

Učestalost rezistencije na antibiotike među najčešće izolovanim bakterijama iz hemokultura u periodu 1997–2002. godina

Veljko Mirović, Branka Tomanović, Sonja Konstantinović

Vojnomedicinska akademija, Institut za mikrobiologiju, Beograd

Cilj ovoga rada je bio da se utvrdi učestalost rezistencije na antibiotike kod najčešće izolovanih bakterija iz hemokultura hospitalizovanih bolesnika u periodu 1997–2002. godina. Rezistencija na antibiotike utvrđena je disk-difuzionim testom prema preporukama američkog Nacionalnog komiteta za kliničke laboratorijske standarde. Većina izolata stafilocoka bila je rezistentna na meticilin i postotak meticilin-rezistentnog Staphylococcus aureus bio je stabilan tokom posmatranog perioda (76,8–81,6%). Nije nađena rezistencija stafilocoka na vankomicin, ali je nađena velika učestalost rezistencije visokog nivoa na aminoglikozide (streptomycin i gentamicin) kod enterokoka (47,2–72,2%). Samo jedan soj enterokoka (1998. god.) bio je rezistentan na vankomicin (Enterococcus faecium, VanA fenotipa). U toku posmatranog perioda izolati enterokoka ispoljili su promenljivu učestalost rezistencije na ampicilin (15–40,1%). Nisu nađeni izolati enterobakterija rezistentni na imipenem, ali je utvrđen dramatičan porast rezistencije na ceftriakson – sa 35,9% 1997. na 95,9% 2002. god. ($p < 0,001$). Kod svih vrsta enterobakterija utvrđena je produkcija beta-laktamaza proširenog spektra. Prvi put je, u toku 2002. godine, nađena rezistencija izolata Acinetobacter spp na imipenem. Izolati Pseudomonas spp ispoljili su visoku i veoma promenljivu rezistenciju na antibiotike u posmatranom periodu.

K l j u č n e r e č i : bakteriološke tehnike; krv; lekovi, rezistencija bakterija; antibiotici.

Uvod

Hemokultura je analiza koja omogućuje otkrivanje mikroorganizama u krvi i etiološku dijagnozu sepse (1). Smrtnost bolesnika sa sepsom je visoka (20–50%), a ishod zavisi od blagovremene dijagnoze i ranog otpočinjanja terapije. Epizode sepse su većinom bolničkog porekla, kada su uzročnici obično multirezistentni, a letalitet je veći nego kada su u pitanju vanbolničke infekcije (2). Antibiotiska terapija sepse najčešće se mora započeti empirijski, pre dobijanja rezultata hemokulture. U izboru empirijske antibiotiske terapije kod sepse moraju se uzeti u obzir i aktuelni, lokalni epidemiološki podaci u pogledu rezistencije odnosno osetljivosti na antibiotike, najčešćih uzročnika. Upotreba antibiotika dovodi do pojave rezistencije komensalne flore bolesnika, kao i uzročnika koji žive u bolničkoj sredini, što dovodi do pojave bolničkih infekcija uzrokovanih multirezistentnim mikroorganizmima. Posle uvođenja efikasnih antibiotika za lečenje infekcija izazvanih uzročnicima jednog profila rezistencije, odnosno osetljivosti, dolazi do po-

jave uzročnika drugačijeg profila rezistencije (3). Najčešći uzročnici sepse u našoj bolnici, kao i u bolnicama širom sveta su: koagulaza-negativni stafilocoki (KNS), *Staphylococcus aureus*, enterokoki, enterobakterije (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp i *Serratia* spp), *Pseudomonas* spp i *Acinetobacter* spp (3, 4).

Cilj našeg rada je bio da se utvrdi učestalost rezistencije na antibiotike kod najčešće izolovanih bakterija iz hemokultura u periodu 1997–2002. godina i da se na taj način utvrdi promena profila rezistencije uzročnika sepse u našoj bolnici u posmatranom periodu, kao i aktuelna rezistencija ovih uzročnika koja je od značaja za empirijsku antibiotisku terapiju sepse.

