

KLINIKINIAI TYRIMAI

Antibiotikų vartojimo ir kai kurių mikroorganizmų atsparumo pokyčių analizė

Daiva Galinytė¹, Romaldas Mačiulaitis^{1, 2}, Vytautas Budnikas¹, Darius Kubilius³,
Birutė Varanavičienė⁴, Astra Vitkauskienė⁵, Juozas Jokimas⁶, Laimis Jodkonis⁷

¹Kauno medicinos universiteto Teorinės ir klinikinės farmakologijos katedra, ²Nefrologijos klinika,

³Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, ⁴Kauno medicinos universiteto klinikų vaistinė,

⁵Kauno medicinos universiteto Pulmunologijos ir imunologijos klinika, ⁶Lietuvos veterinarijos akademijos
Neužkrečiamųjų ligų katedra, ⁷Lietuvos valstybinė veterinarijos preparatų inspekcija

Raktažodžiai: vaistų vartojimas, antibiotikai, mikroorganizmų atsparumas.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti antibiotikų suvartojimo per metus pokyčius bei jų galimas sąsajas su mikroorganizmų atsparumo pokyčiais.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Tretinio lygio ligoninėje atlikta mikroorganizmų atsparumo ir antibiotikų suvartojimo epidemiologinė analizė. Surinkti duomenys apie antibiotikų suvartojimą 2004–2007 m. tretinio lygio ligoninėje. Vaistų suvartojimas išreikštas DDD (angl. defined daily dose) skaičiumi, tenkančiu 100 lovdieniu. Ištirtas antibiotikų suvartojimo kitimas 2004–2007 m. NAGRINĖTAS chirurginio profilio skyrių antibiotikų suvartojimas ir jo galimos sąsajos su atliekamų operacijų skaičiumi. Nustatytas kelių dažniausiai vartojamų panašaus veikimo platumo antibiotikų suvartojimas ir jo kitimas. Nustatytas dviejų svarbių mikroorganizmų (*Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae*) atsparumo kitimas 2004–2007 metais tretinio lygio ligoninėje bei sąsajos tarp panašaus spektro antibiotikų suvartojimo ir šių mikroorganizmų atsparumo kitimo. Duomenys apdoroti aprašomąja ir lyginamąja statistika (Mann–Whitney testas neparаметriniais kriterijams bei Spearman'o koreliacija).

Rezultatai. 2004–2007 m. tretinio lygio ligoninėje statistiškai reikšmingai padidėjo šių antibiotikų suvartojimas: piperacilino–tazobaktamo (877,50 proc.), metronidazolio (114,00 proc.), cefuroksimo (77,31 proc.), meropenemo (47,55 proc.), o nuo 2005 iki 2007 m. statistiškai reikšmingai padidėjo cefoperazono ir sulbaktamo suvartojimas (173,11 proc.). Chirurginio profilio skyriuose taip pat pastebimas šių antibiotikų vartojimo didėjimas, tačiau didėjančio antibiotikų vartojimo priežastis negali būti tik tai, kad ligoninėje vis daugiau atliekama operacijų. Nustatytas statistiškai reikšmingas ofloksacino vartojimo sumažėjimas (93,94 proc.) nuo 2006 iki 2007 m. Nuo 2004 iki 2007 m. tretinio lygio ligoninėje padidėjo *E. coli* atsparumas ampicilinui (nuo 49,80 iki 56,60 proc.), ampicilinui ir sulbaktamui (nuo 25,50 iki 39,20 proc.), cefuroksimui (nuo 7,40 iki 10,10 proc.), ciprofloksacinui (nuo 4,20 iki 12,50 proc.) bei gentamicinui (nuo 11,40 proc. iki 13,20 proc.), *Klebsiella pneumoniae* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui (nuo 45,40 iki 56,40 proc.), cefuroksimui (nuo 34,00 iki 39,10 proc.), ciprofloksacinui (nuo 5,50 iki 10,50 proc.) bei gentamicinui (nuo 32,00 iki 35,80 proc.). Nustatyta statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp chinolonų grupės antibiotikų suvartojimo ir *K. pneumoniae* atsparumo ciprofloksacinui ($r=1$; $p<0,05$).

Išvados. Per 2004–2007 m. laikotarpį padidėjo piperacilino–tazobaktamo, metronidazolio, cefuroksimo, meropenemo, cefoperazono ir sulbaktamo suvartojimas, 2006–2007 m. sumažėjo ofloksacino suvartojimas. Kitų antibiotikų vartojimo pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. Per šį laikotarpį išaugo *E. coli* ir *K. pneumoniae* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui, cefuroksimui, ciprofloksacinui, gentamicinui bei *E. coli* atsparumas ampicilinui. Nustatyta statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp chinolonų grupės antibiotikų suvartojimo ir *K. pneumoniae* atsparumo ciprofloksacinui.

Ivadas

Didėjantis mikroorganizmų atsparumas antibiotikams yra viena aktualiausių visuomenės sveikatos problemų (1). Mikroorganizmų atsparumas antibiotikams dažnai būna nesėkmingo gydymo, didesnio sergamumo, dėl to padidėjusių išlaidų ir mirčių atvejų priežastis (2). Vienas pagrindinių veiksnių, turinčių įtakos atsparumo plitimui, yra antibakterinių vaistų vartojimas (3). Lietuvoje nedaryti tyrimai, kurie rodytų galimas sąsajas tarp antibiotikų suvartojimo intensyvumo ir mikroorganizmų atsparumo pokyčių tretinio lygio ligoninėje. Todėl šio tyrimo tikslas – nustatyti antibiotikų metinio vartojimo pokyčius bei jų galimas sąsajas su mikroorganizmų atsparumo pokyčiais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mikroorganizmų atsparumo ir antibiotikų farmakoepidemiologinė analizė atlikta tretinio lygio ligoninėje. Antibiotikų suvartojimo ligoninės skyriuose 2004–2007 m. duomenys buvo paimti iš ligoninės vaistinės vaistų apskaitos kompiuterinės laikmenos. Į tyrimą buvo įtraukti tik antibiotikų suvartojimo duomenys stacionariuose skyriuose, taigi, neatsižvelgta į antibiotikų suvartojimą ligoninės filialuose. Antibiotikų suvartojimas išreikštas DDD skaičiumi, tenkančiu 100 lovadienių. DDD (angl. *defined daily dose*) skaičius – tai Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) metodika apskaičiuota vidutinė vaisto suvartojimo dozė (4). Šia metodika nurodomos vidutinės vaisto vartojimo palaikomosios paros dozės, skiriant vaistus pagal pagrindinę indikaciją suaugusiems. Ši metodika naudojama vaistų vartojimui palyginti atskirose pacientų grupėse. Taikant šią metodiką, galima palyginti ir vaistų suvartojimą grupuojant juos į grupes pagal ATC (angl. *Anatomical Therapeutic Chemical*) klasifikaciją. Vaistai buvo suskirstyti į kelias plataus veikimo grupes: plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinius, plataus veikimo aminopenicilinus, cefalosporinus (ATC kodas – J01D), chinolonus (J01M) ir aminoglikozidus (J01G). Tyrimo metu apskaičiuota, koks vidutinis kiekvieno antibiotiko DDD skaičius 100 lovadienių tenka vienam ligoninės skyriui 2004–2007 m. Norint įvertinti antibiotikų suvartojimo kitimą šių metų laikotarpiu, palygintas vidutinis vaisto suvartojimas 2004 m. su šiuo rodikliu 2005 m., analogiškai palyginti 2005 ir 2006, 2006 ir 2007 bei 2004 ir 2007 metų analogiški duomenys. Antibiotikai buvo sugrupuoti pagal panašų veikimą į: plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinius (amoksicilinas ir klavulano rūgštis, ampicilinas ir sulbak-

