

Empirinis plataus antimikrobinio veikimo gydymas

Dalia Adukauskienė, Astra Vitkauskienė¹

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika, ¹Biomedicininų tyrimų institutas

Raktažodžiai: hospitalinė pneumonija, ventiliacinė pneumonija, sunkus sepsis, mikroorganizmų atsparumas, empirinis plataus veikimo antimikrobinis gydymas, mirštamumas.

Santrauka. Hospitalinė pneumonija, ypač ventiliacinė, susijusi su mechanine plaučių ventiliacija, yra dažniausia ir viena sunkiausių infekcijų, būdingų intensyviosios terapijos skyrių pacientams. Netinkamas pradinis (empirinis) antimikrobinis gydymas dar padidina ir šiaip didelį (30–50 proc.) mirštamumą nuo ventiliacinės pneumonijos. Įtarus sunkią hospitalinę infekciją, kaip ventiliacinė pneumonija, rekomenduojamas empirinis plataus veikimo antimikrobinis gydymas didina išgyvenimą ir, tinkamai vartojant, neskatina mikroorganizmų atsparumo antibiotikams.

Įvadas

Empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo (angl. *de-escalation antibiotic therapy*) koncepcija sukurta gydant sunkias bakterines infekcijas: hospitalinę ir ventiliacinę pneumoniją bei kraujo infekciją – sepsį, nes dėl didelio dažnumo tarp hospitalizuotų ligonių ir didelio mirštamumo būtent šių ligų gydymas tapo aktualia problema (1–6). Empirinis plataus antimikrobinio veikimo gydymas padeda išlaikyti pusiausvyrą tarp būtinybės užtikrinti adekvatų pradinį antimikrobinį gydymą didelės rizikos infekcijai atspariais mikroorganizmais ligoniams ir nepagrįsto antibiotikų vartojimo, skatinančio mikroorganizmų atsparumą. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti daugelio klinikinių tyrimų patirtį, empiriškai skiriant plataus antimikrobinio veikimo gydymą ligoniams, sergantiems minėtomis infekcijomis, pasižyminčiomis ypač dideliu mirštamumu, ir paskatinti šią taktiką rinktis ne tik kaip gerinančią ligos baigtis, bet ir neskatinančią mikroorganizmų atsparumo.

Tarp hospitalizuotų ligonių sunkus sepsis ir hospitalinė pneumonija, iš jų ir ventiliacinė pneumonija, kylanti dėl endotrachėjinės intubacijos ir mechaninės plaučių ventiliacijos, yra dažniausios ir sunkiausios infekcijos, būdingos intensyviosios terapijos skyrių ligoniams (3). Hospitalinė infekcija sudaro daugiau kaip pusę visų intensyviosios terapijos skyriuje išsivystančių infekcijų, o mirštamumas nuo jos siekia 60 proc. visų mirčių nuo hospitalinių infekcijų (2, 3). Be to, jos didina lovodienų skaičių 7–9 dienomis, didina bendrąjį mirštamumą 70 proc. ir mirštamumą nuo pneumonijos – 30 proc. (2). Nuo sunkaus sepsio ir ventiliacinės pneumonijos, įvairių autorių duomenimis, miršta 30–50 proc. ligonių nepaisant mokslo ir

technikos pažangos intensyviojoje terapijoje (1, 4, 7, 8). Ilgamečių tyrimų duomenimis, didelį mirštamumą dar padidina ir neadekvatus pradinis antimikrobinis gydymas, todėl šio straipsnio tikslas – pateikti tyrimų duomenis apie netinkamo pradinio antimikrobinio gydymo sunkių hospitalinių infekcijų atvejais pasekmes bei rekomenduojamą gydymo taktiką.

