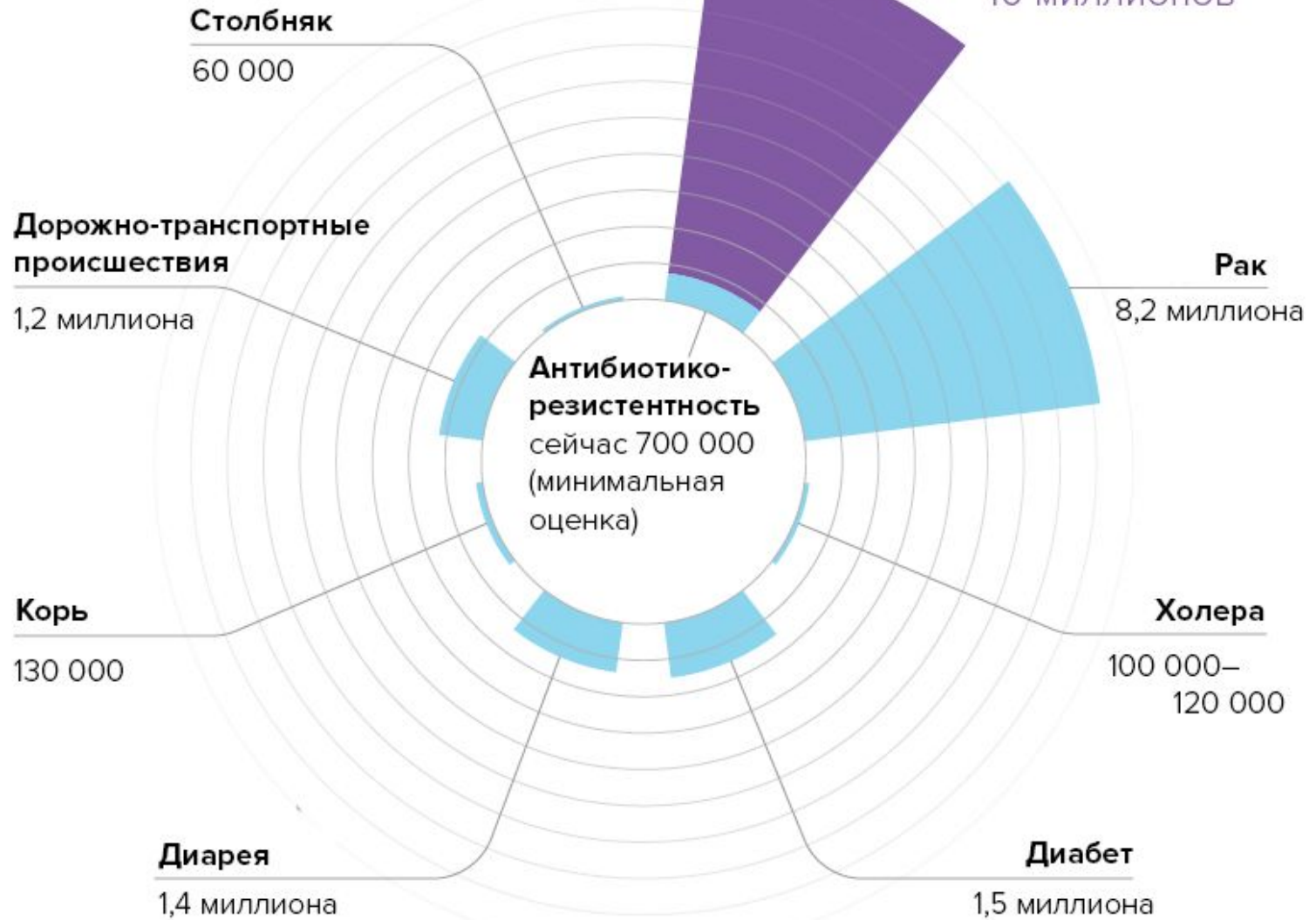
ИСТОЧНИК: Европейский центр профилактики и контроля заболеваний

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



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

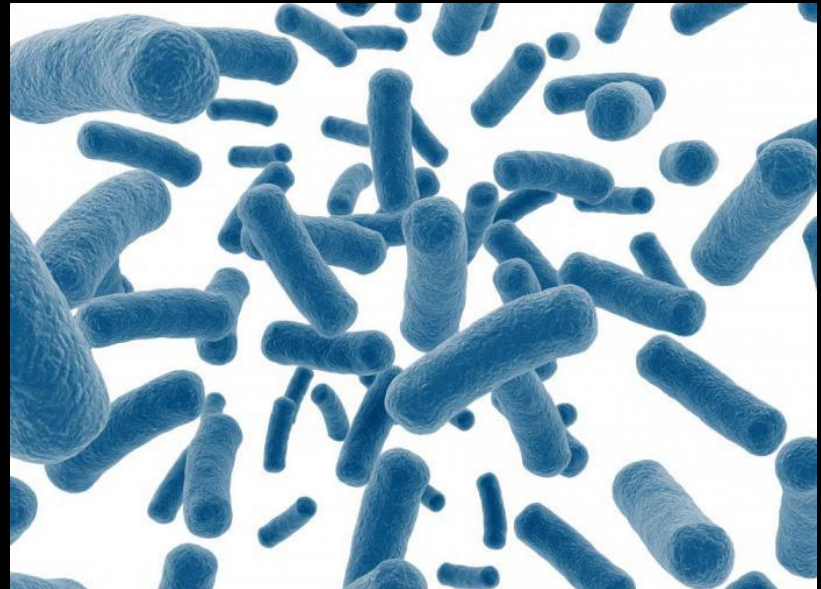
МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫЙ
ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК

ESKAPE

1. Enterococcus faecium
2. Staphylococcus aureus
3. Klebsiella pneumoniae
4. Acinetobacter baumannii
5. Pseudomonas 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

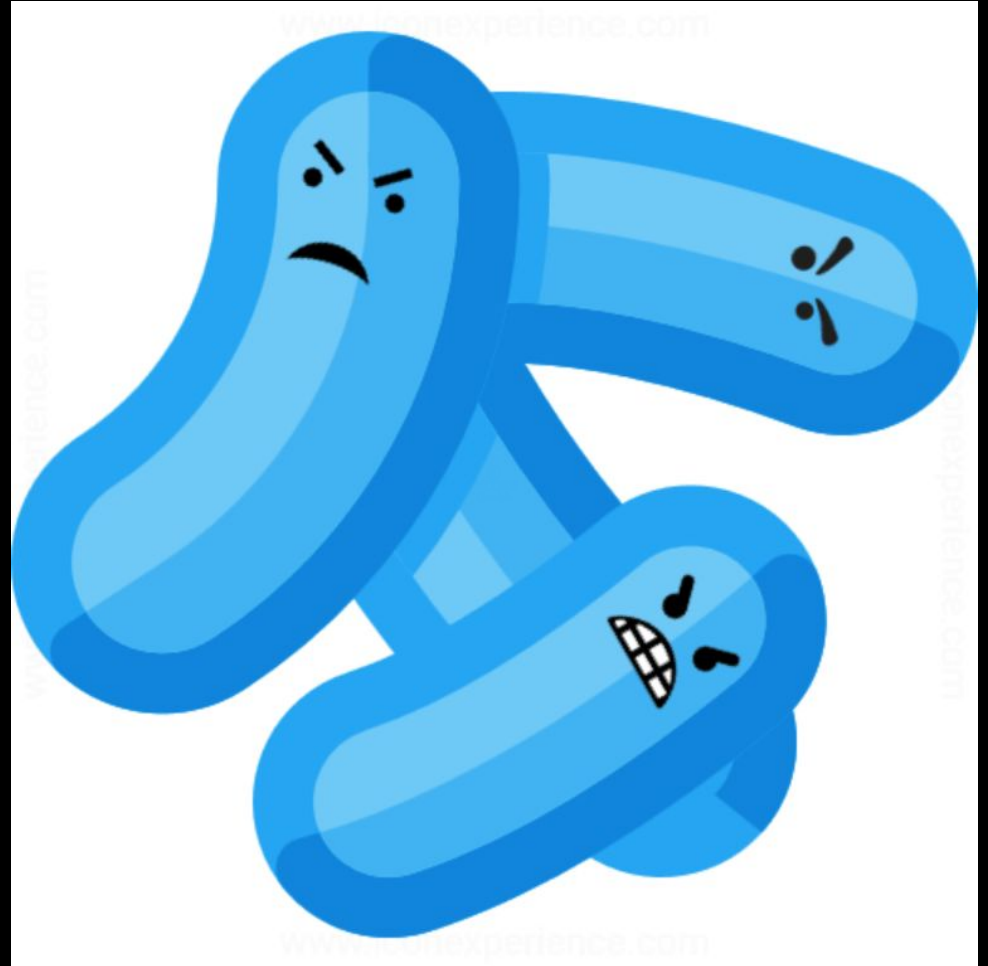
резистентности

-природная

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

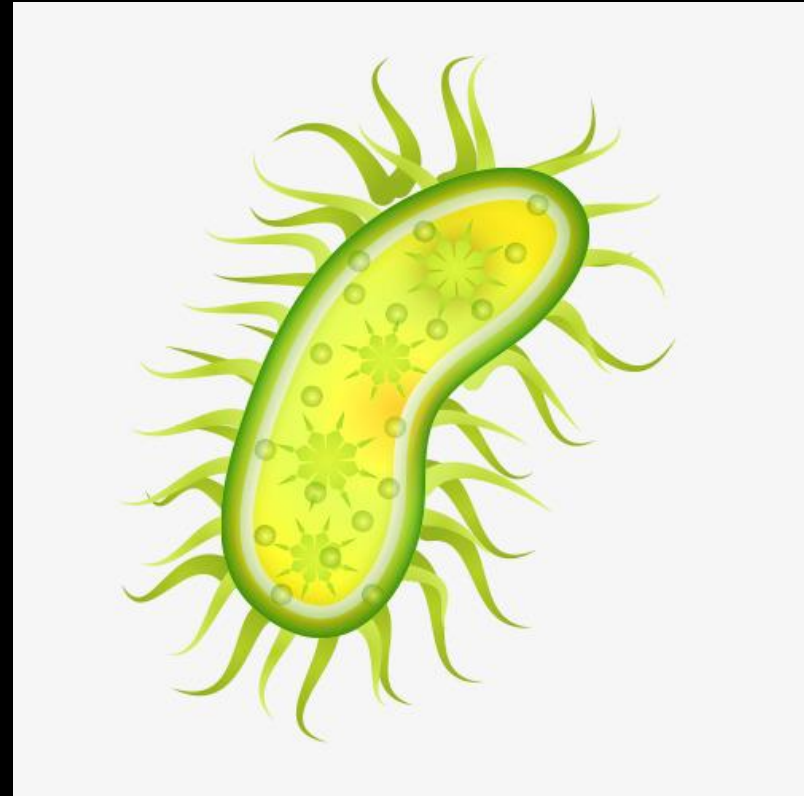
