Zmierzch antybiotyków

27 września 2011

Czy uda się uratować jedno z najważniejszych narzędzi medycyny? Możliwości odkrywania nowych antybiotyków są coraz bardziej ograniczone, ale może poprawimy te stare?

Dwa największe wynalazki medycyny wszechczasów to szczepionki i antybiotyki. Historia tych drugich wiąże się zwłaszcza z nazwiskiem angielskiego badacza Alexandra Fleminga, który przez przypadek zauważył i opisał efekt antybiotyczny na warstwie pospolitej pleśni Penicillum. Na tej podstawie jego dwaj koledzy z Oxfordu – Howard Florey i Ernst Chain – wyekstrahowali z tejże pleśni substancję czynną i zamienili ją w penicylinę, cudowny lek na wszystkie infekcje swoich czasów. Wszyscy trzej dostali za to nagrodę Nobla z dziedziny medycyny w 1945 roku. Wygłaszając z tej okazji wykład w Sztokholmie (11 grudnia 1945) Fleming zakończył go jednak znamiennym ostrzeżeniem: „Istnieje niebezpieczeństwo, że nieświadomi ludzie, niefrasobliwie wystawiając bakterie na nie zabójcze dawki antybiotyku, łatwo uczynią je odpornymi”

Od tamtego dnia ostrzeżenie Fleminga wisi nad medycyną coraz bardziej dając o sobie znać w praktyce. Dziś jest to już bardzo kosztowny i coraz bardziej niebezpieczny problem. Mimo, że od początku wiemy jak powstaje odporność u bakterii i jak do niej nie dopuścić, globalnie tę walkę przegrywamy. Istnieją obawy, że pewnego dnia pojawi się szczep całkowicie odpornych mikrobów, na które już nic nie będzie działać i wywoła on epidemię, na którą nie będzie lekarstwa. Nawet jednak gdyby do tego nigdy miało nie dojść to kłopoty mniejszego stopnia też kładą się już długim cieniem na medycynie, powodują coraz więcej ofiar i drenują środki, które mogłyby pójść na lepsze cele, zwłaszcza w tych krajach, które najmniej mogą sobie na to pozwolić.

Na czele listy powodów rosnącej odporności bakterii na

antybiotyki są wygoda i lenistwo ludzi. Dzieje się tak głównie dlatego, że ci którzy nadużywają antybiotyków nie ponoszą kosztów takiego postępowania. Antybiotyki działają przeciw bakteriom, ale nie przeciw wirusom, jednakże pacjenci często naciskają na lekarzy, aby im przepisali antybiotyki także w przypadku infekcji wirusowych, np. przy przeziębieniach i katarach, a kiedy je dostaną i zastosują, rzadko z tego powodu mają jakieś kłopoty. Również lekarze, którzy im ulegają i wypisują recepty natrętnym hipochondrykom byleby się ich pozbyć z gabinetu, nie mają zwykle szans doświadczyć skutków swej beztroski. A jednak hipochondrycy sa groźni. Ich organizmy służą bowiem jako chodzące hodowle nowych odpornych szczepów bakterii, którymi zarażają się inni.

Drugi częsty przypadek to taki, że antybiotyk zostaje przepisany prawidłowo, ale pacjent przestaje go brać przy pierwszych objawach poprawy i nie dokańcza kuracji, co niedobitkom bakterii pozwala podnieść głowę (hm, czy bakterie mają głowy?) i nabrać groźnej odporności. Zresztą w wielu krajach, gdzie ludzie nie mają głów a rynek triumfuje nad rozumem, nawet recepta nie jest niepotrzebna. Antybiotyki kupuje się po prostu na własne życzenie w okienku (tzw. leki OTC) i stosuje nie mając ani fachowej diagnozy ani zaleceń co do prawidłowego stosowania, co ogromnie zwiększa liczbę potencjalnych nosicieli żywej hodowli bakterii, z których może wyłonić się szczep odporny. Słynna maksyma Nietzschego „Co mnie nie zabija, to mnie wzmacnia” odnosi się w pierwszym rzędzie i z całą mocą do świata bakterii właśnie. Do ludzi, w medycznym kontekście dużo bardziej pasuje góralska śpiewka „…cy go zabił, cy nie zabił, aleć go osłabił”. Najczęściej jest właśnie tak, że z wiekiem suma urazów i osłabień toruje drogę ostatecznemu pretekstowi, którego potrzebuje śmierć.

