

SUNKIŲ LIGONIŲ GYDYMAS ANTIBIOTIKAIS

ARVYDAS VALAVIČIUS

KLAIPĖDOS UNIVERSITETINĖS LIGONINĖS PULMONOLOGIJOS SKYRIUS

Reikšminiai žodžiai: infekcija, antibiotikai, gydymas antibiotikais, antibiotikų dozavimas, antibiotikų skvarbumas, pneumonija, pūlinės ligos.

Santrauka. Antibiotikais gydant sunkius ligonius, reikia tam tikrų, gilesnių žinių. Dažnai įvairiomis sunkiomis ligomis sergančius ligonius pražudo ne pagrindinė liga, o jos infekcinės komplikacijos, iš kurių dažniausia – plaučių uždegimas. Straipsnyje aptariama antibiotikų įsiskverbimas į audinius, veikimo mechanizmai, pagrindinės antibiotikų grupės ir pagrindiniai gydymo taikiniai.

POVEIKIO MECHANIZMAS

Antibiotikai slopina bakterijų dauginimąsi, veikia jų sienelės baltymų sintezę ir kitus metabolinius procesus. Antibiotikų skirstymas į baktericidinius ir bakteriostatinius nėra tikslus, nes antibiotikai vienus bakterinius agentus gali veikti baktericidiškai, o kitus – bakteriostatiškai. Baktericidiniai antibiotikai žudo bakterijas, slopindami ląstelių sienelių sintezę ar nutraukdami organizmų metabolinius procesus. Tokiems antibiotikams priklauso penicilinai, cefalosporinai, aminoglikozidai, fluorochinolonai, vankomicinas, rimfampicinas ir metronidazolis. Bakteriostatiniai antibiotikai slopina bakterijų dauginimąsi, bet neveikia bakterijų sienelių sintezės. Jiems priklauso makrolidai, tetraciklinai, sulfanilamidai, chloramfenikolis, klindamicinas.

Gydant plaučių ligas, veiksmingas gali būti bet kuris antibiotikas, o gydant infekcinę endokarditą, osteomielitą, meningitą, taip pat, kai yra neutropenija, baktericidiniams vaistams teikiama pirmenybė.

Antimikrobinį efektyvumą apibrėžia minimali inhibicinė koncentracija (MIK, angl. *MIC*) ir minimali baktericidinė koncentracija (MBK, angl. *MBC*). MIK – mažiausia antibakterinio preparato koncentracija, kuri nuslopina 90 proc. bakterijų kolonijų augimą standartinėje terpėje. MBK – mažiausia koncentracija, kuri turi susidaryti, kad kolonijų skaičius standartinėje terpėje sumažėtų 3 kartus (sunaikinama 99,9 proc.). Vis dėlto gydytojas negali pasikliauti vien MIK ir MBK duomenimis, neatsižvelgęs, kaip agentas patenka į plaučius (1 lentelė). MIK rodo mikroorganizmo jautrumą anti-

otikui *in vivo*, bet plaučiuose gali susidaryti mažesnė koncentracija negu serume, taigi ir vaisto poveikis bus silpnesnis arba jo išvis nebus.

Kai yra ryšys tarp vaisto koncentracijos kraujyje ir MIK, galima tikėtis nugalėti mikroorganizmą. Gydant kai kuriais vaistais (pavyzdžiui, beta laktaminiais antibiotikais), kraujyje tam tikrą laiką reikia palaikyti pakankamą koncentraciją, kad būtų paveiktos bakterijos. Jeigu koncentracija didėja greitai, antibiotikų veiksmingumas mažėja. Teoriškai būtų optimalu taikyti ilgalaikę infuziją. Kitų vaistų (chinolonų, aminoglikozidų) efektyvumą lemia greitai susidaranti vaisto koncentracija, kuri gali sunaikinti bakterijas, kraujyje ar audiniuose. Po to jų efektyvumas sumažėja. Tokių vaistų skiriama vieną kartą per parą maksimalia doze (artima toksinei).

