

Význam probiotika *Bacillus clausii* během antibiotické terapie

MUDr. Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Mgr. Lucie Kotlářová, Edukafarm, Praha

Význam probiotik během podávání antibiotik

U průměrných pacientů po antibiotické terapii se může jednat buď o prostou dysmikrobiu, nebo o postantibiotickou kolitidu vyvolanou obvykle toxiny *Clostridium difficile* či vzácně toxinem *Staphylococcus pyogenes aureus*. Dysmikrobie se objevuje asi v 5–30%, např. po aminopenicilínech, makrolidech, cefalosporínech či chinolonech. Podání probiotik bylo úspěšné jak v terapii, tak v prevenci.¹ Postantibiotická kolitida vyvolaná toxinem *Clostridium difficile* vzniká hlavně po fluorochinolonech, cefalosporínech, clindamycinu či širokospektrých penicilínech. Postihuje častěji dospělé než děti a může mít závažný až fatální průběh. Může se jednat o endogenní i exogenní nákazu (často nozokomiální), infekční dávka je velmi malá a onemocnění se rozvine 3–30 dnů po infekci. V klinickém obraze převažuje hemoragická kolitida, často s afebrilním průběhem. Onemocnění inklinuje i při správné léčbě k častým relapsům. Probiotika byla úspěšná jako součást komplexní léčby, výsledky preventivního podávání byly nejednoznačné.²

Bakterie rodu *Bacillus*

Třebaže se největšímu zájmu na preklinické i klinické úrovni věnuje těší bakterie rodu *Lactobacillus* či *Bifidobacterium*, jako velmi zajímavé z hlediska možného využití se jeví bakterie rodu *Bacillus* – *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. coagulans*, *B. toyoi* (*cereus*), *B. natto* (*stibtilis*), *B. polyfermentans* nebo *B. clausii*.

Rezistence *Bacillus clausii*

Spóry *Bacillus* spp. jsou mimo jiné, podobně jako ostatní probiotika, užívány v prevenci gastrointestinálních obtíží vzniklých v důsledku podávání širokospektrých antibiotik s cílem restaurovat poškozenou střevní mikroflóru. Zcela logicky však vyvstává otázka, do jaké míry je přítomným antibiotikem ovlivněna životaschopnost samotného probiotika, které by tedy mělo zůstat antibiotikem víceméně neovlivněno. Rezistence je tak velmi aktuálním té-

matem, jemuž se věnovala řada studií.

Dobře popsána je tak např. rezistence *B. clausii* k erytromycinu, respektive makrolidům. Nejen že při difuzi diskem nedošlo k vytvoření inhibiční zóny u erytromycinu, ale ta se nevytvořila ani v případech spiramycinu, azitromycinu nebo streptograminu B a linkosamidů, jako jsou linkomycin či clindamycin (kmeny DSM8716, ATCC 21536 a ATCC 21537).³

Z hlediska racionální farmakoterapie je však nutné položit si i další otázku týkající se možného přenosu genů, jež by mohly za rezistenci zodpovídat u různých bakteriálních druhů. Avšak ani při opakované snaze přenést cestou konjugace gen *erm* (34) (846 bp), který je označován za klíčový pro rezistenci vůči antibiotikům působícím na ribosomální úrovni, nedošlo k přenosu rezistence na žádný ze studovaných mikroorganismů (*Enterococcus faecalis* JH2-2, *E. faecium* HM1070 a *B. subtilis* UCN19).²

Zatímco v případě rezistence vůči makrolidům či linkosamidům se uplatňuje gen *erm*, v prostředí aminoglykosidů byla nedávno popsána existence enzymu kódovaného také genem *aadD2*, lokalizovaným rovněž na chromosomu. Konkrétně se jednalo o rezistenci ke kanamycinu, tobramycinu a amikacinu. Autoři ve své studii zdůrazňují, že tento gen nebyl transferabilní v rámci konjugace mezi ostatní, již výše zmíněné mikroorganismy.⁴

Klonováním bylo dále zjištěno, že *B. clausii* obsahuje ve svém genomu rovněž gen pro chloramfenikol acetyltransferázu, *cat(Bcl)*, jejíž struktura byla ze 31–85% identická s tímž enzymem pocházejícím z gram-pozitivních bakteriálních kmenů. Připomeňme, že se jedná o enzym, který inaktivuje chloramfenikol cestou jeho acetylace a převážně je lokalizovaný v transferabilních plazmidech. I v tomto případě se hlaly veškeré snahy o přenos tohoto genu při konjugaci na ostatní mikroorganismy, což opět svědčí pro jeho chromosomální lokalizaci.⁵

V neposlední řadě zmiňme ještě alespoň gen původně izolovaný z *Escherichia coli*, kódující laktamázu BCL-1, který vykazuje podobnost s geny kódujícími penicilinázy PenP, pocházející od *B. clausii* KSM-K16 a *Bacillus licheniformis*. Přítomnost genů

pro penicilinázy v tomto probiotickém kmeni de facto předurčuje jeho odolnost nejenom vůči penicilinovým antibiotikům, ale současně i vůči cefalosporinům s úzkým spektrem účinku či cefpiromu. Konkrétní gen *blaBCL-1* byl lokalizován v blízkosti již výše popsaných genů *aadD2* a *erm*(34).⁶

Závěr

Probiotický kmen *Bacillus clausii* disponuje nejen schopností inhibovat růst řady ostatních mikroorganismů, povětšinou patogenních, ale současně i rezistencí vůči většině běžně podávaných antibiotik. Z hlediska bezpečnosti hraje důležitou roli skutečnost, že zmíněná odolnost vůči antibiotikům není vázána plazmidově, ale chromosomálně, což výrazně redukuje, respektive znemožňuje transfer odpovídajících genů do populace jiných mikroorganismů, pro náš organismus patogenních.

Literatura

1. Vanderhoof JA, Whitney DB, Anderson DL et al.: *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J. Pediatr.* 1999;135: 564–568
2. Surawicz CM.: Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *J.Clin.Gastroenterol.* 2008;42:64-70
3. Bozdogan B, Galopin S, Leclercq R. Characterization of a new *erm*-related macrolide resistance gene present in probiotic strains of *Bacillus clausii*. *Appl.Environ.Microbiol.* 2004; 70:280-284.
4. Bozdogan B, Galopin S, Gerbaud G, Courvalin P, Leclercq R. Chromosomal *aadD2* encodes an aminoglycoside nucleotidyltransferase in *Bacillus clausii*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2003; 47:1343-1346.
5. Galopin S, Cattoir V, Leclercq R. A chromosomal chloramphenicol acetyltransferase determinant from a probiotic strain of *Bacillus clausii*. *FEMS Microbiol.Lett.* 2009; 296:185-189.
6. Girlich D, Leclercq R, Naas T, Nordmann P. Molecular and biochemical characterization of the chromosome-encoded class A beta-lactamase BCL-1 from *Bacillus clausii*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2007; 51:4009-4014.