Nediagnozavus (neįtarus!) infekcijos, sukeltos antibiotikams atsparių mikrobu, skiriamas pradinis antimikrobinis gydymas dažniausiai būna neadekvatus (3, 9–11). Adekvatus gydymas esti tada, kai, diagnozavus infekciją, nuo pasėlio paėmimo momento vartojamas bent vienas antibiotikas, kuriam *in vitro* jautrūs visi pasėlyje aptikti mikroorganizmai. Netinkamas (neadekvatus) pradinis empirinis antimikrobinis gydymas vertinamas kaip pagrindinis mirštamumo rizikos veiksnys hospitalinės infekcijos ir ventiliacinės pneumonijos atveju (3, 12, 13). Taigi tinkamas pradinis antimikrobinis gydymas yra svarbus sunkių infekcijų gydymo aspektas, nulemiantis šių ligų baigtį. Todėl labai aktualu, kad intensyviosios terapijos specialistai bei visi, kurie dažniausiai susiduria su atsparių antibiotikams mikroorganizmų sukeltomis infekcijomis, būtų budrūs, diagnozuodami šias infekcijas kuo anksčiau.

Terminai „tinkama“ ir „adekvati“ antimikrobinis gydymas gali būti vartojami kaip sinonimai, tačiau „tinkama“ yra tikslesnis, nes gydymo tinkamumą apibrėžia įvairūs veiksniai: mikrobiologiniai duomenys, gydymas vienu ar keliais vaistais, pakankama dozė ir jos skyrimo dažnis, penetracija į infekcijos židinį, toksiškumas, mikroorganizmų atsparumo skatinimo rizika, ankstesnio antimikrobinio gydymo įvertinimas (4, 9, 14). Tinkamo pradinio gydymo atveju empiriškai parenkami vaistai pagal įtariamus infe-

kuojančius patogenus, atsižvelgiant į infekcijos lokalizaciją, jos sunkumą, prognozuojamą mirštamumą. Parenkamas antibiotikas turi būti gerai toleruojamas. Infekcijos lokalizacija svarbi parenkant tinkamą antibiotiką, kad į infekcijos vietą būtų gera antibiotiko penetracija. Antibiotikų derinimas remiasi sinergizmo galimybe bei antimikrobinio veikimo išplėtimu, nors aiškių įrodymų šiuo atžvilgiu nepakanka. Taigi kompleksinis gydymas arba gydymas vienu antibiotiku yra gydytojo pasirinkimas (14).

Daugelio infekcijų atveju gydymą saugu pradėti vienu antibiotiku ir vėliau plėsti mikroorganizmų poveikį skiriant kitą antibiotiką, jei reikia. Tačiau kritinės būklės ligoniams sunkių infekcijų atvejais keičiant gydymą, būtent pradinis neadekvatus antimikrobinis gydymas siejamas su didesniu mirštamumu (3, 9, 12). Taigi uždelstas adekvatus antimikrobinis gydymas vertinama kaip neadekvatus, t. y. iš pradžių uždelsus veiksmingo antibiotiko vartojimą sunkių infekcijų atvejais, letalios baigties rizika jau padidėja. Sunkių infekcijų gydymas kritinės būklės ligoniams privalo būti tinkamas iš pat pradžių. Jau nuo 1990 m. įvairių klinikinių tyrimų duomenys patvirtino, jog empirinio antibiotikų gydymo tinkamumas nuo pat infekcijos pradžios yra lemtingas mirštamumo veiksnys, o neadekvatumas – negrįžtamai jį didinantis (2–4, 9, 10, 12, 14, 15).

