

semnificativă după 14 zile (tab.). În cazul tratamentului combinat cu Medicas E și OBT timp de 7 și 14 zile nu s-au constatat modificări esențiale ale conținutului de DAM, dar care avea tendințe opuse acțiunii hepatotoxicului. Rezultatele obținute ne denotă, că nivelul DAM în hepatita toxică acută nu suferă modificări esențiale, care nu sunt semnificativ influențate de cărbunii activi. Oxigenul sub presiune, îndeosebi la o utilizare timp de 10 zile consecutive, micșora concentrația DAM , efect păstrat și la asocierea cu enterosorbția.

Analiza rezultatelor obținute cu cele din literatură, ne permit să presupunem că CCl₄ exercită efect hepatotoxic prin mai multe mecanisme. Unul din cele mai probabile mecanisme constă în intensificarea peroxidării lipidelor. Astfel, s-a depistat o corelare între creșterea transaminazelor în ser și produselor peroxidării lipidelor în miocard [1,2,3,4,5,6] și, în primul rând, a dialdehidei malonice [1]. Hepatotoxicitatea CCl₄ se manifestă prin formarea radicalilor liberi alchil (CCl₃) și Cl⁻ care acționează asupra lipidelor membranare cu declanșarea peroxidării lipidelor (POL) responsabile de dereglarea proprietăților de barieră a membranelor, proceselor bioenergetice și funcțiilor celulare, creșterea efluxului enzimelor hidrolitice, lizozomale și survenirea dereglărilor morfologice [8].

Concluzii

- Enterosorbanții, OBT și asocierea lor nu previn dezvoltarea hepatitei toxice acute, ci influențează benefic evoluția acesteia.
- Cărbunele medicinal și enterosorbantul Medicas E manifestă tendință de restabilire a indicilor sistemului prooxidant după 7 zile și normalizarea indicilor nominalizați după 14 zile, pe când OBT contribuie la corecția acestora după 10 ședințe.
- Enterosorbția și OBT își suplimentează efectul benefic în tratamentul hepatitei experimentale datorită acțiunii detoxicante și antihipoxice.

Bibliografie

1. Campo G.M. et al. Free Radic Res., 2001; apr; 34 (4); p. 379-393.
2. El-Khatib A.S. al., Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 2001; jul-aug.; 110 (1-2); p. 3-16.
3. El-Khatib A.S. al., Natur forsh [C] 2002; mar-apr.; 57 (3-4); p. 379-385.
4. Germano M.P. et al., J. Pharm. Pharmacol., 2001; nov; 53 (11); p. 1569-1574.
5. Noa M. Et al., Drugs Exp. Clin. Res., 2002; 28 (5); p. 177-183
6. Shukla S. Et al., Indian J. Exp. Biol., 2004; oct; 42 (10); p. 993-997.
7. Гипербарическая медицина (Практическое руководство). Под ред. Д. Матвеева. //Лаборатория знаний.- Москва.- Бином.- 2009.- с. 54-77.
8. Куценко С. А. Основы токсикологии, 2002; с.
9. Проняева Е.Д. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении токсического гепатита. //Вопросы гипербарической медицины. Москва.- 2010.- № 1-2.- с. 59-60.

REZISTENȚA MICROBIANĂ INTRASPITALICEASCĂ – PROBLEME ȘI REZOLVĂRI

Ludmila Bumacov

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Intrahospital microbial resistance – problems and solutions

The sensibility results analysis of pathogenic agents to the antibacterial remedies demonstrated an increase of the microbial resistance incidence to the important group of antibiotics and chemotherapeutics. Intrahospital infections caused by piocianic, acynetobacter,

klebsiella and proteus will be effective treated with imipenem and amikacine and those with enterococcus – with amoxiclav. The rational selection and usage of antibacterial remedies is one of the important direction for profilaxies of the rezistence development and prevention of spreading of rezistance flore.

Rezumat

Analiza rezultatelor sensibilității agenților patogeni la preparatele antibacteriene ne-a demonstrat o creștere a incidenței rezistenței microbilor depistați la o gamă importantă de antibiotice și chimioterapice. Infecțiile intraspitalicești cauzate de bacilul piocianic, acinetobacter, klebsiella și protei vor fi efectiv tratate cu imipenem și amikacină, iar cele cu enterococ – cu amoxiclav. Selectarea și utilizarea rațională a preparatelor antibacteriene este una din premisele principale pentru preîntâmpinarea dezvoltării rezistenței și lupta cu reăspândirea florei rezistente.

