«Antimicrobial Stewardship: опыт в Украине, первые результаты проекта КБ «Феофания», текущая ситуация с резистетностью к карбапенемам»

Бактериолог Шевченко Л.В.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ВНИМАНИЯ

Антибиотикорезистентность – угроза катастрофы

March 11 2013 at 09:31am
By Kate Kelland

Comment on this story

Related Stories

- 'Chemicals cause gender-bending'
- 'Nightmare bacteria' shrugging off antibiotics

London - Antibiotic resistance poses a catastrophic threat to medicine and could mean patients having minor surgery risk dying from infections that can no longer be treated, Britain's top health official said on Monday.

Sally Davies, the chief medical officer for England, said global action is needed to fight antibiotic, or antimicrobial, resistance and fill a drug "discovery void" by researching and developing new medicines to treat emerging, mutating infections.

David Livermore, director of the Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory at the Health

theguardian

News | Sport | Comment | Culture | Business | Money | Life & style | Travel | Environment

News > Society > Drug resistance

Предупреждение о катастрофе с антибиотиками

The INDEPENDENT

Кризис в области антибиотиков означает, что обычные инфекции станут фатальными

Jeremy Laurance

Friday, 16 November 2012

The world faces a future without cures for infection, in which even a minor injury or a routine operation could prove fatal, the Chief Medical Officer has warned.

Professor Dame Sally Davies said rapidly evolving resistance to antibiotics among bacteria is one of the greatest threats to modern health. "Antibiotics are losing their effectiveness at a rate that is both alarming and irreversible – similar to global warming," she said. "Bacteria are adapting and finding ways to survive the effects of antibiotics, ultimately becoming resistant so they no longer work."

The warning comes six months after a similar call by Margaret Chan, head of the World Health Organisation, who said the world faced the "end of modern medicine as we know it" as a result of the "global crisis in antibiotics".

An estimated 25,000 people die each year in the European Union from antibiotic resistant bacterial infections.

Britain has seen a sharp rise in cases of blood poisoning caused by E.coli since 2005 and those resistant to antibiotics have increased from 1 per cent a decade ago to 10 per cent.

A recent study suggested deaths could double in patients with multi-drug resistant E.coli, according to the Department of Health.

Из выступления главного санитарного врача Великобритании:

"Антимикробная резистентность представляет катастрофическую угрозу. Если мы не будем действовать сейчас, любой из нас через 20 лет, оказавшись в больнице для проведения небольшой хирургической операции, может погибнуть от инфекции, неподдающейся лечению антибиотиками."

Среди большого круга проблем, связанных с резистентностью к антибиотикам нозокоминальной микрофлоры наиболее значимыми являются:

- **Метициллинорезистентность у S.aureus (MRSA);**
- **Полирезитентность и панрезистентность у P.aeruginosa;**
- **Полирезистентность у ряда грамм отрицательных бактерий (E.coli, Klebsiella spp., Proteus spp. и др.), обусловленная образованием этими бактериями БЛРС.**

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К β-ЛАКТАМАМ

β-ЛАКТАМАЗЫ

- Множество (>1000 ???) бактериальных ферментов, отличающихся структурно и функционально

- Встречаются у подавляющего большинства бактериальных возбудителей
(значимые исключения: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. pylori*)

- Часто - наличие нескольких β-лактамаз у одного штамма

Are you prepared to face the horror?

ESBLs

A true story!

Starring : the deadly Extended Spectrum Beta- Lactamase Produced by : Klebsiella spp., E. coli and others Support cast: Cephalosporins, Penicillins and Aztreonam

Now showing at a hospital near you.

