

ANTIBIOTIKŲ APOKALIPSĖ – TIKĖTINAS SCENARIJUS AR FIKCIJA?

Įėjimai į darbovietes, metro stotis, sporto klubus, teatrus ir kino teatrus apstatyti įranga su interaktyviais ekranais, kurie vertina kiekvieno įeinančiojo būklę. Infekcijos požymiai reiškia, kad negalite įeiti, o jūsų duomenys automatiškai perduodami nacionalinės sveikatos tarnybos duomenų bazei. Dauguma žmonių gatvėse dėvi kaukes, o mados pasaulis atspindi laikmetį – vyraujantis stilius „Sveikatos gotas“. Tai kaklaskarės, paltai ir megztiniai su veidą dengiančiais gobtuvais ar net įdiegtais medicininiais monitoriais. Mokyklose vaikai dėvi iš išmaniųjų medžiagų pagamintus sportinius drabužius, kurie padeda išvengti įbrėžimų ir kitų susižalojimų. Bakterijas naikinantys rankų džiovintuvai prie visų biurų, mokyklų, restoranų ir parduotuvių durų.

Tokį Londoną 2036 m. piešia Jungtinėje Karalystėje išleistos „Surgeon X“ serijos knygų autoriai¹. Futuristinės medicinos technologijos ir žiaurios mirtys nuo anksčiau lengvai gydomų infekcijų. Gyvenimas ties medicinos kolapso slenksčiu, kurio viena iš pagrindinių priežasčių – antibiotikų eros pabaiga dėl visuotinai išplitusio mikroorganizmų atsparumo šiems vaistams. „Mes jau seniai naudojames antibiotikais ir kartais sunku suvokti, kokie jie svarbūs. Jie ne tik gyvybiškai būtini chirurgijoje ir gydant daugelį ligų, bet ir gelbsti gyvybes gimdymo metu, padeda vėžiu sergantiems pacientams, kai jų imuninė sistema išsekvota, saugo, kad įprastos traumos nesibaigtų mirtinu sepsiu“, – interviu sakė viena iš šios Jungtinėje Karalystėje 2016 m. pabaigoje pradėtos leisti knygų serijos autorių Sara Kenney.

Ar mokslinės fantastikos komiksų knygoje pateikiamas medicinos raidos scenarijus tikėtinas? 2018 m. lapkričio mėnesį jau vienuoliktą kartą minėta Europos Komisijos inicijuota Europos supratimo apie antibiotikus diena ir ketvirtąjį kartą – Pasaulio sveikatos organizacijos koordinuojama Pasaulio supratimo apie antibiotikus savaitė. Šia proga paskelbti naujais duomenys, atskleidžiantys antimikrobinio atsparumo, antibiotikų vartojimo situaciją ir tendencijas ES / EEE regione. Vertinant Europos antimikrobinio atsparumo stebėsenos tinklo (EARSS-Net) ataskaitą didžiausią nerimą kelia gramneigiamų

bakterijų atsparumo plitimas². *Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae* išsiskiria sudėtinu atsparumu kelioms antibiotikų grupėms bei plataus spektro beta laktamazių (ESBL) gamyba. Nors *K. pneumoniae* atsparumas didesnis, ir toliau išlieka statistškai reikšmingos *E. coli* atsparumo didėjimo tendencijos. Vis dėlto didžiausiu iššūkiu tampa bakterijų atsparumas karbapenemams – keliose ES valstybėse registruojamas atsparių *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Acinetobacter* spp. paplitimo augimas. Vertinant gramteigiamų bakterijų atsparumo situaciją turima daugiau teigiamų žinių. *Streptococcus pneumoniae* atsparumas 2014–2017 m. laikotarpiu išlieka stabilus, tačiau itin dideli netolygumai tarp valstybių ir daugelyje jų makrolidams nejautrių pneumokokų yra daugiau nei pencilinui. *Staphylococcus aureus* – vienintelė bakterija, kurios atsparumas mažėja ES: MRSA paplitimas sumažėjo nuo 19,6 proc. (2014 m.) iki 16,9 proc. (2017 m.). Ši mažėjimo tendencija registruojama ketvirtadalyje valstybių.

