

Racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmo įtaka *Staphylococcus aureus* atsparumo antibiotikams kitimui

Rational application algorithm of antibacterial drugs to *Staphylococcus aureus* resistance

Rokas Bagdonas¹, Algimantas Tamelis², Rytis Rimdeika², Mindaugas Kiudelis², Vytautas Jankūnas²

¹ Klaipėdos universitetas, H. Manto g. 84, LT-92294 Klaipėda

² Kauno medicinos universiteto klinikų Chirurgijos klinika, Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas

El. paštas: rbagdonas@hotmail.com

¹ Klaipėda University, H. Manto str. 84, LT-92294 Klaipėda, Lithuania

² Kaunas University of Medicine, Clinic of Surgery, Mickevičiaus str. 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania

E-mail: rbagdonas@hotmail.com

Įvadas / tikslas

Didžiausia nudegimų chirurgijos problema yra infekcija, nuo kurios miršta daugiau kaip 50% visų nudegusių pacientų. Nudegimų žaizda greitai infekuojasi, kadangi žaizdos aplinka yra ideali mikroorganizmams tarpti. Darbo tikslas – įvertinti racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmo įtaką *S. aureus* mikroorganizmų atsparumo antibiotikams kitimui.

Ligoniai ir metodai

2001 m. įdiegtas racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmas Plastinės chirurgijos ir nudegimų skyriuje. Remdamiesi KMUK Mikrobiologijos laboratorijos kompiuterine duomenų baze atlikę perspektyviąją analizę, ištyrėme *Staphylococcus aureus* atsparumo antibakteriniams vaistams dažnį 2001–2002 metais. Analizuodami retrospektyviąją 2000 m. ir perspektyviąją 2001–2002 m. grupes lyginome, kaip šiose grupėse pakito *Staphylococcus aureus* atsparumo ciprofloksacinui, gentamicinui, eritromicinui, fucidinui, klindamicinui, oksacilinui, penicilinui, rifampicinui, tetraciklinui ir vankomicinui dažnis.

Rezultatai

Įdiegus racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmą į klinikinę praktiką, *S. aureus* bendras atsparumas antibiotikams nereikšmingai sumažėjo. Statistiškai reikšmingai sumažėjo *S. aureus* atsparumas eritromicinui ir penicilinui.

Išvados

Racionalaus antimikrobinių vaistų vartojimo algoritmas leidžia kontroliuoti ir sumažinti *S. aureus* atsparumą antimikrobiniams vaistams. Įdiegus algoritmą į klinikinę praktiką, statistiškai reikšmingai sumažėjo *S. aureus* atsparumas penicilinui ir eritromicinui.

Rieکشminiai žodžiai: *Staphylococcus aureus* atsparumas antibiotikams, racionali antibiotikoterapija

Background / objective

The major challenge for burn team is infection which is known to cause over 50% of burn deaths. Burns become infected because the environment at the site of the wound is ideal for the propagation of the infecting organism. The aim of the study was to evaluate the rational application algorithm of antibacterial drugs to influence the *S. aureus* resistance changes to antibiotics.

Patients and methods

In 2001, the Rational Application Algorithm of antibacterial drugs was introduced into the Plastic Surgery and Burns Department. Performing the perspective analysis, we investigated *Staphylococcus aureus* resistance and its dynamics to antibacterial drugs using the computerized database of the Microbiology Laboratory in KMUH in 2001–2002. Analyzing a retrospective group (2000) and a perspective one (2001–2002) we compared changes of *Staphylococcus aureus* resistance to ciprofloxacin, gentamicin, erythromycin, fucidin, clindamycin, oxacillin, penicillin, rifampicin, tetracycline and vancomycin.

Results

S. aureus resistance to antibiotics decreased after introducing the Rational Application Algorithm of antibacterial drugs. The difference is statistically insignificant. The resistance of this microorganism decreased slightly to erythromycin and statistically significantly to penicillin.

Conclusions

The Rational Application Algorithm of antibacterial drugs allows to reduce and control *S. aureus* resistance to antibacterial drugs. *S. aureus* resistance to erythromycin and penicillin decreased statistically significant after introducing the Rational Application Algorithm of antibacterial drugs into clinical practice.

Key words: *Staphylococcus aureus* resistance to antibiotics, rational antibioticotherapy

Įvadas

Nudegimo traumas patyrusiems pacientams yra labai svarbu anksti nustatyti infekcijos diagnozę ir pradėti tinkamai gydyti. Greičiau nustačius infekciją, būtų galima anksčiau pradėti tinkamai gydyti ir pagerinti gydymo kokybę bei išgyvenamumą [1].

