



**Ветеринарна Работилница – Промовирање на Антимикробното
Управување (АМУ) во ветеринарната практика за мали животни**

WORLD ANTIBIOTIC AWARENESS WEEK – NOVEMBER 11-17, 2019

World Antibiotic Awareness Week aims to increase awareness of global antibiotic resistance and to encourage best practices among the general public, health workers and policy makers to avoid the further emergence and spread of antibiotic resistance.

A global action plan to tackle the growing problem of resistance to antibiotics and other antimicrobial medicines was endorsed at the Sixty-eighth World Health Assembly in May 2015. One of the key objectives of the plan is to improve awareness and understanding of antimicrobial resistance through effective communication, education and training.



NOVEMBER
11-17



EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY

 A EUROPEAN HEALTH INITIATIVE

European Antibiotic Awareness Day (EAAD) 2019

EAAD will be marked on Monday 18 November 2019, in partnership with WHO's World Antibiotic Awareness Week (18-24 November 2019).



Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance in the EU/EEA

[Read the report >](#)



Latest data on antimicrobial resistance in Europe

[Read the report >](#)



Latest data on antimicrobial consumption in Europe

[Read the report >](#)



Можности и предизвици на алтернативни стратегии и нанотехнологија во контрола на антимикробната резистенција и инфекциите

Проф. д-р Васо Талески

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” Штип



September 28

[History of penicillin](#)



"When I woke up just after dawn on September 28, 1928, I certainly didn't plan to revolutionize all medicine by discovering the world's first antibiotic, or bacteria killer," Fleming would later say, "But I suppose that was exactly what I did."



1928 – Sir [Alexander Fleming](#) notices a [bacteria](#)-killing [mold](#) growing in his laboratory, discovering what later became known as [penicillin](#).



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945
Sir Alexander Fleming, Ernst B. Chain, Sir Howard Florey
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945

Sir Alexander Fleming
Ernst B. Chain
Sir Howard Florey



Sir Alexander Fleming



Ernst Boris Chain



Sir Howard Walter Florey

АНТИБИОТИЦИТЕ СЕ ЕДНА ОД НАЈУСПЕШНИТЕ ПРИКАЗНИ ВО МЕДИЦИНАТА

- Животите на луѓето зависат од ефикасноста на антибиотиците

WHO:

„Светот оди во правец на пост-антибиотска ера во која обичните инфекции повеќе нема да може да се лекуваат и повторно ќе убиваат со несмален интензитет“



„Златното време“ на антибиотиците „завршува“

„Криза“ заради антибиотската резистенција

- Антибиотска апокалипса: „ Грозна иднина на хоризонтот“

- Инфективните заболувања причинети од бактерии резистентни кон антибиотици (“SUPERBUGS”) претставуваат **Главен глобален здравствен проблем и закана и голем предизвик за науката и медицината.**



- Секоја година:
 - Во светот - преку 700 000 смртни случаи (вклучително и околу 214 000 смртни случаи заради неонатална сепса)
 - Во Европа 33 000 смртни случаи, повеќе од 1.5 милијарди EUR екстра трошоци за здравството и губење на продуктивноста (ECDC), 2,5 милиони екстра болнички денови
 - Во САД, најмалку 2 милиони луѓе се инфицираат со вакви бактерии и најмалку 23 000 луѓе умираат

WHO

Приоритетна листа на резистентни патогени бактерии

- **Приоритет 1: КРИТИЧЕН**

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, ESBL-producing

- **Приоритет 2: ВИСОК**

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter spp., fluoroquinolone-resistant

Salmonellae, fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

- **Приоритет 3: СРЕДЕН**

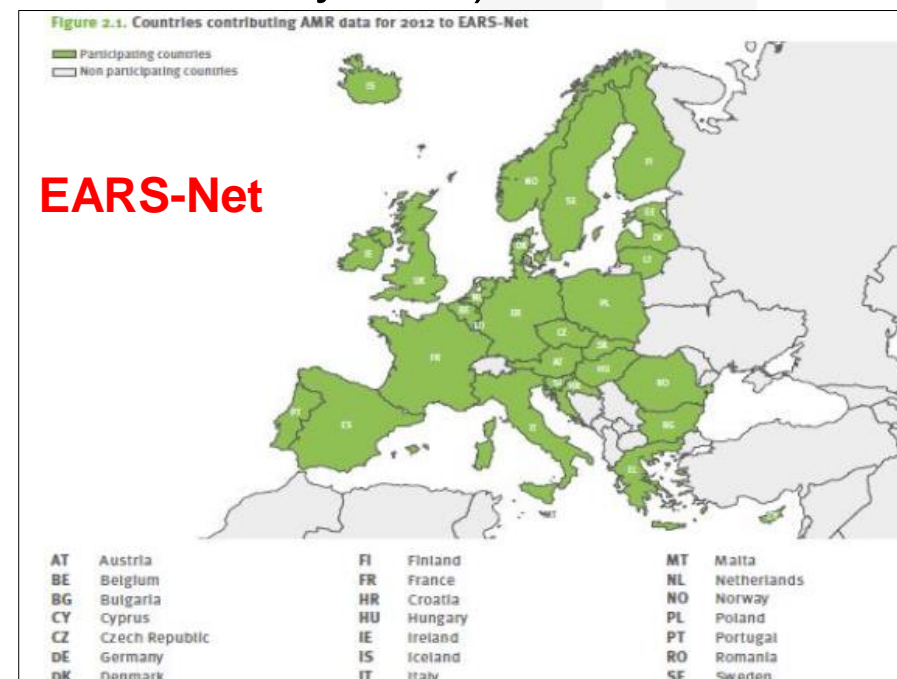
Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Здружена иницијатива: Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR)

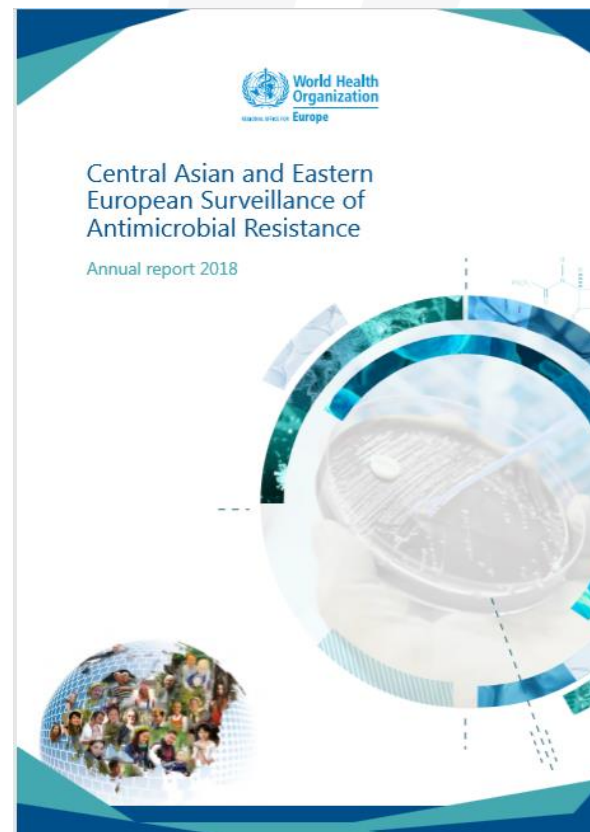
- WHO Регионалната канцеларија за Европа,
 - Европско здружени за Клиничка микробиологија и Инфективни заболувања (ESCMID) и
 - Холандски национален институт за јавно здравје и околина (RIVM).
- CAESAR е мрежа на национални Системи за надзор на AMP која опфаќа држави кои не се членки на EU и не се дел од надзорната мрежа **European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**, координиран од ECDC (Европски Центар за Превенција и Контрола на заболувања).



- CAESAR мрежата ја сочинуваат **19 држави**: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, **Macedonia**, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan, и Kosovo (во согласност со Резолуцијата на Советот за безбедност на UN 1244 (1999)).

