**ANTIMIKROBIÁLNA REZISTENCIA**

Antimikrobiálna rezistencia je schopnosť mikroorganizmov prežívať a rásť aj napriek pôsobeniu antimikrobiálnej látky. Antimikrobiálna rezistencia je dnes globálnym zdravotným problémom, ktorému treba venovať zvýšenú pozornosť. WHO vyhlásila v roku 2019 antimikrobiálnu rezistenciu za jednu z 10 najväčších globálnych ohrození verejného zdravia a Európska komisia ju v 2022 vyhlásila za jedno z **troch najväčších ohrození zdravia**.

Rezistencia mikroorganizmov vedie k perzistujúcim infekciám, ktoré je ťažšie vyliečiť a náklady na liečbu takýchto infekcií sú násobne vyššie. Antimikrobiálna rezistencia je zodpovedná za **35000 úmrtí v EÚ ročne**. Najnovšie údaje vo všeobecnosti ukazujú na významne sa zvyšujúce trendy v počte infekcií a s nimi spojených úmrtí takmer pri všetkých kombináciách „baktéria – antibiotická rezistencia“, predovšetkým v zdravotníckych zariadeniach. Približne 70 % prípadov infekcií baktériami rezistentnými voči antibiotikám tvoria infekcie spojené so zdravotnou starostlivosťou. Sústavné zvyšovanie antimikrobiálnej rezistencie by odhadom viedlo do roku 2050 k

10 miliónom úmrtí ročne (čo by bolo viac ako v súvislosti s rakovinou).

Antibiotiká majú zásadnú úlohu v manažmente bakteriálnych infekcií naprieč viacerými oblasťami, ako sú zdravie ľudí, poľnohospodárstvo, chov hospodárskych zvierat a akvakultúra. Antibiotická rezistencia je javom, ktorý predstavuje **výzvu pre všetky sektory ľudského života**, pretože antibiotiká strácajú svoju účinnosť, keďže baktérie si vyvinuli obranný mechanizmus proti ich pôsobeniu. Antibiotická rezistencia sa stáva hrozbou aj kvôli nadužívaniu antibiotík a ich nesprávnemu používaniu. Problémom nie je iba nadužívanie antibiotík pri ochoreniach ľudí, ale aj fakt, že sa používajú ako podporný prostriedok v chove zvierat a na liečbu bakteriálnych infekcií zvierat a plodín.

Použitie antibiotík u potravinových zvierat by sa dalo rozdeliť do troch skupín: terapeutické použitie, profylaktické použitie a použitie ako prísad na podporu rastu. Pri chorých zvieratách sú používané antibiotiká v terapeutických dávkach, zatiaľ čo profylaktické použitie zahŕňa podávanie v subterapeutických dávkach prostredníctvom vody alebo krmiva. Antibiotiká, ako látky na podporu rastu, sú pridávané do krmiva zvierat v malých množstvách.

Pojmy:

* **Antibiotická rezistencia -** schopnosť baktérií zvyšovať svoju odolnosť voči antibiotiku, ktoré na ne pôsobilo. Je starší pojem, ktorý odkazuje len na problém antibiotickej rezistencie, ale účinnosť strácajú všetky antimikrobiálne látky, preto sa v súčasnosti uprednostňuje pojem antimikrobiálna rezistencia.
* **Antimikrobiálne látky -** látky, ktoré zamedzujú rast mikroorganizmov, ako sú baktérie, vírusy a plesne. Patria medzi ne antibiotiká, antivirotiká, antimykotiká a antiprotozoiká.
* **Antimikrobiálna rezistencia -** schopnosť mikroorganizmov zvyšovať svoju odolnosť voči antimikrobiálnej látke, ktorá predtým na ne pôsobila. AMR je následkom prirodzeného výberu a genetickej mutácie.

