

---

# *Современное состояние и перспективы развития антимикробной химиотерапии*

- 
- *Химиотерапия* – специфическое лечение инфекционных и паразитарных болезней при помощи химических веществ.

- *Химиотерапевтический индекс* =

**минимальная токсическая доза**

**минимальная терапевтическая доза**

Индекс не должен быть ниже единицы.

- *Антибиотики* – специфические продукты жизнедеятельности или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов (вирусам, бактериям, актиномицетам, грибам, водорослям, простейшим) или к злокачественным опухолям, избирательно задерживая их рост или полностью подавляя развитие.
-



# Уникальность антибиотика

---

- Мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма.
- Активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности).
- Антибиотикорезистентные микроорганизмы представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством.

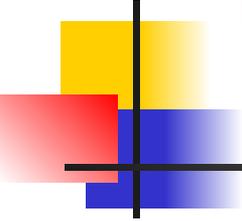
# Современный взгляд на основные понятия

- избирательность действия антибиотика;
- спектр активности антибиотика;
- клиническая эффективность антибиотика;
- происхождение антибиотиков: природные, полусинтетические, синтетические;
- группы и классы антибиотиков;
- бактерицидное и бактериостатическое действие антибиотика



# Классификация антибиотиков по химическому строению

- β-Лактамы (пенициллины, цефалоспорины).
- Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин).
- Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин).
- Макролиды (эритромицин, олеандомицин).
- Линкозамиды (линкомицин).
- Гликопептиды (ванкомицин).
- Оксазолидинолы (линезолид).
- Рифампицины (рифампицин).
- Полимиксины.
- Сульфаниламиды.
- Ингибиторы ДНК-гиразы (хинолоны, фторхинолоны).
- Нитрофураны (фуразолидон).
- Нитрамидазолы (метронидазол).
- Производные хиноксалина (диоксидин).
- Сульфаниламиды с триметапримом (ко-тримоксазол).
- Полиены (нистатин, леварин, амфотерицин В).
- Дополнительная группа (хлорамфеникол, фузидиевая кислота).



**Антибиотики действуют  
на микроорганизм в фазе активного роста  
и размножения**

---

- антибиотики менее эффективны при хронических, чем при острых инфекциях и едва ли полезны при бессимптомном и малосимптомном носительстве патогенных бактерий, репликативная активность которых не отличается от нормофлоры.***

# Механизмы действия антибиотиков



---

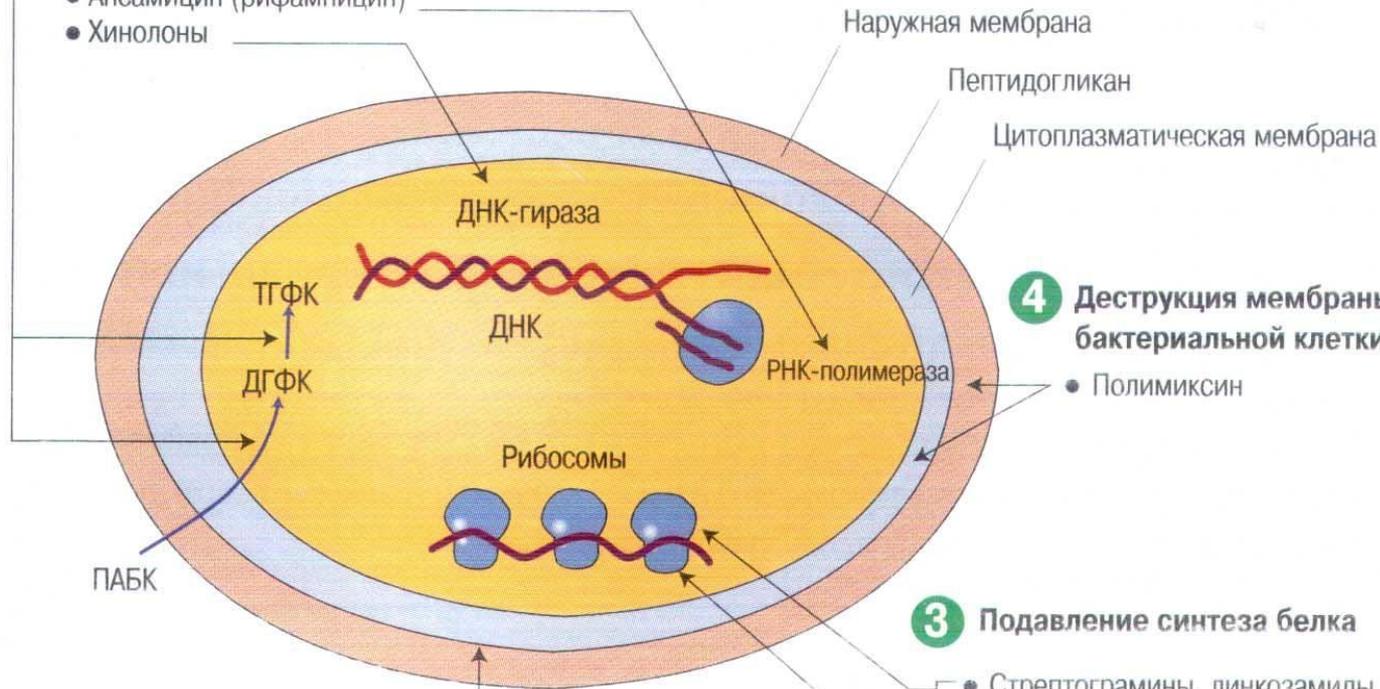
- **нарушение синтеза клеточной стенки**  
(пенициллины, цефалоспорины, бацитрацин, ванкомицин, тейкопланин, циклосерин);
- **нарушение синтеза белка**  
(аминогликозиды – стрептомицин, неомицин, канамицин и др.; макролиды – эритромицин, олеандомицин; тетрациклины; линкозамиды; хлорамфенкол и др.);

# Механизмы действия антибиотиков

## 2 Подавление синтеза ДНК

- Нитроимидазолы
- Нитрофураны
- Сульфонамиды
- Триметоприм
- Ансамицин (рифампицин)
- Хинолоны

ПАБК-пара-аминобензойная кислота  
ДГФК-дигидрофолиевая кислота  
ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота



## 4 Деструкция мембраны бактериальной клетки

- Полимиксин

## 3 Подавление синтеза белка

- Стрептограмин, линкозамиды, макролиды, фениколы
- Тетрациклины, аминозиды, фузидиевая кислота

## 1 Подавление синтеза микробной клеточной стенки

- $\beta$ -лактамы
- Фосфомицин
- Гликопептиды
- Бацитрацин

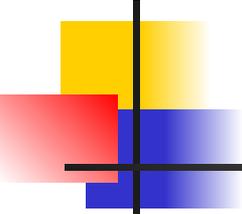
# Механизмы действия антибиотиков

- **нарушение функции мембран** (*полимиксины, грамицидины, нистатин, леворин, амфотерицин В, трихомицин, кандицидины, аскозин, альбомицин, тиротрицин, эндомицин*);
- **подавление синтеза (обмена) нуклеиновых кислот:** а) РНК (*актиномицин, гризеофульвин, канамицин, неомицин, новобиоцин, оливомицин и др.*); б) ДНК (*актидион, брунеомицин, митомицины, новобиоцин, саркомицин, эдеин*);

# Механизмы действия антибиотиков:

- **подавление синтеза пуринов и пиримидинов** (азасерин, декоинин, саркомицин и др.);
- **угнетение ДНК-гиразы** (*gyrA*) – фермента, отвечающего за контроль суперспирализации и снятие топологического напряжения, возникающего в процессе трансляции или репликации, и **топоизомеразы IV** (*parC*) – отвечающего за разделение дочерних хромосом, возникших в процессе репликации (декатенация). **Хинолоны** (налидиксовая к-та, оксолиниевая к-та) и **фторхинолоны** (норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин).

# Механизмы действия антибиотиков:



---

- угнетение дыхания (антимидины, олигомицины, патулин, пиоцианин, усниновая кислота и др.);
- угнетение окислительного фосфорилирования (валиномицин, грамицидины, колицины, олигомицин, тироцидин и др.);
- антиметаболизм (фураномицин – антиметаболит лейцина и др.);
- иммуномодуляция (актиномицины С и D, оливомицин, брунеомицин, рубомицин, спергуалин).



# Общие принципы реализации антимикробного эффекта:

---

- антибиотик должен связаться с бактериями и пройти через их оболочку;
- антибиотик должен быть доставлен к месту действия;
- антибиотик должен вступить во взаимодействие с внутриклеточными мишенями.



# Резистентность бактерий к антибиотикам

---

**В медицинском смысле резистентными следует считать бактерии, если они не обезвреживаются такими концентрациями антибиотика, которые возникают в организме при введении фармакологических (т.е. клинически реальных) дозировок.**

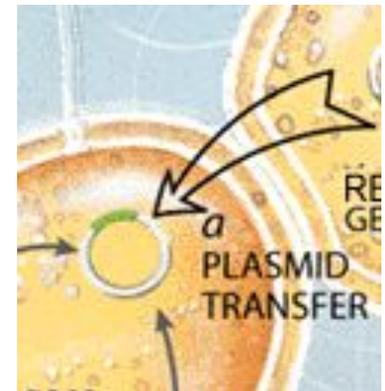


# Устойчивость бактерий к антибиотикам

<b>Устойчивость к антибиотикам</b>	
<b>природная</b>	<b>приобретенная</b>
<b>хромосомные гены</b>	<b>г-гены, переносимые транспозонами и R- плазмидами</b>
<b>отсутствие мишени или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации</b>	<b>различные механизмы</b>
<b>постоянный видовой признак, легко прогнозируется</b>	<b>непредсказуема</b>

# Гены резистентности могут передаваться в процессе:

- конъюгации (плазмидами, транспозоны);
- трансдукции (бактериофаги, которые извлекают ген из одной бактериальной клетки и вводят его в другую);
- трансформации (после гибели бактерии ее содержимое попадает в окружающую среду, и другая бактерия может иногда забирать освободившийся ген).