Metode

U ispitivanje su uključene najčešće izolovane vrste bakterija iz hemokultura u periodu 1997–2002. godina iz različitih klinika Vojnomedicinske akademije. Hemokulture su obrađivane pomoću automatskog sistema za kontinuirano

praćenje porasta mikroorganizama, BacT/Alert (Organon Teknika, Durham, NC, SAD). Izolovane bakterije su identifikovane na osnovu konvencionalnih mikrobioloških kriterijuma (5) i uz pomoć API 20E, API 20 NE i API 20 STREP sistema (bio Merieux, Craponne, Francuska).

Rezistencija izolovanih bakterija na antibiotike utvrđena je disk-difuzionom metodom, korišćeni su standardi i preporuke Američkog nacionalnog komiteta za laboratorijske standarde – NCCLS (6), antibiotski diskovi firme BBL (BBL-Sensi-Disc, Mechelen, Belgija) i domaće tablete za antibiogram firme „Torlak“, Beograd. Kategorizacija ispitivanih sojeva na rezistentne i osetljive rađena je na osnovu graničnih vrednosti koje preporučuje NCCLS, sa napomenom da su sojevi sa intermedijarnim zonama inhibicije klasifikovani kao rezistentni. Za kontrolu kvaliteta testova osetljivosti korišćeni su kontrolni sojevi iz American Type Culture Collection (ATCC): *S. aureus* 25923, *Enterococcus faecalis* 29212, *E. coli* 25922 i *Pseudomonas aeruginosa* 27853.

šćeni su diskovi nitrocefina (BBL-Sensi-Disc). Produkcija beta-laktamaza proširenog spektra (ESBLs) detektovana je duplim disk-difuzionim testom sinergizma između inhibitora beta-laktamaza, klavulanske kiseline i cefotaksima, ceftriaksona i ceftazidima (8). Statistička značajnost razlika u pogledu učestalosti rezistencije pojedinih uzročnika na pojedine antibiotike u posmatranom periodu testirana je χ^2 testom.

Rezultati

Na tabelama 1 i 2 prikazana je rezistencija stafilokoka iz hemokultura na antibiotike. Utvrđena je veoma visoka učestalost rezistencije *S. aureus* i KNS na meticilin i na većinu drugih antibiotika, dok rezistencija na vankomicin nije nađena. Većina izolata *S. aureus* bila je osetljiva na fusidinsku kiselinu, dok je većina izolata KNS bila osetljiva na rifampicin. U periodu 1997–2002. god. nije bilo značajnijih promena u pogledu učestalosti rezistencije stafilokoka iz

Tabela 1

Učestalost rezistencije sojeva *Staphylococcus aureus* iz hemokultura na antibiotike u periodu 1997–2002. godina

Antibiotik	Broj testiranih; broj (%) rezistentnih sojeva		
	1997. god.	1999. god.	2002. god.
Penicilin	68; 4 (94,1)	37; 36 (97,3)	49; 49 (100,0)
Meticilin	69; 53 (76,8)	37; 30 (81,1)	49; 40 (81,6)
Vankomicin	69; 0 (0,0)	37; 0 (0,0)	48; 0 (0,0)
Eritromicin	69; 49 (71)	37; 24 (64,9)	–
Klindamicin	69; 46 (66,7)	37; 24 (64,9)	49; 36 (73,5)
Kotrimoksazol	69; 29 (42,0)*	36; 21 (58,3)	48; 30 (62,5)*
Rifampin	–	35; 27 (77,1)	49; 36 (73,5)
Fusidinska kiselina	69; 9 (13)	37; 5 (13,5)	40; 11 (27,5)

* $p < 0,05$

Tabela 2

Učestalost rezistencije sojeva koagulaza-negativnih stafilokoka iz hemokultura na antibiotike u periodu 1997–2002. godina

Antibiotik	Broj testiranih; broj (%) rezistentnih sojeva		
	1997. god.	1999. god.	2002. god.
Penicilin	123; 114 (92,7)	93; 89 (95,7)	123; 117 (95,0)
Meticilin	–	93; 83 (89,2)	122; 106 (86,9)
Vankomicin	99; 0 (0,0)	93; 0 (0,0)	122; 0 (0,0)
Eritromicin	122; 73 (59,8)	93; 74 (79,6)	–
Klindamicin	119; 72 (60,5)	93; 79 (84,9)	122; 81 (66,4)
Kotrimoksazol	121; 69 (57,0)*	92; 67 (72,8)	121; 86 (71,7)*
Rifampin	–	93; 21 (22,6)	124; 41 (33,1)
Fusidinska kiselina	121; 65 (53,7)	93; 53 (57,0)	92; 54 (58,7)

