

## Multirezistentné baktérie – výber terapie

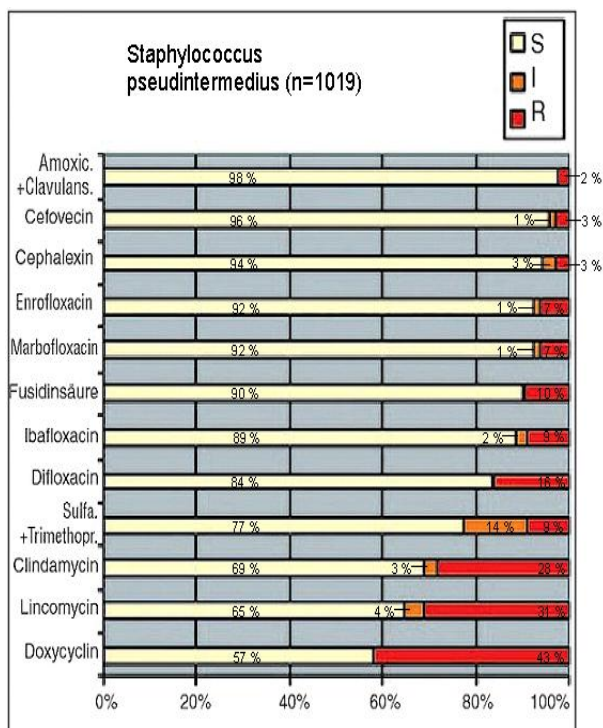
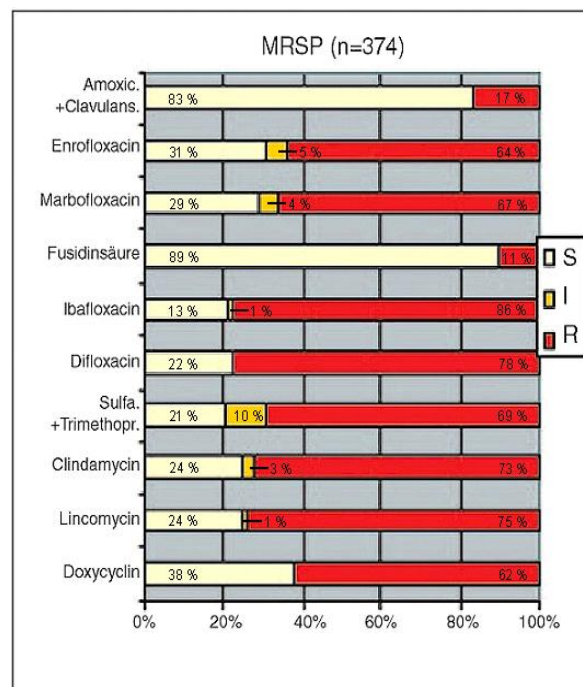
Nielen u hospodárskych zvierat, ale aj v konskej praxi či u malých zvierat sa čoraz častejšie stretávame s kultiváciou multirezistentných pôvodcov. Spôsobujú nám pribúdajúce problémy pri nasadzovaní antibiotickej terapie.

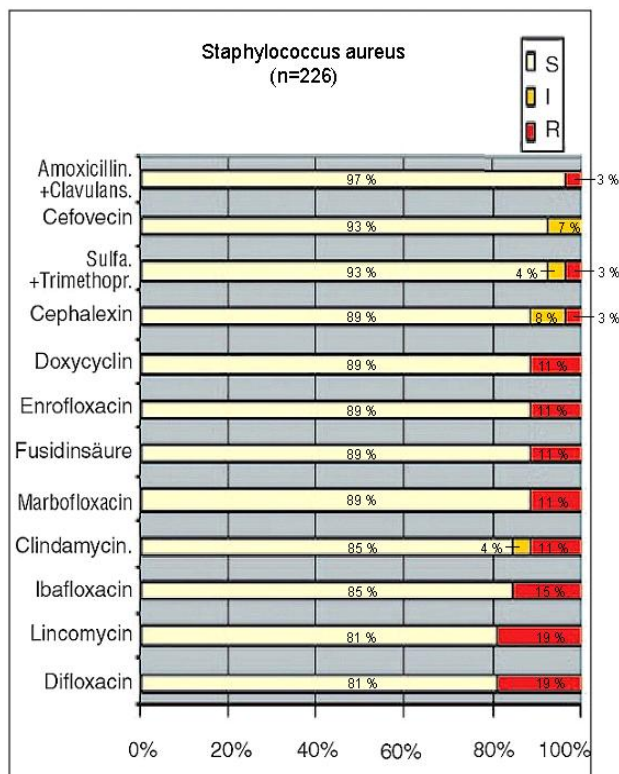
### Meticilín rezistentné stafylokoky MRSA/MRSP:

