Anestezjologia Intensywna Terapia
2013, tom 45, numer 2, 69–74
ISSN 0209–1712
www.ait.viamedica.pl

Porównanie skuteczności *in vitro* ertapenemu, imipenemu i meropenemu w zakażeniach wywołanych przez *Enterobacteriaceae*

Comparison of *in vitro* efficacy of ertapenem, imipenem and meropenem in the infections caused by the *Enterobacteriaceae* strains family

Aneta Guzek[1], Dariusz Tomaszewski[2], Zbigniew Rybicki[2], Andrzej Truszczyński[2], Mariusz Barański[3], Krzysztof Korzeniewski[4]

[1]*Pracownia Mikrobiologii Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie*
[2]*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie*
[3]*Oddział Zakażeń Narządu Ruchu Kliniki Ortopedii i Traumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie*
[4]*Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie*

ABSTRACT

Background. The members of the bacterial *Enterobacteriaceae* family play an important role in the aetiology of many hospital infections. Some of them are able to produce β-lactamase, an enzyme which induces the resistance of those bacteria to penicillins, cephalosporins and, in severe infections, to penicillins with β-lactamase inhibitors. In this situation, the carbapenems become the drugs of choice. The objective of this study was to analyse the *in vitro* efficacy of three carbapenems: ertapenem, imipenem and meropenem against bacterial species of the *Enterobacteriaceae* family.

Methods. A total of 99 bacterial species (including ten bacterial species producing the ESBL mechanism), isolated between September 2011 and March 2012 from diagnostic material collected from patients of surgical clinics in the department of motoskeletal system infections and the critical care unit, hospitalised in the Military Institute of Medicine in Warsaw, were analysed. The values of MIC 50 and MIC 90 were recorded.

Results. All isolated bacterial species were susceptible to meropenem. One strain of *Morganella morganii* was resistant to imipenem, while one strain of *Enterobacter cloaceae* and one strain of *Klebsiella pneumoniae* were resistant to ertapenem. In the *Enterobacteriaceae* ESBL(-) group, the values of MIC 50 were 0.006 μg mL^{-1} for ertapenem, 0.19 μg mL^{-1} for imipenem, and 0.032 μg mL^{-1} for meropenem, and the MIC 90 values were: 0.25 μg mL^{-1}, 0.5 μg mL^{-1} and 0.125 μg mL^{-1}, respectively. In the *Enterobacteriaceae* ESBL(+) group, the values of MIC 50 were 0.38 μg mL^{-1}, 0.25 μg mL^{-1}, 0.064 μg mL^{-1}, and the values of MIC 90 were 0.5 μg mL^{-1}, 0.25 μg mL^{-1} and 0.125 μg mL^{-1}, respectively.

Conclusions. All analysed carbapenems had high *in vitro* efficacy against both *Enterobacteriaceae* ESBL(-) and *Enterobacteriaceae* ESBL(+) bacterial species.

Key words: infections, bacteria, *Enterobacteriaceae*, antibiotics, ertapenem, imipenem, meropenem

Słowa kluczowe: zakażenia szpitalne, bakterie, *Enterobacteriaceae*; antybiotyki, ertapenem; antybiotyki, imipenem; antybiotyki, meropenem

