

KINGA SKRZYPEK, ANNA MALM

## Oporność bakterii na karbapenemy w aspekcie zdrowia publicznego

## Bacterial resistance to carbapenems in terms of public health

### Streszczenie

Najnowsze dane potwierdzają, że wzrasta liczba pacjentów zakażonych bakteriami opornymi, a antybiotykooporność stała się problemem globalnym, jednym z najważniejszych zagrożeń dla zdrowia publicznego. W czasach, gdy na rynku nie pojawiają się nowe leki przeciwdrobnoustrojowe, konieczna jest ochrona tych, które są już dostępne, a możliwe jest to dzięki podjęciu działań polegających na przestrzeganiu zasad racjonalizacji antybiotykoterapii. Szczególne miejsce w antybiotykoterapii zajmują antybiotyki beta-laktamowe, w tym karbapenemy, stanowiące leki tzw. ostatniej szansy. Pojawiające się wśród bakterii nowe mechanizmy oporności na karbapenemy, o wysokim potencjale rozprzestrzeniania się, stwarzają realne zagrożenie nie tylko dla zdrowia, ale przede wszystkim dla życia pacjentów zakażonych bakteriami wielolekoopornymi.

### Abstract

The latest data confirm that the number of patients infected with resistant bacteria steadily increases, and the resistance of bacteria to antibiotics has become a global problem, one of the most important public health threats. In times when new medicines, such as antimicrobials, are not introduced onto the market, it is necessary to protect those already available. It can be done through the actions involving the rationalization of antibiotic therapy rules. Beta-lactam antibiotics, including carbapenems, so-called last resort medicines, take up a special place in the antibiotic therapy. The emerging new resistance mechanisms to carbapenems in bacteria with high potential for proliferation pose a real threat not only for health but especially for life of patients infected by multi-drug-resistant bacterial pathogens.

**Słowa kluczowe:** antybiotykooporność, karbapenemy, karbapenemazy.

**Keywords:** antibiotic resistance, carbapenems, carbapenemases.

## WSTĘP

Oporność bakterii na antybiotyki jest jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie i stanowi ogromne zagrożenie dla współczesnej medycyny. Era antybiotyków rozpoczęła się przypadkowym odkryciem penicyliny w 1928 roku przez szkockiego bakteriologa i lekarza Aleksandra Fleminga. Dopiero dziesięć lat później w 1938 roku farmakolog Howard Florey oraz biochemik/patolog Ernst Chain wyizolowali czystą penicylinę, a 1943 roku brytyjski przemysł farmaceutyczny rozpoczął jej produkcję. W 1945 roku brytyjska badaczka Dorothy Hodgkin ustaliła strukturę chemiczną penicyliny, co umożliwiło opracowanie metody chemicznej syntezy leku. Odkrycie Fleminga zapoczątkowało zakrojone na szeroką skalę i nieustające poszukiwania nowych antybiotyków.

Przełom XX i XXI wieku należałoby uznać za początek ery postantybiotykowej, ponieważ nadużywanie oraz niewłaściwe stosowanie antybiotyków doprowadziło do występowania i szerzenia się na całym świecie zjawiska oporności drobnoustrojów na leki. Antybiotykooporność jest realnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Użycie standardowych schematów leczenia pacjenta w przypadku infekcji spowodowanych przez szczepy odporne na leki, a zwłaszcza wielolekooporne, jest nieskuteczne i prowadzi do wydłużenia czasu choroby, wzrostu śmiertelności, podniesienia kosztów leczenia oraz zwiększonego ryzyka transmisji i rozprzestrzeniania się opornych drobnoustrojów, co z kolei utrudnia kontrolę chorób infekcyjnych.