β-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА (ESBL)

- Гидролизуют пенициллины, ЦС I-IV, азтреонам; не гидролизуют карбапенемы, цефамицины
- Чувствительны (↑↓) к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму, тазобактаму)
- Молекулярные классы A и D (сериновые β-лактамазы)
- Функциональные группы 2be, 2d
- Множество генетических групп: CTX-M, SHV, TEM, PER, VEB, TLA, GES, IBC, BES, SFO, и др.
- Обычно плазмидно-кодируемые
- Распространены в основном среди *Enterobacteriaceae* и ГНБ

Появление БЛРС

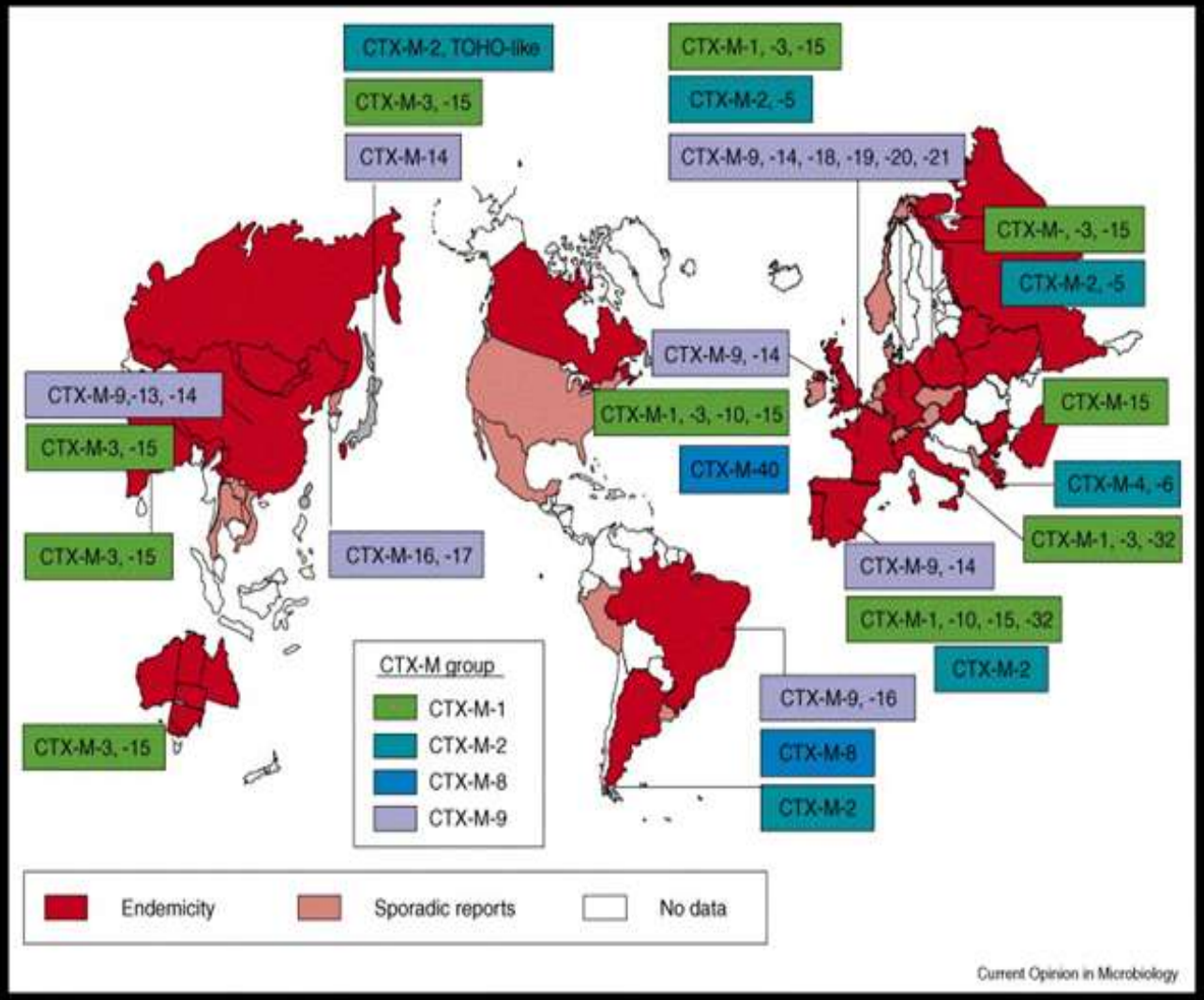
- В начале 80-х годов прошлого века были разработаны ЦС III поколения с расширенным спектром активности, которые характеризовались устойчивостью к действию всех известных к тому времени В-лактамаз широкого спектра (ТЕМ-1, ТЕМ-2, SHV-1, OXA-1).
- В 1982 г. в Аргентине, в 1983 г. В Германии выялены штаммы К.pneumoniae, резистентные к цефотаксиму. Эти ферменты получили название БЛРС.
- Во Франции в 1984-87 г. вспышки нозокоминальных инфекций, во время которых выделили 490 резистентных к цефотаксиму штаммов К.pneumoniae и др. гр (-) бактерий. БЛРС назвали цефотаксимазой (СТХ-1).
- В 1996 г. первая зарегистрированная вспышка БЛРС- инфекции в Санкт-Петербурге.
-