- приобретённая

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



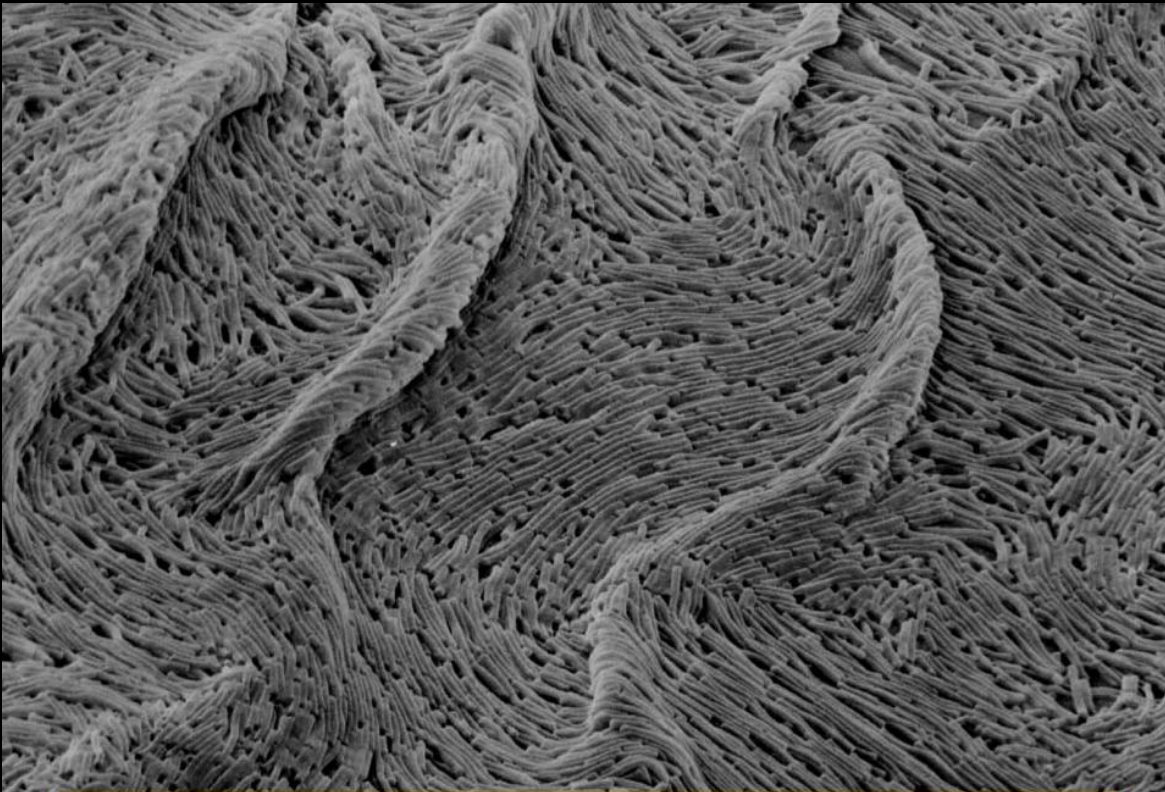
Генетические факторы, составляющие основу механизмов приобретённой устойчивости

- хромосомные мутации
- горизонтальная передача генов
 - А. перенос R-плазмид
 - Б. перенос мобильных генетических элементов