Anestezjologia Intensywna Terapia 2013, tom XLV, nr 2, 69–74

Fermentujące pałeczki jelitowe z rodziny *Enterobacteriaceae* są odpowiedzialne za znaczną część szpitalnych zakażeń układu moczowego, jamy brzusznej, układu oddechowego oraz zakażeń ran, w tym przewlekłych owrzodzeń podudzi. Pałeczki z rodzaju *Enterobacteriaceae*, zwłaszcza *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* posiadają zdolność wytwarzania β-laktamaz o rozszerzonym zakresie działania substratowego (ESBL, *extended spectrum beta-lactamases*), enzymów hydrolizujących wiązanie β-laktamowe w cząsteczce antybiotyku β-laktamowego. Wynikiem tego jest wytworzenie oporności bakterii na penicyliny, cefalosporyny, a w ciężkich zakażeniach także na penicyliny z inhibitorami β-laktamaz. W takiej sytuacji lekami z wyboru w zwalczaniu zakażeń pozostają karbapenemy [1]. Wrażliwość bakterii na antybiotyki, w tym także na karbapenemy, systematycznie maleje. Obserwuje się jednak znaczną zmienność wrażliwości bakterii Gram ujemnych na antybiotyki, zależnie od regionu geograficznego. W opublikowanej w 2012 roku analizie obejmującej 23 918 bakterii Gram ujemnych wyizolowanych w latach 2004–2009 od pacjentów oddziałów intensywnej terapii (OIT) w 6 regionach świata wykazano, że najmniejszy odsetek szczepów *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* wytwarzających ESBL występuje w Ameryce Północnej, odpowiednio 12,8% oraz 4,7% [2]. Duży odsetek *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+) identyfikowano w Ameryce Łacińskiej (45,5%) oraz w Afryce (54,9%), a *Escherichia coli* ESBL(+) na Środkowym Wschodzie (32,4%). We wszystkich regionach zanotowano dużą, ponad 90% wrażliwość *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloaceae* oraz *Serratia marcescens* na imipenem. Wszystkie szczepy *Klebsiella oxytoca* oraz *Serratia marcescens* były wrażliwe na meropenem. Zauważono także dużą zmienność regionalną wrażliwości szczepów *Acinetobacter baumannii* na meropenem: od 60,4% w Ameryce Północnej do 15,9% w Afryce, a także zmienną wrażliwość *Pseudomonas aeruginosa* na meropenem — od 79,1% w Ameryce Północnej do 51,4% w Afryce [2]. Wrażliwość bakterii na antybiotyki znacząco różni się także pomiędzy OIT, oddziałami chirurgicznymi oraz średnią ogólnoszpitalną, na niekorzyść tych pierwszych. Zwiększa się także liczba *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), VIM (*Verona Integron-encoded Metallo-β-lactamase*), IMP (*imipenemase*) oraz NDM-1 (*metallo--β-lactamase New Delhi*), co dodatkowo ogranicza możliwości leczenia przeciwbakteryjnego. Szczepy te odgrywają znaczną rolę w zakażeniach szpitalnych oraz u pacjentów zakładów opieki długoterminowej [3].

W 2009 roku opublikowano dane pochodzące z 35 europejskich OIT oraz z Turcji, pokazujące, że oporność *Enterobacteriaceae* ESBL(+) na imipenem kształtowała się następująco: do 1,1% szczepów *Escherichia coli* na Węgrzech; do 1,1% szczepów *Klebsiella pneumoniae* na Węgrzech i 13,6% w Turcji; do 3,1% szczepów *Enterobacter cloaceae* w Szwecji i 6,3% w Turcji; od 10,6% szczepów *Pseudomonas aeruginosa* w Rumunii do 48% w Turcji; od 0% szczepów *Acinetobacter baumannii* w Estonii do 91% na Malcie [4].

Problem rozwoju oporności bakteryjnej dotyczy także Polski. Zróżnicowanie wrażliwości *in vitro* bakterii na antybiotyki, w tym na karbapenemy, może dotyczyć także poszczególnych szpitali czy klinik. W 2010 roku opisano przypadek wyizolowania *Klebsiella pneumoniae* opornego na karbapenemy, szczep ten wytwarzał metalo-β-laktamazę [5]. Częściej także izolowane są szczepy *Acinetobacter baumannii* oporne na imipenem (z 2,7% w 2008 r. do 31% w 2009 r.) oraz *Acinetobacter baumannii* oporne na meropenem (z 2,1% w 2007 r. do 34,6% w 2009 r.) [6].

Znajomość sytuacji mikrobiologicznej własnego oddziału oraz wartości minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustroju (MIC, *minimal inhibitory concentration)* antybiotyków skutecznych wobec izolowanych na tych oddziałach patogenów może mieć duże znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych i planowaniu empirycznej antybiotykoterapii. W leczeniu zakażeń wywołanych przez wysoce oporne bakterie Gram ujemne karbapenemy są często jedyną opcją terapeutyczną; ta grupa antybiotyków charakteryzuje się również niską ogólną toksycznością.

