

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Empirinio antibiotikų skyrimo praktika bei antibakterinės terapijos valdymas –
klinikinis auditas ir literatūros apžvalga
Antibiotic Stewardship: Audit of Existing Empirical Antibacterial Therapy Practice
and Literature Review**

Studentė: **Dovilė Čeponytė**, VI kursas, 2 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto
Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika**

Darbo vadovė

Doc. Ieva Jovaišienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovė

Prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studentės elektroninio pašto adresas: dovile.ceponyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Daugumoje ligoninių intensyviosios terapijos skyriuose gulinčių pacientų gydymas yra neatsiejamas nuo antibakterinės terapijos. Ankstyvas empirinis gydymas antibiotikais yra labai svarbus, tačiau netinkamas jo skyrimas gali būti susijęs su didėjančiu bakterijų atsparumu antibiotikams ir blogėjančia infekcijų valdymo kontrole. Šio klinikinio audito ir literatūros apžvalgos darbo tikslas buvo įvertinti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Anesteziologijos–reanimatologijos centre sepsiu sergančių pacientų antibakterinės terapijos skyrimo praktiką, aptarti ir palyginti rezultatus su ligoninės empirinio antibiotikų skyrimo rekomendacijomis bei atlikti literatūros apžvalgą apie tinkamo antibakterinio gydymo skyrimo pagrindinius principus, antibiotikų de-eskalavimo naudą ir antibakterinės terapijos valdymą. Informacija buvo renkama iš 2019 m. sausio 1 d. – 2020 m. vasario 1 d. laikotarpio. Klinikinio audito imtis – 100 pacientų. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamą *AWaRe (for Access, Watch, Reserve)* klasifikaciją, antibiotikai suskirstyti į visuomenėje įgytos infekcijos, hospitalinės infekcijos ir rezervinius antibiotikus. Gauti rezultatai parodė, jog hospitalinių infekcijų antibiotikai empiriniam gydymui pasirinkti 52 proc. atvejų, visuomenėje įgytų infekcijų – 24 proc., o likusiai daliai paskirtas kombinuotas gydymas iš kelių skirtingų antibiotikų klasių. Pasėliai paimti 99 pacientams iš 100. Skirtas empirinis gydymas mikrobiologinių pasėlių rezultatų neatitiko 54 pacientams (54,5 proc.). Iš 99 pacientų tik 9,1 proc. atvejų antibakterinis gydymas buvo de-eskaluotas, 40,4 proc. – de-eskalavimas nebuvo įmanomas, o 50,5 proc. – de-eskalavimas netaikytas, nors pagal pasėlių rezultatus tai buvo galima padaryti. Apibendrinant galima teigti, kad klinikinio audito metu apžvelgta ir su ligoninės gairėmis palyginta antibakterinės terapijos praktika padėjo nustatyti antibiotikų de-eskalavimo ir tinkamo antibakterinio gydymo tobulinimo kryptis ligoninėje. Literatūros apžvalgoje aptarti antibakterinės terapijos valdymo principai galėtų būti naudingi pritaikius juos intensyvios terapijos skyriuose siekiant sumažinti multirezistentiškų infekcijų plitimo riziką.

RAKTAŽODŽIAI

Antibakterinė terapija, antibiotikai, sepsis, intensyviosios terapijos skyrius, de-eskalavimas, antibakterinės terapijos valdymas, rezistentiškumas, empirinis gydymas.

SUMMARY

In most hospitals, the treatment of intensive care unit patients is inseparable from antibacterial therapy. Early empirical antibiotic therapy is essential, but inappropriate

prescribing may be associated with increased antibiotic resistance and significant challenges in infection control. The study was conducted to assess the practice of antibacterial therapy for sepsis patients at the Vilnius University Hospital Santaros Clinics Intensive Care centre, compare the results with the hospital's empirical antibiotic therapy guidelines, and review the literature on adequate antibacterial therapy, de-escalation, and antibiotic stewardship. The analysed data was collected from the period of 1 January 2019 to 1 February 2020. In total, 100 patients were included. The antibiotics were classified into three groups: *Access*, *Watch*, and *Reserve* according to the World Health Organization's recommended *AWaRe* classification. The study revealed that empirical therapy with *Watch* group antibiotics was selected in 52.0% of the cases, the *Access* group antibiotics were prescribed for 24.0% of the cases, and the rest of the cases received combined treatment with several different classes of antibiotics. Microbiological cultures were obtained in 99 out of 100 patients. Of the 99 patients, antibiotic therapy was de-escalated only for 9.1% of the cases, 40.4% could not be de-escalated, and 50.5% were not de-escalated, even though the culture results showed that de-escalation was possible. Therefore, the clinical audit of antimicrobial therapy helped to identify the potential improvements in the antibiotic de-escalation process and adequate antibacterial therapy use in the hospital. Implementation of the antibiotic stewardship program discussed in the literature review would benefit clinical practice in intensive care units and reduce the risk of multidrug-resistant infections.

KEYWORDS

Antibacterial therapy, antibiotics, sepsis, intensive care unit, de-escalation, antibiotic stewardship, resistance, empiric therapy.

ĮVADAS

Daugumoje ligoninių intensyviosios terapijos skyriuose sunkiai sergančių pacientų gydymas yra neatsiejamas nuo antibakterinės terapijos (1). Nors ankstyvas empirinis gydymas antibiotikais yra labai svarbus siekiant išgydyti visuomenėje ar ligoninėje įgytu sepsiu sergančius pacientus, jam skiriami antibakteriniai vaistai neretai būna netinkami ir vienam iš dviejų atvejų – nereikalingi (2). Taip pat, žinoma, kad antibakterinės terapijos taikymo praktikoje per mažai atsižvelgiama į gydymo koregavimą ir vaistų de-eskalavimą. Dėl to iškyla problemos, susijusios su didėjančiu bakterijų atsparumu daugeliui antibiotikų ir blogėjančia infekcijų valdymo kontrole. Siekiant sumažinti arba išvengti per didelio netinkamo antibiotikų vartojimo ir su tuo susijusių pasekmių, yra kuriamos įvairios antibakterinės terapijos valdymo

programos, pritaikomos daugumos šalių sveikatos priežiūros sistemose, kuriomis bandoma optimizuoti senas bei kurti naujas sunkių infekcijų ir sepsio gydymo schemas (3).

Darbo tikslas: Šio klinikinio audito tikslas buvo apžvelgti intensyviosios terapijos skyriuose taikomo antibakterinio gydymo klinikinę praktiką ir palyginti su ligoninės empirinio antibiotikų skyrimo gairėmis. Taip pat atlikti literatūros apžvalgą apie tinkamo antibakterinio gydymo skyrimo pagrindus, de-eskalavimo naudą bei antibakterinės terapijos valdymą.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) reanimacijos-intensyviosios terapijos skyriuose gulinčių pacientų antibakterinio gydymo klinikinę praktiką.
2. Palyginti VUL SK ligoninės empirinio antibiotikų skyrimo gaires su egzistuojančia klinicine praktika.
3. Atlikti literatūros apžvalgą apie tinkamo antibakterinio gydymo skyrimo pagrindus, antibiotikų de-eskalavimo naudą bei antibakterinės terapijos valdymo programą.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Klinikiniam auditui atlikti buvo renkami VUL SK reanimacijos-intensyviosios terapijos skyriuose gydomų pacientų duomenys. Įtraukti pacientai vyresni nei 18 m. amžiaus su sepsio diagnoze pagal TLK-10-AM ligų kodus: A40-A41.9, B37.7, R65.1. Siekiant ekskliuduoti laikiną COVID-19 įtaką antibiotikų skyrimo praktikai, informacija apie pacientus buvo renkama nuo 2019 m. sausio 1 d. iki 2020 m. vasario 1 d. Klinikinio audito imtis – 100 pacientų.

Iš tiriamųjų elektroninėje ligos istorijoje esančių medicininių dokumentų susisteminti pacientų demografiniai duomenys (lytis, amžius), hospitalizacijos data, tiksli diagnozė, mikrobiologinių tyrimų rezultatai, duomenys apie pirmomis paromis skirtą empirinį antibakterinį gydymą ir pagal gautus mikrobiologinių tyrimų rezultatus koreguotą gydymą.

Rezultatų susistemimui antibiotikai suskirstyti pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomenduojamą 2021 m. *AWaRe (for Access, Watch, and Reserve)* klasifikaciją, sudarytą siekiant vertinti antibiotikų skyrimo praktiką (4). Išskirtos trys pagrindinės antibiotikų grupės: visuomenėje įgytos infekcijos antibiotikai (angl. *Access*), hospitalinių infekcijų antibiotikai (angl. *Watch*), rezerviniai antibiotikai (angl. *Reserve*) (5). Kadangi reanimacijos-intensyviosios terapijos skyriuose gulėjusiems pacientams buvo skiriami ir priešgrybeliniai vaistai, klinikinio audito metu jiems taip pat sudaryta atskira grupė.

Visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikams priskirti vaistai, kurie pasižymi aktyvumu prieš daugelį patogeninių mikroorganizmų ir turi mažą bakterijų atsparumo prieš juos išsivystymo riziką. Šie antibiotikai įvardijami kaip pirmo arba antro pasirinkimo antibakteriniai vaistai visuomenėje įgytoms infekcijoms gydyti (5). Amoksicilino/klavulano rūgštis, Metronidazolis, Ampicilino/sulbaktamas, Gentamicinas, Amikacinas, Sulfametoksazolio/trimetoprimas, Klindamicinas, Oksacilinas yra šiame klinikinio audito tyrime registruoti vaistai ir priklauso visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikų grupei.

Hospitalinių infekcijų antibiotikų klasei priskirti antibakteriniai vaistai, kurie turi didesnę potencialią bakterijų rezistentiškumo išsivystymui nei visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikai. Šios grupės vaistai rekomenduojami kaip pirmo ar antro pasirinkimo antibiotikai empiriniame tam tikrų ligoninėje vyraujančių infekcijų gydyme. Klinikiniame audite registruoti ir hospitalinių infekcijų antibiotikų klasei priskirti vaistai yra Ceftriaksonas, Vankomicinas, Meropenemas bei Piperacilino/tazobaktamas.

Rezervinių antibiotikų grupės vaistai skiriami įtariamos arba patvirtintos vaistams atsparių mikroorganizmų sukeltos infekcijos gydyme. Šios klasės antibiotikai yra kaip paskutinio pasirinkimo – rezerviniai – vaistai, vartojami, kai alternatyvūs kitų klasių antibiotikai prieš konkrečią infekciją neveiksmingi. Linezolidas ir Kolistinas yra VUL SK ligoninėje skirti ir klinikiniame audite registruoti rezerviniai vaistai.

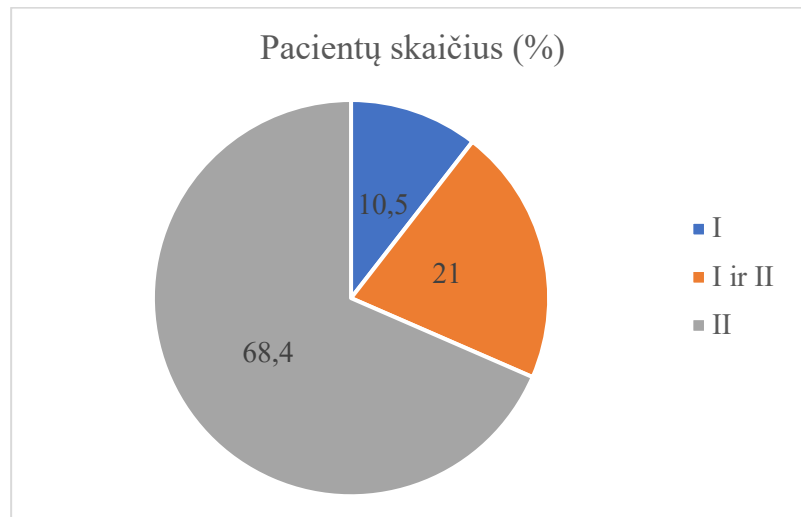
Priešgrybeliniai vaistai vartojami įvairioms grybų sukeltoms infekcijoms gydyti. Šiame darbe užfiksuoti keturi reanimacijos–intensyviosios terapijos skyriaus pacientams skirti priešgrybeliniai vaistai: Flukonazolis, Mikafunginas, Vorikonazolis, Amfotericinas B.

Kiekviena antibiotikų klasė buvo sužymėta skaičiais: visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikai – I, hospitalinių infekcijų antibiotikai – II, rezerviniai antibiotikai – III, priešgrybeliniai vaistai – IV. Apskaičiuota, kiek pacientų gavo empirinį gydymą tam tikrų klasių antibiotikais. Kadangi nemažai pacientų empirinio gydymo metu gavo kelis skirtingų grupių antibiotikus, iš viso pagal empirinę terapiją jie pasiskirstė į 8 grupes.

Toliau apskaičiuota, kokiai daliai pacientų, gavusių empirinį gydymą, buvo paimti pasėliai ir atliktas mikrobiologinis tyrimas bei nustatytas patogenų jautrumas antibiotikams. Pacientai, kuriems buvo paimti pasėliai, suskirstyti į tris grupes pagal empirinio antibiotiko atitinkamą gautų mikrobiologinių tyrimų ir jautrumo rezultatams: atitinkantys, neatitinkantys ir dalinai atitinkantys pasėlio rezultatus. Antibiotikų terapija dalinai atitinkanti gautų mikrobiologinių tyrimų rezultatus laikyta tada, kai pacientui buvo skiriamas empirinis gydymas daugiau nei vienu antibiotiku ir vienas iš jų nustatytas kaip jautrus infekciją sukėlusiam mikroorganizmui, kitas/ kiti atsparūs arba jiems jautrumas nebuvo nustatinėjamas visai.

Po empirinio gydymo aptarimo, toliau įvertinta antibiotikų korekcija pagal gautus pasėlių rezultatus. Apskaičiuota, kokios dalys pacientų procentais pirminis gydymas buvo: koreguotas pagal jautrumą, dalinai koreguotas pagal jautrumą, nekoreguotas arba pacientas iki jautrumo rezultatų gavimo numirė, ir kokios dalys pacientų koreguotas gydymas neatitiko antibiotikų jautrumo rezultatų. Dalinai koreguotas pagal jautrumą gydymas buvo traktuojamas tada, kai vienas iš pakeisto gydymo antibiotikų atitiko mikrobiologinių tyrimų jautrumo rezultatus ir skirtas kaip tikslinis, kitas – ne, todėl paliktas empiriškai. Nekoreguotas gydymas laikytas, kai: empirinė terapija atitiko antibiotikogramos rezultatus ir tiksliniam gydymui buvo paliktas tas pats antibiotikas; vaistas nebuvo pakeistas dėl nustatyto patogeno atsparumo visiems antibiotikams, todėl toliau skirtas empiriškai; pacientas numirė iki pasėlių rezultato gavimo.

Toliau, pacientai, gavę neigiamus mikrobiologinių tyrimų rezultatus, buvo vėl išskirti į 3 dalis procentais pagal koreguotam arba nekoreguotam antibakteriniam gydymui paskirtus vaistus: I – visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikus gavę pacientai, II – visuomenėje įgytų ir hospitalinių infekcijų antibiotikus gavę pacientai, III – hospitalinių infekcijų antibiotikus gavę pacientai (žiūrėti paveikslą Nr. 1). Rezervinių antibiotikų ir priešgrybelinių vaistų grupių nesusidarė, kadangi po neigiamų pasėlių rezultatų jie nebuvo paskirti nei vienam pacientui.



1 paveikslas. Antibiotikų terapijos skyrimas pacientams, kurių mikrobiologinio tyrimo pasėlis nustatytas neigiamas. I – Visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikai; II – hospitalinių infekcijų antibiotikai.

Siekiant įvertinti antibiotikų de-eskalavimo taikymą ir jo galimybes reanimacijos–intensyviosios terapijos skyriuose, pagal gautus mikrobiologinių tyrimų rezultatus ir jautrumą tam tikriems antibiotikams nustatyta, kokios dalys pacientų antibiotikų terapija buvo de-

eskaluota, kokiai – nebuvo galimybės gydymo de-eskaluoti, ir kokiai – de-eskalavimas nors ir buvo galimas, tačiau netaikytas. De-eskalavimo galimybė vertinta tik pagal mikrobiologinių tyrimų metu gautą antibiotikogramą, neatsižvelgta į kitus paciento klinikinius aspektus, todėl suprantama, kad galėjo būti kitos klinikinės priežastys tokiam antibiotikų pasirinkimui. De-eskalavimo galimybės nebuvimas laikytas tada, kai: pagal antibiotikų jautrumo tyrimą nustatytas bakterijos atsparumas visiems antibiotikams; tiek empirinio, tiek koreguoto gydymo metu skirtas I klasės (visuomenėje įgytos infekcijos) antibiotikas; antibiotikogramoje visi nustatyti veiksmingi antibiotikai buvo toje pačioje arba aukštesnėje klasėje nei empirinis antibiotikas.

Kadangi klinikinio audito tikslas buvo įvertinti klinikinę praktiką, VUL SK reanimacijos–intensyviosios terapijos skyriuose nebuvo analizuojami individualūs klinikiniai atvejai ir jų taikyto gydymo atitikimas VUL SK rekomenduojamoms empirinio antibiotikų skyrimo gairėms. Pagal gautus rezultatus buvo vertinama personalo klinikinių veiksmų, susidūrus su įtariama infekcija sergančiais pacientais, praktika bei antibakterinio gydymo valdymo įgūdžiai. Jie vėliau palyginti su 2019 m. VUL SK empirinio antibiotikų skyrimo gairių rekomendacijomis.

