

Bakteriálna rezistencia z pohľadu klinického farmaceuta

PharmDr. Mária Göböová¹, prof. RNDr. Magdaléna Kuželová, CSc.²

¹Interná klinika, FN Nitra

²Katedra farmakológie a toxikológie, FaF UK Bratislava

Bakteriálna rezistencia sa stala vážnym problémom v nemocniciach. Je to nielen medicínsky, ale aj ekonomický problém. Najproblematickejšími rezistentnými kmeňmi v nemocničnom prostredí sa stali v súčasnosti meticilín rezistentné stafylokoky (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* Podmienkou racionálneho použitia antibiotík je poznanie problematiky vzniku rezistencie a mikrobiologickej situácie v nemocniciach.

Kľúčové slová: bakteriálna rezistencia, MRSA, ESBL, metalo-betalaktamáza.

Bacterial resistance from the perspective of a clinical pharmacist

Bacterial resistance has become a serious problem in hospitals. It is not only medical, but also an economic problem. Nowadays the most problematic resistant strains in the hospital are methicillin resistant staphylococci (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* A good knowledge of resistance and microbiological situation in the hospitals is condition for rational antibiotic use.

Key words: bacterial resistance, MRSA, ESBL, metallo-betalactamase.

Úvod

Bakteriálna rezistencia a antibiotická politika

Bakteriálna rezistencia na antimikrobiálne lieky predstavuje vážny medicínsky a ekonomický problém (1). Niektoré bakteriálne druhy sú na určité antibiotiká prirodzene rezistentné. Znalosť prirodzenej rezistencie pri konkrétnych druhoch je v klinickej praxi nevyhnutná. Použitie antibiotika, na ktoré sú baktérie prirodzene rezistentné, vedie k zlyhaniu antiinfekčnej terapie. Čoraz vážnejším problémom je získaná rezistencia na antibiotiká. Kmene, ktoré boli pôvodne citlivé na antibiotikum, sa stávajú v tomto prípade rezistentnými (2). Antibiotická rezistencia sa stala celosvetovou hrozbou. Súčasná akcelerácia negatívneho vývoja rezistencie ukazuje, že len účelné a uvážlivé používanie antibiotík je spôsob, ako stúpanie rezistencie spomaliť. Predpokladom účelnej preskripcie antibiotík je poznanie mechanizmov rezistencie baktérií a aktuálny prehľad o miestnom stave citlivosti najčastejších pôvodcov infekcií (3). Antiinfekčné lieky stále predstavujú veľký podiel nákladov počas nemocničnej hospitalizácie. Antibiotická politika je súhrn odporúčaní na účinné a bezpečné používanie týchto liekov (4). V nemocnici sa antibiotická politika realizuje cez komisie pre antiinfekčnú liečbu a antibiotickú politiku. Spravidla býva v tejto komisii členom aj klinický farmakológ, klinický farmaceut a nemocničný lekárnik. V spolupráci s klinickým mikrobiológom a infektológom stanovujú interný

predpis preskripcie antiinfektív, ktorý vymedzuje použitie určitých antibiotík (viazané antibiotiká) len na závažné infekcie. Tieto antibiotiká sa môžu vydať na žiadamku na meno pacienta, s číslom kultivácie prípadne z dôvodu vitálnej indikácie a len so súhlasom člena komisie. Voľba správneho antibiotika s ohľadom na kultivačný nález, bakteriálnu citlivosť, farmakodynamiku, farmakokinetiku a určenie optimálnej dávky pre individuálneho pacienta aj vďaka monitorovaniu hladín antibiotík sú hlavnými úlohami klinického farmaceuta v antibiotickej politike v nemocnici. Úzko spolupracuje aj s odbornými lekármi na jednotlivých klinikách a oddeleniach nemocnice. Tímová práca v oblasti antibiotickej politiky viacerých odborníkov vedie k racionálnemu použitiu antiinfekčných liečiv a tým aj k zníženiu rizika vzniku rezistencie.