Tvorba  $\beta$ -laktamázy je u stafylokokov známa už dlhší čas. Doteraz sa dala úspešne zvládnuť nasadením inhibítorov  $\beta$ -laktamázy, ako napr. kys. klavulanovej. Takisto cefalosporíny prvej (napr. cefalexín) či tretej (cefovecín) generácie sa mohli úspešne, čisto empiricky nasadiť proti stafylokokom s tvorbou  $\beta$ -laktamázy. S meticilínovou rezistenciou sa táto situácia zásadne zmenila.

Tvorí sa pozmenený proteín viažuci penicilín (PBP-2a), kódovaný prostredníctvom génu mecA. Popri rezistencii na  $\beta$ -laktamové antibiotiká, ako penicilín, amoxicilín a cefalosporíny, vykazujú títo pôvodcovia aj multirezistenciu k ostatným typom antibiotík. (Viď obrázok.) Už bola preukázaná rezistencia na linkozamidy (klindamycín, linkomycín), makrolidy (erytromycín, klaritromycín), tetracyklíny, kombináciu sulfonamidov a trimetoprimu a dokonca aj na fluorochinolóny.

Množstvo meticilín rezistentných stafylokokov sa zvýšilo nielen v praxi hospodárskych zvierat (hlavne u ošípaných), ale aj u malých zvierat. Dokladajú to rôzne publikácie. Pritom sa meticilín rezistentný *Staphylococcus aureus* (MRSA) nachádza často na nosovej sliznici u prasiat aj u človeka často bez toho, aby vyvolával klinické príznaky.

Obr. 1 Rezistencia u *Staphylococcus pseudintermedius*Obr. 2 Rezistencia u Meticilín rezistentného *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP)

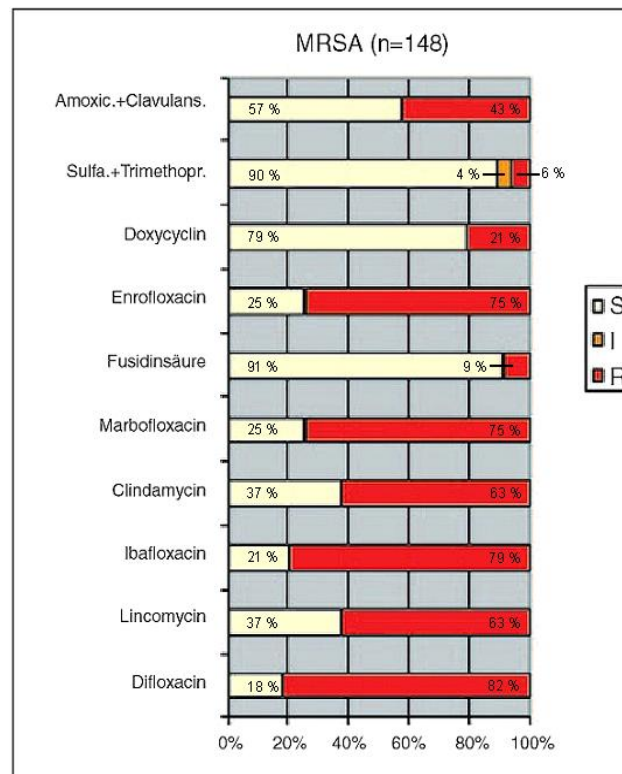


Obr. 3 Rezistencia u Staphylococcus aureus

Naopak, u malých zvierat sa väčšinou MRSA dokazuje v spojení s klinickými prejavmi ochorenia. Zatiaľ čo u psov sa tieto baktérie izolovali väčšinou z infikovaných rán, u mačiek sa vykultivovali väčšinou zo vzoriek moču. U psa ale izolujeme podstatne častejšie meticilín rezistentného stafylokoka- *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) než MRSA. Už sa ale našli aj koaguláza negatívne stafylokoky s *mecA* génom.