Problem nadużywania antybiotyków nie ogranicza się zresztą do ludzi. Amerykańska kongresmenka Louise Slaughter, która „w cywilu” jest też mikrobiolożką, obliczyła na podstawie oficjalnych statystyk sprzedaży, że 80% antybiotyków w USA

podaje się zwierzętom, zwłaszcza na farmach mięsnych po to, by przyspieszyć ich wzrost i uchronić przed infekcjami zanim pójdą do rzeźni. Mięso jest wtedy i tańsze i zdrowsze, ale ta powszechna praktyka ogromnie rozszerza pole możliwości, w którym mogą pojawić się nowe szczepy bakterii.

Rosnąca odporność bakterii na antybiotyki ma swoje medyczne i finansowe skutki. Choroby stają się poważniejsze i trudniejsze do leczenia, pobyty w szpitalach stają się dłuższe, leczenie bardziej skomplikowane, a czasami nawet zawodzi zupełnie. W badaniu którym objęto 1400 pacjentów szpitala szczebla powiatowego (Cook County Hospital) w Chicago, odporne szczepy bakterii stwierdzono u 188 osób, z których 12 zmarło w wyniku komplikacji i bezradności w leczeniu. Jak na razie bakterie o zwiększonej odporności atakują głównie najsłabszych: dzieci, starców, chorych na raka i chronicznie chorych (zwłaszcza nosicieli wirusa HIV). Ale na medycznym niebie jest coraz więcej ciemnych chmur. Co roku wykrywa się np. na świecie prawie 450 tysięcy przypadków gruźlicy odpornej na większość typowych leków. Co trzeci z tych chorych umiera w tym samym roku. Ponad 25% przypadków gruźlicy wykrywanych ostatnio w różnych częściach Rosji, gdzie obserwuje się zresztą silny nawrót tej choroby, to właśnie gruźlica tego typu.

Zjawisko ma również swoją cenę liczoną w pieniądzach. Na podstawie wspomnianego badania z Chicago i poprzez ekstrapolację jego wyników, amerykańskie stowarzyszenie o nazwie Alliance for the Prudent Use of Antibiotocs (Sojusz na rzecz rozsądnego stosowania antybiotyków) obliczyło, że odporność na antybiotyki kosztuje Amerykę aż 17-26 miliardów rocznie, czyli ok. 1% ogółu przeogromnych wydatków medycznych w tym kraju.

Ameryka jest bogata i może sobie na to pozwolić. Kraje biedne są w sytuacji o wiele gorszej także dlatego, że przewrotny rachunek każe im płacić proporcjonalnie więcej za leki. Istnieje bowiem statystyczna prawidłowość: im biedniejszy jest kraj, tym większą część swego budżetu medycznego musi wydawać

na leki. Wzrost odporności zmusza do stosowania leków bardziej wymyślnych, a więc droższych. Weźmy wspomniany przypadek gruźlicy. Koszt leczenia pacjenta z silnie zwiększoną odpornością bakteryjną potrafi być 200 razy większy niż koszt leczenia typowego gruźlika starego typu.

Przed medycyną w sprawie antybiotyków staje więc leninowskie pytanie: Co robić? Mówiąc najogólniej, są trzy możliwe strategie zachowań wobec zaistniałego i coraz bardziej niepokojącego zjawiska. Pierwsza to nie robić nic. Traktować problemy rosnącej odporności na antybiotyki jako koszty do przyjęcia w obliczu znacznie większych korzyści, jakie leki te mimo wszystko zapewniają. Tu warto sobie przypomnieć jak to było kiedyś. Przecież przed penicyliną, czyli jeszcze do połowy lat czterdziestych normalny i zdrowy osobnik z pokolenia naszych ojców i dziadków mógł umrzeć wskutek zakażenia po zwykłym skaleczeniu się w palec i takich przypadków były tysiące. Kwalifikowane infekcje bakteryjne, a zwłaszcza gruźlica, również zabijały regularnie co roku miliony ludzi. To, że dziś na skomplikowaną i odporną neo-gruźlicę umiera „tylko” 150 tysięcy rocznie może wydawać się na tym tle nieistotną troską epidemiologicznego pedanta. Jeśli w trosce o tych pacjentów miano by drastycznie ograniczyć dostępność antybiotyków w ogóle, to w biednych krajach gdzie koszt i mitręga wizyty u lekarza jest barierą dla większości ludzi, dużo więcej z nich pomarłoby z braku jakiejkolwiek pomocy.