Deja, medicinos mokslo literatūroje skelbiama apie dažną netinkamo gydymo skyrimą. Didelės imties tyrimų duomenimis, nuo 24 iki 35 proc. ligonių, sergančių ventiliacine pneumonija, išsivysčiusia mechaninės ventiliacijos fone, skirtas neadekvatus gydymas antibiotikais ligos pradžioje (3, 5, 11). Priežastys: uždelsta pneumonijos diagnostika, sukėlėjai vertinti kaip kolonizacija, vyresnis amžius, sepsis ar mikroorganizmų atsparumas, išsivystęs jau iš anksčiau skiriamais antibiotikams (3, 5). Visi pastarųjų dviejų dešimtmečių tyrėjai daro išvadą, jog būtinas tinkamas empirinis gydymas nedelsiant, kai tik diagnozuojama sunki infekcija, kad ligos baigtis būtų geresnė, o hospitalinės pneumonijos atveju neadekvatus pradinis antimikrobinis gydymas įvertintas kaip nepriklausomas rizikos faktorius letaliai baigčiai (2, 3, 10–12, 15). Jie pabrėžia, jog sulaukus bronchoalveolinio lavažo rezultatų (BAL) ir pakeitus gydymą pagal juos, baigtis būna blogesnė. Tik preliminarios diagnozės (iki BAL) atveju skyrus tinkamą antimikrobinį gydymą, mirštamumas mažėja (5, 10, 11).

M. H. Kollef tyrė intensyviosios terapijos skyriaus ligonių mirštamumą 8 mėn. laikotarpiu. Neadekvataus pradinio antimikrobinio gydymo atveju mirštamumas nustatytas 52,1 proc. palyginti su 23,5 proc., kai gy-

dymas iš pat pradžių būna adekvatus ($p < 0,001$) (3). M. H. Kollef (2000) teigia, kad neadekvatus antimikrobinis gydymas glaudžiai susijęs su kliniškai svarbių patogenų atsparumu, ypač pabrėžė gramneigiamų bakterijų atsparumą. Dažniausi patogenai, sukeltantys ventiliacinę pneumoniją, kuri gydoma neadekvačiai, yra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* (4).

J. Rello atliko 38 mėnesių prospektyvųjį sergančiųjų ventiliacine pneumonija tyrimą. Neadekvataus pradinio gydymo atveju ligonių mirštamumas siekė 37,0 proc. palyginti su 15,6 proc., kai gydymas skirtas adekvatus ($p < 0,05$) (11).

E. H. Ibrahim dvejų metų tyrimo duomenimis, intensyviosios terapijos skyriaus pacientų, empiriškai gydytų neadekvačiai, mirštamumas – 61,9 proc. palyginti su 28,4 proc. gydytųjų adekvačiai nuo pat pradžių ($p < 0,001$) (9).

Didžiąją mirštamumą nuo ventiliacinės pneumonijos, kai gydymas buvo neadekvatus, numato ir C. M. Luna 44 mėnesių trukmės tyrimu: 91 proc. palyginti su 38 proc., kai gydymas buvo adekvatus ($p < 0,001$) (10).

Remiantis M. Iregui ir T. P. Meehan tyrimų duomenimis, uždelstas pradinis tinkamas gydymas antibiotikais įvertintas kaip nepriklausomas visos ligoninės mirštamumo rizikos veiksnys sergant ventiliacine pneumonija. Taigi antibiotikų pernelyg didelis ir nepagrįstas vartojimas jau tapo pasauline problema, tinkamo antimikrobinio gydymo vėlavimą sunkios būklės ligoniui ir šie autoriai susiejo su mirties rizika (12, 15). Nustatyta, jog pneumonija sergantiems ligoniams tinkamų antibiotikų skyrimas per 8 valandas, kaip ir kraujo pasėlio paėmimas per 24 valandas po hospitalizavimo, susijęs su mažesniu 30 dienų mirštamumu (15).

Įtarus sunkią infekciją vartojančiam imunosupresantus ligoniui, nesvarbu, yra neutropenija ar ne, rekomenduojama pradėti empirinį antimikrobinį gydymą, parinkus plataus veikimo antibiotiką, veiksmingą prieš galimus infekcijos (ventiliacinės pneumonijos, hospitalinės pneumonijos) sukėlėjus (3, 13).