Iš enterokokų rimtą nerimą kelia didėjantis *Enterococcus faecium* atsparumas vankomicinui – ES / EEE regione jis statistiškai reikšmingai padidėjo nuo 10,4 proc. (2014 m.) iki 14,9 proc. (2017 m.) ir tokia augimo tendencija stebima trečdalyje valstybių. Apibendrinant visų bakterijų atsparumo paplitimo netolygumus tarp valstybių išryškėja aiškus gradientas iš šiaurės į pietus ir iš vakarų į rytus su palankiausia situacija Šiaurės Europoje. Pažymėtina, kad padėtis Lietuvoje šiuo atžvilgiu nėra palanki ir labiau atspindi ne Šiaurės, o Rytų Europos tendencijas, apimančias itin grėsmingą ir vieną didžiausių Europoje *Acinetobacter* spp. ir *K. pneumoniae* atsparumą.

Europos antibiotikų suvartojimo stebėsenos tinklo (ESAC-Net) ataskaitoje apibendrinus 25 ES ir 2 EEE šalių pateiktus duomenis nustatyta, kad bendras antibiotikų suvartojimas ambulatoriniame sektoriuje 2017 m. yra 21,8 VTD 1 000-čiui gyventojų per dieną. Stebimi itin dideli skirtumai tarp šalių – rodiklis svyruoja nuo 10,1 Nyderlanduose

¹ Kenney S. Surgeon X. Vol. 1: The path of most resistance, 2017.

² European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018.

iki 33,6 Kipre (Lietuvoje – 16,8)³. Džiugina, kad 2013–2017 m. periodu antibiotikų suvartojimas nedidėja, o aštuoniose valstybėse net registruota reikšminga mažėjimo tendencija. Vertinant antibiotikų vartojimą svarbios ne tik vartojimo apimtys, bet ir suvartojamų antibiotikų spektras. Vidutinis plataus spektro (plataus spektro penicilinai ir cefalosporinai, makrolidai (išskyrus eritromiciną), fluorcholonai) ir siauro spektro (siauro spektro penicilinai ir cefalosporinai, eritromicinas) antibiotikų santykis Europoje yra 2,25, o atskirose šalyse svyruoja nuo 0,1 (Norvegijoje) iki 22,2 (Maltoje) (Lietuvoje <1,0). Antibiotikų suvartojimas lignoninių sektoriuje Europoje yra 2 VTD 1 000-čiui gyventojų per dieną. Jis išlieka stabilus 2013–2017 m. laikotarpiu, tik Suomijoje stebima reikšminga vartojimo mažėjimo tendencija (nuo 2,8 iki 2,25). Atskirose šalyse suvartojimas 2017 m. svyravo nuo 0,9 (Nyderlanduose) iki 3,1 (Maltoje). Lietuvoje antibiotikų suvartojimas lignoninėse yra vienas didžiausių Europoje (2,48), be to, dar stebima nežymi didėjimo tendencija. Atsparumo problemos atsispindi vertinant antibiotikų vartojimo tendencijas, išlieka panašūs geografiniai gradientai. Tikėtina, kad gramneigiamų bakterijų atsparumo didėjimas lemia karbapenemų suvartojimo augimą net devyniose ES šalyse. Didėja ir kitų plataus spektro antibiotikų santykinis suvartojimas. Bendrai Europoje plataus spektro antibiotikai (glikopeptidai, trečios ir ketvirtos kartos cefalosporinai, monobaktamai, karbapenemai, fluorcholonai, polimiksinais, piperacilinas, linezolidas, tedizolidas, daptomicinas) sudaro 30,4 proc. visų lignoninėse suvartojamų antibiotikų, tačiau atskirose šalyse šis santykis svyruoja nuo 15,6 proc. (Jungtinėje Karalystėje) iki 58,5 proc. (Bulgarijoje). Stebėtina, kad Lietuvos rodiklis yra itin palankus (apie 22), nepaisant gana aukšto bakterijų atsparumo lygio. Galima net suabejoti, ar tikrai surenkami bakterijų atsparumo duomenys atspindi realią situaciją? *EARSS-Net* tinklo duomenys rodo, kad esame viena mažiausiai mikrobiologinių diagnostikos tyrimų atliekančių šalių – 1 000-čiui lovodienių atliekama mažiau nei 10 kraujo pasėlių (9,5), kai ES / EEE vidurkis yra beveik keturis kartus didesnis (37), o kai kuriose šalyse jis siekia 80,4 (Švedija)⁴. Gal mikrobiologinės

