



**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**



World Health
Organization



**Міністерство охорони здоров'я України
Державна санітарно-епідеміологічна служба
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»**

Матеріали
Всеукраїнської науково-практичної конференції
з міжнародною участю
ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИ ІНФЕКЦІЇ
ТА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЇХ ЗБУДНИКІВ
ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ



29-30.09.2011, м. Київ, Україна

ПРОБЛЕМА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ

Салманов А.Г.¹, Марієвський В.Ф.²

¹Державна санітарна служба України, м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», м. Київ, Україна

Останніми роками у світі спостерігається зростання резистентності збудників інфекційних хвороб, яка негативно впливає на результат лікування хворих. За даними власних досліджень, до 70 % мікроорганізмів, що спричиняють внутрішньолікарняні інфекції (ВЛІ), нечутливі до дії, щонайменше, одного антибіотика. Спостерігаються значні коливання резистентності до різних груп та класів антимікробних препаратів.

Збільшення досвіду щодо даних резистентності мікроорганізмів передбачає поліпшення розуміння шляхів передачі та ефективних заходів профілактики хірургічних інфекцій. Лікувально-профілактичні заклади суттєво різняться між собою за своїми функціональними та технічними характеристикам. Це вимагає врегулювання заходів з контролю та попередження розповсюдження резистентних мікроорганізмів у відповідності до конкретного закладу охорони здоров'я. Профілактика та контроль за розповсюдженням мультирезистентних мікроорганізмів (МРМ) у більшості країн світу є національним пріоритетом, де відповідальність за впровадження відповідних заходів бере на себе держава.

Зростаючий рівень уваги щодо появи резистентності до антибіотиків клінічно значимих патогенів призвів до створення ряду програм епідеміологічного нагляду (ЕН) для моніторингу за цим явищем у багатьох країнах світу. В системі ЕН за резистентністю до антибіотиків є декілька важливих цілей. Серед них: визначення, розуміння та прогноз тенденцій резистентності; виявлення нових механізмів резистентності; розробка, впровадження та моніторинг впливу нових рекомендацій з призначення антибіотиків, інфекційного контролю та громадського здоров'я; визначення спалахів ВЛІ, спричинених резистентними мікроорганізмами; використання для виявлення актів біотероризму; визначення потреби в нових антибіотиках та потенційних клітинних цілей для нових препаратів; визначення потреби в нових діагностичних дослідженнях; навчання медиків, пацієнтів та широкого загалу; надання даних для заявок на реєстрацію нових препаратів до відповідних державних органів.

Останнім часом, з'являтися патогени, що набули резистентності до антибіотиків, які призначаються в даний час, або такі, що мають природну резистентність до цих препаратів, або такі, що мають підвищену вірулентність. Системи ЕН за резистентністю до антибіотиків можуть дати розуміння у сферах, в яких резистентність найбільш поширена або поширюється найшвидше, а також види, які становлять найбільші загрози для здоров'я населення. З огляду на потенціал змінності резистентності та мобільності резистентних організмів і детермінантів резистентності, можна легко зрозуміти потребу в здійсненні моніторингу та користь від нього. Доступ до своєчасних і

достовірних даних про резистентність до антибіотиків може також допомогти медичним працівникам вибрати тактику щодо призначення антибіотиків.

Всі лабораторії, що проводять дослідження мікроорганізмів на чутливість до протимікробних препаратів, повинні щорічно або частіше поширювати дані моніторингу серед усіх медичних працівників, зокрема лікарів-епідеміологів. Для медичних працівників дані нагляду повинні компонуватися у вигляді таблиць відповідно до рекомендацій Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS). Місцевий нагляд полягає в постійному спостереженні за тенденціями резистентності до антибіотиків всіх клінічно та епідеміологічно важливих ізолятів, що досліджується у лікарні, з наданням результатів медичним працівникам та іншим зацікавленим особам. Центральні та обласні органи управління охорони здоров'я інформують медичних працівників шляхом публікації відповідних звітів.

Чутливість до антибіотиків може суттєво коливатися в залежності від демографії вибірки пацієнтів, яких обслуговує лабораторія, та від ізолятів, що досліджуються. Дані про резистентність також можуть бути пов'язані з програмами з інфекційного контролю та використання антибіотиків і можуть допомогти у розробці практичних заходів, призначених на боротьбу з поширенням резистентності до антибіотиків.