Tinkamas antimikrobinis gydymas reikšmingas ligos baigčiai, nes sustabdo ligos progresavimą. Tinkamas antibiotikų vartojimas mirštamumą nuo sunkaus sepsio gali sumažinti 10–15 proc., tačiau jei ši būklė jau išsivystė, didelio mirštamumo tinkamas gydymas antibiotikais nekeičia, tik tais atvejais, kai tinkamas gydymas antibiotikais paskirtas nedelsiant, infekcijos komplikavimasis į sunkų sepsį gali sumažėti 50 proc., taip pat sumažinamas mirštamumas (7). Taigi tinkamas antimikrobinis gydymas turėtų būti skiria-

mas siekiant sustabdyti ligos vystymąsi į sunkų sepsį, o ne tuomet, kai jis jau išsivystė (15). Anksti atpažintas sunkus sepsis ir tinkamas plataus veikimo antibiotikais bei chirurginis gydymas – tai sepsiu sergančių ligonių gydymo (sėkmingo!) pagrindas (7, 8, 15). P. Y. Bochurd ir kolegų duomenimis, gramneigiama bakteremija, dažniausiai sukelianti sunkų sepsį ar sepsinį šoką, taip pat siejama su palankesne baigtimi, jei skubiai empiriškai skiriamas tinkamas antimikrobinis gydymas (16). Autoriai spėja, kad ir gramteigiamos bakteremijos atveju tinkamas antimikrobinis gydymas pagerintų baigtį.

Tinkamo gydymo reikšmė, įvairių autorių duomenimis, yra apibrėžiama kaip ligos progresavimo sustabdymas, gyvybės išsaugojimas, hospitalizavimo sutrumpinimas bei mažesni gydymo kaštai (10, 12, 15).

Daugelio įvairių tyrimų duomenimis, 2–5 kartus didesnis mirštamumas būdingas infekcijoms, sukeltoms atsparių mikroorganizmų. Ilgesnė ir jų gydymo trukmė, taigi ir kaštai. Ypač tai pažymėtina apie *Enterobacteriaceae* infekcijas, kurių hospitalinės padermės produkuoja plataus veikimo betalaktamazės, todėl įprastinis empirinis jų gydymas trečios kartos cefalosporiniais esti neveiksmingas, todėl siejamas su penkis kartus didesniu mirštamumu (2–4, 10–12, 18). Taigi, S. E. Cosgrove teigimu, gramneigiamos hospitalinės infekcijos atveju racionalu atsargiai skirti trečios kartos cefalosporinus, kol nepaaiškėja mikroorganizmo jautrumas antibiotikams (17). Kartais labiausiai tinkama taktika galėtų būti kompleksinio gydymo pasirinkimas, ypač skiriant trečios kartos cefalosporinus, nes, esant *Enterobacteriaceae* infekcijai, tikėtina plataus veikimo betalaktamazių išskyrimas ir atsparumo minėtiems cefalosporinams galimybė (18).

S. E. Cosgrove ir kolegų tyrimas patvirtino tinkamo atsparių antibiotikams mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymo (EPSAT) reikšmę tiek ligos, tiek ir ekonominėms baigtimis (17).

Kontingentas, labiausiai sietinas su agresyvaus antimikrobinio gydymo poreikiu, lemiančiu ligos baigtį, tai ligoniai, infekuoti atspariais mikroorganizmais, kai esminis veiksnys – ankstyvas empirinis plataus antimikrobinio veikimo gydymas, tačiau sunkios infekcijos, kurių baigtis taip pat gali būti siejama su adekvačiu empiriniu antimikrobinio gydymu nedelsiant – tai ir sunki visuomenėje įgyta pneumonija, bakteremija, meningitas, sunkus sepsis (6, 10, 19). Taigi empirinį plataus veikimo antibiotikų vartojimą lemia ir infekcijos sunkumas, kai nėra laiko laukti mikrobiologinio tyrimo rezultatų, nes infekcijos eiga grėsminga gyvybei (2, 10, 11, 19).