* $p < 0,05$

Rezistencija stafilokoka na meticilin utvrđena je disk-difuzionom metodom sa diskom oksacilina od 1 μ g, kao i pomoću agar-screen metoda sa inkorporiranim oksacilinom (6, 7). Za izolate enterokoka, koji su u disk-difuzionom testu sa vankomicinom kategorisani kao rezistentni ili intermedijarni, utvrđene su minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za vankomicin i teikoplanin primenom bujon-dilucione metode (6, 7). Za produkciju beta-laktamaza kori-

hemokultura na beta-laktamske antibiotike. U posmatranom periodu došlo je do značajnijeg porasta učestalosti rezistencije jedino izolata *S. aureus* ($p < 0,05$) i KNS ($p < 0,05$) na kotrimoksazol.

Kada je u pitanju učestalost rezistencije sojeva enterokoka na ampicilin, ona je značajno varirala u posmatranom periodu (tabela 3). Otkriven je samo jedan soj *E. faecium* rezistentan na vankomicin, VanA fenotipa, u toku 1998. go-

dine. U dilucionom testu MIK za vankomicin za ovaj izolat iznosila je 1 mg/ml, a za teikoplanin 128 µg/ml. Prema tome, radilo se o VanA fenotipu *E. faecium*. Kasnije nisu detektovani takvi sojevi iz hemokultura i drugih uzoraka u našoj bolnici. Utvrđena je visoka zastupljenost sojeva enterokoka sa visokim nivoom rezistencije na gentamicin i streptomycin (tabela 3).

Kod izolata enterobakterija može se uočiti dramatičan porast učestalosti rezistencije na cefalosporin treće generacije, ceftriakson (tabela 4) ($p < 0,001$). Nije zabeležena rezistencija na karbapenem, imipenem. Učestalost rezistencije na ostale antibiotike bila je visoka u celom posmatranom periodu i beleži stalan porast, pri čemu je izuzetak amikacin; zabeležen je pad učestalosti rezistencije enterobakterija na amikacin, ali razlika ne dostiže statističku značajnost. Kod *Klebsiella* spp produkcija ESBLs je, u periodu

1999–2002. godina, nađena kod preko 80% sojeva. Ovaj mehanizam rezistencije nađen je kod svih izolovanih vrsta enterobakterija, uključujući i jedan izolat *Salmonella typhimurium*.

U toku 2002. god. zabeležena je pojava rezistencije sojeva *Acinetobacter* spp na imipenem, koje ranije nije bilo. Takođe je došlo i do značajnijeg porasta učestalosti rezistencije na ciprofloksacin, sa 35,1% na 68,4% (tabela 5).

Sojevi *Pseudomonas* spp su ispoljili visoku učestalost rezistencije na sve antipseudomonasne antibiotike. Ustanovljen je porast učestalosti rezistencije sojeva *Pseudomonas* spp na imipenem (tabela 6) uz istovremeno smanjenje učestalosti rezistencije na ciprofloksacin. Međutim, kada je u pitanju *Pseudomonas* spp, radilo se o malom broju izolata da bi se donosili pouzdani zaključci.

Tabela 3

**Učestalost rezistencije sojeva enterokoka iz hemokultura
na antibiotike u periodu 1997–2002. godina**

Antibiotik	Broj testiranih sojeva; broj (%) rezistentnih sojeva		
	1997. god.	1998–1999. god.	2002. god.
Ampicilin	25; 6 (24,0)	53; 26 (40,1)	20; 3 (15,0)
Vankomicin	24; 0 (0,0)	62; 1 (1,6)	20; 0 (0,0)
Gentamicin (vn)	–	36; 26 (72,2)	20; 11 (55,0)
Streptomycin (vn)	–	36; 17 (47,2)	20; 10 (50,0)