Toliau atlikta mokslinės literatūros apžvalga apie tinkamo antibakterinio gydymo skyrimo pagrindus, antibiotikų de-eskalavimo naudą bei antibakterinės terapijos valdymo programą (angl. *Antibiotic stewardship*). Informacijos buvo ieškoma PubMed, Google Scholar, UpToDate bei Cochrane duomenų bazėse. Mokslinės publikacijos atrinktos pagal raktažodžius: antibiotikų terapija, empirinis gydymas, antibakterinės terapijos valdymas, de-eskalavimas. Literatūros apžvalgai naudoti 38 moksliniai straipsniai.

Remiantis atlikto klinikinio audito rezultatais bei mokslinės literatūros apžvalga sudarytos rekomendacijos, galinčios padėti pasiekti geresnių antibiotikų terapijos valdymo įgūdžių Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose.

REZULTATAI

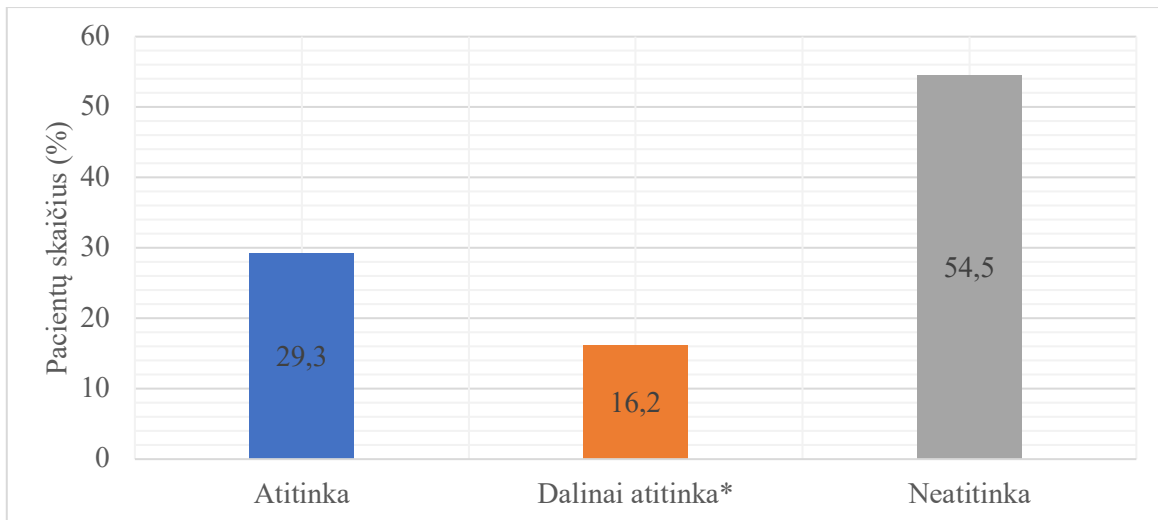
Empirinė antibiotikų terapija buvo taikyta visiems klinikiniam auditui atrinktiems 100 pacientų, kurie VUL SK reanimacijos–intensyviosios terapijos skyriuje gulėjo nuo 2019 m. sausio 1 d. iki 2020 m. vasario 1 d. ir turėjo įtariamą sepsio diagnozę. Visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikų (angl. *Access*) klasės vaistai buvo skirti 24 proc. pacientų. Hospitalinių infekcijų antibiotikai (angl. *Watch*) empiriniam gydymui pasirinkti 52 proc. atvejų. Ir visuomenėje įgytų infekcijų, ir hospitalinių infekcijų antibiotikais gydyta 12 proc. atvejų. Monoterapija rezerviniais vaistais (angl. *Reserve*) nebuvo taikyta nei vienam su įtariamu arba

diagnozuotu sepsiu pacientui. Rezervinių antibiotikų klasės vaistai skirti kartu su kitų klasių antibiotikais: su I ir II klasės antibiotikais skirta 3 proc. atvejų, su I, II ir IV klasės – 1 proc. atvejų, su II klasės – 2 proc. atvejų, su II ir IV klasės vaistais – 3 proc. atvejų (žiūrėti lentelę Nr. 1). Priešgrybeliniai vaistai taip pat nebuvo pasirinkti kaip monoterapinis gydymas. Jie 1 proc. pacientų skirti kartu su I, II, III klasės antibiotikais, 3 proc. – kartu su II ir III klasės antibiotikais, ir 3 proc. – su II klasės antibakteriniais vaistais. Iš viso monoterapiją bet kurios klasės vaistais gavo 76 proc. atvejų. Empirinį gydymą dvejais antibakteriniais vaistais gavo 17 proc. pacientų, trimis – 6 proc. atvejų, keturiais – 1 proc. atvejų.

1 lentelė. Empirinės antibiotikų terapijos pasirinkimas pacientams su įtariama sepsio diagnoze.

Antibiotikų klasė	Pacientų skaičius (%)
Visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikai (I)	24
Hospitalinių infekcijų antibiotikai (II)	52
Visuomenėje įgytų ir hospitalinių infekcijų antibiotikai (I, II)	12
Hospitalinių infekcijų ir rezerviniai antibiotikai (II, III)	2
Hospitalinių infekcijų antibiotikai ir priešgrybeliniai vaistai (II, IV)	3
Visuomenėje įgytų, hospitalinių infekcijų ir rezerviniai antibiotikai (I, II, III)	3
Hospitalinių infekcijų, rezerviniai antibiotikai ir priešgrybeliniai vaistai (II, III, IV)	3
Visuomenėje įgytų, hospitalinių infekcijų, rezerviniai antibiotikai ir priešgrybeliniai vaistai (I, II, III, IV)	1

99 pacientams iš 100 buvo paimti tiriamųjų medžiagų (kraujo, bronchų aspirato, žaizdos eksudato, likvoro, išmatų, šlapimo) pasėliai ir atlikti mikrobiologiniai tyrimai. Iš gautų mikrobiologinio tyrimo rezultatų pasėliuose mikroorganizmų nebuvo aptikta 19,2 proc. atvejų. Likusiai daliai (80,8 proc.) pacientų pasėliuose buvo rasti tam tikri patogenai ir nustatytas jų jautrumas antibakteriniams vaistams. Remiantis pasėlių rezultatais empirinė terapija antibiotikogramoje nurodytus jautrumus atitiko 29 tirtiems pacientams, dalinai atitiko – 16 pacientų, ir visai neatitiko – 54 pacientams (žiūrėti paveikslą Nr. 2).



2 paveikslas. Empirinės terapijos atitikimas antibiotikogramos rezultatams. *Pacientui skirtas empirinis gydymas daugiau nei vienu antibiotiku ir vienas iš jų nustatytas kaip jautrus infekciją sukėlusiam mikroorganizmui, kitas(-i) atsparūs arba jiems jautrumas nebuvo nustatinėjamas visai.

Po paimtų pasėlių ir gautų mikrobiologinio tyrimo atsakymų 38 pacientams iš 99 (38,4 proc. atvejų) empirinis gydymas buvo dalinai arba visiškai pakoreguotas pagal jautrumo antibiotikams rezultatus (žiūrėti lentelę Nr. 2). Iš jų 29,3 proc. atvejų antibiotikų terapija buvo pilnai pakoreguota iki tikslinio gydymo, o 9,1 proc. atvejų prie tikslinio gydymo buvo papildomai paskirtas vienas arba keli antibiotikai empiriškai. 34 pacientams (34,3 proc. atvejų) empirinis gydymas buvo nekoreguotas arba pacientas mirė nespėjęs pakeisti gydymo pagal gautus jautrumo rezultatus. 19 (19,2 proc.) pacientų gautas neigiamas pasėlis, o 8–iems pacientams (8,1 proc.) gydymas buvo pakoreguotas, tačiau neatitiko jautrumo rezultatų. Iš 8 pacientų, kurių antibiotikų terapija neatitiko antibiotikogramos: 5 pacientai gavo II klasės (angl. *Watch*) antibiotikus Piperacilino/tazobaktamą arba Meropenemą, 2 pacientai – I klasės (angl. *Access*) antibiotikus Amoksicilino/klavulano rūgštį arba Sulfametaksozolio/trimetoprimą ir vienam pacientui antibakterinis gydymas buvo visai nutrauktas, kadangi bronchų aspirato pasėliuose rasta visiems antibiotikams atspari *Klebsiella pneumoniae*.

