

Антибіотикорезистентність: головна небезпека XXI століття

Антибіотики (АБ) – це протимікробні препарати, що спричинили революцію в сучасній медицині й дали можливість зберегти мільйони життів (O'Neill J., 2016; Martinez J.L., Baquero F., 2014; Zaman S.B. et al., 2017). Їх вважають чарівними ліками, які створили враження, що незабаром інфекційні захворювання остаточно залишаться в минулому (Zaman S.B. et al., 2017). Однак ця надія не справдилась, оскільки ефективність АБ різко знизив розвиток резистентності бактерій (Davies J.; Davies D., 2010).

Небезпеки антибіотикорезистентності

Уже в першому звіті з нагляду за антибіотикорезистентністю (АР) ВООЗ повідомила, що резистентність актуальна для багатьох інфекційних агентів та усіх регіонів світу (WHO, Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance; 2014). У 2014 р. кількість випадків мультирезистентного туберкульозу становила приблизно 480 тис., 10% з яких характеризувалися резистентністю до абсолютної більшості наявних препаратів (Organisation Mondiale de la Sante, 2017). Ще одним прикладом екстенсивного росту поширеності АР є те, що рівень стійкості мікроорганізмів до ципрофлоксацину лише протягом 10 років зріс з 1,8 до 15,9% (Blaettler L. et al., 2007).

Розрізняють 5 основних механізмів розвитку набутої АР: модифікація мішені дії препарату, інактивація антибактеріального засобу, активне виведення АБ з мікробної клітини (ефлюкс), порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини, формування так званого метаболічного шунта. АР може забезпечуватися як одним механізмом, так і їх сполученням (Гуменюк М.І. і співавт., 2010). Загалом резистентність бактерій до лікарських препаратів є природним еволюційним феноменом, однак формування АР прискорюється внаслідок надмірного застосування АБ як у медицині, так і у ветеринарії (O'Neill J., 2016; Salm F. et al., 2018; Smith D.R. et al., 2018; Lee C.R. et al., 2013). У значній кількості країн АБ продаються без рецепта, що збільшує кількість випадків прийому цих засобів без належних показань (O'Neill J., 2016; Kotwani A., Holloway K., 2011; Chem E.D. et al., 2018; Organisation Mondiale de la Sante, 2010; Masele A. et al., 2017). Факторами ризику розвитку резистентності патогенів є також низька прихильність до лікування, порушення терапевтичного режиму, самопризначення АБ, що рекламуються в засобах масової інформації (Donyai P. et al., 2013; Zaman S.B. et al., 2017). Остання проблема є дуже актуальною: Е. Ravude та співавт. (2015) в огляді літератури різних європейських країн стверджують, що частка самостійного призначення АБ собі чи своїм дітям становить 5-45%.

У настановчому документі ВООЗ наголошується, що раціональна антибіотикотерапія передбачає адекватні показання до антибактеріального лікування, правильний вибір препарату та дозування, орієнтацію на медикаменти першої лінії, відповідну тривалість терапії, оптимізацію фінансових витрат шляхом підбору найбільш економічно доцільного засобу (WHO The World Medicines Situation Report, 2015). Як стверджують R. Maciulaitis і співавт. (2006), лише 9,5% пацієнтів приймають АБ відповідно до зазначених правил. Крім того, лише в 42,9% проаналізованих авторами випадків лікарі призначали АБ відповідно до рекомендаційних документів, що свідчить про потребу в освіті та навчанні не лише пацієнтів, а й лікарів-клініцистів.

Безумовно, АР – одна з найсерйозніших загроз здоров'ю світової спільноти (Lin M.-H. et al., 2018). На сьогодні АР призводить до 700 тис. смертей на рік, а згідно з розрахунками науковців до 2050 р. стійкість бактерій до АБ спричинить 10 млн смертей щороку (O'Neill J., 2016). Лише в США на антибіотикорезистентні інфекційні патології хворіють понад 2 млн людей на рік, і 23 тис. з них помирають. Враховуючи швидкість, з якою наростає АР сучасних бактерій, не викликає сумніву, що невдовзі лікарі усього світу зіштовхнуться з ситуацією, в якій навіть препарати резерву будуть безсилі (Blaettler L. et al., 2007). Відповідно до прогнозів експертів втрата ефективної антибіотикотерапії негативно позначиться на лікуванні найпоширеніших

бактеріальних хвороб; такі процедури, як інкубація, катетеризація, заміна суглобів, трансплантація органів, протиракова терапія стануть набагато небезпечнішими; погіршиться лікування хронічних захворювань з частими ускладненнями (цукровий діабет, бронхіальна астма) (Centers for Diseases Control and Prevention, 2013). Підрахунки спеціалістів Світового банку стверджують, що через витрати, пов'язані з антибіотикорезистентними інфекціями, у 2050 р. 28 млн жителів Землі опиняться за межею бідності (World Bank Group, 2016).