Actualitatea

Rezistența microbiană reprezintă una din cele mai importante probleme ale chimioterapiei antibacteriene. În mare parte aceasta este determinată de utilizarea nerațională a preparatelor antibacteriene, cauzată de mai mulți factori: spectrul și mecanismul de acțiune, efectul antibacterian, localizarea focarului infecției, parametrii farmacocinetici (concentrația minimă inhibitorie și bactericidă sau bacteriostatcă, penetrarea prin membranele și barierele fiziologice, perioada de înjumătățire) și efectele colaterale (efectul postantibiotic, stimularea fagocitozei și imunității celulare). De rând cu parametrii ce caracterizează chimioterapeuticul antibacterian în dezvoltarea rezistenței un rol important îi revine microbului și capacității lui: de a sintetiza un șir de enzime ce inactivează antibioticul; de a diminua transportul prin membrane; de a modifica ținta de acțiune; de a restructura metabolismul, de a activa efluxul chimioterapeuticului din celulă etc. ().

Scopul studiului s-a redus la analiza rezistenței microbiene intraspitalicești cu elucidarea problemelor și aspectelor de soluționare.

Materiale și metode

La baza studiului s-a folosit antibioticogramele efectuate la pacienții internați în secția de anesteziologie și terapie intensivă în anul 2009. S-au analizat 123 antibioticograme cu determinarea sensibilității agenților patogeni din următoarele materiale biologice colectate de la pacienți: 58 – urină; 21 – spută sau lavajul bronșic; 26 – plagă; 12 – dren sau cateter; 4 – bilă; 2 – lichidul cefalorahidian (LCR).

Rezultate și discuții

Analiza frecvenței agenților patogeni ne-a demonstrat că cel mai frecvent s-a depistat bacilul piocianic (*Ps.aeruginosae*) practic în toate lichidele biologice studiate - 23 cazuri, după care urmează – enterococul (*Enterococcus faecalis*) – 21 cazuri, *Klebsiella pneumoniae* – 18 cazuri, protei (*Pr.rettgeri*, *Pr. Mirabilia*, *Pr.vulgaris*) – 26 cazuri, stafilococul epidermal (*Staphylococcus epidermalis*) – 17 cazuri, acinetobacter – 13 cazuri, colibacilul (*E.coli*) – 5 cazuri etc. (tab.1).

Analiza rezultatelor obținute ne-a demonstrat că stafilococul epidermal prezenta o rezistență importantă la cefalosporinele de I și II generație (cefazolină, cefalexină, cefaclor), lincomicină, eritromicină și ofloxacină (tab.2). Microbul prezintă o sensibilitate mare față de cefalosporinele III generație, îndeosebi ceftriaxon, deși numărul tulpinilor rezistente la ele este semnificativ (tab.2). Aminoglicozidele gentamicina și tobramicina au demonstrat cea mai importantă eficacitate față de *Staphylococcus epidermidis*, în timp ce agentul patogen a fost rezistent în cele 3 cazuri la amikacină (tab.2). Astfel, putem constata că crește incidența rezistenței stafilococului epidermal la antibiotice, iar ca preparate efective se pot considera

gentamicina, tobramicina, ceftriaxonul și de perspectivă derivatul semisintetic al lincomicinei – clindamicina și fluorchinolonele respiratorii – moxifloxacina.

Tabelul 1

Frecvența agenților patogeni depistați în materialele biologice

Agentul patogen	Urină	Spută	Plagă	Dren, cateter	Bilă	LCR	Total
Staphiilococcus epidermidis	4	4	6	1	1	1	17
Enterococcus Faecalis	10	3	7	1			21
Pseudomonas aeruginosae	8	6	3	4	2		23
Proteus vulgaris	2						2
Proteus mirabilis	5		2				7
Proteus Rettgeri	15	1	1				17
Eshirichia Coli	4		1				5
Klebsiella pneumoniae	6	4	3	4	1		18
K.oxytocae	2						2
E.aerogenes	2		1				3
C.fundi	1						1
C.enzimaticum	1						1
Acinetobacter	2	3	6	1		1	13
Morganella morgani				1			1

Enterococii, ca agenți patogeni ai infecțiilor urinare și bacteriemiiilor, cel mai frecvent au fost depistați în urină (10) și plagă (7). Rezultatele sensibilității la antibiotice a enterococului ne-a relevat o incidență înaltă față de majoritatea preparatelor chimioterapice, cel mai efectiv fiind amoxiclavul (în 10 din cele 15 cazuri). O rezistență importantă a enterococului s-a dovedit a fi la ampicilină, amoxicilină, licomicină, azitromicină, amikacină. Testările efectuate cu cefalosporinele, inclusiv și de generația III ne-au demonstrat o rezistență de 50%, ceea ce era și de așteptat deoarece enterococul reprezintă ”oia neagră a cefalosporinelor”. Din aceste considerente considerăm neargumentată determinarea sensibilității enterococului la cefalosporinele de I – III generație.