# Механизмы резистентности

- *Нарушение проницаемости клеточных оболочек* для антибиотика и подавление его транспорта к внутриклеточным мишеням. Причина – полная или частичная утрата пориновых белков.

**Система MAR** (*multiple antibiotic resistance* – множественная устойчивость к антибиотикам): снижение количества одного из пориновых белков (*OmpF*) + повышение активности одной из систем активного выведения → тетрациклины или хлорамфеникол →  $\beta$ -лактамы и хинолоны.

# Механизмы резистентности

---

- *Модификация мишеней*

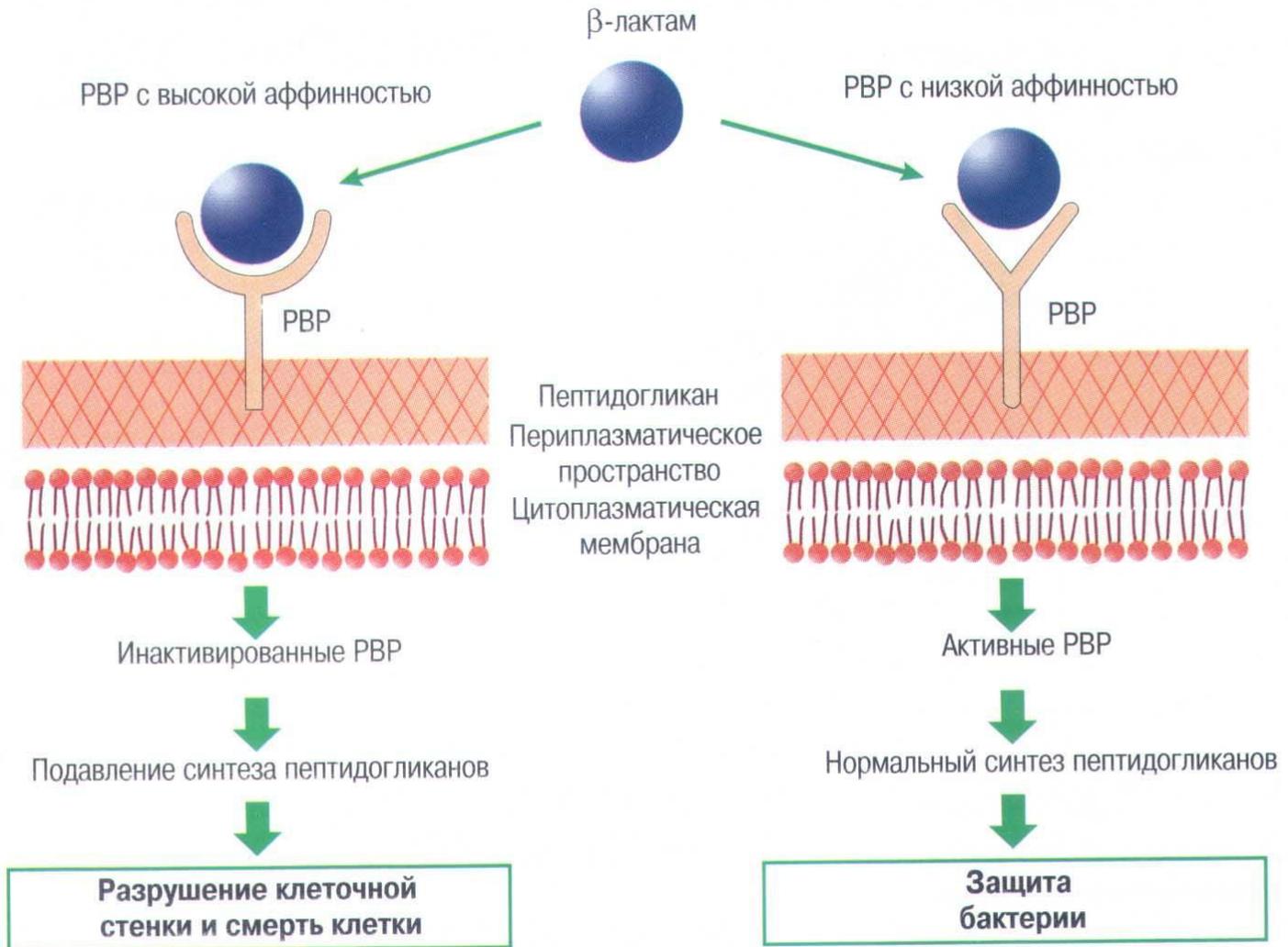
**β-лактамы – ПСБ**

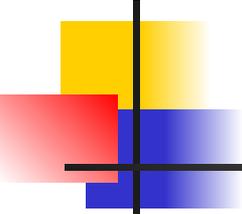
**(стафилококки – ПСБ2а → устойчивость к метициллину или оксациллину).**

**хинолоны/фторхинолоны → модификация ДНК-гиразы и топоизомеразы IV,**

**макролиды, кетолиды и линкозамиды → метилирование 50S субъединица рибосомы.**

# УСТОЙЧИВОСТЬ S.PNEUMONIAE К $\beta$ -ЛАКТАМАМ ПОСРЕДСТВОМ ПЕРЕСТРОЙКИ МИШЕНИ





# Механизмы резистентности

---

- *Инактивация антибиотика*

**β-лактамазы** → гидролиз β-лактамного кольца:  
β-лактамазы расширенного действия (ESBL, БЛРС) → цефалоспорины I-IV поколения;  
β-лактамазы класса C → S цефалоспорины IV поколения, группа карбопинема;  
β-лактамазы класса B → R цефалоспорины IV поколения, группа карбопинема.

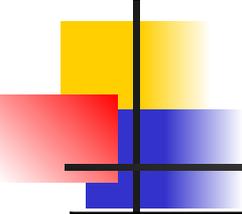
## **Ферментативная инактивация**

Модифицированные молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. Россия – гентамицин и торбамицин.



# Характеристика бета-лактамаз

<b>Ферменты</b>	<b>Характеристика</b>
1. Стафилококковые, плазмидные, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метицилина и оксацилина. Чувствительны к ингибиторам
2. Плазмидные грам (-) бактерий широкого спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения Чувствительны к ингибиторам
3. Плазмидные грам (-) бактерий расширенного спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I -IV поколений Чувствительны к ингибиторам



# Характеристика бета-лактамаз

<b>Ферменты</b>	<b>Характеристика</b>
4. Хромосомные грам (-) бактерий, класс С	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I - III поколений Не чувствительны к ингибиторам
5. Хромосомные грам (-) бактерий, класса А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I - II поколений Чувствительны к ингибиторам
6. Хромосомные грам (-) бактерий, класс В	Эффективно гидролизуют практически все беталактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам

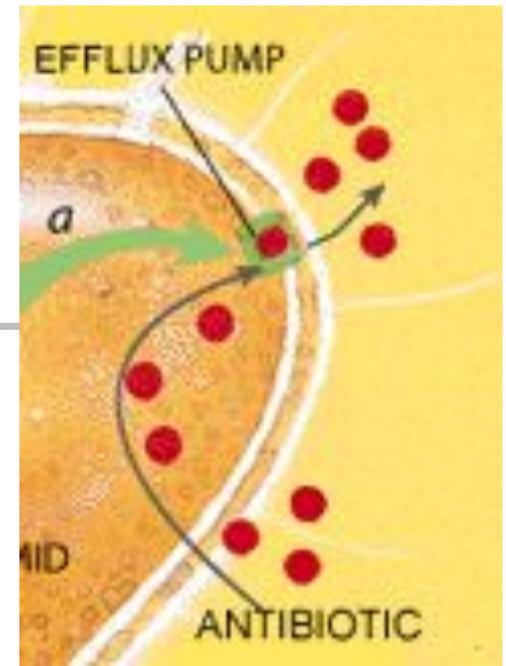
# Механизмы резистентности

- *Активное выведение антибиотика* из бактериальной клетки (эффлюкс).

