

Antibiotikai. II ciklas. Racionalios antibioterapijos principai

I tema. Racionalaus antimikrobinų vaistų vartojimo principai

Rasa Marinskienė

Vilniaus kolegijos Sveikatos priežiūros fakultetas

Sparčiai augant mikroorganizmų atsparumui antimikrobinams vaistams ir su tuo susijusioms pasaulinėms visuomenės sveikatos grėsmėms, Pasaulio sveikatos organizacija (toliau – PSO) ėmėsi kovos priemonių. Viena iš strategijos priemonių – skatinti **racionalų antibiotikų vartojimą**.

Antibiotikas vartojamas racionaliai, jeigu:

- antibiotiko skyrimas pagrįstas klinikiniais infekcijos įrodytais;
- antibiotikas parenkamas pagal jo veiksmingumą, saugumą ir farmakoekonomiškumą;
- skiriamas kuo siauresnio poveikio spektro antibiotikas, numatant tinkamą vartojimo būdą, pakankamas dozes ir reikiamos trukmės gydymo kursą;
- antibiotiko veiksmingumas ir saugumas yra stebimas viso gydymo metu [1, 4, 6].

Gydymas antimikrobiniais vaistais gali būti etiotropinis (specifinis), empirinis ir profilaktinis.

1. Etiotropinis (specifinis) gydymas – antibiotikas skiriamas tiksliai žinant ligos sukėlėją ir jo jautrumą antibiotikams. Prieš skiriant antibiotiką, mikrobiologiškai ištiriama infekuota organizmo medžiaga ir pagal gautus rezultatus paskiriamas antibiotikas. Tiriama medžiaga imama iš infekcijos židinio, kraujo, žaizdų, pūlių, organizmo skysčių, ausų, akių, viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų, lyties organų, šlapimo, išmatų. Atliekami bakterioskopiniai, pasėlių, serologiniai tyrimai [5]. Kadangi mikrobiologinio tyrimo rezultatai gaunami po 24–72 val., o paciento būklė ne visada leidžia tiek laukti, pradinis paciento gydymas dažnai skiriamas empiriškai, vadovaujantis klinikiniais ligos požymiais [1, 5, 6].

2. Empiriškai antibiotikas skiriamas iš anksto numatant labiausiai tikėtiną ligos sukėlėją ir jo jautrumą antibiotikams, atsižvelgiant ir į galimas rezistentiškas antimikrobiniam gydymui mikroorganizmų padermes. Todėl svarbu žinoti visuomenėje ar ligoninės aplinkoje paplitusių bakterijų atsparumą antimikrobinams vaistams. Jei pacientas susirgo ligoninėje, pvz., dirbtinai ventiliuojamam ligoniui išsivystė plaučių uždegimas, dėl galimo rezistentiško sukėlėjo reikia konsultuotis su klinikinio mikrobiologu, nes sukėlėjai ir jų atsparumas antibiotikams įvairiose ligoninėse skiriasi [3, 5]. Skiriant antibiotikus empiriškai, reikia laikytis racionalaus antibiotikų vartojimo principų.

3. Profilaktinis gydymas – antibiotikas skiriamas chirurginėje praktikoje operacinių žaizdų infekcijų prevencijai, atliekant stomatologines ir kitas chirurgines intervencijas pacientams, turintiems septinio endokardito išsivystymo riziką (sergantiems reumatų, jei yra implantuoti dirbtiniai širdies vožtuvai, kraujagyslių protezai, koreguotos ir kitos širdies ligos), po paciento kontakto su pavojinga infekcine liga (meningokokinė infekcija, kokliušu) sergančiu asmeniu ir kt. [2, 6].

PSO duomenimis, operacinių žaizdų infekcijos ištinka iki 15 proc. pacientų. Antimikrobinė profilaktika yra viena iš operacinių žaizdų infekcijų prevencijos priemonių. Netinkamos trukmės ir netinkamu laiku paskirta antimikrobinė profilaktika didina antimikrobinį atsparumą. Todėl ji turi būti skiriama tik tada, kai klinikiniais ir moksliniais tyrimais įrodyta, kad ją taikant sumažėja operacinių žaizdų atvejų arba yra didelė organų ar (ir) ertmių operacinių žaizdų rizika [2, 6].