Повністю усвідомлюючи таку небезпечну поточну ситуацію, ВООЗ розробила глобальний план запобігання та контролю АР (Organisation Mondiale de la Sante, 2016). Цей план структурований навколо п'яти основних стратегічних цілей: 1) покращення усвідомлення та розуміння проблеми АР шляхом ефективного спілкування, навчання та тренування; 2) зміцнення знань та доказової бази за допомогою спостережень і досліджень; 3) зниження частоти інфекційних захворювань через ефективне оздоровлення, гігієнічні та профілактичні заходи; 4) оптимізація застосування антимікробних препаратів як у медицині, так і у ветеринарії; 5) створення економічних умов для збільшення інвестицій у розроблення нових ліків, діагностичних засобів, вакцин тощо у всіх країнах світу.

Починаючи з 2002 р. у країнах СНД, Близького Сходу, Африки, Латинської Америки, Азіатсько-Тихоокеанського регіону проводиться дослідження SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) щодо АР основних респіраторних патогенів. Україна була учасником SOAR у 2011-2013 рр., коли у 8 клінічних центрах було зібрано 134 штами *Streptococcus pneumoniae* та 67 штамів *Haemophilus influenzae*, виділених з промивних бронхоальвеолярних вод, випоту середнього вуха, плеврального та трахеального аспірату, мокротиння, аспірату із синусів. Хоча отримані у вітчизняній частині дослідження SOAR результати вказують на досить низький рівень резистентності респіраторних патогенів до АБ в Україні порівняно з іншими регіонами Східної Європи та країнами світу, не слід нехтувати можливим розвитком АР через не відповідне сучасним рекомендаціям застосування АБ.

Переваги макролідів та їхня позиція серед інших АБ

Достатньо високі показники чутливості до макролідів свідчать, що ці засоби можуть займати тверду позицію в терапії основних респіраторних захворювань. Зазначена група препаратів має низку вагомих переваг. Зокрема, макроліди протидіють ефектам пневмолізіну, що синтезується інвазивними штамми пневмокока та реалізує деякі несприятливі впливи (цитоліз, апоптоз макрофагів, порушення місцевого імунітету) (Marriott H.M. et al., 2008). Крім того, макролідам властиві унікальні неантибіотичні ефекти, зокрема гальмування продукції муцину та поліпшення мукоциліарного транспорту слизових оболонок дихальних шляхів; гальмування експресії вивільнення фактора некрозу пухлин α та прозапальних інтерлейкінів (Kaneko Y. et al., 2003; Morikawa K. et al., 2002). Іншими сприятливими ефектами макролідів є підвищення захисної функції миготливого епітелію бронхіального дерева, запобігання адгезії та колонізації патогенних мікроорганізмів, прискорення апоптозу еозинофілів та протидія синтезу ними адгезивних молекул (Шиленкова В.В., 2016). Ще одна важлива перевага цього класу АБ – належність до найменш токсичних антимікробних засобів. АБ-асоційована діарея розвивається лише у 6% випадків застосування макролідів,

завжди легко минає і не потребує відміни лікарського засобу (Gotfried M.H., 2003).

На сьогодні вимоги до АБ значно зросли, і від сучасного препарату очікують не лише безпосередньої негайної дії, а й підвищеної її тривалості – так званого постантибіотичного ефекту. У цьому аспекті макроліди також продемонстрували відмінні показники: гальмування росту бактерій спостерігається ще протягом тривалого часу після прийому цих препаратів (Гарашенко Т.И., 2001). Важливо, що макроліди мають здатність створювати високі внутрішньоклітинні концентрації. Ця властивість особливо виражена у 16-членних макролідів (Хімїон Л.С. і співавт., 2015).

Є кілька суттєвих причин обирати саме макролідні АБ. Серед них: безпечність у разі сенсibiliзації до АБ пеніцилінового ряду (оскільки між цими двома групами АБ не розвивається перехресна алергічна реакція); ефективність при інфекціях, зумовлених атипичними збудниками; виражені протизапальні властивості; протидія адгезії та формуванню біоплівки тощо (Шиленкова В.В., 2016). Останній ефект надзвичайно важливий, оскільки показано, що за умов росту в складі біоплівки метаболізм мікроорганізмів змінюється, зокрема збільшується ймовірність формування АР (Drenkard E., Ausubel F.M., 2002; Davies D., 2003).

