

DIAGNOSTICS IS POWER

The power to sustain antibiotic efficacy
for future generations



#pioneeringdiagnostics

ВСЕМИРНАЯ НЕДЕЛЯ
ПРАВИЛЬНОГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
АНТИБИОТИКОВ

18 -24 НОЯБРЯ 2019

Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам



БУДЬТЕ В КУРСЕ

СОБИРАЙТЕ
ДАННЫЕ

ПРЕДОТВРАЩАЙТЕ
ИНФЕКЦИИ

РЕГУЛИРУЙТЕ
ОБОРОТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ

ИНВЕСТИРУЙТЕ
СЕЙЧАС

Время на исходе, мы рискуем скоро
остаться без антибиотиков

ПЕРЕМЕНИ НУЖНЫ СЕГОДНЯ



Всемирная организация
здравоохранения

Ахременко Я.А.

АНТИМИКРОБНАЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ.
ПРИРОДНАЯ И
ПРИБРЕТЕННАЯ.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ



Биологическая

Сохранение отдельными изолятами жизнеспособности при концентрациях АМП, которые подавляют рост большинства других штаммов



Клиническая

Отсутствие эффекта антимикробной терапии



ФК/ФД

Нечувствительность к терапевтическим концентрациям АМП в тканях

БИОЛОГИЧЕСКАЯ, ФК/ФД И КЛИНИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- В подавляющем большинстве случаев прослеживается четкая корреляция, но
 - иногда клинический эффект может быть достигнут при наличии биологической резистентности, т.к. выздоровление зависит не только от действия антибиотиков;
 - в ряде случаев может наблюдаться клиническая неэффективность при низком уровне биологической резистентности *in vitro* (биопленки, персистирующие бактерии с измененными свойствами, ванкомицин vs. VISA и т.п.)

ПРИРОДНАЯ И ПРИБРЕТЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- **Природная R**

- Постоянный видовой признак (характерна для большинства штаммов вида или группы микроорганизмов);
- Клиническая неэффективность АМП легко прогнозируется на основании данных идентификации микроорганизмов

- **Приобретенная R**

- Свойство отдельных штаммов сохранять жизнеспособность при тех концентрациях АМП, которые подавляют большую часть популяции;
- Обусловлена мутациями собственных генов или приобретением новой генетической информации

ПРИРОДНАЯ R

- Определение чувствительности для клинических целей не требуется;
- Может быть использована для подтверждения результата видовой идентификации
- Результат “S” выдается с осторожностью, т.к. возможны ошибки идентификации или низкая экспрессия и, вследствие этого, низкие значения МПК

ПРИМЕРЫ ПРИРОДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Анаэробные бактерии vs. аминогликозиды
- *Enterococcus faecium* vs. β -лактамы
- *Klebsiella spp.* vs. пенициллины
- *Stenotrophomonas maltophilia* vs. карбапенемы
- *Proteus spp.* vs. полимиксины, тетрациклины
- *Pseudomonas aeruginosa* vs. хлорамфеникол, триметоприм

ПРИОБРЕТЕННАЯ R

Мутации
Единичные или
множественные



Рекомбинации
Приобретение
генов
резистентности

ПОЯВЛЕНИЕ И СЕЛЕКЦИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ МУТАЦИЯХ

ЧАСТОТА СПОНТАННЫХ МУТАЦИЙ 10^{-6} – 10^{-14}

ГИПЕРМУТАБЕЛЬНОСТЬ!



Как возникает антибиотикорезистентность

1.

Много бактерий, лишь часть которых устойчива к антибиотику



2.

Антибиотик убивает и болезнетворных бактерий, и «хороших», которые помогают организму бороться с инфекцией



3.

Устойчивые к антибиотику бактерии теперь могут практически беспрепятственно размножаться



4.

Некоторые устойчивые бактерии горизонтальным переносом передают другим, неустойчивым, гены антибиотикорезистентности



ГОРИЗОНТАЛЬНЫЙ ПЕРЕНОС ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БАКТЕРИЙ

- Основные пути осуществления:

- трансформация

- трансдукция

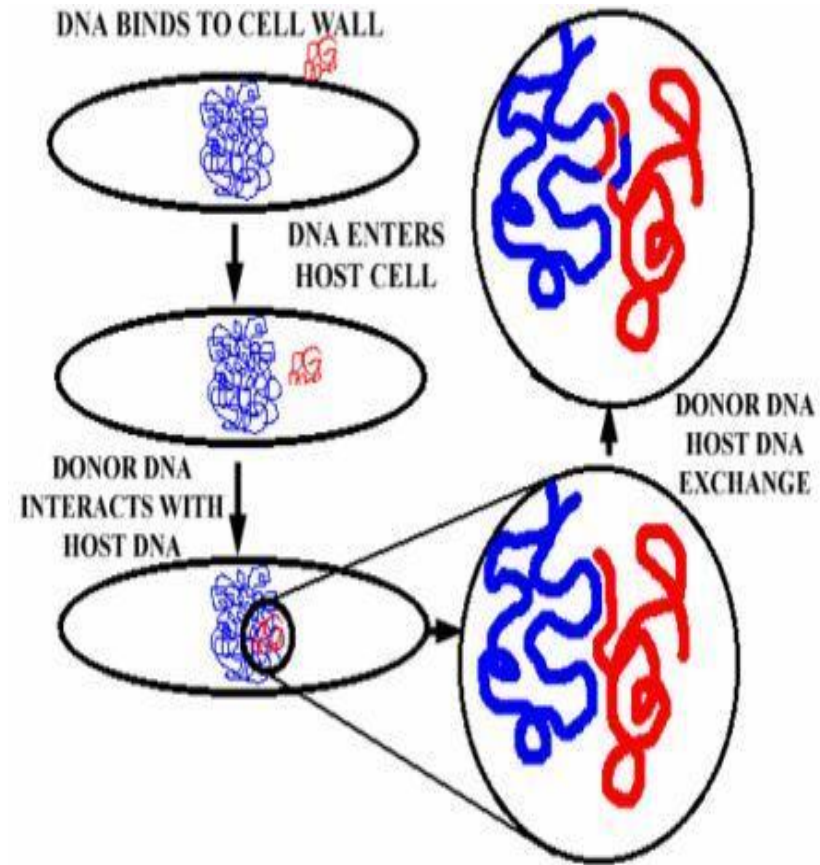
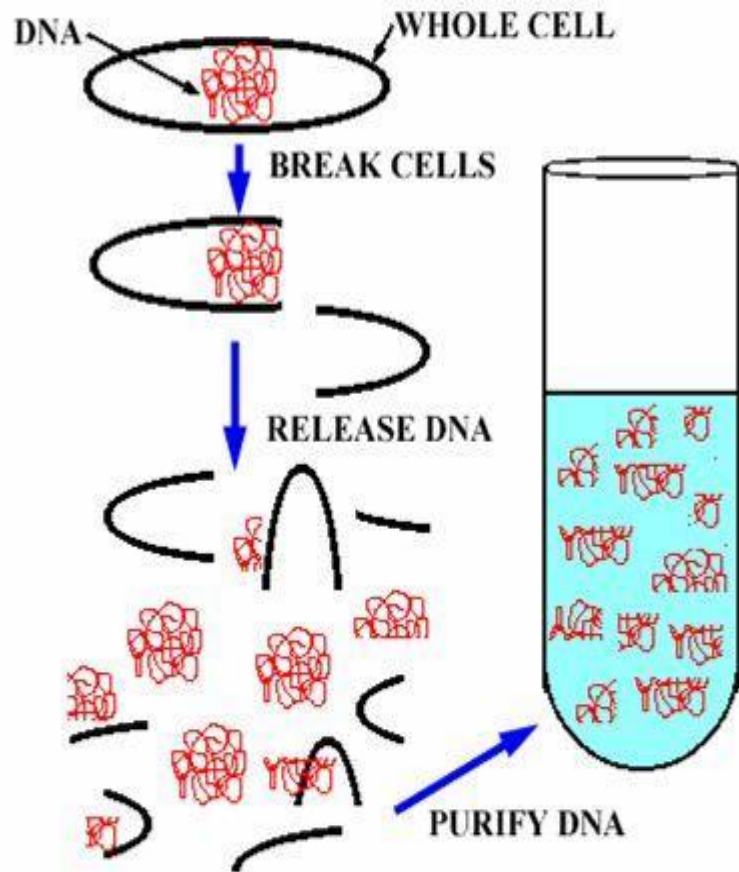
- конъюгация