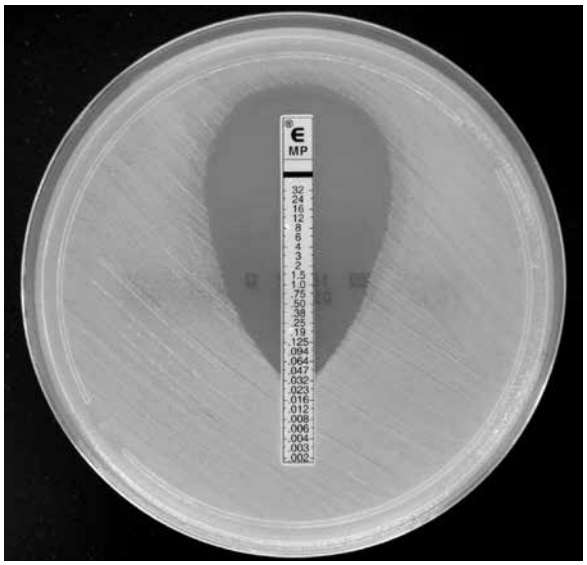
Celem badania było określenie *in vitro* wrażliwości bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* na 3 antybiotyki z grupy karbapenemów: ertapenem, imipenem i meropenem.

METODYKA

Badano materiał pobrany od pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Metabolicznej, Onkologicznej i Torakochirurgii, Kliniki Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, Oddziału Zakażeń Narządu Ruchu oraz Klinicznego Oddziału Intensywnej Terapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, w okresie od września 2011 roku do marca 2012 roku. Materiałem, z którego identyfikowano bakterie, były: płyn z jamy otrzewnowej, pęcherzyka żółciowego; wymazy z jamy brzusznej, ropni, ran oraz owrzodzeń stopy cukrzycowej.

Identyfikację rodzaju i gatunku szczepów bakteryjnych przeprowadzano przy użyciu automatycznego analizatora (VITEK 2®, BioMérieux, Francja), postępując zgodnie z wytycznymi producenta. Określano wrażliwość wyizolowanych szczepów, oznaczając wartość MIC. W tym celu wykorzystano paski z gradientem stężeń badanego antybiotyku (Etest®; BioMérieux, Francja), zakres badanych stężeń dla ertapenemu, imipenemu i meropenemu wynosi 0,002–32 μg mL^{-1}, na podłożu Mueller-Hinton (BioMérieux, Francja) (ryc. 1). Posiane płytki inkubowano przez 16–18 h w temperaturze 35 ± 2°C w atmosferze tlenowej. Diagnostykę prowadzono zgodnie z zaleceniami Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD). Do kontroli jakości wykorzystano szczep wzorcowy *Escherichia coli* ATCC 25922.

Wyizolowane szczepy bakteryjne wytwarzające β-laktamazy ESBL poddano badaniu wykrywającemu ten



Rycina 1. Oznaczenie wartości MIC przy użyciu paska z gradientem stężeń badanego antybiotyku

Rycina 2. Metoda dwóch krążków (DDST)

mechanizm oporności. Zgodnie z zaleceniami Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, zastosowano metodę dwóch krążków (DDST, *double disc synergy test*) z użyciem krążków (Oxoid®, Thermo Scientific, Wielka Brytania) z antybiotykami wskaźnikowymi — ceftazydymem (30 µg), cefotaksymem (30 µg) oraz krążek zawierający amoksycylinę (20 µg) z inhibitorem β-laktamaz — kwasem klawulanowym (10 µg) (ryc. 2).