vn= rezistencija visokog nivoa

Tabela 4

**Učestalost rezistencije sojeva enterobakterija iz hemokultura
na antibiotike u periodu 1997–2002. godina**

Antibiotik	Broj testiranih; broj (%) rezistentnih sojeva		
	1997. god.	1999. god.	2002. god.
Ampicilin	48; 46 (95,8)	44; 40 (90,9)	48; 48 (100,0)
Cefahlor	36; 32 (88,9)	44; 31 (70,4)	–
Ceftriakson	39; 14 (35,9)*	44; 24 (54,5)	49; 47 (95,9)*
Ceftazidim	30; 16 (53,3)	–	–
Piperacilin+tazobaktam	31; 16 (51,6)	22; 4 (18,2)	–
Imipenem	47; 0 (0,0)	44; 0 (0,0)	49; 0 (0,0)
Gentamicin	48; 33 (68,7)	44; 33 (75,0)	48; 41 (85,4)
Amikacin	47; 20 (42,5)	44; 22 (50,0)	49; 14 (28,6)
Ciprofloksacin	37; 13 (35,1)	43; 15 (34,9)	47; 20 (42,5)
Kotrimoksazol	47; 33 (70,2)	–	49; 41 (83,7)

* $p < 0,001$;

Tabela 5

**Učestalost rezistencije sojeva *Acinetobacter* spp iz hemokultura
na antibiotike u periodu 1997–2002. godina**

Antibiotik	Broj testiranih; broj (%) rezistentnih sojeva		
	1997. god.	1998–1999. god.	2002. god.
Penicilin+tazobaktam	21; 19 (90,5)	8; 6 (75,0)	16; 16 (100)
Ampicilin+sulbaktam	–	38; 17 (44,7)	11; 5 (45,4)
Imipenem	30; 0 (0,0)	47; 0 (0,0)	19; 10 (52,6)
Ceftazidim	–	45; 41 (91,1)	18; 17 (94,4)
Gentamicin	19; 18 (94,7)	47; 43 (91,5)	16; 16 (100)
Amikacin	30; 29 (96,7)	46; 43 (93,1)	19; 18 (94,7)
Ciprofloksacin	37; 13 (35,1)	47; 19 (40,4)	19; 13 (68,4)
Kotrimoksazol	30; 29 (96,7)	–	–

Tabela 6

**Učestalost rezistencije sojeva *Pseudomonas* spp iz hemokultura
na antibiotike u periodu 1997–2002. godina**

Antibiotik	Broj testiranih; broj (%) rezistentnih sojeva		
	1997. god.	1998–1999. god.	2002. god.
Piperacilin+tazobaktam	11; 4 (36,4)	8; 0 (0,0)	10; 3 (30)
Imipenem	11; 2 (18,2)	28; 15 (53,6)	21; 10 (47,6)
Ceftazidim	11; 7 (63,6)	29; 7 (24,1)	21; 15 (71,4)
Gentamicin	11; 7 (63,6)	29; 21 (72,4)	21; 15 (71,4)
Amikacin	10; 6 (60)	29; 18 (62,1)	20; 11 (55,0)
Ciprofloksacin	9; 5 (55,5)	29; 15 (51,7)	21; 8 (38,1)
Piperacilin	10; 4 (40)	24; 17 (70,8)	8; 4 (50)

Diskusija

Učestalost rezistencije stafilocoka na penicilin u našoj bolnici (tabele 1 i 2) je visoka, kao i u bolnicama širom sveta (preko 95% sojeva) (3, 4). U slučaju da su uzročnici osetljivi u *in vitro* testovima, penicilin je još uvek najbolji izbor za lečenje stafilokoknih infekcija (9, 10). Pri tome treba obratiti pažnju na to da se disk-difuzionim testom često ne mogu otkriti mehanizmi rezistencije posredovani enzimima koji modifikuju antibiotike; preporučuje se direktno dokazivanje produkcije beta-laktamaze pomoću nitrocefinskog testa koji se posmatra u toku jednog sata. Rezistencija stafilocoka na penicilin posredovana je beta-laktamazama, a terapija prvog izbora u slučaju sepse izazvane ovim uzročnicima su parenteralno primenjeni penicilinaza-rezistentni penicilini, dok se kao lekovi drugog izbora preporučuju antistafilokokni cefalosporini prve generacije za parenteralnu primenu. Na tržištu u našoj zemlji danas nema penicilinaza-rezistentnih penicilina, a tek odnedavno se pojavio cefazolin (parenteralni antistafilokokni cefalosporin prve generacije). Ovaj nedostatak pojedinih antibiotika kod nas je dobrim delom i razlog za prekomernu upotrebu ceftriaksona, koji se često neopravdano koristi i za lečenje stafilokoknih infekcija, pa i stafilokokne sepse.

