

AKTUÁLNA REZISTENCIA U PATOGÉNOV HORNÝCH DÝCHACÍCH ORGÁNOV

Anna Líšková

Ústav klinickej mikrobiológie FN, Nitra

Zhodnotiť stav a trendy rezistencie k sledovaným antimikrobiálnym látkam u najznámejších pôvodcov bakteriálnych respiračných infekcií *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* u komunitných pacientov. Autori zaznamenali mierne sa zvyšujúci trend rezistencie na methicilín u kmeňov *Staphylococcus aureus*, výrazné lokálne rozdiely. U kmeňov *Streptococcus pneumoniae* sa rezistencia na penicilín stabilizovala. Predložené výsledky dokumentujú význam surveillancie rezistencie ako podklad pre sledovanie trendov rezistencie.

Kľúčové slová: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* methicilín rezistentný, význam surveillancie rezistencie.

Kľúčové slová MeSH: infekcie dýchacieho systému – etiológia; rezistencia lieková mikrobiálna; *Streptococcus pyogenes*; *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; rezistencia metilínová.

CURRENT RESISTENCY OF PATHOGENS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

Evaluation of the status and trends in resistance to investigational antibiotics in the most important causative agents of bacterial respiratory tract infections – *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in community acquired patients. The authors recorded a moderately increasing trend in the resistance of the strains of *Staphylococcus aureus* to methicillin and considerable local differences. Stabilized situation were recorded in the resistance rate of *Streptococcus pneumoniae*. The results presented in this paper document the value of resistance surveillance as a basis for monitoring of trends in bacterial resistance.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Influence of surveillance of resistance.

Keywords MeSH: respiratory tract infections – etiology; drug resistance, microbial; *Streptococcus pyogenes*; *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; methicillin resistance.

Via pract., 2005, roč. 2 (12): 520–522

Úvod

Jedným z problémov v medicínskej praxi je narastanie rezistencie voči antibiotikám. Chyby pri liečbe antibiotikami predstavujú hlavnú príčinu tejto situácie. Antibiotiká predstavujú stále veľký podiel nákladov na liečbu v primárnej ambulantnej starostlivosti, rovnako aj pri nemocničnej hospitalizácii. V laickej verejnosti pretrváva dojem, že ak nedostane chorý antibiotiká, zvlášť pri akútnom ochorení so všetkými príznakmi prechladnutia, nie je správne liečený.

Antibiotická politika predstavuje súhrn odporúčaní pre účinné a bezpečné používanie antibiotík. Cieľom antibiotickej politiky je zabezpečiť požadovanú účinnosť a bezpečnosť antimikrobiálnej liečby, obmedziť vznik a šírenie rezistentných mikroorganizmov. Racionálna antibiotická liečba je definovaná ako liečba obmedzujúca sa iba na diagnózu infekcie s cieľným použitím antibiotika na pôvodcu ochorenia, pričom jeho dávky, interval podávania a dĺžka liečby by mali byť optimálne. Termín „správna antibiotická prax“ znamená využívanie antibiotík, ktoré dosahujú maximálny liečebný účinok pri minimálnej toxicite a vývoji rezistencie. Antibiotikami liečime bakteriálne ochorenia hlavne v tých prípadoch, pri ktorých bez antibiotickej liečby možno očakávať vážne následky.

Bakteriálny etiologický agens sa nie vždy podarí vykultivovať. Najčastejšími vyvolávateľmi v komunite vzniknutých infekcií horných dýchacích orgánov sú *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a *Staphylococcus aureus*.

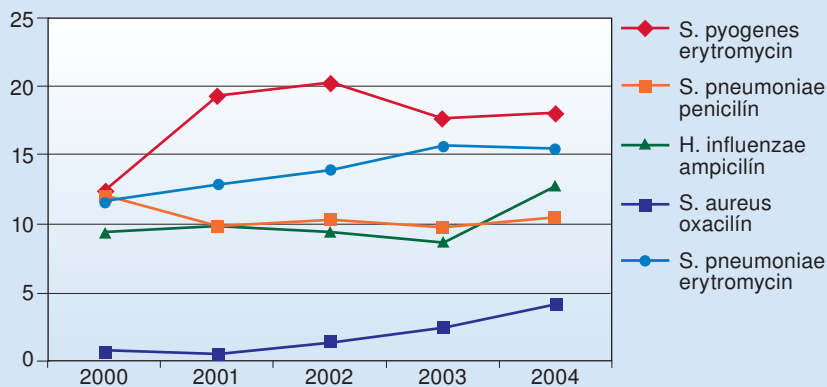
Streptokoková etiológia je najčastejšia v predškolskom a školskom veku (15 – 20 % všetkých angín), infekčná mononukleóza je ochorenie starších školákov a adolescentov. Heterofilné protilátky vytvorí až 85 % chorých. Na rýchlu diagnostiku infekčnej mononukleózy je vhodný test Monospot na dôkaz heterofilných protilátok. Subglotická laryngitída je vírusového pôvodu a nevyžaduje antibiotickú terapiu. Zápal stredoušia a vedľajších nosných dutín majú rovnakú etiológiu. Problémom zostáva objektívne stanovenie diagnózy. Preukazný mikrobiologický nález je zo sekrétu zo stredoušnej dutiny, nie z výteru zo zvukovodu (1). Kultivačný nález výteru z nosa väčšinou nekorešponduje s kauzálnym agensom pri sínusitíde. Tu je vhodnejší výplach dutín. Väčšina katarov vírusovej etiológie horných dýchacích orgánov postihuje paranazálne sínusy a prejavuje sa zápalovým opuchnutím sliznice. Tieto zmeny však nie sú indikáciou k antibiotickej liečbe. Bakteriálne komplikácie nádchy v zmysle sí-