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ESBL+ *Enterobacteriaceae*

- Резкое увеличение частоты после 2000-02 гг. во многих странах (Испании, Великобритании, Франции, Израиле, Канаде, Индии, Китае, Тайланде,..)
- *E. coli* чаще, чем *K. pneumoniae*
- CTX-M – доминирующая группа ESBL
- ИМП, реже интраабдоминальные инфекции, бактериемия
- Оновные факторы риска: терапия цефалоспоринами и ФХ, предшествующая госпитализация, возраст >60 лет у мужчин

J. Rodríguez-Baño and M.D. Ngugro, CMI 2008; 14 (S1): 104–110

ПАНДЕМИЯ CTX-M ESBL



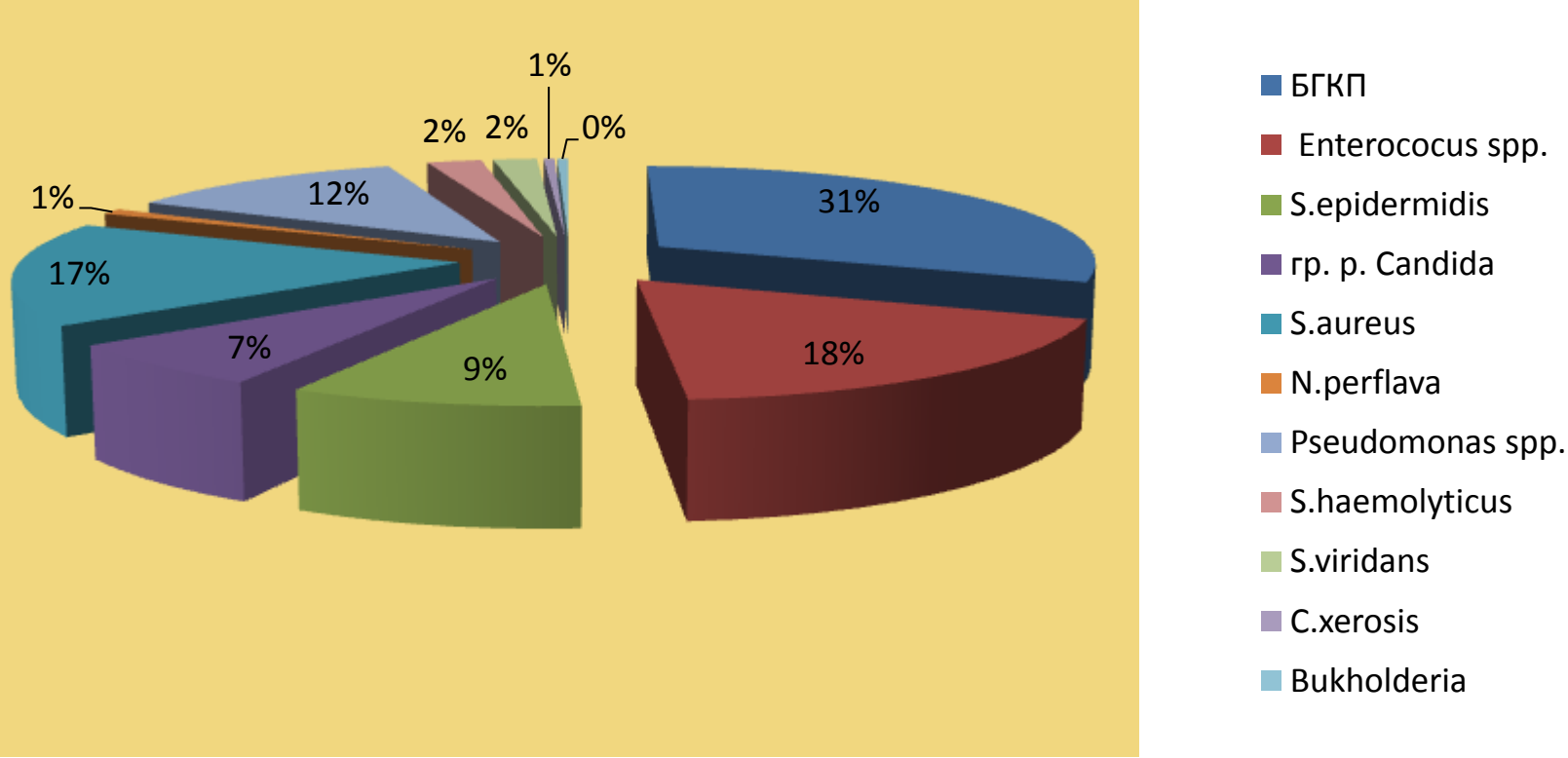
Canton R. & Coque TM.
Cur Opin Microbiol. 2006 9:466-75