Empirinis plataus antimikrobinio veikimo gydy-

mas – tai dviejų fazių procesas. Pirmos fazės metu skiriamas plataus veikimo antibiotikas ir taip sumažinamas mirštamumas, hospitalizacijos trukmė, apsaugoma nuo organų disfunkcijos. Antros fazės metu, kai žinomi pradiniai mikrobiologinių tyrimų duomenys ar mikroorganizmų jautrumas antibiotikams po 24–72 val., galima antimikrobinį veikimą siaurinti arba gydymą iš viso nutraukti, jei reikia. Taip išvengiama didelių gydymo kaštų, pernelyg ilgos gydymo trukmės, mikroorganizmų selekcijos (atsparumo), bet ir sergamumo bei mirštamumo nuo neadekvataus gydymo antibiotikais (2, 3, 9, 20).

Pagrindiniai principai nutraukiant empirinį plataus antimikrobinio veikimo gydymą:

1. Nustatyti infekcijos sukėlėją ir jo jautrumą antibiotikams.
2. Pagal gautus mikroorganizmų jautrumo duomenis keisti empirinį antibiotikų skyrimą atsižvelgiant į ligonio būklės kitimą pradinio antibiotikų režimo fone.

Kuo greičiau gaunami duomenys apie konkretų infekcijos sukėlėją ir jo jautrumą, tuo greičiau ir efektyviau galima nutraukti empirinį plataus antimikrobinio veikimo gydymą (pvz., nutraukti priešstafilokokinį gydymą, jei dažymas Gramo būdu ir augimas rodo gramneigiamą mikroorganizmą). Tik tada, jei ligonio būklė gerėja empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo metu, saugu keisti kompleksinį gydymą į gydymą vienu antibiotiku, plataus antimikrobinio veikimo gydymą į siauro veikimo. Taigi gydymas keičiamas, jei jis saugus (2, 3). Sprendimas keisti empirinį gydymą plataus veikimo antimikrobiniais vaistais, kokį antibiotiką parinkti ir gydymo juo trukmė grindžiama ligonio klinicine reakcija į pradinį gydymą. Paciento mirties rizikos veiksniai, sergant ventiliacine pneumonija: vyresnis amžius, vazopresorių poreikis, dauginė organų disfunkcija, ankstesnis ar netinkamas antimikrobinis gydymas, anksčiau vartoti kortikosteroidai, ilgesnė mechaninės plaučių ventiliacijos trukmė iki ventiliacinės pneumonijos, hospitalizacijos trukmė iki jos, infekcija atspariomis ar didesnės rizikos mikroorganizmų (*Pseudomonas*) padermėmis (3, 21).

Gydymo trukmės tyrinėjimai (P. J. W. Dennesen) atskleidė, jog sunkios ventiliacinės pneumonijos trumpesnė antimikrobinio gydymo trukmė gali sumažinti kolonizacijos ir tolesnės infekcijos riziką atsparesniais patogenais. Kaip optimalus klinikinio poveikio požūriui nurodomas aštuonių dienų laikotarpis (22).

J. L. Trouillet tyrimų duomenimis, o vėliau ir kiti juos patvirtino, jog atsparių mikroorganizmų sukeltos hospitalinės infekcijos didieji rizikos veiksniai yra anksčiau vartoti antibiotikai 15 dienų laikotarpiu bei

mechaninė plaučių ventilacija, t. y. jos trukmė (6, 23). Kiekvienas antibiotiko vartojimas yra veiksnys, skatinantis mikroorganizmų (ypač *Enterobacteriaceae*) atsparumą gydymo jais metu, todėl labai atsakingai vertinamas gydytojo vaidmuo skiriant bet koki antimikrobinį gydymą. Be to, yra veiksnių, skatinančių atsparių patogenų sukeltų sunkių infekcijų vystymąsi (sunki lignonio būklė, ilga hospitalizacija intensyvosios terapijos skyriuje), kuriems daryti įtaką gydytojas dažnai negali, tačiau antibiotiko skyrimas ar neskyrimas bei jo parinkimas – tai jau nuo gydytojo profesionalumo priklausantys veiksniai, mažinantys mirštamumą (23, 24). Ankstesnis antimikrobinis gydymas yra pripažintas vienu iš reikšmingiausių rizikos veiksnių, parenkant adekvatų antimikrobinį gydymą ligoniui, kuriam įtariama hospitalinė pneumonija arba ventilacinė pneumonija, hospitalinis sepsis (3, 24).