Istnieją zresztą ważne przesłanki biologiczne, które pozwalają wierzyć, że wzrost odporności u bakterii ma w sobie wbudowane zbawienne samoograniczenia. Nabycie odporności jest bowiem bardzo kosztowne także dla samego mikroba. Musi on przestawić swą fizjologię i to często bardzo radykalnie. Na poziomie mikrobiologicznym odporność zwykle oznacza, że bakteria musi wytwarzać specjalne enzymy, które rozkładają w niej wrogą substancję czynną (czasem wielostopniowo) albo też czynnie wypompowują tę substancję z jej komórki. Oba te procesy

wymagają ogromnego nakładu energii. Wiele bakterii z takim zadaniem w ogóle sobie nie radzi. Jeden z gatunków streptokoków zwany S. pyogenese jeszcze nigdy nie wydał z siebie szczepu odpornego na penicylinę, ale jego kuzyn – S. pneumoniae, który odpowiada za wiele groźnych przypadków szpitalnego zapalenia płuc często pojawia się w formach odpornych. W jednym z badań (W. Albrich et al., Emerging Infectious Diseases, Centre for Global Development, 2004) zauważono, że tam gdzie antybiotyków używa się najmniej, poniżej 10 dawek dziennie na 1000 mieszkańców (Holandia) nie zauważa się w ogóle przypadków odporności bakterii, ale tam gdzie antybiotyków stosuje się najwięcej, tj. ponad 30 dawek dziennie (Korea Płd.) ponad 80% przypadków Streptococcus pneumoniae wykazuje odporność na penicylinę. Może to oznaczać, jak wierzy część mikrobiologów, że odporne szczepy bakterii to wcale nie są superkomandosi z pierwszej linii walki, tylko zdemoralizowani, tchórzliwi maruderzy i dekownicy nękający bezbronną ludność cywilną na tyłach, i uzyskujący przewagę nad konkurencją tylko na nieuczciwym gruncie szpitali lub klinik. Byłby to argument na rzecz zachowania spokoju i pozostawieniu zjawiska samemu sobie.

Niestety, nie wygląda na to, by ten argument był w pełni prawdziwy. W roku 2007 najstarszy (ukazuje się od roku 1823) i najsłynniejszy na świecie brytyjski tygodnik medyczny The Lancet(Skalpel), opublikował wyniki badań dra Hermana Goossensa, mikrobiologa z Uniwersytetu w Antwerpii, który próbował sprawdzić, czy rzeczywiście szczepy bakterii odpornych są ewolucyjnie w gorszej pozycji niż szczepy wyjściowe, zwyczajne. Zdrowych ochotników doświadczenia podzielono na trzy grupy. Grupie A podano antybiotyk makrolidowy – azytromycynę. Grupie B podano inny antybiotyk makrolidowy – klarytromycynę. Grupie C podano placebo, czyli środek neutralny udający lekarstwo. Następnie śledzono rozwój streptokoków w gardłach pacjentów badając je na podstawie wymazów. Jak można było oczekiwać w grupie C nie zauważono żadnych szczepów odpornych przez cały czas trwania

doświadczenia. W grupach A i B, znów zgodnie z oczekiwaniami, zauważono po kilku dniach gwałtowny wzrost odporności bakterii na odpowiednie antybiotyki. Niestety, nie sprawdziło się jednak założenie, że po odjęciu antybiotyków szybko wygaśnie też nabyta odporność streptokoków w grupie A i B. Utrzymywała się ona jeszcze przez ponad rok. To zła wiadomość.