Parametr MIC 50 odpowiada minimalnemu stężeniu antybiotyku, przy którym zahamowany jest wzrost ≥ 50% wyizolowanych szczepów bakteryjnych, równoważy się z medianą. Przy próbie o liczności *n*, wartość MIC 50 odpowiada $n \times 0,5$, o ile *n* jest liczbą parzystą. Jeśli *n* jest liczbą nieparzystą, wartość MIC 50 odpowiada $(n + 1) \times 0,5$. Parametr MIC 90 odpowiada minimalnemu stężeniu antybiotyku, przy którym zahamowany jest wzrost ≥ 90% wyizolowanych szczepów bakteryjnych [7].

Otrzymane wyniki przedstawiono dla całej badanej populacji, a także, ze względu na specyfikę oddziałów, z których pochodził materiał, dla obu klinik chirurgicznych oraz OIT i oddziału zakażeń narządu ruchu.

Archiwizację uzyskanych danych oraz obliczenia przeprowadzono za pomocą pakietu Microsoft Office 2010 (licencja WIM). Wartości MIC 50 oraz MIC 90 wyliczono poprzez wyznaczenie odpowiednio 50. percentyla (mediany) i 90. percentyla otrzymanych wyników.

WYNIKI

Analizowano wrażliwość na antybiotyki łącznie 99 szczepów bakteryjnych z rodziny *Enterobacteriaceae*, w tym: 51 szczepów *Escherichia coli* (51,52%), 14 szczepów *Enterobacter cloaceae* (14,14%), 12 szczepów *Klebsiella pneumoniae* (12,12%), 7 szczepów *Morganella morganii* (7,07%), 4 szczepy *Citrobacter freundii* (4,04%), 5 szczepów *Klebsiella oxytoca* (5,05%) oraz po 2 szczepy (2,02%) *Citrobacter braakii*, *Proteus spp* i *Serratia marcescens*. Spośród wyizolowanych bakterii mechanizm ESBL zidentyfikowano u 58,33% (7 szczepów) *Klebsiella pneumoniae*, 25% (1 szczep) *Citrobacter freundii*, 7,14% (1 szczep) *Enterobacter cloaceae*, 1,06% (1 szczep) *Escherichia coli*. Pozostałe z analizowanych bakterii (*Citrobacter braakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus spp*. i *Serratia marcescens*) nie wytwarzały mechanizmu ESBL.

Interpretację wyników oparto na wytycznych *European Committee on Antibacterial Susceptibility Testing* (EUCAST). Wartości graniczne MIC, zgodnie z którymi szczepy kwalifikowano jako oporny/wrażliwy, podano w tabeli 1.

W tabeli 2 przedstawiono wartości MIC 50 oraz MIC 90 karbapenemów dla *Enterobacteriaceae* nie wytwarzających β-laktamaz o rozszerzonym zakresie działania substratowego (*Enterobacteriaceae* ESBL[–]), natomiast w tabeli 3 — wartości MIC 50 oraz MIC 90 karbapenemów dla *Enterobacteriaceae* wytwarzających ESBL (*Enterobacteriaceae* ESBL [+]), zarówno łącznie, dla całego analizowanego materiału, jak i z podziałem na szczepy izolowane z materiału pobranego od pacjentów klinik chirurgicznych oraz od pacjentów hospitalizowanych na OIT i oddziałach zakażeń narządu ruchu.

Tabela 1. Wartości MIC karbapenemów w stosunku do rodziny *Enterobacteriaceae* według wytycznych EUCAST

Antybiotyk	Ertapenem (µg mL^{-1})	Imipenem (µg mL^{-1})	Meropenem (µg mL^{-1})
Wrażliwość	≤ 0,5	≤ 2,0	≤ 2,0
Oporność	> 1,0	> 8,0	> 8,0

Tabela 2. Wartości MIC 50 oraz MIC 90 (μg mL^{-1}) karbapenemów dla *Enterobacteriaceae* ESBL(–)

Oddziały	Antybiotyk	MIC 50	MIC 90
Wszystkie	ertapenem	0,006	0,25
	imipenem	0,19	0,5
	meropenem	0,032	0,125
KOIT i OZNR	ertapenem	0,008	0,38
	imipenem	0,19	0,38
	meropenem	0,047	0,094
Oddziały chirurgiczne	ertapenem	0,006	0,25
	imipenem	0,19	0,5
	meropenem	0,032	0,125