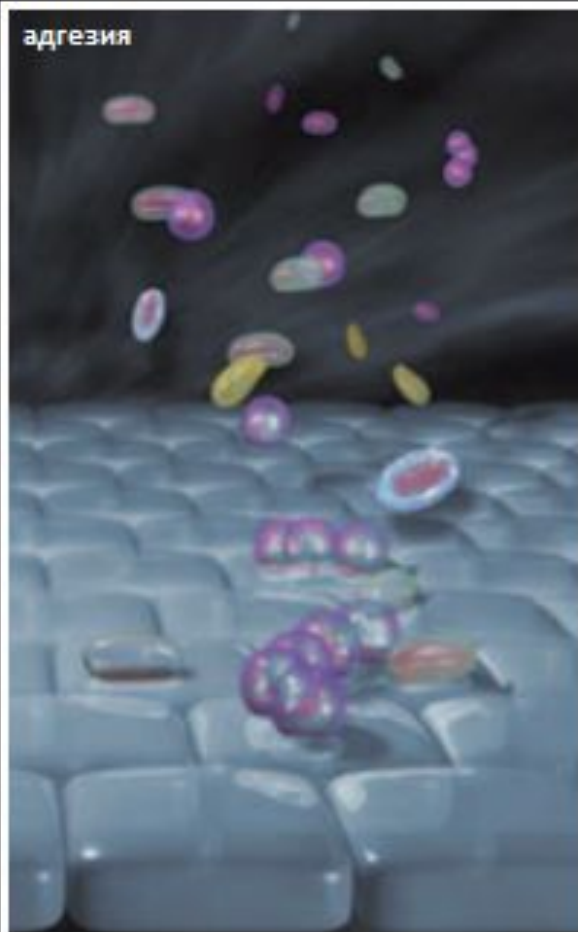


Биоплёнки

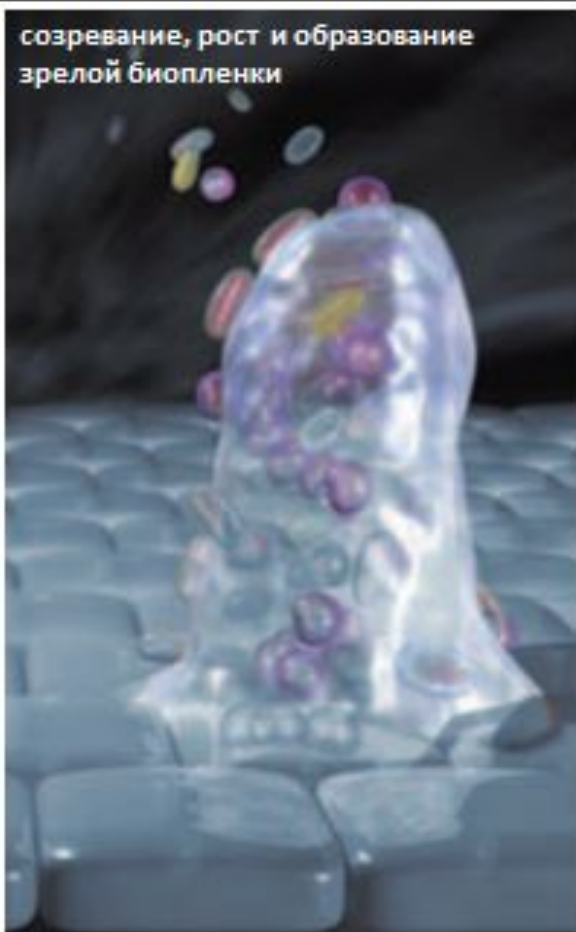
Биоплёнка — множество (конгломерат) микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Обычно клетки погружены в выделяемое ими внеклеточное полимерное