Optimali antimikrobinio vaisto koncentracija kraujo serume ir operuojamuose audiniuose turi būti pasiekta, kai chirurgas atlieka pjūvį, o terapinė dozė kraujo serume ir audiniuose turi išlikti visos operacijos metu ir dar kurį laiką po jos. Optimalu antibiotikus suleisti 15–30 min. iki atliekant operacinį pjūvį. Jei operacija trunka ilgiau nei 4 val., skiriama papildoma antibiotikų dozė. Antimikrobinė profilaktika neturėtų tęstis ilgiau nei 24 val. Daugeliu atvejų pakanka vienkartinės (cefalosporinų) dozės. Esant infekcijai prieš operaciją, antibiotikų skiriama gydymui prieš ir po operacijos, bet ne profilaktiškai [2, 6].

Antimikrobinės profilaktikos skyrimo chirurgijoje klaidos [2]:

- **per anksti** antibiotiko suleidžiama skyriuje, prieš vežant ligonį į operacinę;
- **per vėlai** antibiotiko suleidžiama jau prasidėjus operacijai;
- **per plačiai** skiriami plataus veikimo spektro antibiotikai, kurie sunaikina „visus“ mikroorganizmus;
- **per ilgai** antimikrobinė profilaktika tęsiama 24 val. ir ilgiau;
- **per dažnai** antimikrobinė profilaktika skiriama procedūroms ir operacijoms, kurioms nereikėtų skirti;
- **per retai** antimikrobinė profilaktika neskiriama procedūroms ir operacijoms, kurioms reikėtų skirti.

Ilgos trukmės antimikrobinė profilaktika taikoma esant imunodeficitinėms būklėms ar ligoms, neutropenijai, sergantiems piktybinėmis kraujo ligomis, taikant chemoterapiją, imunosupresiją gliukokortikoidais po organų transplantacijos ir kt. [6].

Racionalaus antibiotikų skyrimo principai

1. Antibiotikai skiriami tik bakterinės kilmės infekcijai gydyti. Ne visas infekcijas sukelia bakterijos. Daug infekcijų (pvz., ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijas) sukelia virusai ir antibiotikais jų paveikti negalima. Net bakterinės infekcijos atveju antibiotikas ne visada būtinas. Nemažai bakterinių infekcijų, pvz., nekomplikuotos viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, praeina savaime.

Ne kiekvienas karščiavimas kyla dėl infekcijos. Pacientas gali karščiuoti ir dėl kitų priežasčių (pvz., piktybinių navikų, sisteminių jungiamojo audinio ligų, gali pasireikšti medikamentinis karščiavimas) [1, 6]. Kosulys taip pat dar nereiškia,

kad pasireiškė bakterinė infekcija. Tai gali būti viruso pažeistos gylančios viršutinių kvėpavimo takų gleivinės požymis [3].

2. Nedelsiant antibiotikai skiriami esant sunkiai ligo- nio būklei. Empirinė antimikrobinė terapija pradeda nedelsiant (prieš tai paėmus infekuotos organizmo medžiagos mikrobiologiškai ištirti) kritinės būklės pacientams, kai įtariamas sepsis, endokarditas, bakterinis meningitas, kai karščiuoja neutropeninis ligonis, esant sunkiai lokalizuotai infekcijai (pvz., pneumonija, šlapimo takų) ir kt. [1, 5, 6]. Sepsio atveju gydymą atidėjus 1 val. pacientų mirtingumas padidėja 1 proc.

Mikrobiologinės diagnostikos specialistai nurodo, kad jeigu paciento būklė nereikalauja skubios antimikrobinės terapijos, verta palaukti pradinių mikrobiologinio tyrimo rezultatų, gaunamų per 30–45 min. Mikroorganizmo morfologijos ir dažymosi Gramo būdu savybių nustatymas bakterioskopiškai gali padėti racionaliau skirti antibiotikus [1, 5].

