



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Антибиотикорезистентность: аргументы и факты

А.И. Данилов, Л.П. Жаркова

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

Устойчивость к антимикробным препаратам создает угрозу для проведения эффективной профилактики и лечения постоянно возрастающего числа инфекций. Все более необходимым становится рациональное использование имеющихся антимикробных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей. В связи с этим чрезвычайно актуально проведение научных и общественных мероприятий, направленных на обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антимикробных препаратов при лечении инфекций различной локализации.

Ключевые слова. *Антибиотикорезистентность, антимикробные препараты, микроорганизмы.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 6-9.

За последние 100 лет врачам удалось справиться со многими болезнями и значительно увеличить среднюю продолжительность жизни людей. Ряд открытий и изобретений в области медицины по праву можно отнести к числу наиболее значимых в прошлом столетии. Примерами могут служить появление первых кровезаменителей и расшифровка ДНК. Но, по мнению многих экспертов, именно изобретение пеницилина, внедрение его в клиническую практику и последующее бурное развитие антимикробной терапии (АМТ) сыграли наиболее существенную роль в увеличении продолжительности жизни людей в XX веке. Сегодня невозможно представить нашу жизнь без антимикробных препаратов (АМП), помогающих бороться с большинством инфекционных заболеваний [1].

Вместе с тем, в настоящее время во всем мире наблюдается совершенно объективный процесс — глобальный рост антибиотикорезистентности микроорга-

низмов к АМП. Проблема резистентности во многом обусловлена широким и часто нерациональным использованием данных препаратов. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, характеризуются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации больного, увеличивают продолжительность пребывания его в стационаре, предполагают применение комбинированной АМТ с использованием резервных препаратов. Все это приводит к увеличению затрат на лечение, ухудшает прогноз для здоровья и жизни пациентов, а также создает условия для возникновения эпидемий. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США ежегодно не менее 2 миллионов человек инфицируются бактериями, устойчивыми к антибиотикам, из которых примерно 23 тысячи умирают вследствие этих инфекций [2,3].

Несмотря на значительный прогресс в медицине, интенсивность разработки новых АМП за последние 30 лет значительно снизилась. Американское общество по борьбе с инфекционными болезнями в 2004 году сообщило, что за период 1998–2002 гг. количество одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) новых антибиотиков уменьшилось на 56% по сравнению с периодом 1983–1987 гг.

Во втором квартале 2014 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала отчет об антибиотикорезистентности в мире. Это один из первых детальных докладов за последние 30 лет, касающийся столь актуальной глобальной проблемы. В нем проанализированы данные из 114 стран, в том числе России, на основании которых сделан вывод о том, что резистентность к антибиотикам на сегодняшний день отмечается уже во всех странах независимо от уровня их благосостояния и экономического развития. Российская Федерация в 2014 году со своей стороны стала инициатором подписания документа, в котором закреплено, что оценка ситуации с антибиотикорезистент-

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

ностью в стране является национальным приоритетом.

Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой терапии клиницисты вынуждены использовать альтернативные АМП, которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности.

Все более необходимым становится рациональное использование имеющихся АМП с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей. В связи с этим чрезвычайно актуально проведение научных и общественных мероприятий, направленных на обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов АМП при лечении инфекций различной локализации [3,4].

Проблема антибиотикорезистентности

Значение проблемы антибиотикорезистентности подтверждается многими исследованиями. Согласно данным, опубликованным в 2014 году, при сохраняющихся темпах роста антибиотикорезистентности суммарные потери общемирового ВВП к 2050 году составят более 100 триллионов долларов, а количество случаев преждевременной смерти людей в два раза превысит численность населения России [5].

Монорезистентные организмы становятся полирезистентными, а затем и панрезистентными. Появилось понятие так называемых “проблемных” микроорганизмов, среди которых особенно часто, особенно в условиях стационара, где широко применяются АМП и дезинфектанты, встречаются штаммы, резистентные к тем или иным (ко всем известным) АМП. К таким микроорганизмам относятся *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., ряд штаммов бактерий семейства Enterobacteriaceae.