Usled ekstenzivne primene penicilinaza-rezistentnih penicilina došlo je do epidemije infekcija uzrokovanih meticilin-rezistentnim *S. aureus* (MRSA). Mehanizam rezistencije stafilocoka na meticilin je identičan kod sojeva *S. aureus* i KNS i on uključuje produkciju penicilin-vezujućeg proteina smanjenog afiniteta za sve beta-laktamske antibiotike, to jest PBP 2a koji se nekada označava i kao PBP 2' (7, 10). Lek izbora kod infekcija uzrokovanih meticilin-rezistentnim stafilokokama je vankomicin. Međutim, u novije vreme u svetu se sve češće otkrivaju sojevi MRSA sa smanjenom osetljivošću i na vankomicin i teikoplanin (11, 12). Ovi sojevi se nazivaju vankomicin intermedijerni sojevi (VISA sojevi) ili glikopeptid intermedijerni sojevi (GISA sojevi). Laboratorijsko otkrivanje takvih sojeva je otežano jer ih disk-difuzionom metodom nije moguće otkriti.

Multipla rezistencija KNS na antibiotike je uobičajena kod hospitalizovanih bolesnika. S obzirom na to da su svi naši izolati bili osetljivi na vankomicin, a ispoljili su visoku

učestalost rezistencije na ostale antibiotike, ovaj antibiotik je lek izbora kada se sumnja na sepsu uzrokovanu KNS (najčešće sepsa povezana sa primenom intravaskularnih katetera). Fusidinska kiselina i rifampicin se ne preporučuju u terapiji kao pojedinačni antibiotici, jer može brzo doći do razvoja rezistencije u toku same terapije.

U poređenju sa drugim evropskim zemljama (Malta 54,2%, Engleska 45,4%, Izrael 41,7%, Italija 41%, Grčka 39,3%, Hrvatska 31,5%, Švedska 0,9%, Danska 0,8%) učestalost rezistencije na meticilin kod naših izolata *S. aureus* iz hemokultura je značajno veća (12). Ona je u posmatranom periodu u našoj bolnici bila stalno na visokom nivou (tabela 2). U Velikoj Britaniji je, međutim, u periodu 1999–2001. godina zabeležen godišnji porast od oko 6%, sa 33 na 45% (12). U istom periodu u Nemačkoj je zabeležen porast od 4% godišnje (12). U drugim evropskim zemljama nisu zabeležene značajnije promene u učestalosti ovoga tipa rezistencije iz hemokultura. Ne treba zaboraviti da je rezistencija na meticilin istovremeno sinonim za multiplu rezistenciju, pa su terapijske opcije najčešće veoma ograničene, to jest lek izbora je vankomicin. U periodu 1999–2001. godina u jednoj evropskoj studiji nađena su samo dva soja *S. aureus* sa smanjenom osetljivošću na vankomicin (VISA) (12). S obzirom na njen klinički značaj ovu pojavu bi trebalo pratiti uvođenjem metoda kojom se utvrđuju MIK za vankomicin, kao što je E-test (12).

Enterokoki predstavljaju terapijski izazov zbog njihove urođene rezistencije na mnoge antibiotike (13). Kombinacija antibiotika koji deluju na ćelijski zid (beta-laktami, glikopeptidi) i aminoglikozida (gentamicin ili streptomycin) neophodna je da bi se postigla baktericidna aktivnost u lečenju teških enterokoknih infekcija. Terapijske opcije su posebno ograničene kod multirezistentnih sojeva (14). U našoj bolnici terapiju teških enterokoknih infekcija, u ovome trenutku, u najvećoj meri ograničava visoka učestalost rezistencije visokog nivoa na aminoglikozide (tabela 3).

Zbog malog broja izolata nismo posebno prikazivali rezistenciju na antibiotike kod *E. faecalis* i *E. faecium* izolovanih iz hemokultura. Većina naših izolata (kada se posmatraju izolati iz svih uzoraka) *E. faecalis* bila je osetljiva na aminopeniciline (oko 99%), dok je većina izolata *E. faecium* bila rezistentna na aminopeniciline (oko 90%) (13).