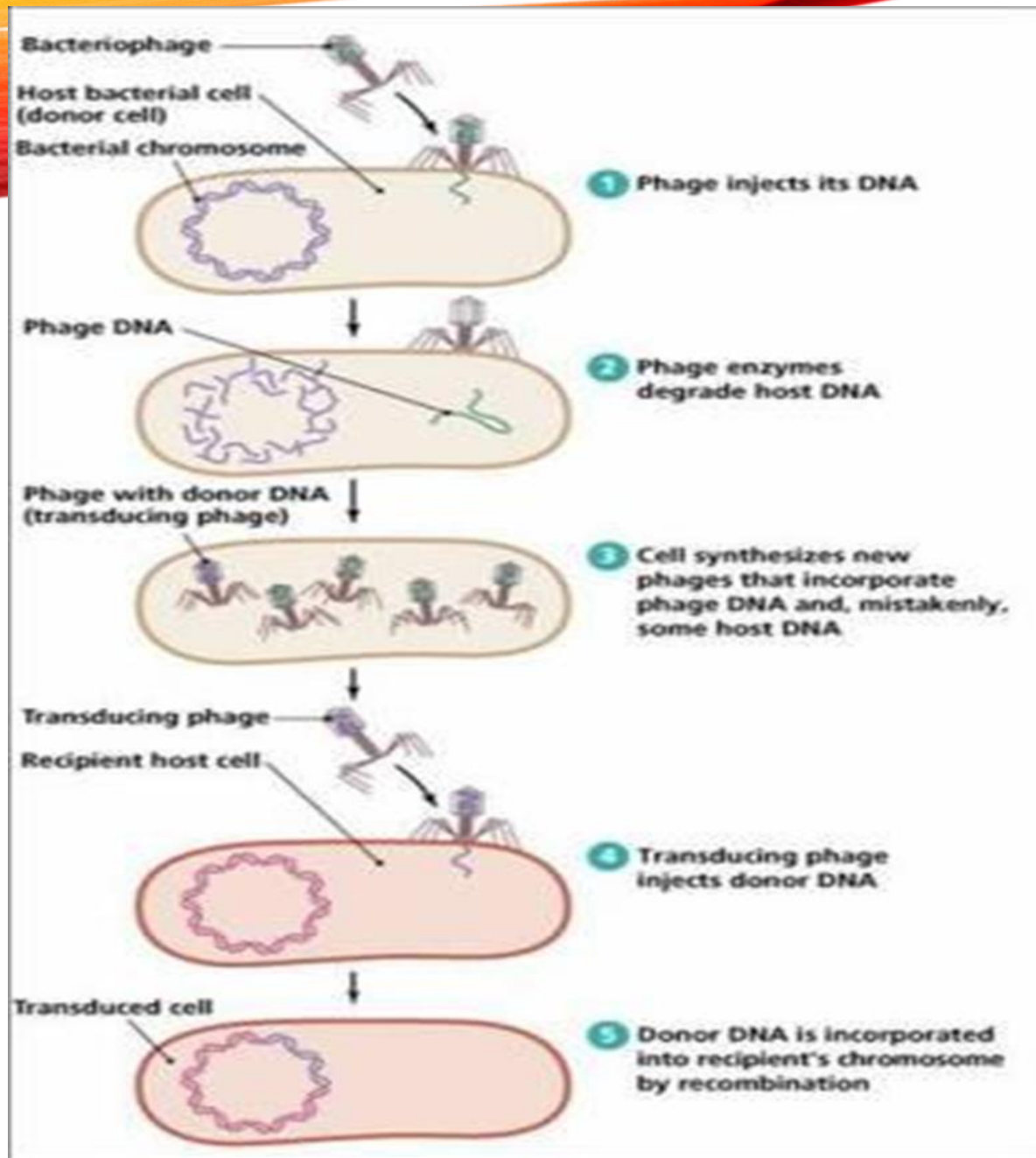
Конечным этапом генетического обмена, который может быть как внутривидовым, так и межвидовым, является **рекомбинация**.

Рекомбинация

процесс взаимодействия между молекулами ДНК, приводящей к формированию новой рекомбинантной молекулы, несущей признаки от бактерии-донора и от бактерии-реципиента.

Механизм трансформации



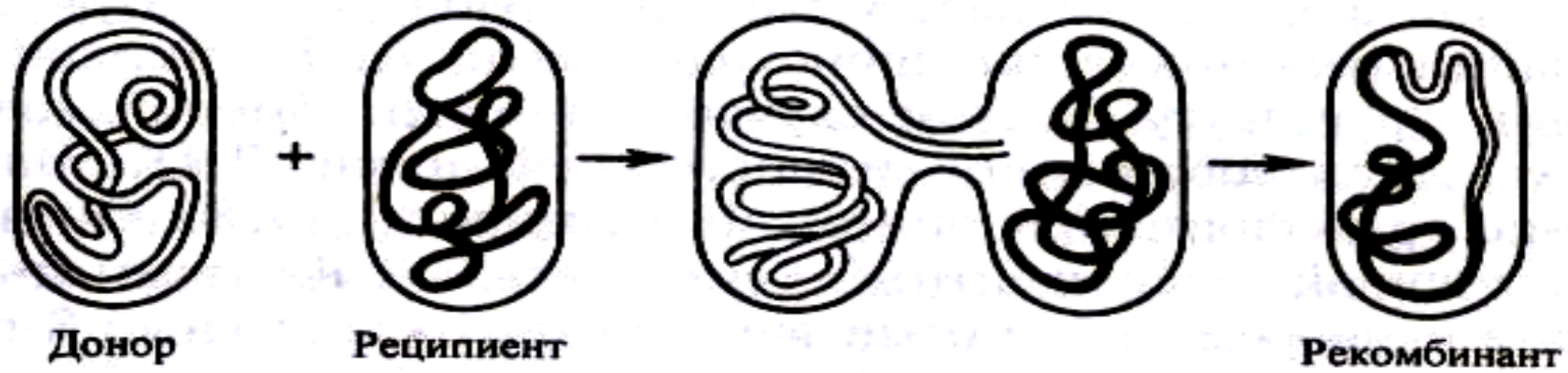


ТРАНСДУКЦИЯ

КОНЬЮГАЦИЯ



форма обмена генетическим материалом между бактериями при их непосредственном клеточном контакте.

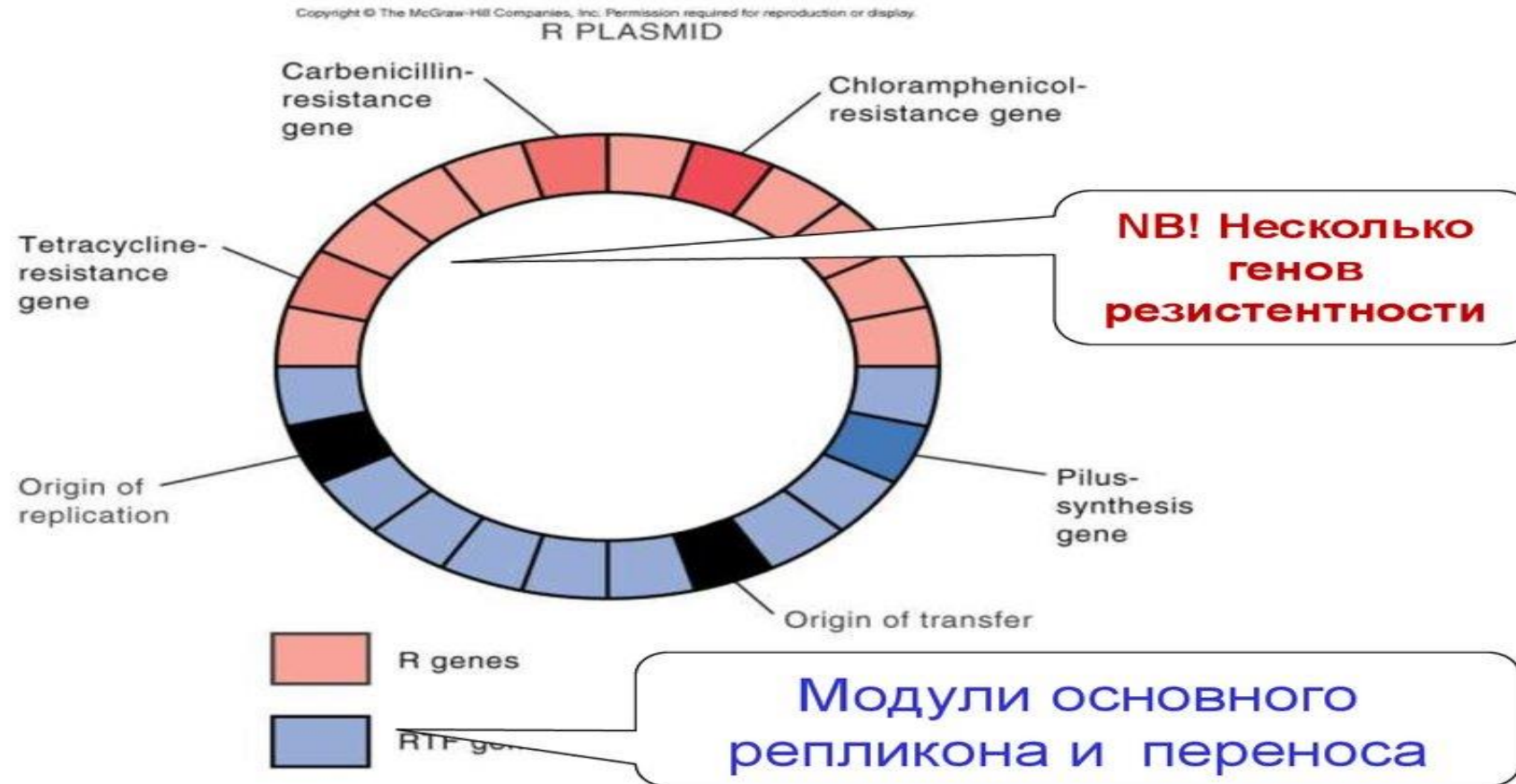


ЗНАЧЕНИЕ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА ГЕНОВ У БАКТЕРИЙ

- Трансформация (мозаичность ПСБ у *S. pneumoniae*)
- Трансдукция (редко) – резистентность к Cm и Tc у *S. aureus*
- Конъюгация (плазмидоопосредованная резистентность Грам(-) бактерий к большинству известных АМП)



Как устроены плазмиды?