Прв Годишен извештај CAESAR е објавен во Октомври 2015

Последен извештај CAESAR *Annual report 2018*



- 1/3 европјани **употребувале** антибиотици во претходната година
- Мал напредок за **знаење** за антибиотици од 2016 година
- 1/3 ја **запаметиле** информацијата дека употребата на антибиотици е **непотребна**
- **Помал** број знаеле дека употребата на антибиотици за стимулирање на пораст на фармите со животни е **забранета** во EU, а повеќемина мислеле дека животните **треба** да се третираат со антибиотици

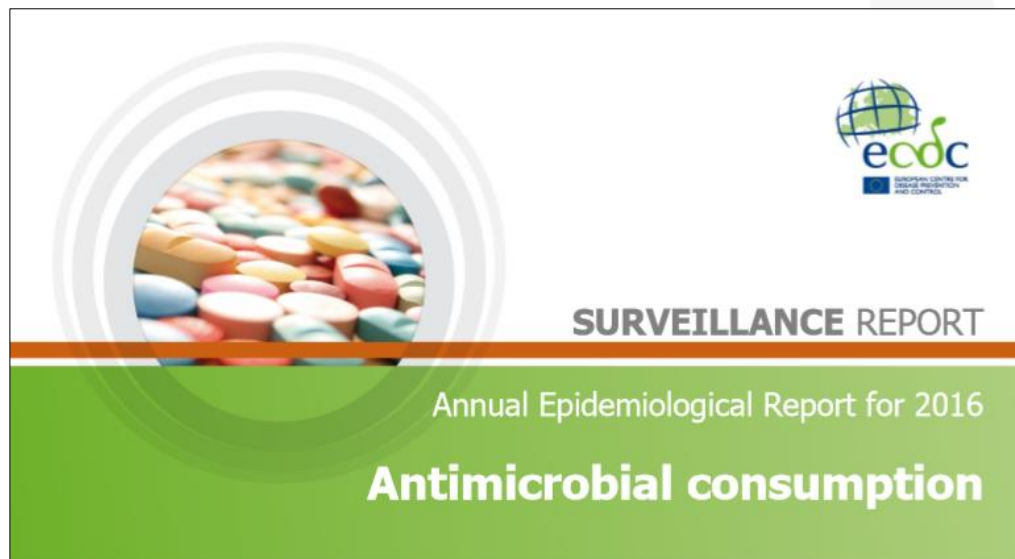


Special Eurobarometer 478

Report

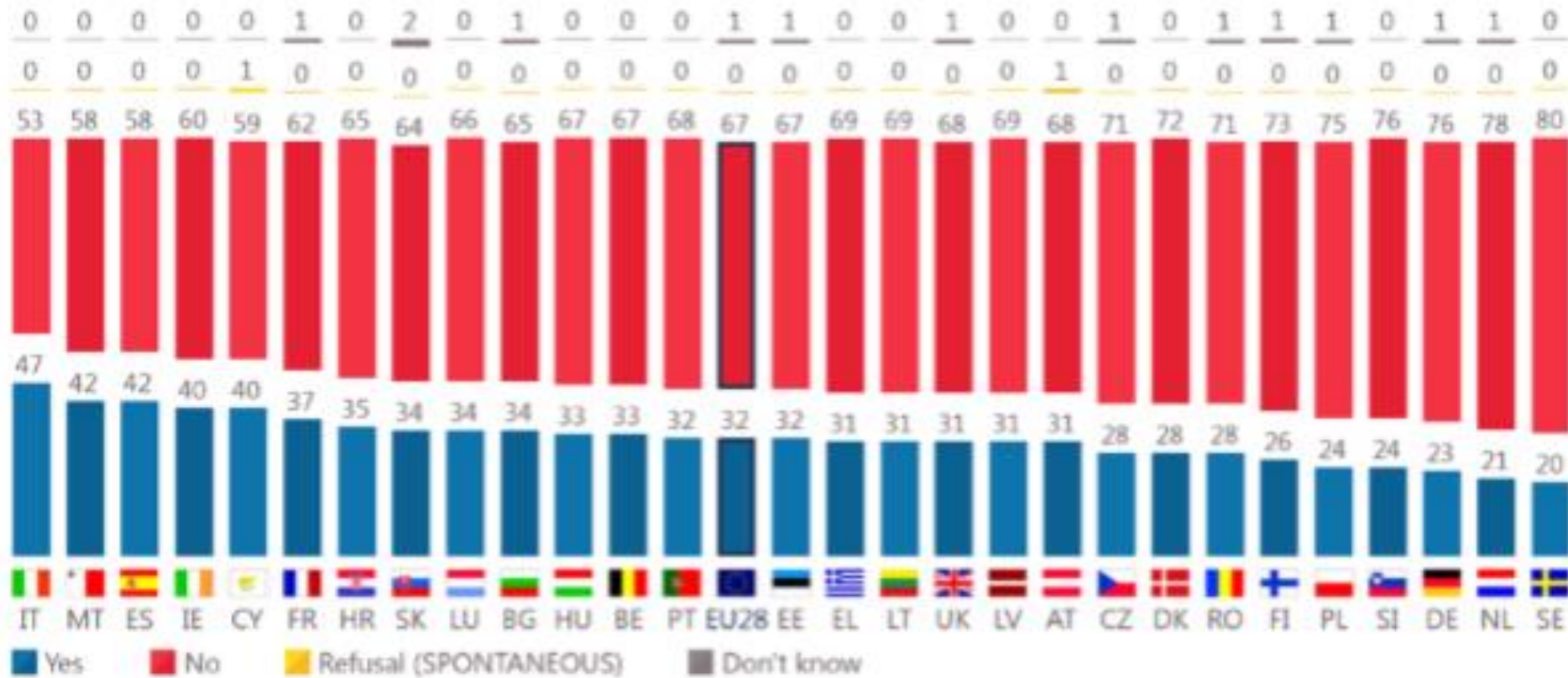
Antimicrobial Resistance

Fieldwork
September 2018
Publication
November 2018



QC1 Have you taken any antibiotics orally such as tablets, powder or syrup in the last 12 months?

(%)



Одговори на 26.000 испитаници на прашање дали употребувале антибиотици
Во тек на претходната година

- Голема варијација на национално ниво

Figure 2. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) and ATC group level 3 in the community, EU/EEA countries, 2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day



Употреба на Дневна доза на антибиотици на 1000 жители на ден (2016)

- Кај амбулантни пациенти



Table 2. Trends in consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, EU/EEA countries, 2012–2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day

Country	2012	2013	2014	2015	2016	Trends in antibiobial consumption, 2012–2016	Average annual change 2012–2016	Statistically significant trend
Netherlands	11.3	10.8	10.6	10.7	10.4		-0.19	
Estonia	11.7	11.7	11.7	12.0	12.0		0.07	
Sweden	14.1	13.0	13.0	12.3	12.0		-0.48	↓
Latvia	13.0	13.5	12.6	13.3	13.2		0.01	
Austria	14.0	16.3	13.9	14.0	13.3		-0.37	
Slovenia	14.3	14.5	14.2	14.5	13.9		-0.08	
Germany	14.8	15.7	14.6	14.3	14.1		-0.27	
Norway	16.9	16.2	15.9	15.8	15.2		-0.38	↓
Hungary	15.0	15.5	16.2	17.0	15.4		0.23	
Denmark	16.4	16.4	15.9	16.1	15.9		-0.13	
Malta	22.5	23.8	23.7	22.2	16.4		-1.37	
Finland	19.5	18.3	18.1	17.2	16.5		-0.71	↓
Lithuania	16.2	18.5	16.0	16.7	16.9		-0.03	
United Kingdom	20.1	20.6	20.8	20.1	19.6		-0.15	
Bulgaria	18.5	19.9	21.2	21.4	19.8		0.42	
Croatia	21.7	21.1	21.4	21.8	20.7		-0.12	
Iceland	22.1*	21.9*	19.3	19.9	21.0		N/A	
Portugal	22.7	19.6†	20.3†	21.3†	21.6†		N/A	
EU/EEA	21.7	22.3	21.9	22.4	21.9		0.05	
Spain	19.7†	20.3†	21.6†	22.2†	23.0†		0.86	↑
Slovakia	20.0	23.6	20.9	24.5	23.6		0.80	
Poland	22.9	23.6	22.8	26.2	24.0		0.47	
Ireland	23.0	23.8	23.1	25.6	24.2		0.42	
Luxembourg	27.7	27.7	25.8	26.3	25.5		-0.57	↓
Italy	27.5	28.6	27.8	27.5	26.9		-0.24	
Belgium	29.8	29.6	28.5	29.3	27.5		-0.48	
Romania	30.4*	31.6*	31.2*	33.3*	29.5*		0.00	
France	29.7	30.1	29.0	29.9	30.3		0.11	
Cyprus	29.7*	28.2*	26.1*	31.1*	33.0*		0.95	
Greece	32.5	32.2	35.1	36.1	36.3		1.15	↑
Czech Republic	17.5	18.9	19.1	19.5			N/A	