Najpoważniejszą konsekwencją nieracjonalnej antybiotykoterapii jest zjawisko wielolekowej oporności mikroorganizmów, która występuje głównie w środowisku szpitalnym; coraz częściej notowane są także przypadki tego typu zachorowań w warunkach pozaszpitalnych. Oporność dotyczy obecnie wszystkich drobnoustrojów i wszystkich antybiotyków. Pojawiły się szczepy wielooporne (MDR – multi-drug resistant), tzn. niewrażliwe na co najmniej dwa lub trzy antybiotyki z różnych grup terapeutycznych, szczepy bardzo szeroko odporne (XDR – extensively resistant), tzn. wrażliwe na jeden tylko antybiotyk, a także zupełnie nowa grupa, tj. niewrażliwych na wszystkie dostępne leki (PDR – pan-drug resistant) [1-3].

Najczęściej i najszerszej stosowaną w leczeniu szpitalnym jak i ambulatoryjnym grupą leków o wysokiej skuteczności i stosunkowo niewielkich działaniach niepożądanych są beta-laktamy, które podzielono na pięć grup – penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy oraz inhibitory beta-laktamaz.

### Zastosowanie karbapenemów w leczeniu

Karbapenemy należą do najaktywniejszych antybiotyków beta-laktamowych. Związki te są pochodnymi penemu, w których atom siarki zastąpiono atomem węgla, a między atomami C2 i C3 heptanu występuje wiązanie podwójne. Obecnie w leczeniu stosowane są następujące pochodne karbapenemu: imipenem (od 1980 roku), panipenem (od 1993 roku dopuszczony do obrotu tylko na terenie Japonii), meropenem (od 1996 roku), ertapenem (od 2002 roku) oraz najnowszy dorypenem (od 2005 roku stosowany w Japonii i USA, a od 2008 roku wprowadzony do leczenia na terenie Unii Europejskiej). Spektrum działania wyżej wymienio-

nych antybiotyków obejmuje wiele bakterii wieloopornych, jak Gram-ujemne pałeczki wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), *Acinetobacter baumannii* oraz gronkowce wrażliwe na metycylinę, paciorkowce, enterokoki i bakterie beztlenowe (*Prevotella* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp.). Oporność naturalną na karbapenemy wykazują nieliczne bakterie. Należą do nich *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Corynebacterium jeikeium*, niektóre szczepy *Bacillus* spp. oraz *Bacteroides* spp. Oporność naturalną przypisuje się niskiej przepuszczalności osłon komórkowych oraz czynnemu usuwaniu leku z komórki. Dodatkowo większość *Stenotrophomonas maltophilia* posiada przynajmniej dwie naturalne beta-laktamazy, L1 i L2, z których pierwsza jest metalo-beta-laktamazą (MBL), a druga przypomina aktywnością beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) [4-7].

Z karbapenemów tylko imipenem jest rozkładany w nerkach do nieaktywnego związku przez dihydropeptydazę i wydzielaną przez komórki nabłonka kanalików nerkowych. Procesowi degradacji antybiotyku zapobiega cilastatyna, która konkurencyjnie wiąże się z enzymem, pozostawiając wolny i aktywny antybiotyk oraz chroni nerki przed nefrotoksycznym działaniem imipenemu. Karbapenemy są wydalane głównie z moczem i w niewielkich ilościach z kałem, tj. imipenem 65–80% z moczem i 1% z kałem, meropenem 95% z moczem i 2,1% z kałem, ertapenem 80% z moczem i 10% z kałem oraz dorypenem 70–80% z moczem. Ze względu na szerokie spektrum aktywności antibakteryjnej i dobre właściwości farmakokinetyczne, karbapenemy można stosować w zakażeniach o ciężkim przebiegu klinicznym, w posocznicy i gorączkach o nieznannej etiologii, w powikłaniach septycznych po operacji w okolicach jamy brzusznej oraz w powikłanych zakażeniach dróg moczowych, w tym odmiedniczkowym zapaleniu nerek [4].