Группа		Типичные препараты	Ген - маркер резистентности	Бактерии - носители генов резистентности
β-лактамы				
	пенициллины	ампициллин амоксициллин бензилпенициллин пиперациллин	TEM-1,2; SHV-1,11	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>
	цефалоспорины	I поколение: цефазолин цефалотин цефалексин	CTX-M, SHV-5,12	
		II поколение: цефуроксим цефаклор		
		III поколение: цефотаксим цефтриаксон цефтазидим цефиксим		
		IV поколение: цефепим	AmpC	
карбапенемы	Меропенем Имипенем дорипенем	VIM, IMP, NDM, KPC, GES, OXA-20s, OXA-40s, OXA50s		
β-лактамы		оксациллин	MecA	<i>S.aureus</i>
гликопептиды	ванкомицин		VanA, VanB	<i>E.faecalis</i> , <i>E.faecium</i>
	тейкопланин		VanA	
макролиды		эритромицин азитромицин klarитромицин	Mef, Erm	<i>Streptococcus spp.</i>
Фторхинолоны (II, III и IV поколение хинолонов)		II поколение: ципрофлоксацин офлоксацин III поколение: левофлоксацин IV поколение: Моксифлоксацин	GyrA, ParC, QnrA	<i>Streptococcus spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

1. Ингибиторы синтеза клеточной стенки (бета-лактамы и гликопептиды)
2. Препараты, нарушающие функции цитоплазматической мембраны (противогрибковые препараты, полимиксины, грамицидины)
3. Ингибиторы синтеза белка на рибосомах (макролиды, тетрациклины, аминогликозиды и др)
4. Ингибиторы транскрипции и синтеза нуклеиновых кислот (хинолоны и фторхинолоны, имидазолы, рифампицин)
5. Ингибиторы синтеза пуринов и аминокислот (сульфаниламиды и противотуберкулезные препараты)

Ингибиторы синтеза клеточной

стенки

Пенициллины
Монобактамы
Цефалоспорины
Карбапенемы
Гликопептиды
Бацитрацин
Циклосерин

Ингибиторы функций цитоплазматической мембраны

Полимиксины

Антиметаболиты (метаболизм фолиевой кислоты)

Сульфонамиды
Триметоприм

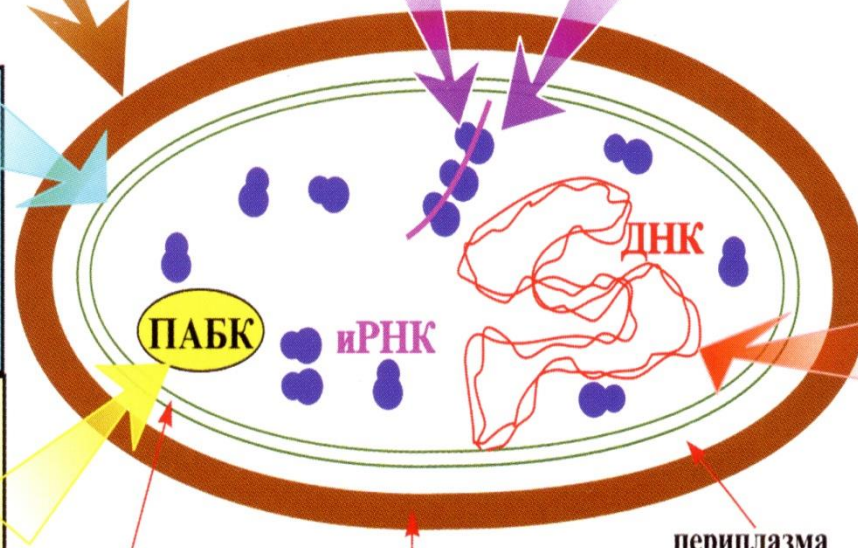
Ингибиторы синтеза белка

ингибиторы 30S-субъединиц рибосом

Тетрациклины
Аминогликозиды

ингибиторы 50S-субъединиц рибосом

Макролиды
Хлорамфеникол
Линкомицин



Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

Рифампицин

(ингибитор ДНК-зависимой РНК-полимеразы; нарушение транскрипции)

Хинолоны

(ингибитор ДНК-гиразы; нарушение репликации ДНК)

цитоплазматическая мембрана

клеточная стенка

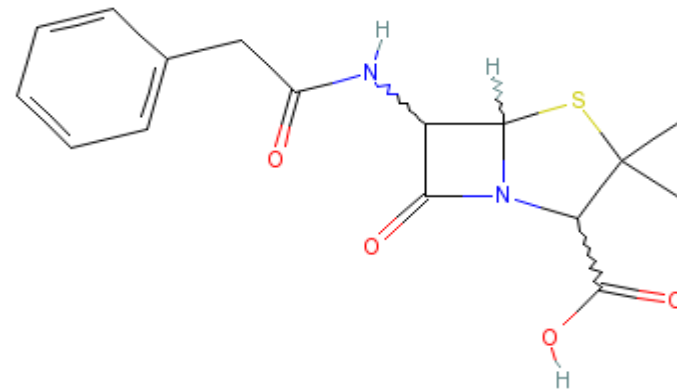
периплазма (бета-лактамаза, аминогликозидмодифицирующие ферменты)

ИНГИБИТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

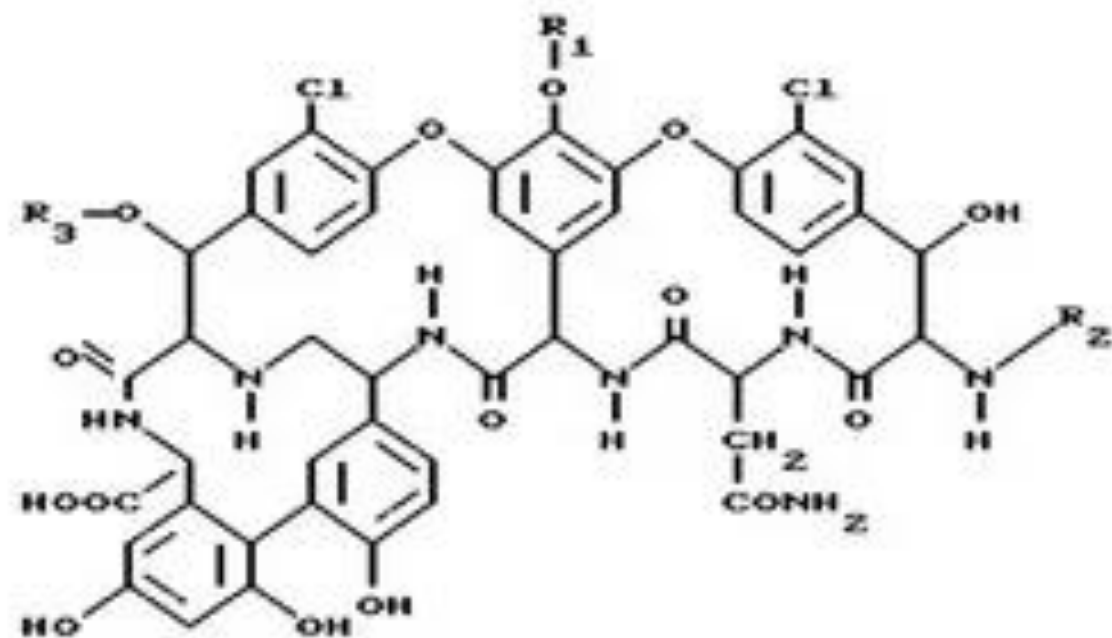


1. β -лактамы антибиотики

- Пенициллины (природные, полусинтетические, ингибиторзащищенные);
- Цефалоспорины (1,2,3,4 и 5 поколений)
- Карбапенемы
- Монобактамы