1 lentelė. ANTIBIOTIKŲ ĮSISKVERBIMAS Į KVĖPAVIMO TAKŲ SEKRETA

| |
|---|
| <p>Riebaluose tirpūs, koncentracija nepriklauso nuo uždegimo, gerai įsiskverbia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chinolonai • Naujieji makrolidai: azitromicinas, klaritromicinas • Tetraciklinai • Klindamicinas • Trimetoprimas/sulfametksazolis • Linezolidas <p>Santykainai riebaluose netirpūs, nuo uždegimo priklausoma koncentracija plaučiuose, blogai įsiskverbia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidai • Beta laktaminiai vaistai • Penicilinai • Cefalosporinai • Monobaktamai • Karbapenemai |
|---|

ĮSISKVERBIMO Į AUDINIUS PROBLEMA

Antibiotikų koncentracija plaučiuose priklauso nuo kraujotakos infekcijos vietoje, antibiotikų jungimosi su baltymais laipsnio ir antibiotikų pernašos į plaučius aktyvumo. Svarbu ir mikroorganizmo buvimo vieta, pavyzdžiui, netipinių infekcijų (*Chlamidia*, *Legionella*) atveju geriausia eradikacija pasiekama, kai gydoma vaistais, kurių didelė koncentracija susidaro makrofaguose. Antibiotikai gali prasti veiklumą tam tikromis sąlygomis, pavyzdžiui, rūgštinėje terpėje, kokia būdinga plaučiuose, esant pūlinei infekcijai, nustoja veikti aminoglikozidai. Bakterijos gali gaminti beta laktamazes, kurios inaktyvuoja daugumą penicilinų ir cefalosporinų. Bakterija gali tapti atspari vaistui (jai sunaikinti reikalingos didelės ir sunkiai lokaliai pasiekiamos vaistų koncentracijos), nes jų apvalkalas pasidaro atsparus antibiotikų skverbimuisi.

ANTIBIOTIKAI

Beta laktaminiai antibiotikai

Šią grupę priklauso antibiotikai, kurie turi beta laktaminį žiedą (penicilinų – sudarytas iš 5 tiazolidinių žiedų, cefalosporinų – iš šešių dihidrotiazidinių žiedų). Modifikuojant tiazolidinį žiedą sukurti penemai (imipenemas ir meropenemas), monobaktamai (aztreonamas) neturi antro žiedo. Šie vaistai gali būti derinami su beta laktamazių inhibitoriais (sulbaktamu, tazobaktamu ar klavulano rūgštimi). Beta laktaminiai antibiotikai veikia slopindami bakterijų sienelių peptidoglikanų sintezę.

Penicilinams priklauso natūralūs penicilinai (penicilinas G ir penicilinas V), aminopenicilinai (ampicilinas ir amoksicilinas), antistafilokokiniai penicilinai (oksacilinas), antipseudomoniniai preparatai bei jų deriniai su beta laktamazių inhibitoriais. Antipseudomoniniams penicilinams priklauso senieji karbo-penicilinai (tikarcilinas) ir ureidopenicilinai (piperacilinas, azlocilinas bei mezlocilinas), kurie kartu su piperacilinu ir azlocilinu yra aktyviausiai veikia *Pseudomonas aeruginosa*. Cefalosporinų yra keturių kartų. Ankstyvesnieji (cefazolinas, cefradinas, cefaloksinas, cefaleksinas, cefalotinas) geriausiai veikia gramteigiamus organizmus, bet beveik neveikia daugumos gramneigiamų infekcijų ir anaerobų. Jie yra labai jautrūs beta laktamazių poveikiui. Naujausios kartos cefalosporinams būdingas platesnis poveikis bei didesnis atsparumas beta laktamazių poveikiui. Antros kartos cefalosporinai (cefuroksimas, cefamandolis, cefakloras), beveik vienodai veikia gramneigiamas ir gramteigiamas bakterijas, yra atsparūs beta laktamazėms. Trečios kartos vaistai (ceftriaksonas ir cefotaksimas) veiksmingi naikinant penicilinui atsparius pneumokokus, o ceftazidimas – *Pseudomonas aeruginosa*. Jie geriau veikia gramneigiamas bakterijas bei šiek tiek veikia anaerobus. Ketvirtos kartos cefalosporinas cefepimas stipriai veikia pneumokokus ir *Pseudomonas* bei sąlygoja mažesnę *Enterobacter* atsparumą.

Imipenemas ir karbepenemas yra plataus poveikio antibiotikai, veikiantys gramteigiamus, gramneigiamus (įskaitant ir *Pseudomonas*) organizmus bei anaerobus. Imipenemą inkstuose suardo fermentas dehidropeptidazė. Jis vartojamas tik kartu su cilastinu, kuris slopina minėtąjį fermentą. Monobaktamai (aztreonamas) gali būti vartojami alergijos penicilinui atvejais. Jie efektyvūs tik gydant gramneigiamų mikroorganizmų sukeltas infekcijas (taip pat ir *Pseudomonas*).