W przypadku karbapenemów działania niepożądane występują rzadko. Neurotoksyczne działanie manifestuje się drgawkami. Mechanizm drgawkotwórczy polega na blokowaniu receptorów kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i w ten sposób doprowadza do spadku neurotransmisji w ośrodkowym układzie nerwowym. Spośród wszystkich karbapenemów dorypenem wykazuje najmniejszą neurotoksyczność. Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, tj. biegunka, nudności, wymioty występuje u 2 do 6% leczonych pacjentów. Do innych objawów niepożądanych, które mogą wystąpić podczas stosowania karbapenemów zaliczyć możemy ból głowy (nawet do 16% w przypadku dorypenemu), ból w miejscu iniekcji, wysypka, świąd (przy stosowaniu meropenemu). Ponad to w przypadku stosowania imipenemu może dojść do spadku poziomu hemoglobiny i hematokrytu oraz eozynofilii. Podczas leczenia meropenemem może wystąpić wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej 7,6%, aminotransferazy asparaginianowej 5,6%, małopłytkowość 2,4% oraz eozynofilia 1,2%. Przy stosowaniu ertapenemu może dojść również do wzrostu aktywności enzymów – aminotransferazy alaninowej 5%, aminotransferazy asparaginianowej 5%, fosfataza zasadowa 4% oraz zwiększenia liczby płytek 3%. W przypadku leczenia dorypenemem podwyższenie enzymów wątrobowych może wystąpić jedynie 0,2% pacjentów [4,8].

## Karbapenemazy

Karbapenemy są grupa antybiotyków, które wykazują oporność na hydrolizę przez większość klinicznie ważnych beta-laktamaz, takich jak ESBL czy AmpC (chromosomalne cefalosporynazy wytwarzane przez wszystkie *Enterobacteriaceae* i hydrolizujące penicyliny, cefalosporyny I, II, III generacji, aztreonam oraz niepodatne na inhibitory, zwłaszcza kwas klawulanowy). Cechą charakterystyczną, decydującą o ich wysokiej oporności na beta-laktamazy, jest ustawienie bocznego łańcucha w pozycji trans, a nie cis, jak u pozostałych beta-laktamów. Niestety bakterie wykształciły też przeciwko karbapenemom różnorodne mechanizmy oporności. Najważniejszy z nich to karbapenemazy, czyli grupa enzymów, które są zdolne do hydrolizy karbapenemów. Według klasyfikacji Amblera zaliczane mogą być do klasy B (MBL – metalo-beta-laktamazy) wymagających jako kofaktora reakcji enzymatycznych jonów dwuwartościowych, najczęściej cynku oraz klasy A (KPC – beta-laktamazy zdolne do hydrolizy karbapenemów) i klasy D enzymów serynowych (CHDL – beta-laktamaza klasy D zdolna do hydrolizy karbapenemów). Karbapenemazy występują najczęściej wśród pałeczek Gram-ujemnych zarówno z rodziny *Enterobacteriaceae*: *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., jak i niefermentujących – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* i *Alcaligenes*. Stanowią one heterogenną populację enzymów o różnej preferencji substratowej i zdolności hamowania ich aktywności przez inhibitory [9-11]. Przykłady karbapenemaz oraz innych beta-laktamaz wytwarzanych przez pałeczki Gram-ujemne przedstawia Tabela 1.

Karbapenemazy klasy B (MBL) nie ulegają inaktywacji pod wpływem inhibitorów beta-laktamaz (tazobactam, sulbaktam, kwas klawulanowy), a jedynie przez EDTA co jest związane z chelatującym działaniem tego związku i właściwość ta jest wykorzystywana w diagnostyce mikrobiologicznej i lecznictwie. Karbapenemazy serynowe klasy A i w różnym stopniu podatne są na działanie hamujące kwasu klawulanowego, tazobactamu i sulbactamu, dlatego też połączenia antybiotyku beta-laktamowego z inhibitorem beta-laktamazy mogą być stosowane. Inhibitorem najczęściej stosowanym w przypadku karbapenemaz serynowych KPC

klasy A jest kwas boronowy, który ma znaczenie tylko diagnostyczne [9,10].