diagnostikos ignoravimas ir tyrimų atlikimas tik „sunkiais“ atvejais dramatiškai situaciją? Tam reikalingi specialūs tyrimai, nes galimi ir kiti didelio atsparių bakterijų paplitimo lygio priežastiniai scenarijai. Vienas jų – infekcijų kontrolės spragos lignoninėse. Nors antrą kartą Europoje atlikto infekcijų paplitimo tyrimo rezultatai rodo, kad Lietuvoje nustatytas hospitalinių infekcijų paplitimas yra mažiausias Europoje (3,2 proc.), tačiau šis rodiklis gali būti interpretuojamas ne taip optimistiškai įvertinus tai, kad lovų skaičius Lietuvoje yra vienas didžiausių, o rizikos grupės pacientų santykis vienas mažiausių (intensyviosios terapijos skyrių pacientai sudarė 2,8 proc., kitose ES šalyse iki 9,6 proc.)⁵. Optimistinį požiūrį slopina ir itin žemi infekcijų kontrolės rodikliai – rankų antiseptiko suvartojimas lignoninėse didėja nežymiai (2018 m. bendro pobūdžio lignoninių vidurkis 10,1 ml/lovdieniui; mediana – 8,2 ml/lovdieniui) ir tikrai nesiels ES vidurkio (2016–2017 m. ES duomenys dar nepaskelbti, o 2011–2012 m. buvo 23,9 ml/lovdieniui)^{6, 7}.

Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centre bendradarbiaujant su kitomis Lietuvos institucijomis atliktų tyrimų, nagrinėjusių kliniškai ir mikrobiologiškai svarbių bakterijų paplitimą Lietuvos lignoninėse, preliminarūs duomenys taip pat rodo, kad gramneigiamų patogeninių bakterijų kamienai plinta tiek tarp skirtingų sveikatos priežiūros įstaigų, tiek pačiose įstaigose, ir daugeliu atvejų plintantys kamienai turi bent vieną atsparumą antibiotikams koduojantį geną, įprastai lokalizuotą mobiliuose genetiniuose elementuose ir dėl to lengvai perduodamą horizontaliu būdu kitoms bakterijoms⁸. Akiivaizdu, kad aukščiau pateiktų duomenų ir tyrimų nepakanka norint įvertinti realią atsparumo padėtį ir priežastis Lietuvoje.

Atsparių antibiotikams bakterijų atsiradimą lemia ne tik šių vaistų vartojimas ir infekcijų kontrolės lygis žmonių medicinoje. Pirmoje bendroje trijų

³ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report 2017. Stockholm: ECDC; 2018.

⁴ Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

⁵ Suetens C et al. The Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):pii=1800516.

⁶ Hospitalinių infekcijų paplitimas Lietuvos lignoninėse. 2018 m. ataskaita. Prieiga per internetą: <<https://goo.gl/GxLbK1>>.

⁷ Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.

⁸ Kirtikliene T. et al. Evaluation of the Inter- and Intrahospital Spread of Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Lithuanian Hospitals. [1] *Microb Drug Resist.* 2018 Oct 19. doi: 10.1089/mdr.2018.0160.

ES agentūrų – Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro, Europos maisto saugos agentūros ir Europos vaistų agentūros – ataskaitoje parodytas sudėtingas ir ganėtinai skirtingas ryšys tarp įvairių antibiotikų klasių suvartojimo ir bakterijų atsparumo išsivystymo⁹. Nors detali analizė parodė, kad ne visų antibiotikų vartojimas veterinarijoje tiesiogiai susijęs su žmonių bakterijų atsparumu, antibiotikų vartojimas ne medicinoje pripažintas svarbiu bakterijų atsparumo atsiradimą ir plitimą lemiančiu veiksmu. Vertinant žmonių medicinoje ir veterinarijoje (įskaitant maistui auginamus gyvūnus) sunaudojamų antibiotikų santykį (matuojama mg kilogramui biomasės), Lietuva yra viena iš 18-os ES / EEE šalių, kuriose antibiotikų suvartojimas didesnis žmonių medicinoje (Lietuvoje – 2,5 karto)¹⁰. Vis dėlto Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos surenkami duomenys apie naminių gyvūnų išskiriamų bakterijų atsparumą nedžiugina – Europoje Lietuva išsiskiria vienais didžiausių iš vištų išskiriamų bakterijų (*E. coli* ir kt.) atsparumo rodikliais¹⁰. Žemės ūkio ministerijos ir Nacionalinės maisto ir veterinarijos tarnybos inicijuotos priemonės – griežta antibiotikų suvartojimo apskaita, antibiotikų likučių tyrimai, privalomas veterinarijos gydytojų kvalifikacijos kėlimas, paukštininkystės „užauginta be antibiotikų“ skatinimas – leidžia tikėtis teigiamų pokyčių.