Одной из наиболее важных причин сложившейся ситуации является доступность АМП населению во многих странах мира и высокая частота самолечения, которое очень часто является неадекватным. Так, по данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний, около 40% европейцев уверены в том, что антибиотики эффективны при простуде и гриппе.

Свой вклад в усугубление проблемы, к сожалению, вносят и врачи. Недостаточная осведомленность клиницистов относительно правил рациональной АМТ, а иногда и неспособность устоять перед настойчивыми просьбами пациентов и их родителей приводят к неоправданному или неадекватному назначению АМП. Отсутствие просветительской работы с пациентами, в частности о необходимости завершения полного курса АМТ, становится причиной досрочного прекращения лечения. Все это способствует формированию и распро-

странению устойчивых штаммов микроорганизмов.

Многими экспертами не раз уже отмечено, что хотя генерические препараты являются важным инструментом снижения общих затрат здравоохранения, по целому ряду из них отсутствуют адекватные исследования эффективности и безопасности по сравнению с оригинальными препаратами. Несколько исследований, проведенных в Российской Федерации, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде “псевдогенериков”, что потенциально может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и более быстрому росту резистентности к целому классу антибиотиков. В настоящее время рассматривается возможность внесения поправок к Федеральному закону №61. Согласно предложенным поправкам для регистрации новых генериков необходимо будет проводить исследование биоэквивалентности регистрируемого генерика по сравнению с оригинальным препаратом, а не любым уже зарегистрированным генериком.

Одной из основных проблем получения достоверных данных в бактериологических лабораториях России является недостаточно хорошее оснащение. Использование нестандартизированных сред и дисков с антибиотиками приводит к получению ложных результатов. В связи с этим значительное количество данных о чувствительности различных микроорганизмов к АМП не может быть использовано для проведения рациональной эмпирической АМТ. Следует также с осторожностью относиться к публикациям в отечественных и зарубежных источниках, в которых отсутствует информация о методах определения чувствительности и критериях интерпретации результатов. Необходимо помнить о том, что данные, полученные в зарубежных странах, могут существенно отличаться от российских, поэтому их нельзя использовать для выбора АМП.

Ситуацию также усугубляет недостаточный контроль за использованием АМП в ветеринарии и сельском хозяйстве. Применение антибиотиков в животноводстве в качестве добавки в корм для скота в малых дозах для стимулирования роста является общепринятой практикой во многих промышленно развитых странах и, как известно, приводит к повышению уровня резистентности микроорганизмов. Сельскохозяйственные животные могут служить резервуаром антибиотикорезистентных бактерий *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* (VRE) [7,8].

В настоящее время учитывая потенциальное развитие антибиотикорезистентности, АМП теряют коммерческую привлекательность, что находит подтверждение в отрицательной динамике появления новых системных антибиотиков (рис. 1).

Сдерживание распространения антибиотикорезистентности

Антибиотики на сегодняшний день являются одной из самых часто применяющихся групп лекарственных

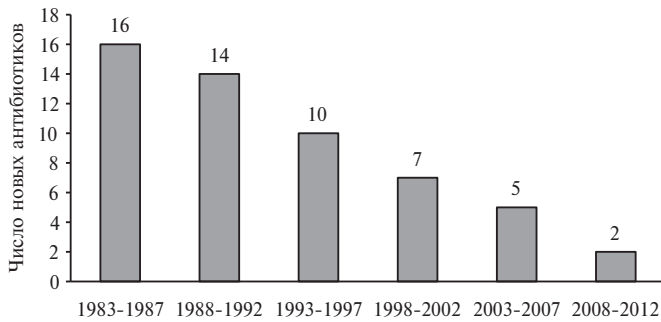


Рис. 1. Динамика появления новых системных антибиотиков

средств. По данным Ассоциации международных фармацевтических производителей и ГК Ремедиум в 2014 году системные антибиотики в России занимали 4-е место в структуре амбулаторных и 2-е место в структуре госпитальных продаж готовых лекарственных средств.