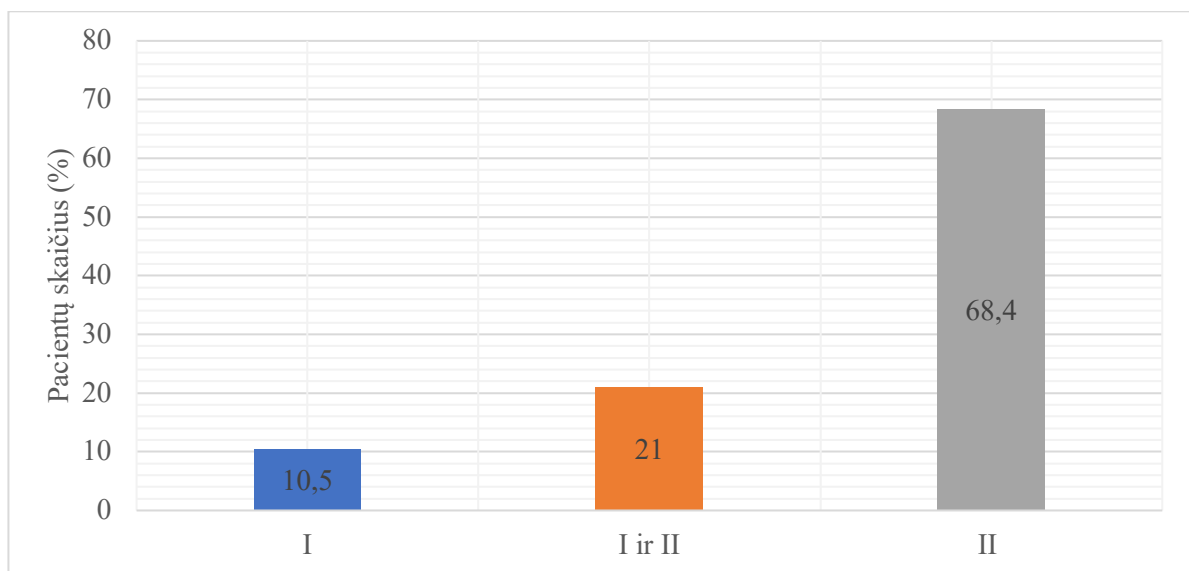
2 lentelė. Empirinės antibiotikų terapijos korekcija pagal gautus mikrobiologinio tyrimo ir mikroorganizmų jautrumo antibiotikams rezultatus.

Antibiotikų korekcija	Pacientų skaičius <i>n</i> (%)
-----------------------	--------------------------------

Koreguota pagal jautrumo rezultatus	29 (29,3)
Dalinai koreguota pagal jautrumo rezultatus*	9 (9,1)
Nekoreguota**/ pacientas numirė	34 (34,3)
Neatitinka jautrumo rezultatų	8 (8,1)
Gautas neigiamas mikrobiologinis tyrimas	19 (19,2)

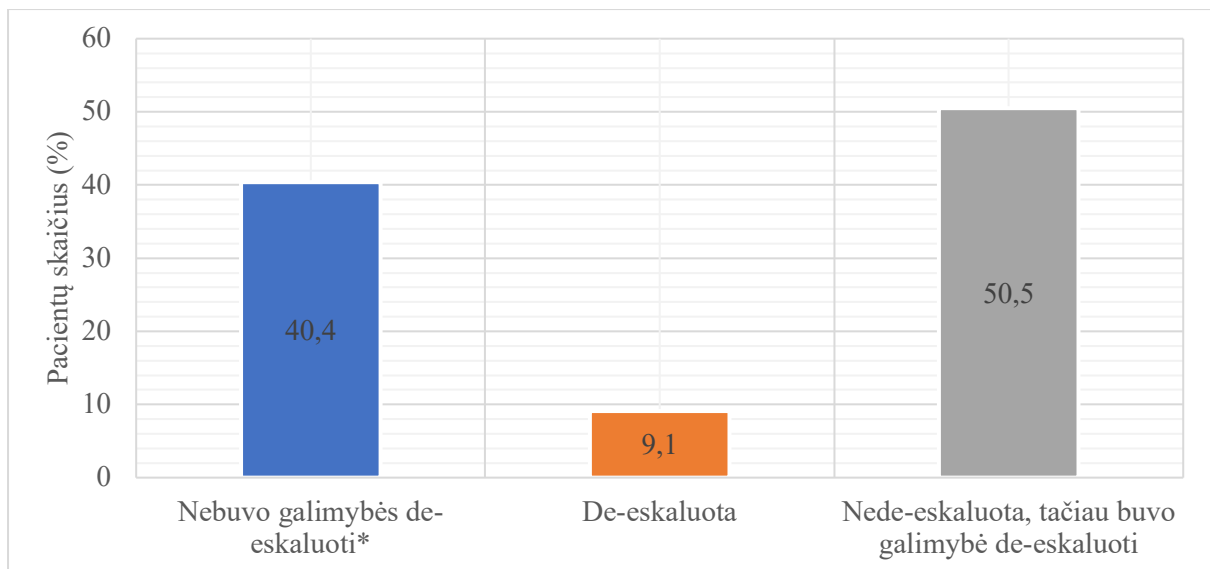
*Vienas iš koreguoto gydymo antibiotikų atitiko mikrobiologinių tyrimų jautrumo rezultatus, kitas(-i) – ne; **empirinė terapija atitiko antibiotikogramos rezultatus ir tiksliniam gydymui buvo paliktas tas pats antibiotikas; vaistas nebuvo pakeistas dėl nustatyto patogeno atsparumo visiems antibiotikams.

Pacientams, kurių pasėlio atsakymai buvo neigiami, dažniausiai paliktas tas pats antibakterinis vaistas kaip ir empirinėje antibiotikų terapijoje. Daugumai iš jų (68,4 proc. atvejų) buvo skirti II klasės (angl. *Watch*) antibiotikai – Meropenemas arba Piperacilino/tazobaktamas (žiūrėti paveikslą Nr. 3). 21 proc. atvejų gavo antibakterinį gydymą dvejais vaistais (I ir II klasės antibiotikais), o 10,5 proc. – monoterapiją visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikais (angl. *Access*). Rezerviniai antibiotikai ir priešgrybeliniai vaistai po neigiamų pasėlių rezultato nebuvo paskirti nei vienam pacientui. Rezultatai gali būti ne visiškai tikslūs, kadangi net 79 proc. neigiamą pasėlių turinčių tiriamųjų mirė dėl ligos komplikacijų ar septinio šoko ir dėl to gydymas galėjo būti nepakeistas laiku.



3 paveikslas. Antibiotikų terapijos skyrimas pacientams, kurių mikrobiologinio tyrimo pasėlis nustatytas neigiamas. I – Visuomenėje įgytų infekcijų antibiotikai; II – hospitalinių infekcijų antibiotikai.

Iš 99 pacientų, kuriems buvo atlikti pasėlių jautrumo tyrimai, tik 9,1 proc. atvejų antibakterinis gydymas buvo de-eskaluotas, t. y. empirinė terapija platesnio spektro antibiotikais (II klasės) buvo pakeista į siauresnio spektro antibakterinius vaistus (I klasės) arba gydymas visai nutrauktas. Piperacilinas/tazobaktamas ir Meropenemas dažniausi vaistai, kurie buvo de-eskaluojami iki Amoksicilino/klavulano rūgšties arba Oksacilino. 39 pacientams (40,4 proc.) nebuvo galimybės de-eskaluoti antibakterinį gydymą (žiūrėti paveikslą Nr. 4). 50 pacientų iš 99 po mikrobiologinių tyrimų rezultatų de-eskalavimas nebuvo taikytas, nors, remiantis antibiotikogramos atsakymais, tai buvo galima padaryti. Daugumai tiriamųjų antibiotikai palikti tie patys, kokie buvo skirti empirinei antibiotikų terapijai, tačiau pagal tyrimų atsakymus buvo galima II ar III klasės antibiotikus pakeisti į siauresnio spektro – I klasės vaistus. 19 iš jų rastas neigiamas mikrobiologinis pasėlis. Svarbu atsižvelgti į tai, kad net 42 pacientai mirė, tad gydymas galėjo būti nepakeistas laiku ir lemti netikslius rezultatus. 12 iš 39 pacientų, kurių gydymo nebuvo galima de-eskaluoti, empirinė antibakterinė terapija buvo pradėta I klasės antibiotikais ir po pasėlių jautrumo rezultatų nekoreguotas arba pakeistas į kitą I klasės antibakterinį vaistą. 8-iems iš tų pačių de-eskalavimo galimybės neturėjusių pacientų empirinis gydymas I klasės antibiotikais pagal mikrobiologinių tyrimų rezultatus buvo pakoreguotas į gydymą II arba III klasės antibiotikais, iš kurių trys gavo pasėlių neatitinkančius antibakterinius vaistus.



4 paveikslas. Antibiotikų de-eskalavimo taikymas pacientams po mikrobiologinių tyrimų rezultatų. *Nustatytas bakterijos atsparumas visiems antibiotikams; empiriniam ir tiksliniam gydymui skirtas I klasės antibiotikas; antibiotikogramoje nustatyti veiksmingi antibiotikai buvo toje pačioje arba aukštesnėje klasėje nei empirinis antibiotikas.

APTARIMAS

Remiantis 2019 m. VUL SK empirinio antibiotikų skyrimo gairėmis, empirinė antibiotikų terapija turi būti pradama įvertinus paciento ankstesnį gydymą antibiotikais, atsižvelgus į anksčiau persirgtas multirezistentiškų mikroorganizmų sukeltas infekcijas, antibiotikų sukeltas alergijas ir kitus nepageidaujamus poveikius, indikacijas, kontraindikacijas, gretutines ligas bei numatomą antibakterinio gydymo tais vaistais efektyvumą. Jei klinikinė paciento būklė neaiški, tačiau stabili, rekomenduojama neskirti antibiotikų, išskyrus atvejus, kai pacientui įtariamas sepsis ar septinis šokas.