Система ЕН за резистентністю має бути спрямована на своєчасне попередження, а його ефективність залежить від швидкого поширення отриманої інформації зацікавленим особам для того, щоб вчасно могли бути розпочаті заходи боротьби. Лабораторії клінічної мікробіології повинні своєчасно повідомляти дані про резистентність до антибіотиків медичним працівникам. Місцеві, регіональні, державні та міжнародні програми нагляду обов'язково повинні бути відомі місцевим медичним працівникам, оскільки патогенні організми можуть без перешкод пересуватися між лікарнями, країнами та континентами.

Регіональні, державні та міжнародні системи ЕН використовують ізоляти з лікарняних лабораторій та лабораторій клінічної мікробіології, а також з державних лабораторій охорони здоров'я, для прогнозування тенденцій розвитку у резистентності, які можуть не існувати в окремих лікарнях, але важливі для поінформованості медичних працівників.

На нашу думку, програми ЕН за антибіотикорезистентністю повинні бути ретельно продумані, добре підтримуватися, діяти тривалий час та включати в себе послідовну та належну тривалу співпрацю лабораторій. Існує багато прикладів регіональних, державних та міжнародних систем нагляду в США, Європі та інших частинах світу.

В існуючих системах ЕН за резистентністю до антибіотиків часто є недоліки. До них відносяться відсутність часової шкали при публікації даних в реферованих наукових журналах, недостатність інформації про розмір групи ризику при визначенні релевантності отриманих показників резистентності, та включення повторних, помилково ідентифікованих або клонових штамів, які можуть спотворити дані нагляду. Окрім цього, велика кількість програм ЕН концентрується лише на одному або декількох організмах та обмеженому наборі антибіотиків, а також не є постійними.

Рівні резистентності, показані централізованими дослідженнями, можуть залежати від обраних організмів та кількості досліджених штамів.

Децентралізовані ж дослідження, навпаки, можуть бути схильні до внутрішньолабораторних помилок дослідження. Багатоцентровий моніторинг може давати репрезентативну картину закладів охорони здоров'я усіх типів; однак на даний час до його уваги частіше за все потрапляють лише великі лікарні, внаслідок чого він може показувати завищений рівень резистентності через типи пацієнтів, що в них лікуються. Для тлумачення результатів дослідження, включаючи визначення способу, яким результати можуть бути використані для контролю резистентності та спрощення оптимального використання отриманих даних медичними працівниками, необхідно брати до уваги вибірку пацієнтів, включену в будь-яке дослідження.

Безпечність та ефективність будь-якого препарату для лікування нозокоміальних інфекцій, викликаних конкретними бактеріальними патогенами, повинна визначатися в добре контрольованих дослідженнях. Режими лікування для пацієнтів з підозрюваними або доведеними інфекціями повинні розроблятися з урахуванням симптомів, результатів лабораторних досліджень, а також в контексті відповідних місцевих та більш загальних тенденцій резистентності до антибіотиків.

Контроль за чутливістю до антибіотиків надає медичним працівникам деяку, але не повну, кількість інформації про два (тобто патоген та антибіотик) з трьох факторів, важливих для результату лікування. Велика кількість побічних факторів може вплинути на розв'язання інфекції, лише одним з яких є чутливість патогену до обраного (обраних) для лікування антибіотика (антибіотиків) *in vitro*. Для успішного лікування важливим є призначення антибіотика на підставі фармакодинамічних принципів, що прогнозують ефективність, знищення бактерій та запобігання появи резистентності. Можливість прогнозувати резистентність у окремо взятого пацієнта залежатиме від рівня чутливості до антибіотика у ймовірних патогенів в конкретній лікарні або певному регіоні. Значна кількість менш важливих с клініко-епідеміологічного точки зору інфекцій вилікуються без використання антибіотиків.

Важливим для користувачів будь-якої системи ЕН за резистентністю до антибіотиків є той факт, що необ'єктивний відбір зразків може бути пов'язаний з відправкою частини зразків до клінічних лабораторій для діагностики. На збір зразків впливає не лише захворювання, але й інші фактори, такі як вік пацієнта. Наприклад, зменшення запитів лікарів на звичайні посіви сечі пацієнтів з гострим циститом можуть змінити спектр ізолятів, включений в дані нагляду.