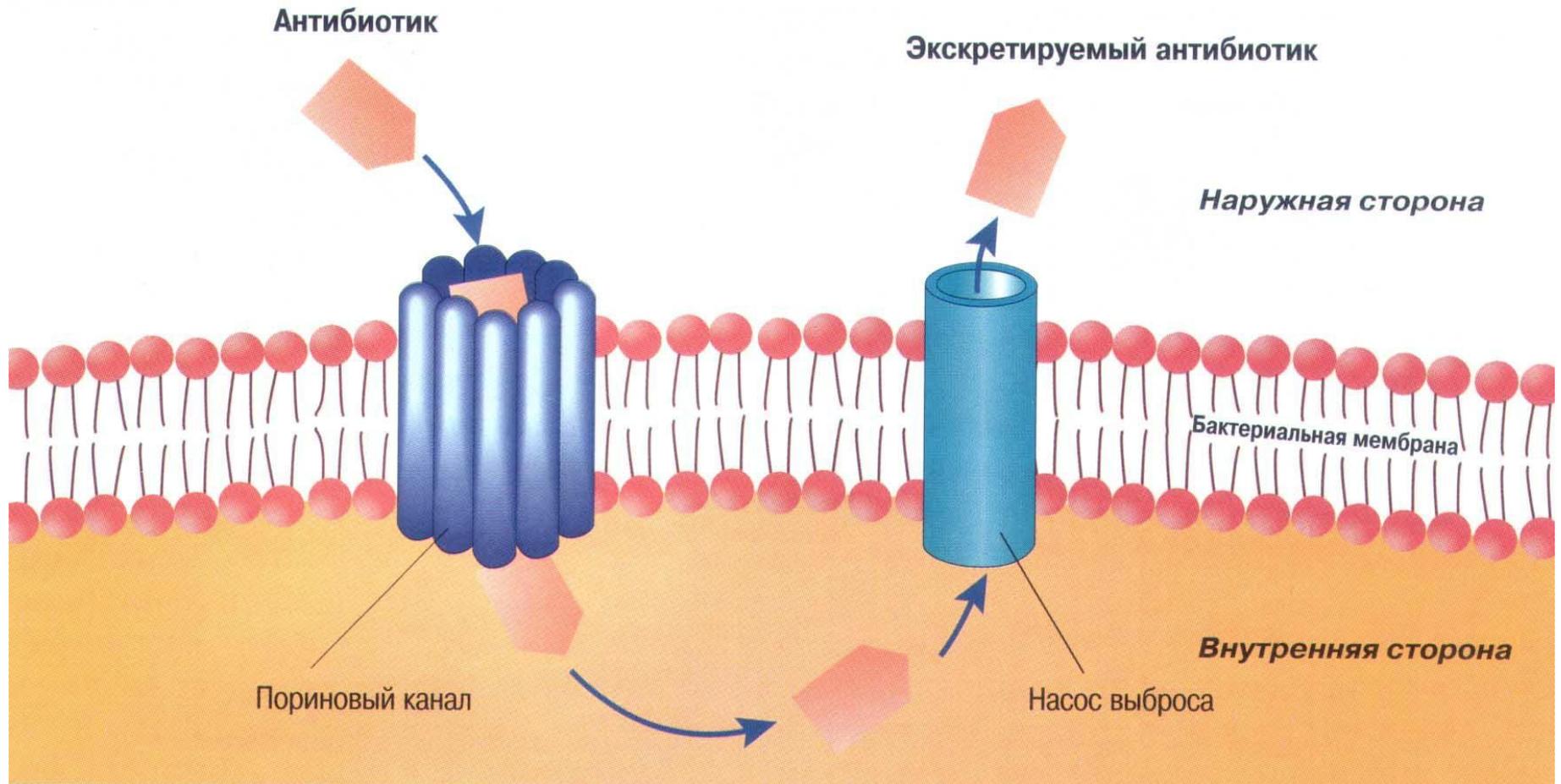
Синегнойная палочка → карбопинемы.

Хинолоны, макролиды, линкозамиды и тетрациклины.

- *Формирование метаболического шунта* → триметоприм, сульфаниламиды.
- *Конкурентное связывание* или перехват антимикробного агента.



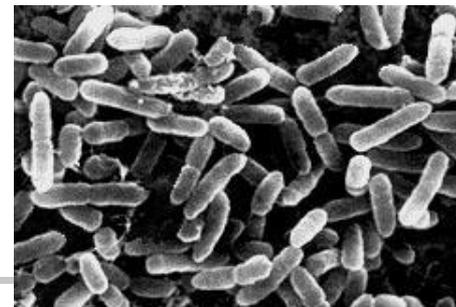
# АКТИВНЫЙ ВЫБРОС АНТИБИОТИКА - МЕХАНИЗМ УСТОЙЧИВОСТИ E.COLI



# Современные проблемы резистентности микроорганизмов

Микроорганизм	Резистентность	Механизм
<b>Метициллин-резистентный S.aureus</b>	Все бета-лактамы, фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, линкосамиды	Измененный рецептор
<b>E. faecalis</b>	Ампициллин	Бета-лактамаза
<b>E. faecium</b>	Ванкомицин, тейкопланин	Измененный рецептор
<b>Klebsiella spp.</b>	Цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам	Бета-лактамаза
<b>P. aeruginosa</b>	Пиперациллин, цефтазидим, имипенем, цiproфлоксацин	Измененный рецептор, бета-лактамаза, проницаемость
<b>X. maltophilia</b>	Имипенем	Бета-лактамаза

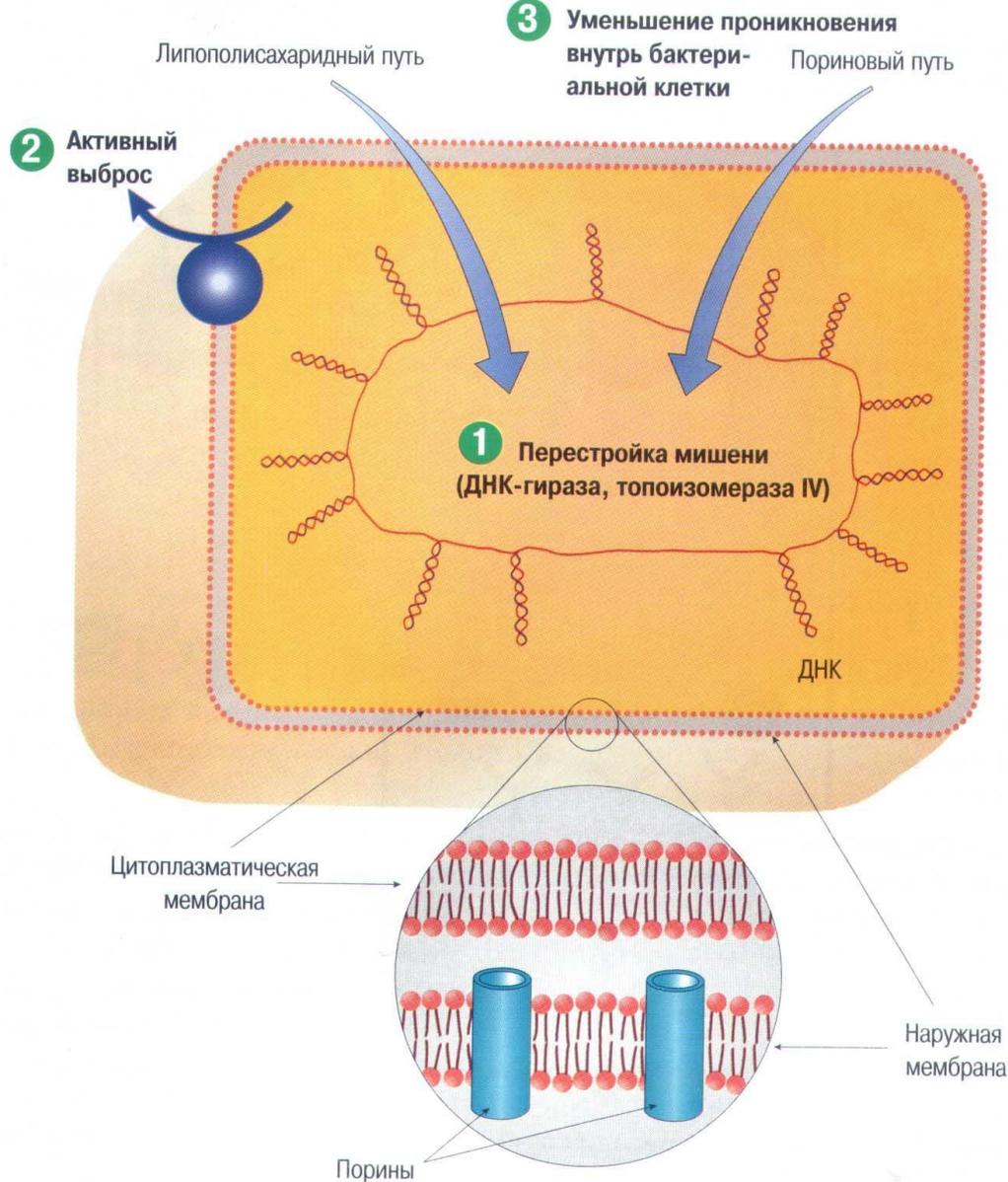
# Наиболее распространенные механизмы резистентности



## *Enterobacteriaceae*

- Продукция  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия (*Klebsiella spp.*), обуславливающая клиническую неэффективность всех цефалоспоринов;
- очень высокая частота ассоциированной устойчивости к гентамицину/тобрамицину;
- в некоторых лечебных учреждениях тенденция к росту ассоциированной резистентности к фторхинолонам, амикацину.
- Эффективность сохраняют карбопенемы.
- Гиперпродукция хромосомных  $\beta$ -лактамаз (чаще всего среди *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*) – сохраняют эффективность цефалоспорины IV поколения, карбопенемы.

# МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К ХИНОЛОНАМ У ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ



# Наиболее распространенные механизмы резистентности



---

*Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia*

- Ассоциированная устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам, иногда карбопенемам. *S. maltophilia* может сохранять чувствительность к ко-тримоксазолу.

# Наиболее распространенные механизмы резистентности

## *Enterococcus spp.*

- Ассоциация устойчивости к пеницилинам, высокого уровня устойчивости к аминогликозидам, фторхинолонам и гликопептидам.
- В отношении *E. faecium* активен синерцид.
- В отношении всех энтерококков – новые фторхинолоны (тровафлоксацин).

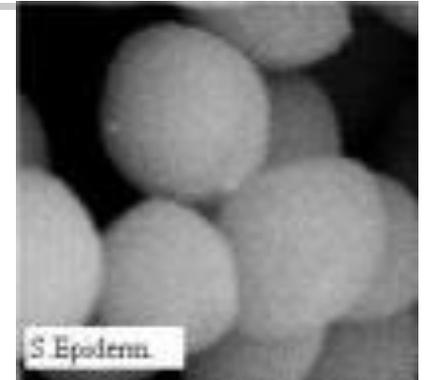


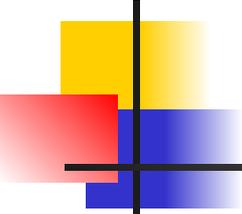
# Наиболее распространенные механизмы резистентности

*Staphylococcus spp.*

(метициллин-резистентные)

- Ассоциированная устойчивость к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, фторхинолонам.
- Основное клиническое значение сохраняют гликопептиды, при присоединении устойчивости к гликопептидам - синерцид.