Тренд ан употреба Дневна доза на антибиотици на 1000 жители на ден

Во некои земји е во благо ОПАЃАЊЕ (2012 - 2016)

Figure 5. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector, by ATC group, EU/EEA countries, 2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day



Дневна доза на антибиотици на 1000 жители на ден

- Кај болнички пациенти (2016)

Table 4. Trends in consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector, EU/EEA countries, 2012–2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day

Country	2012	2013	2014	2015	2016	Trends in antimicrobial consumption, 2012–2016	Average annual change 2012–2016	Statistically significant trend
Netherlands	0.96	0.95	0.95	0.98	0.97		0.00	
Hungary	1.23	1.20	1.25	1.23	1.18		-0.01	
Poland			1.43	1.43	1.36		N/A	
Norway	1.44	1.39	1.41	1.40	1.38		-0.01	
Portugal (b)	1.46	1.64	1.55	1.57	1.58		0.02	
Bulgaria	1.37	1.38	1.40	1.37	1.63		0.05	
Belgium	1.71	1.67	1.60	1.67	1.63		-0.02	
Sweden	1.65	1.67	1.57	1.67	1.65		0.00	
Slovenia	1.56	1.55	1.61	1.68	1.69		0.04	↑
Estonia	2.00	1.79	1.81	1.74	1.70		-0.07	↓
Luxembourg	2.02	2.00	1.81	1.78	1.73		-0.08	↓
Ireland	1.76	1.79	1.66	1.91	1.83		0.03	
Croatia	1.97	1.79	1.85	1.90	1.87		-0.01	
Denmark	1.78	2.02	2.13	2.34	1.99		0.07	
EU/EEA	1.95	2.03	2.00	2.04	2.06		0.02	
Latvia	2.24	2.28	2.24	2.24	2.10		-0.03	
France	2.12	2.17	2.20	2.18	2.19		0.02	
Greece	1.90	2.00	2.11	2.14	2.39		0.11	↑
Italy	2.40	2.16	2.15	2.36	2.47		0.04	
Slovakia	2.02	2.30	2.47	2.40	2.49		0.10	
Finland (a)	2.79	2.77	2.64	2.50	2.52		-0.08	↓
United Kingdom		2.45	2.59	2.55	2.58		N/A	
Lithuania	2.39	2.39	2.35	2.54	2.59		0.06	
Mean	1.44	1.75	2.18	2.86	2.89		0.40	↑

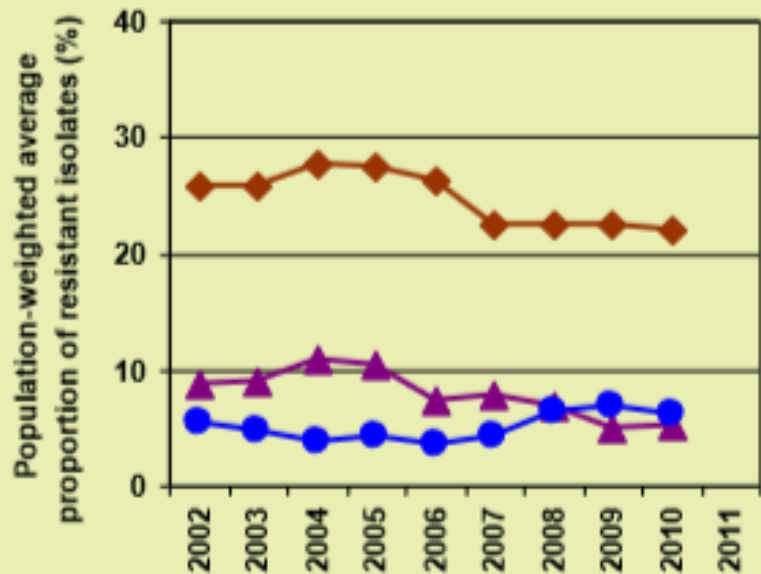
Тренд на употреба на антибиотици
Изразен како Дневна доза на 1000 жители на ден

- Во Болнички услови,

Варијабилен 2012 - 2016

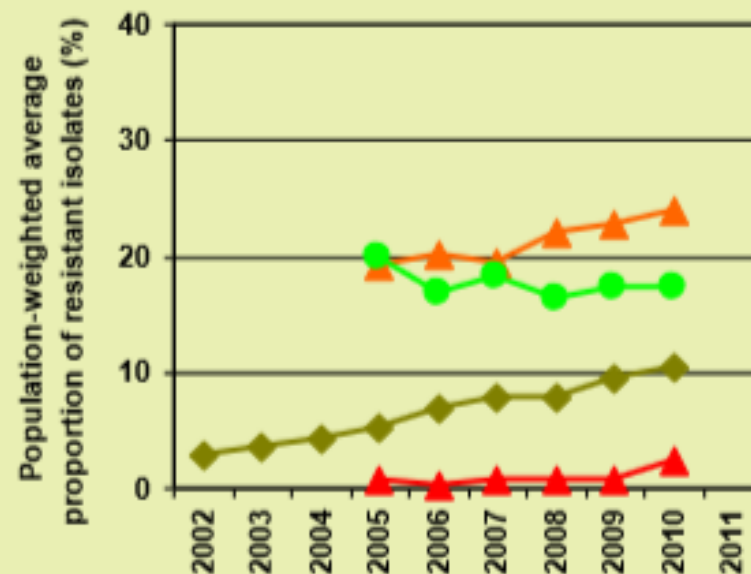
ЕВРПА: ДОБРИ И ЛОШИ ТРЕНДОВИ КАЈ АМР

Gram-positive bacteria



- ◆ Meticillin-resistant *S. aureus* (MRSA)
- ▲ Vancomycin-resistant *E. faecium*
- Penicillin-resistant *S. pneumoniae**

Gram-negative bacteria



- ◆ Third-gen. cephalosporin-resistant *E. coli*
- ▲ Third-gen. ceph.-resistant *K. pneumoniae***
- ▲ Carbapenem-resistant *K. pneumoniae***
- Carbapenem-resistant *P. aeruginosa***

*Excluding Greece, which did not report data.