3. Prieš pradėdant gydymą antimikrobiniais vaistais, bakteriologiškai ištiriama infekuota organizmo medžiaga. Po kelių dienų gauti mikrobiologinio tyrimo rezultatai (nustatytas tikrasis infekcijos sukėlėjas, jo jautrumas antibiotikams) leis tinkamai koreguoti empiriškai pradėtą gydymą, pereinant prie galimai siauresnio spektro antibiotiko. Tačiau jei pacientas prieš paimant infekuotos organizmo medžiagos jau buvo ar yra gydomas antimikrobiniais vaistais, gautų tyrimo rezultatų interpretacija ir mikrobiologinės diagnozės nustatymas gali būti sudėtingas ar netgi neįmanomas (sukėlėjas gali būti jau sunaikintas arba gali būti nustatytos atsparios antibiotikams bakterijos, kurios konkrečiu atveju yra nereikšmingos ir nereikalauja gydymo) [1, 6].

sukeliamas hemolizines reakcijas, todėl jiems ciprofloksacino reikia skirti atsargiai [6].

Imunodeficitas. Esant įgimtoms ir įgytoms imunodeficitinėms būklėms, ligoms, neutropenijai, sergantiesiems piktybinėmis kraujo ligomis, taikant chemoterapiją, gydymą gliukokortikoidais ir kt., rekomenduojama parenteriškai didžiausiomis dozėmis skirti kelis baktericidiškai veikiančius antimikrobinis vaistus [1, 6].

Amžius. Paciento amžius turi įtakos antimikrobinų vaistų parinkimui ir dozavimui.

Nėštumas ir žindymas. Dėl toksinio ir teratogeninio poveikio rizikos motinai, vaisiui ar naujagimiui negalima skirti kai kurių antibakterinių vaistų. Tyrimų apie šių vaistų saugumą nėštumo ir žindymo laikotarpiu nepakanka, todėl antibakterinių vaistų turi būti skiriama atsargiai [6].

Inkstų ir kepenų funkcija. Tai organai, eliminuojantys antimikrobinis vaistus iš organizmo. Skiriant antibiotikų turi būti atsižvelgiama į jų funkcijos ypatumus. Esant susilpnėjusiai inkstų ir kepenų funkcijai, siekiant išvengti antibiotiko kaupimosi ir toksiškumo, vaisto dozė daugeliu atvejų mažinama. Tačiau kartais dozė didinama, jei dėl kokių nors priežasčių (pvz., dėl sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistais) yra pagreitėjęs kepenų metabolizmas ar inkstų eliminacija [6].

Alergija antibakteriniams vaistams. Antibiotikai yra vieni dažniausiai alergines reakcijas sukeliančių vaistų, ypač penicilinai. Todėl paciento alerginių reakcijų anamnezė labai svarbi. Esant alergijai penicilinui, pasireiškia kryžminės alerginės reakcijos kitiems beta laktaminiams antibiotikams – ce-

4. Numatomas labiausiai tikėtinas infekcijos sukėlėjas ir jo atsparumas antimikrobiniais vaistams. Empiriškai antibiotikai skiriami vadovaujantis klinikiniais ligos požymiais pagal labiausiai tikėtiną infekcijos sukėlėją, atsižvelgiant į galimas rezistentiškas padermes [3].

Galimų sukėlėjų numanymą lemia infekcijos atsiradimo vieta (pvz., visuomenėje ar hospitalinėje aplinkoje įgytas plaučių uždegimas), infekcijos židynys (šlapimo takuose, apatiniuose kvėpavimo takuose ir kt.), ligonio amžius (naujagimis, vaikas, vyresnio amžiaus ligonis). Pz., dažniausias moterų šlapimo pūslės uždegimo sukėlėjas yra *E. coli*. Todėl empirinei antimikrobinei terapijai pirmiausia skiriami efektyviai *E. coli* veikiantys vaistai [1, 4, 6].