Ukupna rezistencija naših izolata enterokoka iz hemokultura na aminopeniciline u posmatranom periodu je značajno varirala (tabela 3). U toku 2001. godine u Evropi je učestalost rezistencije *E. faecalis* iz hemokultura na aminopeniciline bila 3%, a sojeva *E. faecium* 71% (12). Najveća učestalost rezistencije na aminopeniciline *E. faecalis* iz hemokultura zabeležena je 2001. god. u Austriji (10%) i Hrvatskoj (13%) (12). Broj izolata *E. faecium* iz hemokultura u istoj studiji po pojedinim zemljama bio je mali da bi se pravila validna poređenja.

Ukupna učestalost rezistencije visokog nivoa na aminoglikozide u slučaju naših izolata enterokoka bila je veća (tabela 3) nego što je to zabeleženo u većini evropskih zemlja za pojedine vrste enterokoka (12). Učestalost rezistencije visokog nivoa na gentamicin kod izolata *E. faecalis* iz hemokultura bila je 2001. god. u rasponu od 50 do 60% u Slovačkoj, Grčkoj i Hrvatskoj, dok je u ostalim evropskim zemljama bila značajno manja (12).

Mada je rezistencija na glikopeptide kod izolata enterokoka iz hemokultura u Evropi neuobičajena, u 2001. godini u četiri zemlje ona je bila iznad 10% (Grčka, Izrael, Italija i Portugalija) (12). U našoj zemlji za sada je, u nama dostupnoj literaturi, objavljen samo jedan dokumentovan slučaj rezistencije *E. faecium* fenotipa VanA iz hemokulture (13).

Među izolatima enterobakterija nije nađena rezistencija na imipenem. Zabrinjava, međutim, veoma visoka učestalost rezistencije enterobakterija na ceftriakson (95,9%) u 2002. godini, što praktično isključuje mogućnost primene cefalosporina treće generacije u empirijskoj terapiji sepse u našoj bolnici. U periodu 1997–2002. god. učestalost rezistencije enterobakterija na ceftriakson porasla je sa 35,9 na 95,9% ($p < 0,001$). Ovo je nesumnjivo u vezi sa ekstremno velikom potrošnjom ovog antibiotika u našoj bolnici. Tako je 2001. godine potrošeno više od 100 000 pojedinačnih doza od 1 grama ili 100 kg ceftriaksona. U periodu od 1996. do 1999. god. od 40 izolata *E. coli* iz hemokultura na ceftriakson je bilo rezistentno 12,5%, dok je od 11 izolata iz hemokultura u toku 2002. godine bilo rezistentno 10 ili 91%. U 2001. godini učestalost rezistencije izolata *E. coli* iz hemokultura na ceftriakson u Evropi bila je najveća u Estoniji (8,5%) i Poljskoj (7,7%), dok je u ostalim zemljama bila značajno manja (12).

Dva glavna mehanizma odgovorna za rezistenciju enterobakterija na cefalosporine treće generacije su produkcija ESBLs i inducibilnih beta-laktamaza. Prekomerna primena cefalosporina treće generacije kod enterobakterija je u korelaciji sa pojavom ESBLs, enzima koji su posredovani plazmidima i koji su odgovorni za rezistenciju na ove cefalosporine i na monobaktame, ali ne kompromituju osetljivost na karbapeneme (15). NCCLS 1999. godine preporučuje da mikrobiološke laboratorije moraju sve sojeve *Klebsiella* spp i *E. coli* koji produkuju ESBLs uvrstiti u rezistentne na sve peniciline, cefalosporine i monobaktam aztreonam (7). Nije jasno, međutim, kakva je vrednost kombinacije beta-laktam+inhibitor beta-laktamaze u

terapiji infekcija izazvanih ESBLs-pozitivnim sojevima enterobakterija, jer o tome još uvek ne postoje odgovarajuće kliničke studije.