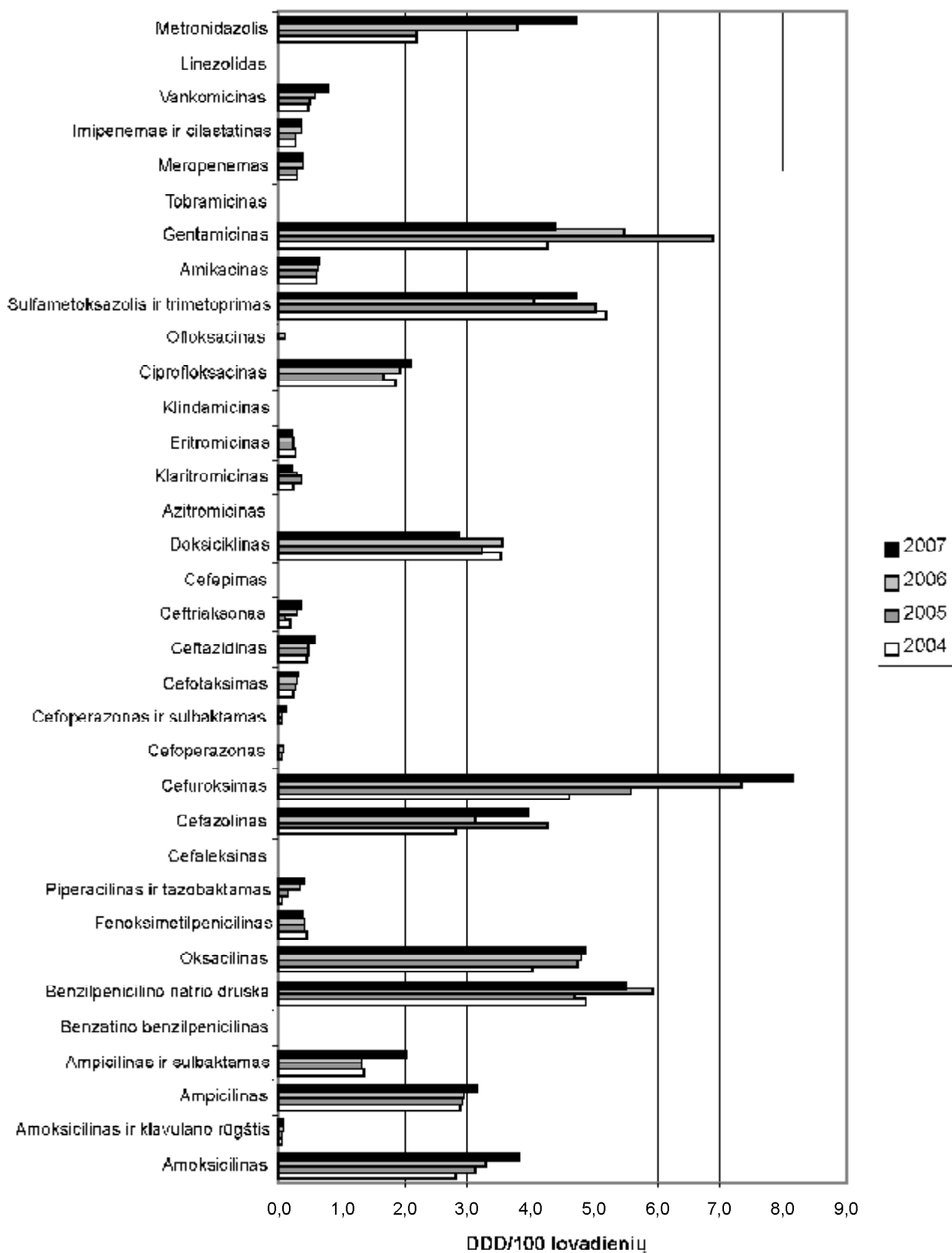
tamas, piperacilinas ir tazobaktamas), plataus veikimo aminopenicilinus (amoksicilinas, ampicilinas), cefalosporinus (I, II, III ir IV kartos); chinolonų grupės antibiotikus (ciprofloksacinas ir ofloksacinas), aminoglikozidus (amikacinas, gentamicinas, tobramicinas). Nustatytas kelių dažniausiai vartojamų panašaus veikimo antibiotikų suvartojimas ir jo kitimas 2004–2007 m. Taip pat apskaičiuota, koks vidutinis kiekvieno antibiotiko DDD skaičius 100 lovadienių tenka vienam ligoninės chirurgijos skyriui 2004–2007 m. Siekiant nustatyti chirurginio profilio skyrių antibiotikų suvartojimą ir jo galimas sąsajas su atliekamų operacijų skaičiumi, iš ligoninės medicinos statistikos skyriaus buvo paimti duomenys apie ligoninėje atliekamų operacijų skaičių 2004–2007 m.

Mikroorganizmų atsparumo antibiotikams (2004–2007) duomenys gauti iš ligoninės mikrobiologijos laboratorijos. Tyrimui paimti duomenys apie dviejų svarbių invazinių *Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae* bakterijų, sukeliančių infekcines ligas, jautrumą antibiotikams. Atsparumo antibiotikams nustatymas atliekamas diskų difuzijos metodu naudojant standartinę metodiką. Išaugusiu sukėleju užsėtas Muellerio–Hintono agaras (Oxoid, England). Antibiotikų diskai uždedami iškart ant visos lėkštelės, naudojant skirstytuvą, arba kiekvienas diskas su steriliu pincetu uždedamas atskirai, gerai prispaudžiant prie Muellerio–Hintono agaro paviršiaus. Petri lėkštelės inkubavotos 35°C temperatūroje. Po 18–24 val. matuotos mikroorganizmų augimą slopinamosios zonos. Slopinimo zonų dydžiai interpretuoti pagal Nacionalinio klininių laboratorijų standartų komiteto (NCCLS – angl. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) M₂–A₆ lenteles.

Kiekybiniam tyrimo duomenų įvertinimui apskaičiuotas matematinis vidurkis ir standartinis nuokrypis. Statistinio įvertinimo tikslumui ir patikimumui nustatyti apskaičiuoti pasikliautiniai intervalai (pasikliautinasis lygis $p < 0,05$). Skaičiavimai atlikti „Microsoft Office Excel 2003“ programa. Duomenų statistinei analizei atlikti naudotas kompiuterinės programos statistikos paketas „SPSS 14“. Tikrinant duomenų panašumo hipotezę, taikytas Mann–Whitney testas neparametriniams kriterijams. Dviejų kintamųjų (panašaus veikimo antibiotikų suvartojimo ir mikroorganizmų atsparumo) priklausomybei įvertinti taikytas Spearman'o koreliacijos koeficientas. Duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

Tyrimą sudaro penkios dalys. Pirmoje dalyje įvertinamas antibiotikų suvartojimo kitimas 2004–2007 m.,



1 pav. Vidutinis kiekvieno antibiotiko DDD skaičius 100 loyadient, tenkantis ligoninės vienam skyriui, 2004–2007 m.

antroje dalyje nagrinėjamas chirurginio profilio skyrių antibiotikų suvartojimas ir jo galimos sąsajos su atliekamų operacijų skaičiumi; trečioje dalyje aptariamas kelių dažniausiai vartojamų panašaus veikimo antibiotikų suvartojimas ir jo kitimas 2004–2007 m.; ketvirtoje dalyje – dviejų svarbių mikroorganizmų (*Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae*) atsparumo kitimas 2004–2007 m.; o penktoje dalyje – galimos sąsajos tarp panašaus veikimo antibiotikų suvartojimo ir *Escherichia coli* bei *Klebsiella pneumoniae* atsparumo kitimo.

Antibiotikų suvartojimo kitimas 2004–2007 m.

Vidutinis kiekvieno antibiotiko DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., grafiškai pavaizduotas 1 pav.

Palyginus antibiotikų suvartojimą 2004 ir 2005 m., 2005 ir 2006 m., 2006 ir 2007 m., nustatyta, kad statistiškai reikšmingas pokytis tarp dviejų paeiliui einančių metų yra tik fluorochinolonų grupės atstovo ofloksacino bei sudėtinio plataus veikimo ureidopenicilino – piperacilino ir β -laktamazės inhibitoriaus – tazobaktamo preparato atveju.

Daugiau kaip 97 proc. ofloksacino suvartoja tuberkuliozės skyriai, o 2004 m. ofloksacinas buvo vartojamas tik šiuose skyriuose. Palyginus šio vaisto vidutinį suvartojimą 2005 ir 2006 m., nustatytas suvartojimo padidėjimas, tačiau jis nėra statistiškai reikšmingas, o palyginus 2006 m. su 2007 m., pastebėtas statistiškai reikšmingas suvartojimo sumažėjimas – 93,94 proc. ($p=0,0479$, t. y. $p<0,05$), tačiau tarp 2005 ir 2007 m. statistiškai reikšmingo pokyčio nėra. Vidutinis ofloksacino DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 2 pav.

2005 m.: vidutinis suvartojimas 0,0072 DDD 100 lovadienių (0,0022–0,0123).

2006 m.: vidutinis suvartojimas 0,1007 DDD 100 lovadienių (0,0195–0,1819).

2007 m.: vidutinis suvartojimas 0,0061 DDD 100 lovadienių (0,0018–0,0104).

