

Антибіотикорезистентність: небезпеки та шляхи вирішення

Нераціональне застосування антибактеріальних препаратів (АБП) поступово призвело до антибіотикорезистентності (АР) – важливої проблеми охорони здоров'я на всій планеті, на вирішення якої зараз спрямовані зусилля провідних науковців, клініцистів та політиків. Заходи подолання АР мають бути застосовані у всіх вікових, соціальних та професійних підгрупах населення, оскільки надалі поширення стійкості бактерій до існуючих АБП неминуче супроводжуватиметься зростанням захворюваності, смертності та фінансових витрат на охорону здоров'я (Kuster S.P. et al., 2008; Maragakis L.L. et al., 2008; Pavyde E. et al., 2015).

Обізнаність населення про антибіотикотерапію досліджувалась багатьма авторами. Відомо, зокрема, про зв'язок компетентності з цього питання з демографічними характеристиками, у т. ч. статтю, віком, расою, рівнем освіти та заробітку, місцем проживання (Chan Y.H. et al., 2012; You J.H.S. et al., 2008; Hoffmann K. et al., 2014; Jose J. et al., 2013; Mouhieddine T.H. et al., 2015). Проспективне крос-секційне дослідження E. Pavyde та співавт. (2015), що являло собою анонімне анкетування 1005 осіб з питань антибіотикотерапії з подальшим аналізом отриманих відповідей, встановило, що 93,7% респондентів принаймні раз у житті приймали АБП. Хоча лікарі були головним джерелом знань про АБП для більшості опитаних (64,5%), третина учасників зазначила, що вони отримали занадто мало чи взагалі не отримали відповідної інформації від своїх лікарів. Виявлені при опитуванні погляди на призначення АБП не завжди були правильними: чверть респондентів (26,0%) вважала, що АБП є дієвими у лікуванні вірусних інфекцій; 41,7% називали застуду серед прямих показань до застосування цих засобів; практично кожен десятий стверджував, що при підвищенні температури треба приймати АБП. Попри те, більшість учасників (92,9%) знали, що АБП здатні спричинити суттєві побічні реакції, зокрема алергічні прояви (62,3%), дисбактеріоз (45,7%), нудоту та/або блювання (41,4%), діарею (24,4%), головний біль (25,0%). Цікавими є результати стосовно оптимального терміну прийому АБП (респонденти мали змогу обирати кілька відповідей): 81,7% опитаних зазначили, що потрібно приймати АБП стільки часу, скільки призначив лікар; 31,8% орієнтувалися на інструкцію препарату; 13,4% переривали антибіотикотерапію у разі зникнення симптомів, 10,1% – у разі припинення симптомів; 4,3% з цього питання дослухалися до членів сім'ї та друзів. Вчені довели, що низький рівень освіти та проживання у сільських регіонах незалежно асоціювалися з неправильними уявленнями про антибіотикотерапію. Відмінностей за віком та статтю зафіксовано не було. У дослідженні спостерігалась тенденція до перебільшення оцінки своїх знань про АБП, що, на думку авторів, призводить до недотримання рекомендацій лікаря та самопризначення цих препаратів. Зокрема, у самолікуванні АБП зізнався 31,0% учасників; частіше антибіотикотерапію призначали собі чоловіки та жителі сільської місцевості. Такі результати було отримано A. Bergzanskyte та співавт. (2006), які встановили, що самолікування АБП практикує 22% населення Литви, незважаючи на досить легку доступність медичної допомоги та велику кількість медичних працівників.

В Україні точних даних щодо обізнаності населення про правила застосування антибіотикотерапії чи поширеність самолікування АБП немає. Однак треба зазначити, що у сусідніх з Україною Польщі та Румунії АБП самостійно лікуються достовірно більше людей (41,4 та 44,0% відповідно), ніж, наприклад, у Великій Британії (5,0%) (McNulty S.A. et al., 2007; Muras M. et al., 2013; Damian L. et al., 2014). Ці статистичні дані дозволяють припустити, що у нашій країні нераціональне застосування АБП є досить розповсюдженим явищем.