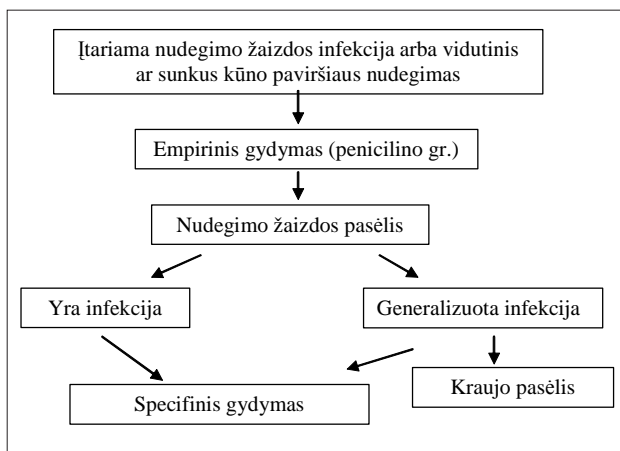
Antibiotikai yra vienas didžiausių praėjusio šimtmečio medicinos laimėjimų, nes jų nauda žmonijai yra akivaizdi. Šių vaistų vartojimas gydymo ar profilaktikos tikslais yra viena pagrindinių infekcinio proceso farmakoterapinės korekcijos grandžių. Profilaktiškai skiriami antibiotikai sumažina operacinių žaizdų infekcijos dažnį. Tinkamas ir laiku pradėtas ūminė-

mis ligomis sergančių ligonių gydymas pagerina ligų baigtį. Tai žinodami gydytojai antibiotikais mėgina gydyti klinikinius negalavimus, kurie gali būti ne tik bakterinės (pvz., karščiavimas), bet ir virusinės kilmės. Toks požiūris skatina netikslingai didelį antibiotikų vartojimo plitimą visuomenėje, ir tai yra varomoji jėga bakterijoms evoliucionuoti, t. y. įgyti apsauginius mechanizmus nuo ilgą laiką sėkmingai vartotų antibiotikų [2].

Mikroorganizmai geba prisitaikyti prie esamų sąlygų. Jų atsparumas antimikrobiniams vaistams nuolat didėja ir tiesiogiai priklauso nuo vartojamų antimikrobinių vaistų ir jų kiekio. Mikrobai yra gyvi organizmai,

jie greitai prisitaiko prie naujų sąlygų, taigi mažai tikėtina, kad jų atsparumas nedidės. Tačiau šis procesas bus daug lėtesnis ir kontroliuojamas, jeigu antimikrobinių vaistų bus skiriama racionaliai – tik tada, kai būtina, parenkant tinkamus antimikrobinius vaistus, reikiamą jų dozę ir optimalią vartojimo trukmę [3; 4].

Bakterijų atsparumas daugeliui antibiotikų apriboja ar atmeta galimybę praktikuojančiam gydytojui pasirinkti sisteminio gydymo variantus. Meticiliniui atsparus *Staphylococcus aureus* (MASA) šiuo metu yra pagrindinė ligoninės infekcijų priežastis Europoje [5–7], o šio mikroorganizmo sukeliamų infekcijų nudegimų skyriuose vis daugėja. Šalia MASA vis dažniau izoliuojamos vaistams atsparios *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ir pastaruoju metu – vankomicinui atsparūs enterokokai (VRE). Šie mikroorganizmai sukelia rimtų problemų ir pacientui, ir medicinos darbuotojams, nes infekciją pašalinti yra sudėtinga, o šie mikroorganizmai sukelia infekcijos kontrolės problemų. Tokių pacientų slauga tampa sudėtinga – atsiranda kryžminio mikroorganizmų patekimo į neužkrėsto, bet pažeidžiamo paciento žaizdą galimybė. Dar didesnę nerimą kelia tai, kad pastaruoju metu pranešama apie padidėjusį *S. aureus* atsparumą vankomicinui. Jei ši padermė paplistų nudegimų skyriuose, septicemijos atveju nebūtų veiksmingų antibiotikų. Nors gaminami vis nauji antibiotikai, įvairios tyrimus atliekančiųjų grupės analizuoja naujas infekcijų gydymo strategijas [8].



1 pav. Antibakterinių vaistų vartojimas retrospektyviojoje pacientų grupėje

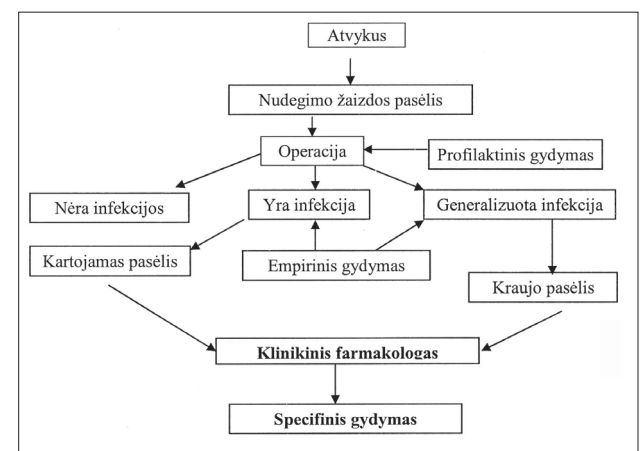
Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) siūlo strategiją, kaip sustabdyti atsparių antibakteriniams vaistams bakterijų plitimą. Viena iš siūlomų priemonių – skatinti tinkamai ir racionaliai vartoti antibiotikus [2].