Rezistencia baktérií, ktoré sa najčastejšie vyskytujú v nemocničnom prostredí na dôležité antibiotiká:

a) rezistencia kmeňov *Staphylococcus aureus* na meticilín a oxacilín (MRSA – meticilín rezistent *S. aureus*)

Meticilín a neskôr oxacilín sa vyvinuli ako špecificky účinné antibiotiká proti kmeňom *S. aureus*. Do liečebnej praxe sa zaviedli ako protistafylokokové penicilíny. Zakrátko sa však zjavili kmene *Staphylococcus aureus* rezistentné aj na tieto antibiotiká. Dostali špecifické označenie MRSA (meticilín rezistentné stafylokoky) (5). Meticilín rezistentné stafylokoky sú príčinou vážnych infekcií, ktorých liečenie stojí nemocnice nemalé peniaze (6). Infekcia stafylokokmi

sa klinicky môže prejavovať kožnými zápalmi, alimentárnymi intoxikáciami, pneumóniami, osteomyelitidami, syndrómom toxického šoku, bakteriálnou endokarditídou a sepsou (7).

Kmene MRSA vznikajú z citlivých kmeňov *S. aureus* tým, že prijímajú od nich gén *mecA*. Tento kóduje celkom odlišný „proteín viažuci penicilín“ (Penicillin Binding Protein) označovaný ako PBP-2, ktorý má veľmi malú väzbovú schopnosť pre meticilín a ostatné izoxazolové penicilíny (5).

Na liečbu infekcií týchto kmeňov sa používajú polypeptidové antibiotiká vankomycín, teikoplanín a oxazolidinón linezolid. V našej nemocnici preferujeme vankomycín, ktorý sa môže podávať vďaka monitorovaniu hladín pacientom v individuálne upravenej dávke. Vankomycín je viazané antibiotikum a používa sa v jasnej indikácii podloženej mikrobiologickým vyšetrením. V súčasnosti v našej nemocnici sú MRSA kmene 100 % citlivé na vankomycín. Vo svete sa však už v roku 1997 vyskytli prvé kmene *Staphylococcus aureus*, najskejšie s hraničnou citlivosťou a označovali sa ako GISA kmene (glykopeptide-intermediate-resistant *S. aureus*). GISA vznikajú z MRSA, ktoré vytvárajú abnormálne silnú vrstvu peptidoglykanov, pravdepodobne reakciou na prítomnosť glykopeptidov v prostredí (7). Prebiehajú klinické štúdie s cefalosporínom 5. generácie ceftarolínom, ktorý je účinný na gramozitívne koky vrátane MRSA kmeňov. Ceftarolín má schopnosť naviazať sa na PBP-2 (8).

Prakt. lekár., 2013; 3(2): 49–50

- b) rezistencia kmeňov produkujúcich širokospektrálnu betalaktamázu (ESBL) na cefalosporíny 3. generácie a ostatné betalaktamové antibiotiká

Objav cefalosporínov 3. generácie na určitý čas poskytol antibiotiká účinné aj na tie mikroorganizmy, ktoré rozkladali pomocou betalaktamázy ostatné betalaktamové antibiotiká. V 80. rokoch 20. storočia sa na univerzite vo Frankfurte zjavili kmene, ktoré boli rezistentné aj na cefotaxím (5). V posledných rokoch stúpa incidencia a prevalencia kmeňov, ktoré produkujú širokospektrálnu betalaktamázu (ESBL – Extended-Spectrum Beta-Lactamase). Tento enzým je príčinou rezistencie na oxyiminocefalosporíny a aztreonam. ESBL najčastejšie produkuje gramnegatívna baktéria *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*. *Klebsiella pneumoniae* spôsobuje bronchopneumónie a infekcie močových ciest (9). *Escherichia coli* z čľade *Enterobacteriaceae*, je patogén, ktorý je takmer v 80 % príčinou infekcií močového traktu. V roku 1980 sa po prvýkrát objavila rezistencia na kmeň *Enterobacteriaceae* proti cefalosporínom 3. generácie. Šírenie kmeňov *Escherichia coli*, ktoré vykazujú prenosnú multirezistenciu, má pandemický charakter (10).

ESBL sa rozšírili pomocou prenosných genetických elementov (plazmidov). Takýto prenos sa môže uskutočniť aj medzi odlišnými bakteriálnymi druhmi.

Tieto kmene sú rezistentné okrem betalaktamových antibiotík aj na chinolóny, gentamicín a sulfónamidy (11). Na liečbu týchto infekcií sa používajú karbapenémy, prípadne z aminoglykozidových antibiotík amikacín. V našej nemocnici sa rezistentné kmene *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* vyskytujú hlavne u kriticky chorých pacientov na oddeleniach s intenzívnou starostlivosťou. Karbapenémy a amikacín patria medzi viazané antibiotiká, ich použitie musí schváliť člen komisie na základe mikrobiologického nálezu a klinického stavu pacienta.