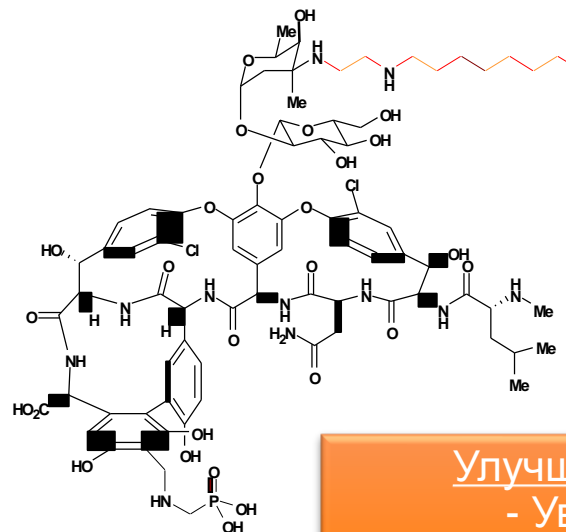
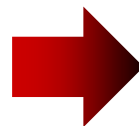
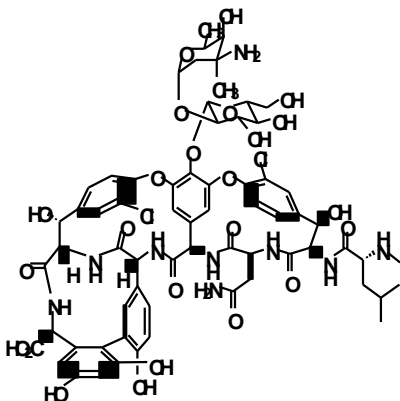
Гликопептиды



- ванкомицин,
тейкопланин
- **полусинтетические**
липогликопептиды-
телавицин, оритавинцин
и далбаванцин.

Телаванцин – новый полусинтетический липогликопептид

Более эффективный препарат с улучшенной ФК в
сравнении с ванкомицином



Связывание с мембраной
- Улучшенная эффективность
- Более быстрый бактерицидный эффект
- Активность в отношении VISA/hVISA

Улучшенные ФК- свойства
- Увеличенный период полувыведения
- Почечный клиренс

Ванкомицин

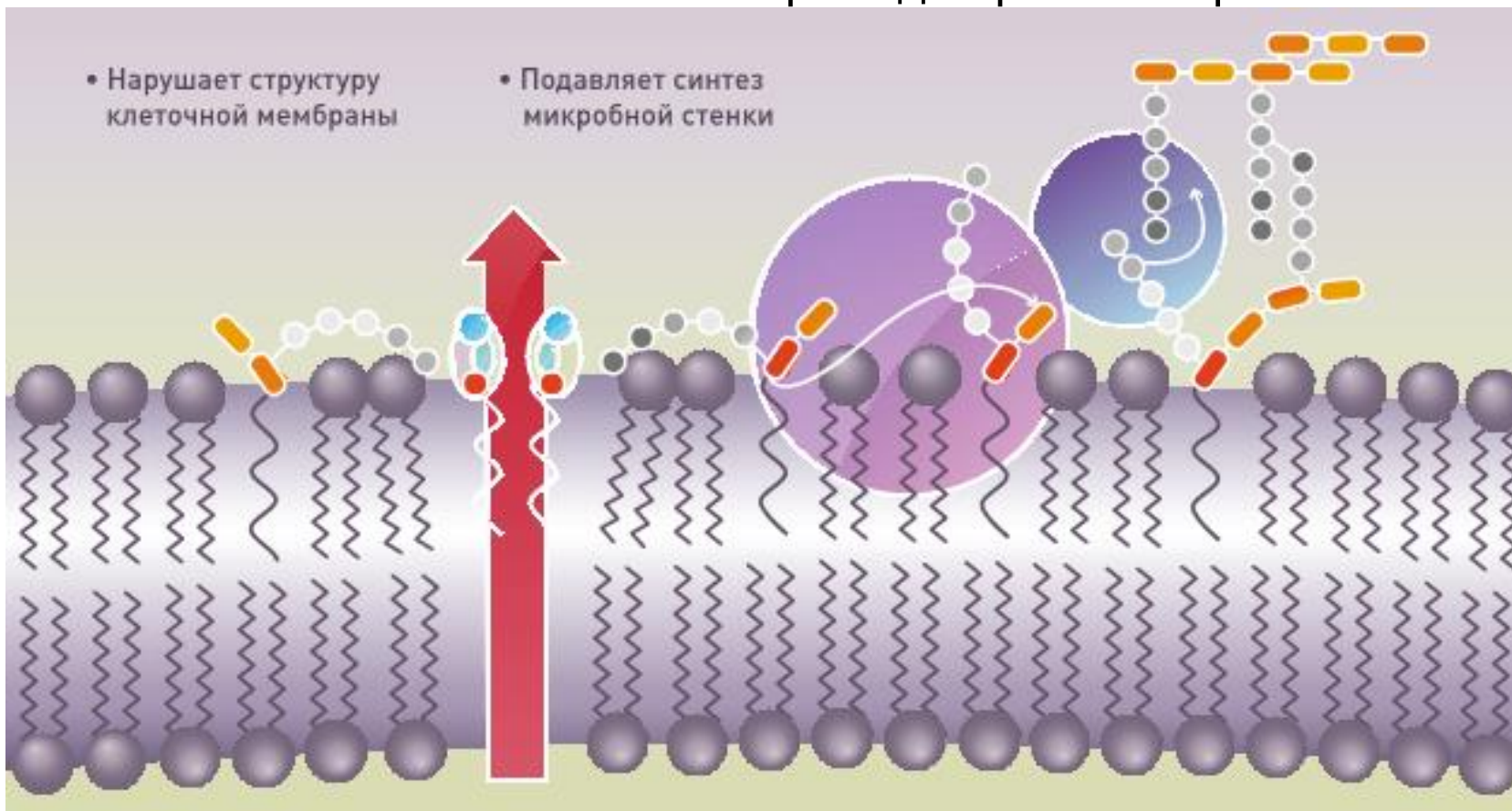
(подавляет синтез микробной стенки)