KOIT — kliniczny oddział intensywnej terapii; OZNR — oddział zakażeń narządu ruchu

Tabela 3. Wartości MIC 50 oraz MIC 90 (μg mL^{-1}) karbapenemów dla *Enterobacteriaceae* ESBL(+)

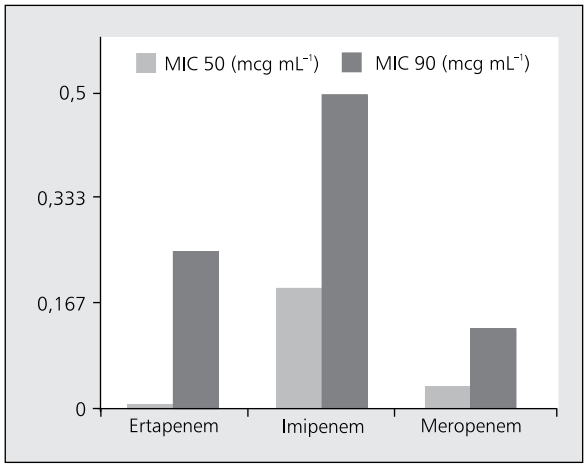
Oddziały	Antybiotyk	MIC 50	MIC 90
Wszystkie	ertapenem	0,38	0,5
	imipenem	0,25	0,25
	meropenem	0,064	0,125
KOIT i OZNR	ertapenem	0,38	0,5
	imipenem	0,19	0,25
	meropenem	0,064	0,125
Oddziały chirurgiczne	ertapenem	0,25	0,5
	imipenem	0,25	0,25
	meropenem	0,047	0,75

KOIT — kliniczny oddział intensywnej terapii; OZNR — oddział zakażeń narządu ruchu

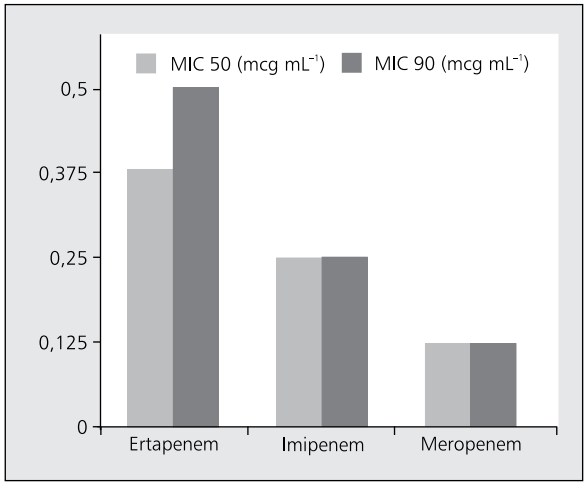
Stwierdzono bardzo dużą skuteczność karbapenemów wobec wyizolowanych bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*. W całym materiale tylko jeden szczep *Morganella morganii* był oporny na imipenem (MIC 3,0 μg mL^{-1}); jeden szczep *Klebsiella pneumoniae* i jeden szczep *Enterobacter cloaceae* (MIC 1,0 μg mL^{-1}) były oporne na ertapenem. Wartości MIC 50 oraz MIC 90 dla *Enterobacteriaceae* ESBL(–) przedstawiono na rycinie 3, dla *Enterobacteriaceae* ESBL(+) na rycinie 4.

Porównanie wartości MIC 50 i MIC 90 poszczególnych antybiotyków ze stężeniami stanowiącymi górną granicę wrażliwości wg EUCAST (0,5 μg mL^{-1} dla ertapenemu oraz 2 μg mL^{-1} dla imipenemu i meropenemu) wykazało, że w przypadku ertapenemu jego MIC 50 stanowi 1,2%, a MIC 90 50% wartości uznawanej za górną granicę wrażliwości. Dla imipenemu analogiczne wartości wyniosły 9,5% i 25%, a dla meropenemu 1,6% i 6,25% (tab. 3). Podobny trend obserwowano w analizie materiału z poszczególnych oddziałów.