Teoria mówiąca o tym, że szczepy bakterii odpornych na antybiotyki są mimo wszystko mniej trwałe i ewolucyjnie upośledzone wobec wyjściowych form dzikich, jest nadal wielką nadzieją mikrobiologii. Gdyby jednak miała okazać się fałszywą, a także dlatego, że odporność bakterii, choćby z czasem przemijająca, jest jednak realnym problemem dopóki trwa na co dzień, rozważa się też drugą strategię działania: próbę ograniczenia nadużywania antybiotyków. W lutym br. JAMA, czyli Journal of the American Medical Association, też bardzo zacny tygodnik medyczny, tyle że amerykański i trochę młodszy (wychodzi od roku 1883), opublikował artykuł dra Jamesa Hughesa z uniwersytetu Emory w Atlancie, który ocenia, że 50% antybiotyków na świecie jest stosowanych niepotrzebnie lub niewłaściwie. W dużej części są to indywidualne błędy lekarzy lub pacjentów, ale w jeszcze większej są to niedomogi systemu ochrony zdrowia, brak odpowiednich regulacji i monitorowania stosowania antybiotyków po ich wydaniu. Dopóki nie ma rygorystycznie i powszechnie przestrzeganego kodeksu zachowań pod tym względem, lekarz ma wszelkie powody po temu, aby bardziej troszczyć się o konkretnego pacjenta, którego ma przed sobą, niż o teoretycznego pacjenta za 10 lub 20 lat, który ucierpi wskutek beztroskiego stosowania antybiotyków dzisiaj.

Istnieje jednak i trzeci rodzaj podejścia do problemu narastającej odporności bakterii na antybiotyki: wytwarzać nowe antybiotyki, na które bakterie jeszcze długo nie będą odporne. Dziwne, ale najlepszą bronią w tym arsenale wydają się nadal te same kilkudziesięcioletnie antybiotyki znane jeszcze Flemingowi i jego kolegom. Każdego roku Światowa

Organizacja Zdrowia (WHO) ogłasza nowy temat dla swoich priorytetów i stosowne nowe hasło. W tym roku tematem są antybiotyki, a hasło brzmi „Dziś bierni, jutro bezradni” (No action today, no cure tomorrow). Niestety, działań, a zwłaszcza sukcesów, od wielu lat w tym temacie nie widać. W latach 1983-87 amerykańska FDA zatwierdziła 16 nowych antybiotyków. Od roku 2003 do dziś udało się zarejestrować tylko siedem. Jak się przyjrzeć szczegółom, to sytuacja jest jeszcze gorsza. Np. od bardzo dawna nie ma żadnego nowego leku przeciwko prątkom gruźlicy.

Jednym z powodów jest to, że pierwsi odkrywcy po prostu mieli więcej szczęścia. Podobnie jak aspiryna, która też była jednym z rewolucyjnych odkryć medycyny, urodziła się od razu w bardzo skutecznej postaci i do dziś nie doczekała się ani poważnych konkurentów ani znaczących poprawek, tak samo i penicylina lub jej najstarsze koleżanki, które dlatego tak łatwo odkryto, bo dawały bardzo mocne efekty, są bardzo trudne do ulepszenia.

Drugi powód, raczej nieoczekiwany, jest taki, że mimo ogromnych nakładów badania i poszukiwania naukowe nie dają spodziewanych wyników. Po latach żmudnych prac i milionach wydanych zwłaszcza na genomikę (identyfikację genów) i proteomikę (badania zachowań białek) największe firmy famaceutyczne, jak brytyjska GlaxoSmithKline albo szwajcarska Novartis zrezygnowały z dalszych poszukiwań, które praktycznie polegają na testowaniu po omacku milionów rozmaitych związków i substancji w nadziei, że uda się znaleźć takie, które skutecznie będą zabijać mikroby a jednocześnie będą nieszkodliwe dla ludzi. Cięcia w budżecie badań nad antybiotykami przewiduje też amerykański Pfizer, największa firma farmaceutyczna na świecie. Leki obecnie istniejące są wystarczająco skuteczne dla ogromnej większości przypadków. Infekcji odpornych jest jeszcze mało, a więc i rynek jest niewielki. Większość z nich przytrafia się w krajach biednych, które nie wróżą szybkiego zwrotu z inwestycji. Gdyby zaś lek miał okazać się skuteczny, to i problem szybko zaniknie a więc

i popyt na nowy antybiotyk nie ma szans trwania. Inwestowanie w nowe antybiotyki jest dla wielkich firm mało opłacalne, choć one same niechętnie się do tego przyznają.