Taigi, nuo 2006 iki 2007 metų statistiškai reikšmingai sumažėjo ofloksacino suvartojimas. Norint įsitikinti, ar šio antibiotiko vartojimas ir toliau mažės, ar jo vartojimas buvo išaugęs tik 2006 m., reikia ir toliau stebėti ofloksacino vartojimą.

Sudėtinio preparato – piperacilino ir tazobaktamo atveju, matome, kad vidutinis suvartojimas didėja 2004–2007 m.

2004 m.: vidutinis suvartojimas 0,0440 DDD 100 lovadienių (0,0145–0,0735).

2005 m.: vidutinis suvartojimas 0,1562 DDD 100

lovadienių (0,0860–0,2264).

2006 m.: vidutinis suvartojimas 0,3359 DDD 100 lovadienių (0,2168–0,4550).

2007 m.: vidutinis suvartojimas 0,4301 DDD 100 lovadienių (0,2658–0,5945).

Statistiškai reikšmingas pokytis, kuris sudaro 255,00 proc., nustatytas palyginus 2004 ir 2005 m. ($p=0,0019$, t. y. $p<0,05$) bei 2004 ir 2007 m. (877,50 proc.; $p=0,000003$, t. y. $p<0,05$) duomenis. Vidutinis piperacilino–tazobaktamo DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 3 pav.

Remiantis pateiktais duomenimis, statistiškai reikšmingai padidėjo sudėtinio antibiotiko piperacilino ir tazobaktamo skyrimas 2004–2007 m.

Palyginus 2004 m. vidutinį suvartojimą su 2007 m. analogiškais duomenimis, statistiškai reikšmingų pokyčių nustatyta keturių antibiotikų atveju: II kartos cefalosporino cefuroksimo, karbapenemų grupės antibiotiko meropenemo, antimikrobiniu poveikiu pasižyminčio nitroimidazolų darinio metronidazolio bei sudėtinio preparato–piperacilino ir tazobaktamo (kurio suvartojimo kitimas aptartas anksčiau), taip pat statistiškai reikšmingas pokytis nustatytas, palyginus III kartos cefalosporino ir β -laktamazės inhibitoriaus darinio cefoperazono ir sulbaktamo vidutinį suvartojimą 2005 ir 2007 m.

Vidutinis cefuroksimo suvartojimas per ketverių metų laikotarpį nuolat didėjo.

2004 m.: vidutinis suvartojimas 4,6031 DDD 100 lovadienių (3,8053–5,4009).

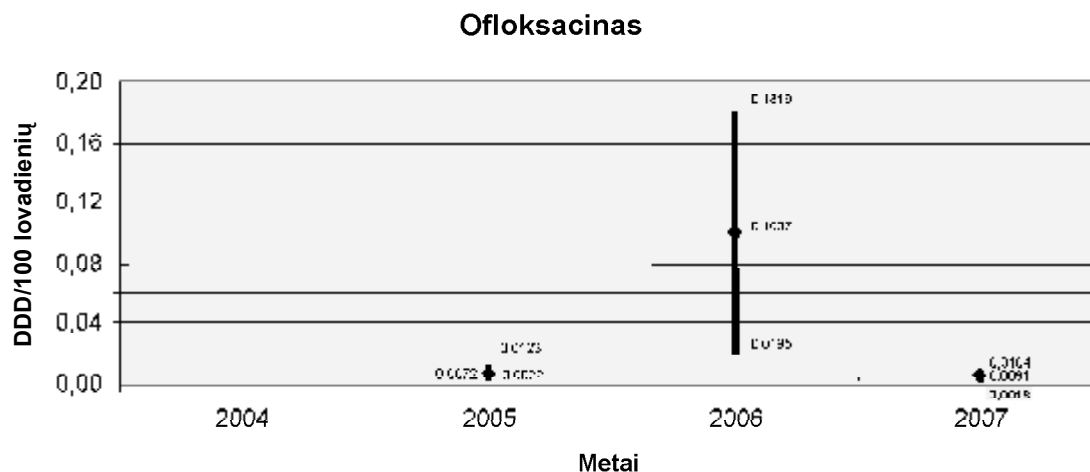
2005 m.: vidutinis suvartojimas 5,5862 DDD 100 lovadienių (4,7135–6,4588).

2006 m.: vidutinis suvartojimas 7,3324 DDD 100 lovadienių (6,3655–8,2993).

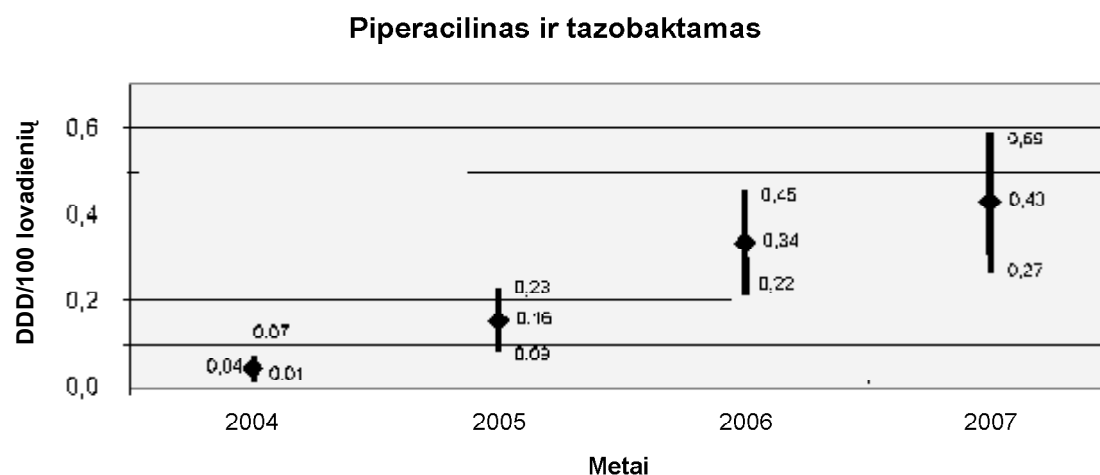
2007 m.: vidutinis suvartojimas 8,1616 DDD 100 lovadienių (7,1019–9,2213).

Vidutinis cefuroksimo DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 4 pav. Vidutinis suvartojimas nuo 2004 iki 2005 m. padidėjo 21,36 proc., nuo 2005 iki 2006 m. – 31,26 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 11,31 proc., nuo 2004 iki 2007 m. – 77,31 proc. Palyginus 2004 m. vidutinį suvartojimą su 2007 m., nustatytas statistiškai reikšmingas pokytis ($p=0,0046$, t. y. $p<0,05$). Taigi, tyrimai parodė, kad cefuroksimo suvartojimas 2004–2007 m. didėjo.

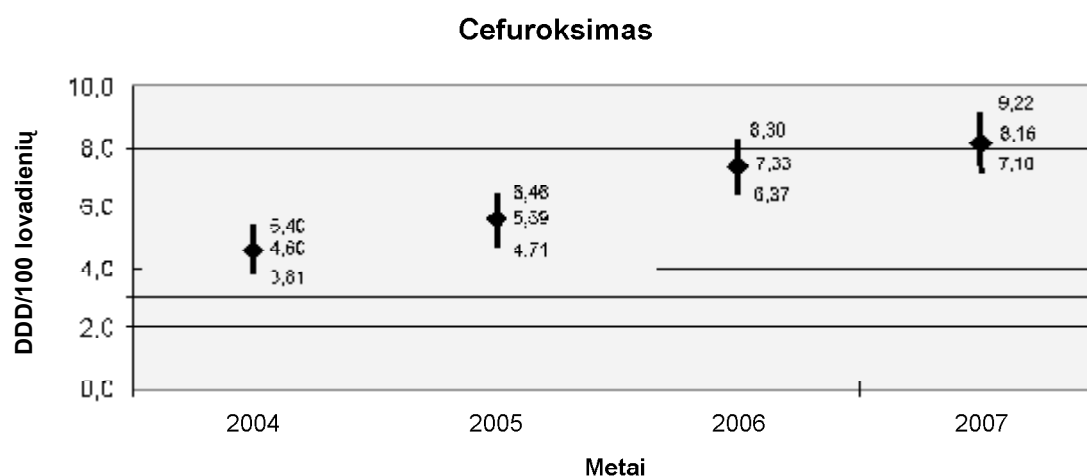
Meropenemo atveju taip pat pastebimas suvartojimo didėjimas, palyginus 2004 m. su 2005 m., 2005 su 2006 m. ir 2006 su 2007 m., tačiau pokyčiai nėra statistiškai reikšmingi.