**Excluding Belgium (2005-2008) and Slovakia, which did not report data.



Инвазивни изолати изолирани од хемокултури во 2013 година

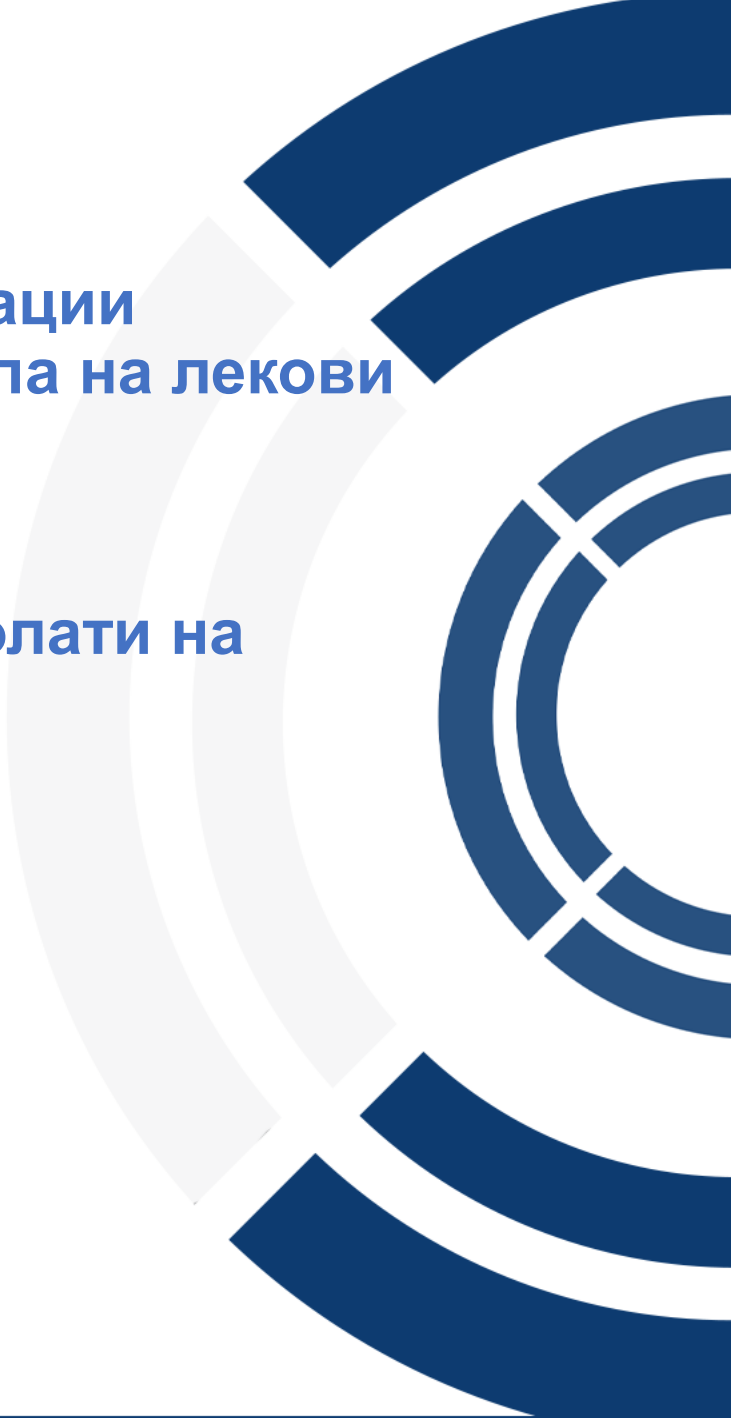
Држава (број жители во милиони)	<i>S.pneum.</i>	<i>S.aureus</i>	<i>Enterocc.</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneum.</i>	<i>P.aerug</i>
	Број на изолати					
Македонија (2)	5	55	22	50	35	5
Словенија (2)	279	465	135	1224	245	133
Естонија (1,3)	79	171	77	342	91	21
Луксембург (0,5)	49	135	61	322	53	34
Данска (5,5)	789	1685	1224	3967	875	414
Србија (8,5)	42	270	146	199	307	109
Румунија (21,5)	44	384	135	302	221	94
Бугарија (7,5)	29	214	154	187	138	60



Инвазивни изолати изолирани од хемокултури во 2013 година

Држава (Број на жители во милиони)	<i>S.pneum.</i>	<i>S.aureus</i>	<i>Enterocc.</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneum.</i>	<i>P.aerug</i>
	Изолирани соеви на 1 милион жители					
Makedonija (2)	2.5	27.5	11	25	17.5	2.5
Slovenija (2)	139.5	232.5	67.5	612	122.5	66.5
Estonija (1,3)	60.8	131.5	59.2	263.1	70	16.1
Luksemburg (0,5)	98	270	122	644	106	68
Danska (5,5)	143.5	306.4	222.5	721.3	159.1	75.3
Srbija (8,5)	5.8	37.5	20.3	27.6	42.6	15.1
Rumunija (21,5)	2	17.9	6.3	14	10.3	4.4
Bugarija (7,5)	3.9	28.5	20.5	24.9	18.4	8



- 
- Состојбата со AMR во Европа покажува големи варијации зависно од видот на бактериите, антимикробната група на лекови и географскиот регион.
 - Специфична карактеристика за Балкан се честите изолати на *Acinetobacter* со висок процент на VRE

Значење на бројот на земени хемокултури (ХК)

Пример:

Словенија: 2000 пациенти со *E.coli* X 3 ХК = 6000 ХК
> 60% изолати = 1200 соеви
ESBL 5% = 60 соеви

Македонија 2000 пациенти со *E.coli*, само 50 ХК
> 60% изолати = 30 соеви
(1-2 ESBL)

ДАЛИ СЕ РЕЗУЛТАТИТЕ РЕАЛНИ?????????



The Russian Federation



Luxemburg



Инвазивни соеви на *E.coli* во 2016

- Luxemburg – 419 изолати (500 000 жители)
- Руска федерација – 55 изолати (144 милионо жители)

ДАЛИ СЕ РЕЗУЛТАТИТЕ РЕАЛНИ?????????

КЛИНИЧКА И ЛАБОРАТОРИСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА

- **1000 пациенти** (емпириски третаман со Amoxicillin)

• **900 оздравуваат**
(нема микроб. анализа)

100
(со микробиолошка анализа)

50% R 50% S

=> 50% Laboratorijska rezistencija (50 sojeva)

=> 5% Stvarna (klinicka rezistencija) (950 sojeva)

Можности за терапија на MDR:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Staphylococcus aureus* (MRSA)

се многу ограничени.

- Современите концепти за антимикробна терапија против резистентни Грам позитивни бактерии опфаќаат употреба на:
 - *vancomycin, daptomycin, ceftaroline i telavancin*
- Против Грам негативните бактерии (*Multidrug-resistant/MDR, Extensively drug-resistant/XDR, Pandrug-resistant/PDR*) највеќе се употребуваат:
 - *colistin, polymyxin B, carbapenems, tigecycline, fosfomycin, aminoglycosides u rifampicin.*
- Употребата на овие антибиотици е ограничена заради несаканите ефекти како што се:
 - селекција и брзо ширење на резистентни соеви, токсичност, редукција на нормалната микробиотска микрофлора на и висока цена.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 19 December 2018
2 EMA/844951/2018 Rev. 3
3 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

4 **Guideline on the evaluation of medicinal products**
5 **indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3**
6 **Draft**

7

Draft agreed by Infectious Disease Working Party	September 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	19 December 2018
Start of public consultation	14 January 2019
End of consultation (deadline for comments)	31 July 2019

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ УПОТРЕБА НА АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува употреба на антимикробна терапија преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на употреба на антимикробна терапија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност при употреба на антимикробна терапија по правило согласно ова упатство.

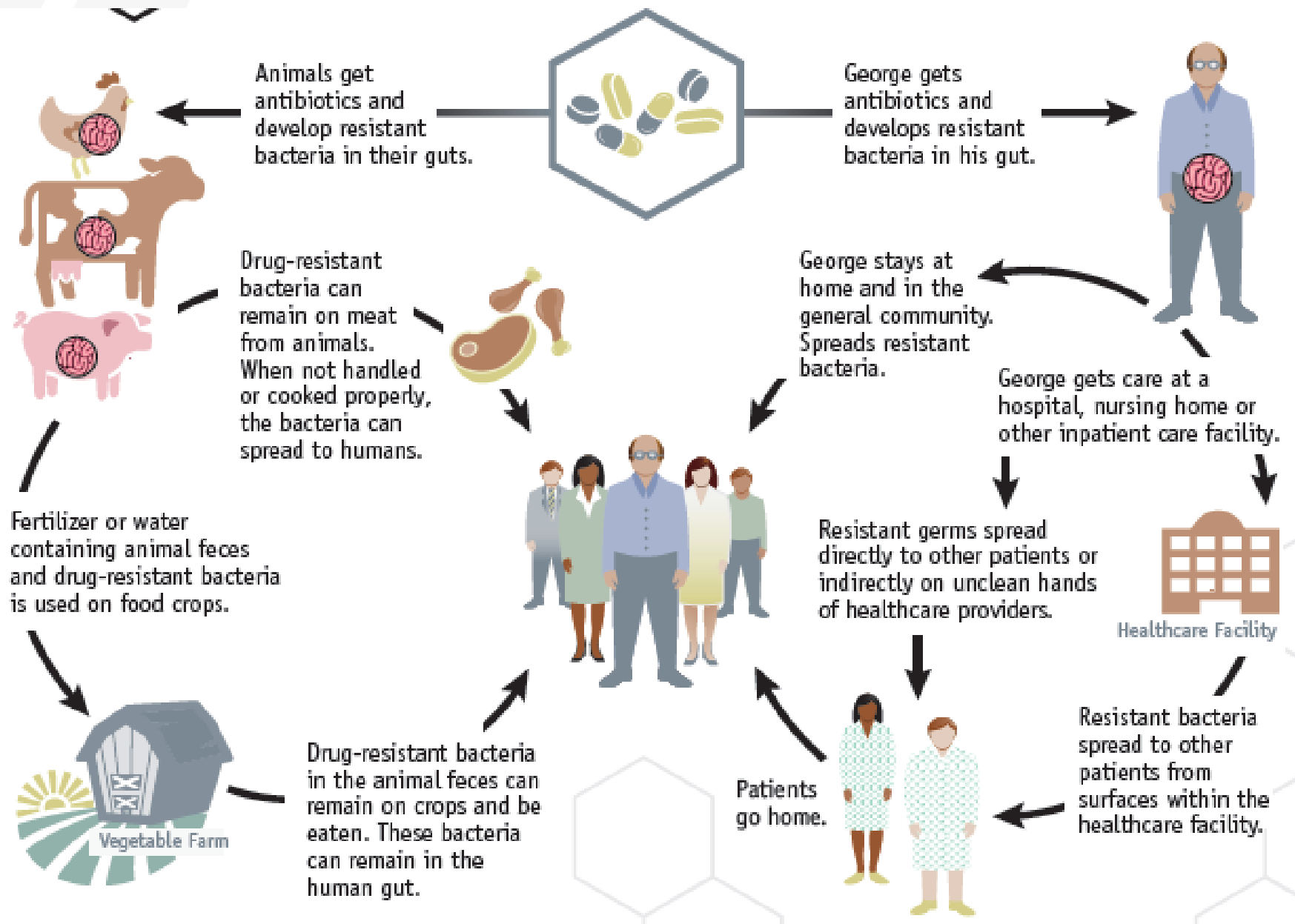
Антибиотската резистенција се развива во:

