



UPOREĐIVANJE DELOVANJA TAZOCINA (PIPERACILIN SA TAZOBAKTAMOM) SA DELOVANJEM PIPERACILINA NA GRAM-POZITIVNE I GRAM-NEGATIVNE BAKTERIJE

EFFECTS OF TAZOCIN (PIPERACILLIN WITH TAZOACTAM) AND PIPERACILLIN ON GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE BACTERIA: COMPARATIVE ANALYSIS

Mirjana Hadnađev, Anka Vukelić, Tatjana Kurucin

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

*Piperacilin/tazobaktam (tazocin) je kombinacija β -laktam/ihibitor β -laktamaza sa širokim spektrom antibakterijskog delovanja koji obuhvata mnoge klinički važne patogene. Piperacilin je polusintetski ureidopenicilin čija je efikasnost ugrožena porastom prevalencije β -laktamaza produkujućih bakterija. Tazobaktam, inhibitor β -laktamaza, poseduje brojne karakteristike koje omogućavaju proširenje spektra piperacilina. Cilj rada je bio da se utvrdi rezistencija izolovanih sojeva na tazocin i piperacilin, kao i da se uporedi efikasnost ta dva leka. Među izolatima *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas species* i *Haemophilus species* osetljivost na tazocin je veoma visoka (95,3%, 82,8% i 96,3%). Tazocin inhibira svih 100% sojeva *E. coli*, *Proteus species* i *Klebsiella species*. Istovremeno, javljali su se rezistentni sojevi pomenutih izolata na piperacilin. Aktivnost samog piperacilina i u kombinaciji sa tazobaktamom je smanjena prema *Acinetobacter species*. Procenat osetljivih sojeva na tazocin iznosi 56,2% a na piperacilin 18,7%. Tazocin takođe pokazuje veoma dobru in vitro aktivnost prema izolovanim sojevima Gram-pozitivnih bakterija. Rezultati ukazuju na visok procenat osetljivih sojeva *Streptococcus pneumoniae* (98,9), *Staphylococcus aureus* (88,6%) i koagulaza negativnih stafilokoka (76,9%). Smanjena je aktivnost meti-cilin rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus* (33,3%) na tazocin kao i na piperacilin (18,2%). Sojevi *Enterococcus species* pokazuju identičnu osetljivost na oba leka (82,4%). Nisu uočeni rezistentni sojevi *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae* na tazocin kao i na piperacilin.*

Ključne reči: Tazocin (piperacilin sa tazobaktamom), β -laktamaze, Piperacilin, rezistencija

SUMMARY

*Piperacillin/tazobactam (tazocin) is a combination of β -lactam/ β -lactamase inhibitor with a broad antibacterial activity range, including a vast number of clinically important pathogens. Piperacillin is a semi-synthetic ureidopenicillin whose efficacy is impaired by an increase in the prevalence of β -lactamase-producing bacteria. Tazobactam, β -lactamase inhibitor, has numerous characteristics providing a wider activity range of piperacillin. The objective of this study was to establish the resistance of the isolated bacteria strains to tazocin and piperacillin and compare the efficacy of the two drugs. The isolated strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas species* and *Haemophilus species* exhibited a very high sensitivity to tazocin (95.3%, 82.8 and 96.3% respectively). Tazocin inhibited 100% of *E. coli*, *Proteus species* and *Klebsiella species* strains, while some strains of the same bacteria were resistant to piperacillin. Piperacillin, either alone or in combination with tazobactam, had a decreased activity onto *Acinetobacter species*. 56.2 % of this bacterium strains were sensitive to tazocin and 18.7 % to piperacillin. Tazocin also exhibited a very good in vitro activity on gram-positive bacteria isolates. The obtained results show that the following bacteria strains are sensitive in a high percentage to this drug: *Streptococcus pneumoniae**

(98.9%), *Staphylococcus aureus* (88.6%), and negative *staphylococcus coagulase* (76.9%). *Meticillin resistant strains of Staphylococcus aureus* showed a decreased activity on both tazocin (33.3%) and piperacillin (18.2%). The strains of *Enterococcus* species exhibited almost equal sensitivity to either of the drugs (82.4%). None of the strains of either *Streptococcus pyogenes* or *Streptococcus agalactiae* was found to be resistant to tazocin or piperacillin.