2 pav. Vidutinis ofloksacino DDD skaičius 100 loyadientių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos



3 pav. Vidutinis piperacilino–tazobaktamo DDD skaičius 100 loyadientių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos



4 pav. Vidutinis cefuroksimo DDD skaičius 100 loyadientių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos

2004 m.: vidutinis suvartojimas 0,2801 DDD 100 lovadienių (0,1085–0,4517).

2005 m.: vidutinis suvartojimas 0,2861 DDD 100 lovadienių (0,1672–0,4029).

2006 m.: vidutinis suvartojimas 0,3922 DDD 100 lovadienių (0,2601–0,5243).

2007 m.: vidutinis suvartojimas 0,4133 DDD 100 lovadienių (0,3067–0,5200).

Vidutinis meropenemo DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 metais, bei 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 5 pav. Vidutinis suvartojimas nuo 2004 iki 2005 m. padidėjo 2,14 proc., nuo 2005 iki 2006 m. – 37,08 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 5,38 proc., o nuo 2004 iki 2007 m. – 47,55 proc. Statistiškai reikšmingas pokytis nustatytas, palyginus vidutinį meropenemo suvartojimą 2004 m. ir 2007 m. ($p=0,02$, t. y. $p<0,05$). Taigi, meropenemo skyrimas 2004–2007 m. didėjo.

Metronidazolio atveju pastebimas nežymus vidutinio suvartojimo sumažėjimas (0,59 proc.), palyginus 2004 ir 2005 m. duomenis, o suvartojimo padidėjimas pastebėtas, palyginus 2005 ir 2006 m. (74,20 proc.) bei 2006 ir 2007 m. (23,58 proc.), tačiau pokytis tarp šių metų statistiškai nereikšmingas.

2004 m.: vidutinis suvartojimas 2,1930 DDD 100 lovadienių (1,6638–2,7221).

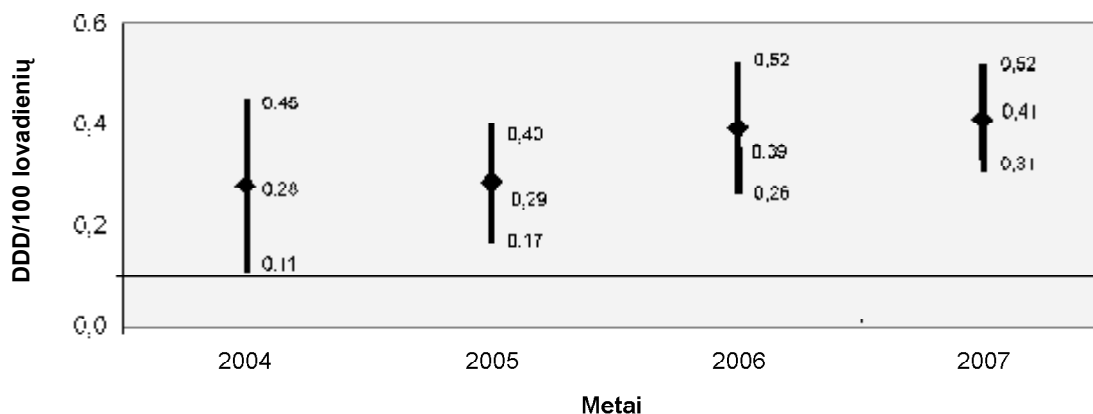
2005 m.: vidutinis suvartojimas 2,1800 DDD 100 lovadienių (1,6182–2,7419).

2006 m.: vidutinis suvartojimas 3,7976 DDD 100 lovadienių (2,5462–5,0490).

2007 m.: vidutinis suvartojimas 4,6932 DDD 100 lovadienių (3,4703–5,9161).

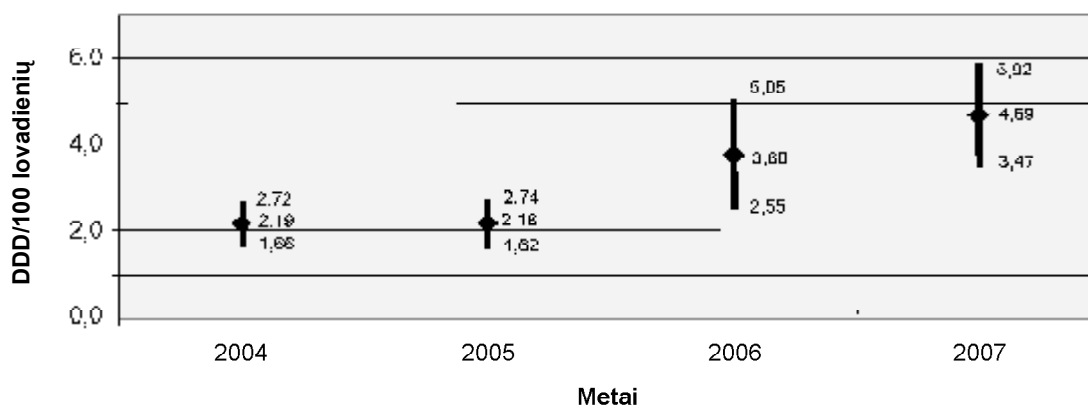
Vidutinis metronidazolio DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 6 pav. Gautas statistiškai reikšmingas pokytis, palyginus 2004 ir

Meropenemas



5 pav. Vidutinis meropenemo DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinė ir viršutinė ribos

Metronidazolis



6 pav. Vidutinis metronidazolio DDD skaičius 100 lovadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinė ir viršutinė ribos

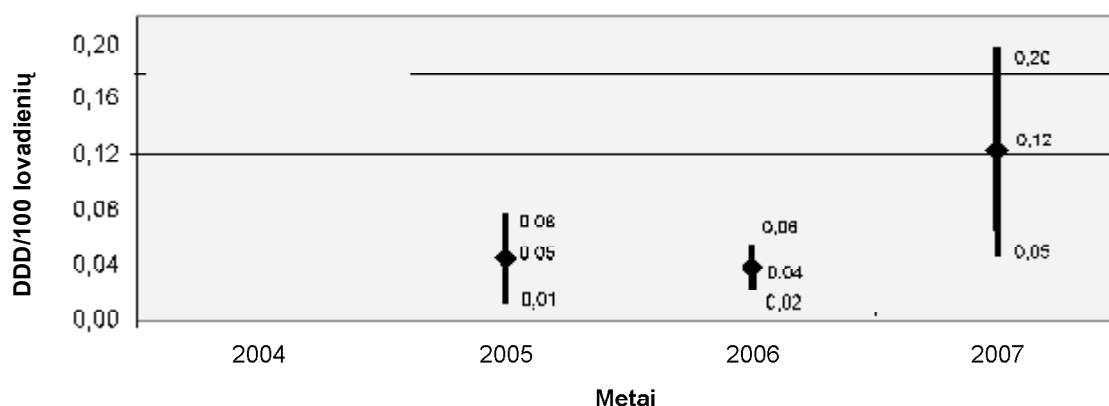
2007 m. vidutinį suvartojimą ($p=0,04$, t. y. $p<0,05$), kuris padidėjo daugiau kaip du kartus (114,00 proc.). Remiantis pateiktais duomenimis, 2004–2007 m. didėjo metronidazolio skyrimas.

Sudėtinis antibiotikas – cefoperazonas ir sulbaktamas ligoninėje pradėtas vartoti nuo 2005 m. Palyginus 2005 ir 2006 m., nustatyta, kad vidutinis suvartojimas sumažėjo 16,00 proc. Nuo 2006 iki 2007 m. vidutinis suvartojimas akivaizdžiai padidėjo ir tai sudaro 225,13 proc. Vidutinis cefoperazono ir sulbaktamo DDD skaičius 100 lovdienų, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 7 pav. Palyginus 2005 ir 2007 metų vidutinį suvartojimą, nustatytas statistiškai reikšmingas suvartojimo padidėjimas ($p=0,0475$, t. y. $p<0,05$), kuris sudaro 173,11 proc. Šio antibiotiko atveju galimas suvartojimo didėjimas, tačiau, norint tuo įsitikinti, reiktų toliau stebėti jo suvartojimą.

Plataus veikimo aminopenicilino – amoksicilino atveju taip pat pastebėtas vartojimo didėjimas, nors pokyčiai ir statistiškai nereikšmingi. Vidutinis amoksicilino DDD skaičius 100 lovdienų, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 metais, bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 8 pav. Vidutinis amoksicilino suvartojimas nuo 2004 iki 2007 m. padidėjo 36,37 proc.