- Болниците (места каде се стекнуваат, умножуваат и шират гени на резистенција)
- Надворешна средина (*Environmental antibiotic resistome*) (вообичаено е запоставена/ агро екосистемот, водениот екосистем, системот за менаџирање на отпад и загадување)

Фокус на денешните и идни истражувања:

- Молекуларни докази за врска и можност за **интеракција** меѓу хуманиот микробиом и резистомот на околината
- > во присуство на **селективни агенси** (испуштање на лекови, дезифициенси, тешки метали и други загадувања).

Ширење на резистентните бактерии



Потекло на резистенцијата:

- **Вродена** (микоплазми)
- **Стектата** (не-генетска и генетска)
- **Метаболна неактивност** (*Перзистери*)
- **Загуба на специфични целни места**

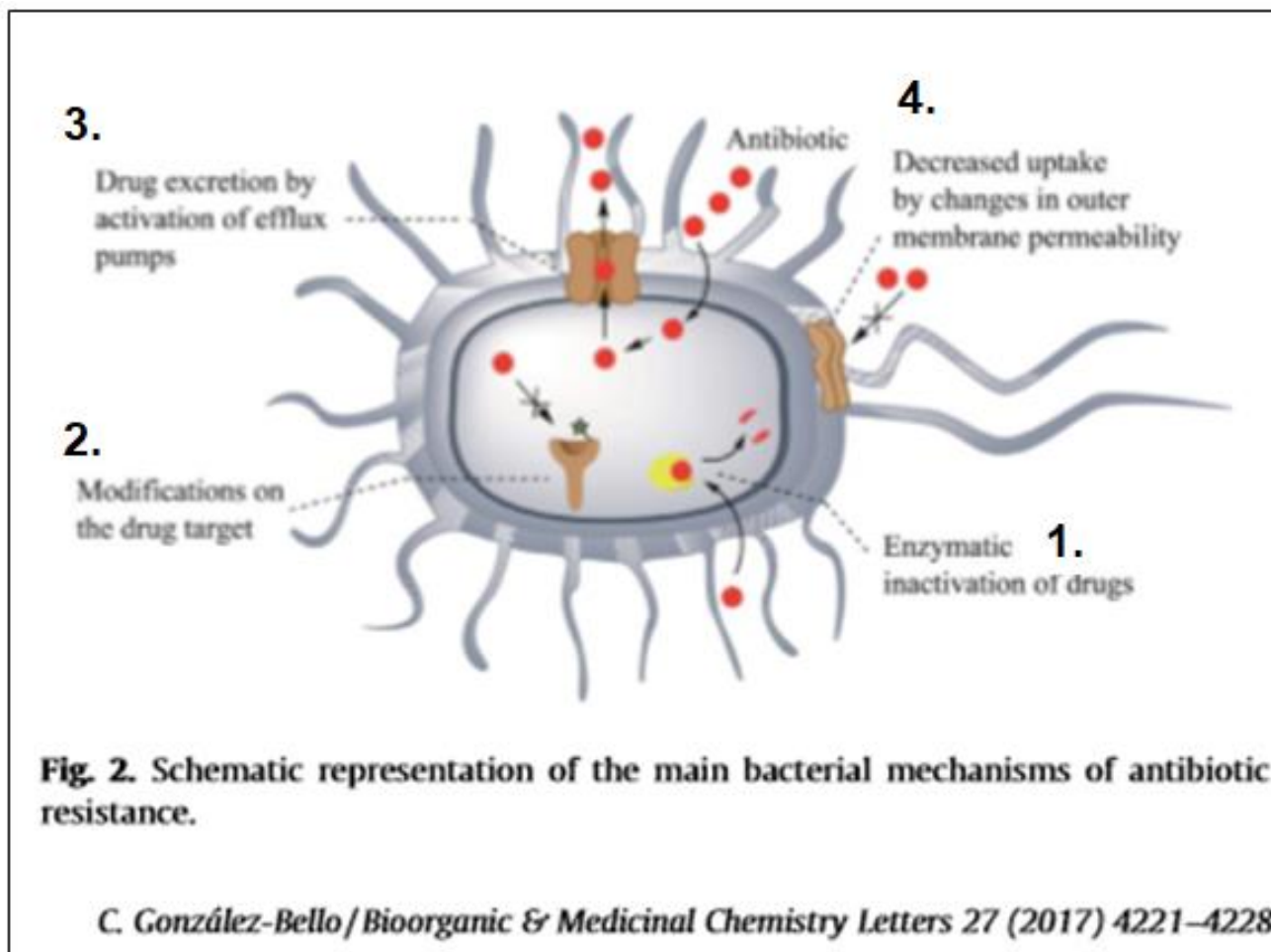


- **Генетска резистенција:**
 - **Хромозомска** (спонтана мутација на гени во хромозомот)
 - **Екстрахромозомска** (Плазмидска и Транспозонска)
 - **Плазмидска** (*R-плазмиди*, еден плазмид може да кодира и да пренесе резистенција кон поголем број на антибиотици)
 - **Транспозонска** резистенција (пренос на резистенција од хромозомот на клетката донор во клетката реципиент преку транспозони – сегменти на хромозомската ДНК кои имаат гени на резистенција).



Четири главни механизми на резистенција се:

1. Ензимска **инактивација** на антибиотикот
2. Модификација на **целта** на дејство на антибиотикот
3. **Екскреција** на антибиотикот со помош на ефлукс пумпи
4. Намален внес на антибиотикот заради промена на пермеабилноста на мембраните





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl



Digest

Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics

Concepción González-Bello

Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS) and Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain



Адјуванти:

- 1. Инхибитори на бета-лактамазите**
(klavulanska kiselina, sulbaktam, tazobaktam)
- 2. Инхибитори на ефлукс пумпи**
(tetraciklini, piperidini, aminoglikozidi, quinolone, piridopirimidini i arilpiperazini)
- 3. Пермеабилізери на надворешната мембрана**
(colistin, aminoglikozidi, katjonski peptidi, poliamini).

APPROVALS OF SYSTEMIC ANTIBACTERIALS SINCE 2010¹

#	DRUG	YEAR	NOVEL COMPOUND	COMMENT
1	<u>ceftaroline</u>	Nov 2010	N	MRSA benefit
2	dalbavancin	May 2014	N	PK differentiation
3	<u>tedizolid</u>	Jun 2014	N	PK differentiation
4	<u>oritavancin</u>	Aug 2014	N	PK differentiation
5	<u>ceftolozane/tazobactam</u>	Dec 2014	N	<u>P.aerug</u> , ESBL
6	ceftazidime/avibactam	Feb 2015	Y	ESBL + CPE

- Развојот на нови антибиотици е драматично опаднат

Прв нов антибиотик во последните 30 години

Teixobactin

Antibiotik so mala molekula, активен против Грам позитивни бактерии.

Нова класа на антибиотици.

Прв пат откриен на Унив. Хонг Конг, објавено во почеток на 2015 во часописот ***Nature***.