Ze względu na coraz częstsze stosowanie karbapenemów w terapii ciężkich zakażeń istnieje ryzyko selekcji szczepów wieloopornych. Możliwość przekazywania plazmidów z genami warunkującymi wytwarzanie MBL oraz oporność na inne grupy leków przeciwbakteryjnych dodatkowo sprzyja rozpowszechnianiu się takich szczepów wśród różnych gatunków bakterii odpowiedzialnych za zakażenia szpitalne [11].

Pierwsze karbapenemazy klasy B (metalo-beta-laktamazy) zostały odkryte w Japonii. Kolejne doniesienia o nowych enzymach zaliczanych do MBL (lub ich mutacjach) napływały z całego świata od początku lat 90-tych. Aktualnie poznanych jest ponad 30 metalo-beta-laktamaz odpowiedzialnych za oporność bakterii na antybiotyki beta-laktamowe. Geny kodujące MBL zlokalizowane są w chromosomie lub plazmidach, gdzie występują w postaci kaset w strukturach integronowych. Sprzyja to łatwemu rozprzestrzenianiu się tych genów w populacji bakterii różnych gatunków, a szczepy wytwarzające MBL (głównie typów IMP oraz VIM) wykrywane są na całym świecie. W Polsce pierwsze enzymy MBL opisano w 2002 roku (VIM-2) oraz 2004 roku (VIM-4) [9,11].

Pierwsze dwa szczepy *Enterobacter cloacae* odporne na imipenem wyizolowano w 1984 roku w Kalifornii, w Stanach Zjednoczonych, a następny we Francji w 1990 roku. Szczepy te wytwarzały beta-laktamazy oznaczone jako IMI-1 (szczepy amerykańskie) i NmcA (szczep francuski). W 1996 roku w Północnej Karolinie został zidentyfikowany pierwszy gen kodujący KPC u opornego na karbapenemy szczepu *Klebsiella pneumoniae* i został nazwany KPC-1. Kolejne warianty genów zostały określone w kolejności numerycznej KPC-2 do KPC-4. Geny te różnią się strukturą pojedynczego aminokwasu. Mechanizm oporności u pałeczek *Klebsiella pneumoniae* polega na wytwarzaniu kodowanych na plazmidzie/transpozonie karbapenemaz typu KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*). Wytwarzają je już także, wprawdzie rzadko, inne pałeczki rodziny *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Szczepy *Klebsiella pneumoniae* KPC-dodatnie hydrolizują wszystkie karbapenemy i wszystkie pozostałe antybiotyki beta-laktamowe,

**TABELA 1. Rodzaje beta-laktamaz wytwarzanych przez pałeczki Gram-ujemne [7,10].**

Rodzaj beta-laktamaz	Występowanie	Spektrum oporności	Leki wykazujące skuteczność kliniczną
beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.,	penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy.	karbapenemy, piperacylina z tazobactamem, aminoglikozydy, fluorochinolony
cefalosporynazy typu AmpC	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp.,	wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, oprócz karbapenemów oraz IV generacji cefalosporyn	karbapenemy, cefepim
karbapenemazy typu MBL	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Alcaligenes</i>	wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, oprócz monobaktamów	aztreonam
karbapenemazy typu KPC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Alcaligenes</i>	wszystkie antybiotyki beta-laktamowe	kolistyna, tygecyklina, gentamycyna i czasem amikacyna
karbapenemazy typu CHDL	<i>Acinetobacter</i> spp.	wszystkie antybiotyki beta-laktamowe	aminoglikozydy, tetracykliny, czasem ampicylina z sulbactamem
karbapenemazy typu NDM	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Proteus</i> spp.	wszystkie antybiotyki beta-laktamowe	kolistyna, tygecyklina

a zazwyczaj są wrażliwe jedynie na kolistynę, tygecyklinę, gentamycynę i czasem amikacynę. Skuteczność kliniczna wymienionych leków nie została potwierdzona badaniami klinicznymi, jednak są one stosowane w ostateczności w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy KPC-dodatnie z powodu braku opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności. Poza tym opisano już szczepy KPC odporne na wszystkie antybiotyki. W Polsce problem pojawił się w 2008 roku; pierwsze szczepy wyizolowano w szpitalach warszawskich i stopniowo rozprzestrzeniły się one w różnych ośrodkach opieki zdrowotnej na Mazowszu, a obecnie zakażenia lub nosicielstwo *Klebsiella pneumoniae* KPC-dodatnich obserwowuje się w wielu regionach kraju [1,10,12].