УСТОЙЧИВОСТЬ* БЛРС+ И БЛРС– ШТАММОВ К РАЗЛИЧНЫМ АБП

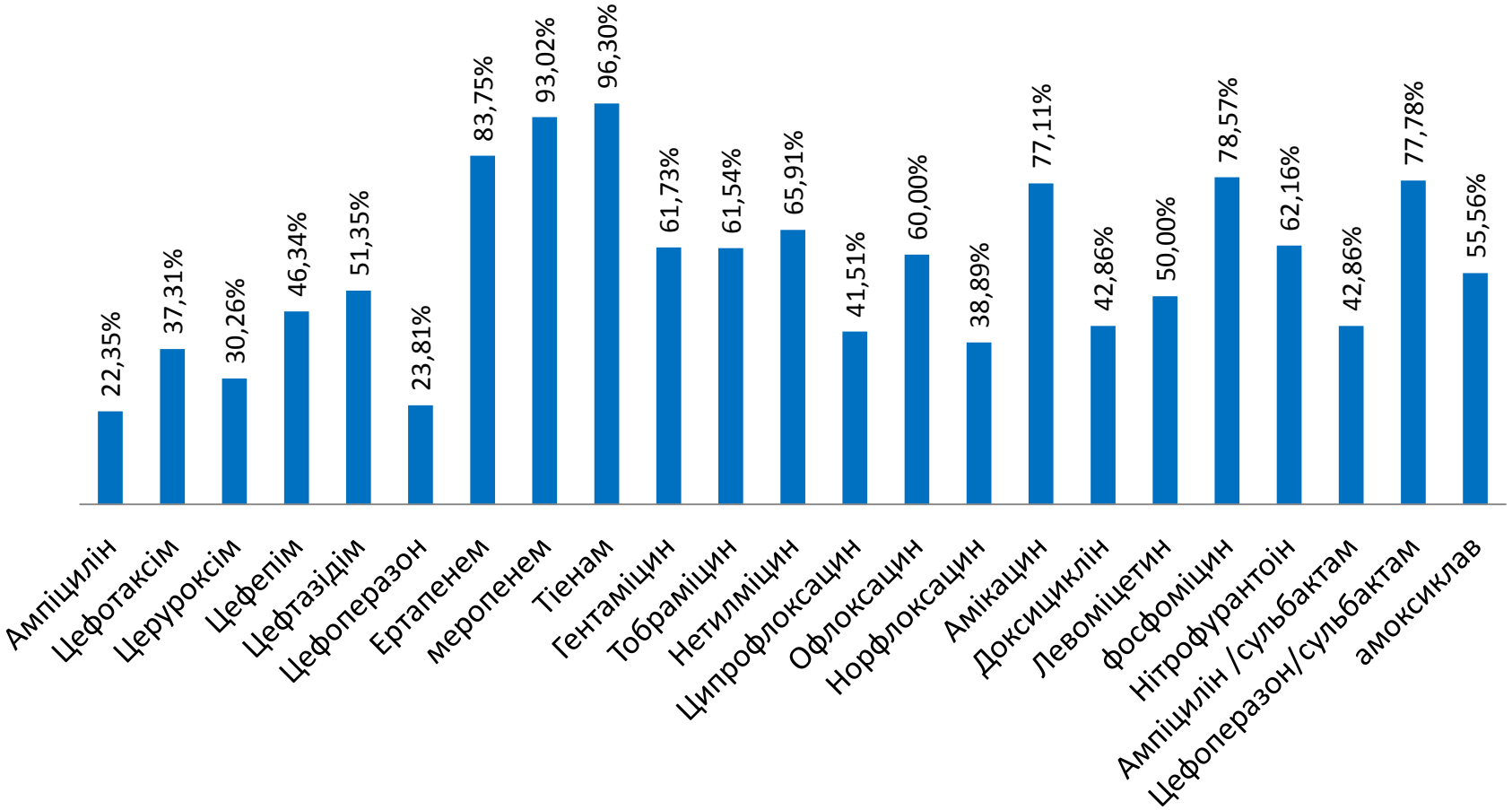
* Процент нечувствительных (УР+Р) штаммов