Nie znaczy to, że badania porzuca się zupełnie. Podobnie jak w wielu innych obszarach badań farmaceutycznych, pałeczkę odrzuconą przez gigantów („kamień odrzucony przez budujących…”) przejmują na szczęście małe niszowe firmy biotechnologiczne, jak np. kalifornijska Theravance spod San Francisco, która właśnie opracowała nowy antybiotyk do leczenia infekcji skórnych wywoływanych przez szczególnie paskudny typ odpornego stafilokoka zwanego MRSA. Inna mała firma – Cubist Pharmaceuticals z Lexington w stanie Massachussetts wzięła na warsztat inny antybiotyk przeciw MRSA, o nazwie daptomycyna, którą już wcześniej przetestował i odrzucił farmaceutyczny gigant Eli Lilly. Koncern ten stwierdził, że daptomycyna powoduje uszkodzenia mięśni i zalecił rezygnację z dalszych badań. Badacze z Cubista podjęli jednak odrzuconą substancję i dopracowali dawkę tak, żeby zlikwidować ów niepożądany efekt uboczny. Daptomycyna jest dziś sukcesem handlowym tej firmy.

Wszystko to jednak jest za mało, a takie sukcesy są raczej wyjątkiem niż regułą. Zgodnie z modą lub też z kanonem współczesnych zaklęć naukowych Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA) lansuje tzw. plan 10×20, czyli wzywa do wypracowania dziesięciu nowych antybiotyków do roku 2020 (przypomina mi to podobną mantrę Brukseli w zakresie energetyki i ochrony klimatu, tzw. 20x20x20). Dla osiągnięcia tego celu plan IDSA przewiduje bodźce finansowe jak np. kredytowanie podatków oraz gwarancje cenowe i rynkowe dla pobudzenia badań. Proponuje też, by nowe leki, które pozwolą na zapanowanie nad szczególnie dokuczliwymi schorzeniami wynikającymi z rosnącej odporności baterii, były objęte dodatkową ochroną patentową.

Bodaj największy problem bierze się po prostu stąd, że korzyści z nadużywania antybiotyków są prywatne, a straty –

publiczne. Takich problemów na ogół nie rozwiązuje się po dobroci i bez interwencji z zewnątrz. Jeden z najwybitniejszych znawców problemu, prof. Ramanan Laxmirayan, Hindus pracujący na amerykańskim uniwersytecie Princeton, postuluje kombinację kija i marchewki, w postaci funduszy nagród nie tylko dla odkrywców nowych antybiotyków ale i programów diagnostycznych narzucających reżim ich stosowania oraz rygorystycznych i monitorowanych instrukcji dla lekarzy. Badacze z Oxfordu (gdzie Florey i Chain uzyskali penicylinę) są łagodniejsi. „Nie można zabronić masowego stosowania środków bakteriobójczych tam, gdzie przynosi to dobre efekty. Obecne stosowanie antybiotyków na wielką skalę w Azji dobrze służy żyjącym pokoleniom" upiera się dr Derrick Crook, mikrobiolog. Jego kolega z uczelni dr Tim Peto zauważa jednak, że duża część współczesnej chirurgii opiera się na założeniu, że ryzyko infekcji jest praktycznie bliskie zeru. Gdyby jednak obecność szczepów bakterii odpornych na antybiotyki miała wzrosnąć do 5%, nie mówiąc już o 10%, wielu drobniejszych zabiegów, oraz operacji takich, jak usuwanie zaćmy albo korekty ortopedyczne, musiano by po prostu zaniechać. Może nie byłby to jeszcze koniec świata, ale jednak poważny krok wstecz. No i wielki wstyd, że ludzkość nie umiała skorzystać z ostrzeżenia, które już na początku przekazał jej jeden z tych wielkich ludzi, których spuścizna zostałaby w dużym stopniu tak lekkomyślnie zaprzepaszczona i skompromitowana.

Autor: Bogusław Jeznach
Źródło: Nowy Ekran