W związku z zaistniałym problemem zostały opracowane i zaakceptowane przez Ministra Zdrowia polskie wytyczne postępowania w przypadku wykrycia w szpitalu szczepu KPC-dodatniego. Rekomendacje znajdują się na stronie internetowej Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów. Kluczowym elementem strategii jest jak najszybsze wykrycie w szpitalu (oddziale) pierwszego szczepu wytwarzającego karbapenemazę KPC (tzn. index case) celem wdrożenia na czas właściwych procedur kontroli zakażeń i niedopuszczenia do jego rozprzestrzenienia w środowisku [13].

Poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego w świecie stanowią zidentyfikowane ostatnio beta-laktamazy typu NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamases-1), które po raz pierwszy wykryto u szczepów *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* izolowanych od szwedzkiego pacjenta hospitalizowanego w New Delhi w Indiach w 2008 roku. Geny kodujące te enzymy (*bla*NDM-1) przenoszone są na plazmidach i odpowiedzialne są za oporność na większość znanych antybiotyków i chemioterapeutyków, m.in. na antybiotyki beta-laktamowe, w tym karbapenemy (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem), aztreonam, aminoglikozydy i fluorochinolony. W wyniku migracji ludności powracających z Indii i Pakistanu, w kilku krajach na świecie pojawiły się kolejne szczepy o takim fenotypie oporności, występujące wśród różnych gatunków bakterii, m.in. *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* i *Proteus* spp. Kumarasamy i wsp. informują, że w Wielkiej Brytanii w latach 2008–2009 wyizolowano 37 szczepów wytwarzających enzymy typu NDM-1. W Polsce jeszcze nie rejestrowano przypadków zakażeń bakteriami o mechanizmie oporności NDM [14,15].

Głównym rodzajem karbapenemazy u *Acinetobacter* spp. są obecnie tzw. karbapenemazy serynowe klasy D (CHDL). Mimo, że ich aktywność w stosunku do cefalosporyn III generacji jest znikoma to współwystępowanie innych mechanizmów (w tym innych beta-laktamaz) często nadaje szczerpom CHDL-dodatnim *A. baumannii* oporność na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe. Jeden rodzaj CHDL występuje naturalnie u *Acinetobacter baumannii*, przy czym oporność na karbapenemy pojawia się dopiero wskutek znaczącego podniesienia poziomu ekspresji takiej beta-laktamazy dzięki określonym zmianom genetycznym. Kilka innych rodzajów CHDL, to z kolei enzymy typowo nabyte, kodowane przez geny plazmidowe lub chromosomalne. Nie ma obecnie metod fenotypowego wykrywania CHDL; można je identyfikować jedynie metodami biochemicznymi lub molekularnymi [7].

## PODSUMOWANIE

Lawinowo narastająca oporność bakterii na antybiotyki i jej szybkie globalne rozprzestrzenianie, jak również brak nowych antybiotyków stwarzają nieznana dotychczas skalę zagrożenia dla zdrowia publicznego. Od roku 1962 do 2000 nie została odkryta żadna nowa grupa antybiotyków. W ciągu ostatniego dziesięciolecia arsenał ludzkości do walki z bakteriami poszerzył się tylko o trzy nowe grupy: oksazolidinony, lipopeptydy i glicylocykliny. Dlatego bardzo ważne jest nauczenie się racjonalnego korzystania z dostępnych leków, które obecnie są wykorzystywane w medycynie. W celu podniesienia świadomości na temat zagrożenia dla zdrowia publicznego, którym zdecydowanie jest zjawisko antybiotykooporności oraz racjonalnego stosowania antybiotyków od 2008 roku w dniu 18 listopada obchodzimy Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach. Rozsądne gospodarowanie lekami stosowanymi w terapii może przyczynić się do zahamowania selekcji i rozprzestrzeniania się szczepów opornych i wtedy dopiero pojawi się szansa, że na skuteczne działanie antybiotyków będą mogły liczyć również przyszłe pokolenia.