- c) rezistencia kmeňov na karbapenémové antibiotiká

Karbapenémové antibiotiká priniesli v klinickej praxi pokrok v liečbe infekcií, ktoré vyvolávali multirezistentné kmene na betalaktamové antibiotiká (12). Vďaka širokému spektru účinku na gramnegatívne, ale aj grampozitívne baktérie sa využívajú na liečbu závažných nozokomiálnych infekcií, bronchopneumónií, sepsy, komplikovaných intraabdominálnych a močových infekcií. Meropeném sa používa aj na liečbu meningitídy (13).

Po niekoľkých rokoch používania imipenému a meropenému začala vznikať a narastať rezistencia na karbapenémové antibiotiká. Vyskytuje sa hlavne pri *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter spp.* (5). Najrozšírenejšie a klinicky najvýznamnejšie sú rezistencie, ktoré spôsobujú metalo-betalaktamázy. Betalaktamáza je hydrolytický enzým, ktorý vo svojom aktívnom mieste obsahuje kation zinku. Väčšina génov kódujúcej produkciu metalo-betalaktamáz je v integrónoch, v ktorých sa môžu nachádzať aj ďalšie gény rezistencie a robia tieto kmene multirezistentnými (14).

Vznikajúce početné gény pre rezistenciu na karbapenémové antibiotiká komplikujú antibiotickú terapiu v nemocniciach. Karbapenémy musia bezpodmienečne patriť medzi viazané antibiotiká a ich použitie je kontrolované členmi komisie pre antiinfekčnú liečbu a je obmedzené len pre kritických pacientov.

Záver

Problém rezistentných baktérií je **čoraz vážnejší, rezistencia na používané antibiotiká narastá rýchlejšie**, ako sú do klinickej praxe zavádzané nové antibiotiká. Vývoj nových molekúl antiinfekčných liečiv v posledných rokoch stagnuje. Infekcie, ktoré spôsobujú multirezistentné kmene, požadujú dlhšiu hospitalizáciu a zvýšenie nákladov na liečbu. Všetky tieto fakty vyžadujú prísnejšiu antibiotickú politiku v nemocniciach,

cielenú a racionálnu liečbu antiinfekčnými liekmi. Znalosť farmakokinetiky, farmakodynamiky a vhodných liekových foriem už existujúcich antibiotík je významným podielom v ich racionálnom použití a v obmedzení šírenia rezistencie. V tejto oblasti významnú úlohu zohrávajú a môžu zohrať práve klinickí farmaceuti.

Literatúra

- Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47: 137–46.
- Bednář M, Fraňková V, Schindler J, et al. Lékařská mikrobiologie. Praha: Nakladatelství Marvil 1996: 558.
- Nikš M, Krkoška D, Hanzen J, Ostertág R. Rezistencia na antibiotiká – prehľad aktuálnej situácie v SR. *Interná med* 2006; 6: 466–476.
- Lišková A. Aktuálna rezistencia u patogénov horných dýchacích ciest. *Via Practica* 2005; 12: 520–522.
- Blahová J, Babálová M, Králiková K a kol. Niektoré rezistencie mikrobov na antibiotiká. *Lek Obz* 2011; 60: 31–35.
- Klein EY, Sun L, Smith DL, et al. The Changing Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: A National Observational Study. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 666–674.
- Lišková A. *Staphylococcus aureus* – aktuálnejšie informácie o rezistencii. *Nozokomiálne nákazy* 2003; 2: 1–3.
- Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009; 69: 809–831.
- Rampure R, Gangane R, Oli AK, et al. Prevalence of MDR-ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples. *J Microbiol Biotech Res* 2013; 3: 32–39.
- Turner PJ. Extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S273–S275.
- Machado ETM, Coque R, Canton F, et al.: Dissemination in Portugal of CTX-M-15-, OXA-1-, and TEM-1-producing *Enterobacteriaceae* strains containing the *aac(6)-Ib-cr* gene, which encodes an aminoglycoside- and fluoroquinolone-modifying enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3220–3221.
- Jacoby GA, Munoz-Price LS. Mechanismus of disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 380–390.
- Kuželová M, Kováčsová B, Švec P. Farmakológia antiinfekčných liečiv. Martin: Vydavateľstvo Osveta 2009: 184.
- Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 306–325.

PharmDr. Mária Göbbová
Interná klinika, FN Nitra
Špitálska 6, 950 01 Nitra
goboova@fnnitra.sk