Телаванцин

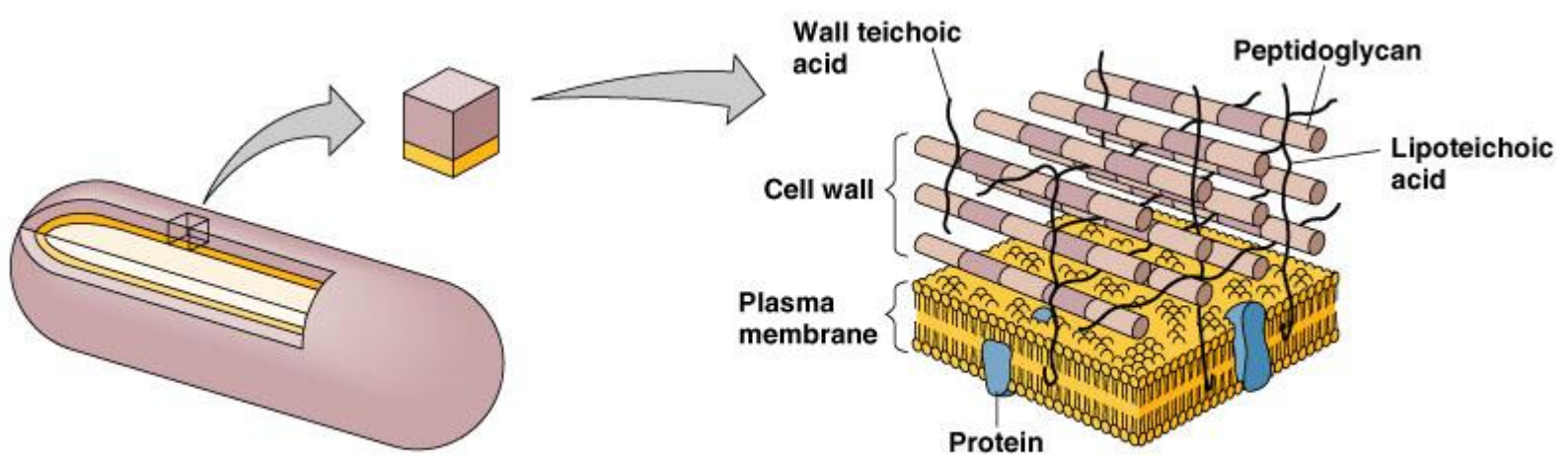
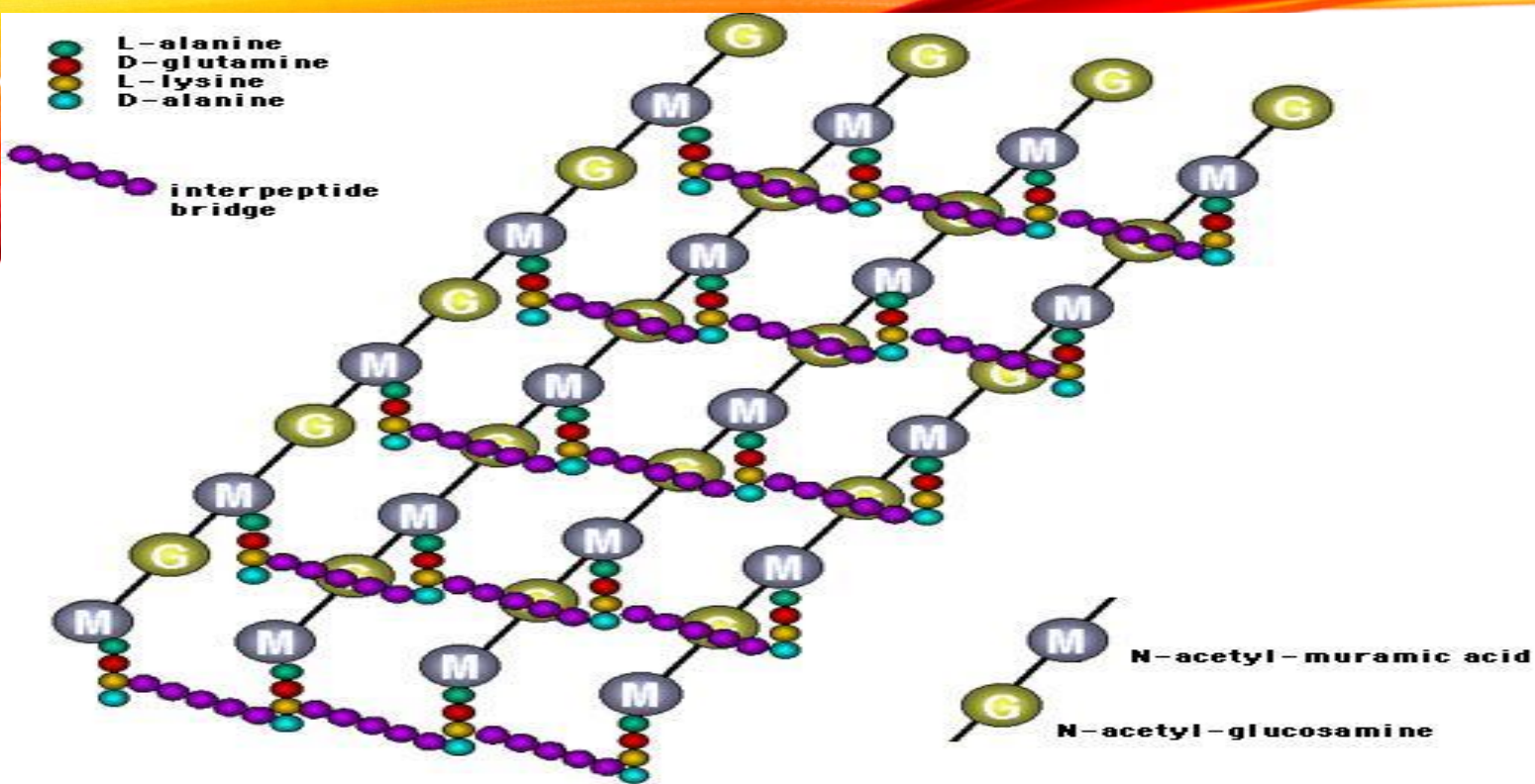
(подавляет синтез микробной стенки и нарушает функцию и структуру мембраны)

Телаванцин – двойной механизм действия

Обеспечивает повышенную активность и снижает риск для развития резистентности

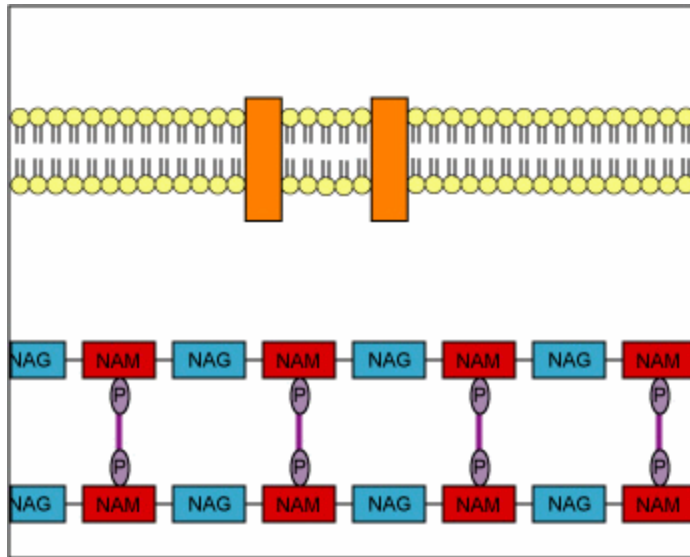


Higgins DL, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(3):1127-34.
Lunde CS, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(8):3375-83.
Attwood RJ, et al. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(22):2335-48.



(b) Gram-positive cell wall

ИНГИБИТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ



β -лактамы

- Ингибируют фермент **транспептидазу** (осуществляет образование поперечных «межпептидных» связей между линейными цепями пептидогликана).

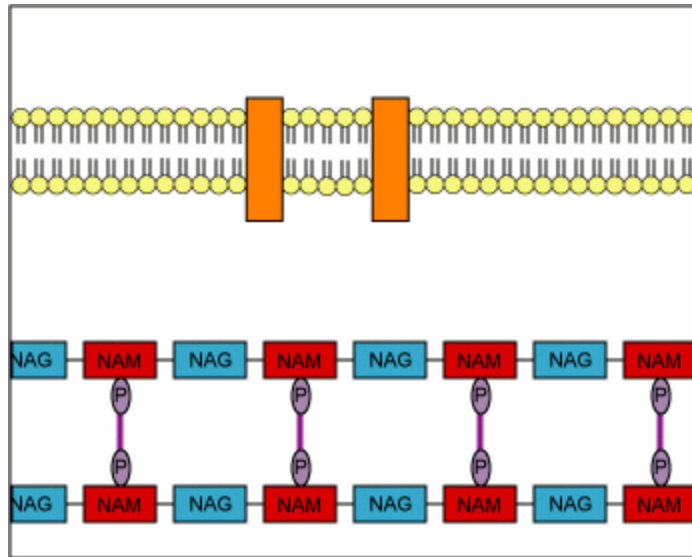
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ V ПОКОЛЕНИЯ ЦЕФТАРОЛИНА ФОСАМИЛ

- Обладает активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.
- Ингибирует биосинтез клеточной стенки бактерий за счет связывания с ПСБ. Активен в отношении *MRSA* и пенициллиннечувствительного *Streptococcus pneumoniae* в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.
 - Неактивен в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, сериновые карбапенемазы, МБЛ, Резистентность также может быть связана с эффлюксом.
 - Показания: осложненные ИКМТ, внебольничная пневмония.

ИНГИБИТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Гликопептиды

Нарушают синтез клеточной стенки, путем комплексообразования с различными пептидными структурами и блокирует оба процесса: образование гликозидных и межпептидных связей.



ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА НА РИБОСОМАХ



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<ul style="list-style-type: none">• Стрептомицин• Неомицин• Канамицин• Мономицин	<ul style="list-style-type: none">• Гентамицин	<ul style="list-style-type: none">• Тобрамицин• Сизомицин• Амикацин• Нетилмицин	<ul style="list-style-type: none">• Изепамицин

Антимикробная активность:

- Активны в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов
- Не действуют на анаэробы

МАКРОЛИДЫ

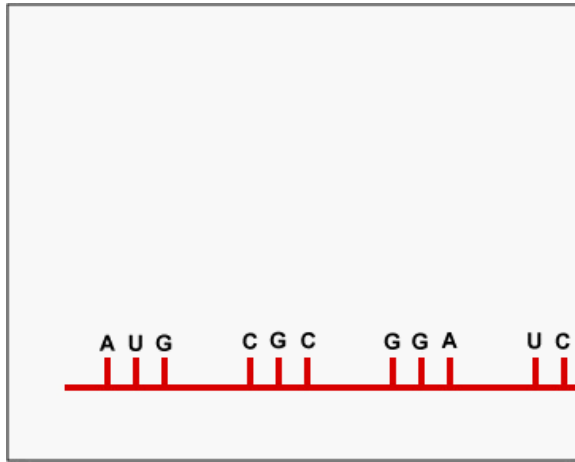
14-членные	15-членные (азолиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические		
Кларитромицин Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ

Природные	Полусинтетические
Диметилхлортетрациклин Окситетрациклин Тетрациклин	Доксициклин
Антимикробная активность	
<ul style="list-style-type: none">• Гр «+» микроорганизмы• Гр «-» микроорганизмы• Некоторые простейшие	Более высокая антимикробная активность