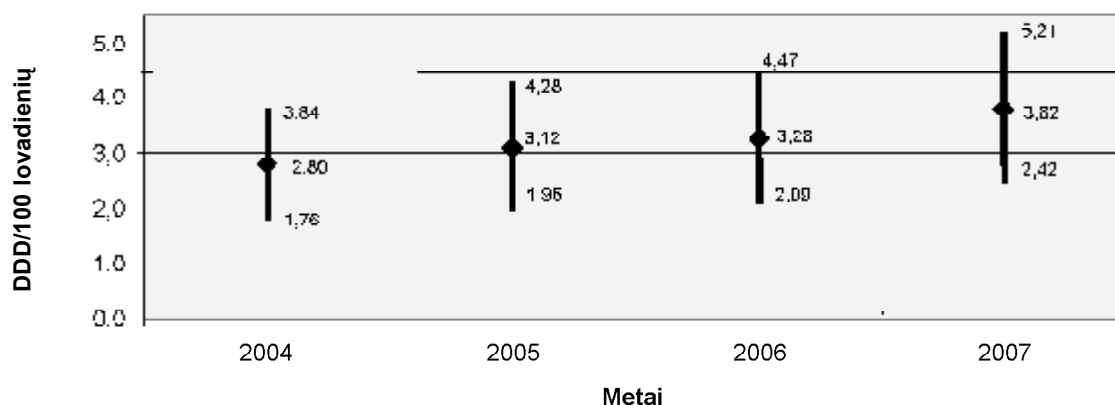
Nuo 2005 m. ligoninėje akivaizdžiai mažėjo aminoglikozidų grupės antibiotiko gentamicino suvartojimas, tačiau pokyčiai statistiškai nereikšmingi. Vidutinis gentamicino DDD skaičius 100 lovdienų, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos grafiškai pavaizduoti 9 pav. Nuo 2004 iki 2005 m. vidutinis šio antibiotiko suvartojimas išaugo 61,89 proc., nuo 2005 iki 2007 m. suvartojimas mažėjo, šis pokytis sudaro 36,18 proc. 2007 m. vidutiniškai antibiotiko buvo vartojama beveik tiek pat, kiek ir 2004 m. Norint

Cefoperazonas ir sulbaktamas



7 pav. Vidutinis cefoperazono sulbaktamo DDD skaičius 100 lovdienų, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos

Amoksicilinas



8 pav. Vidutinis amoksicilino DDD skaičius 100 lovdienų, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos

įsitikinti, ar gentamicino suvartojimo tendencija yra mažėjanti, ar suvartojimas buvo padidėjęs tik 2005–2006 m, reikia ir toliau stebėti šio antibiotiko vartojimą.

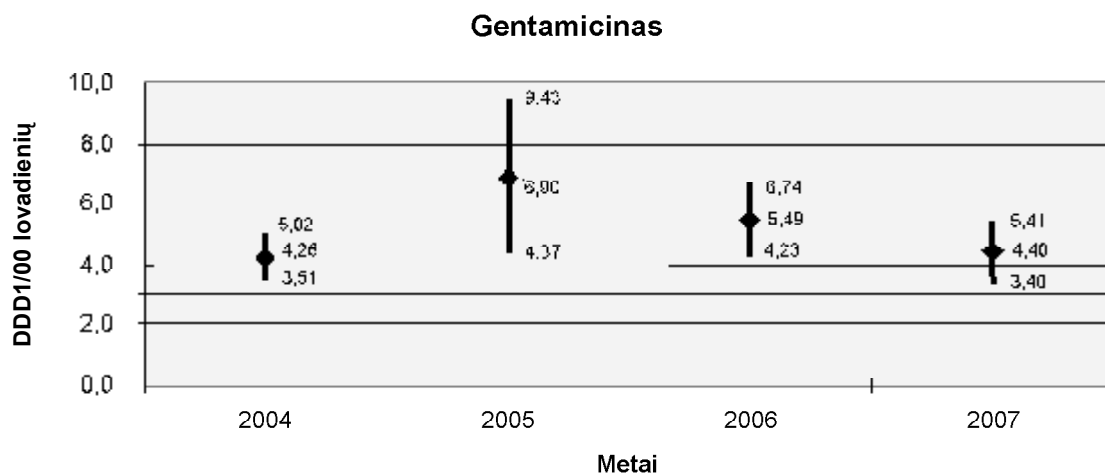
Chirurginio profilio skyrių antibiotikų suvartojimas ir jo galimos sąsajos su atliekamų operacijų skaičiumi

2004–2007 m. didėjo tretinio lygio ligoninėje atliekamų operacijų skaičius, kuris grafiškai pavaizduotas 10 pav. Nuo 2004 iki 2005 m. atliktų operacijų skaičius per metus išaugo 10,30 proc., nuo 2005 iki 2006 m. – 4,27 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 11,98 proc., o padidėjimas nuo 2004 iki 2007 m. sudaro 28,79 proc.

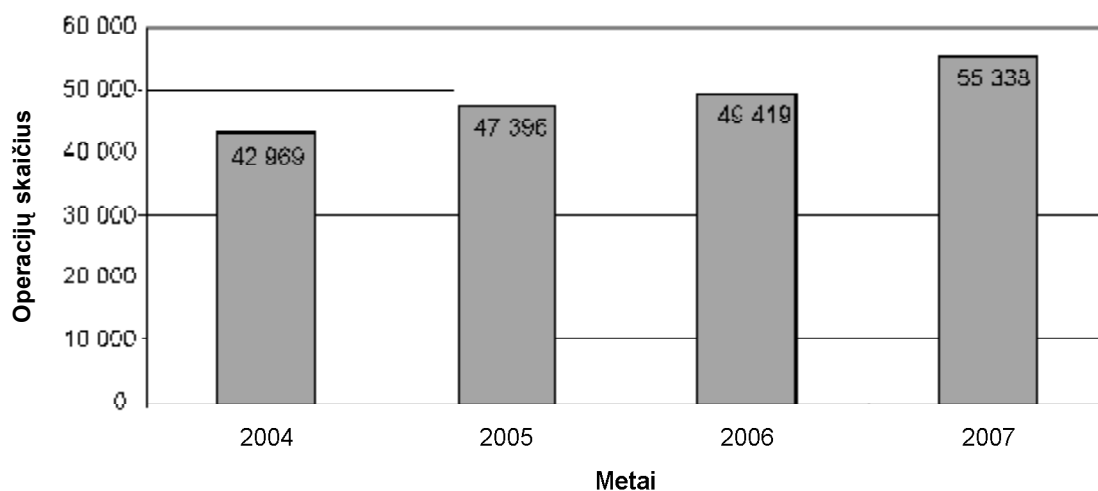
Vidutinis kiekvieno antibiotiko DDD skaičius 100 loviadienių, tenkantis ligoninės vienam chirurgijos skyriui 2004–2007 m., grafiškai pavaizduotas 11 pav.

Kelių dažniausiai vartojamų panašaus veikimo antibiotikų suvartojimas ir jo kitimas 2004–2007 m.