nusitídy sú uvádzané v 0,5 – 2 %. Sínusitída ako klinická jednotka je charakterizovaná výraznou nádchou s hnisavou sekréciou trvajúcou viac ako týždeň, nazálnou obštrukciou, tlakom a bolesťami tváre a bolesťami hlavy, kašľom a teplotou nad 38 °C. Pri výbere vhodného antibiotika zohľadňujeme vek, stav imunitného systému, sprievodnú komorbidity, sociálny status. Cenným vodídlom je lokálny stav rezistencie voči antibiotikám v komunite a lokálna epidemiologická situácia.

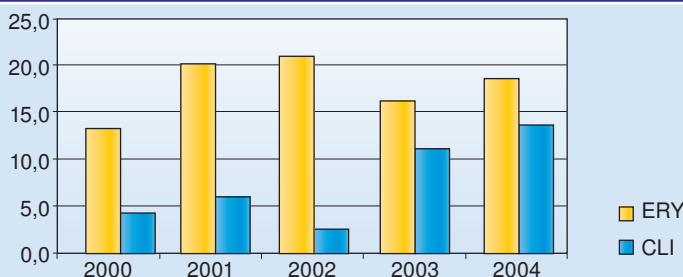
Stav rezistencie patogénov horných dýchacích orgánov – najzávažnejšie problémy rezistencie

Každé mikrobiologické laboratórium si vypracováva prehľady rezistencie pre spádovú oblasť, pre ktorú vykonáva mikrobiologickú diagnostiku. Cieľom surveillancie rezistencie respiračných patogénov v komunite je poskytovanie relevantných podkladov o aktuálnom stave a trendoch rezistencie, ktoré sú nevyhnutné pre zaistenie kvality liečby antibiotikami, zavedenie opatrení k zníženiu rezistencie a kontrolu ich účinnosti. Prehľady rezistencie sa líšia v jednotlivých regiónoch. Uvádzame niektoré prehľady získané zo spracovania v regionálnych mikrobiologických laboratóriách.

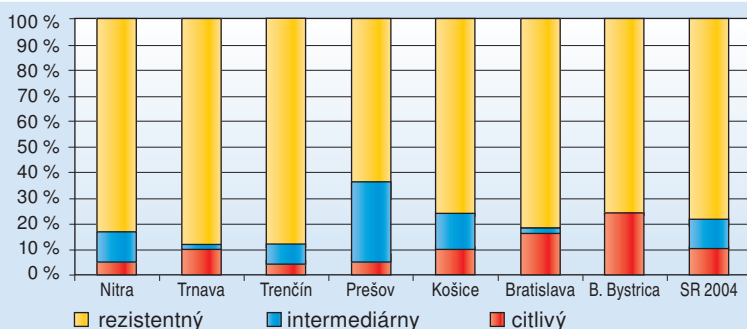
Obrázok 1. Vývoj rezistencie najčastejších patogénov infekcií dýchacích orgánov za obdobie rokov 2000 až 2004. (U *Streptococcus pyogenes* uvedený erytromycin reprezentuje všetky makrolidové antibiotiká.)



Obrázok 2. Vývoj rezistencie fenotypu MLS_B. Sledovanie vývoja rezistencie erytromycínu a klindamycínu v rokoch 2000–2004.



Obrázok 3. Porovnanie rezistencie u kmeňov *Streptococcus pneumoniae* v jednotlivých regiónoch SR v roku 2004. MIC penicilínu vyjadrené pomocou E-testov, kmene vyhodnotené ako citlivé, intermediárne citlivé a rezistentné.