Empiriniam gydymui dažniausiai skiriami plataus spektro antibiotikai. Jų vartojimas yra pagrindinis rizikos veiksnys, skatinantis vaistams atsparių (*Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Meticilinui atsparaus *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vankomicinui atsparaus *Enterococci* (VRE), *Clostridioides difficile*) mikroorganizmų padermių bei grybelinių infekcijų atsiradimą. Nustatyti atvejai, kai infekciją sukėlę patogenai yra atsparūs visiems šiais laikais vartojamiems antibiotikams, rodo, kad būtina vengti nepagrįsto antibakterinių vaistų skyrimo siekiant pagerinti infekcijų valdymą.

Toliau, empirinio antibiotikų skyrimo gairės rekomenduoja pradinį gydymą taikyti ne ilgiau nei 72 val. ir vaisto efektyvumą vertinti kasdien pagal bendrus klinikinius paciento požymius bei mikrobiologinių tyrimų rezultatus. Pradinė antibiotikų terapija turėtų būti koreguojama pagal pasėlių rezultatus ir antibiotikogramą – antibiotikai de-eskaluojami pasirenkant siauriausio veikimo spektro efektyvius vaistus. Jei ligos sukėlėjo mikrobiologiniais tyrimais nustatyti nepavyksta, empirinis gydymas tęsiamas objektyviai atsižvelgus į bendrus klinikinius ligos požymius bei pasikonsultavus su klinikiniu farmakologu ar mikrobiologu. Daugumai į klinikinį auditą įtrauktų pacientų empirinis gydymas skirtas 3-4 paras iki kol buvo gauti mikrobiologinių tyrimų rezultatai. Po rezultatų gavimo beveik visiems tiriamiesiems gydymas koreguotas pagal antibiotikogramą arba paliktas toks pat, jei atitiko gautus jautrumo rezultatus. Daliai pacientų, kaip ir rekomenduojama gairėse, antibiotikų terapija, neatitinkanti pasėlių rezultatų, buvo toliau skiriama empiriškai atsižvelgus į klinikinius simptomus bei laboratorinius tyrimus. Deja, kitaip nei nurodoma rekomendacijose, po gautų antibiotikogramos atsakymų gydymas nebuvo de-eskaluojamas pusei tiriamųjų, nors, objektyviai įvertinus tyrimų atsakymus, tai buvo galima padaryti ir pritaikyti. Todėl galima daryti išvadą, kad yra galimybių tobulinti šią praktiką.

Be to, prieš pradėdant antibiotikų terapiją gydymo gairėse siūloma paimti kraujo pasėlius iš abiejų rankų ir įtariamo infekcijos židinio. Nors ir tikslus pasėlių paėmimo laikas praktikoje nebuvo dokumentuotas, tačiau žinoma, kad beveik visiems (99 iš 100) pacientams tiriamoji

medžiaga buvo surinkta pirmą dieną nuo atkėlimo į reanimacijos–intensyviosios terapijos skyrių ar anksčiau. Todėl, galima daryti išvadą, kad šios ligoninės rekomendacijos yra nuosekliai laikomasi.

Įtariamo sepsio atveju stipriai rekomenduojama empirinę terapiją plataus spektro intraveniniais antibiotikais pradėti per pirmąją valandą nuo sepsio diagnozavimo. Šiame klinikiniam audite visi vertinti ir įtariamu sepsiu sergantys pacientai empirinę antibiotikoterapiją gavo jau pirmą dieną nuo patekimo į reanimacijos–intensyviosios terapijos skyrių. Nors nėra žinomas tikslus vaistų skyrimo pagal valandas laikas, tačiau tai galima numanyti įvertinus pirminės paciento apžiūros dokumentaciją. Tad, galima sakyti, jog VUL SK gydytojai vadovaujasi ir šia ligoninės metodika.

Visuomenėje įgytas sepsis su nežinomu infekcijos židiniu pagal VUL SK empirinio antibiotikų skyrimo gaires pradedamas I klasės (pagal *AWaRe* klasifikaciją) antibiotikais: Amoksicilino/klavulano rūgštimi ir/arba Gentamicinu. Remiantis klinikinės praktikos vertinimo rezultatais, I klasės antibiotikus gavo 24 pacientai. Hospitalinės kilmės sepsis su nežinoma infekcijos priežastimi pradedamas gydyti II ir/arba I klasės antibiotikais: Piperacilinu/tazobaktamu ir/arba Gentamicinu. Klinikinėje praktikoje bent vieną II klasės antibiotiką empirinei terapijai gavo 74 tiriamieji. Septinį šoką rekomenduojama gydyti II klasės antibiotikais: Meropenemu ir Vankomicinu, bei I klasės – Amikacinu, jei yra inkstų funkcijos nepakankamumas. VUL SK ligoninėje Meropenemas buvo skirtas 23 atvejams. III klasės antibiotikai (Kolistinas, Linezolidas) rekomenduojami tik tuo atveju, kai žinoma bakterijų *A. baumannii* arba karbapenemazes gaminančių *K. pneumoniae* kolonizacija. Praktikoje empiriškai Linezolidas skirtas 8-iems pacientams, iš kurių penkiems pasėliuose buvo rastas *K. pneumoniae* bakterijos augimas, dviems – *Enterococcus faecium* (VRE) ir vienam – *Candida albicans* grybas. Kadangi klinikiniam audite nebuvo renkama informacija apie sepsio kilmę (visuomenėje įgytas ar hospitalinis), galima daryti prielaidą, kad didžioji dauguma pacientų sirgo hospitalinės kilmės sepsiu ir daugiau nei pusė jų gavo empirinį gydymą II klasės antibiotikais pagal ligoninės reglamentuojamas gaires.

Antibakterinės terapijos valdymas (angl. *Antibiotic stewardship*) – tai įrodymais pagrįstų sveikatos priežiūros įstaigose diegiamų intervencinių priemonių programa, kurią naudojant bandoma įvertinti ir pagerinti antibakterinių vaistų paskyrimą ir vartojimą klinikinėje praktikoje (6). Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) statistiniais duomenimis, tik 50 proc. pacientų suvartojamų antibiotikų yra skiriami tinkamai visame pasaulyje, o dėl vaistams atsparių mikroorganizmų sukeltų infekcijų kasmet miršta mažiausiai 700 tūkst. žmonių (7). Tad, jei ir toliau nebus imtasi jokių veiksmų, numanoma, kad iki 2050 m.

mirštamumo nuo infekcinių ligų skaičius gali išaugti iki 10 mln. per metus. Veiksmingas antibakterinės terapijos valdymas gali sumažinti netinkamą antibiotikų vartojimą visuomenėje bei ligoninėse, nepageidaujamo poveikio, kuris pasireiškia maždaug 1 iš 5 pacientų, pasireiškimą, vaistų sukeltą toksiškumą, sulėtinti vaistams atsparių bakterijų, tokių kaip *Clostridioides difficile* paplitimą (8). Programa skatina tinkamo antibiotiko tinkamam pacientui tinkamu laiku, tinkama doze bei tinkama trukme vartojimą (7).

Klinikiniame audite apžvelgta antibiotikų terapijos skyrimo praktika parodo, kad 52 proc. tirtų atvejų empiriniam gydymui gavo II klasės hospitalinių infekcijų (angl. *Watch*) pagal *AWaRe* klasifikaciją (4) antibiotikus, o iš 99 pacientų, kuriems buvo paimtas pasėlis, net 54,5 proc. gydymas neatitiko mikrobiologinio tyrimo rezultatų. Šis neatitikimas leidžia manyti, kad VUL SK nemažai infekcijų gali būti atsparios gairėse siūlomam gydymui.

Pagrindinis antibakterinės terapijos valdymo programos tikslas – optimizuoti antibiotikų skyrimą sveikatos priežiūros įstaigose (9). Taip pat, pritaikius antibakterinės terapijos valdymo strategijas sukurti naujas arba patobulinti jau esamas empirinio antibiotikų skyrimo gaires individualiose gydymo įstaigose, sumažinti antibakterinių vaistų vartojimo skaičių bei trukmę ir taip pagerinti ligoninės išteklių sunaudojimą (10).