Inducibilne enterobakterije (*Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia* spp) mogu razviti rezistenciju na cefalosporine treće generacije u toku produžene terapije ovim antibioticima (stvarajući tzv. stabilno derepresirane mutante) (16). Zbog toga je NCCLS 1999. godine upozorio da izolati koji su u početku terapije cefalosporinima treće generacije osetljivi mogu za tri do četiri dana, postati rezistentni, pa to treba imati na umu (7). Ukoliko se primenjuju cefalosporini treće generacije, treba posle tri do četiri dana lečenja uzeti nove uzorke, a izolatima se ponovo utvrđuje osetljivost na antibiotike (7).

Sepsa uzrokovana *P. aeruginosa* praktično uvek ugrožava život bolesnika. Kada su u pitanju drugi gram-negativni glukozo-nefermentativni bacili, klinička slika sepse može biti veoma blaga, ali se može manifestovati i kao septički šok. Osetljivost bakterija roda *Pseudomonas* na antibiotike je veoma varijabilna (tabela 6). Rezistencija ovih mikroorganizama na karbapeneme je visoka, ovde su uključeni i izolati *Stenotrophomonas maltophilia* koji je urođeno rezistentan na ovu klasu antibiotika. Odgovarajuća antibiotska terapija sepse uzrokovane *P. aeruginosa*, pogotovo u slučaju neutropeničnih i bolesnika sa opekotinama, podrazumeva kombinovanu baktericidnu terapiju koja uključuje jedan antipseudomonasni beta-laktamski antibiotik (piperacilin, ceftazidim, cefoperazon, cefepim, meropenem, imipenem) i jedan antipseudomonasni aminoglikozid (gentamicin, tobramicin, amikacin) (17). Imajući ovo u vidu, kao i to da su naši izolati često bili rezistentni na jednu, a ponekad na obe komponente kombinovane terapije, sepsa uzrokovana multirezistentnim sojevima *P. aeruginosa* je slučaj kada često nemamo odgovarajuću mogućnost antibiotske terapije. *P. aeruginosa* može razviti rezistenciju na antibiotike u toku produžene terapije svim antibioticima, pa je neophodno testirati izolate iz ponovo uzetih uzoraka u toku same terapije (7).

Učestalost rezistencije bakterija roda *Pseudomonas* na pojedine antibiotike u posmatranom periodu bila je veoma varijabilna (tabela 6), pa se ne mogu uočiti karakteristični trendovi, tim pre što je broj testiranih sojeva mali.

Kada je u pitanju *Acinetobacter* spp, zabrinjava pojava rezistencije na karbapeneme u toku 2002. godine koje ranije nije bilo u našoj bolnici. Bakterije roda *Acinetobacter* iz hemokultura u 2002. godini često su bile rezistentne na amikacin, ceftazidim i imipenem i u takvim okolnostima nije jasno koja antibiotska terapija bi bila odgovarajuća, tim pre što na našem tržištu nema kombinacije ampici-lin+sulbaktam.

Jedini antibiotik kojim je zabeležen pad učestalosti rezistencije u periodu 1997–2002. godina jeste amikacin. Ovo se najverovatnije može pripisati tome što je u periodu kada je u našu ustanovu pristizao veliki broj ranjenika (1999. godina) većina njih profilaktički primala amikacin. Kasnije je ovaj antibiotik ređe primenjivan.

Zaključak

U periodu 1997–2002. godina zabeležen je porast učestalosti rezistencije najčešće izolovanih bakterija iz hemokultura na većinu antibiotika ili je ona ostala na dostignutom visokom nivou. Izuzetak predstavlja pad učestalosti rezistencije gram-negativnih bakterija na amikacin, što se verovatno može pripisati ređoj upotrebi ovoga antibiotika u poslednje vreme. Naročito je dramatičan porast učestalosti rezistencije enterobakterija na ceftriakson, što je najverovatnije posledica veoma rasprostranjene primene ovoga antibiotika. U posmatranom periodu pojavili su se i novi fenotipovi rezistencije: VanA fenotip rezistencije *E. faecium* na vankomicin i rezistencija *Acinetobacter* spp na imipenem.