адгезия



созревание, рост и образование зрелой биопленки



отделение



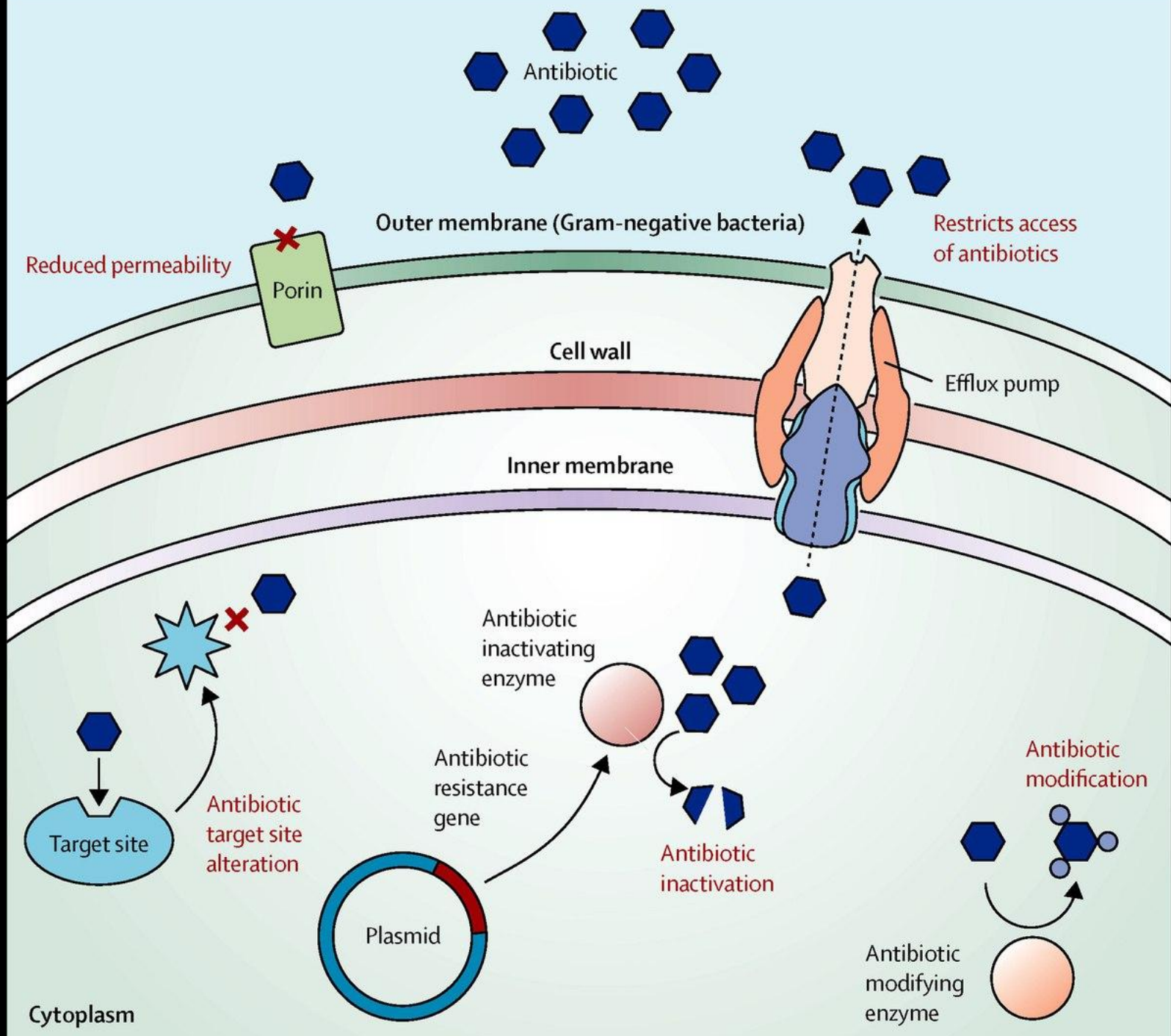
Механизмы приобретенной устойчивости

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 В разрушая С-О связи);
- 4. гидролазы** (бета-лактамы)



Antibiotic

Outer membrane (Gram-negative bacteria)

