

## АНТИБИОТИЦИ И РЕЗИСТЕНТНОСТ

Стоян Даков<sup>1</sup>, Елена Лапарева<sup>1</sup>, Тихомир Дерменджиев<sup>2</sup>  
Медицински университет – Пловдив:

1-Медицински колеж, Специалност “Медицински лаборант”

2-Катедра Микробиология и имунология, Фармацевтичен факултет

**Резюме:** Антибиотиците са природни вещества с биологичен ефект, който се изразява в унищожаване или подтискане на растежа и размножаването на микроорганизмите. Антибиотикотерапията е загуба на способността на някои антибиотици да убиват или да спират растежа на микроорганизмите. Най-честите грешки при антибиотикотерапия са прилагане при липса на показания и прилагане на малки или прекалено големи дози от АБ. Осемте механизма на придобита резистентност са ензимна инхибиция, увреждане на бактериалните мембрани, повишено изхвърляне на антибиотици, промяна на определени прицелни места в рибозомите, промяна на прекурсорите за синтез на клетъчна стена, промяна в таргетните ензими, свръх продукция на ензими, избягване на антибиотична инхибиция.

Някои щамове на микроорганизми все още не могат да бъдат контролирани и повлиявани, още по-малко лекувани, затова ги наричаме най-опасните резистентни бактерии за човека. Най-актуалните типове резистентност: бета-лактамази, метало-бета-лактамазна активност, ванкомицин-резистентен ентерокок.

**Ключови думи:** Антибиотична резистентност, антибиотикотерапия.

## ANTIBIOTICS AND RESISTANCE

Stoian Dakov<sup>1</sup>, Elena Lapareva<sup>1</sup>, Tixomir Dermendjiev<sup>2</sup>  
Medical University – Plovdiv

1- Medical college, Speciality of Medical Laboratory Assistant

2-Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy

**Abstract:** Antibiotics - natural substances with a biological effect, which are expressed in the destruction or suppression of the growth and multiplication of microorganisms. Main targets and pathways of contamination. Antibiotic therapy is a loss of the ability of some antibiotics to kill or stop the growth of microorganisms. The most common mistakes in antibiotic therapy are administering in the absence of indications and administration of small or too large doses of AB. Eight mechanisms of acquired resistance are enzyme inhibition, damage to bacterial membranes, increased antibiotic ejection, change of target sites in ribosomes, alteration of precursors for cell wall synthesis, change in target enzymes, overproduction of enzymes, avoidance of antibiotic inhibition .

Some strains of microorganisms can not yet be controlled and influenced, even less healed, so we call them the most dangerous resistant bacteria for humans. The most current types of resistance: beta Lactamase, metal-beta-lactamase activity, vancomycin-resistant enterococci.

**Key words:** Antibiotic resistance, antibiotic therapy.

**Изложение:** Антибиотиците са въведени като терапевтични средства срещу бактериални инфекции в началото на 1943 г. Биологичният ефект на антибиотиците е

изразен в унищожаване, подтискане на растежа, размножаването на микроорганизмите и лечението на бактериални и микотични инфекции. Те работят благодарение на различията между еукариотни и прокариотните клетки на бактериите. Повечето антибиотици са изолирани от други микроорганизми

Основните мишени в бактериалната клетка засегнати от повечето антибиотици са: биосинтез на бактериалната стена, рибозоми и синтез на протеини, синтез и репликация на ДНК и ДНК-гирази и цитоплазмена мембрана. Преди началото на всяка антибиотикотерапия се взема материал за микробиологично изследване, изолира се микроба-причинител в чиста култура, идентифицира се и се прави се антибиограма. След обсъждане с лекуващия лекар се започва антимикробна терапия (АМТ). Когато антибиотиците се използват неправилно бактериите преживяват и могат да станат резистентни към тях.