Patogeno atsparumas antibiotikui dažnai gali būti sukeltas prieš tai vartoto visiškai kitos klasės antibiotiko, todėl, vengiant atsparumo vystymosi, jei įmanoma, būtina rinktis antibiotikus, nesukeliantius kryžminio atsparumo kitoms antibiotikų klasėms (23). Be to, ambulatoriškai turėtų būti vartojami tie antibiotikai, kurie neskatina atsparumo antibiotikams, vartojamiems stacionare. J. L. Trouillet (2002) pabrėžia griežtą rekomendaciją ir lignoninėje be pagrindo neskirti plataus veikimo antibiotikų, ypač apriboti fluorokvinolonų vartojimą dėl didelės atsparių mikroorganizmų atsiradimo rizikos (23). Ankstesnis fluorokvinolonų vartojimas – nepriklausomas rizikos veiksnys mirštamumui nuo ventilacinės pneumonijos ir susijęs su kryžminiu atsparumu karbapenemams (23, 25). S. K. Fridkin ir kolegų duomenimis, ambulatorinis dažnesnis fluorokvinolonų vartojimas siejamas su oksacilinui atspariu *S. aureus*, ciprofloksacinui atsparia *P. aeruginosa* ir *E. coli*, todėl pradinio gydymo parinkimo metu tai svarbu išsiaiškinti (21). Rekomenduojama laikytis požiūrio, jog fluorokvinolonų vartojimas gali būti susijęs su didesniu *P. aeruginosa* atsparumu piperacilinui ir karbapenemams, trečios kartos cefalosporinai gali skatinti gramneigiamų mikroorganizmų atsparumą, o fluorokvinolonų, trečios kartos cefalosporinų bei anti-anaerobinių vaistų pernešy gausus vartojimas gali sietis ir su vankomicinui atsparių enterokokų atsiradimu, todėl ši informacija apie antibiotikų vartojimą, parenkant gydymą, labai aktuali (9, 25).

Optimizuojant gydymą, būtina žinoti lokalų mikroorganizmų atsparumą ir taip pagrįsti antibiotiko parinkimą empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo atveju. Skirtingų šalių lignoninėse ir net jų skyriuose atsparių ir multirezistentiškų mikroorganizmų

išplitimas labai skirtingas, todėl vieno visiems bendro empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo recepto būti negali. Išsivysčius hospitalinei infekcijai, skiriant empirinį gydymą, tiesiog būtina atsižvelgti į skyriaus (lignoninės) epidemiologinę būklę, laikantis empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo taktikos, kurios aspektai iš esmės tie patys, nors antibiotikai gali būti parenkami skirtingai pagal lokalų atsparumo vaizdą (3, 4, 24, 26).

Diskutuojama, ar nutraukti empirinį plataus antimikrobinio veikimo gydymą. Jei taip, tai kuri antibiotiką skirti tais atvejais, kai nėra mikrobiologinių radiinių (pasėliai sterilūs). Pagal lignonio klinikinę reakciją į empirinį plataus antimikrobinio veikimo gydymą arba nutraukiamas, arba toks gydymas tęsiamas, kol nėra duomenų, kokį vaistą racionalu ir saugu toliau skirti. Turint informacijos apie mikroorganizmą, sukėlusį infekciją, ir teigiamą klinikinę reakciją į gydymą, jis gali būti pagrįstai keičiamas, trumpinama trukmė ar kai kuriems lignoniams ir iš viso nutraukiamas (3, 20).