Не викликає сумнівів, що неправильне та/або надмірне використання антибіотикотерапії – одна з передумов розвитку АР. Загалом, феномен стійкості бактерій до хіміопрепаратів у наш час розглядається як природний еволюційний процес адаптації до стресових умов. Мікроорганізми можуть набути АР через мутації або інкорпорації ДНК інших бактерій за допомогою горизонтальної передачі генів (Martinez J.L., Vaquero F., 2000; Barlow M., 2009). Ще задовго до впровадження в широкий вжиток антибактеріальних засобів для лікування інфекцій мікроби розвинули велику кількість механізмів стійкості до АБП, які вироблялися іншими організмами навколо них або ними самими (Hawkey P.M., 2008). Уже

в клінічних ізолятах мікроорганізмів доантибіотичної ери було виявлено плазмідні, здатні переносити генетичні елементи при кон'югації (Hughes V.M., Datta N., 1983). Вважається, що розвиток механізмів АР у цих плазмідах та їхнє розповсюдження активно відбувалося впродовж останніх 70 років (Hawkey P.M., 2008).

Останнім часом у центрі уваги науковців та практикуючих інфекціоністів перебуває формування бактеріями біоплівки – «розумних» полімікробних асоціацій мікроорганізмів, у яких різні види патогенів мають різні функції. Зокрема, стійкі бактерії захищають чутливі від впливу АБП, продукуючи та розповсюджуючи речовини-інактиватори антибіотиків, а також передають власні гени резистентності іншим мікроорганізмам (Сви-стуншкін В.М., Никифорова Г.Н., 2013). З огляду на це для оптимального лікування необхідно обирати АБП, здатні проникати всередину біоплівки і реалізувати свої ефекти всередині її полімерного матриксу. Показано, що широко застосовуваний на цей момент амоксицилін погано проникає в біоплівку низки мікроорганізмів (Sandoe J. et al., 2006). Одним з класів АБП, здатним надходити в біоплівку та гальмувати її утворення, є макроліди (Овчинников А.Ю. і співавт., 2016).

Макроліди являють собою АБП складної макроциклічної структури з 14-, 15- або 16-членним лактонним кільцем та заміщеними нейтральними або аміноцукровими групами. Ці АБП гальмують синтез білка бактеріями за допомогою зв'язування з великою 50S субодиноцею рибосоми. Зв'язуючись з цією субодиноцею, макролідні АБП порушують елонгацію бактерійного білка, викликаючи дисоціацію зв'язку пептидил-транспортна РНК. Макроліди меншого розміру (14- та 15-членні) блокують пептидний канал лише частково, тоді як 16-членні макроліди повністю блокують пептидний канал та спричиняють рибосомальну дизасоціацію, зворотно гальмуючи синтез білка (Weisblum B., 1995). Хоча механізми цих впливів остаточно не вивчені, макролідом властива імуномодулююча та протизапальна дії, завдяки яким цей клас АБП успішно застосовується не тільки при інфекційних процесах, а й у пацієнтів з муковісцидозом, бронхіальною астмою, панбронхіолітом, криптогенною організуючою пневмонією. Продемонстровано, що макроліди знижують гіперчутливість дихальних шляхів та покращують функцію легень (Zarogoulidis P. et al., 2012). Документ GOLD (Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики хронічних обструктивних захворювань легень – ХОЗЛ) 2017 року рекомендує застосовувати довготривалу низькодозову терапію макролідами для запобігання загостренню у пацієнтів з ХОЗЛ типу D за GOLD (значна кількість симптомів, високий ризик) з частими загостреннями, незважаючи на терапію бронходилататорами та кортикостероїдами (Vogelmeier C.F. et al., 2017).

Отже, крім безпосереднього антибактеріального ефекту, макроліди здатні протидіяти так званому цитокіновому шторму запалення, інгібуючи синтез прозапальних цитокінів та стимулюючи вивільнення протизапальних агентів; погіршувати адгезію патогенів та рухомість їхніх джгутиків; знижувати виробіток токсинів бактерій; пришвидшувати мукоциліарний транспорт; зменшувати кількість та густину харкотиння; ущільнювати міжклітинні контакти респіраторного епітелію; активувати фагоцитоз макрофагами апоптичних клітин; знижувати хемотаксичну відповідь нейтрофілів; зменшувати кількість Т-клітин та запобігати їхній міграції (Zarogoulidis P. et al., 2012; Altenburg J. et al., 2011). Ці властивості можуть пояснювати той факт, що у пацієнтів з пневмококовою бактеріємією додавання макроліда до β-лактама знижує смертність серед пацієнтів з важким перебігом захворювання (Baddour L.M. et al., 2004; Sligl W.I. et al., 2014). У нещодавньому метааналізі 28 обсерваційних досліджень