### Výber antibiotika pri MRSA/MRSP

Aby sme sa vyhli ďalšiemu nárastu multirezistencií, je pri každej bakteriálnej infekcii indikované kultivačné vyšetrenie so zhotovením antibiogramu. Keďže sa pri izolácii kmeňov MRSP/MRSA nedá predpovedať citlivosť aj voči ne-β – laktamovým antibiotikám, je zhotovenie antibiogramu nevyhnutné. Avšak nemôžeme vždy s nasadením antibiotík čakať. Preto spomeňme niektoré antibiotiká, ktoré sa aj napriek meticilínovej rezistencii javia ako účinné:



Obr. 4 Rezistencia u Meticilín rezistentného Staphylococcus aureus (MRSA)

### Rifampicín:

Už dlho používané antibiotikum, najmä v konskej praxi proti infekciám *Rhodococcus equi*. Väčšina kmeňov MRSA/MRSP voči nemu stále vykazuje citlivosť.

Jeho baktericidný účinok spočíva v inhibícii bakteriálnej RNA polymerázy. Vďaka jeho lipofilii, dobrej absorpcii a distribúcii v tkanivách, ako aj schopnosti penetrovať bunkovú stenu, sa dá použiť aj proti intracelulárnym pôvodcom, ako sú napr. mykobaktérie alebo práve *Rhodococcus equi*.

Dávkovanie pri infekcii *Staph. pseudintermedius*: 5 mg/kg 1 x denne, možné je aj vyššie dávkovanie do 10 mg/kg, vtedy je ale potrebné dávku rozdeliť na 2 x denne. Doba podávania rifampicínu (podobne ako u iných antibiotík) je pri pyodermiách závislá od hĺbky procesu.

Nakoľko samostatné nasadenie rifampicínu vedie prostredníctvom mutácie rýchlo k vzniku

rezistencie, vždy sa kombinuje s druhým baktericídnym antibiotikom.

Ako vedľajší účinok sa u psov zvyšujú pečeňové parametre. Môže dôjsť k oranžovému sfarbeniu sklér a moču, na čo je potrebné majiteľa dopredu upozorniť.

Vzhľadom na nepríjemnú chuť zvieratá tento liek prijímajú len neradi.

### **Doxycyklín / tetracyklín**

Príležitostne sú kmene MRSA/MRSP citlivé na látky z tejto skupiny. Doxycyklín je možné podávať perorálne, v dávke 5mg/kg 2 x denne. Vedľajšie účinky (napr. gastrointestinálne) alebo vplyv na pečeň sú pritom veľmi zriedkavé. Aj sfarbenie zubov, ktoré sa spája s použitím tetracyklínu, pri doxycyklíne problémy nespôsobuje. Ani jeho vstrebávanie nie je ovplyvnené krmivami s obsahom vápnika.

Nakoľko je účinnou látkou prípravkov doxycyklínhydrochlorid, môže dôjsť k ťažkému poleptaniu pažeráka, pokiaľ v ňom tabletky uviaznu. Aby sme sa tomu vyhli, po podaní tabletky by malo nasledovať podanie väčšieho množstva vody alebo okamžité kŕmenie.

### **Chloramfenikol**

Existencia kmeňov MRSA/MRSP citlivých na túto účinnú látku viedla k jej zvýšenému použitiu v ostatnom čase. Na rozdiel od florfenikolu, je chloramfenikolpalmitát dobre aplikovateľný aj perorálne.

Florfenikol, povolený u hospodárskych zvierat, môže byť podávaný spravidla len injekčne. Krátky polčas rozpadu u psa a mačky vyžaduje ale troj- až štvornásobne častejšie podanie.