Ide o rezistenciu *Staphylococcus aureus* na oxacilín. Liek voľby pri stafylokokových infekciách je oxacilín, alternatívnym liekom voľby je klindamycín. Problémami antibiotickej rezistencie začínajú v poslednej dobe byť kmene MRSA (*methicilin resistant Staphylococcus aureus*). Stafylokoky majú často združenú rezistenciu aj k iným antibiotikám a dezinfekčným prostriedkom. Pri prekladoch pacientov dochádza k sekundárnemu šíreniu medzi nemocnicami, po prepustení pacientov k šíreniu aj do komunity. Vankomycín a linezolid (oxazolidinón) sú liekmi voľby v nemocničných zariadeniach pri výskyte invazívnych infekcií spôsobených kmeňmi MRSA (2).

Kmene *Staphylococcus aureus* patria k najčastejším izolátom v mikrobiologických laboratóriách, veľmi často ide o kmene nosičské na nosovej sliznici. Rezistencia kme-

ňov *Staphylococcus aureus* izolovaných z výterov dýchacích orgánov sa za posledné obdobie zvýšila z 1,3 % na 4 % (3). Sú však zaznamenané výrazné regionálne rozdiely v rezistencii.

Výber antibiotickej liečby

Komunita predstavuje rozsiahly systém, tvorený mnohými individuálnymi subjektmi, ktoré majú vo svojej činnosti relatívne veľkú právomoc a zodpovednosť. Iniciálna antibiotická terapia býva v ambulatnej praxi v niektorých prípadoch empirická, vzácnejšie špecifická, stanovená na základe kultivačných výsledkov. Vo výbere antibiotík hrajú hlavnú úlohu dve skupiny, betalaktámy a makrolidy. Všeobecne sú makrolidy po betalaktámových antibiotikách predpisované najčastejšie z dôvodu výskytu infekcií spôsobených

mykoplazmami, chlamýdiami a ďalšími baktériami spôsobujúcimi atypické respiračné infekcie (4, 5). Betalaktámové antibiotiká sú bezpečné a málo toxické látky. Okrem možnej alergie v najrozličnejších formách nemajú závažnejšie nežiaduce účinky. Ich dlhodobé alebo opakované podávanie je spojené s rizikom negatívneho efektu na črevnú sliznicu a vznikom hnačky. Liekom voľby na liečbu infekcií vyvolaných *Streptococcus pyogenes*, vrátane akútnej tonzilitídy, je penicilín, poprípade cefalosporíny 2. generácie (6). Makrolidy by mali byť vyhradené predovšetkým pre pacientov s alergiou na betalaktámové antibiotiká. Volíme ich ako alternatívu penicilínu. Je vhodné zdokumentovať alergiu na penicilín imunologickými testami pomocou špecifických protilátok.

Percento rezistencie *Streptococcus pyogenes* voči makrolidovým antibiotikám má vzostupnú tendenciu (18 % rezistencia za rok 2004). Sledovaný je vývoj fenotypu rezistencie na makrolid, linkosamid a streptogramín, tzv. MLS_B typ rezistencie. Testovanie klindamycínu slúži na odhalenie fenotypu rezistencie. Skupinovú rezistenciu MLS_B získavajú streptokoky zmenou ribozómov, ktoré sú cieľovou štruktúrou pre tieto antibiotiká. U streptokokov je rezistencia k antibiotikám zo skupiny MLS_B riadená génmi erm, ktoré determinujú produkciu ribozomálnej metylázy inaktivujúcej všetky 14-, 15- a 16-členné makrolidy, azalidy a streptogramín B (7, 8). Často sa uplatňujú aj gény mef, ktoré riadia eflux 14- a 15-členných makrolidov a azalidov von z bunky, nie však linkosamidov a streptogramínu (obrázok 2).

V liečbe hemofilových infekcií sa riadime výsledkami bakteriologického vyšetrenia, do úvahy prichádzajú aminopenicilíny potencované inhibítormi betalaktamázy alebo cefalosporíny stabilné voči betalaktamáзам (2. generácia). Isté percento baktérií *Haemophilus influenzae* produkuje enzým betalaktamázu, nechránené aminopenicilíny a cefalosporíny I. generácie sa v týchto prípadoch stávajú neúčinné.

Rezistencia u kmeňov *Streptococcus pneumoniae* voči penicilínu sa v posledných rokoch stabilizovala, jej priemerné percento rezistencie sa ustálilo na 10 % v Slovenskej republike (9). Zvyšuje sa percento kmeňov intermediárne citlivých, keď liečebný efekt možno dosiahnuť zvýšeným dávkovaním penicilínových antibiotík (obrázok 3).