**Faktory prispievajúce k vzniku antibiotickej rezistencie:**

* používanie antimikrobiálnych liečiv, čo vyvíja ekologický tlak na mikroorganizmy a prispieva k vzniku a selekcii mikroorganizmov rezistentných voči antimikrobiálnym liekom v populáciách,
* šírenie a skrížený prenos mikroorganizmov rezistentných voči antimikrobiálnym liečivám medzi ľuďmi, zvieratami a medzi ľuďmi a zvieratami a životným prostredím,
* nadužívanie antibiotík pri vírusových infekciách,
* nadužívanie antibiotík u hospodárskych zvierat,
* nedostatočná hygiena v niektorých regiónoch.

Problémom je aj multirezistencia vybraných baktérií voči viacerým antibiotikám. Ide o nasledujúce baktérie:

* *Staphylococcus aureus* rezistentný voči meticilínu (MRSA),
* enterokoky rezistentné voči vankomycínu (VRE),
* *Enterobacteriaceae (Enterobacterales)* produkujúce širokospektrálne betalaktamázy (ESBL, napríklad k bežným mikroorganizmom *Enterobacteriaceae* patrí *Escherichia coli a Klebsiella pneumoniae,* karbapeném rezistentné enterobaktérie (CRE)),
* karbapeném rezistentný *Acinetobacter baumannii (*CRAB),
* *Pseudomonas aeruginosa* rezistentný voči viacerým liekom (skratka CRPA karbapeném rezistentná - *Pseudomonas aeruginosa),*
* *Clostridium difficile*.

**Mechanizmy vzniku antibiotickej rezistencie**

Antibiotická rezistencia môže vzniknúť ako fenotypická adaptácia, kedy sa baktérie prispôsobia na zmenené podmienky, zmeny sú čiastočné a prechodné, možno zvládnuť vyššími dávkami antibiotík alebo ich vysadením.

Antibiotická rezistencia môže vzniknúť aj ako genetická mutácia, kedy ide buď o modifikáciu génu na chromozóme alebo prevzatím genetického materiálu od rezistentných buniek pomocou plazmidov, transpozónov a integrónov. Mechanizmy horizontálneho transferu génov sú nebezpečnejšie, kedy dochádza k šíreniu génov medzidruhovo. Deje sa tak pomocou konjugácie (priamy transfer plazmidu medzi baktériami), transformáciou (baktérie prijmú DNA z ich okolia, napr. z mŕtvej baktérie) a transdukciou (bakteriofágy sú prenášačmi génov pre rezistenciu).

* **Prirodzená rezistencia** - niektoré baktérie sú odolné voči určitým antibiotikám, celá populácia daného druhu je rezistentná, táto vlastnosť vyplýva zo stavby a metabolizmu (napr. mykoplazmy na betalaktámové antibiotiká, E. coli na penicilín, makrolidy, streptamíny, rifampicín a kyselinu fusidovú).
* **Získaná rezistencia** sa vyvinula po zavedení antibiotickej liečby, možno ju rozdeliť na viaceré mechanizmy:
	+ enzymatická degradácia - baktérie produkujú enzýmy, ktoré rozložia štruktúru antibiotík (napr. produkcia betalaktamáz a karbapenemáz),
	+ bunkový efflux - baktéria má na membráne proteíny, ktoré aktívne vylučujú antibiotikum z bunky, predtým ako dosiahne svoj cieľ (typické pre gramnegatívne baktérie),
	+ redukovaná permeabilita - gramnegatívne baktérie môžu zostať rezistentné redukovaním permeability vonkajšej membrány,
	+ zmena metabolickej dráhy - baktérie dokážu využívať alternatívne metabolické dráhy, aby sa vyhli inhibícií spôsobenej antibiotikami (mechanizmus uplatňovaný u MRSA),
	+ cielená modifikácia na ribozóme - niektoré baktérie produkujú proteíny, ktoré sa viažu na antibiotiká a zabránia im v mechanizme účinku. Napríklad pri rezistencii na tetracyklíny produkujú baktérie proteíny, ktoré sa viažu na ribozómy a znemožnia tetracyklínom účinkovať,
	+ modifikácia cieľového miesta - niektoré baktérie dokážu alterovať miesto pre naviazanie antibiotika, čím mu zabránia v mechanizme účinku, táto mutácia sa často objavuje v bakteriálnom genóme.