Во студијата, teixobactin е прикажан дека убива:

- ***Staphylococcus aureus*** и
- ***Mycobacterium tuberculosis***

и дека овие бактерии не развиваат резистенција кон него.



New antibiotic found in human nose

[Lugdunin \(2016\)](#)

By Kai Kupferschmidt | Jul. 27, 2016 , 1:00 PM

SCIENCE

New antibiotic for deadly MRSA infections found right under our noses

BY NSIKAN AKPAN July 27, 2016 at 3:22 PM EDT

Универзитет Tübingen, Германија

Научниците ја анализирале микробната популација во нос кај 187 хоспитализирани пациенти:

- 60 од нив биле носители на *S. aureus* и 17 на ***S. lugdunensis***; а само еден ги имал двете бактерии.

Ова им сугерирало дека *S. lugdunensis* е силен непријател на *S. aureus*-а.

Ново одобрени антибиотици

- **Plazomicin** е нова генерација на **aminoglikozida** ("neoglycoside"), дериват на [sisomicin](#). **Инхибира синтеза на протеини.** Одобрен од FDA на 25 Јуни **2018**, за возрасни пациенти со компликувани уринарни инфекции.
- **Xerava (eravacycline)** е флуороциклин од групата **тетрациклини**. Спречува синтеза на протеини преку врзување за 30S рибозомските под-единици. Одобрено од FDA во Август, **2018**, за терапија на компликувани интра-абдоминални инфекции, за постари од 18 години.
- **Nuzyra (omadacycline)** моденизиран **тетрациклин**, со цел да ја надмине резистенцијата кон тетрациклини.. Одобрено од FDA во Октомври, **2018**, за возрасни пациенти со инфекции на кожа и кожни структури.

A new antibiotic uses sneaky tactics to kill drug-resistant superbugs

The drug will need to go through more testing before it's used in humans

BY LAUREL HAMERS 1:00PM, SEPTEMBER 12, 2018

Magazine issue: [Vol. 194, No. 7, October 13, 2018, p. 7](#)

Нови молекули кои делуваат на различен начин од досегашните антибиотици, што ќе ја отежни развојот на резистенција кај бактериите (September 12, 2018, *Nature*).

Новите молекули користат поинаква “тактика” > **Инхибираат клучен ензим во клеточните мембрани кој им помага на бактериите да секретираат протеини.**

Овие молекули уништуваат MDR бактерии, **НО** потребни се дополнителни испитувања **пред употреба кај луѓе.**

EU научни проекти за AMR

- **15 нови EU научни проекти:**
- Седум проекти имаат за цел развој на:
**НОВИ АНТИБИОТИЦИ, ВАКЦИНИ ИЛИ
АЛТЕРНАТИВНИ ТРЕТАМАНИ**
- Други проекти се за идентификација на **подобри методи** за употреба на постоечките антибиотици или проучување на антибиотската резистенција во **ланецот на исхрана**.
- Три проекти се за развој на **нова нано-технологија**.

Проекти базирани на нанотехнологија (EU Seventh Framework Program FP7):

1. *PneumoNP* (Нано терапевтици за третман на пневмонии):

- ❖ За инфекции на бели дробови со Грам негативни бактерии
- ❖ Развој на нови антибиотици за **инхалација** (нано носачи комбинирани со антимикиробни пептиди)
- ❖ Продукција на **аеросол-спреј** системи за рамномерна дистрибуција на дозата на лекот во белодробните алвеоли.

2. *FORMAMP* (нова Нано формулација на антимиڪробни пептиди за третман на бактериски инфекции):

- ❖ **Антимиڪробни пептиди** (AMPs) имаат голем потенцијал како нови лекови кои помалку индуцираат резистенција заради нивниот брз и не-специфичен механизам на дејство.
- ❖ Можност за формулирање на наноструктурни материји и ефикасни ситеми за доставување на лекови во вид на:
 - ✓ **Локален спреј или гел**
 - ✓ **Аеросоли** за белите дробови

3. NAREB (нанотерапевтици за опасни, резистентни бактерии)

Главни цели:

- ❖ Оптимизирање на неколку нано-формулации на антибактериски лекови за подобрување на терапијата на инфекции со мултирезистентни соеви на **TB** и **MRSA**.
- ❖ Нагласување на проблемот со **биовалидитет** внатре во инфицираните макрофаги
- ❖ **Транспорт** преку бактерискиот клеточен ѕид со избегнување на механизмот на бегство на патогените м.о.

Современи ветувачки пристапи, се базираат на:

- Биолошки фактори (Бактериофаги, Синтетска биологија)
- Физички фактори (Студена плазма - на ниски температури, Фотодинамска антимикуробна хемотерапија).
- Хемиски модулатори на вируленцијата и алтернативни антимикуробни компоненти
 - Модулатори на вируленцијата
 - Модулатори на QS сигналната комуникација

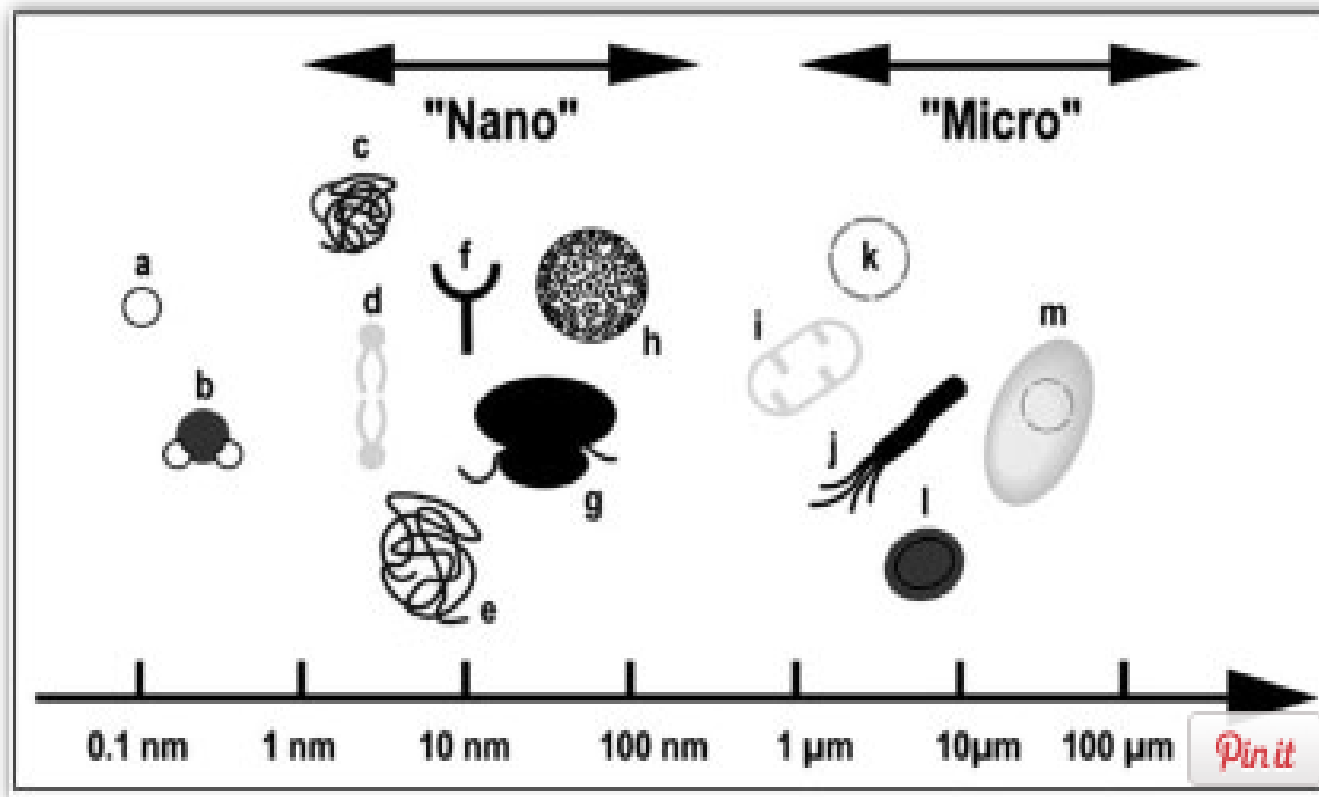
- **Нова стратегија** е **отстранување на плазмиди** (со гени на резистенција), со помош на **инхибитори на коњугацијата** (e.g. TraE инхибитори, linoleinska, oleinska, 2-hexadecynoic i tanzawainska kiselina, **фаги и CRISPR/Cas** - базирани пристапи).
- Моментално нема можност за отстранување на плазмиди ***in vivo***, **НО**
- Овие механизми се употребливи за редукција на гени на резистенција кои постојат во **околината** (природата).