Системные антибиотики в России, как и в большинстве развитых стран мира, относятся к лекарственным препаратам рецептурного отпуска, однако это требование далеко не всегда соблюдается. Недавнее исследование в рамках проводимой информационной кампании “Антибиотик – надежное оружие, если цель – бактериальная инфекция” показало, что 57% провизоров и фармацевтов аптечных учреждений Смоленска согласились продать антибиотик пациенту с симптомами острой респираторной инфекции без назначения врача. Более 60% опрошенных жителей Смоленска сообщили, что принимают антибиотики без назначения врача; у 38% опрошенных есть антибиотики в домашней аптечке. Таким образом, возможность свободного доступа стимулирует широкое использование антибиотиков населением для самолечения, что означает высокую вероятность их избыточного применения, ошибок при выборе препарата, дозы, длительности лечения.

В настоящее время во всем мире идет поиск альтернативных подходов к терапии инфекционных заболеваний. Одним из перспективных направлений в борьбе с инфекциями является применение бактериофагов и их компонентов. Бактериофаги природных штаммов и искусственно синтезированные генетически модифицированные фаги с новыми свойствами инфицируют и обезвреживают бактериальные клетки. Фаголизины – это ферменты, которые используются бактериофагами для разрушения клеточной стенки бактерий. Ожидается, что препараты на основе бактериофагов и фаголизинов позволят справиться с устойчивыми к АМП микроорганизмами, однако эти препараты появятся не ранее 2022-2023 гг. Параллельно с этим идет разработка препаратов на основе антибактериальных пептидов и вакцин для лечения инфекций, вызванных *S. difficile*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* [9].

В последние годы резко возросла поддержка со сто-

роны органов исполнительной и законодательной власти, а также Министерства здравоохранения Российской Федерации исследований, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности. Так, например, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Федеральный научно-методический центр мониторинга резистентности к антимикробным препаратам активно занимаются разработкой стратегических направлений по данной проблеме.

На международный уровень обсуждение данной проблемы вышло на рубеже веков. В 2001 году ВОЗ опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, а в 2016 году вопрос борьбы с растущей угрозой антибиотикорезистентности был вынесен на повестку дня Генеральной Ассамблеи ООН.

Входящие в ООН государства в совместном заявлении обязались разработать национальные планы мер по противодействию устойчивости микроорганизмов к АМП. Это подразумевает усиление мониторинга лекарственно-устойчивых инфекций и контроля за применением АМП в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве, а также укрепление международного сотрудничества и финансирования. Также члены организации взяли на себя обязательства ужесточить законодательное регулирование применения АМП, заниматься поиском рационального их использования (улучшение диагностики инфекций с учетом их чувствительности к препаратам) и широко внедрять меры профилактики инфекционных заболеваний (вакцинация, очистка воды, санитария, должный уровень гигиены в стационарах и на фермах) [10].

Еще одним знаменательным событием 2016 года стало подписание ведущими международными фармацевтическими, диагностическими и биотехнологическими компаниями совместной декларации о принятии всеобъемлющих мер против инфекций, устойчивых к лекарственной терапии. Декларация была оглашена на Всемирном экономическом форуме в г. Давосе и подписана на сегодняшний день почти 100 фармацевтическими компаниями. Представители индустрии призывают правительства всех стран мира выйти за рамки заявлений о намерениях и в сотрудничестве с компаниями принять конкретные меры для поддержки инвестиций в разработку антибиотиков, средств диагностики, вакцин и других продуктов, имеющих жизненно важное значение для предотвращения и лечения лекарственно устойчивых инфекций. Одновременно с этим в Декларации устанавливаются обязательства подписавших сторон по дальнейшим действиям в области проблем лекарственной устойчивости. Компании обязуются уменьшить воздействие производства АМП на окружающую среду; содействовать надлежащему применению новых и существующих АМП, в том числе за счет поддержки рекомендаций по применению АМП; продолжать и расширять научно-исследовательские разработки по созданию новых АМП; поддерживать

инициативы, направленные на обеспечение доступа к АМП во всех частях света при любых уровнях доходов.

Заключение

Современная медицина немыслима без АМП. Антибиотики во много раз сократили смертность от инфекционных заболеваний, смягчили тяжесть их течения, уменьшили количество постинфекционных осложнений. Однако, несмотря на появление в арсенале врачей значительного перечня лекарственных препаратов, активных в отношении практически всех патогенных микроорганизмов, существует значительное количество проблем и нерешенных вопросов в области АМП [1].