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

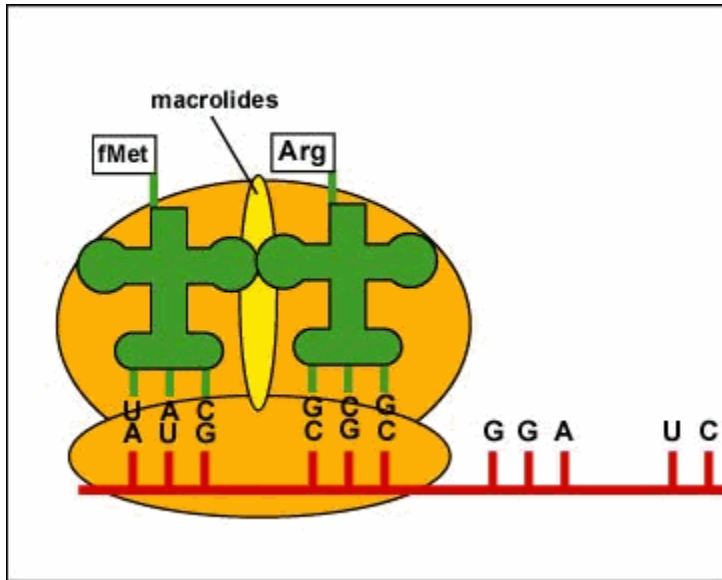


АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Связываются с 30S-субъединицей рибосом.
- Бактерицидный эффект связан с нарушением механизма

связывания рибосом с Т-РНК и образованием дефектных инициационных комплексов

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



Макролиды

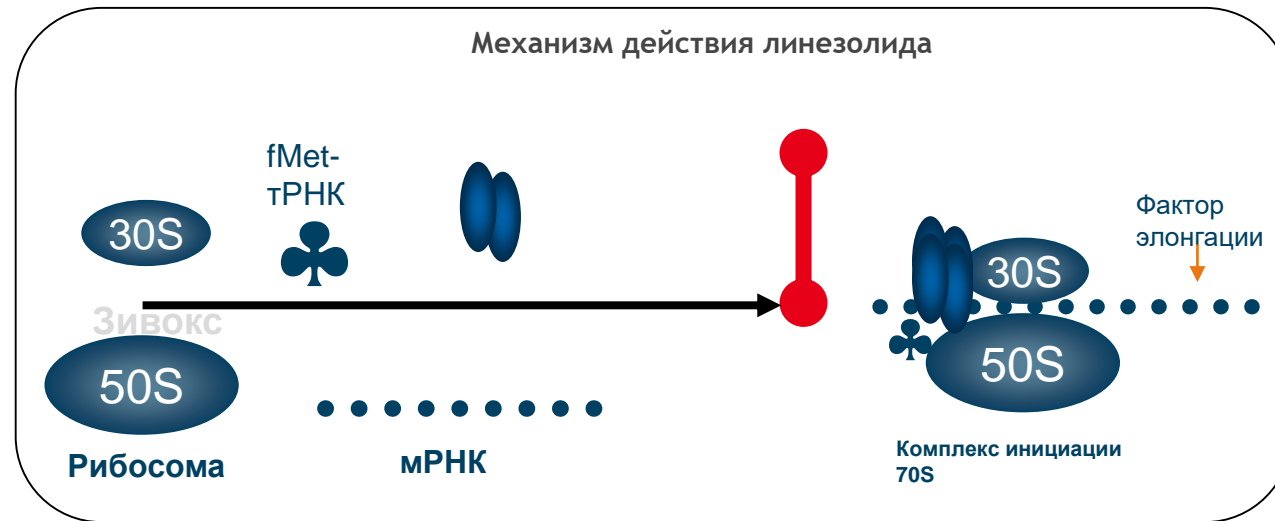
- Связываются с 50S субъединицей рибосом.
- Препятствуют образованию пептидных связей

ЛИНЕЗОЛИД

- Спектр природной активности: Грам(+) бактерии
= ванкомицину, = даптомицину
- Сохраняет активность против резистентных к ванкомицину штаммов
- Стабильно низкая частота устойчивых штаммов
- В РФ устойчивых к линезолиду штаммов не выявлено
- In vitro бактериостатическое действие
- In vivo проявляет бактерицидность
- подавление продукции стафилококковых экзотоксинов
- Тканевые концентрации >>сывороточные

ЛИНЕЗОЛИД

- Селективно ингибирует синтеза бактериальных белков, что снижает риск наличия или формирования перекрестной резистентности ^{1,3}



Линезолид связывается со специфическим сайтом рибосомальной субъединицы 50S, препятствуя образованию 50S и 30S субъединицами рибосом комплекса инициации 70S. по Stevens DL *et al*² и Moellering RC ³.

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



ХИНОЛОНЫ/ФТОРХИНОЛОНЫ

- 1 поколение (нефторированные): налидиксовая кислота; оксолиновая кислота; пипемидовая (пипемидиевая) кислота
- 2 поколение (фторхинолоны): ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