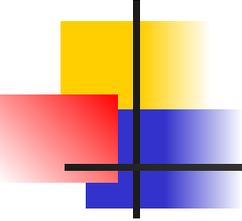




# Генотипы и фенотипы антибиотикорезистентности

---

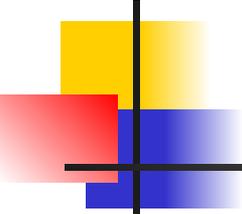
- **Генотип** - совокупность детерминант, определяющих природную и приобретенную устойчивость микроорганизма.  
*Непосредственная детекция генотипа на практике мало реальна*
- **Фенотип** - наблюдаемый спектр чувствительности микроорганизма. *В зависимости от внешних условий (in vivo и in vitro) один и тот же генотип может проявляться различным фенотипами*



# Исследование антибиотикорезистентности

---

- **Цель исследования:** выявление *приобретенной устойчивости* к антибактериальным препаратам у микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней.
- Подтверждение наличия у микроорганизма природной чувствительности или устойчивости к антибиотикам не является целью практических исследований.
- **Задачи:**
  1. Обоснование назначения оптимальной индивидуальной антибиотикотерапии у конкретного больного.
  2. Обоснование эмпирической антибиотикотерапии на основании данных эпидемиологического мониторинга за уровнем антибиотикорезистентности микроорганизмов, циркулирующих в конкретных регионах или учреждениях.



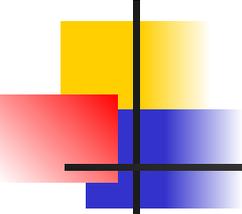
# Этапы проведения исследования антибиотикорезистентности

---

- Оценка целесообразности изучения антибиотикорезистентности выделенного микроорганизма (показания для проведения исследования).
- Выбор антибактериальных препаратов, подлежащих включению в исследование.
- Выбор метода, проведение исследования и контроль качества.
- Интерпретация результатов.

# Показания для проведения исследований

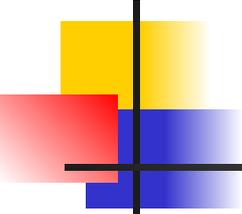
- Уровень устойчивости выделенного штамма не может быть предсказан на основании данных идентификации или вероятной таксономической принадлежности микроорганизма.
- Исследуют чистые культуры микроорганизмов или материал изолированных колоний.
- Наличие стандартных методов оценки антибиотикорезистентности.
- Полученные данные не могут служить основанием для назначения антибактериального препарата, если соответствующая нозологическая форма не приведена в утвержденной инструкции по его применению.
- С крайней осторожностью следует также оценивать факты выявления резистентности у микроорганизмов, для которых этот феномен ранее не был описан в научной литературе. Полученные штаммы рекомендуется отправлять в референтные лаборатории и специализированные учреждения для проверки.



# Показания для проведения исследований

---

- Обязательному исследованию на антибиотикорезистентность подлежат все микроорганизмы, выделенные из первично стерильных жидкостей, органов и тканей человека.
- Следует уделять внимание изучению антибиотикорезистентности микроорганизмов, относящихся к таксономическим группам, для которых характерна высокая частота распространения приобретенной устойчивости.
- Исследовать антибиотикорезистентность представителей нормальной микрофлоры человека, при их выделении из естественных мест обитания в большинстве случаев не целесообразно.
- Микроорганизмы, проявляющие универсальную чувствительность к каким-либо антибиотикам (случаев развития резистентности не описано), исследовать на антибиотикорезистентность в повседневной практике не целесообразно (например: *Streptococcus pyogenes* – все штаммы чувствительны к пенициллину).



# Подбор антибиотиков для включения в исследование

---

- Основой для выбора являются данные о природной устойчивости или чувствительности отдельных микроорганизмов или их групп, о распространении среди них приобретенной резистентности, о клинической эффективности антибиотиков.
- В исследование целесообразно включать антибактериальные препараты, обладающие природной активностью в отношении выделенных микроорганизмов и клинически подтвержденной эффективностью при соответствующих инфекциях.
- Рациональный выбор препаратов можно осуществить на основании предварительной групповой идентификации до уровня семейства или рода.
- Необходимо учитывать фармакокинетические, токсикологические и экономические параметры, а также особенности тактики терапии в конкретном учреждении, локализацию и тяжесть инфекции.

# Методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам

## Серийных разведений

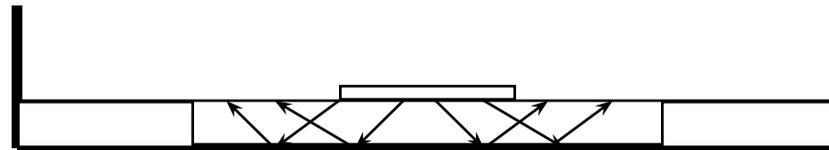
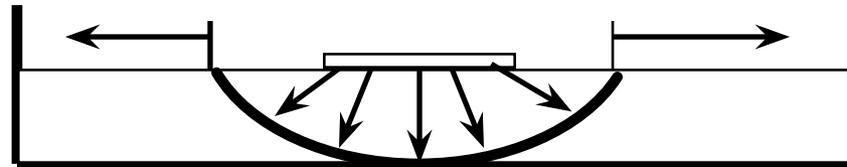
- В агаре, в бульоне
- Макровариант, микровариант
- По количеству концентраций: «длинный ряд», по пограничным концентрациям
- По способу регистрации роста: визуально, спектрофотометрически

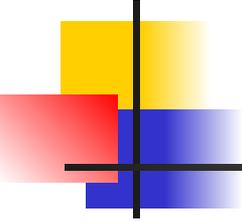
## Диффузионные

- Диско-диффузионный
- Е-тест

# Закономерности диффузии антибиотиков из дисков

В процессе  
диффузии по  
поверхности  
агара движется  
фронт  
концентрации  
антибиотика  
равной МПК



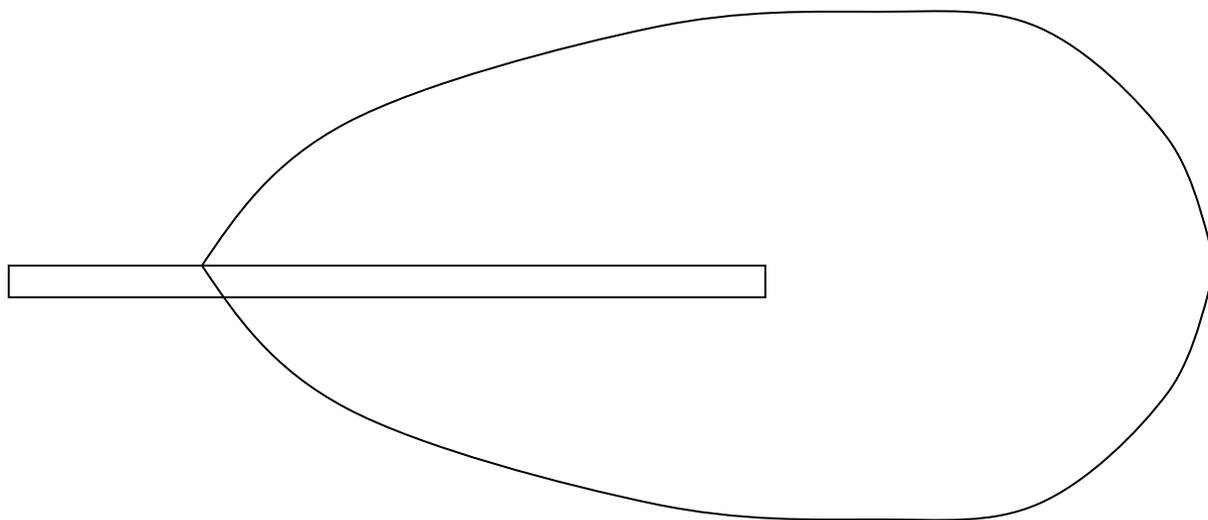


# Закономерности зонообразования

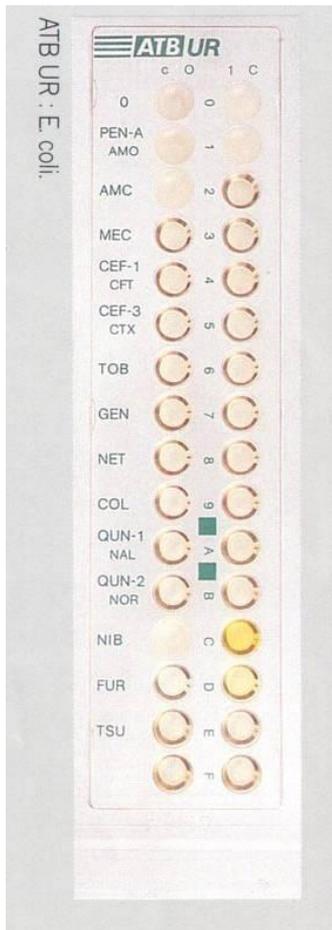
---

- Рост культуры на поверхности агара происходит в той области, где концентрация антибиотика не достигает критической
- Граница видимого роста культуры находится в той области, где концентрация антибиотика в начале фазы логарифмического роста равна критической, коррелирующей с МПК

# E - TEST



# Преимущества коммерческих тест-систем



Исключение трудоемких  
этапов

Обеспечение стандартных

- питательных сред
- растворов антибиотиков

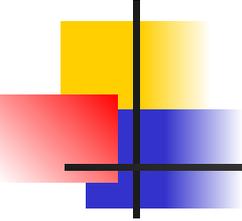
Длительные сроки хранения

# Турбидиметрические методы



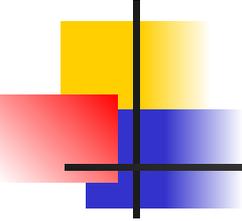
- Основа: логарифмическая зависимость степени угнетения роста тест-организма от концентрации антибиотика.
- Метод: измерение концентрации клеток тест-микроба, образующих определенную оптическую плотность среды в результате роста в присутствии небольших количеств антибиотика. При небольших количествах антибиотика полной задержки роста микроба не происходит и лишь задерживается темп роста, что и сказывается на оптической плотности бульона.
- Автоматизированные системы: кюветы с антибиотиками в одной концентрации, соответствующей критерию принадлежности бактерий к группе «чувствительных» к антибиотику. Результаты регистрируют спектрофотометрически или кондуктометрически сразу при появлении размножения бактерий в контроле без антибиотиков.