Záver

V mikrobiologickom laboratóriu možno pomerne spoľahlivo určiť rozsah a stupeň rezistencie mikroorganizmov na antibiotiká, alebo dokázať ich príčinu. Klinická rezistencia je jav oveľa zložitejší (10). Zahŕňa vzájomné vzä-

hy medzi mikroorganizmom, antibiotikom a pacientom. Získaný výsledok sa pre časové predĺženie od odberu vzorky nie vždy použije na voľbu antibiotickej liečby pacienta v komunite. Má však zásadný význam pre overenie správnosti diagnózy, prípadnú modifikáciu antibiotickej liečby, kontrolu účinnosti nasadenej liečby a najmä pre zber údajov o prevalencii pôvodcu daného typu infekcie a jeho aktuálnom stave rezistencie v spádovej oblasti. Pri monitorovaní je veľmi dôležité prepojiť údaje o klinickej diagnóze, zistenom etiologickom agense a použití antibiotika pri liečbe.

Zníženie výskytu a šírenia baktérií rezistentných voči antibiotikám je jednou z prioritných úloh WHO. Svetová zdravotnícka organizácia vypracovala návody na riešenie problematiky antibiotickej rezistencie, ktoré zahŕňajú systém surveillance antibiotickej rezistencie a spotreby antibiotík. Predpokladom na efektívnosť týchto intervencií je dôsledné

riešenie problematiky antibiotickej rezistencie na národnej úrovni. Európska komisia vyzvala vlády členských krajín k implemen-

tácii národných programov zameraných na uvážené používanie antibiotík a na kontrolu rezistencie.

Literatúra

1. Arguedas A, Emparanza P, Schwartz RH, Soley C, Guevara S, de Caprariis PJ, Espinoza G. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azitromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 24, 2005; 153–161.
2. Bujdaková H, Filipová M, Líšková A, Drahovská H. First molecular characterisation of hospital vancomycin resistant strain of *Enterococcus faecalis* isolated in Slovakia. *J Antimicrob Chemother*, 53, 2, 2004; s. 405–406.
3. Líšková A, Dubajová V, Glosová L, Hanzen J, Hupková H, Mačeková L., Molokáčová M, Nováková E, Purgelová A. Mení sa stav citlivosti najčastejších respiračných patogénov na antiinfekčné liečivá? *Lek Obz*, 53, 2004; 10, s. 369–371.
4. Miyashita N, Saito A, Kohno S, Yamaguchi K, Watanabe A, Oda H, Kazuyama Y, Matsushima T and CAP study group: Multiplex PCR for the simultaneous detection of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in community acquired pneumonia. *Respir Med*, 98 (6), 2004; 542–550.
5. Schneeberger PM, Dorigo-Zetsma JW, van der Zee A, van Bon M, van Opstall JL. Diagnosis of atypical pathogens in patients hospitalized with community-acquired respiratory infection. *Scand J Infect Dis*, 36 (4), 2004; 269–273.
6. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsilopharyngitis in children. *Pediatrics*, 113 (6), 2004; 1816–1819.
7. Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. *Semin Pediatr Infect Dis*, 15 (1), 2004; 5–20.
8. Reinert RR. Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 53 (6), 2004; 918–927.
9. Maďar R. Pneumokokové nákazy a ich prevencia, Vydavateľstvo ARD s.r.o. Martin, 2004.
10. Ďurišová A. Zlyhanie farmakoterapie v detskom veku. *Čes.-Slov. pediat*, 2004, 11, 589–594.

Změny jednání seniorů

Vladimír Pidrman, Eduard Kolibáš

Tato publikace, určená především praktickým lékařům a použitelná i pro blízké osoby postižených s rozvíjející se demencí, může rozhodujícím způsobem přispět k ulehčení osudu postižených osob. Autoři jasně a přehledně probírají všechny aspekty včasné a co nejrannější diagnózy nastupující demence, její farmakologické a behaviorální léčby a všech četných opatření, která mohou zlepšit kvalitu života postižených a co nejvíce prodloužit jejich setrvání v obvyklém životním prostředí a vztazích, a zároveň ulehčují zátěž pečujících osob.

Galén, 2005, 1. vydanie, ISBN 80-7262-363-X, česky a slovensky, s. 189.



Páteř a mícha

Věra Peterová et al.

Monografie je adresována lékařům, kteří se věnují nemocným s postižením páteře a míchy. Autorský kolektiv neurologů, neuroradiologů a internistů vycházel při koncepci knihy ze zkušeností při pořádání osvědčených kurzů 1. lékařské fakulty UK v Praze. Rozsah knihy sice nedovoluje zahrnout všechny aspekty postižení páteře a míchy, nicméně obsahuje základní informace pro klinické lékaře, kteří indikují neuroradiologická vyšetření a specifickou léčbu, a rovněž pro radiology, kteří neuroradiologická vyšetření provádějí. Kapitoly jsou doplněny bohatou doprovodnou obrazovou dokumentací a přehlednými schémata k dané problematice. Text je záměrně stručný a přehledný a součástí knihy jsou i kazuistiky.

Galén, 2005, 1. vydanie, ISBN 80-7262-336-2, s. 188



Distribúcia v SR: KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk; Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, internetovy predaj: www.littera.sk