Optimizuoto antibakterinio gydymo pagrindiniai principai yra: tam tikros infekcijos įtarimas ir pasėlių paėmimas, atitinkama empirinė antibiotikų terapija, mikrobiologinio tyrimo rezultatų vertinimas, antibakterinio gydymo de-eskalavimas ir tinkamas tikslinės antibakterinės terapijos paskyrimas (11). Empirinė terapija pasirenkama atsižvelgiant į ligos sunkumą ir eigą, tikėtinus sukėlėjus pagal įtariamos infekcijos vietą, preliminarius tiriamosios medžiagos mikroskopijos ir kitus greituosius tyrimus, pagal esamo regiono epidemiologinę situaciją ir ligoninės siūlomas rekomendacijas (11). Taip pat, svarbu atkreipti dėmesį į paciento gyvenimo anamnezės aspektus ir anksčiau persirgtas vaistams atsparias infekcijas, paskutinį kartą vartotus antibiotikus, buvusias hospitalizacijas reanimacijos–intensyviosios terapijos skyriuose ar kitose sveikatos priežiūros įstaigose, kur numatoma didesnė mikroorganizmų rezistentiškumo tikimybė (12). Be to, reikia nepamiršti įvertinti ir paciento vidinių veiksnių, tokių kaip buvusių alerginių reakcijų į vaistus, padidėjusią riziką jų toksiškumui (pavyzdžiui, esant inkstų funkcijos sutrikimui ar nepakankamumui), bei imuninės sistemos veiklą. Esant sunkiems klinikiniams infekcijos požymiams ar nestabiliam pacientui, svarbu empirinį gydymą paskirti kaip įmanoma greičiau.

Toliau, nustatytas empirinio gydymo režimas turi būti nuolat peržiūrimas ir prireikus koreguojamas (pasikeitus paciento klinikinei būklei ar gavus mikrobiologinio tyrimo rezultatus). Nors klinikinė būklė ir atsakas turėtų būti nuolat stebimi, optimalus laikas, po kurio

rekomenduojama įvertinti ir, jei reikia, pakoreguoti empirinį gydymą, yra 48-72 val. (11). Tokiu metu paprastai gaunami ir mikrobiologinių tyrimų atsakymai. Gavus pasėlių rezultatus tikslinis gydymas parenkamas de-eskaluojant antibiotikų terapiją iki efektyviausio gydymo.

Antibiotikų de-eskalavimas – tai klinikinių veikslių visuma, užtikrinanti pradinio gydymo veiksmingumą, ypač sunkiomis infekcijomis, tokiomis kaip sepsis, sergantiems pacientams, išvengiant nereikalingo netinkamo antibiotikų vartojimo ir su tuo susijusio vaistams atsparių bakterijų išsivystymo (13). Šis apibrėžimas apima du pagrindinius principus: pirma, kaip įmanoma labiau susiaurinti antimikrobinio gydymo spektrą atsižvelgus į paciento klinikinę būklę, vaisto efektą bei įvertinus mikrobiologinių tyrimų rezultatus ir nustatytų infekcijos sukėlėjų jautrumą tam tikriems antibakteriniams vaistams; antra, nutraukti antibiotikų terapiją, jei pasėlių rezultatuose nerastas mikroorganizmų augimas, arba sumažinti skiriamų antibiotikų skaičių iki monoterapijos (14). Įvertinus klinikiniame audite tirtų pacientų rezultatus pastebima, jog net 50 iš 100 ištirtų pacientų antibiotikai nebuvo de-eskaluoti, nors pagal jautrumo atsakymus tai buvo galima padaryti.

Antibakterinės terapijos de-eskalavimo ar visiško nutraukimo pagrindiniai privalumai yra šie: su vaistais susijusių nepageidaujamų reiškinių mažinimas, sveikatos priežiūros įstaigų finansinių išteklių taupymas, normalios organizmo mikrofloros palaikymas ir vaistams atsparių padermių vystymosi slopinimas (11),(13). Antibiotikų de-eskalavimo sėkmė priklauso nuo pacientų klinikinės būklės vertinimo viso gydymo metu, preliminarios diagnozės tikslumo, pasėlių mėginio paėmimo laiko bei empirinio gydymo tinkamumo (15).

Antibakterinio gydymo de-eskalavimo nauda buvo nagrinėjama jau daugiau nei prieš 20 m. *Singh et al.* atliktame klinikiniame tyrime buvo vertinamas trumpos (3 dienų) antibiotikų terapijos efektyvumas 81 pacientui, gulėjusiam intensyvios terapijos skyriuje dėl įtariamos plaučių infiltracinės infekcijos (16). Kiekvienam pacientui buvo apskaičiuojamas rizikos sirgti hospitaline pneumonija balas (angl. *the Clinical Pulmonary Infection Score*). Po trijų dienų buvo nustatyta pneumoniją sukėlusios priežasties tikimybė ir, atsižvelgus į kiekvienam pacientui apskaičiuotą rizikos sirgti pneumonija žemiausią balą, atsitiktinai sudarytos dvi grupės: vienoje – gydymas toliau tęstas tiek dienų, kiek rekomenduota pagal nustatytą balą; kitoje – antibiotikų terapija nutraukta visai. Pacientams, kuriems buvo nustatyta nedidelė plaučių uždegimo tikimybė ir nutrauktas gydymas po 3-jų dienų, jokių neigiamų pasekmių, pavyzdžiui, padidėjusio mirštamumo ar prailgėjusios hospitalizacijos intensyvios terapijos skyriuje, nebuvo pastebėta. Tačiau vėliau atlikti tyrimai parodė, kad tie pacientai, kurių gydymas buvo trumpesnis, turėjo reikšmingai mažesnę atsparių patogenų išsivystymo riziką – multirezistentiška infekcija susirgo 15 proc. atvejų, palyginus su grupe, kuriems

antibiotikoterapija buvo ilgesnė nei 3 dienos – 35 proc. atvejų ($P = 0,017$). Tad, galima daryti išvadą, kad antibiotikų de-eskalavimas nebūtinai turės akivaizdžius teigiamus rezultatus tuo metu gydomos infekcijos klinikinėse išėityse, tačiau jo naudą galima pastebėti vėlesniame laikotarpyje.

2014 m. atliktame atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime, kuriame buvo lyginamos pacientų išėitys pratęsus arba nutraukus empirinį ar tikslinį antibakterinį gydymą, buvo nustatytas sumažėjęs plataus spektro antibiotikų vartojimas de-eskaluoto gydymo grupėje, tačiau mirtingumas išliko toks pat tiek pratęsto, tiek nutraukto antibakterinio gydymo grupėse (17).

Daug kitų stebėjimo ir atsitiktinių imčių klinikinų tyrimų buvo atlikta siekiant įvertinti antibakterinio gydymo de-eskalavimo įtaką ir saugumą pacientams, sergantiems sunkiomis infekcijomis ir sepsiu. *Morel et al.* įvertino kritinės būklės sunkiu sepsiu sergančių pacientų grupę ir pastebėjo, kad antibakterinės terapijos de-eskalavimas buvo susijęs su reikšmingu infekcijos pasikartojimo skaičiaus sumažėjimu (19 proc. vs. 5 proc., $P = 0,01$) lyginant su nekoreguoto gydymo grupe, nors mirtingumas abiejose grupėse išliko panašus (18). Toliau, kituose tyrimuose tirti pacientai dažniausiai sirgo sunkia dirbtinės plaučių ventiliacijos reikalaujančia pneumonija (DPVP) ir turėjo padidėjusią multirezistentiškų mikroorganizmų padermių kolonizacijos riziką. Keletas studijų parodė, jog pacientams, sergantiems intensyviosios terapijos skyriuje įgytu plaučių uždegimu, antibakterinio gydymo de-eskalavimas yra saugus ir susijęs su mažesniu mirtingumu. *Rello et al.* (19) nustatė, kad DPVP sergančių pacientų, kuriems antibakterinis gydymas buvo de-eskaluotas, mirtingumas nustatytas gerokai mažesnis nei pacientų, kurių empirinis gydymas nebuvo koreguotas (18,4 proc. vs. 43,4 proc.). Panašiai nustatyta ir *Kollef et al.* atliktoje 398 DPVP sergančių pacientų analizėje (20). Įrodyta, jog mirtingumas buvo reikšmingai mažesnis tarp pacientų, kuriems antibakterinis gydymas buvo de-eskaluotas (17,0 proc.), nei tarp tų, kuriems antibiotikų terapija buvo nutraukta (42,6 proc.), ir pacientų, kuriems empirinis režimas nebuvo visai modifikuotas (23,7 proc., $P = 0,001$). Pažymėtina, kad šios studijos nesiekė įrodyti, jog antibakterinio gydymo de-eskalavimas yra tiesioginė mirtingumo mažinimo strategija, o tik įvertino, kokią įtaką ši klinikinė praktika gali turėti pacientų išėitims.