Wszystkie szczepy *Enterobacteriaceae* ESBL(+) były wrażliwe na karbapenemy (tab. 4). Otrzymane wartości MIC porównano ze stężeniami stanowiącymi górną



Rycina 3. Wartości MIC 50 oraz MIC 90 dla *Enterobacteriaceae* ESBL(–)



Rycina 4. Wartości MIC 50 oraz MIC 90 dla *Enterobacteriaceae* ESBL(+)

Tabela 4. MIC 50 oraz MIC 90 karbapenemów dla *Enterobacteriaceae* ESBL(–) przedstawione w odniesieniu do największego stężenia antybiotyku, stanowiącego granicę lekowrażliwości według EUCAST*

Antybiotyk	MIC 50	MIC 90
ertapenem	1,2%	50%
imipenem	9,5%	25%
meropenem	1,6%	6,25%

*zbiorcze dane dla wszystkich badanych szczepów bakteryjnych, bez podziału na poszczególne oddziały

Tabela 5. MIC 50 oraz MIC 90 karbapenemów dla *Enterobacteriaceae* ESBL(+) przedstawione w odniesieniu do największego stężenia antybiotyku, stanowiącego granicę lekowrażliwości według EUCAST*

Antybiotyk	MIC 50	MIC 90
ertapenem	76%	100%
imipenem	12,5%	12,5%
meropenem	3,2%	6,25%

*zbiorcze dane dla wszystkich badanych szczepów bakteryjnych, bez podziału na poszczególne oddziały

granicę wrażliwości (0,5 μg mL^{-1} dla ertapenemu oraz 2 μg mL^{-1} dla imipenemu i meropenemu). Dla ertapenemu było to, odpowiednio, 76% i 100%, dla imipenemu 12,5% i 12,5%, natomiast dla meropenemu 3,2% i 6,25% (tab. 5). Podobny trend obserwowano w analizie materiału z poszczególnych oddziałów.

Podsumowanie otrzymanych wyników przedstawiono w tabeli 6.

DYSKUSJA

Bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* odgrywają istotną rolę w zakażeniach szpitalnych, zwłaszcza u pacjentów po operacjach w obrębie jamy brzusznej, są również odpowiedzialne za zapalenia płuc, zakażenia krwi i układu moczowego. Na polskich OIT głównym miejscem zakażenia jest jama brzuszna. U 15,7% chorych z zakażeniem krwi czynnikiem etiologicznym były *Enterobacteriaceae* [8].

Bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* mają zdolność wytwarzania wielu mechanizmów oporności, takich jak β-laktamazy ESBL, KPC czy β-laktamazy AmpC. To, oraz łatwość przekazywania oporności powodują, że bakterie te stanowią znaczne zagrożenie epidemiologiczne.

Badania *in vitro* przeprowadzono przy zastosowaniu nowoczesnych metod diagnostycznych, w certyfikowanym laboratorium, co zapewnia wiarygodność wyników.

Wśród 99 wyizolowanych patogenów 9,9% stanowiły bakterie posiadające mechanizm oporności ESBL. Jest to znacząco mniejsza wartość w porównaniu na przykład z USA, gdzie już w 2006 roku ten mechanizm oporności posiadało 31% szczepów *Enterobacter cloaceae* i 13% szczepów *Pseudomonas aeruginosa* izolowanych z materiału pobranego od pacjentów leczonych na OIT [9].

Karbapenemy są jedyną grupą antybiotyków o małej toksyczności ogólnej przeznaczoną do leczenia zakażeń wywołanych przez *Enterobacteriaceae*