- Голема антимикробна ефикасност со употреба на Нанотехнологија, опфаќа:
 - **Наноструктури (нано честички) за антимикробна терапија:**
 - Цинк оксид
 - Сребро
 - Магнетни нано честички како Fe_3O_4
 - **Антимикробни нано-носачи**
 - Антимикробни нано-модифицирани **површини** (анти-адхерентни нано-површини)

- **Нанотехнологијата** ивклучува инструменти и материјали кои имаат најмалку една димензија од 1–100 nm (должина).

Во овие димензии, **физичките и хемиските особини на** материјалите се разликуваат од истата материја со нормална величина.

(поголем однос површина/волумен, $odnos\ površina/volumen$, боја, солубилност, дифузност, цврстина, токсичност, термодинамичност, магнетизам, оптички можности и друго).



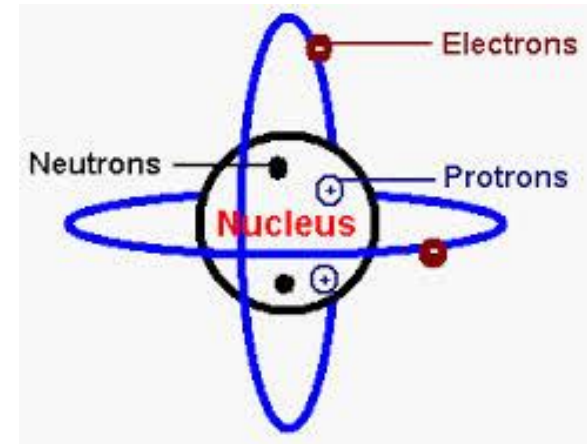
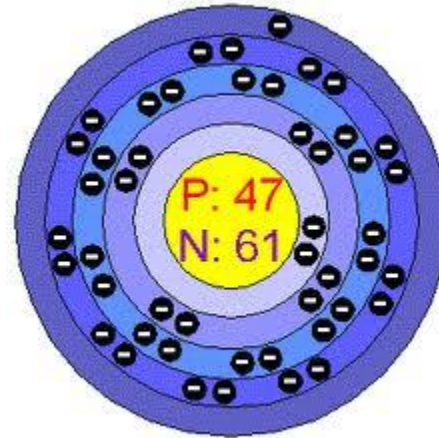
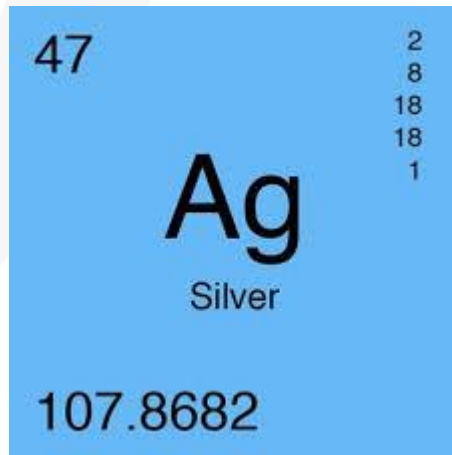
*Typical size of nano- and micro-sized biological objects (horizontal axis: log-scale) from left- to right: (a) Hydrogen atom ($\sim 0.1\text{nm}$), (b) water molecule (diameter: $\sim 0.4\text{nm}$), (c) peptide aptamer (size $\sim 3\text{nm}$), (d) lipid bilayer (thickness $\sim 5\text{nm}$), (e) protein (size $\sim 10\text{nm}$), (f) antibody (size $\sim 10\text{nm}$), (g) ribosome (diameter $\sim 30\text{nm}$), (h) human papilloma virus (diameter $\sim 60\text{nm}$), (i) mitochondrion (length $\sim 1\ \mu\text{m}$), (j) *Helicobacter pylori* (length $\sim 3\ \mu\text{m}$), (k) nucleus (diameter $\sim 3\ \mu\text{m}$), (l) erythrocyte (diameter $\sim 8\ \mu\text{m}$), mammalian cell (diameter $\sim 20\ \mu\text{m}$). [source]*

Нано-материјалите на металите (сребро, злато, бакар, титаниум, цинк, магнезиум, кадмиум и алуминиум) имаат **уникатна антимикробна активност**.

Нано-честичките можат да се синтетизираат во :

- **Цврста состојба** (со разбивање на поголеми материјали) и со
- **Хемиски методи** (водена хемиска синтеза).

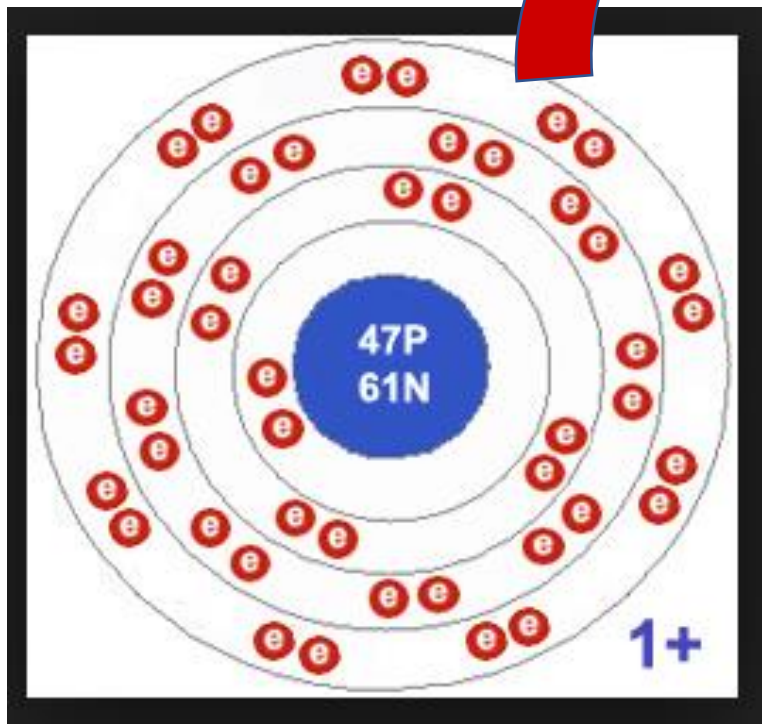
- Некои студии покажале дека јони на сребро имаа најсилен бактерициден ефект, а бакар и злато послаб
- **Внатре во** човечкиот организам, **јоните на сребро (водени раствори)** брзо се комбинираат со хлоридите (серумот е богат со NaCl и KCl, во желудникот има HCl) и формираат нерастворливи компоненти на **AgCl** кој има многу помала активност од нано-честичките на сребро.
- Само **метални** сребрени нано-честички (**не растворливи**) можат да опстанат внатре во човечкото тело бидејќи на нив не делуваат јоните на хлор.



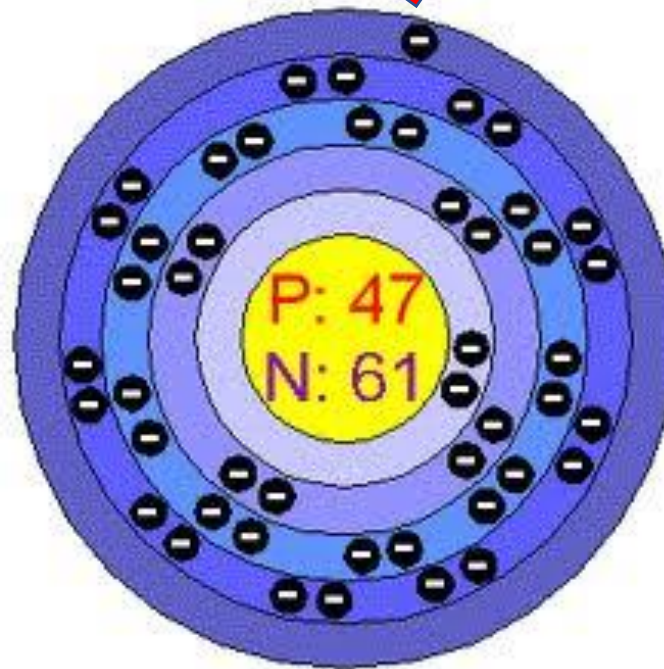
Атом на сребро:

- Формула: Ag
- Атомска тежина/маса: 107,8677
- Дијаметар 0,288 nm
- Број на протони 47
- Број на електрони 47 (5 електронски орбити – енергетски нивоа)
- Број на неутрони 61





Сребрен јон (46 ел.)
Недостасува еден електрон



Сребро (47 ел.)