Deja, ne visos atliktos studijos ir analizės parodė vien teigiamus antibakterinės terapijos de-eskalavimo rezultatus. *Kim et al.* randomizuoto klinikinio tyrimo metu palygino dvi atsitiktinių imčių kritinės būklės pacientų, sergančių hospitalinės kilmės pneumonija, grupes (21). Viena grupė gavo empirinį gydymą plataus spektro antibiotikais Imipenemu ir Vankomicinu, kurie po mikrobiologinių tyrimų atsakymų buvo de-eskaluoti, kita, kontrolinė grupė, gavo įprastą siauresnio spektro antibiotikų terapiją, kuri nebuvo de-eskaluojama. Mirtingumo ir

hospitalizacijos trukmės rezultatai reikšmingai nesiskyrė abiejose grupėse, tačiau antibiotikų de-eskalavimo grupėje nustatytas dažnesnis sergamumas multirezistentiškomis infekcijomis, ypač meticilinui atsparaus *Staphylococcus aureus* (MRSA) infekcija (21). Taip pat, kitame randomizuotame klinikiniame tyrime buvo tirti sepsiu sergantys pacientai ir nustatyta, jog pacientų grupės, kurios antibakterinis gydymas buvo de-eskaluotas, hospitalizacijos trukmė intensyviosios terapijos skyriuje prailgėjo ir tie pacientai dažniau sirgo naujos kilmės infekcija nei tie, kuriems buvo tęstas empirinis gydymas (16 atvejų (27 proc.) vs. 6 atvejai (11 proc.), $P = 0,03$) (17). Taigi, nors ir yra studijų, kuriose rezultatai nerodo teigiamo antibakterinės terapijos de-eskalavimo poveikio, vis tik daugiau tyrimų atlikta, įrodančių antibiotikų de-eskalavimo naudą.

Be to, yra žinoma, kad antimikrobinių vaistų vartojimas daro didelį poveikį žarnynui – normali žarnyno mikroflora yra paveikiama antibiotikų ir gali peraugti į antibiotikams atsparių mikroorganizmų padermes. Pacientui skirtas vienas antibakterinės terapijos kursas selektyviai sunaikina maždaug 10^{12} gerųjų bakterijų ir žmogaus normali mikrobiota gali pasikeisti ilgiau nei vieneriems metams (22). Dėl to, nors ir plataus spektro empirinio gydymo taikymas sunkiomis infekcijomis sergantiems pacientams yra priimtas ir rekomenduojamas, vos tik gavus mikrobiologinių tyrimų ir antibiotikogramos rezultatus antibakterinio gydymo veikimo spektrą patariama susiaurinti ir taip sumažinti tolimesnę antibakterinių vaistų daromą žalą žarnyno mikroflorai.

Galiausiai, antibiotikų de-eskalavimas yra naudingas ir siekiant sutaupyti sveikatos priežiūros sistemos finansinius išteklius (15). Empirinei terapijai vartojami plataus spektro antibiotikai dažniausiai yra brangesni lyginant su siauresnio spektro visuomenėje įgytoms infekcijoms gydyti skirtais antibiotikais, dėl to, trumpesnis jų vartojimas (iki kol gaunami mikrobiologinių tyrimų atsakymai), ir nutraukimas ar pakeitimas kitais siauresnio spektro antibiotikais leidžia sumažinti ligoninės išlaidas reikšmingai nepaveikiant arba pagerinant pacientų klinikines išėtis. Atliktų tyrimų rezultatuose pastebėta, kad antibiotikų de-eskalavimas susijęs su mažesnėmis ligoninės išlaidomis dėl dažnesnio pigesnių vaistų vartojimo ir su trumpesne hospitalizacijos trukme, kas irgi reikšmingai sumažina sveikatos priežiūros sistemos sunaudojamus finansus (23).

Antibakterinės terapijos de-eskalavimas gali būti vykdomas ir intraveninius antibiotikus keičiant į geriamuosius antibiotikus (24). Įrodyta, kad ši klinikinė praktika sumažina ligoninės išlaidas, palengvina pacientų perkėlimą į terapinius skyrius ar išrašymą iš sveikatos priežiūros įstaigų bei sumažina su intravenine prieiga susijusias komplikacijas nepabloginant klinikinių

rezultatų (25). Nors reanimacijos–intensyviosios terapijos skyriuose toks vaistų koregavimas pasitaiko gana retai, tačiau kartais tai gali būti naudingas pasirinkimas.

Be to, siekiant tinkamo antibakterinės terapijos valdymo svarbu antibiotikų vartojimo kursą kiek įmanoma labiau sutrumpinti išlaikant nepakitusį gydymo efektyvumą. Tinkama gydymo trukmė yra gerai iširta ir apibrėžta sveikatos priežiūros įstaigų individualiose gairėse daugeliui infekcinių ligų.

Svarbu paminėti, kad šiuo metu plačiai naudojamas ir antibakterinės terapijos saugaus de-eskalavimo galimybių vertinimui stipriai rekomenduojamas yra prokalcitonino koncentracijos kraujo serume nustatymas. Šis tyrimas padeda greitai ir pakankamai tiksliai pasirinkti tinkamą empirinį gydymą (26). Prokalcitonino koncentracijos padidėjimas yra gana specifiskas sisteminei bakterinei infekcijai ir gali objektyviai apibrėžti jos eigą ir sunkumą. Reguliaraus prokalcitonino matavimo įvedimas į antibakterinės terapijos valdymo programą gali potencialiai sumažinti antibiotikų skyrimo ir vartojimo dažnį, gydymo bei hospitalizacijos intensyvios terapijos skyriuje trukmę, ligoninės išlaidas ir, klinikiniais tyrimais patvirtinta, kad atsižvelgus į šio rodiklio rezultatus lemiamas geresnis kritiškai sergančių pacientų išgyvenamumas (27).

Norėdamas užtikrinti aukščiau minėtus infekcijų valdymo veiksmus Jungtinių Amerikos Valstijų Ligų kontrolės ir prevencijos centras pasiūlė antibakterinės terapijos valdymo (angl. *Antibiotic stewardship*) programą, susidedančią iš koordinuotų intervencinių priemonių diegimo, sisteminio duomenų rinkimo ir jų vertinimo (9). Pagrindiniai jos elementai yra: sveikatos priežiūros įstaigų vadovybės įsipareigojimas, už programos vykdymo rezultatus atsakingo asmens paskyrimas, farmakologas, programos įdiegimui reikalingos tam tikros intervencijos, duomenų rinkimas, rezultatų sekimas ir ataskaita vadovybei bei medicinos personalui, švietimas (28). Šių pagrindinių elementų laikymasis siejamas su ligoninėje įgytų *C. Difficile* infekcijų dažnio mažėjimu (29), ir jau 2018 m. programa buvo įgyvendinta ir pasiteisinusi 85 proc. Amerikos ligoninių. Sveikatos priežiūros įstaigų vadovybė atlieka didelį vaidmenį programos įgyvendinime ir užtikrina jos vykdymo sėkmę (30). Ji atsakinga už lėšų skyrimą tiek personalui, tiek programos įvedimo bei reikiamų informacinių technologijų išlaidoms. Nors ir yra ne viena strategija siekiant įdiegti antimikrobinio valdymo programą ligoninėse, įrodyta, kad visos jos yra veiksmingos (31) ir turi būti pasirenkamos atsižvelgiant į regioninius antimikrobinų vaistų vartojimo principus, turimus išteklius ir kompetencijas (32). Jungtinių Amerikos Valstijų Ligų kontrolės ir prevencijos centro programos įgyvendinimo gairėse pirmenybė teikiama trims intervencijoms: perspektyviam auditui bei grįžtamajam

ryšiui (angl. *Prospective audit and feedback*), išankstiniam leidimui (angl. *Preauthorization*), ir sveikatos priežiūros įstaigų individualioms gairėms.

Perspektyvus auditas ir grįžtamasis ryšys – šios praktikos metu atrenkami specialūs asmenys (dažniausiai farmakologai ar infekcinių ligų gydytojai), kurie peržiūri antibakterinių vaistų paskyrimus ir žodžiu arba raštu teikia antibiotikų optimizavimo rekomendacijas jiems išrašiusiems gydytojams specialistams. Jei antibakterinis gydymas turi būti pradėtas nedelsiant arba gydytojas atsisako gauti patarimus iš atrinktų ekspertų – jam suteikiama teisė ir savanoriška valia nebendradarbiauti (10),(31). Taikant šį metodą išsaugoma gydančio gydytojo autonomija priimant klinikinius sprendimus.

Išankstinis leidimas – kitaip nei perspektyvaus audito ir grįžtamojo ryšio, šio metodo esmė, jog prieš paskiriant antibakterinį gydymą gydytojas specialistas privalo gauti leidimą iš atrinktų ekspertų: farmakologo arba infekcinių ligų gydytojo (32). Tokia praktika leidžia riboti antimikrobinių vaistų prieinamumą ir skirti juos atsižvelgus tik į būtinas indikacijas. Taip optimizuojamas pradinis antibiotikų terapijos pasirinkimas ir suteikiamas tinkamo antibiotikų skyrimo švietimas gydytojams specialistams.