Основните причинители на гноенни заболявания и следоперативни усложнения са различните щамове на *S. aureus*, асоциации от стафилококи, стрептококи и *E. coli*. Човек може да се зарази от медицинския персонал, чрез замърсени предмети или да се самозарази. Възможните пътища на заразяване са ендегенни, екзогенни и смесени. Пътищата на въвеждане на антибиотици са: ентéralен и парентерални (вътрекожно, подкожно, венозно, артериално, в лимфен съд, вътрекостно, вътреставно). Възможните усложнения при антибиотикотерапия са: увреждане на ЦНС, алергични реакции, психични разстройства, нефротоксичност, хепатотоксичност, изграждане на зависимост към някои антибиотици, гъбични инфекции, увреждания на хрущялната тъкан при подрастващи, хематологични синдроми, токсични въздействия на зрителния нерв. При ензимотерапията, ензимите действат протеолитично, противовъзпалително, антикоагулантно и дехидратиращо. Страничните ефекти могат да са алергични реакции, интоксикации или дразнещо действие на мястото на въвеждане.

Антибиотикотерапията е нужна при болни със сърдечна недостатъчност, в детска, напреднала или старческа възраст. При алергични реакции и т. н. локализация на триъгълника "нос-уста" по лицето на пациента антибиотикотерапията е необходимо да се отмени, а също и при изразен положителен клиничен ефект след 3 - 5 дена. Приема на антибиотик не трябва да е повече от 2-3 пъти на денонощие и трябва да се прилагат възможно най-високите допустими дози. Антибиотичната резистентност (АБР) е естествен процес, предизвикан от мутации в бактериалните гени. Бактериите придобиват АБР, когато определени антибиотици загубват способността си да убиват или да спират растежа и размножаването им. Някои бактерии имат вътрешна (вродена или наследствена) резистентност към определени антибиотици. Например: всички Грам-отрицателни бактерии имат вродена резистентност към гликопептиди (ванкомицин и тейкопланин). Инфекциите, предизвикани от резистентни бактерии изискват повече грижи, търсене на алтернативни и по-скъпи антибиотици, които могат да предизвикат и по-тежки нежелани реакции. Причините за появата на АБР най-често са прекомерното и неправилно използване на антибиотици.

Има няколко механизма на придобита резистентност. Първият от тях е **ензимната инхибиция**. При него бактериите синтезират ензими, които разрушават антибиотиците или ги модифицират чрез промяна на рецептора за свързване и така пречат на проникването на антибиотик в клетката. Втория механизъм е **увреждане на бактериалните мембрани**. Мембраната се уврежда и тя става непрониклива за антибиотиците. Третия механизъм е **повишено изхвърляне (efflux) на антибиотици** от бактериалната клетка – този механизъм е основна причина за поява на резистентност при Грам-отрицателните чревни бактерии към тетрациклини. Четвъртият е **промяна на определени прицелни места в рибозомите**. Резистентността към голям брой антибиотици, се дължи на промяна в бактериалните рибозоми. Петият механизъм е

**промяна на прекурсорите за синтез на клетъчната стена.** Промяната на таргетните прекурсори в клетъчната стена пречи на антибиотика да се инкорпорира в пептидогликана. Шестият е **промяна в таргетните ензими.** Модификацията на таргетни ензими, които остават активни, но нечувствителни към антибиотици води също до развитие на АБР. Седмият механизъм за придобиване на резистентност е **свръхпродукция на ензими.** Някои бактерии развиват резистентност чрез свръхпродукция на определени ензими. Ензимите остават активни, но нечувствителни към антибиотиците. Осмият механизъм е **избягване (bypass) на антибиотична инхибиция.**

Развитието на мутантни щамове, които изискват определени растежни фактори, различни от тези, които клетките могат сами да си произвеждат, водят до придобиване на резистентност към определени антибиотици.

Десетте най-опасни резистентни бактерии са:

- *Neisseria gonorrhoeae*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Burkholderia cepacia*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Clostridium difficile*;
- *Escherichia coli*;
- *Mycobacterium tuberculosis*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Streptococcus pyogenes*.