Reduced permeability

Porin

Restricts access of antibiotics

Cell wall

Efflux pump

Inner membrane

Target site

Antibiotic target site alteration

Antibiotic inactivating enzyme

Antibiotic resistance gene

Antibiotic inactivation

Plasmid

Antibiotic modification

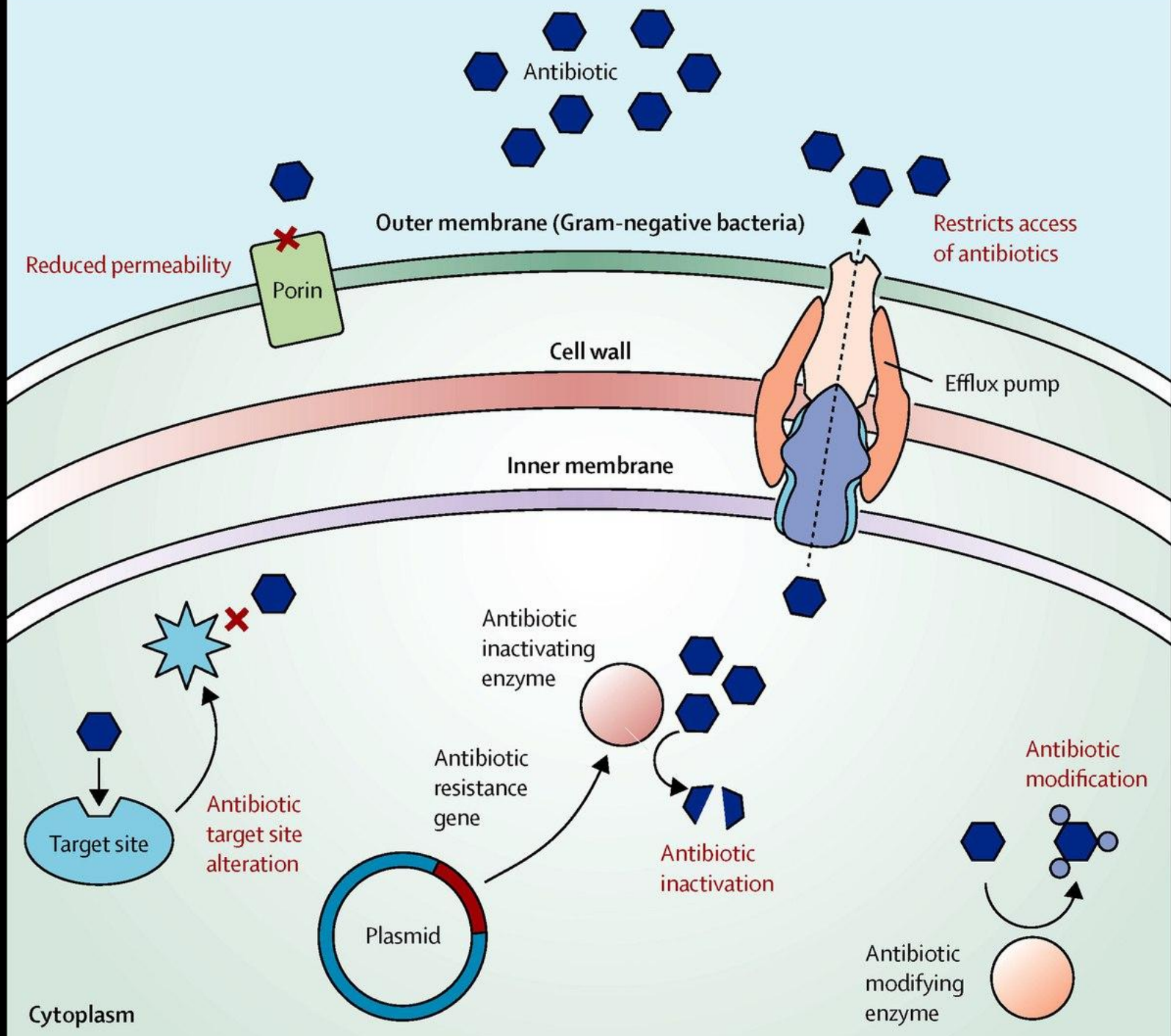
Antibiotic modifying enzyme

Cytoplasm

Модификация

МИШЕНИ

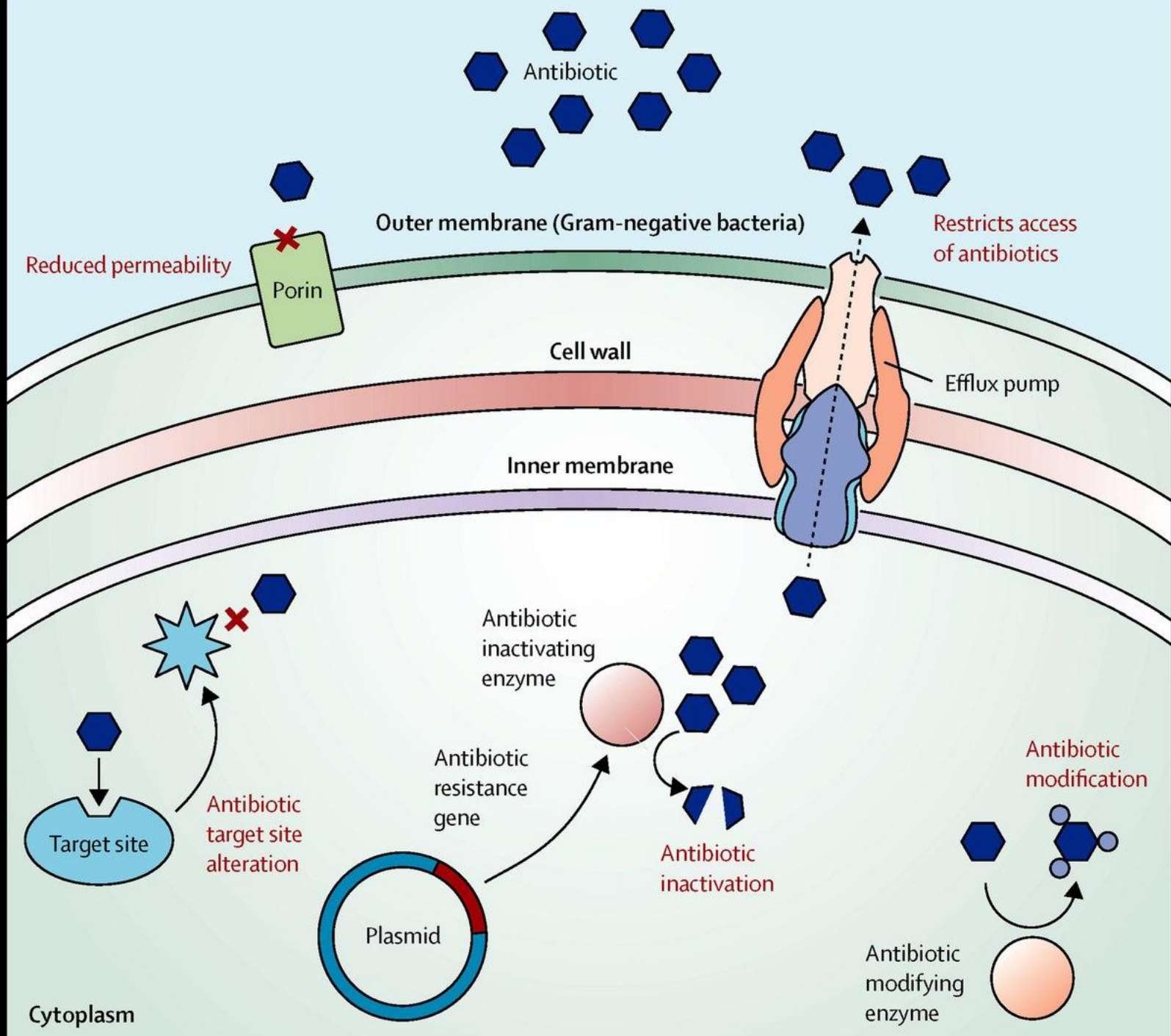
- мутационное изменение мишени
- ферментативное изменение мишени
- замена (обходные пути) или гиперэкспрессия мишени



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 baumannii*),
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 target site alteration