# Основные параметры, влияющие на выбор метода оценки антибиотикорезистентности



---

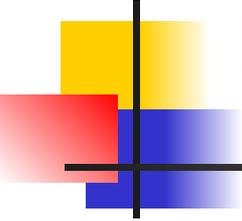
- ТОЧНОСТЬ;
- ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ;
- ТРУДОЕМКОСТЬ;
- СТОИМОСТЬ.



# Возможные методические ошибки при оценке чувствительности

---

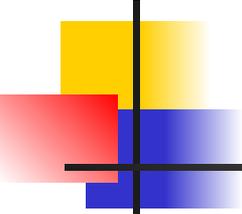
- Состав среды, катионный, питательный
- Соблюдение правил приготовления среды (pH)
- Заливка чашек: толщина слоя агара, наклон
- Приготовление суспензии
- Инокуляция
- Интервал времени между инокуляцией и наложением дисков
- Условия инкубации
- Точность измерения зоны роста



# Контроль качества питательных сред

---

- контроль катионного состава: концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  (20-25 мг/л) и  $\text{Mg}^{2+}$  (10-12.5 мг/мл) - активность аминогликозидов и тетрациклинов, а также тимина и тимидина (антагонисты сульфаниламидных препаратов и триметоприма);
- среда *Mueller-Hinton* (бульон и агар);
- pH среды 7.2 – 7.4;
- **сопоставление экспериментально полученной величины МПК референтных штаммов микроорганизмов с этим показателем, приведенным в их паспортной характеристике.**



# Оценка антибиотикочувствительности *Enterobacteriaceae*

---

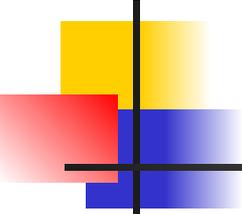
## Минимальный набор

- ампициллин;
- защищенный аминопенициллин
- цефотаксим или цефтриаксон;
- цефтазидим;
- гентамицин;
- ципрофлоксацин.

**Возможности расширения набора не ограничены**

## Детекция бета-лактамаз расширенного спектра:

- МПК к одному из цефалоспоринов III поколения  $\geq 2.0$  мкг/мл
- синергизм с клавуланатом



# Оценка антибиотикочувствительности *P. aeruginosa*

---

## Минимальный набор

- цефтазидим;
- пиперациллин (тикарциллин, тикарциллин, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам);
- карбенициллин
- гентамицин;
- амикацин
- ципрофлоксацин;

## Дополнительные препараты

- цефалоспорины IV поколения
- карбапенемы (меропенем)
- другие аминогликозиды

**Критерии чувствительности для *P. aeruginosa* отличаются от других грам (-)**

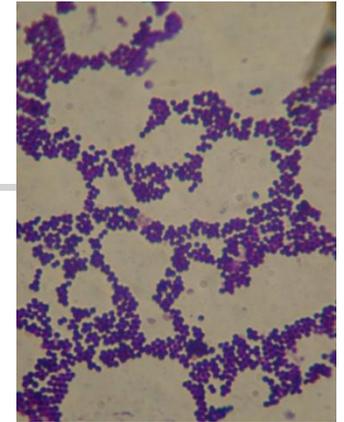
# Оценка антибиотикорезистентности микроорганизмов со сложными питательными потребностями

- **Стрептококки.** Для методов серийных разведений в бульоне - бульон (*Mueller Hinton* или аналогичный) + 2.0 – 5.0% лизированной крови лошади. Для методов серийных разведений в агаре и дискодиффузионного используют агар (*Mueller Hinton* или аналогичный) + 5% дефибринированной овечьей или кроличьей крови.
- **Haemophilus spp.** Среда НТМ (*Haemophilus test medium*): бульон или агар (*Mueller Hinton* или аналогичного) + дрожжевой экстракт (5 мг/мл) + раствор гематина (15 мкг/мл). После автоклавирования и охлаждения основы до 48 – 50<sup>0</sup>С + раствор никотинамидадениндинуклеотида (НАД) 15 мкг/мл. При изучении резистентности к сульфаниламидам и триметоприму + раствор тимидин фосфорилазы (0.2 ед/мл).

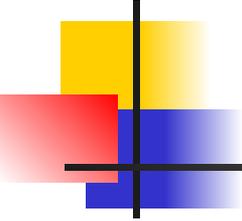
# Оценка антибиотикорезистентности микроорганизмов со сложными питательными потребностями

- **N. gonorrhoeae.** Методы оценки антибиотикорезистентности гонококков в бульоне недостаточно надежны, следует пользоваться только методами разведений в агаре или дискодиффузионным. Для оценки антибиотикорезистентности используют GC агар с питательными добавками (на 1 л дистиллированной воды: 1.1 г L-цистеина, 0.03 г гуанина гидрохлорида, 3.0 мг тиамин гидрохлорида, 13.0 мг пара-амино-бензойной кислоты, 0.01 г витамина B12, 0.1 г кокарбоксилазы, 0.25 г НАД, 1.0 г аденина, 10.0 г L-глутамин, 100.0 г глюкозы, 0.02 нитрата железа), стерилизуют фильтрованием. Полученную смесь асептически вносят в GC агар после автоклавирования и охлаждения до 48 – 50<sup>0</sup>С в количестве 1.0% (объем/объем).

# Метициллинрезистентные стафилококки



- Метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* – MRSA
- Частота MRSA в структуре стафилококковых инфекций: США → 1975 г. – 2% ; 1996 г. – 35%
- Хромосомный ген *mecA* → ПСБ2а → низкая аффинность ко всем бета-лактамам, макролидам, тетрациклинам, аминогликозидам, линкосамидам и др.
- Препараты выбора – гликопептидные антибиотики (ванкомицин, тейкопланин, линезолид).



# Детекция метициллинрезистентности

---

**Тест-антибиотик - оксациллин**

**Диско-диффузионный метод**

- Недостаточная специфичность (80%)

**Метод серийных разведений**

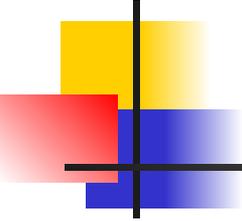
- Высокая чувствительность и специфичность

**Скрининг на агаре**

- Высокая чувствительность и специфичность

**Альтернативные методы**

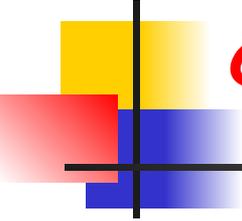
- Детекция *tesA* гена (ПЦР)
- Детекция ПСБ2а - серологически



# Первые сообщения

---

- К. Хираматсу (K. Hiramatsu), 1996 г. → MRSA  
Ванкомицин – 29 дней безрезультатно.  
Клинический эффект –  
ампициллин/сульбактама (в высоких дозах) +  
аминогликозида арбекацина → **VRSA**  
(ванкомицинрезистентный *S.aureus*).
- США → *S.aureus* → **VISA** (*S.aureus* со  
сниженной чувствительностью к ванкомицину).
- Европа, 1997 г. доктор В. Кречмери, Словакия  
→ **VRSA**.

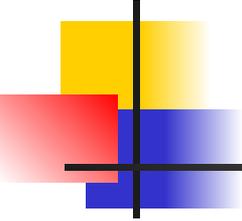


## Другие факторы, приводящие к снижению эффективности ванкомицина

---

- недостаточный уровень антибиотика в плазме,
- нарушения методики проведения лекарственного мониторинга,
- тяжелое состояние пациента,
- наличие инородных тел или недренированных абсцессов,
- применение антагонистических комбинаций с аминогликозидами и/или  $\beta$ -лактамами.

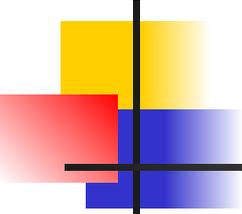
# Возможная альтернатива гликопептидам



---

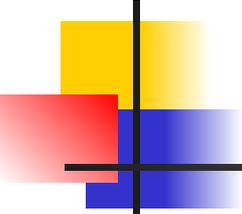
- олигосахариды (эверниномицин),
- стрептограминны  
(хинупристин/дальфопристин)
- оксазалидиноны (линезолид).

# Меры по ограничению распространения ванкомицинрезистентности



---

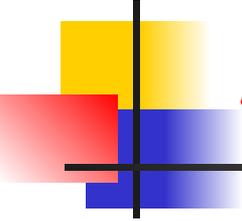
- разработка методов лабораторной диагностики и мониторинга ванкомицинрезистентности;
- разработка методики для контроля за VRSA-инфекциями;
- изоляция больных и носителей;
- снижение необоснованного назначения ванкомицина в клинике и ограничение использования гликопептидов в ветеринарной практике.