Fluorchinolonai

Šie baktericidiniai antibiotikai veikia bakterijų DNR girazę, DNR sintezę, atsikūrimą ir transkripciją bei kitus ląstelinius procesus. Skiriant chinolonus, siekiama, kad staiga susidarytų didelė koncentracija.

Plaučių infekcijų atveju svarbūs du chinolonų bruožai. Pirma, jie gerai skverbiasi į plaučių sekretą bei uždegimo ląsteles, taigi susidaro didesnė koncentracija negu serume. Šie preparatai kliniškai gali būti efektyvesni, negu galima tikėtis pagal MIK. Antra, ir geriamųjų jų bioprieinamumas yra didelis. Tai svarbu gydant plaučių uždegimą namuose slaugomiems ligoniams. Gydant stacionare, ši savybė leidžia greičiau pereiti nuo intraveninių vaistų prie geriamųjų, tuo pačiu sutrumpinti gulėjimo stacionare laiką.

Pirmos kartos chinolonai veikia gramneigiamą florą ir vartojami daugeliui šlapimo takų infekcijų gydyti (pvz., nalidiksine rūgštimi). Gramteigiamus mikroorganizmus veikia antros kartos chinolonai: ciprofloksacinas, ofloksacinas, flerofloksacinas, lomefloksacinas. Tačiau galimybės jais gydyti plaučių infekciją yra ribotos, nes dėl aukštos MIK pneumokokui paveikti reikia didelių terapinių dozių. Trečios kartos agentai pasižymi dar stipresniu poveikiu gramteigiamai florai, ypač pneumokokui. Šių vaistų grupei priklauso vadinamieji naujieji fluorchinolonai: levofloksacinas, gatifloksacinas, gemifloksacinas, moksifloksacinas. Veiksmingiausias gydant pneumokokinę infekciją yra gemifloksacinas. Naujųjų preparatų veikimo pusperiodis yra ilgas, todėl jie vartojami vieną kartą per parą.

Aminoglikozidai

Šie baktericidiniai preparatai veikia bakterijų baltymų sintezę esant gramneigiamai florai ir dažniausiai vartojami kartu su kitais preparatais gydant sunkias gramneigiamų organizmų, kaip antai *Pseudomonas aeruginosa*, sukeltas ligas. Derinant su beta laktaminiais antibiotikais, pasireiškia jų sinerginis poveikis. Amikacinas pats atspariausias fermentų poveikiui, o tobramicinas yra dar efektyvesnis gydant pseudomonines infekcijas. Aminoglikozidai blogai prasiskverbia į plaučių audinį, jų veiklumas gali nuslopti dėl padidėjusio pH uždegimo apimtoje plaučių dalyje. Vaistų derinys nėra efektyvesnė pseudomoninės infekcijos profilaktikos priemonė nei vienas beta laktaminis antibiotikas. Tuo tarpu bakterieminę pseudomoninę infekciją gydyti šių grupių vaistų deriniu yra veiksmingiau.

Aminoglikozidai veikia didelės koncentracijos principu ir yra vartojami vieną kartą per parą. Taip optimizuojamas efektyvumas ir sumažinamas toksiškumas. Turi būti stebima inkstų funkcija ir vaistų koncentracija kraujyje.

Oksazolidonai

Didelė lignoninių, kur ilgai gydomi sunkūs, komplikuoti ligojai, problema – meticilinui atsparūs auksiniai (ir pagal pavadinimą, ir pagal kainą, kurią tenka sumokėti liginėms) stafilokokai. Nors jis tebėra jautrus vankomicinui, bet pasaulyje jau randasi pranešimų apie ir šiam antibiotikui atsparias padermes.

Linezolidas yra naujos oksazolidonų klasės antibiotikas. Jis slopina bakterijų baltymų sintezę. Veikia ribosomas ir neleidžia susiformuoti ląstelės RNR. Dėl unikalios vaisto poveikio mechanizmo nėra kryžminio atsparumo.

Linezolidas efektyviai veikia meticilinui atsparų auksinį stafilokoką ir vankomicinui atsparius *E. Coli*, *Enterococcus faecalis* ir *faecium*, *anaerobus* (*Clostridium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium perfringers*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*) ir gramteigiama *lazdeles* (*Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, tuberkuliozės mikobakterijas). *In vitro* jam jautri ir kita kvėpavimo takų patogeninė flora.