Key words: tazocin (piperacillin with tazobactam), β -lactamase, piperacillin, resistance

Pneumon, 2006; Vol 43

Dr Mirjana Hadnadev, Centar za medicinsku mikrobiologiju, Institut za plućne bolesti
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Široka upotreba β -laktamskih antibiotika (penicilina i cefalosporina) je dovela do porasta rezistencije na te lekove među Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama širom sveta. Produkcija β -laktamaza, kao najvažniji uzrok rezistencije, dovela je do suženja antibakterijskog spektra penicilina i cefalosporina. Sa ciljem prevazilaženja problema rezistencije, razvijeni su inhibitori β -laktamaza.

Piperacilin-tazobaktam je kombinacija β -laktama i inhibitora β -laktamaza sa širokim spektrom antibakterijskog delovanja koji obuhvata mnoge Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije. Često se koristi kao empirijska terapija infekcija u jedinicama intenzivne nege (1).

CILJ RADA

Cilj rada je da se primenom standardizovanih metoda uporedi delovanje tazocina (piperacilin + tazobaktam) sa delovanjem piperacilina na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 1100 sojeva Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, koji su izolovani u toku 2004. godine u Centru za medicinsku mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Sojevi su izolovani iz sledećih materijala: sputuma, briseva grla i nosa, pleuralnih punktata, bronholavata i bronhoaspirata, briseva rana, drenova i kanila, kateter biopsija, urina, briseva oka i uha, hemokultura i cervikalnih briseva. Materijali su obrađivani standardnim bakteriološkim metodama. Zasejane podloge su inkubirane na temperaturi od 35-37°C tokom 18-24h. Ispitivanje osetljivosti na antibiotike je rađeno standardnom disk-difuzionom metodom po Kirby-Baueru na Mueller-Hinton (MH) agaru upotrebom diskova tazocina (TZP) proizvodnje *Oxoid Limited*

(Hampshire, England) i diskova piperacilina (PRL) proizvodnje Bioanalyse Co., Ltd (Ankara, Turkey).

REZULTATI I DISKUSIJA

Piperacilin je polusintetski ureidopenicilin sa antibakterijskom aktivnošću koja obuhvata Gram-pozitivne i Gram-negativne aerobne i anaerobne bakterije (2). Po antibakterijskom dejstvu je penicilin najšireg spektra. Kao i drugi β -laktamski antibiotici, piperacilin ispoljava svoj baktericidni efekat vezujući se za penicilin vezujuće proteine (PVP) u ćelijskom zidu bakterija. To dovodi do inhibicije sinteze ćelijskog zida, aberacije, disrupcije i konačno do lize ćelije (3).

Uprkos širokom spektru antibakterijske aktivnosti piperacilina, porast prevalencije β -laktamaza produkujućih bakterija je poslednjih godina doveo do rezistencije na taj lek (4). Produkcija β -laktamaza je uglavnom genetski kodirana. Geni rezistencije su lokalizovani na bakterijskim plazmidima, hromozomima i transpozonomima. Najčešći mehanizam bakterijske rezistencije na β -laktamske antibiotike je enzimaska hidroliza β -laktamskog prstena od strane β -laktamaza (6).

Tazobaktam je inhibitor β -laktamaza koji štiti piperacilin od destrukcije pomenutim enzimom. U kombinaciji sa piperacilinom, tazobaktam proširuje antibiotski spektar i povećava njegov klinički potencijal (2). Tazobaktam-natrium je derivat nukleusa penicilina, hemijski je sulfon penicilanične kiseline. Ireverzibilno inhibiše mnoge β -laktamaze koje produkuju klinički značajne Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, kovalentno se vezujući sa tim enzimima (5). Tazobaktam ima jak afinitet za plazmidski posredovane β -laktamaze grupe 2b, 2b i 2c, stafilokokne penicilinaze i hromozomske 2e β -laktamaze podeljene po *Bush-Jacoby-Medeirosu* (7).