 **Legislatíva v oblasti boja s antimikrobiálnou rezistenciou:**

* Európsky akčný plán “**Jedno zdravie”** proti antimikrobiálnej rezistencii - tento akčný plán vychádza z celostného prístupu, podľa ktorého je zdravie ľudí a zdravie zvierat vzájomne prepojené, spoločne aj s prostredím, v ktorom sa nachádzajú. Problematika antimikrobiálnej rezistencie je riešená z rôznych rovín a to: z hľadiska verejného zdravia, bezpečnosti potravín, životného prostredia, výskumu a inovácie, medzinárodnej spolupráce, zdravia a dobrých životných podmienok zvierat.
* **Národne programy** pre užívanie antibiotík (antibiotic stewardship) - vzťahujú sa na prax a stratégie, ktoré sa používajú na zabezpečenie efektívneho a zodpovedného predpisovania antibiotík. Cieľom je zlepšiť spôsob, akým lekári predpisujú antibiotiká a ako ich pacienti používajú, aby sa minimalizovalo riziko vzniku rezistencie voči antibiotikám. Tento koncept zahŕňa vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov a pacientov, monitorovanie predpisovania a implementáciu odporúčaní založených na dôkazoch, aby sa zabezpečilo, že antibiotiká sú predpisované len vtedy, keď sú skutočne potrebné.
* Regulácie **používania antimikrobiálnych látok v poľnohospodárstve** - EÚ v roku 2006 zakázala pridávanie antibiotík ako látok pre zlepšovanie rastu zvierat, avšak vynucovanie týchto regulácií stále zostáva v niektorých regiónoch problematické.

**Ciele pre antibiotickú rezistenciu, ktoré by mali byť dosiahnuté do roku 2030**

V rámci programu “Jedno zdravie” je vymedzených 5 cieľov v používaní antimikrobiálnych látok do roku 2030, pričom ako baseline bol použitý rok 2019. Tieto ciele predstavujú efektívny nástroj, ako monitorovať a dosahovať ciele v spojitosti s antimikrobiálnou rezistenciou, jej prevenciou a redukciou. Tieto ciele sú konkrétne a merateľné. Jedná sa o dané ciele:

* zredukovať totálnu spotrebu antibiotík u ľudí o 20%,
* najmenej 65 % totálnej spotreby antibiotík u ľudí by malo byť medzi skupinou “Access” (podľa AWaRE klasifikácie WHO),
* redukcia infekcií krvného obehu meticilín-rezistentným *Staphylococcus aureus* (MRSA) o 15%,
* redukcia infekcií krvného obehu rezistentnou *E. coli* o 10 % (rezistencia voči cefalosporínom tretej generácie),
* redukcia celkového výskytu krvných infekcií karbapeném-rezistentnou *Klebsiellou pneumoniae* o 5 %.

Jednotlivé členské štáty majú ciele nastavené individuálne, na Slovensku je to redukcia celkovej spotreby antibiotík o 9 %, redukcia infekcií spôsobených MRSA o 10%, redukcia infekcií rezistentnou E. coli o 5 % a redukcia infekcií arbapeném-rezistentnou *Klebsiellou pneumoniae* o 4%.

Ako sa darilo jednotlivým štátom v dosahovaní týchto cieľov si môžete pozrieť tu:

<https://www.ecdc.europa.eu/assets/amr-targets-2030/index.html>

Systém klasifikácie WHO AWaRe je nástroj vytvorený Svetovou zdravotníckou organizáciou na podporu zodpovedného používania antibiotík a boj proti antimikrobiálnej rezistencii (AMR). AWaRe znamená **Access**, **Watch** a **Reserve** a rozdeľuje antibiotiká do týchto troch skupín na základe ich potenciálu na rezistenciu a dôležitosti pri liečbe infekcií. 257 antibiotík používaných celosvetovo bolo zaradených do tohto systému. Hlavnou myšlienkou tohto systému je, že poskytovatelia zdravotnej starostlivosti (preskribujúci lekári, farmaceuti aj ostatní zdravotnícki pracovníci) majú zodpovednosť za zlepšovanie spotreby antibiotík a aj samotný pacient má zodpovednosť za užívanie antibiotík a mal by mať dostatočné informácie o správnom užívaní antibiotík.