Un agent patogen frecvent depistat în materialele biologice a fost bacilul piocianic – 23 cazuri (8 urină, 6 spută, 7 plagă, dren). Analiza rezultatelor antibioticogramelor ne-a demonstrat o rezistență majoră a Ps.aeruginosa (tab.3). Pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacilul piocianic se poate folosi cu fermitate amikacina și imipinemul, ce au demonstrat o sensibilitate în 16 cazuri din cele 21 și 19 antibioticograme efectuate (tab.3). O situație îngrijorătoare ne prezintă datele că cefalosporinele de generația III (ceftazidim, ceftriaxon, cefoperazona), aminoglicozidele de generația II (gentamicina, tobramicina) și fluorchinolonele (ciprofloxacina, pefloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina) nu mai pot fi folosite în tratamentul infecțiilor cauzate de bacilul piocianic (tab.3).

O situație similară cu Ps.aeruginosa s-a depistat și la Acinetobacter, agent patogen al infecțiilor intraspitalicești, când doar imipinemul s-au dovedit efectiv față de acesta (tab.3). O rezistență totală a demonstrat acinetobacterul la cefalosporinele de generația III, aminoglicozide

(inclusiv și amikacină) și fluorchinolone (tab.3), preparate considerate ca alternativă la imipinem și aminoglicozidele de generația III (amikacină).

Tabelul 2

Sensibilitatea florei gram-pozitive la preparatele antibacteriene

Preparatul	Staphylococcus epidermalis		Enterococcus faecalis	
	sensibil	rezistent	sensibil	rezistent
Oxacilina		3		
Ampicilina			4	11
Amoxicilina			8	10
Amoxiclav			10	5
Cefalexina	1	5		
Cefazolina		1		
Cefaclor		3		
Cefixim			1	
Cefotaxim	4	3	1	1
Ceftriaxon	10	4	2	2
Cefoperazonă			2	1
Ceftazidim			1	2
Imipinem			2	1
Meropenem				1
Aztreonam		1		
Eritromicina	8	5		
Azitromicina			4	13
Lincomicina	5	8	4	14
Clindamicina	1			
Gentamicina	13	3	2	1
Tobramicina	2			
Amikacina		3		3
Doxiciclina	1	1		
Ciprofloxacina	2	1	2	1
Ofloxacina	7	5		
Norfloxacina	1	1		
Gatifloxacina	1			

Klebsiella pneumoniae, agentul patogen al infecțiilor urinare și pulmonare, s-a dovedit a fi sensibilă la imipinem și amikacină (în circa 50% cazuri) cu o rezistență majoră la cefalosporinele de generația II-III, gentamicină și fluorchinolone (tab.3).

Destul de frecvent la pacienți s-au depistat mai multe tulpini de protei (*Proteus rettgeri*, *mirabilis*, *vulgaris*), care s-au dovedit a fi destul de rezistenți, doar 11 cazuri din cele 23 (tab.4). Imipinemul, considerat ca preparat de rezervă de rândul trei, s-a dovedit cel mai efektiv. În același timp aminoglicozidele și cefalosporinele nu erau efective față de protei (tab.4).

Colibacilul a fost depistat doar în 5 cazuri și a fost unul din cei mai sensibili agenți patogeni. *E.coli* prezenta o sensibilitate bună la aminoglicozide (gentamicină, amikacină) și cefalosporinele generația III, dar rezistentă la fluorchinolone (tab.4).

Analiza rezultatelor obținute demonstrează despre o creștere semnificativă a rezistenței microbilor depistați la pacienții examinați ce face dificilă selecția preparatelor antibacteriene în tratamentul infecțiilor, și în primul rând a celor intraspitalicești. Germenii depistați deseori sunt cauza complicațiilor postoperatorii cu diminuarea eficacității tratamentului și creșterii costului acestuia. Astfel, în tratamentul infecțiilor cauzate de bacilul piocianic, acinetobacter, protei, *klebsiela* și entorococ în condiții spitalicești va fi efektiv preponderent cu

imipenem și aminoglicozidele de generația III (amikacina), în timp ce cefalosporinele de generația II și III, fluorchinolonele pot fi utilizate doar în cazuri selective. O rezervă prezintă beta-lactaminele asociate cu inhibitorii de beta-lactanaze (amoxiclav etc.), dar la care mai rar s-a studiat sensibilitatea microbilor respectivi.