Piperacilin/tazobaktam je efikasan kod pacijenata sa infekcijama donjeg respiratornog trakta, intraabdominalnim infekcijama, komplikovanim urogenitalnim i infekcijama mekih tkiva i kože, kao i kod bakterijemije. Efikasan je i u tretmanu febril-

nih epizoda kod pacijenata sa neutropenijom (2). U kombinaciji sa aminoglikozidima, koristi se za tretman kod pacijenata koji imaju teške nozokomijalne infekcije.

Koncentracija piperacilina i tazocina je najveća u tkivima sa dobrom perfuzijom kao što su pluća, intestinalna mukoza, žučna kesica i mišići. Eliminiraju se primarno preko bubrega, putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Bubrežna ekskrecija iznosi 50-60% date doze, dok bilijarna ekskrecija iznosi < 2% doze (8).

Na Tabeli 1. prikazan je ukupan broj izolovanih sojeva sa brojnima i procentualnom zastupljenošću Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija.

Tabela 1. Ukupan broj izolovanih sojeva Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija

Ukupan broj izolata	Gram-negativne	Gram-pozitivne
1100	619	481
100%	56,3%	43,7%

U okviru Gram-negativnih bakterija izolovani su sojevi *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas species*, *Acinetobacter species* i *Haemophilus species*, dok su sojevi *E. coli*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Citrobacter species* i *Enterobacter species* grupisani i obrađeni u okviru njihove familije *Enterobacteriaceae*. U Tabeli 2. prikazano je njihovo učešće u ukupnom broju Gram-negativnih bakterija.

Tabela 2. Zastupljenost izolovanih sojeva Gram-negativnih bakterija

Izolot	Ukupan broj	Procenat
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	106	17,2%
<i>Pseudomonas species</i>	111	18%
<i>Acinetobacter species</i>	32	5,2%
<i>Haemophilus species</i>	54	8,7%
<i>Enterobacteriaceae</i>	316	51%

Tokom proteklih godina bilo je promena u osetljivosti uzoraka *Pseudomonas aeruginosa* u pravcu povećanja rezistencije na različite antibiotike. Tazobaktam održava aktivnost piperacilina protiv tog patogena, inače polirezistentne bakterije i čestog uzročnika intrahospitalnih infekcija. Rezultati nekoliko skorašnjih istraživanja pokazuju da je 91-95% izolata *Pseudomonas aeruginosa* osetljivo na tazocin (3).

Tabela 7. Osetljivost sojeva pojedinih vrsta iz porodice *Enterobacteriaceae* na tazocin i piperacilin

Izolot	Ukupan broj	Osetljivost na tazocin	%	Osetljivost na piperacilin	%
<i>E. coli</i>	182	182	100%	156	85,7%
<i>Klebsiella species</i>	52	52	100%	31	59,6%
<i>Proteus species</i>	43	43	100%	36	83,7%
<i>Citrobacter species</i>	23	22	95,6%	15	65,2%
<i>Enterobacter species</i>	16	15	93,7%	10	62,5%

U našem ispitivanju uočen je veoma visok procenat osetljivosti sojeva *Pseudomonas aeruginosa* na tazocin (95,3%), dok je osetljivost na piperacilin manja (88,7%) (Tabela 3.).

Tabela 3. Osetljivost sojeva *Pseudomonas aeruginosa* na tazocin i piperacilin

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Osetljivost na Tazocin %	Osetljivost na Piperacilin %
95,3	88,7

Rezultati ispitivanja sojeva *Pseudomonas species* na tazocin i piperacilin prikazani su u Tabeli 4. Zapaža se takođe veća osetljivost na tazocin u odnosu na njegovu osetljivost na piperacilin.

Tabela 4. Osetljivost sojeva *Pseudomonas species* na tazocin i piperacilin

<i>Pseudomonas species</i>	
Osetljivost na Tazocin %	Osetljivost na Piperacilin %
82,8	64,8

Mnoge Enterobakterije, uključujući *E. coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Proteus species* i *Citrobacter species* su osetljive na kombinaciju piperacilin-tazobactam (3).

U Tabeli 5. prikazana je osetljivost sojeva *Enterobacteriaceae* na tazocin i piperacilin. Zapaža se da je čak 99,4% sojeva osetljivo na tazocin, a 78,5% na piperacilin.