за участю майже 10 тис важкохворих пацієнтів W.I. Sligl та співавт. (2014) виявили, що застосування макролідів (зазвичай у комбінації з іншими АБП) супроводжувалося зниженням смертності на 18% порівняно з режимами лікування, до складу яких не входив макролід. У авторському дослідженні комбінація β-лактама + макролід характеризувалася тенденцією до зменшення смертності порівняно з комбінацією β-лактама + хінолон. У іншому випробуванні за участю пацієнтів з позагоспітальною пневмонією та сепсисом застосування макролідів також асоціювалося з нижчим показником смертності, ніж відсутність АБП цього класу в терапевтичному режимі. Навіть більше, ця перевага зберігалася навіть за присутності резистентності причинного патогену до цього класу АБП, що свідчить про те, що дану користь приносять не антимікробні ефекти макролідів (Restrepo M.I. et al., 2009). M.S. Niederman (2015) акцентує увагу на тому, що макроліди повинні бути частиною комплексного лікування позагоспітальних пневмоній, особливо у тяжких випадках та за наявності сепсису. Сприятливі плейотропні ефекти цього класу АБП роблять їх незамінною складовою терапевтичного арсеналу при пневмоніях.

Одна з можливостей подолання АР – застосування препаратів короткотривалої дії. Серед макролідів до таких належить спіраміцин (Хіміон Л.С. і співавт., 2017). Важливо також зауважити, що спіраміцин, на відміну від 14- та 15-членних представників цього класу, здатен уникати гідролітичної інактивації під впливом бактеріальних ферментів естераз, а також має низький потенціал формування метилазалежної резистентності (Kamimiya S., Weisblum B., 1997; Arthur M., Courvalin P., 1986; Morag M. et al., 2012).

Спіраміцин характеризується широким спектром дії та високою активністю проти внутрішньоклітинних патогенів, здатних спричинити негоспітальну пневмонію, зокрема мікоплазм, легіонел та хламідій. Відмінні фармакокінетичні властивості та хороша переносимість спіраміцину є додатковими перевагами, які виводять цей АБП на важливі позиції у лікуванні інфекційних процесів з мінімальним ризиком розвитку АР (Carbon S., 1993). Спіраміцин неодноразово порівнювали з іншими представниками класу макролідів. Відкрите мультицентрове дослідження R.T. Rocha і співавт. (1999) довело, що спіраміцин (3 млн Од 2 р/добу) та кларитроміцин (500 мг 2 р/добу) упродовж 5-10 днів були однаково ефективними в лікуванні інфекційних процесів нижніх дихальних шляхів, підтверджених рентгенологічно. Статистично достовірних відмінностей у переносності також зафіксовано не було. Такий дизайн мало дослідження M. Vochenska-Marciniak і співавт. (1998), у якому один з найперших макролідів, спіраміцин, порівнювали з найновішим – кларитроміцином. Успішне лікування пневмонії або бронхіту було у 96,15% (25 з 26) пацієнтів, що приймали спіраміцин, та у 96,43% (27 з 28) осіб групи кларитроміцину. Кількість побічних явищ у групі спіраміцину склала 7,69%, у групі кларитроміцину – 10,71%. Жодні небажані ефекти не вимагали переривання терапії.

Л.С. Страчунський і співавт. (1995) призначали спіраміцин 21 амбулаторному пацієнту з пневмонією (3 млн Од 2 р/добу упродовж 7-14 днів). Лікування досягло клінічного успіху в 95,2% випадків. Чутливими до спіраміцину виявилися 14 з 16 ізолюваних штамів причинних патогенів (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*). Автори пропонують надавати спіраміцину пріоритет при виборі засобу для амбулаторного лікування пневмонії.

На українському фармацевтичному ринку спіраміцин представлено препаратом Роваміцин® (фармацевтична компанія «Санофі»). Застосування препарату Роваміцин® дозволяє не тільки ефективно протидіяти поширеним інфекційним агентам, зокрема внутрішньоклітинним (атиповим), а й одночасно здійснювати протизапальний та імуномодулюючий вплив на організм хворого, пришвидшуючи одужання пацієнта, зменшуючи смертність та покращуючи прогноз. У постантибіотичну еру, коли випадки стійкості до найбільш широко застосовуваних АБП зустрічаються все частіше, треба розглянути можливість призначення класичних засобів, що витримали випробування часом.

Підготувала Лариса Стрільчук