Tabelul 3

Sensibilitatea florei gram negative la preparatele antibacteriene

Preparatul	Ps.aeruginosae		Acinetobacter		Klebsiella pneumoniae	
	sensibil	rezistent	sensibil	rezistent	sensibil	Rezistent
Cefaclor				1		2
Cefotaxim	1	2		4		5
Ceftriaxon	2	16		5		11
Cefoperazonă	2	2		2		2
Ceftazidim	1	7		4		6
Imipinem	16	3	3		4	
Gentamicina	5	17		8		13
Tobramicina		1				
Netilmicina		1				
Amikacina	16	5	2	6	7	6
Doxiciclina						
Ciprofloxacina	5	16		7		11
Pefloxacina		2				1
Levofloxacina		1				
Moxifloxacina	2	11		2		4
Gatifloxacina	4	11		5	1	5

Tabelul 4

Sensibilitatea florei gram negative la preparatele antibacteriene

Preparatul	E.coli		Pr.mirabilis, vulgaris		Pr. rettgeri	
	sensibil	rezistent	sensibil	rezistent	sensibil	Rezistent
Cefotaxim				4		8
Ceftriaxon	3	1		6		13
Cefoperazonă	1	1				3
Ceftazidim	2	1		4		12
Imipinem			2		1	1
Gentamicina	3	2		8		12
Tobramicina						
Netilmicina						1
Amikacina	3	1	3	4	4	9
Doxiciclina						
Ciprofloxacina	1	4	1	7		10
Ofloxacina						3
Levofloxacina						1
Moxifloxacina	1	1		3		
Gatifloxacina	1	2		4		1

Rezistența microbiană la beta-lactamine este determinată de următoarele mecanisme: sinteza de enzime ce inactivează antibioticul; alterarea locului de acțiune; dereglarea penetrării preparatului în celulă, creșterea efluxului chimioterapicului din celulă. Unul din cele mai

importante mecanisme este sinteza de beta-lactamaze. Astfel, se cunosc peste 200 de enzime care inactivează beta-lactaminele prin desfacerea legăturii amidice din ciclul lactamic (tab.5). Beta-lactamazele bacteriilor gram pozitive sunt mediate cromozomial și obișnuit sunt exoenzime, secretate în afara celulei. În cazul bacteriilor gram negative ele sunt mediate plasmidic și sunt secretate în spațiul periplasmic (localizat între membrana citoplasmatică și peretele celular). Molecula unor peniciline semisintetice (meticilinei) nu poate fi desfăcută de parte dintre beta-lactamaze, ceea ce explică eficacitatea pe stafilococii secretori ai acestei enzime (3,6).

Tabelul 5

Tipurile de beta-lactamaze și inactivarea beta-lactaminelor

Enzimele	Caracterizarea	Notă
Beta-lactamaze plasmidice clasa A a stafilococului.	Hidrolizează penicilinele naturale și semisintetice în afară de oxaciline Sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	Deși sunt larg răspândite nu prezintă o problemă serioasă. Cefalosporinele II-IV generație, asocierile cu inhibitorii, carbapenemele sunt rezistente la ele
Beta-lactamaze plasmidice clasa A a bacteriilor gram-negative	Hidrolizează penicilinele naturale și semisintetice, cefalosporinele I generație. Sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	Deși sunt larg răspândite nu prezintă o problemă serioasă. Cefalosporinele II-IV generație, asocierile cu inhibitorii, carbapenemele sunt rezistente la ele
Beta-lactamaze plasmidice cu spectru larg clasa A a bacteriilor gram-negative	Hidrolizează penicilinele naturale și semisintetice, cefalosporinele I – II generație. Sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	Klebsiella (90%) E.coli Proteus spp. Mai rar alte bacterii
Beta-lactamaze cromozomiale clasa A a bacteriilor gram-negative	Hidrolizează penicilinele naturale și semisintetice, cefalosporinele I – II generație. Sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	
Beta-lactamaze cromozomiale clasa A a bacteriilor gram-negative	Hidrolizează efectiv toate beta-lactaminele, inclusiv carbapenemele. Sunt insensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	Sunt răspândite la m/o rare ca S. maltophila
Beta-lactamaze cromozomiale clasa C a bacteriilor gram-negative	Hidrolizează penicilinele naturale și semisintetice, cefalosporinele I – III generație. Sunt insensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	Infecții nozocomiale cu Enterobacter, Citrobacter. Este tendințasă se plaseze pe plasmide
Beta-lactamaze plasmidice clasa D a bacteriilor gram-negative (Ps.aeruginosa)	Hidrolizează penicilinele naturale și semisintetice, cefalosporinele I – III generație. Sunt insensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	

Alterarea locului de acțiune se caracterizează prin modificarea structurii și numărului proteinelor ce cuplează penicilinele (PCP), care servesc drept receptori pentru beta-lactamine.