Ligoniai ir metodai

Atlikdami retrospektyviąją analizę įvertinome *Staphylococcus aureus* atsparumo ciprofloksacinui, gentamicinui, eritromicinui, fucidinui, klindamicinui, oksacilinui, penicilinui, rifampicinui, tetraciklinui ir vankomicinui dažnį 2000 metais. Nustatėme mikroorganizmo bendrą atsparumo dažnį visiems antibakteriniams vaistams ir atsparumo dažnį kiekvienam išvardytam antibiotikui (1 pav.).

Remiantis literatūros apžvalga ir atsižvelgus į mūsų ankstesnių tyrimų rezultatus, 2001 m. buvo suformuluotas ir įdiegtas racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmas, jungiantis infekcijos diagnostiką ir gydymą Plastinės chirurgijos ir nudegimų skyriuje (2 pav.).

2001 metais įdiegus racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmą Plastinės chirurgijos ir nudegimų skyriuje, remdamiesi KMUK Mikrobiologijos laboratorijos kompiuterine duomenų baze atlikome perspektyviąją analizę ir ištyrėme *Staphylococcus aureus* atsparumo pirmiau išvardytiems antibakteriniams vaistams dažnį, jo kitimą 2001–2002 metais. Analizuodami retrospektyviąją 2000 m. ir perspektyviąją



2 pav. Racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmas Plastinės chirurgijos ir nudegimų skyriuje 2001 m.

2001–2002 m. grupės lyginome, kaip šiose grupėse pakito *Staphylococcus aureus* atsparumo ciprofloksacinui, gentamicinui, eritromicinui, fucidinui, klindamicinui, oksacilinui, penicilinui, rifampicinui, tetraciklinui ir vankomicinui dažnis.

Rezultatai

Retrospektyviojoje grupėje *Staphylococcus aureus* buvo atsparūs antimikrobiniais vaistams 970 (42,8%) atvejų, jautrūs – 1295 atvejais. Šio mikroorganizmo atsparumas ciprofloksacinui sudarė 42,7%, gentamicinui – 47,4%, eritromicinui – 51,8%, fucidinui – 28,4%, klindamicinui – 48%, oksacilinui – 49,3%, penicilinui – 96,1%, rifampicinui – 3,1%, tetraciklinui – 61,1%. Visi *S. aureus* mikroorganizmai buvo jautrūs (100% atvejų) vankomicinui. Įdiegus racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmą, *Staphylococcus aureus* atsparumas sumažėjo nuo 42,8% 2000 m. iki 41,6% perspektyviojoje grupėje. Tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas. Visos *S. aureus* padermės 2000–2002 m. išliko jautrios (100% atvejų) vankomicinui. Antibiotikų atsparumo *S. aureus* kitimo duomenys teikiami lentelėje.

Įdiegus racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmą, *Staphylococcus aureus* atsparumas sumažėjo nuo 42,8% 2000 m. iki 41,6% perspektyviojoje grupėje 2001–2002 metais. Tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas ($p = 0,4$). Visos *S. aureus* padermės 2000–2002 m. išliko jautrios (100% atvejų) vankomicinui. Nereikšmingai padidėjo *Staphylococcus aureus*

atsparumas ciprofloksacinui, gentamicinui ir oksacilinui. Statistiškai reikšmingai sumažėjo šio mikroorganizmo atsparumas eritromicinui ir penicilinui. Nereikšmingai sumažėjo atsparumas fucidinui, klindamicinui, rifampicinui ir tetraciklinui (3 pav.).

Diskusija

Nudegimo žaizdos yra priskiriamos prie sunkesnių trauminų sužalojimų, kuriuos paprastai reikia ilgai kompleksiskai gydyti. Taigi nudegimų chirurgijos specialistai dažnai susiduria su infekcijos problema. Senyvas pacientų amžius, nutukimas, rūkymas, prasta mityba, susilpnėjęs imunitetas, gretutinės ligos ar medikamentų vartojimas sunkina nudegimus patyrusių pacientų gydymą [9]. *S. aureus* invazija dažnai yra susijusi su lėtu žaizdos gijimu, didesniu medicininės intervencijos poreikiu, ilgesniu buvimu gydymo įstaigoje [10; 11].