Tabela 6. Rozkład minimalnych stężeń hamujących poszczególnych antybiotyków

			Wartości MIC (μg mL^{-1})																									
			0,023	0,004	0,006	0,008	0,012	0,016	0,019	0,023	0,025	0,032	0,038	0,047	0,06	0,064	0,094	0,12	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1,0	1,5	3,0
Ertapenem	Wszystkie oddziały	częstość		16	28	15	7	5	1	5		1		2	1	1	1			3	4	3	4		2		
		procent		16,16	28,28	15,15	7,07	5,05	1,01	5,05		1,01		2,02	1,01	1,01	1,01			3,03	4,04	3,03	4,04		2,02		
	KOIT i OZNR	częstość		2	4	3	3	1	1	2		1			1							1	1				
		procent		10,00	20,00	15,00	15,00	5,00	5,00	10,00		5,00			5,00							5,00	5,00				
	Chirurgie	częstość		14	24	12	4	4		3				2		1	1			3	4	2	3		2		
		procent		17,72	30,38	15,19	5,06	5,06		3,80				2,53		1,27	1,27			3,80	5,06	2,53	3,80		2,53		
Imipenem	Wszystkie oddziały	częstość									1								21	41	18	7	4			6	1
		procent									1,01								21,21	41,41	18,18	7,07	4,04			6,06	1,01
	KOIT i OZNR	częstość																	3	7	4	4	1			1	
		procent																	15,00	35,00	20,00	20,00	5,00			5,00	
	Chirurgie	częstość									1								18	34	14	3	3			5	1
		procent									1,27								22,78	43,04	17,72	3,80	3,80			6,33	1,27
Meropenem	Wszystkie oddziały	częstość	1				3	10		26		21		12		9	3	3	6	4				1			
		procent	1,01				3,03	10,10		26,26		21,21		12,12		9,09	3,03	3,03	6,06	4,04				1,01			
	KOIT i OZNR	częstość					1	4		2		3		5		2	1	1	1								
		procent					5,00	20,00		10,00		15,00		25,00		10,00	5,00	5,00	5,00								
	Chirurgie	częstość	1				2	6		24		18		7		7	2	2	5	4				1			
		procent	1,01				2,53	7,59		30,38		22,78		8,86		8,86	2,53	2,53	6,33	5,06				1,27			

Kolorem szarym zaznaczono wartości MIC powyżej punktu odcięcia dla szczepów wrażliwych, według EUCAST; KOIT — kliniczny oddział intensywnej terapii; OZNR — oddział zakażeń narządu ruchu

ESBL(+), dlatego powinny być stosowane pod ścisłą kontrolą. W pracy starano się znaleźć odpowiedź na pytanie, czy poszczególne karbapenemy (ertapenem, imipenem i meropenem) wykazują podobną skuteczność w hamowaniu *in vitro* wzrostu *Enterobacteriaceae*. Wrażliwość bakterii oceniano metodą E-testów, uznawaną za najbardziej wiarygodną, przyjmując, za EUCAST, graniczne wartości stężeń określanych jako wrażliwe. Z tabeli 2 wynika, że poza 3 szczepami, wszystkie analizowane bakterie były wrażliwe już na niskie stężenia karbapenemów. Przy stężeniach antybiotyku sięgających 25% wartości MIC ertapenem hamował wzrost 75,8%, imipenem 92%, a meropenem 99% wrażliwych bakterii. Stwierdzono znaczącą przewagę imipenemu, a zwłaszcza meropenemu, nad ertapenemem. Porównanie uzyskanych danych z wynikami europejskiego badania wrażliwości bakterii [10] pozwala stwierdzić, iż w ośrodku autorów niniejszej pracy oporność bakterii jest mała.

W celu bardziej obiektywnej analizy problemu, uzyskane wartości MIC 50 i MIC 90 porównano z tymi wartościami MIC antybiotyków, które, zgodnie z zaleceniami EUCAST, uznaje się za graniczne dla stwierdzenia, czy dany szczep bakteryjny jest wrażliwy na określony lek. Wydaje się przy tym, że wartość MIC 90 jest bardziej przydatna w ocenie skuteczności hamowania wzrostu bakterii. Z danych zamieszczonych w tabelach 5 i 6 wynika, że dla bakterii ESBL(–) przy MIC 90 imipenem i meropenem hamują wzrost bakterii w niższych stężeniach niż ertapenem. Obserwacja ta jest w pewnym stopniu zbieżna z wynikami uzyskanymi z analizy rozkładu wartości MIC. Trudno jednak jednoznacznie ocenić to zjawisko, gdyż nie znaleziono w literaturze porównania wartości MIC z MIC 50 oraz MIC 90 i oraz odniesienia uzyskanych wyników do praktyki klinicznej. Wymaga to dalszych badań.