D. Gruson ketverių metų tyrimo metu nustatė, jog antibiotikų keitimas ir ribotas jų vartojimas intensyvosios terapijos skyriuje mažina sergamumą gramneigiama hospitaline infekcija, normalizuojasi įprastinis mikrobu jautrumas antibiotikams (27). Tai patvirtino ir D. P. Raymond dvejų metų tyrimas, kurio metu pagal antibiotikų keitimo tvarkaraštį empiriškai gydyta chirurginė žaizdų infekcija, nežinomos kilmės sepsis, pneumonija, peritonitas, uroinfekcija (28). Tokio rotacinio režimo metu net keliskart sumažėjo gramneigiamų ir gramteigiamų mikroorganizmų (ypač atsparių antibiotikams) sukeltų infekcijų dažnis. Nors gydymo ir hospitalizacijos trukmė bei gydymo kaina nepakito, žymiai sumažėjo mirštamumas bei mirštamumas nuo infekcijų (2,9 mirtys palyginti su 9,6 100-tui hospitalizuotų lignonų, $p < 0,001$). Taigi, parenkant empirinį plataus antimikrobinio veikimo gydymą rotuojančiu antibiotikų režimu intensyvosios terapijos (ypač chirurginio profilio) skyriuose, sėkmingai sprendžiamos atsparumo ir mirštamumo problemos (9, 28).

R. S. Evans paskelbė apie sėkmingą kompiuterinės klinikinio sprendimo programos įkūrimą lignoninėje, gydant infekcines ligas, kai įvertinami lignonio ir kiti infekcijų diagnostikos veiksniai. Jos pagrindu parengus lignoninei specifinius protokolus, intensyvosios terapijos skyriuose adekvačiai parenkant empirinius antibiotikus, pagerėjo klinikinės baigtys ir sumažėjo gydymo kaštai (20).

G. W. Soo Hoo, R. S. Evans ir kiti tyrėjai nurodė, jog per dažnas (ypač nepagrįstas) antibiotikų vartoji-

mas susijęs su atsparumu, tačiau tinkamas empirinis plataus veikimo antibiotikų vartojimas šio reiškinių nesukelia, nes šiuos antibiotikus skiriant trumpą laiką (pirmoji empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo fazė), mikroorganizmų atsparumo padidėjimo nenustatyta (2, 11, 20). Naujausias (G. W. Soo Hoo ir kolegu, 2005) tyrimas rodo sėkmingą empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo praktinį panaudojimą gydant hospitalines pneumonijas, kai pagerėjo išgyvenimas, tačiau mikroorganizmų atsparumas nepadidėjo (2). Tai turėtų paskatinti gydytojus atsakingai skirti plataus veikimo (pvz., atsparius plataus veikimo betalaktamazėms) antibiotikus, kaip karbapenemai (imipenemas/cilastatinas, meropenemas), betalaktaminiai antibiotikai su betalaktamazių inhibitoriais (piperacilinas/tazobaktamas, ampicilinas/sulbaktamas) ar glikopeptidai (vankomicinas) tiems ligoniams, kuriems nustatyta arba yra didelė rizika sirgti atsparių mikroorganizmų sukeltomis hospitalinėmis infekcijomis, pasižyminčiomis dideliu mirštamumu, nelaukiant mikrobiologinio tyrimo duomenų. Juk empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo taktikos esmė – apsaugant ligonį, sergantį sunkia infekcija, nuo mirties, nedelsiant skirti plataus antimikrobinio veikimo vaistą, bet kuo greičiau pereiti prie gydymo siauresnio veikimo antibiotiku jau apsaugant nuo mikroorga-

nizmų atsparumo vystymosi, nes antimikrobiniai vaistai – labai veiksmingi, bet pernelyg dažnas vartojimas taip pat pražūtingas, kaip ir jų nevartojimas ar vartojimas netinkamu būdu.