Tabela 5. Osetljivost sojeva *Enterobacteriaceae* na tazocin i piperacilin

<i>Enterobacteriaceae</i>	
Osetljivost na Tazocin %	Osetljivost na Piperacilin %
99,4	78,5

Tabela 6. Osetljivost sojeva iz porodice *Enterobacteriaceae* na tazocin

<i>Enterobacteriaceae</i>	
Osetljivost na Tazocin %	Rezistentan na Tazocin %
99,4	0,6

Tazocin inhibira svih 100% sojeva *E. coli*, *Proteus species* i *Klebsiella species*, što nije slučaj sa njihovom osetljivošću na piperacilin (Tabela 7).

Kombinacija piperacilina sa tazobaktamom pokazuje odličnu aktivnost i protiv *Haemophilus influenzae* (3). Od testiranih sojeva *Haemophilus species* 96,3% je osjetljivo na tazocin, dok osjetljivost na piperacilin iznosi 87% (Tabela 8.).

Tabela 8. Osetljivost sojeva *Haemophilus species* na tazocin i piperacilin

<i>Haemophilus species</i>	
Osetljivost na Tazocin %	Osetljivost na Piperacilin %
96,3	87,0

Tazocin pokazuje dobru aktivnost protiv *Acinetobacter species*, uključujući *Acinetobacter baumannii*, često izolovanog kod imunokompromitovanih pacijenata sa nozokomijalnim infekcijama (3). Naše istraživanje pokazuje da je 56,2% sojeva *Acinetobacter species* osjetljivo na tazocin, a svega 18,7% je osjetljivo na piperacilin (Tabela 9.).

Tabela 9. Osetljivost sojeva *Acinetobacter species* na tazocin i piperacilin

<i>Acinetobacter species</i>	
Osetljivost na Tazocin %	Osetljivost na Piperacilin %
56,2	18,7

U Tabeli 10. prikazana je zastupljenost Gram-pozitivnih bakterija u ukupnom broju izolata. Najčešće su izolovani sojevi *Staphylococcus aureus*, potom *Enterococcus species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus species*, *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae*.

Tabela 10. Zastupljenost Gram-pozitivnih bakterija u ukupnom broju izolata

Izolat	Ukupan broj	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	193	40,1%
<i>Enterococcus species</i>	108	22,4%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	88	18,3%
<i>Staphylococcus species</i>	39	8,1%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	36	7,4%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	17	3,5%

Tazocin pokazuje dobru *in vitro* aktivnost protiv meticilin senzitivnih sojeva *Staphylococcus aureus-a* i koagulaza negativnih stafilokoka (3). U Tabeli 11. je prikazan visok procenat osjetljivih sojeva *Staphylococcus aureus-a* na tazocin (88,6%), aktivan je i na koagulaze negativne stafilokoke u znatnom procentu (76,9%). Zapaža se nešto niža osjetljivost *Staphylococcus aureus-a* (86,5%) i koagulaza negativnih stafilokoka (66,6%) na piperacilin.

Kao i u slučaju drugih kombinacija -laktam/inhibitor -laktamaza, piperacilin / tazobaktam je slabo aktivan protiv meticilin rezistentnih

sojeva *Staphylococcus aureus-a* (3). Meticilin rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus-a* su u ovom istraživanju pokazali nizak stepen osjetljivosti na tazocin (33,3%) i još niži na piperacilin (18,2%).

Tabela 11. Osetljivost sojeva meticilin senzitivnog i rezistentnog *Staphylococcus aureus-a* i koagulaza negativnih stafilokoka na tazocin i piperacilin

Izolat	Osetljivost na tazocin (%)	Osetljivost na piperacilin (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin osjetljivi)	88,6%	86,5%
Koagulaza negativne stafilokoke	76,9%	66,6%
Meticilin rezistentni <i>S. aureus</i>	33,3%	18,2%

Tazocin je aktivan protiv sojeva *Enterococcus species* u većini studija (3). U našem istraživanju sojevi *Enterococcus species* pokazuju identičnu osjetljivost na tazocin kao i na piperacilin (82,4%).