Daugelį bakterijų šie antibiotikai veikia bakteriosatiškai, o pneumokokus, bakteroidus ir kitus – baktericidiškai. Rekomenduojama MIK gydant daugumos patogenų sukeltas ligas yra mažiau kaip 4 mg/L. Paros dozė – 600 mg per 2 kartus. Preparatas labai gerai pasisavinamas. Pakankama koncentracija kraujyje susidaro vaistą ir geriant, ir leidžiant į veną. Gyvavimo pusperiodis – 4,5–5,5 val. Didžiausia koncentracija suvartojus 600 mg – 18 mg/L. Nereikia keisti dozių esant inkstų nepakankamumui.

Antibiotikas veiksmingas gydant hospitalinę ir visuomenėje įgytą pneumoniją, komplikuotas poodžio infekcines ligas, sepsį.

Šalutinių reiškinių pasitaiko retai, vaistas gerai toleruojamas. Kartais būna pykinimas, diarėja, anemija bei trombocitopenija (jeigu vartojama ilgiau).

Taisyklingas dozavimas

Kad antibiotikai būtų tinkamai vartojami, reikia įvertinti jų dozavimo ypatumus, veikimo mechanizmą, kiekvienam patogeniui reikalingą santykinę MIK, ir jo įsiskverbimą į židinį. Kad mikrobas būtų eradikuotas, tam tikrą laiką būtina antibiotiko MIK. Beta laktaminių antibiotikų ir vankomicino efektyvumas priklauso nuo to, kiek laiko tinkama koncentracija laikosi kraujyje. Tačiau vaistų koncentracija serume – dar ne viskas. Chinolonų, makrolidų ir linezolido koncentracija plaučių audinyje būna didesnė negu kraujyje, o beta laktaminiai antibiotikai ir vankomicinas į plaučių au-

dių patenka sunkiau: jų koncentracija kraujyje būna didesnė negu audinyje. Chinolonų ir makrolidų esant plaučių infekcijoms galima skirti vartoti mažesnėmis dozėmis, o gydant beta laktaminiais antibiotikais bei vankomicinu – atvirkščiai. Teoriškai būtų gerai skirti šiuos antibiotikus infuzijos būdu, tačiau kol kas nėra patvirtinta, kad tai būtų praktiškai naudinga.

Rekomenduojamas antibiotikų dozavimas nurodytas 2 lentelėje.

ANTIMIKROBINIO GYDYMO EIGA

Svarbu pradėti gydymą plataus poveikio antibiotikais, o vėliau, gavus mikrobiologinių pasėlių duomenis, gydyti pagal sukėlėją ir jo jautrumą. Tai vadinamoji deescalacija (angl. *deescalation*) – pradama nuo plataus poveikio, o paskui skiriama siauro poveikio tikslinių preparatų. Intensyviosios terapijos skyriuose sudėtinis gydymas gali būti skirtas įsitikinus, kad flora atspari gydymui, pavyzdžiui, *Pseudomonas aeruginosa* ar mišri infekcija. Visada reikia stengtis skirti kuo tiksliau ir geriau veikiančius preparatus. Diskutuojama dėl optimalios gydymo trukmės.

Empirinis gydymas

Empirinis gydymas turi būti paskirtas nelaukiant galutinių tyrimų rezultatų. Empirinis gydymas reikalingas dėl šių priežasčių:

- diagnozė nenustatoma iki pusės pneumonijos atvejų;
- sunkios pneumonijos atvejais sukėlėjai nuspėjami dar nesant mikrobiologinių tyrimų rezultatų;
- atsižvelgiant į lydinčias ligas, adekvatus empirinis gydymas duoda gerų rezultatų.

Tai tinka ir hospitalinės pneumonijos atvejais, nes:

- klinikiniai kriterijai labai jautrūs ir specifiški;
- remiantis vietiniais gydymo algoritmais, galima paskirti tinkamą gydymą;
- vaistus galima iš karto keisti gavus trachėjos aspirato ar skreplių pasėlių duomenis.