# Категории чувствительности микроорганизмов

---

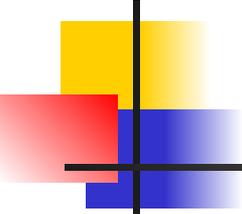
- **Чувствительный:** лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет эффективным
- **Промежуточный:** лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика может быть эффективным при использовании повышенных доз и при локализации очага инфекции в том участке, где возможно формирование повышенных концентраций антибиотика
- **Устойчивый:** лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет неэффективным



# Абсолютная резистентность

---

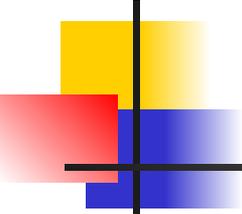
- *Enterococcus faecalis*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Pseudomonas aeruginosa*



## Формирование госпитальных штаммов – результат селективного действия антибиотиков

---

- "*Порочный круг*" – возникающие внутрибольничные инфекции требуют применения высокоактивных антибиотиков, способствующих в свою очередь появлению более устойчивых микроорганизмов.
- На фоне антибиотикотерапии развиваются *дизбактериозы*, приводящие к колонизации органов и тканей условно-патогенными микроорганизмами.

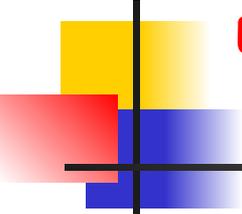


## **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ: НАРУШЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ**

---

- Настало время, когда некоторые бактериальные инфекции уже не поддаются лечению антибиотиками. Эту проблему можно решить, но только в том случае, если мы поймем - антибиотики воздействуют не только на "плохие", но и на "хорошие" бактерии.***

*Стюарт Б. Леви*

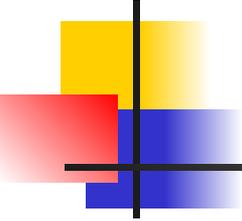


# "Плотность" селекции

---

- Антибиотики → здравоохранение, животноводство и сельское хозяйство
- Всемирный естественный отбор

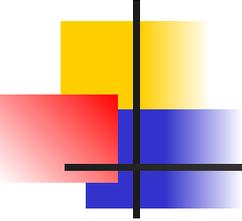
*Результатом использования антибиотиков  
является нарушение природной  
экологии микромира*



# Основные эффекты антибиотика

---

- лечебный – воздействие на внедрившийся инфекционный агент;
- устранение не патогенных бактерий.

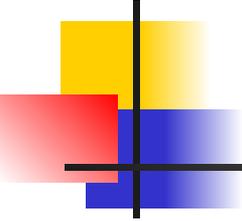


# Факторы нарушения экологии микромира

---

- плотность антибиотика
- число объектов противомикробной терапии
- площадь пораженной географической зоны

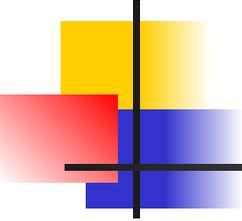
***Введение антибиотика в любую среду в итоге приводит к уничтожению большинства, если не всех, естественных для этой среды чувствительных линий.***



# Обратимость резистентности

---

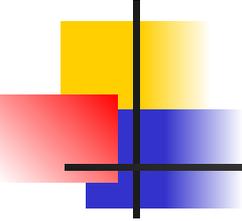
- Обратимость селекции зависит от репопуляции соответствующей среды исходными чувствительными бактериями.
- Доминирование резистентных штаммов может быть преодолено, если удалить антибиотик.



# Резервуар резистентности

---

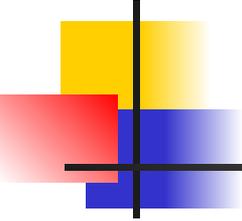
- **нормальная микрофлора;**
- **окружающая среда;**
- **пища**



# Нарушение экологии микромира

---

- изменение видов,
- появление и доминирование новых возбудителей оппортунистических инфекций болезней, по природе резистентные к употреблению антибиотиков (энтерококки, Acinetobacter и Xanthomonas).



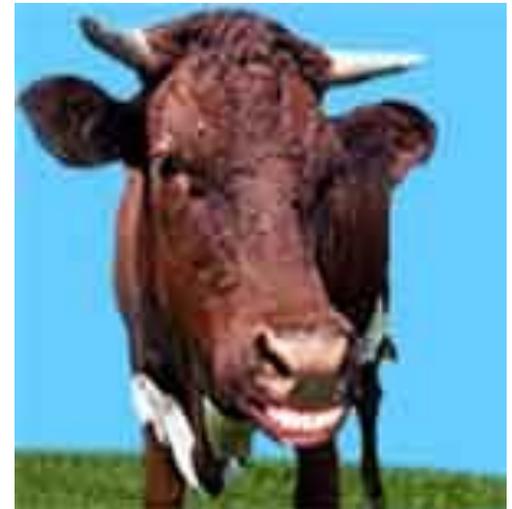
# Антибиотики - социальные препараты:

---

вливают на качественный состав бактерий в окружающей среде и в организмах людей, находящихся рядом с лечащимися больными

# Антибиотики выходят из-под контроля

- Использование антибиотиков без показаний. По расчетам исследователей около 50 миллионов из 150 миллионов рецептов на антибиотики, ежегодно выдаваемых амбулаторным больным, выписано при отсутствии показаний.
- Препараты, применяющиеся для лечения людей, широко используются в животноводстве и земледелии.



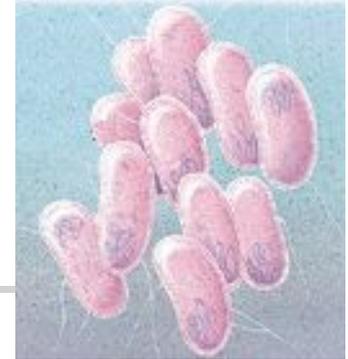
# Подходы к решению проблемы

- снизить использование антибиотиков в животноводстве и земледелии;
- полный курс лечения до уничтожения болезнетворных бактерий ;
- не назначать антибиотики при простудных заболеваниях и других вирусных инфекциях;
- попробовать обойтись без антибиотиков при лечении легких состояний;
- назначать антибиотик после антибиотикограммы, а не назначать препарат широкого спектра действия;
- мыть руки после осмотра каждого больного;
- помещать больных-носителей резистентных штаммов в отдельные палаты, куда медперсонал и посетители не должны входить без халатов и перчаток.

# Подходы к решению проблемы

- отрегулировать процесс селекции → антибиотики нужно использовать с гораздо большей осторожностью. Решающий фактор - просвещение врачей и потребителей.
- поиски радикально иных лекарств, не имеющих структурного сходства с антибиотиками.
- детальное понимание механизма резистентности и использование его для поиска новых средств, которые могли бы инактивировать механизмы резистентности, "расчищая дорогу" эффективным антибиотикам (β-лактамы, тетрациклины).

# Антибиотики и окружающая среда

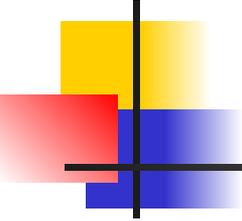


*Основной путь уничтожения резистентных штаммов - вытеснение их чувствительными штаммами, которые сохраняются или попадают в организм больного после завершения курса лечения антибиотиком.*

# "Пороговая доза антибиотика"

---

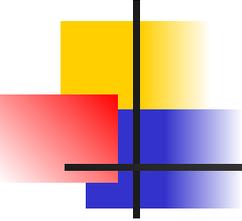
- предельный уровень использования, при котором антибиотик успешно применяется для борьбы с инфекциями внутри отдельной больницы или всего микрорайона, не доходя до порогового значения, при котором начинается интенсивное распространение резистентных штаммов или уничтожение большого числа конкурирующих чувствительных микроорганизмов.



# Новый уровень понимания

---

- Информированные пациенты
- Образованные врачи
- Административные работники
- Министры здравоохранения



# Уровни резистентности к антибиотикам

---

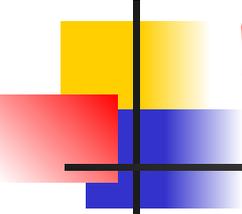
- глобальный,
- региональный,
- локальный (*паспорт резистентности*)

# Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам

ВОЗ, 11 сентября 2001 г.

---

- содействие разумному применению антибиотиков для
  - минимизации резистентности
  - возможности применять эффективные антимикробные препараты нашим потомкам
- нужны согласованные действия всех стран и всех специалистов



# Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам

---

- Ориентирована на всех, кто в той или иной мере имеет отношение к применению или назначению антибиотиков:
  - лечащих врачей
  - микробиологов
  - фармакологов
  - эпидемиологов
  - руководителей – вплоть до министров здравоохранения
  - пациентов

# Роль микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями

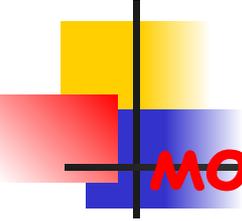
СПБГМА им. И.И. Мечникова,  
городской ОМОКЭ КЗ  
Правительства Санкт-  
Петербурга

д.м.н., профессор Л.П. Зуева,  
д.м.н., профессор Е.Н.  
Колосовская



Распоряжением Комитета по здравоохранению

№ 405-Р от 29.12.2004



«О внедрении микробиологического  
мониторинга как элемента инфекционного  
контроля»

Утверждены стандарты

- бактериологического обследования пациентов
- минимального набора тестов для оценки чувствительности к антибиотикам микроорганизмов – возбудителей гнойно-септических инфекций

Распоряжением КЗ «О внедрении  
микробиологического мониторинга, как  
элемента инфекционного контроля»  
№ 405-Р от 29.12.2004

---

- Определена необходимость организации
  - электронной базы данных в каждом стационаре (на основе программы WHONET)
  - общегородской базы данных микробиологического мониторинга
  - регулярного выпуска бюллетеней по результатам анализа данных

# Для организации микробиологического мониторинга используются методические рекомендации и программа WHONET 5.4



Комитет по здравоохранению  
Правительства Санкт-Петербурга

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ  
ЦЕНТР

Микробиологический мониторинг  
и эпидемиологический анализ  
антибиотикорезистентности  
микроорганизмов  
с использованием  
компьютерной программы WHONET  
методические рекомендации