Renkantis empiriniam gydymui tinkamą antibiotiką, svarbu žinoti visuomenėje ir ligoninė (skyriaus) aplinkoje paplitusių bakterijų antimikrobinį atsparumą. Šiuos duomenis teikia mikrobiologinės diagnostikos specialistai [1, 6]. Mikrobiologinių tyrimų duomenys patenka į nacionalines antimikrobinio atsparumo stebėsenos duomenų bazes. Tai leidžia pastebėti naujas bakterijų rezistentiškumo formas ir pateikti reikalingas antimikrobinės terapijos rekomendacijas.

5. Įvertinami su pacientu susiję veiksniai, galintys turėti įtakos antibiotiko parinkimui. Skiriant antibiotiką, siekiama pasirinkti saugiausią vaistą, todėl labai svarbu įvertinti su konkrečiu pacientu susijusius veiksnius [1, 6].

Genetiniai veiksniai – tam tikrų fermentų nepakankamumas. Pz., pacientai su šeimine gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės fermento aktyvumo stoka yra linkę į chinolonų

falospirinams ir karbapenemams. Jei gydant penicilinu pasireiškė bėrimas, gastrointestinaliniai simptomai, cefalosporinų vengti nereikia. Jei gydant penicilinu pasireiškė anafilaksija, gerklų edema, bronchospazmas, hipotenzija – betalaktaminiai antibiotikai yra kontraindikuotini [1, 5, 6].

Neseniai vartotų antibiotikų (tris pastaruosius mėnesius) **anamnezė.** Jei pacientas neseniai vartojo pirmo pasirinkimo antibiotikų, infekcijos sukėlėjai jau gali būti jiems atsparūs. Tokiu atveju pasirenkamas alternatyvus gydymas antro pasirinkimo antimikrobiniais vaistais. Jei pacientas yra iš regiono, pasižymintio dideliu mikroorganizmų atsparumu (> 25 %) antibiotikams, alternatyvių vaistų grupių panaudojimas yra privalomas [4, 6].

6. Pasirenkamas siauresnio spektro antibiotikas prieš numatomą sukėlėją. Skiriami antibiotikai turi veiksmingai naikinti sukėlėją ir kuo mažiau veikti likusią organizmo mikroflorą.

[tarus grėsmingą gyvybei infekciją nedelsiant pradėdama empirinė antimikrobinė terapija vienu ar net keliais antibiotikais, išplečiančiais poveikio spektrą. Šios taktikos tikslas yra gerinti kritinės būklės paciento, pvz., sergančio sunkiu sepsiu, hospitaline pneumonija, ventiliacine pneumonija, galimybę išgyventi. Paaiškėjus mikrobiologinio tyrimo rezultatams, reikia kuo greičiau skirti gydymą siauresnio spektro antibiotiku, vengiant mikroorganizmų atsparumo vystymosi [1, 6].

7. Vartojamas farmakoeconomiškai pagrįstas antibiotikas. Renkantis antibiotiką reikia atsakyti į klausimą, ar gali būti pasirenkamas lygiavertis pagal efektyvumą ir saugumą,

bet pigesnis vaistas [1, 3, 4]. Gydomo kainą sumažina perėjimas nuo intraveninės prie geriamosios vaisto formos [6].

8. Skiriamas antimikrobinis vaistas turi veikti infekcijos židinyje esančius mikroorganizmus. Infekcijos židinyje vaistas turi pasiekti reikiamą koncentraciją, todėl reikia atsižvelgti į infekcijos lokalizaciją. Infekcijos centrinėje nervų sistemoje, kauluose, širdies vožtuvų vegetacijose, prostatoje, pilvo ertmėje ir kt. turi tam tikrų ypatumų. Antimikrobinis vaistų koncentracija šiuose audiniuose dažnai yra mažesnė nei kraujo serume. Jei infekcija yra centrinėje nervų sistemoje, antimikrobinis vaistas turi praeiti hematoencefalinį barjerą ir sudaryti pakankamą koncentraciją likvoroje, todėl rekomenduojamų vaistų dozės būna didesnės.