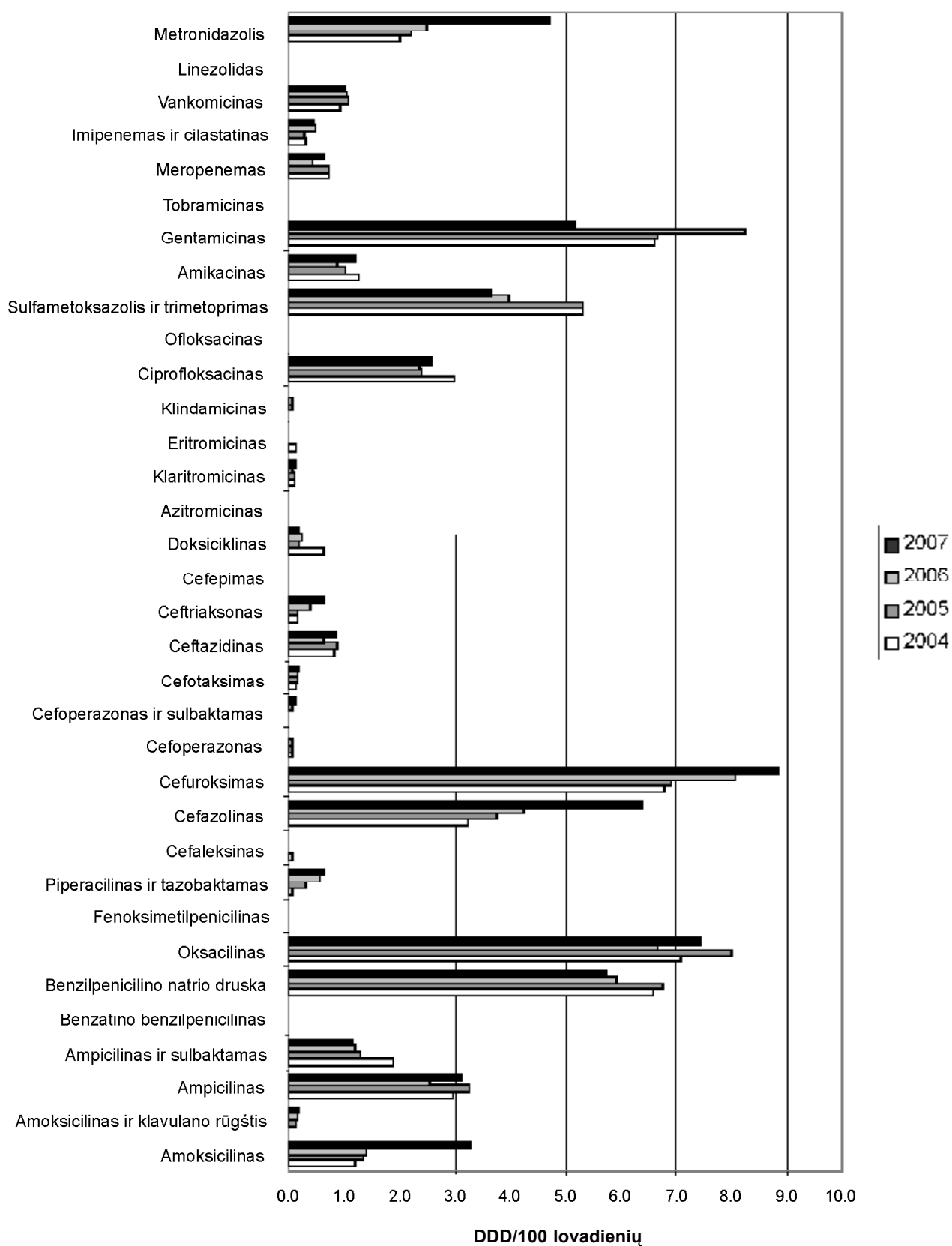
Norint nustatyti kelių dažniausiai vartojamų panašaus veikimo antibiotikų suvartojimą ir jo kitimą 2004–2007 m., antibiotikai buvo sugrupuoti pagal panašų veikimą į: plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinius (amoksisilinas ir klavulano rūgštis, ampicilinas ir sulbaktamas, piperacilinas ir tazobaktamas), plataus veikimo aminopenicilinus (amoksisilinas, ampicilinas), cefalosporinus (I, II, III ir IV kartos), chinolonų grupės antibiotikus (ciprofloksacinas ir ofloksacinas), aminoglikozidus (amikacinas, gentamicinas, tobramicinas). Šių grupių antibiotikų suvartojimas 2004–2007 m. grafiškai pavaizduotas 12 pav.



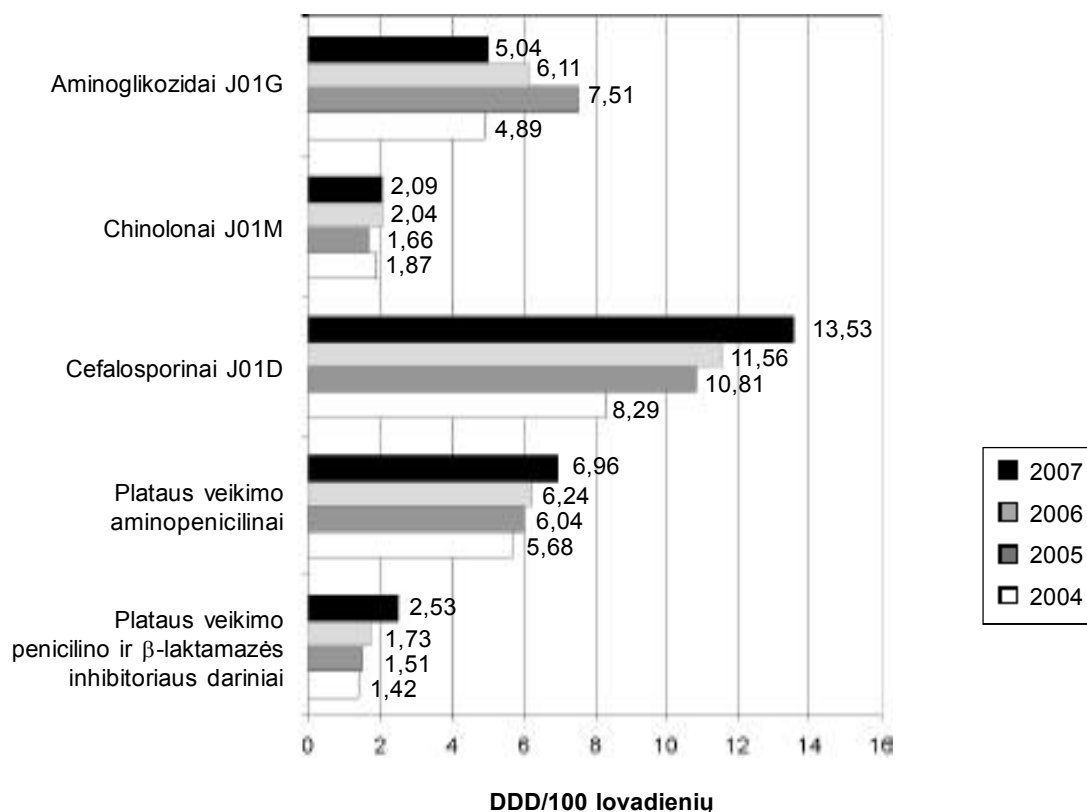
9 pav. Vidutinis gentamicino DDD skaičius 100 loviadienių, tenkantis ligoninės vienam skyriui 2004–2007 m., bei 95 proc. pasikliautinojo intervalo apatinė ir viršutinė ribos



10 pav. Tretinio lygio ligoninėje atliktų operacijų skaičius 2004–2007 m.



II pav. Vidutinis kiekvieno antibiotiko DDD skaičius 100 lovdienų, tenkantis ligoninės vienam chirurgijos skyriui 2004–2007 m.



12 pav. Panašaus veikimo antibiotikų suvartojimo kitimas 2004–2007 m.

Plataus veikimo penicilino ir β-laktamazės inhibitoriaus deriniai

Susumavus plataus veikimo penicilino ir β-laktamazės inhibitoriaus derinių (amoksicilino ir klavulano rūgšties, ampicilino ir sulbaktamo, piperacilino ir tazobaktamo) vidutinį suvartojimą 2004–2007 m. tretinio lygio ligoninėje, gauti rezultatai rodo, kad didėjo šios grupės vaistų vartojimas. Šis suvartojimas nuo 2004 iki 2005 m. padidėjo 6,12 proc., nuo 2005 iki 2006 m. – 14,66 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 46,56 proc., o suvartojimo pokytis nuo 2004 iki 2007 m. sudaro 78,33 proc. Taigi, pastebimas akivaizdus šios grupės antibiotikų suvartojimo didėjimas 2004–2007 m.

Plataus veikimo aminopenicilinai

Susumavus plataus veikimo aminopenicilino (amoksicilino, ampicilino) vidutinį suvartojimą 2004–2007 m. tretinio lygio ligoninėje, gauti rezultatai rodo, kad šios grupės vaistų vartojimas taip pat didėjo. Šios grupės vaistų suvartojimo didėjimo tempai yra mažesni nei prieš tai aptartos, nuo 2004 iki 2005 m. suvartojimas padidėjo 6,34 proc., nuo 2005 iki 2006 m. – 3,31 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 11,61 proc., o suvartojimo pokytis nuo 2004 iki 2007 m. sudaro 22,62 proc.

Cefalosporinai J01D

2004–2007 m. tretinio lygio ligoninėje didėjo ir bendras cefalosporinų suvartojimas. Suvartojimo augimo tempai žymiai didesni nei aminopenicilino. Nuo 2004 iki 2005 m. bendras vidutinis cefalosporinų suvartojimas padidėjo 30,48 proc., nuo 2005 iki 2006 m. – 6,97 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 17,00 proc., o nuo 2004 iki 2007 m. – 63,31 proc.

Chinolonai J01M

Bendras vidutinis chinolonų grupės suvartojimo kitimas nėra toks reikšmingas kaip kitų anksčiau aptartų vaistų grupių. Nuo 2004 iki 2005 m. vidutinis chinolonų suvartojimas sumažėjo 11,34 proc., nuo 2005 iki 2006 m. padidėjo 23,04 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 2,30 proc. Palyginus 2004 ir 2007 m. chinolonų suvartojimą, pastebimas padidėjimas, kuris sudaro 11,60 proc.