Санкт-Петербург 2005



Data Entry: C:\whonet5\w0202rus.61d

Данные о пациенте

История болезни: 8804 | Дата рождения или Возраст: 39  
Имя: | Пол: m  
Фамилия: Карпов

Палата: 21 | Местоположение: in  
Учреждение: БЛД | Характеристика пациента: адд  
Отделение: | Яго:

Информация об образце

Номер образца: 195 | Показание: d  
Дата образца: 01-фев-2002  
Тип образца: wd

Результаты

Микроорганизм: ecl Enterobacter cloacae  
Бета-лактамаза:  DD

PEN: X\_3 OXA: GEN: 30 S  
LIN: RIF: C20: 15 I: OAM: 20 S  
AMK: 30 S NET: CIP: 30 S VAN: 30 S  
AMP: CAZ: CFP: 30 S PIP: 30 S  
MEM: FEP: IFM: 26 S POL: 30 S  
PEF: 30 S DOX: 30 S CRB: CRB:  
CTX: ERY: X\_1 X\_2  
X\_4 X\_5 X\_6 14 S CRO: 30 S

История болезни  
PATIENT\_ID  
Max: 12 знак/лов

Результаты анализа

Микроорганизм = *Staphylococcus aureus* (n=211 [isolates])

Микроорганизм = *Enterobacter cloacae* (n=295 [isolates])

График: Cefazolin

Схема = Резистентный C = CTX 15 - 20 R = CRB 15 - 18  
или Измерено чувствительный K = KAN 15 - 18 N = NED 13 - 16  
Пробел = Чувствительный P = CIP 16 - 20 F = C20 15 - 18  
= Не проверено A = AMP 21 - 28 G = GEN S = 16  
M = AMK 15 - 18 X = OXA 16 - 16 T = CRO 14 - 20

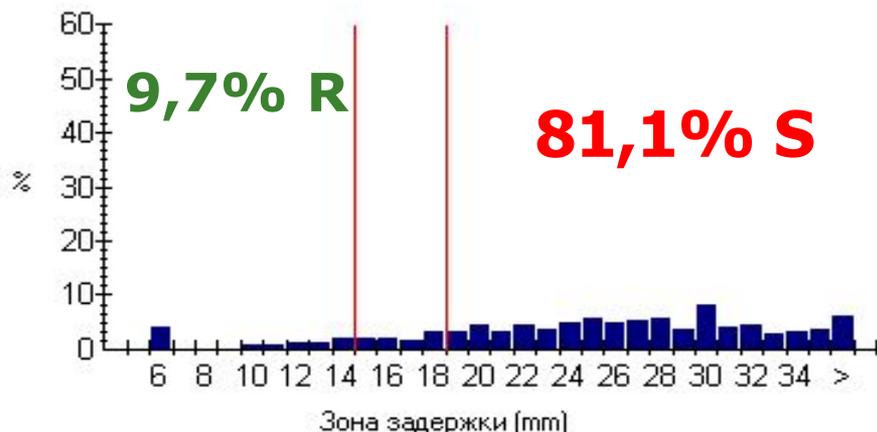
Идентификационный номер	Номер образца	Дата образца	Тип образца	Микроор. сканир	Тип микроор.	Профиль	CTX	KAN	CIP
528/145	330	18.02.03	sk	ecl		K -- H----	29	18	35
688/305	325		sk	ecl		K -- H----	31	15	37
750/33	991	06.03.03	sk	ecl		K -- H----	26	18	34
1067/950	879	01.04.03	sk	ecl		K -- R----	32	14	35
1194/81	1378	10.04.03	sk	ecl		C -- H----	6	20	23
1035/318	959	02.04.03	ap	ecl		C -- R----	6	21	30
1058/341	886	31.03.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	30
1060/343	961	02.04.03	ap	ecl		C -- R----	12	21	31
113/306	1077	05.04.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	33
1308/195	260	19.04.03	sk	ecl		C -- R----	6	19	30
14	883	31.03.03	ey	ecl		C -- R----	6	21	30
1408/295	850	28.02.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	36
1746/270	850	30.05.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	30
360/360	1184	05.02.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	33
508/125	216	15.02.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	35
737/20	992	03.03.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	36
741/24	1000	07.03.03	sk	ecl		C -- R----	6	21	31
746/23	1002	08.03.03	sk	ecl		C -- R----	6	22	34
8	837	28.02.03	sk	ecl		C -- R----	6	22	37
818/101	1166	12.03.03	sk	ecl		C -- R----	6	19	34
827/110	1164	12.03.03	sk	ecl		C -- R----	6	20	25
3263/161	91	12.09.03	sk	ecl		C - - - X-	6	30	
3263/162	94	16.09.03	sk	ecl		C - - - X-	6	35	
3308/207	294	20.09.03	sk	ecl		C - - - X-	12	30	
3311/209	257	20.09.03	sk	ecl		C - - - X-	6	32	

Щелкнуть на графике правой кнопкой мыши для контроля Графического Сервера

# Выбор препарата для периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургическом стационаре 2003-2004 гг.

Код	Наименование антибиотика	Breakpoints	Кол-во	%R	%I	%S	%?	%NS
GEN_ND10	Gentamicin	S >= 16	495	13,9	0	86,1		
LIN_ND15	Lincomycin	20 - 23	1	0	0	100		
PEN_ND10	Penicillin G	21 - 28	33	18,2	3	42,4	33,3	3
CTX_ND30	Cefotaxime	15 - 20	3488	16,3	15,1	67,9		0,7
KAN_ND30	Kanamycin	15 - 18	2	0	50	50		
OXA_ND1	Oxacillin	11 - 12	2446	36,7	4,2	59,1		
ERY_ND15	Erythromycin	18 - 21	2598	53,5	5,9	40,6		
CZO_ND30	Cefazolin	15 - 18	3048	9,7	9,2	81,1		
CIP_ND5	Ciprofloxacin	16 - 20	3293	16,9	8,4	74,7		
AMP_ND10	Ampicillin	21 - 28	1029	54,2	7,7	23,2	12,2	2,6
RIF_ND5	Rifampin	13 - 15	5	60	0	40		
OLE_ND15	Oleandomycin	13 - 17	5	0	0	100		
CAZ_ND30	Ceftazidime	15 - 18	26	23,1	7,7	69,2		
PIP_ND100	Piperacillin	S >= 18	7	0	0	100		
AMK_ND30	Amikacin	15 - 16	581	15,8	21,3	62,8		

Cefazolin

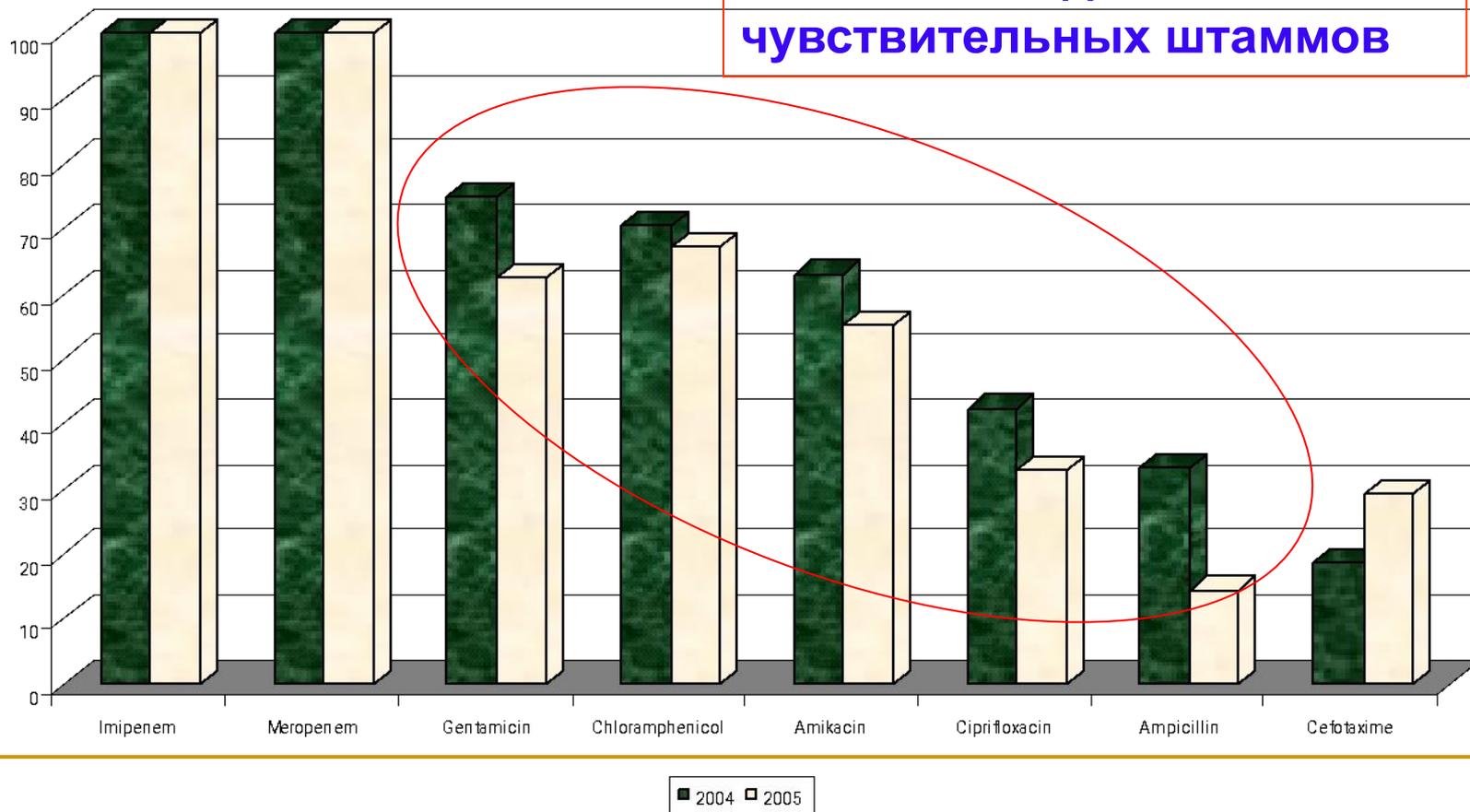


- Gentamicin
- Lincomycin
- Penicillin G
- Cefotaxime
- Kanamycin
- Oxacillin
- Erythromycin
- Cefazolin**
- Ciprofloxacin
- Ampicillin
- Rifampin
- Oleandomycin
- Ceftazidime
- Piperacillin
- Amikacin
- Nystatin
- Amphotericin B

Щелкните на график правой кнопкой мыши, чтобы запустить контроль Графического Сервера.