1. **Skupina “ACCESS” (Prístup)**: Tieto antibiotiká sa odporúčajú ako prvá alebo druhá voľba pri liečbe bežných infekcií, pretože sú vo všeobecnosti účinné, majú nižší potenciál na vznik rezistencie a mali by byť široko dostupné. Patria sem antibiotiká s úzkym spektrom účinku.
2. **Skupina “WATCH” (Dohľad)**: Tieto antibiotiká sú prvou voľbou pre pacientov so závažnejšími príznakmi alebo pre infekcie, v ktorých patogén, ktorý spôsobil infekciu, má vyššiu pravdepodobnosť byť rezistentný na antibiotiká zo skupiny Access. Patria sem antibiotiká so širokým spektrom účinku.
3. **Skupina “Reserve” (Rezerva)**: Tieto antibiotiká sú považované za poslednú obranu proti multirezistentným infekciám. Mali by byť vyhradené na situácie, keď zlyhajú všetky ostatné liečby, aby sa zachovala ich účinnosť.
4. **Skupina “Not Recommended**”: Obsahuje súbor fixných kombinácií viacerých antibiotík so širokým spektrom účinku, ktoré nemajú dostatočnú mieru dôkazov, a preto nie sú odporúčané.

Rozdelenie antibiotík podľa AWaRe systému v *WHO Model list of essential medicines 2023:*

|  |  |
| --- | --- |
| **Access** | Amikacín; amoxicilín; amoxicilín + kyselina klavulánová; ampicilín; benzathine benzylpenicillin; benzylpenicilín; cefalexín; cefazolín; chloramfenicol; klindamycín; kloxacilín; dikloxacilín, flukoxacilín doxycyklín; gentamicín; meticilín, metronidazole; nafcilín, nitrofurantoin; oxacilín, phenoxymethylpenicilín; procaine benzylpenicilín; spektinomycín; sulfamethoxazole + trimethoprim  |
| **Watch** | Azitromycín; cefixim; cefotaxim; ceftazidim; ceftriaxón; cefuroxim; ciprofloxacín; klaritromycín; imipeném/cilastatín, meropeném; piperacilín + tazobactam; tosufloxacín vankomycín. |
| **Reserve** | Cefiderokol; ceftazidím + avibaktam; ceftazidím + tazobaktam, kolistín; fosfomycín; linezolid; meropeném + vaborbaktam; plazomicín; polymyxín B, tedizolid |

Súčasné rozdelenie antibiotík podľa AWaRe systému dostupné na:

 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>

Cieľom klasifikácie AWaRe je pomôcť krajinám zlepšiť politiky používania antibiotík, podporovať používanie antibiotík zo skupiny Access, obmedzovať používanie antibiotík zo skupiny Watch a vyhradzovať antibiotiká zo skupiny Reserve na kritické prípady. Tento systém tiež pomáha pri sledovaní a zlepšovaní antibiotickej politiky na celosvetovej úrovni.

WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book dostupná na:

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>

V danej knihe sa spomínajú aj rôzne kompetencie zdravotníckych pracovníkov, konkrétne pre farmaceutov sú nasledovné:

* poznať existenciu a obsah AWaRe knihy,
* neposkytovať žiadne antibiotiká bez lekárskeho predpisu,
* odrádzať pacientov od samoliečby antibiotikami,
* monitorovať používanie antibiotík zo skupiny Access a Watch.

Dňa 18.11.2024 je Európsky deň zvyšovania povedomia o antibiotikách a 18.11.-24.11.2024 prebieha Svetový týždeň zvyšovania povedomia o antimikrobiálnej rezistencii.

PharmDr. Jana Michaličková