Svarbu suprasti, kad žmonės ir jų ūkinė veikla daro įtaką atsparių bakterijų paplitimui aplinkoje. Sveikatos mokslų universiteto mokslininkai, tyrinėję galimus atsparių bakterijų platinimo aplinkoje vektorius, atsparių antibiotikams bakterijų išskyrė iš

laukinių paukščių (ypač kirų) ir žuvų, pastarųjų atveju įžvelgdami nutekamųjų vandenų galimą įtaką¹¹.

2016 m. vykusioje Jungtinių Tautų asamblėjoje svarstyta antimikrobinio atsparumo problema pripažinta pripažinta realia grėsme. JT ir valstybių vadovai įsipareigojo skatinti ir remti iniciatyvas, kurios visais būdais prisidėtų prie antibiotikų veiksmingumo išsaugojimo. Tai ir sergamumo infekcijomis mažinimas taikant tyrimais įrodytą apsaugą (higiena, vakcinacija), ir antibiotikų vartojimo mažinimas užtikrinant prieinamą diagnostiką, gydymo standartus ir kvalifikacijos kėlimą, ir šios srities mokslo rėmimas prisidedant prie naujų antibiotikų bei kitų alternatyvių gydymo ir diagnostikos metodų kūrimo.

Nepaisant teikiamo politinio pirmumo kai kurių bakterijų atsparumo lygis ES / EEE regione išlieka itin aukštas, o ryškūs skirtumai tarp valstybių įrodo geros praktikos pavyzdžių efektą ir pagrindžia pokyčių poreikį. Kasmetinės antimikrobinio atsparumo tematika organizuotos konferencijos atidarymo kalboje sveikatos apsaugos ministras A. Veryga priminė Ž. Verno romanus, kuriuose daugelis vaizduojamų mokslinės fantastikos elementų tapo tikrove, ir išsakė viltį, kad pesimistinės mokslinės fantastikos „pranašystės“ neišsipildys. Tai priklauso nuo politinių sprendimų, specialistų ir visuomenės sąmoningumo. O tai, kad „Surgeon X“ vaizdai išliktų tik komiksuose, yra mūsų visų atsakomybė ir rūpestis.

Rolanda Valintėlienė

Higienos institutas

El. p. rolanda.valinteliene@hi.lt

⁹ ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and foodproducing animals. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. EFSA Journal. 2015;13(1):4006, 114 pp.

¹⁰ ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA Journal. 2017;15(7):4872, 135 pp.

¹¹ Merkevičiūnė L et al. Prevalence and molecular characteristics of multi-resistant *Escherichia coli* in wild birds. Acta Veterinaria Brno. Brno: University School Of Veterinary Medicine. ISSN 0001-7213. 2018;87(1):9-17.

Antibiotic apocalypse: true story or fiction?

Rolanda Valintėlienė, Institute of Hygiene, e-mail: rolanda.valinteliene@hi.lt

Despite the political prioritisation the antimicrobial resistance remains the threat to public health. Can the end of antibiotic era described in the fiction book “Surgeon X” become a true story? Searching for the answer to this question the newest data on antimicrobial resistance and antibiotic consumption in EU/EEA region recently published in occasion of European Antibiotic Awareness Day and World Antibiotic Awareness Week are discussed in the article.

The antimicrobial resistance situation in Europe displays wide variations depending on the bacterial species, antimicrobial group. Small but significant increase in the trend of resistance of gram negative bacteria (e.g. *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) to some antibiotics was registered between 2014 and 2017. There are only few positive trends over the period since 2014 registered in some countries but mainly with the decreasing MRSA prevalence. A north-to-south and west-to-east gradient is evident with lowest resistance rates in the north and higher resistance percentages in the south and east of Europe reported.

The average EU/EEA overall consumption of antibacterials for systemic use is quite stable - no statistically significant change was observed during

the period 2013–2017. In the community, no country reported a statistically significant increasing trend and in 8 countries statistically decreasing trends were observed. In hospital sector, statistically significant increasing trends were observed in 2 countries and a statistically significant decreasing trend was observed for Finland. In general, huge variations in antibiotic consumption exist among countries and the similar geographical gradient as for resistance exists.

Situation in Lithuania is not favourable and stand out in Europe with high resistance rates among Gram negative bacteria, especially *Acinetobacter spp.* and one of the highest antibiotic consumption rates in hospital sector. From the other hand, the prevalence of healthcare associated infections is the lowest in Europe. Few questions are raised and need for further research in the country are pointed out based on some uncertainties. E.g. Are the high resistance rates influenced by low microbiological investigation utilization rate? Why the healthcare associated infection rates in Lithuania are so low when the resistance rates are so high? Why the resistance among food producing animals is so high when the consumption is quite low?