РЕВАНШ 2006-07

Структура м/о отделений хирургического профиля КБ “ФЕОФАНИЯ”



Чувствительность БГКП К АБП



ЦЕНТР ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ И ОБЩЕЙ ХИРУРГИИ
(частота выделения БЛРС-продуцирующих м/о-21%)

Возбудитель	% распространения	Чувствительность м/о к АБП
E.coli (n=21)	29,2	100% Ертапенем, меропенем, іміпенем, цефоперазон/сульбактам,; 89% амікацин% 75% ампіцилін/сульбактам; 67% цефотаксім; 64% нетилміцин
Enterobacteriaceae (n=8) (Klebsiella spp =6 P.mirabilis=1 E.aerogenes=1)	11,1	100% Меропенем, цефоперазон/сульбактам, амікацин, офлоксацин, нетилміцин, 86% гентаміцин, 83% ертапенем, цефепім, 80% цефтазідім
E. faecalis (n=15)	20,8	100% Тігециклін, фосфоміцин;93% ванкоміцин, лінезолід; 67% нітрофуразон
S.aureus (n=15)	20,8	100% Ванкоміцин, оксацилін, авелокс, рифампіцин; 92% ертапенем, еритроміцин, гентаміцин, лінезолід тігециклін
P.aeruginosa(n=4)	5,5	100% Гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин, 75% цефтазідім,меропенем, 50% цефоперазон/сульбактам

ОТДЕЛЕНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (частота выделения БЛРС-продуцируючих м/о-60%)

Возбудитель	% распространения	Чувствительность м/о к АБП
P.aeruginosa (n=14)	25,5	100% іміпенем, колістин, нетилміцин, фосфоміцин, 77% амікацин
E.coli (n=4)	7,2	100% Ертапенем, меропенем, гентаміцин, амікацин, нітрофурантоїн, 50% цефепім, цефтазідім
Enterobacteriaceae (n=4) ((Kl.pneumoniae(n=3), P.mirabilis(n=1))	7,2	100% Меропенем, ертапенем, іміпенем, гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин, левофлоксацин, амікацин, доксициклін, левоміцетин; 25% цефепім, цефтазідім
E. faecalis (n=7)	12,7	100% ванкоміцин, фосфоміцин, лінезолід; 83% тігециклін,; 71% пеніцилін
S.aureus (n=5)	9	100% Ванкоміцин, лінезолід тігециклін; 80% еритроміцин, кліндаміцин,гентаміцин, рифампіцин,60% оксацилін, пеніцилін