Dávkovanie: Chloromycetinpalmitat 50mg/kg p.o. 3 x denne. Tak dosiahneme dostatočne vysokú a stálu hladinu v sére, aby pôsobila na stafylokoky baktericídne.

Odporúčané dávkovanie florfenikolu je u psa a mačky 25-50 mg/kg 2- 3 x denne intramuskulárne. V literatúre sa popisuje aj perorálne podanie s rovnakým dávkovaním.

V porovnaní s ľuďmi, domáce zvieratá znášajú chloramfenikol dobre, hlavne ireverzibilné poškodenie kostnej drene, pozorované u človeka, nie je u našich domácich zvierat známe. Z tohto dôvodu, kvôli ochrane vlastného zdravia, je potrebné inštruovať majiteľa k opatrnému zaobchádzaniu s liečivom.

U zvieratá však treba mať na pamäti, že chloramfenikol ako inhibítor cytochrómu a iných enzýmov metabolizmu, môže inhibovať účinok iných látok, ako napr. opiátov, barbiturátov, propofolu a i.

### **Aminoglykozidy (gentamicín, kanamycín, neomycín, amikacín)**

Aminoglykozidy, predovšetkým gentamicín, sa vyznačujú dobrým účinkom aj proti kmeňom MRSA/MRSP. Popri nefrotoxícite a ototoxícite je nevýhodou gentamicínu jeho podávanie. Je aplikovateľný len lokálne, napr. v očných a ušných preparátoch, alebo injekčne. Baktericídny účinok sa dosiahne v dávke 10 mg/kg 1x denne i.v., i.m. alebo s.c. Pritom ale môže dôjsť k lokálnym prejavom podráždenia (pri subkutánnej injekcii).

Napriek tomu, že práve pri intravenóznom podaní dosiahneme veľmi vysoké hladiny v sére, je účinnosť výrazne redukovaná hnisom a lýzou buniek.

Nežiaduce účinky:

Najzávažnejší toxický efekt môžu vyvolávať na obličkách, pričom sú najviac postihnutí exsotickí pacienti, zvieratá s práve vzniknutým poškodením obličiek alebo zvieratá v septikemickej fáze. Nefrotoxícita pritom koreluje s dĺžkou podávania. Kvôli zníženiu rizika by malo byť podávanie liečiva zaprotokolované, pričom je nevyhnutné časté stanovovanie obličkových parametrov.

### **Enterokoky**

Už dlho obávaní pôvodcovia nozokomiálnych infekcií v humánnej medicíne, spôsobujú tieto gram pozitívne koky čoraz viac problémov aj vo veterinárnej medicíne.

Najčastejšie izolované kmene *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium* sa pritom ale správajú veľmi odlišne. Zatiaľ čo je *E. faecalis* častejšie izolovaným druhom, *E. faecium* spôsobuje výrazne častejšie problémy svojou rezistenciou.

Doteraz sa izolované enterokoky javili citlivé na Penicilín G a ampicilín alebo amoxicilín. Aj vo veterinárnej medicíne však pozorujeme nárast rezistencie enterokokov voči cefalosporínom a fluorochinolónom. Tieto kmene potom často vykazujú aj rezistenciu na sulfonamidy kombinované s trimetoprimom alebo makrolidy. Aj keď zostávajú ešte citlivé na fluorochinolóny, nie je táto skupina látok dobrou alternatívou. Ukázala nám to humánna medicína. Nasadením inhibítorov gyrázy a cefalosporínov (ktoré nie sú prirodzene veľmi účinné proti enterokokom) sa výrazne zvýšila miera infekcií zapríčinená nozokomiálnymi enterokokmi. Vo veterinárnej medicíne tento trend ešte nepozorujeme, máme len hlásenia o zvyšujúcej sa tendencii infekcií vývodných ciest močových, spôsobených enterokokmi.

Pokiaľ sa izolujú enterokoky citlivé na penicilín G, mal by sa nasadiť ampicilín alebo amoxicilín (kvôli dobrej aplikovateľnosti), avšak v najvyššej možnej dávke.