## PIŚMIENICTWO

- Hryniewicz W. Antybiotykooporność – co musimy zrobić dziś? Pol Merk Lek. 2011;30(179):305-9.
- Wanke M. Lekooporność bakterii. Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. 2011;3:1-5.
- Guz K, Bugla-Płoskońska G. Immunomodulacyjne i przeciwzapalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków. Postepy Hig Med Dosw. 2007;61:828-37.
- Cielecka-Piontek J, Zajśc M, Jelińska A. Dorypenem – najnowszy analog karbapenemu. Farm Pol. 2009;65(3):177-83.
- Rybicki Z, Tomaszewski D. Antybiotykoterapia ciężkich zakażeń u chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii. Pol Merk Lek. 2011;30(179):338-41.
- Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P. i wsp. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit Care Med. 2008;36(4):1089-96.
- Gniadkowski M, Żabicka D, Hryniewicz W. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki 2009. Oznaczanie wrażliwości pałeczek Gram-ujemnych. Opracowane przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, Narodowy Instytut Leków Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej www.korلد.edu.pl.
- Kozioł-Montewka M, Jaworska-Gromaszek J, Biernacka J i wsp. Ocena skuteczności rekomendowanych schematów antybiotykoterapii empirycznej VAP w oparciu o analizę in vitro lekowrażliwości głównych patogenów. Anestezjologia Intensywna Terapie. 2011;18(3):163-8.
- Rzewuska M. Antybiotykooporność Gram-ujemnych pałeczek wytwarzających beta-laktamazy. Życie Weterynaryjne. 2009;84(3):199-205.
- Duszyńska W. Antybiotykoterapia zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi u chorych w OIT w kontekście wielooporności. Anestezjologia Intensywna Terapie. 2010;17(3):160-6.
- Sacha P, Wieczorek P, Jakoniuk P i wsp. Udział metallo-beta-laktamaz w oporności na imipenem i meropenem klinicznych szczepów *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. Wiad Lek. 2008;16(1-3):30-6.
- Neonakis IK, Samonis G, Messaritakis H. Resistance status and evolution trends of *Klebsiella pneumoniae* isolates in a university hospital in Greece: ineffectiveness of carbapenems and increasing resistance to colistin. Chemother. 2010;56:448-52.

13. Hryniewicz W, Gniadkowski M. Wytuczne postępowania w przypadku wykrycia szczepów pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy typu KPC (ang. Klebsiella pneumoniae carbapenemase). Opracowane przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, Narodowy Instytut Leków Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej [www.korl.edu.pl](http://www.korl.edu.pl) (Warszawa, dn. 21.10.2009r).
14. Zalas-Więcek P, Michalska A, Gospodarek E. Pałeczki Morganella – charakterystyka, zakażenia, mechanizmy oporności na antybiotyki. *Postepy Hig Med Dosw.* 2012;66:242-51.
15. Kumarasamy KK, Toleman M, Walsh TR. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10: 597-602.

**Informacje o Autorkach**

Mgr KINGA SKRZYPEK – doktorantka; prof. dr hab. n. farm. ANNA MALM – kierownik, Katedra i Zakład Mikrobiologii z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

**Adres do korespondencji**

Mgr Kinga Skrzypek  
Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin  
E-mail: [kinga.skrzypek1@wp.pl](mailto:kinga.skrzypek1@wp.pl)