ЦЕНТР ОБЩЕЙ НЕЙРОХИРУРГИИ
(частота выделения БЛРС-продуцирующих м/о-40%)

Возбудитель	% распространения	Чувствительность м/о к АБП
E.coli (n=11)	18,3	100% меропенем, іміпенем; 90% ертапенем, 82% цефотаксім, амікацин; 80% гентаміцин, фосфоміцин; 71% нітрофурантоїн.
K.pneumoniae (n=8)	13,3	100% Меропенем, іміпенем; 88% ертапенем; 43% фосфоміцин
Enterobacteriaceae (n=7)	11,7	100% фосфоміцин, 80% меропенем, 71% іміпенем, 67% ертапенем
E. faecalis(n=15)	25	100% лінезолід; 86% ванкоміцин; 82% фосфоміцин
S.aureus (n=3)	5	100% ванкоміцин, гентаміцин, авелокс, 67% оксацилін, ертапенем, еритроміцин, кліднаміцин, ципрофлоксацин, доксициклін, рифампіцин
P.aeruginosa (n=2)	3,3	100% цефтазідім, цефепім, цефоперазон, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, ципрофлоксацин

ЦЕНТР СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
(частота выделения БЛРС-продуцирующих м/о-13%)

Возбудитель	% распространения	Чувствительность м/о к АБП
S.aureus (n=22)	22	100% Ванкоміцин,94% лінезолід, 88% ертапенем; 85% оксацилін; 82% гентаміцин; 78% еритроміцин; 74% ципрофлоксацин.
E.coli (n=7)	7,6	100% Ертапенем, меропенем, іміпенем, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин, нітрофурантоїн, цефтазідім, цефотаксім, цефепім, 75% ципрофлоксацин, 60% цефуроксім, норфлоксацин
Enterobacteriaceae (n=11) ((Proteus spp(n=6), Enterobakter spp(n=4), Klebsiella spp(n=1))	12,09	82% амікацин; 80% Меропенем, 78% ертапенем, гентаміцин; 67% тобраміцин, ципрофлоксацин, ампіцилін/сульбактам; 60% цефтазідім.
P.aeruginosa (n=11)	12,09	100% колістин, 86% гентаміцин, 75% цефоперазон/сульбактам, 73% меропенем, 67% тобраміцин
E. faecalis (n=9)	9,9	100% лінезолід, фосфоміцин, 89% ванкоміцин, 80% нітрофурантоїн, 75% пеніцилін,67% гентаміцин, левофлоксацин

Распространение БЛРС

Бактерии – продуценты БЛРС обычно колонизируют пациентов, находящихся в стационаре, особенно в ОРИТ, ожоговых, гнойных, урологических и др. отделениях.

Резервуар – толстый кишечник.

Распространение от пациента к пациенту через руки медицинского персонала, контаминированные предметы ухода и медицинское оборудование.

Факторы риска развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями.

- Длительная антибактериальная терапия, особенно цефалоспоринами;
- Нахождение в ОРИТ;
- Инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, в т.ч. перенесших трансплантацию;
- Инфекции у недоношенных детей;
- Наличие катетеров и др. инвазивных устройств.

Мероприятия для предотвращения распространения БЛРС

- Строжайшее следование общепринятым санитарно-гигиеническим правилам (МЫТЬЕ РУК до и после каждого прикосновения к пациенту, его белью, предметам обихода);
- Изоляция в отдельную палату пациентов, колонизированных или инфицированных БЛРС-бактериями;
- Регулярное и своевременное тестирование «подозрительных» колоний на наличие БЛРС бактерий;
- Своевременная корректировка эмпирической антибиотикотерапии при выявлении БЛРС.