Target site

Antibiotic inactivating enzyme

Antibiotic resistance gene

Plasmid

Antibiotic inactivation

Antibiotic modification

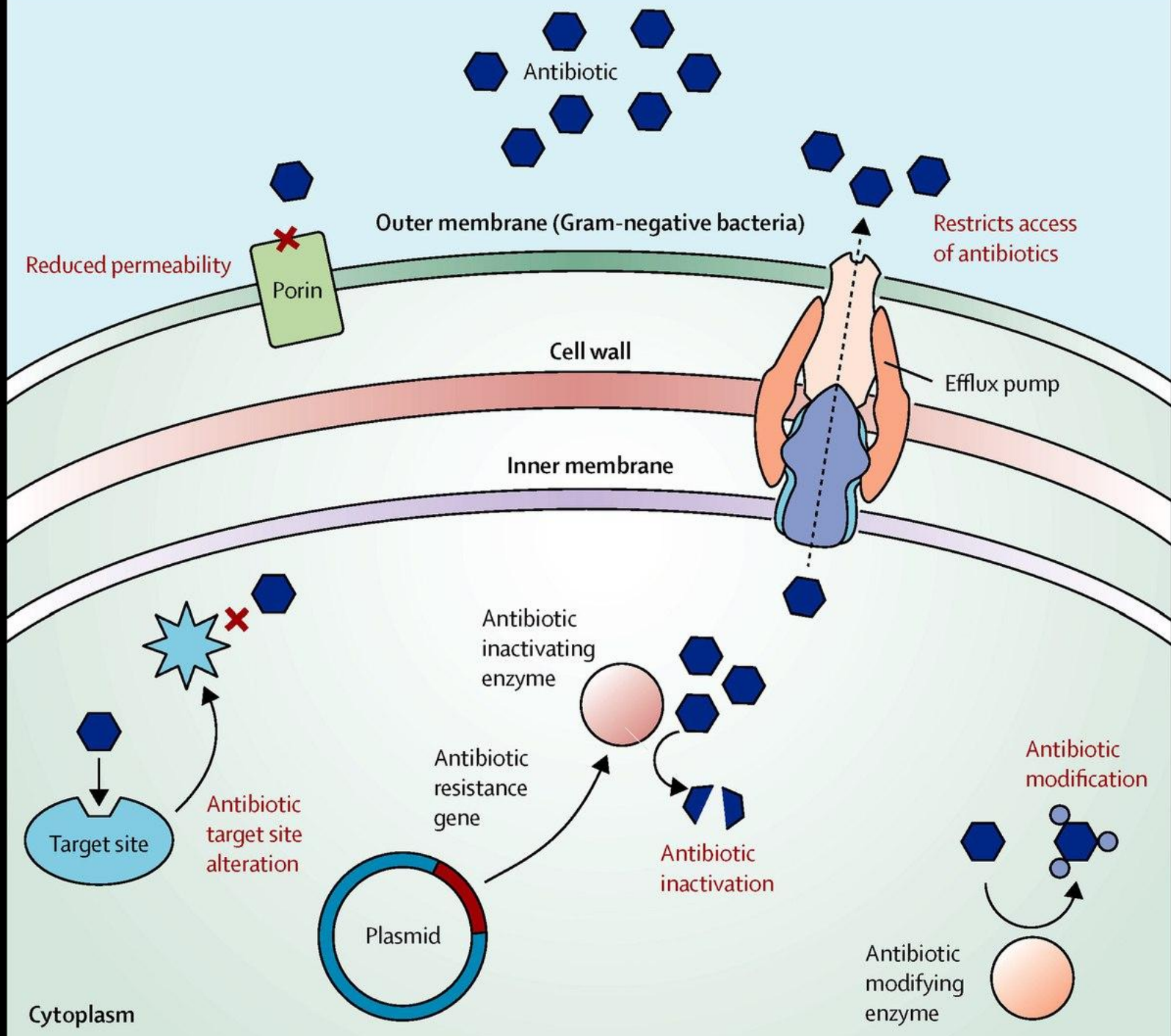
Antibiotic modifying enzyme

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

Target site

Antibiotic target site alteration

Antibiotic inactivating enzyme

Antibiotic resistance gene

Antibiotic inactivation

Plasmid

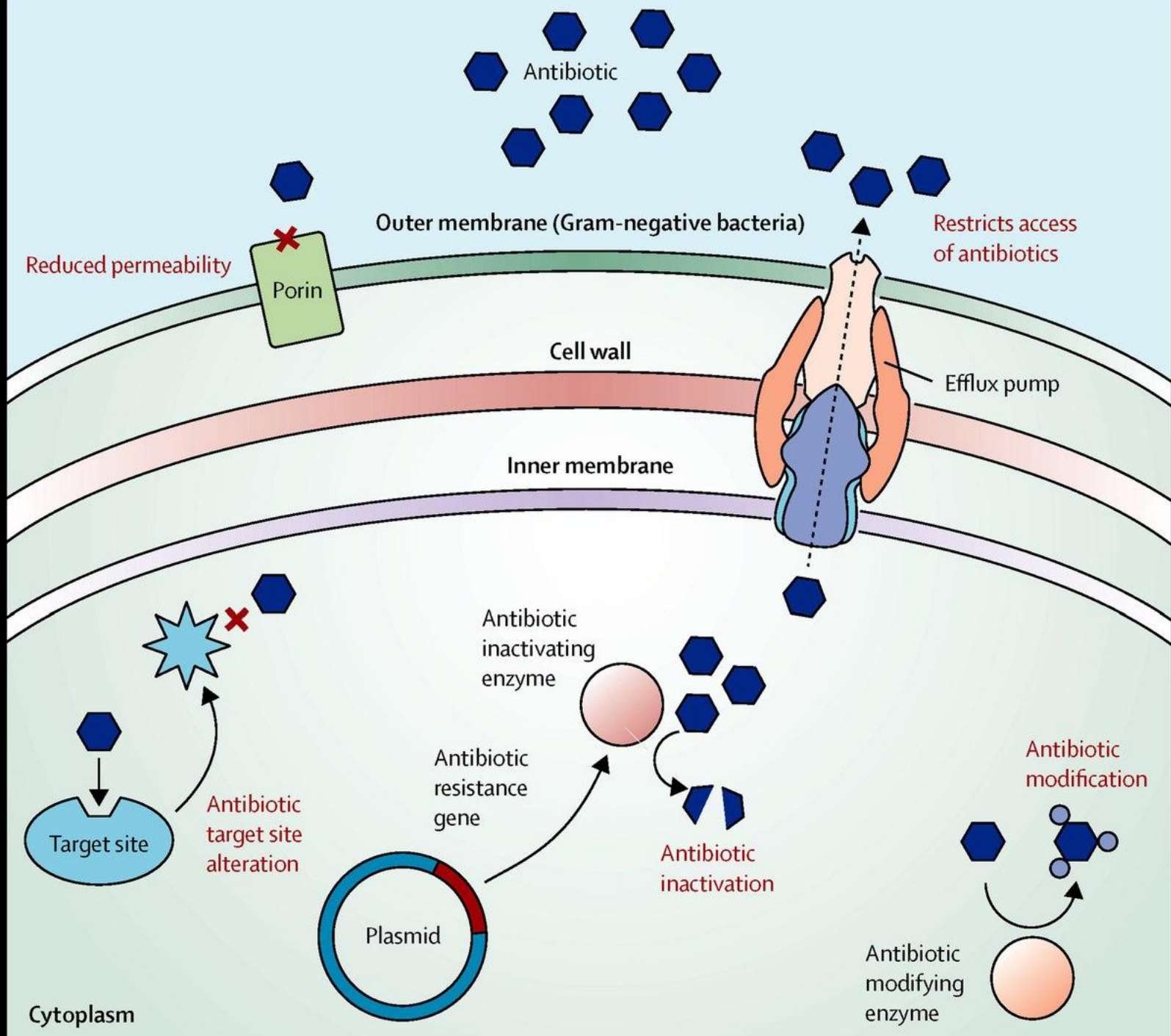
Antibiotic modification

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 target site alteration

Target site

Antibiotic inactivating enzyme

Antibiotic resistance gene

Plasmid

Antibiotic inactivation

Antibiotic modification

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 цефалоспорином 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, цефалоспорином 3 поколения, хлорамфениколу, фторхинолонам, ко-тримоксазолу;