Pri ťažkých infekciách by sa mala uplatniť kombinácia  $\beta$ -laktamového antibiotika a aminoglykozidov. Pri infekciách rán, močových ciest alebo peritonitíde, pri ktorých sa okrem enterokokov izolovali aj iní pôvodcovia, ako napr. gramnegatívne baktérie a/alebo anaeróby, mali by byť na základe antibiogramu liečení v prvom rade oni. Zo skúseností vyplýva, že v týchto prípadoch môže cieľená terapia vykazovať taký účinok, že enterokoky už nepredstavujú problém.

### **Gramnegatívne multirezistentné baktérie – *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL**

Pri dôkaze gramnegatívnych baktérií, môžeme často vychádzať z toho, že sú citlivé voči fluorochinolónom a aminoglykozidom. Takisto však musíme zväžiť, že cefalosporíny prvej

generácie ako aj amoxicilín a ampicilín už väčšinou nie sú účinné.

Podobné je to u ESBL (rozšírené spektrum beta laktamáz) mikróbov. Môže sa jednať o celkom normálnu črevnú flóru ako *E. coli* a iné Enterobacteriaceae, ako *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, ale aj salmonely môžu vykazovať túto rezistenciu.

### **$\beta$ - Laktamové antibiotiká**

Proti *Pseudomonas aeruginosa* účinkujú z tejto skupiny len ureidopenicilíny, (ku ktorým patrí mezlocilín, azlocilín, ako aj piperacilín) a karboxypenicilíny karbencilín a tikarcilín. Tieto antibiotiká sú povolené len v humánnej medicíne a aj tam vlastnia status rezervy. Vo veteríne by sa mali používať len vo výnimočných prípadoch pri výraznej indikácii.

Tieto substancie sa podávajú len injekčne. Častá aplikácia, min. 4 x denne, ako aj nízka trvanlivosť po rozrobení roztoku popri vysokej cene sú ďalšie nevýhody.

### **Cefalosporíny**

Len cefalosporíny III. a IV. generácie vykazujú dobrý účinok proti gramnegatívnym baktériám. Žiaľ, vo veterinárnej medicíne sú tieto látky dostupné len ako injekčné preparáty, ev. len ako prípravky na lokálne použitie. Cefovecin, antibiotikum s dlhodobým účinkom, uplatňované pri infekciách kože a močových ciest u psov a mačiek, vykazuje pomerne dobrý účinok proti gramnegatívnym druhom, nie však proti *Pseudomonas aeruginosa*.

Špeciálne pre veterinárnu medicínu bol vyvinutý cefalosporín IV. generácie cefquinom, určený je pre dobytok, ošípané a kone. Spektrum účinku zahŕňa grampozitívne baktérie, ale aj gramnegatívne druhy. Žiaľ, *Pseudomonas aeruginosa* je voči tomuto antibiotiku často rezistentná. U psov a mačiek sa dá použiť v dávke 1-2 (3-4) mg/kg s.c. 1 x denne.

### **Fluorochinolóny**

Táto skupina inhibítorov gyrázy vykazuje často dobrý účinok proti *Pseudomonas aeruginosa* aj ESBL pôvodcom. Z fluorochinolónov účinkujú podľa literatúry a aj podľa in vitro výsledkov vyšetrení LABOKLIN-u enrofloxacín a marbofloxacín, ako aj nový pradofloxacín. Nižšiu účinnosť má difloxacín a ibafloxacín.

### **Aminoglykozidy**

Táto skupina účinných látok je spravidla ešte dobre účinná proti *Pseudomonas aeruginosa* aj ESBL pôvodcom.

Amikacín a tobramycín, obidva humánne preparáty, sú najúčinnnejšie. U zvierat by mali byť použité len pri najzávažnejšej indikácii, amikacín v dávke 5-10 mg/kg i.v., i.m. alebo s.c. 1 x denne, tobramycín 5-10 mg/kg 3 x denne. Vzhľadom na nefrotoxicitu je potrebné monitorovať funkciu obličiek.