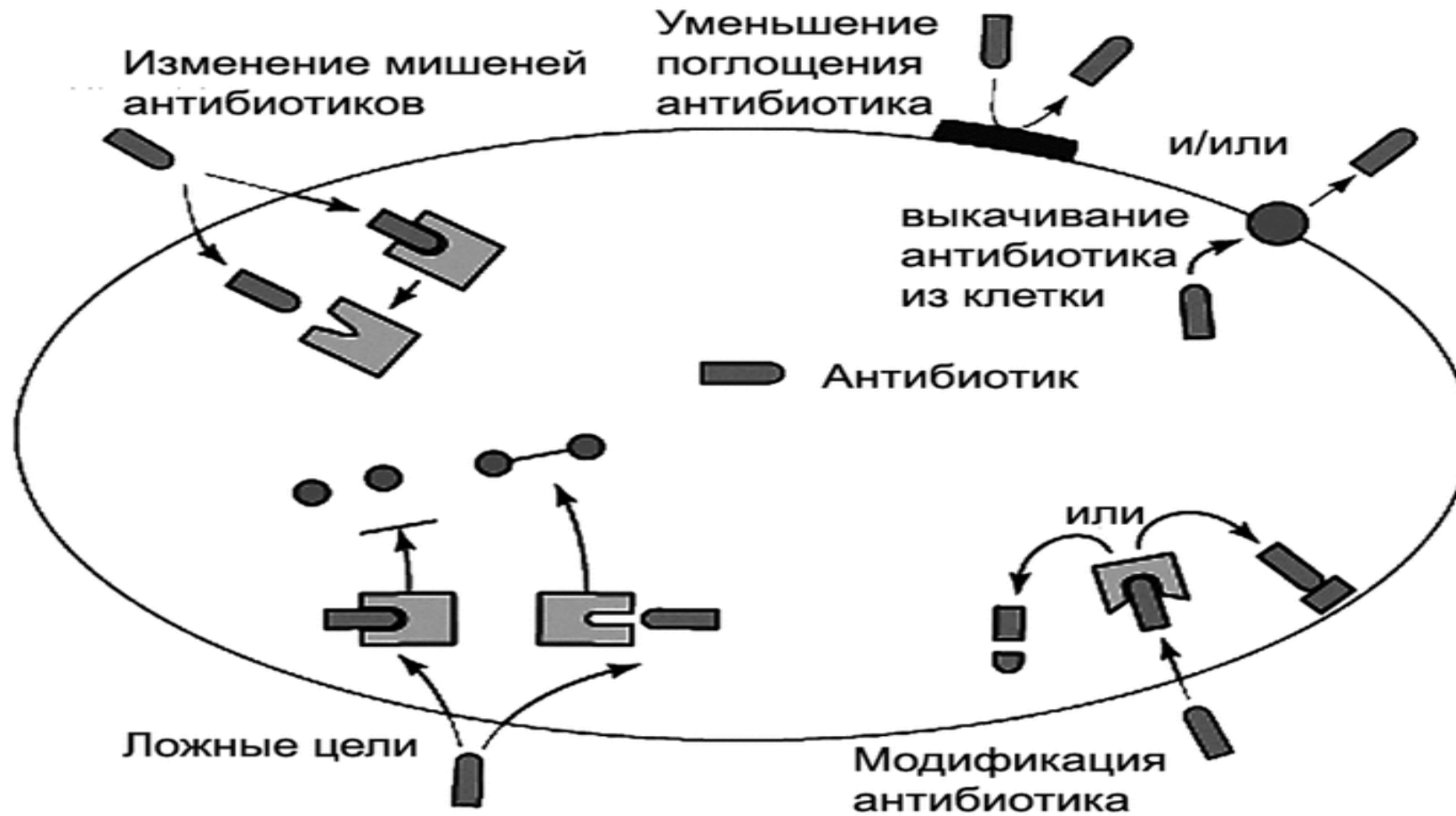
Фторхинолоны

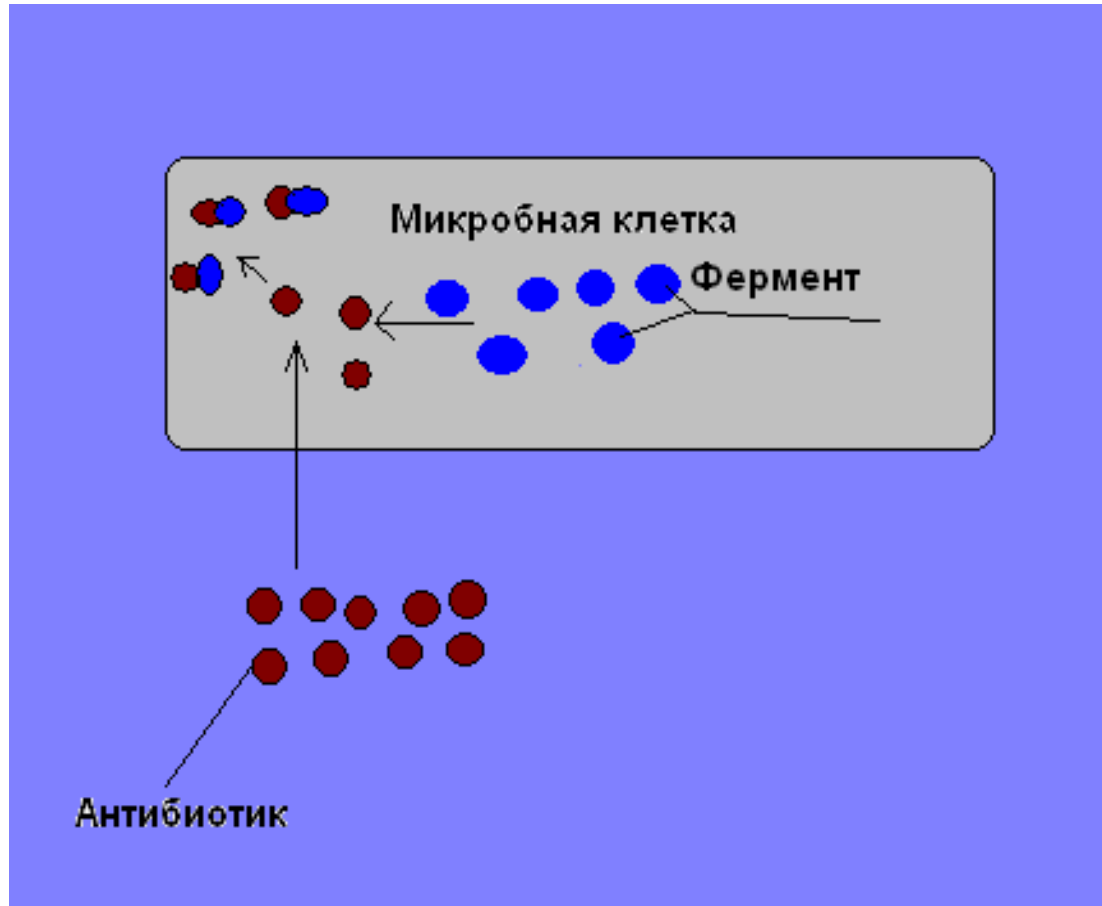
- Ингибируют бактериальный фермент ДНК-гиразу, нарушается суперспирализация ДНК.
- Бактериальная клетка не может осуществлять репликацию ДНК

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



HAWKEY P.W. THE ORIGINS AND MOLECULAR BASIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE





1) модификация антибиотиков (детоксикация)

- Заключается в разрушении или изменении активной химической группы антибиотика с помощью выработки ферментов:

- **Модифицирующих антибиотик**

(добавляются химические группы которые инактивируют антибиотик).

новые группы, инактивируют

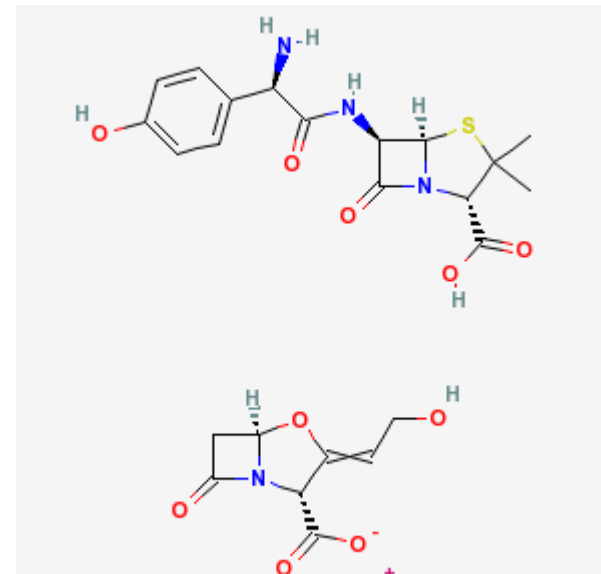
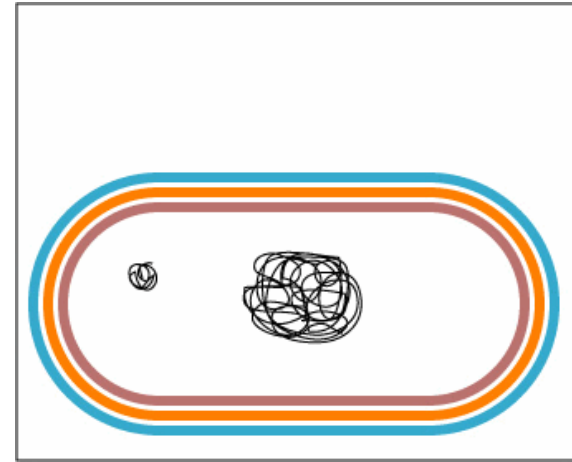
Продукция ферментов:

- разрушающих антибиотик,

таких как β -лактамазы
(разрушают β -лактамное
кольцо)

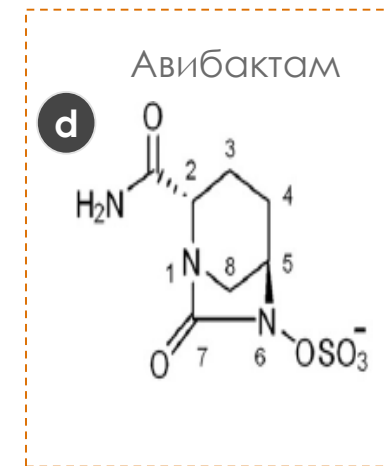
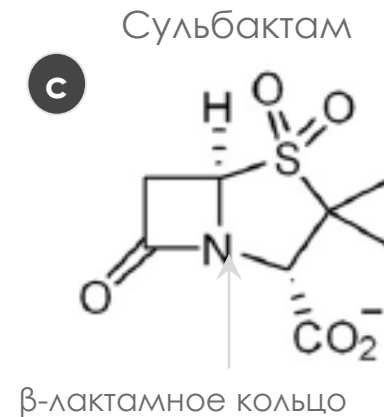
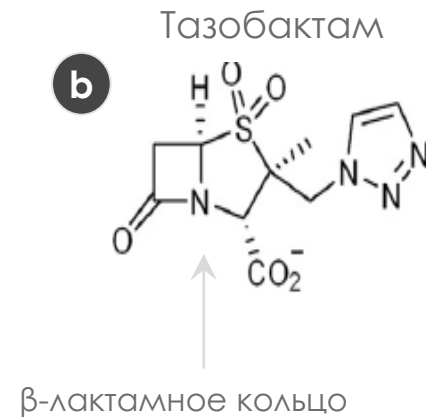
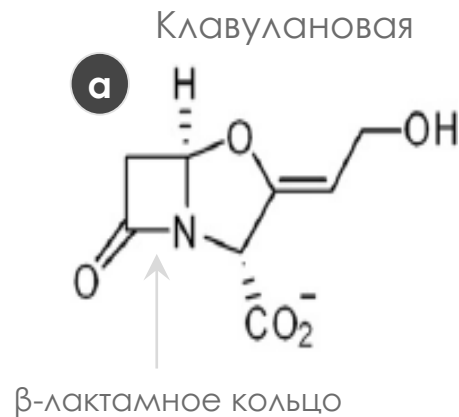
Ингибиторзащищенные
беталактамы:
(антибиотик+клавулановая
кислота;