Sergant septiniu (bakteriniu) endokarditu, antimikrobiniai vaistai blogai patenka į širdies vožtuvų vegetacijas, todėl reikia ilgų gydymo kursų ir gydymo keliais baktericidiniai antibiotikais. Daugelis antibiotikų lėtinio uždegimo atveju nepatenka į prostatą dėl jos kapiliarų ypatumų. Dėl kraujotakos ypatybių antibiotikai nepatenka į stiklakūnį, todėl esant uždegimui jie leidžiami tiesiai į infekcijos židinį. Antibiotikai blogai prasiskverbia į pūlinius, praranda aktyvumą pūliu žemo pH aplinkoje, todėl būtinas chirurginis gydymas [1, 6].

9. Skiriamas tinkamas antibiotikų vartojimo būdas, dozės, intervalai ir kursas.

Vartojimo būdas. Geriamosios vaisto formos skiriamos, kai pacientas serga lengva ar vidutine infekcijos forma, esant nesutrikusioms rijimo ir virškinamojo trakto funkcijoms, kai nėra sunkių gretutinių ligų, reikia ilgų gydymo kursų [1, 4, 6].

Intraveninis gydymas skiriamas sunkioms infekcijoms gydyti. Paciento klinicinei būklei stabilizavusis, jei tik galima, nuo intraveninės pereinama prie geriamosios vaisto vartojimo formos. Parenkami geros absorbcijos ir gero bioprieinamumo antimikrobiniai vaistai. Intraveniniai antibiotikai nėra efektyvūs gydant infekciją žarnyno spindyje, pvz., esant *Clostridium difficile* infekcijai skiriamas geriamasis, o ne intraveninis vankomicinas [10].

Į raumenis skiriami ilgo pusinės eliminacijos periodo antibakteriniai vaistai. Išorinis (vietinis) antibiotikų vartojimas yra ribotas (pvz., konjunktyvitui gydyti) [1].

Dozės, intervalai. Svarbu vartoti ne per mažas antimikrobinio vaisto dozes ir tinkamu dažnumu. Vaisto dozę lemia infekcijos sunkumas, infekcijos židinio lokalizacija, ligonio imunitetas, gretutinės ligos, paciento kūno masė, amžius.

Monoterapija mažina toksiškumą ir gydymo išlaidas.

Kombinuota (2–3 antimikrobiniais vaistais) antimikrobinė terapija skiriama [1, 6]:

- kritinės būklės pacientų empirinei terapijai (kol sukėlėjas dar nenustatytas), norint išplėsti antimikrobinio poveikio spektrą ir siekiant užtikrinti, kad nors vienas iš paskirtų antibiotikų paveiks numanomą infekcijos sukėlėją;
- numanant, kad infekcija yra mišri, sukelta daugiau nei vienos mikroorganizmų rūšies. Pvz., dauguma pilvo ertmės infekcijų paprastai yra sukeltos gramteigiamų, gramneigiamų bakterijų ir anaerobų. Antibiotikų deriniai gali būti farmakoekonomiškesni nei vienas efektyvus, bet labai brangus antibiotikas;
- siekiant išvengti mikroorganizmų atsparumo vystymosi antimikrobinio gydymo metu. Atsparumo mechanizmų išsivystymo galimybė dviems vaistams yra gerokai mažesnė nei atskirai vienam. Tai svarbu gydant tokias ligas kaip tuberkuliozė, nes ji gydoma ilgesnį laiką ir atsparios gydymui

padermės gali atsirasti gana lengvai, o vaistų pasirinkimas gydymui yra ribotas;

- siekiant sinerginio poveikio. Tai reiškia, kad bendras dviejų antimikrobinis vaistų poveikis yra daug stipresnis nei juos vartojant atskirai. Tokie deriniai naudojami gydyti sunkioms infekcijoms, kurioms svarbus greitas bakterijų naikinimas, pvz., sergant infekciniu endokarditu. Sinerginiai antibakteriniai deriniai gali būti naudojami norint sutrumpinti gydymo kursą.