Aminoglikozidai J01G

Vidutinis aminoglikozidų suvartojimas 2004–2007 m. didėjo ir mažėjo, o šioms pokyčiams daugiausia įtakos turėjo gentamicino suvartojimo kitimas. Nuo 2004 iki 2005 m. pastebimas žymus vidutinis aminoglikozidų suvartojimo padidėjimas, kuris sudaro 53,69

proc. Nuo 2005 iki 2007 m. bendras aminoglikozidų suvartojimas mažėjo, nuo 2005 iki 2006 m. – 18,62 proc., nuo 2006 iki 2007 m. – 17,44 proc. 2007 m. aminoglikozidų buvo suvartojama tik 3,26 proc. daugiau nei 2004 m.

***Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae* atsparumo kitimas 2004–2007 m.**

Tyrimo metu nustatytas *E. coli* atsparumo ampicilinui, ampicilino ir sulbaktamo deriniui, cefuroksimui, ciprofloksacinui, gentamicinui kitimas 2004–2007 m. tretinio lygio ligoninėje (rezultatai grafiškai pavaizduoti 13 pav.). Nuolatinis *E. coli* atsparumo didėjimas nustatytas tik ciprofloksacinui, nuo 2004 iki 2007 m. jis padidėjo 8,30 proc. Atsparumas kitiems antibiotikams ketverių metų laikotarpiu ir didėjo, ir mažėjo, tačiau nuo 2004 iki 2007 m. atsparumas visiems tirtiems antibiotikams padidėjo: ampicilinui – 6,80 proc., ampicilinui ir sulbaktamui – 13,70 proc., cefuroksimui – 2,70 proc., gentamicinui – 1,80 proc. Per 2004–2007 m. labiausiai padidėjo atsparumas penicilinų grupės atstovams bei ciprofloksacinui.

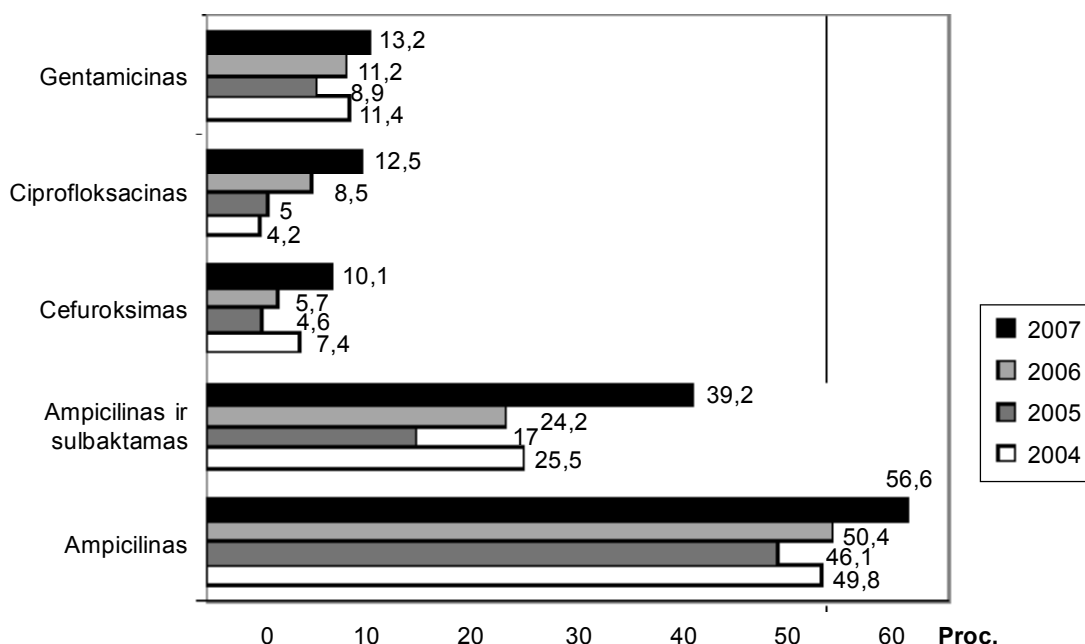
Tyrimo metu nustatytas ir *Klebsiella pneumoniae* atsparumo kitimas 2004–2007 m. tretinio lygio ligoninėje šiems antibiotikams: ampicilino ir sulbaktamo deriniui, cefuroksimui, ciprofloksacinui, gentamicinui (rezultatai grafiškai pavaizduoti 14 pav.). Per ketverių metų laikotarpį labiausiai (kaip ir *E. coli* atveju) padidėjo atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui, t. y. 11,00 proc., o mažiausiai – gentamicinui, t. y. 3,80

proc. Atsparumas cefuroksimui nuo 2004 iki 2007 m. padidėjo 5,10 proc., ciprofloksacinui – 5,00 proc. Kaip ir *E. coli* atveju per ketverių metų laikotarpį pastebimi *Klebsiella pneumoniae* atsparumo antibiotikams padidėjimai ir sumažėjimai. Tolygiausias atsparumo kitimas yra taip pat ciprofloksacino atveju, jis yra nuolat augantis, išskyrus nežymų (0,40 proc.) atsparumo sumažėjimą nuo 2004 iki 2005 m.

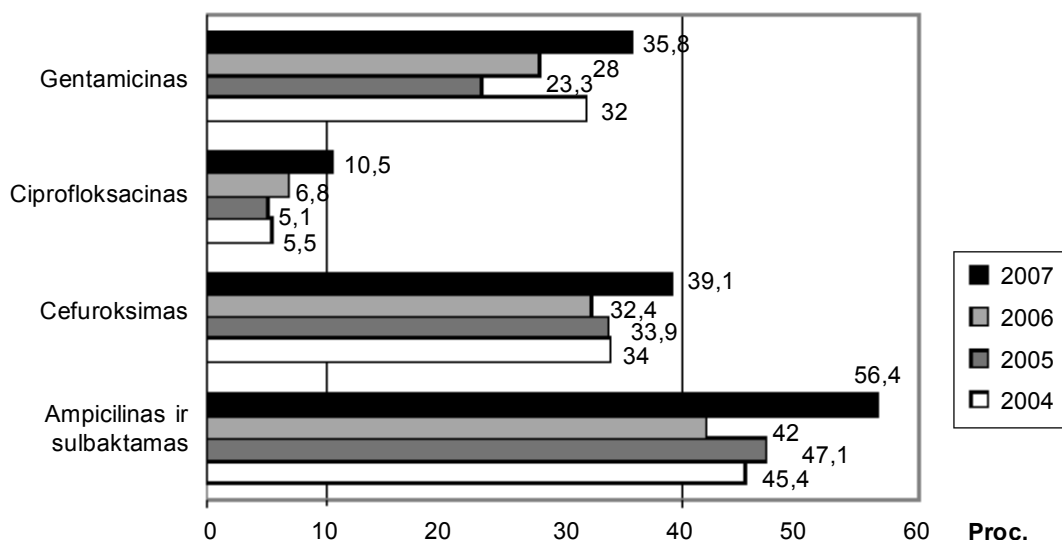
Galimos sąsajos tarp panašaus veikimo antibiotikų suvartojimo ir dviejų svarbių mikroorganizmų (*Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae*) atsparumo kitimo

Tyrimo metu apskaičiuoti koreliacijos koeficientai tarp veikimo spektro antibiotikų suvartojimo ir *Escherichia coli* bei *Klebsiella pneumoniae* atsparumo antibiotikams.

Nustatyta stipri koreliacija tarp *E. coli* atsparumo ampicilinui ir plataus veikimo aminopenicilinų suvartojimo ($r=0,8$) bei tarp *E. coli* atsparumo ciprofloksacinui ir chinolonų grupės antibiotikų suvartojimo ($r=0,8$). Didėjant plataus veikimo aminopenicilinų suvartojimui (padidėjimas nuo 2004 iki 2007 m. yra 22,62 proc.), didėja ir *E. coli* atsparumas ampicilinui, nors nuo 2004 iki 2005 m. jis ir buvo 3,70 proc. sumažėjęs, tačiau per ketverių metų laikotarpį atsparumas padidėjo 6,80 proc. Chinolonų grupės antibiotikų suvartojimas nuo 2004 iki 2007 metų padidėjo 11,60 proc. Nors nuo 2004 iki 2005 m. jų suvartojimas buvo 11,34 proc. sumažėjęs, *E. coli* atsparumas ciprofloksa-



13 pav. *Escherichia coli* atsparumo ampicilinui, ampicilino ir sulbaktamo deriniui, cefuroksimui, ciprofloksacinui ir gentamicinui kitimas 2004–2007 m.