Перспективы эволюции резистентности, обусловленной БЛРС

- Распространение БЛРС будет продолжаться, т.к. цефалоспоринам расширенного спектра- движущей силы появления БЛРС – нет реальной альтернативы в связи с общим снижением затрат на разработку новых антибиотиков;
- БЛРС уже вышли за порог ОРИТ и все чаще создают проблемы в обычных отделениях, в амбулаторной практике;
- Применение генериков ЦС III поколения;
- Низкий уровень инфекционного контроля;
- Неудовлетворительное состояние микробиологической диагностики;
- Недопонимание врачами и администрацией ЛУ проблем антибиотикорезистентности

Какие антибиотики следует использовать для лечения инфекций, вызваныых БЛРС-продуцирующими штаммами?

•.

•В настоящее время общепризнано, что наилучших результатов при лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами удается достичь при применении карбапенемных антибиотиков.

•Неэффективность цефалоспоринов может быть обусловлена скрытой продукцией бактериями БЛРС, которая не выявляется при лабораторном тестировании;

•Для ингибиторозащищенных пенициллинов - гиперпродукцией БЛРС;

•Для антибиотиков, которые не подвержены действию БЛРС аминогликозидов, фторхинолонов, ко-тримоксазола и др. - ассоциированной полирезистентностью, вследствие переноса плазмидами детерминант лекарственной устойчивости к антибиотикам других групп

КЛАССИФИКАЦИЯ КАРБАПЕНЕМОВ

I группа	II группа	III группа
Карбапенемы широкого спектра действия с ограниченной активностью в отношении НФБ. Показания – среднетяжелые и тяжелые внебольничные инфекции	Карбапенемы широкого спектра действия с активностью, включающей *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. Показания – нозокомиальные инфекции	Карбапенемы, активные в отношении MRSA, обладающие низкой активностью против НФБ. На стадии клинических исследований
Эртапенем	Имипенем Меропенем Дорипенем	CS-023 PZ-601 ME-1036

КАРБАПЕНЕМЫ: СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Грам(+) аэробы

Streptococcus spp.

Enterococcus spp.

S.aureus

S.epidermidis

Анаэробы

B.fragilis

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium spp.
(кроме *C.difficile*)

Грам(-) аэробы

Enterobacteriaceae:

- *E.coli*
- *Klebsiella* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Citrobacter* spp.
- *Serratia* spp. и др.

P.aeruginosa

Acinetobacter spp.

КАРБАПЕНЕМЫ 1 и 2 ГРУППЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Эртапенем
Стартовая терапия

Внегоспитальные инфекции средней тяжести/тяжелые

- Риск БЛРС
- Недавняя антибиотикотерапия
- Недавняя госпитализация
- Возраст ≥ 60 лет
- Сопутствующая патология (сахарный диабет, почечная недостаточность и др.)

Показания

- Осложненные интраабдоминальные инфекции
- Внегоспитальные пневмонии
- Осложненные инфекции кожи и кожных структур, включая инфекции нижних конечностей при диабете («диабетическая стопа»)
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит

ТИЕНАМ

Нозокомиальные инфекции тяжелой степени

- Пребывание в ОРИТ
- ИВЛ и/или наличие центрального катетера
- Высокий риск полирезистентных штаммов
- Иммуносупрессия: ВИЧ, нейтропения, злокачественные новообразования

- Инфекции костей и суставов
- Гинекологические инфекции
- Инфекции нижних дыхательных путей
- Интраабдоминальные инфекции
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции мочеполовой системы

Если лаборатории страны не научатся выявлять БЛРС, а эпидемиологи, клиницисты и организаторы здравоохранения не будут уделять внимание этой проблеме, то через несколько лет мы останемся только с карбапенемами как с последним оружием в борьбе с тяжелыми гр(-) инфекциями. Это будет напоминать начало эпохи антибиотиков, когда весь мир надеялся только на пенициллин. Но это было начало…

Л.С. Страчунский клин микробиол химиотер 2005, Т7,№1

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!