В течение последних десятилетий АМП инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к АМП. Постоянный рост резистентности к АМП отмечен среди возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. Возникновение резистентности и распространение ее среди микроорганизмов является естественным процессом, возникшим в ответ на широкое использование АМП в клинической практике, однако имеет большое социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов.

Специалисты в области АМП выделяют несколько уровней резистентности к АМП – глобальный, региональный и локальный. Прежде всего, необходимо учитывать глобальные тенденции в развитии резистентности. Примерами микроорганизмов, у которых во всем мире стремительно распространяется резистентность к АМП, являются *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., бактерии семейства Enterobacteriaceae и другие. При этом следует помнить, что резистентность не является тотальной. Так, например, *Streptococcus pyogenes* сохраняет чувствительность к пенициллину.

При планировании политики АМП внебольничных инфекций следует более рационально опираться на локальные (региональные) данные, полученные в конкретной стране или регионе страны. В Российской Федерации существуют значительные территориальные вариации частоты резистентности возбудителей внебольничных инфекций к АМП. Вот почему необходимы постоянный мониторинг резистентности и информирование врачей различных специальностей. Наряду с региональными данными по резистентности к АМП внебольничных возбудителей в каждом ЛПУ необходимо иметь данные по резистентности нозокомиальных возбудителей, особенно в отделениях с интенсивным использованием АМП: ОРИТ, отделения хирургической инфекции, травматологии и ортопедии [4].

Хотя от адекватных назначений врачей и отказа пациентов от самолечения во многом зависит успех борьбы с проблемой антибиотикорезистентности, этих шагов, к сожалению, недостаточно. Очень многие решения должны быть приняты на национальном уровне, например, запрет на безрецептурный отпуск антибиотиков, усиление законодательства в отношении предотвращения производства и продажи фальсифицированных АМП, снижение применения антибактериальных средств в продовольственном животноводстве. Следует также отметить, что современные тенденции развития фармацевтической промышленности таковы, что гарантий появления новых групп АМП нет [11,12].

Без сомнения, эра АМП сыграла существенную роль в жизни современного общества. Однако только трезвый подход как к проблеме лечения АМП и ее принципам, так и к роли антибиотикотерапии в современном обществе способен обеспечить правильное планирование выпуска АМП и прогнозирование их эффективности в будущем.

1. Данилов А.И., Литвинов А.В. Начало эры антимикробной химиотерапии. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010;12(2):163-9.
2. Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(4):295-313.
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2017;1-2:30-4.
4. Голубовская О.А. Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению. Клиническая инфектология и паразитология 2015;1(12):6-11.
5. Кудмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015;9-1:54-9.
6. O'Neill J. The Review on antimicrobial resistance. Tackling a crisis for the health and wealth of nations. December 2014. Available from: <http://amr-review.org/>.
7. Субботин В.В., Данилевская Н.В. Антибактериальная терапия в ветеринарной практике. VetPharma 2011;1:38-42.
8. Симджи Ш., Дул Р., Козлов Р.С. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016; 18(3):186-90.
9. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. Клиническая практика 2010;4(4):48-54.
10. Bellini C, Troillet N. Antibiotic resistance: situation in Europe and Switzerland, and impact for the physician. Rev Med Suisse 2016;12:1699-702.
11. Tillotson GS, Zinner SH. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15(7):663-676.
12. Lai CC, Lee K, Xiao Y, et. al. High burden of antimicrobial drug resistance in Asia. J Glob Antimicrob Resist 2014;2(3):141-7.

Antimicrobial resistance: arguments and facts

A.I. Danilov, L.P. Zharkova

Antimicrobial resistance threatens the effective prevention and treatment of an increasing range of infections. Rational use of available antimicrobials based on their spectrum of activity and antimicrobial resistance profile of common pathogens becomes more and more urgent. Therefore, we need to organize scientific and social events to discuss a range of issues related to the prevalence of bacterial infections, difficulties in microbiological diagnostics, antimicrobial resistance and prospects of usage of different classes of antimicrobials in the treatment of infections.

Keywords. Antibiotic resistance, antimicrobials, microorganisms.

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 6-9.