Цікаво, що поширеність резистентності до макролідів менша в тих країнах, де застосовують макроліди короткотривалої дії (еритроміцин, спіраміцин), ніж у державах, де надають перевагу макролідам середньої (klarитроміцин, рокситроміцин) чи великої (азитроміцин) тривалості дії. З цього випливає, що для запобігання селекції резистентних штамів у широкій амбулаторній практиці слід застосовувати саме макролідні препарати короткотривалої дії, серед яких безперечними фармакокінетичними та клінічними перевагами володіє спіраміцин (Хімїон Л.С. і співавт., 2015).

Спіраміцин

Спіраміцин – це природний 16-членний макролід, отриманий з *Streptomyces ambofaciens* у 1954 р. Спіраміцину властивий широкий спектр дії (Bryskier A. et al., 2003). Спіраміцин, як і інші 16-членні макроліди, характеризується низьким потенціалом індукції метилаз. У зв'язку з цим вважається, що в цих АБ менш виражена здатність потенціювати метилазозалежний механізм формування АР (Kamimiyu S., Weisblum V., 1997). Також слід зазначити, що АР до макролідів переважно зумовлена тейфенами, які спричиняють стійкість до 14- та 15-членних сполук, не формуючи резистентності до 16-членних, у тому числі спіраміцину (Страчунский Л.С., Веселов А.В., 2005). Важливо, що спіраміцин є одним з небагатьох макролідів, що здатні активувати хемотаксис поліморфноядерних нейтрофілів та підвищувати їхню фагоцитарну активність (Morikawa K. et al., 1996).

Препарат Роваміцин® («Санофі») містить в 1 таблетці 1,5 або 3,0 млн МО спіраміцину. Роваміцин® показаний при хворобах шкіри, слизових оболонок, урогенітальної системи, різноманітних отоларингологічних і респіраторних захворюваннях (тонзиллофарингіт, синусит, гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія), зумовлених чутливими до спіраміцину мікроорганізмами. Слід зазначити, що в разі атипової пневмонії застосування макролідів, у тому числі препарату Роваміцин®, є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу.

Спіраміцин залишається одним з небагатьох природних антибактеріальних засобів, які витримали випробування часом і зберігають своє клінічне значення в новому тисячолітті на тлі росту резистентності мікроорганізмів та зниження швидкості появи нових препаратів (Страчунский Л.С., Веселов А.В., 2005).

Підготувала Лариса Стрільчук



Роваміцин®

Спіраміцин



- Препарат 1-ї лінії для антибактеріальної терапії гострих інфекцій дихальних шляхів*¹⁻³
- Активний по відношенню до типових та атипівих збудників²
- Створює високі концентрації в тканинах²

Склад. 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. Показання. Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: Підтверджений тонзиліфарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактаміними антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактаміними антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипичну пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетигінація, ектіма, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешіха), еритразма; інфекції ротової порожнини; негонококові генітальні інфекції; хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактаміні антибіотики; токсоплазмоз у вагітних жінок; профілактика менінгококового менінгіту у осіб, яким проти-показане застосування рифампіцину. Спосіб застосування та дози. Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Пацієнтам з нормальною функцією нирок таблетки препарату Роваміцин® рекомендовано приймати у таких дозах: дорослим по 6 000 000-9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років – 1 500 000-3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. Побічні реакції. Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри; Серцеві порушення. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця. Вагітність. У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. Упаковка. Роваміцин® по 1 500 000 МО: № 16 (8x2): по 8 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО: №10 (5x2): по 5 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці або №10 (10x1): по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.



*гострого риносинуситу, гострого бронхіту, ХОЗЛ у пацієнтів молодше 65 років та негоспітальної пневмонії I та III групи пацієнтів.

¹ «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит у дорослих та дітей». Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016

² Юдина Л.В. Баланс ефективності та безпеки к антибіотикотерапії гострого бактеріального бронхіта // Здоров'я України. – 2015. – №24 (373). – с.6.

³ «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» www.moz.gov.ua/portal. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Роваміцин® Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, № UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесені. Наказ МОЗ України № 1345 від 15.12.2016

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48—50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

SANOFI