- Употребата на нано-кристали од сребро како анти-микробен агенс за **третман на рани** е една од најраните апликации во нано-медицината.
- **Завои** обложени со нано-капсули кои содржат антибиотици со идеја да се елиминираат бактериите за неколку минути наместо класичен третман за кој се потребни неколку недели.



Како дејствуваат Јони на Сребро?

Инхибираат размножување на бактериите



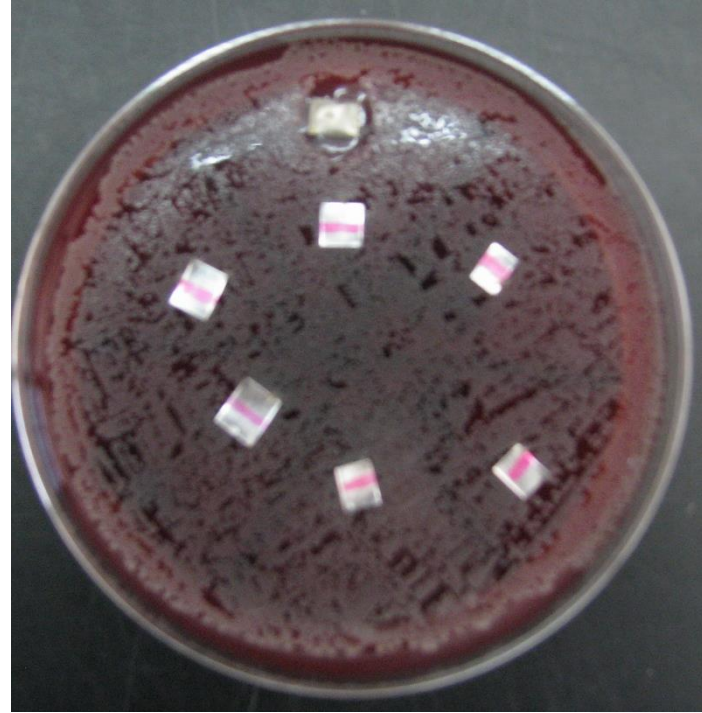
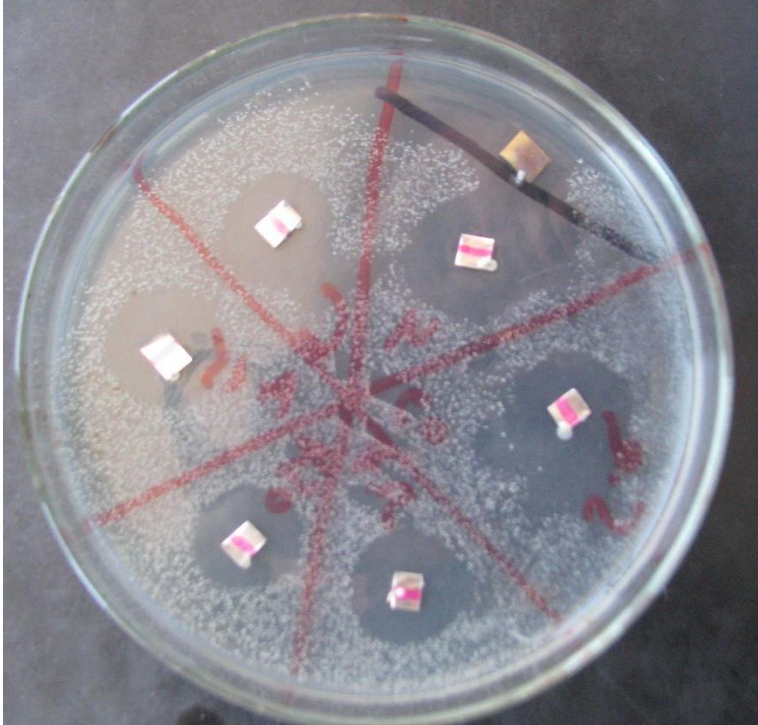
**PVD (Physical Vapour Deposition) систем
кој го употребивме за продукција на тенок филм (повеќеслоен)**

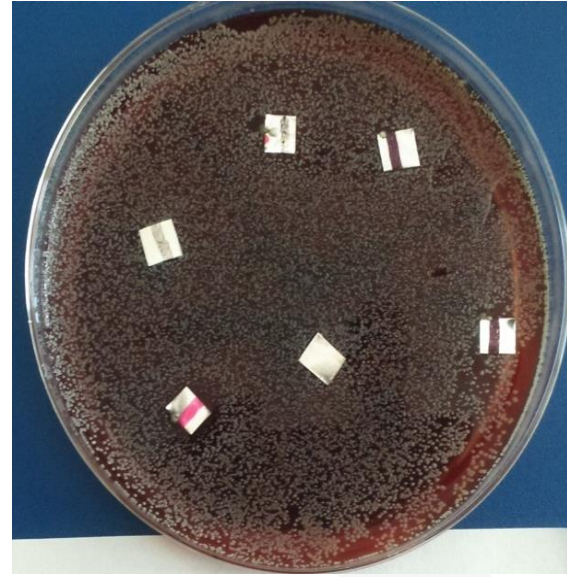
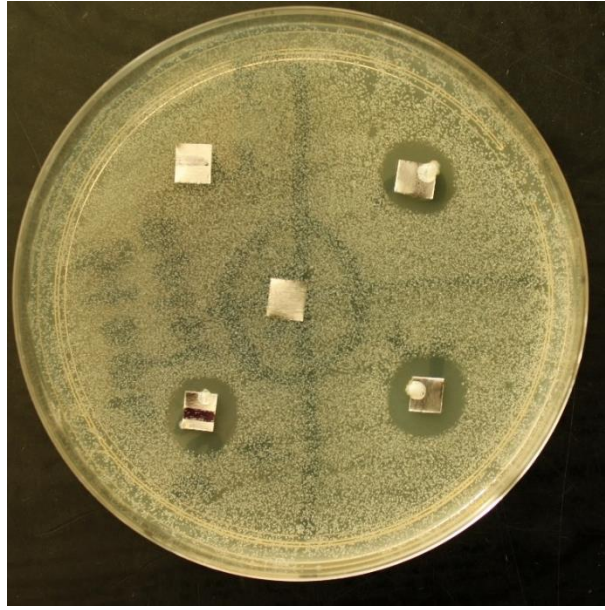


Sample No.	Composition	Antimicrobial activity
1	<u>Ti/TiN (dc)</u>	NO
2	<u>Ti/TiO₂ (pulse)</u>	NO
3	Ti ₂ O	NO
4	Ag	YES
5	<u>Ti/TiNO_x</u>	NO
6	<u>Ti/Ag/Ti/Ag</u>	YES
7	<u>Ti/TiN/Ag₆₀</u>	YES

**3 – 5 слоеви (10-20 nm секој)
вкупно 50 – 100 nm**

<i>Microorganism</i>	<i>Susceptible</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	YES
<i>Staphylococcus aureus</i>	YES
<i>Escherichia coli</i>	NO
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NO
<i>Listeria monocytogenes</i>	NO
<i>Candida albicans</i>	NO





Заклучок

Алтернативните пристапи се нови и најголеми приоритети на модерната медицина и биотехнологија за **контрола** на антимикробната резистенција, со основна цел подобрување на здравјето и спасување на огромен број на животи:

- ❖ Со употреба на природни и вештачки молекули способни да ја променат вирулентноста и комуникацијата меѓу бактериските клетки
- ❖ Со употреба на современи технолошки процеси за развој на молекуларни честички, кои имаат голем антимикробен ефект, а истовремено да се **безбедни** за употреба кај луѓе.



Рационална употреба на Антибиотиците!!!



QUO VADIS

nano



EUROPEAN
ANTIBIOTIC
AWARENESS DAY

A European Health Initiative

NHS