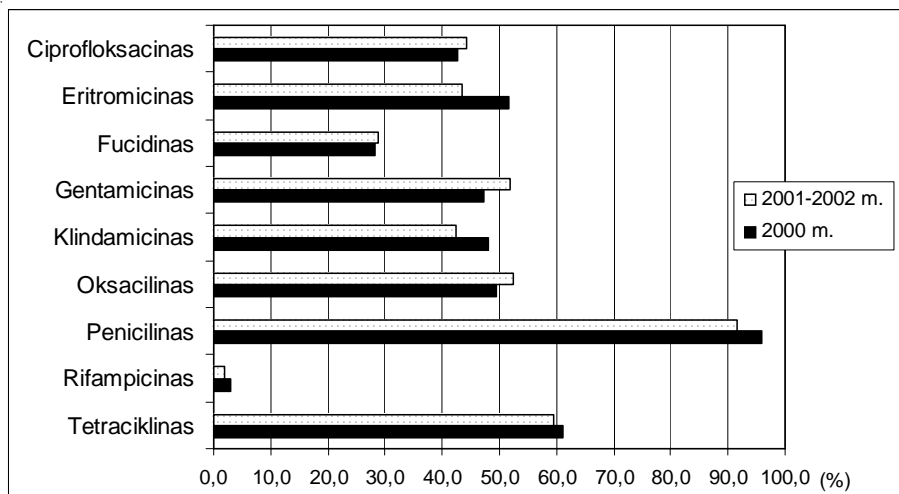
Įdiegus racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmą Plastinės chirurgijos ir nudegimų skyriuje, bendras *S. aureus* mikroorganizmų atsparumas antibiotikams nereikšmingai sumažėjo. Statistiškai reikšmingai sumažėjo *S. aureus* atsparumas eritromicinui ir penicilinui.

Išvados

Racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmas leidžia kontroliuoti ir sumažinti *S. aureus* atsparumą antibakteriniams vaistams. Įdiegus algoritmą statistiškai reikšmingai sumažėjo *S. aureus* atsparumas penicilinui ir eritromicinui.

Lentelė. *Staphylococcus aureus* atsparumo antibakteriniams vaistams kitimas Plastinės chirurgijos ir nudegimų skyriuje

Antibiotikas	2000 m.		2001 m.		2002 m.		P
	Atsparūs	(%)	Atsparūs	(%)	Atsparūs	(%)	
Ciprofloksacinas	93	42,7	89	43,2	93	45,6	Nėra skirtumo
Gentamicinas	108	47,4	124	53,4	108	50,2	Nėra skirtumo
Eritromicinas	118	51,8	114	49,1	81	37,9	<0,05
Fucidinas	65	28,4	77	33,2	52	24,4	Nėra skirtumo
Klindamicinas	109	48,0	115	49,6	75	35,0	Nėra skirtumo
Oksacilinas	113	49,3	121	52,4	112	52,3	Nėra skirtumo
Penicilinas	219	96,1	217	93,5	189	89,6	<0,05
Rifampicinas	7	3,1	5	2,2	4	1,9	Nėra skirtumo
Tetraciklinas	138	61,1	150	64,7	116	54,5	Nėra skirtumo
Iš viso	970	42,8	1012	44,1	830	39,2	Nėra skirtumo



3 pav. *Staphylococcus aureus* atsparumo antibakteriniams vaistams pokyčiai įdiegus racionalaus antibakterinių vaistų vartojimo algoritmą Plastinės chirurgijos ir nudegimų skyriuje

LITERATŪRA

1. Edwards-Jones V, Greenwood JE. What's new in burn microbiology? James Laing Memorial Prize Essay 2000. Burns 2003 Feb; 29(1): 15–24.
2. Mačiulatis R, Miciulevičienė J, Stirbienė I. Racionalus antibakterinių vaistų vartojimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2004.
3. Gulbinovič J. Infekcijos ir antimikrobiniai vaistai. Vilnius: Vaistų žinios, 2001.
4. Bagdonas EP. Pūlinė infekcija torakalinėje chirurgijoje. Vilnius: Mokslas, 1988.
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995 Aug 23; 274(8): 639–44.
6. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994 Jan; 13(1): 50–5.
7. Voss A. Preventing the spread of MRSA. BMJ 2004 Sep 4; 329(7465): 521.
8. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. N Engl J Med 1999 Feb 18; 340(7): 493–501.
9. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev 2001 Apr; 14(2): 244–69.
10. Manson WL, Pernot PC, Fidler V, Sauer EW, Klasen HJ. Colonization of burns and the duration of hospital stay of severely burned patients. J Hosp Infect 1992 Sep; 22(1): 55–63.
11. Reardon CM, Brown TP, Stephenson AJ, Freedlander E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in burns patients – why all the fuss? Burns 1998 Aug; 24(5): 393–7.

Gauta: 2005 04 01

Priimta spaudai: 2005 09 01