2 lentelė. REKOMENDUOJAMOS VAISTŲ PAROS DOZĖS GYDANT KRITIŠKAI SUNKIUS LIGONIUS, KURIŲ INKSTŲ VEIKLA NORMALI

| |
|--|
| <p>Beta laktaminiai</p> <p>Cefepimas – 1–2 g kas 8–12 val. Ceftazidimas – 2 g kas 8 val. Ceftriaksonas – 1–2 g kas 1, 2 kartus per parą.</p> <p>Imipenemas – 1 g kas 8 val. arba 500 mg kas 6 val. Meropenemas – 1 g kas 6–8 val. Piperacilinas/tazoktamas – 4,5 g kas 6 val.</p> <p>Aminoglikozidai</p> <p>Gentamicinas, tobramicinas – 7 mg/kg Amikacinas – 20 mg/kg</p> <p>Antistafilokokiniai preparatai (esant meticilinui atspariam stafilokokui)</p> <p>Vankomicinas – 15 mg/kg kas 12 val. Linezolidas – 600 mg kas 12 val.</p> <p>Chinolonai</p> <p>Ciprofloksacinas – 400 mg kas 8 val. Levofloksacinas – 750 mg per dieną.</p> |
|--|

Sunki visuomenėje įgyta pneumonija

Ligoniams, sergantiems sunkia pneumonija, būtina skirti intraveninių antibiotikų, kurie veiktų 3 svarbiausius patogenus (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Legionella pneumophilla*).

Kaip pirmaeiliai vaistai rekomenduojami fluorochinolonai arba makrolidai kartu su beta laktaminiu antibiotiku. Monoterapija makrolidais taikoma tik atskirais atvejais. Kadangi pas mus dar nėra intraveninių chinolonų, pirmiausia pasirenkamas makrolido ir beta laktaminio antibiotiko derinys. Tačiau praktiškai dažnai pakanka ir antros ar trečios kartos cefalosporino, nes penicilinui atsparių pneumokokų Lietuvoje mažai.

Anksčiau aptartas empirinis gydymas bus neefektyvus, jeigu ligą sukėlė auksinis stafilokokas. Sunkios pneumonijos atvejais šis sukėlėjas nustatomas retai, dažniau esant cukriniam diabetui, inkstų nepakankamumui ar po gripo. Stafilokokinė infekcija tikėtina, jei ligonis – intraveninių narkotikų vartotojas, jiems dažnai pasitaiko stafilokokinis sepsis.

Kitas nepasiduodantis įprastiniam gydymui mikroorganizmas – *Pseudomonas aeruginosa*. Gramneigiamų bakterijų radimas trachėjos išplovose, skrepliuose leidžia įtarti pseudomoninę infekciją. Ji tikėtina, jeigu yra kliniškai reikšmingų struktūrinių plaučių pokyčių, pavyzdžiui, bronchektazių, ypač jeigu jau anksčiau buvo išskirta *Pseudomonas*. Tokiais atvejais sunkiai pneumonijai gydyti rekomenduojamas antipneumokokinis antipseudomoninis beta laktaminis antibiotikas (piperacilinas/tazobaktamas, cefepimas, imipenemas, meropenemas) (3 lentelė) kartu su ciprofloksacinu ar levofloksacinu. Kitas derinys – beta laktaminis vaistas, aminoglikozidas ir fluorochinolonas. Praktiškiau ir prieinamiau pagal kainą būtų derinti beta laktaminį preparatą (ceftazidimą) su aminoglikozidu (gentamici-

nu, amikacinu) ir makrolidu (azitromicinu, klaritromicinu). Reikia turėti omenyje, kad šie deriniai taikomi empiriniam sunkios pneumonijos gydymui, kai, be tipinių patogenų, tikimasi ir pseudomoninės infekcijos.

3 lentelė. ANTIPSEUDOMONINIAI ANTIBIOTIKAI

| |
|--|
| <p>Chinolonai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciprofloksacinas; • levofloksacinas didelėmis dozėmis (750 mg). <p>Aminoglikozidai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gentamicinas; • amikacinas; • tobramicinas. <p>Beta laktaminiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antipseudomoniniai penicilinai; • cefalosporinai (ceftazidinas, cefepimas); • imipenemas, meropenemas; • aztreonamas; • piperacilinas/tazobaktamas, tikarcilinas/klavulanatas. |
|--|

ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF SEVERE PATIENTS

ARVYDAS VALAVIČIUS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY
KLAIPĖDA UNIVERSITY HOSPITAL

Key words: infection, antibiotics, dosage, penetration, purulent disease.
Summary. Treatment of pneumonia, infectious diseases with antibiotics is discussed.

LITERATŪRA

1. Suaugusių ir vaikų pneumonijos diagnostika ir gydymas R. Sakalauskas ir kt. Medicina 2006.
2. Infectious diseases society of America / ATS nonsensus guidelines on the management of Community-Acquired pneumonia in adults. Lionel et al. CID 2007;44.
3. Guidelines for management of adults with HAP, VAP and health care associated pneumonia. AM J RESPIR CARE MED 2005.