Skuteczność działania antybiotyków zależy nie tylko od wrażliwości bakterii, ale także od czasu zastosowania właściwej dawki oraz penetracji leku do miejsca zakażenia [11]. W niektórych sytuacjach, jak ciężka sepsa czy wstrząs septyczny, pomimo zachowania reguł antybiotykoterapii, stężenie antybiotyku w tkankach jest mniejsze od wartości MIC. Jest to spowodowane zaburzeniami w dystrybucji leku w następstwie przetaczania dużych objętości płynów, stosowania amin katecholowych, które, zwężając naczynia, utrudniają penetrację leków oraz podwyższonego wydalania przez nerki, przez które w hiperdynamicznej fazie wstrząsu septycznego przepływ krwi jest zwiększony [12, 13]. Dlatego w opisywanych stanach klinicznych jest ważne, by wartość MIC była jak najmniejsza. Może to być element kompensujący pogorszoną dystrybucję antybiotyków do tkanek.

Ten aspekt badań własnych zasługuje na podkreślenie, choć uzyskane wyniki są jeszcze zbyt skąpe, by wyciągać z nich istotne wnioski przydatne diagnostycznie, a tym bardziej klinicznie.

WNIOSKI

1. Ertapenem, imipenem i meropenem wykazują *in vitro* bardzo dużą skuteczność w hamowaniu wzrostu *Enterobacteriaceae* ESBL(–) i *Enterobacteriaceae* ESBL(+) przy małych wartościach MIC.
2. Porównanie wartości MIC 50 i MIC 90 badanych antybiotyków wykazuje, że najskuteczniejszym środkiem jest meropenem, a następnie imipenem i ertapenem; jednak na podstawie tych obserwacji nie należy wyciągać wniosków istotnych diagnostycznie i klinicznie.

Piśmiennictwo:

1. *Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al.:* Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007; 67: 1027–1052.
2. *Bertrand X, Dowzicky MJ:* Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa between 2004 and 2009 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. Clin Ther 2012; 34: 124–137.
3. *Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psichogiou M, Tassios PT, Daikos GL:* Carbapenemases in *klebsiella pneumoniae* and other *enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 682–707.
4. *Hanberger H, Arman D, Gill H, et al.:* Surveillance of microbial resistance in european intensive care units: A first report from the Care-ICU programme for improved infection control. Intensive Care Med 2009; 35: 91–100.
5. *Sekowska A, Gospodarek E, Kruszyńska E, et al.:* First isolation of metallo-β-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* strain in Poland. Anaesthesiol Intensive Ther 2010; 42: 25–27.
6. *Bogiel T, Kwiecińska-Piróg J, Jachna-Sawicka K, Gospodarek E:* Szczepy *Acinetobacter baumannii* oporne na karbapenemy. Med Dosw Mikrobiol 2010; 62: 119–126.
7. *Schwarz S, Silley P, Simjee S, et al.:* Editorial: Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 601–604.
8. *Kübler A, Durek G, Zamirowska A, et al.:* Severe sepsis in Poland — results of internet surveillance of 1043 cases. Med Sci Monit 2004; 10: CR635–641.
9. *Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ:* Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011; 53: 60–67.
10. *Drusano GL:* Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol 2004; 2: 289–300.
11. *Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T:* Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32: S495–512.
12. *Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al.:* Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. Crit Care Med 2001; 29: 385–391.
13. *Brunner M, Pernerstorfer T, Mayer BX, Eichler HG, Müller M:* Surgery and intensive care procedures affect the target site distribution of piperacillin. Crit Care Med 2000; 28: 1754–1759.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Dariusz Tomaszewski
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WIM
ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa
tel.: 22 681 68 95
e-mail: dtomaszewski@wim.mil.pl

Otrzymano: 30.10.2012 r.
Zaakceptowano: 23.01.2013 r.