Atlikti klinikiniai tyrimai leido šiuos abu metodus palyginti. Vieno tyrimo metu taikant perspektyvaus audito ir grįžtamojo ryšio praktiką nustatytas antimikrobinių vaistų vartojimo sumažėjimas, reikšmingesnis nei vadovaujantis išankstinio leidimo principais (33). Kitose studijose įrodyta, kad perėjimas nuo išankstinio leidimo praktikos prie perspektyvaus audito ir grįžtamojo ryšio susijęs su didesniu trijų plataus spektro antimikrobinių vaistų vartojimu (34). Dar vienas retrospektyvinis tyrimas leido pastebėti, kad, nepaisant išankstinio leidimo taikomos praktikos, 30 proc. antimikrobinių vaistų buvo vartojama netinkamai (35). Ir, galiausiai, buvo atliktas tyrimas, siekiant įvertinti šių abiejų metodų taikymo vienu metu veiksmingumą. Gauti rezultatai parodė, kad prie perspektyvaus audito ir grįžtamojo ryšio metodo papildomai pradėjus taikyti išankstinio leidimo praktiką, plataus spektro antibiotiko Vankomicino vartojimas reikšmingai sumažėjo (36).

Siekiant tinkamai praktikuoti perspektyvaus audito bei grįžtamojo ryšio ir išankstinio leidimo metodus, dar viena svarbi antibakterinės terapijos valdymo programos intervencija yra sukurti konkrečiai įstaigai skirtų klinikinės praktikos ir infekcijų gydymo gaires, kurios būtų sudaromos pagal tai vietai būdingą mikroorganizmų padermių epidemiologiją, jų jautrumą tam tikriems antibiotikams bei vaistų prieinamumą. Šiose gairėse turėtų būti nustatomas optimalus empirinės terapijos skyrimo standartas.

Medicinos personalo švietimas yra neatsiejamas siekiant sėkmingai pritaikyti antibakterinės terapijos valdymo programą (10). Jis turėtų būti skirtas įvairioms personalo grupėms:

gydytojams specialistams, slaugytojams, slaugytojų padėjėjams, vaistininkams, studentams ir praktikantams, ir vykdomas reguliariai, stengiantis atnaujinti tiek besimokančiųjų, tiek jau dirbančių specialistų žinias apie antibakterinius vaistus, jų skyrimo indikacijas, de-eskalavimą bei antibakterinės terapijos valdymo programą ir jos naudą.

Tam, kad antibakterinės terapijos valdymo programa būtų sėkmingai įdiegtą bet kurioje sveikatos priežiūros įstaigoje, buvo parengtos bendros rekomendacijos visoms įstaigoms (37) bei, atsižvelgiant į ekonominius skirtumus tarp šalių, PSO sukurtos papildomos, mažoms ar vidutinės pajamas gaunančioms šalims, gairės (38).

Reguliariai atliekamas klinikinis auditas galėtų padėti įvertinti antibakterinio gydymo skyrimo praktiką ir nustatyti teigiamus arba neigiamus pokyčius pritaikius tam tikras rekomendacijas. Tokio tyrimo atlikimas nereikalauja papildomų finansinių išlaidų ir jo metu galima apžvelgti ir įvertinti didelę pacientų imtį bei surinkti gana tikslius duomenis apie egzistuojančią klinikinę praktiką. Vėliau ta informacija gali padėti koreguoti ligoninės antibakterinio gydymo gaires. Dar vienas klinikinio audito privalumas yra tai, jog jis nevertina individualių klinikinių atvejų ir gydytojų specialistų gydymo pasirinkimų, todėl galima išvengti konfliktinių situacijų.

Klinikinio audito trūkumas yra toks, kad į šį tyrimą patenka ne visi klinikiniai atvejai, o tik tam tikra pacientų imtis. Taip pat, dėl skirtingo duomenų rinkimo laikotarpio (vasaros, pavasario, žiemos, rudens) gali atsirasti rezultatų paklaida (dėl sezoninių ligų) ir lemti netikslius klinikinio audito rezultatus. Be to, tam kad būtų pradėtas vykdyti klinikinis auditas, reikia gauti leidimą iš ligoninės. Todėl tiek leidimo gavimas, tiek pats duomenų rinkimas ir vertinimas gali užtrukti ir užimti daug laiko.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Apibendrinant galima teigti, kad klinikinio audito metu apžvelgta antibakterinės terapijos praktika padėjo įvertinti antibiotikų de-eskalavimo ir tinkamo antibakterinio gydymo valdymo tobulinimo kryptis Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Anesteziologijos–reanimatologijos centre. Palygintos ligoninės empirinio antibiotikų skyrimo rekomendacijos su klinicine praktika leido susidaryti išvadą, jog antibiotikų de-eskalavimas galėtų būti dažniau taikomas klinikinėje praktikoje. Literatūros apžvalgoje aptarti antibakterinės terapijos valdymo principai būtų naudingi pritaikius juos intensyviosios terapijos skyriuose siekiant sumažinti multirezistentiškų infekcijų plitimo riziką.

Rekomendacijos:

1. Informuoti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų intensyviosios terapijos skyriuose dirbantį personalą apie antibakterinio gydymo de-eskalavimo galimybes ir skatinti de-eskalavimą klinikinėje praktikoje.
2. Įdiegti daugiadalykius antibakterinės terapijos aptarimus klinikinėje praktikoje.
3. Nustatyti laiko intervalus ir reguliariai atlikti antibakterinės terapijos auditus siekiant palyginti naujai pritaikytų praktikų rezultatus ir teikiamą naudą.
4. Automatizuoti struktūrizuotus elektroninius pacientų apžiūros ir gydymo paskyrimų dokumentus visuose intensyvios terapijos skyriuose tikslesniam duomenų rinkimui ir vertinimui ateityje.
5. Antibakterinės terapijos valdymo pokyčius sekti pagal ligoninės finansinių išteklių sunaudojimą.
6. Rengti mokymus medicinos personalui apie netinkamo antibiotikų vartojimo nepageidaujamus poveikius ir pasekmes.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018 Jun;6(6):e619–29.
2. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Mar 7;63(9):194–200.
3. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Feb 1;45(2):172–89.
4. 2021 AWaRe classification [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/2021-aware-classification>
5. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://list.essentialmeds.org/antibiotics/reserve>

6. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs | Antibiotic Use | CDC [Internet]. 2021 [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
7. Antibiotic Stewardship | Preventing Antibiotic Resistance [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.thermofisher.com/procalcitonin/wo/en/antibiotic-stewardship.html>
8. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017 Sep;177(9):1308–15.
9. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Apr;33(4):322–7.
10. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 May 15;62(10):e51–77.
11. Deresinski S. Principles of Antibiotic Therapy in Severe Infections: Optimizing the Therapeutic Approach by Use of Laboratory and Clinical Data. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 15;45(Supplement_3):S177–83.
12. Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA.* 2019 Jan 15;321(2):139–40.
13. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin.* 2011 Jan;27(1):149–62.
14. Lisboa T, Rello J. De-escalation in lower respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2006 Sep;12(5):364–8.

15. Mathieu C, Pastene B, Cassir N, Martin-Loeches I, Leone M. Efficacy and safety of antimicrobial de-escalation as a clinical strategy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Feb 1;17(2):79–88.
16. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2):505–11.
17. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014 Oct;40(10):1399–408.
18. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(6):R225.
19. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia*. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11):2183–90.
20. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2006 May 1;129(5):1210–8.
21. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care.* 2012;16(1):R28.
22. Rashid MU, Zaura E, Buijs MJ, Keijser BJJ, Crielaard W, Nord CE, et al. Determining the Long-term Effect of Antibiotic Administration on the Human Normal Intestinal Microbiota Using Culture and Pyrosequencing Methods. *Clin Infect Dis.* 2015 May 15;60(suppl_2):S77–84.
23. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartaliki Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1533.

24. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the “Low-Hanging Fruit” Worth Picking for Antimicrobial Stewardship Programs? *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 15;55(4):587–92.
25. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jul;64(1):188–99.
26. Procalcitonin (PCT) | Antibiotic Resistance [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [cited 2022 May 12]. Available from: https://www.thermofisher.com/procalcitonin/wo/en/home.html?cid=0se_gaw_18112021_9XYYWN
27. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819–27.
28. Antimicrobial stewardship in hospital settings - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-stewardship-in-hospital-settings#H4282890984>
29. Reeves ABG, Lewis JW, Trogdon JG, Stearns SC, Weber DJ, Weinberger M. Association between statewide adoption of the CDC’s Core Elements of Hospital Antimicrobial Stewardship Programs and rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and *Clostridioides difficile* infection in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Apr;41(4):430–7.
30. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. How to Pitch an Antibiotic Stewardship Program to the Hospital C-Suite. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Oct 15;3(4):ofw210.
31. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 9;2017(2):CD003543.
32. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of

- America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159–77.
33. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Mar 1;64(5):537–43.
 34. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, et al. Comparison of Prior Authorization and Prospective Audit with Feedback for Antimicrobial Stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep;35(9):1092–9.
 35. Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowetz A, et al. Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers For Disease Control and Prevention’s 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Jun;28(6):641–6.
 36. Chan S, Hossain J, Di Pentima MC. Implications and Impact of Prior Authorization Policy on Vancomycin Use at a Tertiary Pediatric Teaching Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):506–8.
 37. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jan 1;25(1):20–5.
 38. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. *JAC-Antimicrob Resist*. 2019 Dec 1;1(3):dlz072.