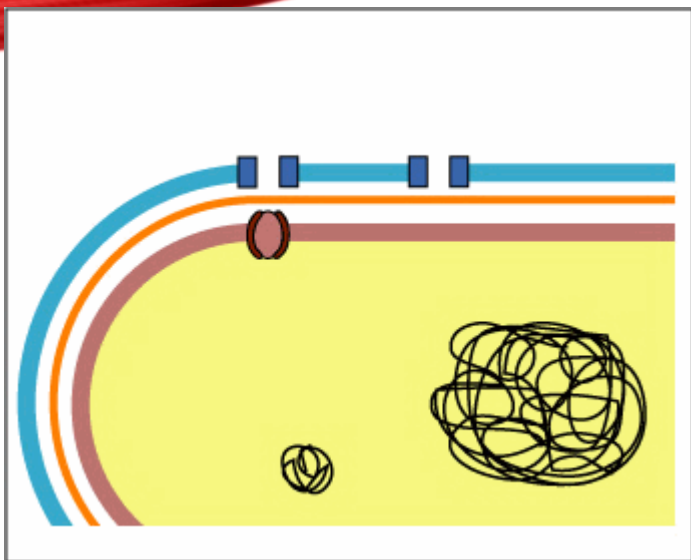
антибиотик + сульбактам;
антибиотик+ тазобактам)



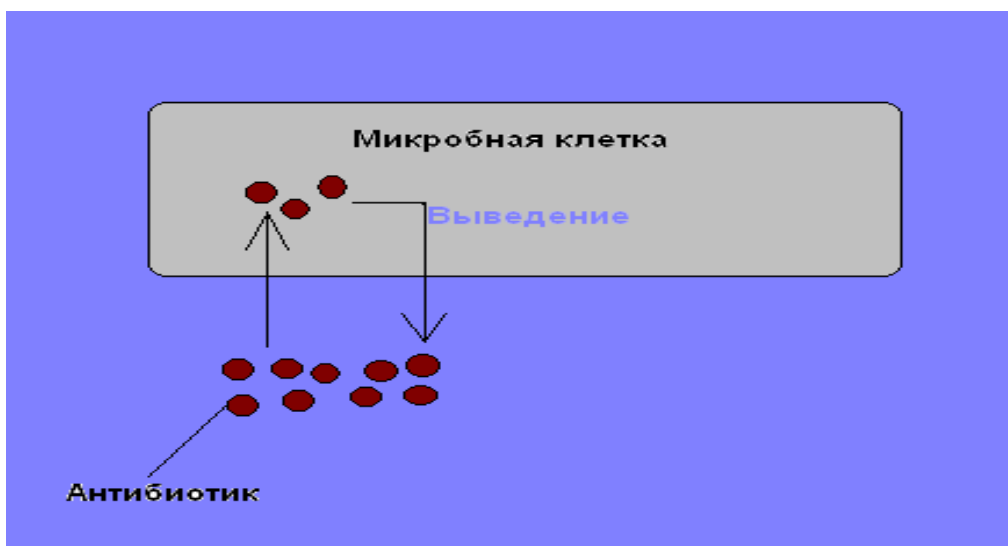
АВИБАКТАМ — ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ В НОВОМ КЛАССЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

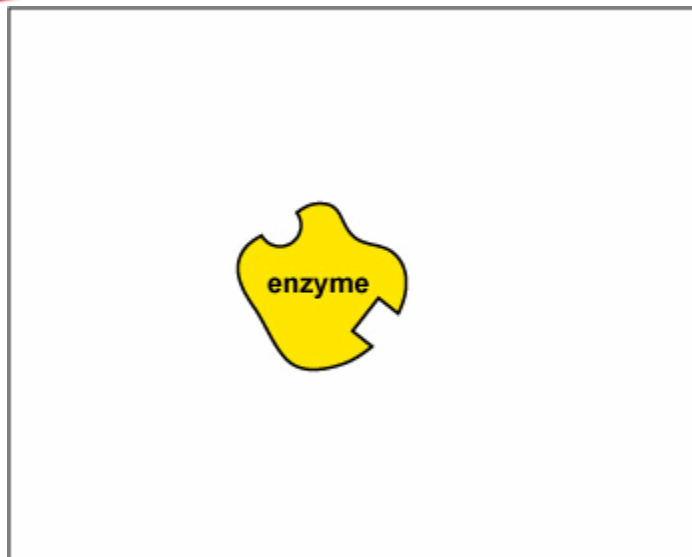
- Авибактам – это новый, первый в своем классе, не- β -лактамный ингибитор β -лактамазы нового химического класса диазабициклооктанов (ДАБЦО)
- Все предыдущие ингибиторы β -лактамаз (клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам) структурно относились к β -лактамам, вызывали ацетилирование и последующую необратимую дезактивацию бета-лактамаз (суицидальное ингибирование)
- Авибактам отличается от этих препаратов по всем трем аспектам
 - Не имеет β -лактамного скелета, вместо него включает ДАБЦО, поэтому **подвержен гидролизу** в незначительной мере
 - Ингибирует широкий спектр бета-лактамаз
 - Связывание с β -лактамазами обратимо (не суицидальное ингибирование)





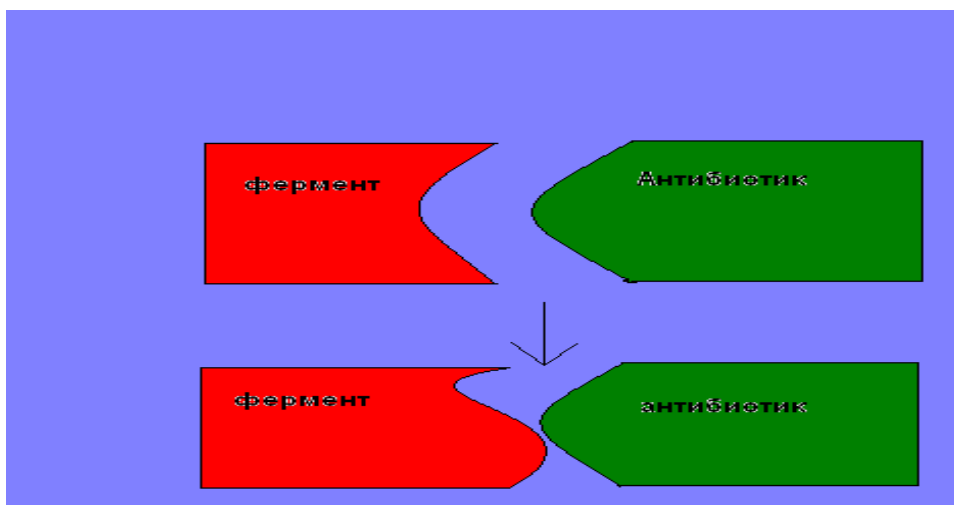
- 2) уменьшение проницаемости стенки бактерии для антибиотиков и/или выкачивание его из клетки («efflux») быстрее, чем антибиотик поразит свои мишени (эффект помпы)





3) структурные изменения в молекулах, являющихся мишенями для антибиотиков.

Проникший в клетку антибиотик не находит свои мишени и не может блокировать биохимические процессы



АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

Устойчивость к
антибиотикам растет
более быстрыми
темпами, чем это можно
контролировать

Перенос генов
резистентности от
бактерии к бактерии

Передача
мульти-
резистентных
штаммов от
человека к
человеку

**Бездействие
сегодня –
невозможность
лечения завтра!**



WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed

News release

27 FEBRUARY 2017 | GENEVA - WHO today published its first ever list of antibiotic-resistant "priority pathogens" – a catalogue of 12 families of bacteria that pose the greatest threat to human health. The list was drawn up in a bid to guide and promote research and development (R&D) of new antibiotics, as part of WHO's efforts to address growing global resistance to antimicrobial medicines.

Priority 1: CRITICAL

1. *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
2. *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
3. *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

1. *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
2. *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
3. *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
4. *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
5. *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
6. *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

1. *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
2. *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
3. *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

ПОЧЕМУ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЯВЛЯЕТСЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМОЙ?

- Антибиотикорезистентность (АР) **убивает**
- АР бросает вызов контролю инфекционных заболеваний
- АР угрожает возвращением к **эре до антибиотиков**
- АР повышает стоимость лечения
- АР угрожает всем достижениям современной медицины
- АР компрометирует безопасность здоровья и **угрожает**

развитию торговли и экономики

WHO. World Health Day 2011. COMBAT ANTIMICROBIAL RESISTANCE. No action today, no cure tomorrow. <http://www.who.int/world-health-day/2011>

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Создание сети мониторинга и оповещения случаев выявления мультирезистентных бактерий
- Совместный контроль правильного использования антибиотиков и распространения мультирезистентных микроорганизмов
 - Правильная диагностика
 - Оптимизация назначений антибиотиков



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



ПРАВИЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА:
СЛЕДОВАТЬ МЕЖДУНАРОДНЫМ
СТАНДАРТАМ!

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



CLINICAL AND
LABORATORY
STANDARDS
INSTITUTE



EUCAST
EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



Официальные рекомендации в России = EUCAST

Клинические рекомендации

**Определение чувствительности микроорганизмов
к антимикробным препаратам**



Внедрение рекомендаций необходимо во всем мире
Во всех бактериологических лабораториях
Для управления определением чувствительности к антибиотикам

**Ключ к снижению распространения генов
устойчивости к антибиотикам**

АНТИБИОТИКИ, К КОТОРЫМ НЕВОЗМОЖНО
ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ,
НЕ СУЩЕСТВУЮТ!