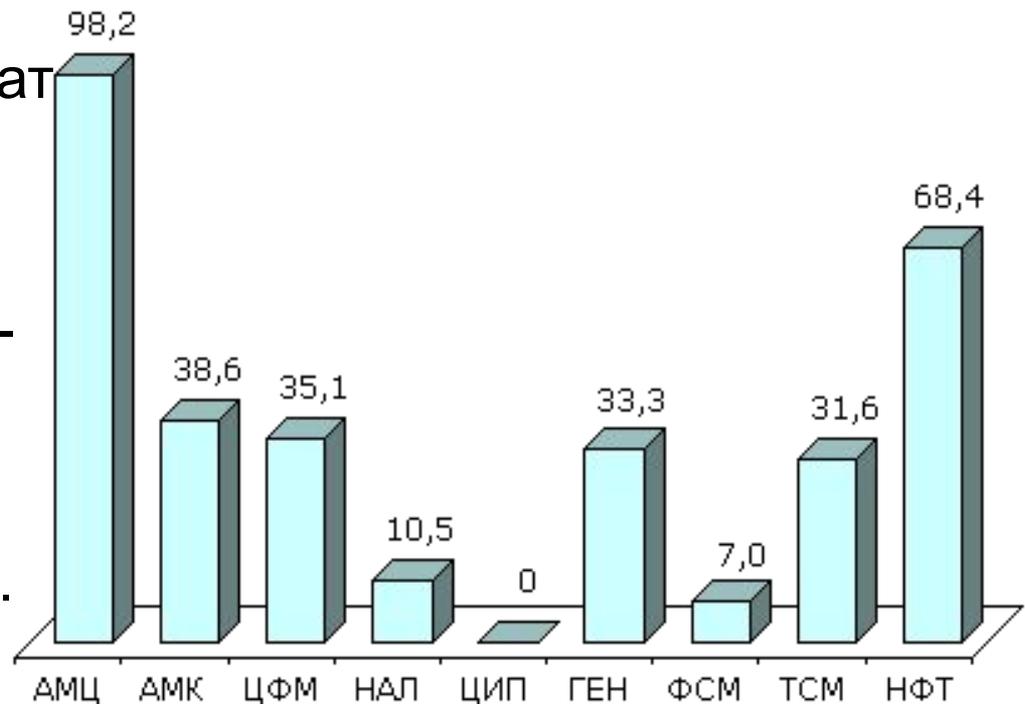
Слежение за резистентностью штаммов *E. coli* -возбудителей гнойно-септических инфекций у пациентов хирургического профиля  
(3 многопрофильных стационара, Санкт-Петербург, 2004-2005 гг)

Уменьшение доли чувствительных штаммов



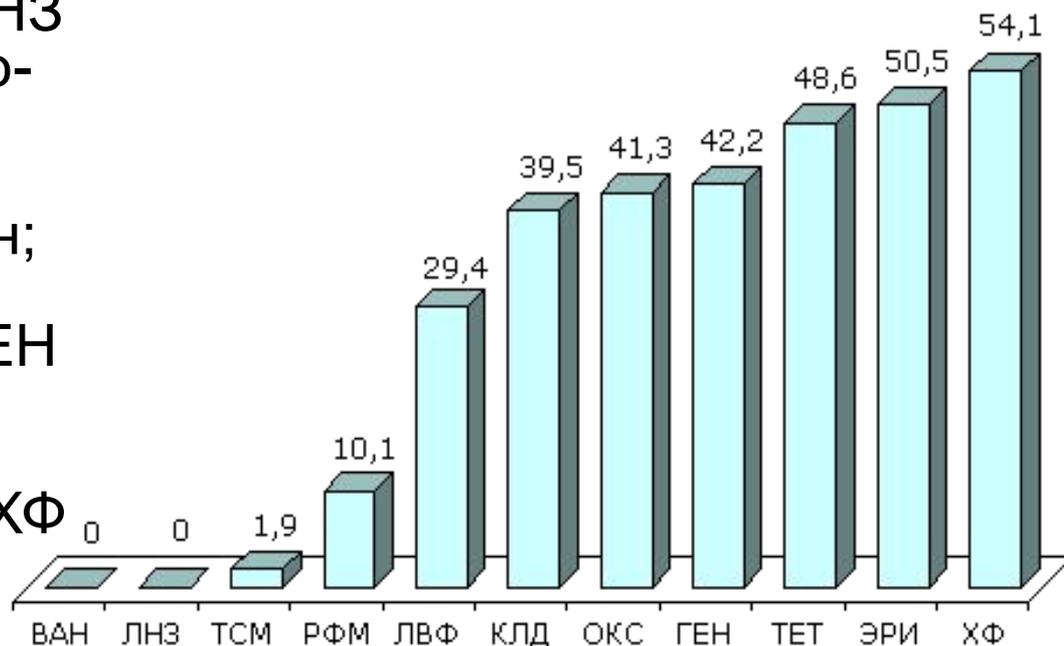
# Резистентность (%) *K.pneumoniae*

АМЦ - амоксициллин;  
АМК -  
амоксициллин/клавуанат  
; ЦФМ - цефуроксим;  
НАЛ - налидиксовая  
кислота; ЦИП -  
ципрофлоксацин; ГЕН -  
гентамицин;  
ФСМ - фосфомицин;  
ТСМ - ко-тримоксазол;  
НФТ - нитрофурантоин.



# Резистентность (%) нозокомиальных штаммов *S. aureus*

- ВАН - ванкомицин; ЛНЗ - линезолид; ТСМ - ко-тримоксазол; РФМ - рифампицин; ЛВФ - левофлоксацин; КЛД - клиндамицин; ОКС - оксациллин; ГЕН - гентамицин; ТЕТ - тетрациклин; ЭРИ - эритромицин; ХФ - хлорамфеникол



# Резистентность (%) нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa*

ППЦ - пиперациллин;

ППТ -

пиперациллин/тазо-  
бактам;

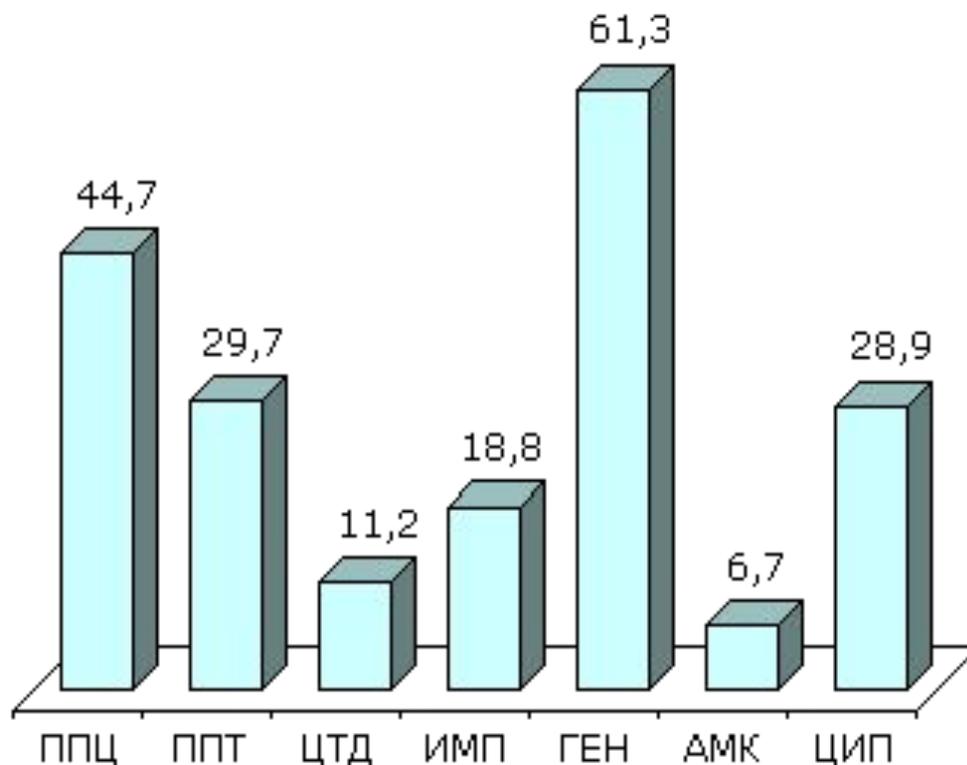
ЦТД - цефтазидим;

ИМП - имипенем; ГЕН

- гентамицин;

АМК - амикацин; ЦИП

- ципрофлоксацин



# Разумное применение антибиотиков



**РО МСРПА**  
Российское отделение  
Международного союза  
за разумное применение  
антибиотиков

- ВОЗ,
- МСРПА (Международный союз за разумное применение антибиотиков)
- Международного и Европейского обществ химиотерапии,
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)