Актуални типове резистентност:

1. Продукция на широкоспектърни  $\beta$  - лактамази (ESBLs). ESBLs продуцират много Грам-отрицателни бактерии. Те остават чувствителни към  $\beta$ -лактамните инхибитори, които не позволяват хидролизата на  $\beta$ -лактамния антибиотик. Някои щамове произвеждат големи количества ESBLs и чрез тях могат да поразят и  $\beta$ -лактамните инхибитори.
2. Резистентността към хинолони се среща по-често сред нозокомиални патогени, като *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Причините за това могат да бъдат мутация в *gyrA* гена или мутация в ген за синтез на мембранный протеин.
3. Друг механизъм на АБР при някои Грам-отрицателни бактерии е метало- $\beta$ -лактамназата активност. Първият случай е открит през 2008 г., при пациент от Индия, от който се изолира резистентен към карбапенеми щам *K. pneumoniae*. По-късно карбапенемазна резистентност се доказва и при други чревни и Грам-отрицателни неферментативни бактерии.
4. Първият ванкомицин-резистентен ентерокок (VRE) се изолира през 1988г. в Европа. Този тип антибиотична резистентност се дължи на генни кластери като най-разпространена е Van-A резистентността. Рисков фактор за появата на VRE е масовата и широка употреба на цефалоспорини. За да се разреши проблемът трябва да се следват съветите на лекарите, да се предпазваме от инфекции чрез ваксини, редовно да си мием ръцете и да не използваме антибиотик без предписание от лекар-специалист. Начините за понижаване нивото на АБР са: намиране на нови антибиотици, комбинирана антибиотикотерапия, прилагане на големи дози антибиотици и разработване на нови и ефективни методи за контрол на АБР.

### **Библиография:**

1. Bradley JS. Management of community - acquired pediatric pneumonia in era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2002, 21(6): 592-98
2. Jarlier V., Nicolas M., Fourrier G., Philippon A., Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 867-78
3. Peterson David et al. ESBLs: a clinical update, *Clinical Microbiology Reviews*, Oct. 2005, 18 (4):657-686
4. David M et al. Detection of  $\beta$ -lactamase – mediated resistance, *JAC* 2001, 48, Suppl. 58, 59-64
5. Bush K., A. Jacoby, A.A. Medeiros. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39:1211-1233.
6. MRSA in primary care. *Clinical Knowledge Summaries*, January 2009
7. Deleo FR., Otto M., Kreiswirth BH. et al. Community – associated methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010 May 1;375(9725):1557 - 68.
8. DN Gilbert et al., *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2007
9. John Zoidis. Mechanisms of resistance, emerging strains, and methods of control. Dec 1998
10. Kenneth Thomson. Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase, Amp C, and Carbapenemases. *Issues. J Clin Microbiol* April 2010, 48(4):1019-1025
11. Patrick Murray, *Pocket Guide to Clinical Microbiology*, 2001 1 Mitchell, David. MRSA. "what's New". *Inoculum*. Volume 8, number 2 (1999) 1-12.
12. [textbookofbacteriology.net/resantimicrobial.html](http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial.html)
13. [healthsciences.columbia.edu/dept/ps/2007/mid/2006/transcript\\_02\\_mid22.pdf](http://healthsciences.columbia.edu/dept/ps/2007/mid/2006/transcript_02_mid22.pdf)
14. <http://www.bioteach.ubc.ca/Biodiversity/AttackOfTheSuperbugs>
15. Foster, Timothy. The *staphylococcus aureus* "superbug". *J. clin Investigation*
16. Volume number 114 (2004) 1693-1696.
17. [www.channing.harvard.edu/4a.htm](http://www.channing.harvard.edu/4a.htm)
18. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).
19. [www.aafp.org/afp/20000815/804.html](http://www.aafp.org/afp/20000815/804.html)
20. *Journal of Clinical Microbiology*, June 2000, p. 2378-2380, Vol. 38, No. 6 0095-1137/04.00+0
21. [www.FDA.com](http://www.FDA.com) (FDA archives)
22. [www.postgradmed.com/issues/2001/10\\_01/hoel.htm](http://www.postgradmed.com/issues/2001/10_01/hoel.htm)  
[www.cdc.gov/ncidod/hip/aresist/mrsa\\_CDCactions.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/aresist/mrsa_CDCactions.htm)
23. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
24. <http://www.nabi.com/images/factsheets/fsStaphVAX.pdf>
25. Antibiotic Resistance: Super drugs for super bugs. Presentation, September 26th, 2013, Amy Rohlving, Marina Santiago, John Santa Maria, Harvard University BBS Program Harvard University Chemical Biology Program.