Išvados

Empirinio plataus antimikrobinio veikimo gydymo taktikos esmė – apsaugant ligonį, sergantį hospitaline pneumonija, ventiliacine pneumonija ir sunkiu sepsiu, nuo mirties, nedelsiant skirti plataus antimikrobinio veikimo vaistą, bet, išaiškėjus mikrobiologinių tyrimų duomenims, kuo greičiau pereiti prie gydymo siauresnio veikimo antibiotiku, vengiant mikroorganizmų atsparumo vystymosi. Antimikrobiniai vaistai ypač veiksmingi, bet pernelyg dažnas jų vartojimas taip pat pražūtingas, kaip ir jų nevartojimas ar vartojimas netinkamu būdu. Taigi siekinys, gerinant kritiškai sunkių ligonių išgyvenimą, yra operatyvi infekcijų ir jų sukėlėjų diagnostika bei adekvatus gydymas laiku, profesionaliai parenkant optimalų antimikrobinį vaistą konkrečiam ligoniui, neribojant plataus veikimo antibiotikų skyrimo, net empirinio, tiems ligoniams, kuriems pagal pateiktus mokslinių tyrimų duomenis ir rekomendacijas lemtingas minėtų vaistų vartojimas, ypač jei turimais duomenimis ši taktika ekologinės problemos, t. y. mikroorganizmų atsparumo, neskatina.

Empiric de-escalation strategy of antibiotic treatment

Dalia Adukauskienė, Astra Vitkauskienė¹

Intensive Care Clinic, ¹Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: nosocomial pneumonia, ventilator-acquired pneumonia, severe sepsis, resistant organisms, de-escalation therapy, mortality.

Summary. Nosocomial pneumonia, especially ventilator-acquired pneumonia, has the greatest impact on patients' management in intensive care unit. Inappropriate initial antimicrobial treatment increases attributable and crude mortality from ventilator-acquired pneumonia. De-escalation therapy improves short-term survival of patients with ventilator-acquired pneumonia without increasing the emergence of resistant organisms.

Correspondence to D. Adukauskienė, Clinic of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: daliaadukauskiene@hotmail.com

Literatūra

- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Soo Hoo GW, Wen EY, Nguyen TV, et al. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128:2778-87.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 4:131-8.
- Alvarez-Lerma F, the ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit. *Intens Care Med* 1996;22:387-94.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver D, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States.

- Crit Care Med 1999;27:887-92.
7. Simon D, Trenholme G, et al. Antibiotic selection for patients with septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:215-31.
 8. Van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis* 2001;1:165-74.
 9. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patients outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
 10. Luna CM, Vujacich P, Niederman CS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
 11. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of the routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:196-200.
 12. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of the appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.
 13. Aoun M, Crokaert F, Paesmans M, et al. Imipenem versus targeted therapy in cancer patients. *Int J Antimicrobial Agents* 1998;10:263-70.
 14. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10.
 15. Meehan TP, Fine MJ, Kromholz HM et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
 16. Bochurd PY, Glauser MP, Calandra T, et al. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:S33-48.
 17. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, et al. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002;162:185-90.
 18. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends for over the past few years. *Chest* 2001;119:397S-404S.
 19. Paterson DL, Ko WC, Von Gottenberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
 20. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DE, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998;338:232-8.
 21. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, et al. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 U.S. hospitals. *Emerg Infect Dis* 2002;8:697-701.
 22. Dennessen PJW, van der Ven AJAM, Kessels GH, et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care* 2001;163:1371-5.
 23. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002;34:1047-54.
 24. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
 25. Kohler T, Pechere JC. *In vitro* selection of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 5:7-10.
 26. Rello J, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:608-13.
 27. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43.
 28. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:1101-8.
 29. Rello J, Lorente C, Bodi M, et al. Why do physicians not follow evidence-based guidelines preventing ventilator-associated pneumonia? A survey based on the opinions of an international panel of intensivists. *Chest* 2002;122:656-61.

Straipsnis gautas 2006 02 28, priimtas 2006 04 28
Received 28 February 2006, accepted 28 April 2006