Imajući u vidu rezistenciju najčešće izolovanih bakterija iz hemokultura na antibiotike, u empirijsku terapiju sep-

se treba obavezno uključiti imipenem, a u slučaju sumnje na stafilokoknu sepsu, zbog visoke učestalosti rezistencije na meticilin, i vankomicin. S obzirom na postojeći profil rezistencije naše mogućnosti za odgovarajuću antibiotsku terapiju već su veoma ograničene kada su u pitanju sojevi *Acinetobacter* spp rezistentni na imipenem, sojevi enterokoka koji ispoljavaju visoki nivo rezistencije na streptomycin i gentamicin istovremeno i multirezistentni sojevi *P. aeruginosa*. Rezistencija enterokoka na vankomicin, na sreću, za sada je veoma retka.

U poređenju sa podacima iz literature uočava se da je učestalost rezistencije na antibiotike najčešće izolovanih bakterija iz hemokultura u našoj bolnici najveća u Evropi. Da bi smo se na odgovarajući način suočili sa problemom rezistencije bakterija na antibiotike, neophodno je kontinuirano praćenje ove pojave, kao i racionalna primena antibiotika kako u terapijske tako i u profilaktičke svrhe.

LITERATURA

1. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997; 24(4): 584–602.
2. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 1997; 10(3): 444–65.
3. French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 980–99.
4. Mirović V. The frequency of resistance to antibiotics of the most frequently isolated bacteria from blood cultures of hospitalized patients. Mikrobiologija 1998; 35(2): 81–91.
5. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997. p. 153–70.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standard. 6th ed. NCCLS document M2-A6. Wayne, PA: NCCLS; 1997.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ninth informational supplement. NCCLS document M100-S9. Wayne, PA: NCCLS; 1999.
8. Sirot J. Detection of extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases by disk diffusion. Clin Microbiol Infect 1996; 2 Suppl 1: S35–S39.
9. Hughes NE, Alcid DV. Bacteremia and sepsis. In: Reese RE, Betts RF, editors. A practical Approach to Infectious Diseases. 4th ed. Boston: Little, Brown; 1996. p. 25–65.
10. Moellering CR. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 223–53.
11. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40(1): 135–6.
12. National Institute for Public Health and Environment. EARSS Annual Report 2001: on-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*/*E. faecium*. Bilthoven: EARSS; 2002.
13. Mirović V. Antibiotic resistance in hospital strains of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. Vojnosanit Pregl 2002; 59(5): 499–506. (in Serbian)
14. Tomasz A. Multiple antibiotic-resistant pathogenic bacteria. A report on the Rockefeller University Workshop. N Engl J Med 1994; 330(17): 124–51.
15. Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 1995; 36 Suppl A: 19–34.
16. Quintiliani R, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. In: Murray PR, editor. Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM Press; 1995. p. 1308–24.
17. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989; 87(5): 540–6.

Rad je primljen 24. IV 2003. god.

Abstract

Mirović V, Tomanović B, Konstantinović S. Vojnosanit Pregl 2004; 61(4): 391–397.

THE FREQUENCY OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS OF MOST
FREQUENTLY ISOLATED BACTERIA FROM BLOOD CULTURES DURING THE
PERIOD 1997–2002

The aim of this study was to determine the frequency of resistance to antibiotics of the most frequently isolated bacteria from blood cultures of hospitalized patients during the period 1997–2002. The resistance to antibiotics was determined by disk diffusion method according to National Committee for Clinical Laboratory Standards procedures. The majority of staphylococci isolates were resistant to methicillin, and the proportion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was stable (76.8–81.6%), during the follow-up period. None of the staphylococci isolates were resistant to vancomycin, but there was a very high incidence of high-level resistance of enterococci to aminoglycosides (47.2–72.2%). In 1998, only one strain among enterococci was resistant to vancomycin (*Enterococcus faecium*, VanA phenotype). *Enterococcus* spp isolates expressed variable frequency of resistance to ampicillin (15–40.1%) during the follow-up period. Among *Enterobacteriaceae* there were no isolates resistant to imipenem, but dramatic increase of the resistance to ceftriaxone was found from 35.9% in 1997 to 95.9% in 2002 ($p < 0.001$). Extended spectrum beta-lactamases production was found in all the species of enterobacteria isolates. Resistance to imipenem was observed in *Acinetobacter* spp isolates in 2002 for the first time. *Pseudomonas* spp isolates expressed high and very variable resistance to all antibiotics tested during the follow-up period.

Key words: bacteriological techniques; blood; drug resistance, bacterial; anti-bacterial agents.