Penicilin senzitivni sojevi *Streptococcus pneumoniae* su visoko osjetljivi na tazocin, ali takođe pokazuju dobru aktivnost protiv sojeva sa smanjenom osjetljivošću na penicilin (3). U našem ispitivanju zapažen je veoma visok procenat osjetljivih sojeva *Streptococcus pneumoniae* na tazocin (98,8%) kao i na piperacilin (97,7%).

Tazocin takođe pokazuje veoma dobru aktivnost protiv *Streptococcus agalactiae* kao i drugih vrsta streptokoka (2). U našem ispitivanju nijedan soj *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae* nije bio rezistentan na tazocin i piperacilin (Tabela 12.).

Tabela 12. Osetljivost izolovanih sojeva iz roda *Streptococcus-a* na tazocin i piperacilin

	<i>Enterococcus spp.</i> %	<i>Streptococcus pneumoniae</i> %	<i>Streptococcus pyogenes</i> %	<i>Streptococcus agalactiae</i> %
TZP	82,4	98,8	100	100
PRL	82,4	97,7	100	100

ZAKLJUČAK

Piperacilin/tazobaktam je kombinacija -laktam/inhibitor -laktamaza sa širokim spektrom antibakterijskog delovanja. Tazocin se pokazao efikasnijim u *In vitro* ispitivanju na izolovanim sojevima u odnosu na piperacilin. Tazocin pokazuje veoma visoku aktivnost prema sojevima *Pseudomonas aeruginosa* (95,3%), *Pseudomonas species* (82,8%) i *Haemophilus species* (96,3), kao i na mnoge enterobakterije. Nisu uočeni rezistentni sojevi *E. coli*, *Proteus species* i *Klebsiella species* na tazocin, dok se među pomenutim bakterijama javljaju rezistentni sojevi na piperacilin u znatnom procentu. Tazocin pokazuje smanjenu aktivnost prema sojevima *Acinetobacter species* (56,2%), ali je idalje efikasniji od piperacilina (18,7%). Tazocin

takođe pokazuje veoma dobru *In vitro* aktivnost prema Gram-pozitivnim bakterijama. Rezultati ukazuju na visok procenat osetljivih sojeva *Streptococcus pneumoniae* (98,8%), meticilin senzitivnog *Staphylococcus aureus* (88,6%) i koagulaza negativnih stafilokoka (76,9%). Smanjena je osetljivost meticilin rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus* na tazocin (33,3%), kao i na piperacilin (18,2%). Sojevi *Enterococcus species* pokazuju identičnu osetljivost na oba leka (82,4%). Nisu uočeni rezistentni sojevi *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae* na tazocin, kao i na piperacilin. Na osnovu sprovedenog ispitivanja možemo zaključiti da je tazocin snažan antibakterijski lek za lečenje infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim i Gram-negativnim sojevima. Naročito je efikasan kod sojeva *Pseudomonas aeruginosa* kao najčešćeg uzročnika intrahospitalnih infekcija. Zahvaljujući osobinama tazobaktama da inhibira -laktamaze, tazocin se pokazao kao znatno efikasniji lek u odnosu na piperacilin.

LITERATURA

1. Silke C. Mueller, Jolanta Majcher-Peszynska, Heiko Hickstein et al. Pharmacokinetics of Piperacillin-Tazobactam in Anuric Intensive Care Patients during Continuous Venovenous Hemodialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* May 2002;46:1557-60.
2. Bryson HM, Brogden RE. Piperacillin/tazobactam: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994 Mar; 47:506-35.
3. Perry CM, and Markham A. Piperacillin/Tazobactam: An Updated Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. *Drugs* 1999;57:805-43.
4. Piperacillin/tazobactam. Product monograph. Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals February 2000.
5. Daniel KP, Krop LC. Piperacillin-tazobactam: a new -lactam-lactamase inhibitor combination. *Pharmaco-therapy* 1996;Mar-Apr; 16:149-62.
6. Dever LA, Dermody TS. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. *Arch Intern Med* 1991; 151: 886-95.
7. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (6): 1211-33.
8. Kinzig M, Sorgel F, Brismar FB and Nord CE. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam and piperacillin in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1997-2004.