Genele ce codează sinteza PCP sunt localizate pe cromozomi. Rezistența prin acest mecanism este caracteristică pentru streptococci și parțial stafilococi (2,5, 6).

Efluxul antibioticelor din celulă este caracteristic pentru expulsia carbapenemilor de către *Ps.aeruginosae*. Dereglarea penetrării în celulă se constată la unele bacterii gram negative (*Pseudomonas* în deosebi) ce posedă o membrană exterioară lipo-polizaharidică, care acoperă stratul de peptidoglican și împiedică pătrunderea penicilinelor către locul de acțiune.

Rezistența la aminoglicozide este determinată de următoarele mecanisme: inactivarea enzimatică; micșorarea permeabilității membranei celulare; alterarea locului de acțiune. Mecanismul principal al rezistenței constă în inactivarea enzimatică a aminoglicozidelor prin sinteza unor enzime, situate în citoplasma celulelor bacteriene și posibil periplasmatic, care inactivează aminoglicozidele prin acetilare, adenilare sau fosforilare. Sunt cunoscute circa 50 de enzime (acetiltransferaze, adeniltransferaze sau fosfortransferaze) mediate plasmidic, ce determină o transmitere rapidă a rezistenței atât la germenii gram negativi, cât și gram pozitivi. Unele aminoglicozide, ca amikacina, sunt rezistente la inactivare prin adenilare și fosforilare, dar pot fi inactivate prin acetilare. Micșorarea pătrunderii aminoglicozidelor prin membrana celulară este datorat unor mutații care modifică mecanismul transportor activ sau se reduce numărul de grupe active, care fixează antibioticele (chinone). Alterarea locului de acțiune are loc în rezultatul unor mutații ribozomiale, se modifică locul de legare a aminoglicozidelor, respectiv împiedică fixarea eficace de ribozomi (mai puțin relevantă clinic.) (2, 3, 4, 5)

La macrolide rezistența bacteriană este determinată de: alterarea locului de acțiune; efluxul activ din celulă; inactivarea enzimatică. Alterarea locului de acțiune a macrolidelor este cauzat de metilarea subunității 23S a ARN prin metilazele localizate în plasmide și cromozomi, larg răspândite printre bacteriile aerobe și anaerobe gram pozitive și gram negative. Se cunosc mai multe tipuri de metilaze: a) constitutive – nu depind de factorii externi și inactivează toate macrolidele și lincosamidele; b) inductibile – necesită o inducție inițială (metilazele streptococice sunt induse de macrolide și lincosamide, iar cele stafilococice doar de macrolidele cu 14 și 15 inele, fiind sensibile la cele cu 16 inele și lincosamide). Pot surveni de asemenea mutații în subunitatea 23S a ARN ce reduce afinitatea către macrolide și lincosamide cu manifestare clinică (*H.pylori*, *M.avium*, *M.intracellulare*). Efluxul activ din celulă a antibioticelor se efectuează datorită prezenței câtorva sisteme transportoare (genele *mef* localizate pe cromozomi) sau prin proteina ce transportă macrolidele cu 14 și 15 inele (*Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes* și alte bacterii gram pozitive), determină o rezistență nesemnificativă, mecanismul căreia nu este definitivat. Un mecanism minor pentru rezistența la macrolide prezintă inactivarea enzimatică prin enzime cu profil larg (macrolidfosfotransferaza – pentru *E.coli* și *Staphylococcus spp*) și enzime cu o specificitate îngustă (eritromicinesteraza – familia Enterobacteriaceae, lincomicinacetiltransferaza – stafilococi și enterococi) (1, 2, 3, 6).

Rezistența la fluorochinolone, deși se consideră rară, poate fi mediată cromozomial și determinată de modificarea ADN-girazei sau a permeabilității membranei bacteriene exterioare (2, 3.6).

Bibliografie

1. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *CID* 2002; 34: 482-492.
2. Stroescu V. "Bazele farmacologice ale practicii medicale". București, 1999. Standarde medico-financiare profil terapeutic (adulti). Chișinău, 2002.
3. Гудман Г. и Гильман Г. Клиническая фармакология. X-е издание, М.: 2006.
4. Кукуес В.Г. Клиническая фармакология. ГЭОТАР М.Медицина, 1999, 2004.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.2003.
6. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес; 2008.