Слід визнати, що велика кількість лікарняних лабораторій приймають деякі зразки від пацієнтів поза межами лікарень, але відносна кількість зразків прямо залежить від прийнятих у відповідній місцевості практики та інфраструктури, а також джерела зразка; всі ці фактори мають вплив на патогени, які вирощуються в лабораторії, ідентифікуються та випробовуються на вразливість до антибіотиків. Більше того, більшість пацієнтів, які приймають антибіотики, не здають зразки на посіви, тому вразливість їхніх ізолятів залишається невідомою.

Резистентність до антибіотиків є динамічним явищем, яке є значною рушійною силою для відкриття та розвитку антибіотиків з боку промисловості, та зазнає впливу від різноманітних факторів, викликаних бактеріальними, вірусними, грибовими та паразитичними патогенами людини. Системи ЕН за

резистентністю до антибіотиків є важливими інструментами для визначення різних категорій резистентності, які зустрічаються в клінічній практиці, яка, в свою чергу, дає цінну інформацію для нових стратегій розробки антибіотиків.

Резистентність до антибіотиків може як виникати *de novo* в організмах, резистентність яких до препарату раніше не зустрічалась (наприклад, ванкоміцин-резистентні стафілококи), або бути епідемічною, коли вона виникає внаслідок підсилення і поширення раніше відомого фенотипу. Обидва типи резистентності слід брати до уваги та оцінювати при прогнозуванні потреби в антибіотиках майбутнього. Існуючі у світі системи ЕН показали, що виникнення та розвиток резистентності є нерівномірними для різних організмів, а впевнену її кореляцію з використанням препаратів встановити не можна.

Регулярні дослідження з ЕН за резистентністю до протимікробних препаратів нададуть корисні дані про тенденції резистентності протягом тривалого часу, які дозволять забезпечити наявність в продукту комерційного потенціалу, що відповідає медичним потребам. Навіть негативні дані спостережень дадуть цінну інформацію розробнику фармацевтичних продуктів та допоможуть у прийнятті рішень про відмову від потенціальних продуктів, які не мають переваг перед іншими наявними на цей час препаратами, або від таких, що перестали бути ефективними проти патогенів, на які вони спрямовані, внаслідок зростаючої резистентності. Стає все більш очевидним, що ефективність деяких протимікробних препаратів, наявних сьогодні на ринку, знижується внаслідок виникнення резистентності у основних патогенів.

У бактеріальних патогенів виробився широкий спектр механізмів, які дали їм стійкість до великої кількості різних класів антибіотиків. Наприклад, бактерії можуть набути властивостей дезактивації антибіотика, зміни його дії або активного виведення антибіотика з клітини. Велика кількість патогенів не лише показують резистентність до окремих препаратів, але у деяких випадках можуть бути мультирезистентними, що типово визначається як резистентність до трьох або більше класів антибіотиків.

Виникнення резистентності до багатьох антибіотиків, таких як бета-лактамі антибіотики, макроліди, хінолони та ванкоміцин, стає важливою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Різноманітні програми нагляду за резистентністю до антибіотиків виявили проблеми, пов'язані з виникаючою резистентністю грампозитивних патогенів. Однією з найзначніших проблем виявився метицилінрезистентний золотистий стафілокок, рівні резистентності якого досягли 60% в Японії та 40% в США.

Системи ЕН за резистентністю до антибіотиків надають вченим важливу інформацію для визначення клінічно важливих ізолятів для відкриття та розробки нових антибіотиків, які обходять існуючі механізми резистентності. До великих переваг моніторингу резистентності відноситься ідентифікація рідкісних або важливих ізолятів, які слугуватимуть корисними інструментами для скрінингу антибіотиків. Клінічні ізоляти з новітніми фенотипами резистентності будуть корисними в додаткових дослідженнях з метою визначення механізму (механізмів) резистентності, а також слугуватимуть інструментами при створенні прототипів нових структур протимікробних препаратів.

Отже, системи ЕН не лише надають цінні дані про резистентність та сфери потреби, але й також надають ключові ізоляти з клінічно важливими

фенотипами, які служать цінним інструмент для пошуку, оцінки та оптимізації новітніх препаратів, які стануть доступними в майбутньому. Ймовірно, що дані, отримані у великих наглядних дослідженнях, які проводилися протягом багатьох років, стануть цінною частиною майбутніх моделей передбачення майбутніх тенденцій резистентності, а також допоможуть підтвердити або спростувати минулі передбачення.