- **E.coli:** резистентность к ампициллину, гентамицину, ко-тримоксазолу, фторхинолонам, некоторые штаммы — к карбапенемам;
- **Klebsiella spp.:** резистентность ко всем цефалоспорином; ассоциированная устойчивость к гентамицину и фторхинолонам;
- **P. mirabilis:** устойчивость к пенициллинам, цефалоспорином 1 поколения;
- **Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., S.maltophilia:** ассоциированная резистентность к цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам, иногда к карбапенемам.

Новые разрабатываемые антибиотики

- плазომидин
- 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.

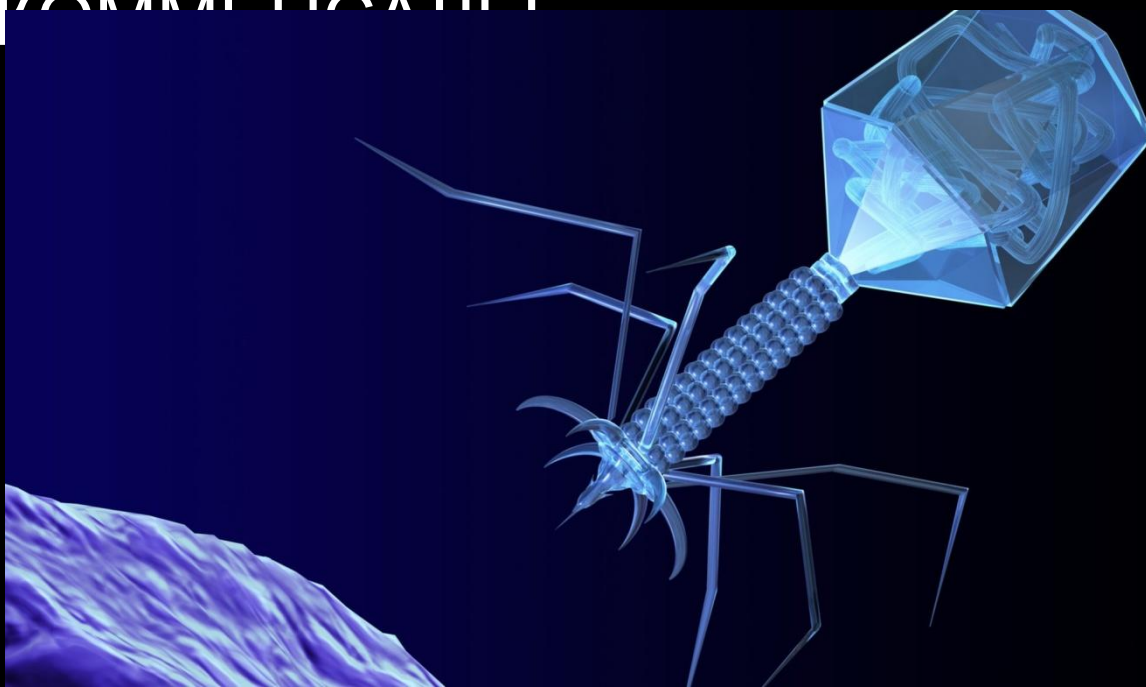
Иными словами, при правильном применении лечения бактерия вновь станет чувствительна к препаратам, против которых уже выработалась устойчивость

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,

САНИТАРИЯ