Gydymo trukmė. Kiekvienu individualiu atveju gydytojas, atsižvelgdamas į infekcijos klinikiškus ir laboratorinius požymius, sprendžia, kada galima baigti gydymą [1, 6]. Nekomplikuota šlapimo takų infekcija moterims gydoma 3 dienas. Nekomplikuotos bakterinės infekcijos gydomos 5–7 dienas, tačiau, sergant streptokokiniu tonzilitu, rekomenduojama skirti 10 dienų gydymą, sunkios formos ūmiam bakteriniam prostatitui – 28 dienas, infekciniam endokarditui, osteomielitui, pūlingam artritui gydyti – 4–6 sav. [5, 6].

10. Nuolatos stebimas antibiotikoterapijos veiksmingumas bei saugumas. Empirinio antibiotikų skyrimo rekomendacijos negali būti absoliučiai teisingos. Ar toliau skirti vaistus, gydytojas sprendžia stebėdamas paciento būklę ir vertindamas reakciją į gydymą bei atsiradusias nepageidaujamas reakcijas. Pirminis antibiotiko veiksmingumas vertinamas per pirmas 48–72 gydymo valandas. Stebima bendra paciento būklė ir infekcijos požymių bei laboratorinių uždegimo rodiklių (leukocitų kiekis, CRP, prokalctoninas) dinamika, kiti diagnostiniai tyrimai [1, 4, 6].

Gydymo saugumas stebimas vertinant toksiškus poveikius, galimą antrinę infekciją vartojant plataus veikimo spektro antibiotikus ir kt. Negalima užmiršti ir nepageidaujamos vaistų tarpusavio sąveikos galimybės [1, 6]. Slaugytojų ir paciento budrumas taip pat gali padėti laiku pastebėti atsirandančius nepageidaujamus požymius [3].

11. Empirinė antibiotikoterapija koreguojama pagal mikrobiologinio tyrimo rezultatus. Gavus mikrobiologinio tyrimo rezultatus empirinė antibiotikoterapija yra koreguojama. Turi būti dedamos visos pastangos pereiti prie galimo siauriausio spektro antibiotiko. Tai ypač svarbus gydymo antimikrobiniais vaistais komponentas, leidžiantis sumažinti gydymo išlaidas ir toksiškumą bei užkertantis kelią atsparių antimikrobiniam gydymui bakterijų plitimui visuomenėje [6].

Tačiau, netgi turėdamas pasėlio rezultatus, gydytojas turi kritiškai įvertinti, ar juose nurodyti mikroorganizmai iš tiesų yra infekcijos sukėlėjai ir ar antibiotikoterapijos korekcija yra tikslinga [1].

Literatūra

1. Mačiulaitis R., Miciulevičienė J., Stirblienė I. Racionalaus antimikrobinis vaistų (antibiotikų) vartojimo principai. Vilnius, 2004.
2. Antimikrobinė profilaktika chirurgijoje. Metodinės rekomendacijos. Vilnius, 2013. <http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Rekomendacijos/Antimikrobinė%20profilaktika%20chirurgijoje.pdf>
3. Mačiulaitis R. Viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos; racionalaus antibiotikų vartojimo problemos. Gydomo menas, Nr. 10, 2005.
4. Step-by-step approach for development and implementation of hospital antibiotic policy and standart treatment guidelines. WHO, 2011. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19184en/s19184en.pdf>
5. Miciulevičienė J. Empirinės antimikrobinės terapijos gairės suaugusiems. Vilnius, 2014, p. 56.
6. Surbhi Leekha, Cristine L. Terrell, Randal S. Edson. General Principles of Antimicrobial Therapy, 2011. Prieiga:
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031442/>