14 pav. *Klebsiella pneumoniae* atsparumo ampicilino ir sulbaktamo deriniui, cefuroksimui, ciprofloksacinui ir gentamicinui kitimas 2004–2007 m.

cinui didėjo per visą ketverių metų laikotarpį, o šis pokytis sudaro 8,30 proc. Abiem atvejais koreliacija teigiama, taigi, priklausomybė tiesioginė.

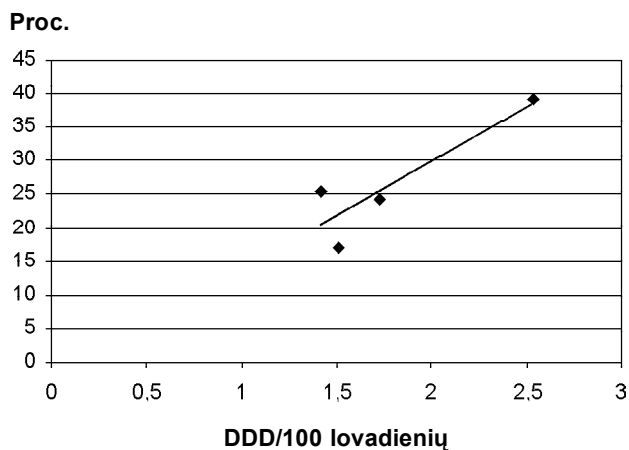
Koreliacija tarp *E. coli* atsparumo ampicilino ir sulbaktamo deriniui ir plataus veikimo penicilino, β -laktamazės inhibitoriaus derinių suvartojimo ($r=0,4$) bei tarp *E. coli* atsparumo cefuroksimui ir cefalosporinų suvartojimo ($r=0,4$) yra tiesioginė, tačiau žymiai silpnesnė. Plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinių bendras suvartojimas 2004–2007 m. didėjo, o šis pokytis yra 78,33 proc. Didėjant šios grupės antibiotikų suvartojimui, didėjo ir *E. coli* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui, nors nuo 2004 iki 2005 m. jis buvo 8,50 proc. sumažėjęs, tačiau nuo 2004 iki 2007 m. atsparumas išaugo 13,70 proc. Nuo 2004 iki 2007 m. bendras cefalosporinų suvartojimas padidėjo 63,31 proc., *E. coli* atsparumas cefuroksimui taip pat didėjo, išskyrus 2,80 proc. atsparumo sumažėjimą 2005 m., tačiau nuo 2004 iki 2007 m. atsparumas cefuroksimui išaugo 2,70 proc.

Nustatyta stipri koreliacija tarp *E. coli* atsparumo gentamicinui ir bendro aminoglikozidų grupės antibiotikų suvartojimo ($r=-0,8$). Tačiau šiuo atveju koreliacija yra neigiama, taigi, priklausomybė atvirkštinė. Nuo 2004 iki 2005 m. aminoglikozidų suvartojimas padidėjo 53,69 proc., tačiau *E. coli* atsparumas gentamicinui nuo 2004 iki 2005 m. sumažėjo 2,50 proc. Nuo 2005 iki 2007 m. aminoglikozidų suvartojimas mažėjo, o šis pokytis sudaro 32,81 proc. Nepaisant to, atsparumas gentamicinui padidėjo 4,30 proc. 2007 m. aminoglikozidų buvo suvartojama 3,26 proc. daugiau nei 2004 m., o atsparumas gentamicinui 2007

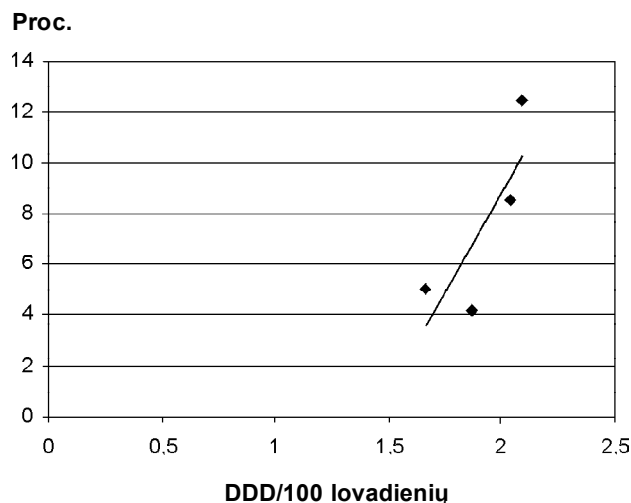
m. buvo 1,80 proc. didesnis nei 2004 m. Statistiškai reikšmingos koreliacijos nenustatyta nė vienu iš šių atvejų ($p>0,05$). *E. coli* atsparumo priklausomybė nuo antibiotikų suvartojimo grafiškai pateikta 15–19 pav.

Tiriant *K. pneumoniae* atsparumą antibiotikams ir panašaus antibiotikų suvartojimą, nustatyta stipri koreliacija tarp *K. pneumoniae* atsparumo ciprofloksacinui ir chinolonų grupės antibiotikų suvartojimo. Nuo 2004 iki 2005 m. chinolonų grupės antibiotikų suvartojimas sumažėjo 11,34 proc., o *K. pneumoniae* atsparumas ciprofloksacinui – 0,4 proc. Nuo 2005 iki 2006 m. chinolonų suvartojimas padidėjo 23,04 proc., o atsparumas ciprofloksacinui – 1,70 proc. Nuo 2006 iki 2007 m. chinolonų suvartojimas padidėjo 2,30 proc., atsparumas ciprofloksacinui – 3,70 proc. Šie du dydžiai (chinolonų grupės antibiotikų suvartojimas ir *K. pneumoniae* atsparumas ciprofloksacinui) statistiškai reikšmingai koreliuoja tais atvejais, kai reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$, bet ir $\alpha=0,01$. Koreliacija teigiama, taigi, priklausomybė tiesioginė.

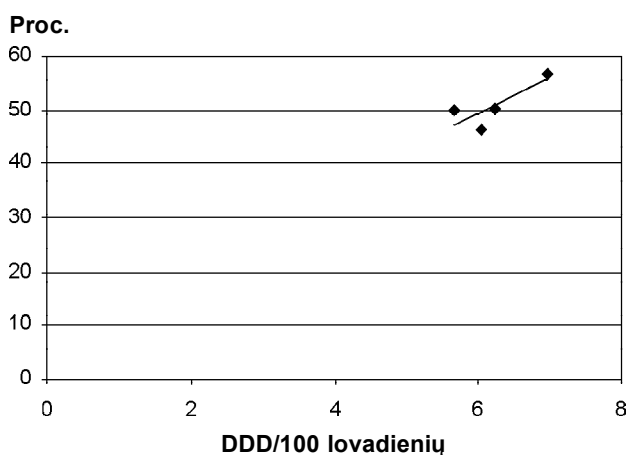
Žymiai silpnesnė koreliacija nustatyta tarp *K. pneumoniae* atsparumo ampicilino ir sulbaktamo deriniui ir plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinių suvartojimo ($r=0,4$). Nuolat didėjant bendram plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinių suvartojimui, didėja ir *K. pneumoniae* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui, nepaisant atsparumo sumažėjimo 5,10 proc. 2006 m. Palyginus 2004 m. duomenis su 2007 m., nustatyta, kad atsparumas išaugo 11,00 proc. Koreliacija teigiama, taigi, priklausomybė tiesioginė, nors statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p>0,05$).



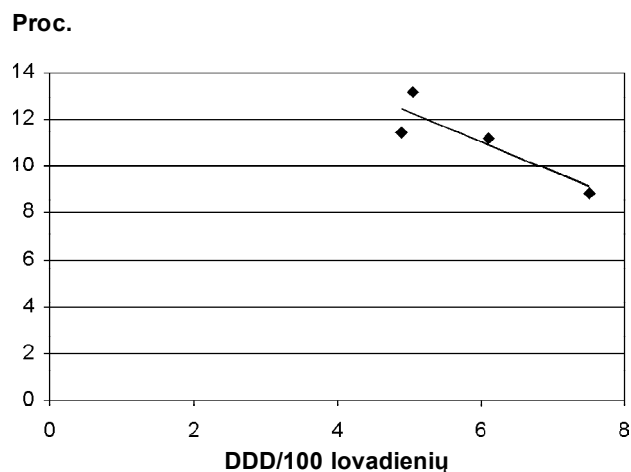
15 pav. *E. coli* atsparumo ampicilinui ir sulbaktamui priklausomybė nuo plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinių suvartojimo



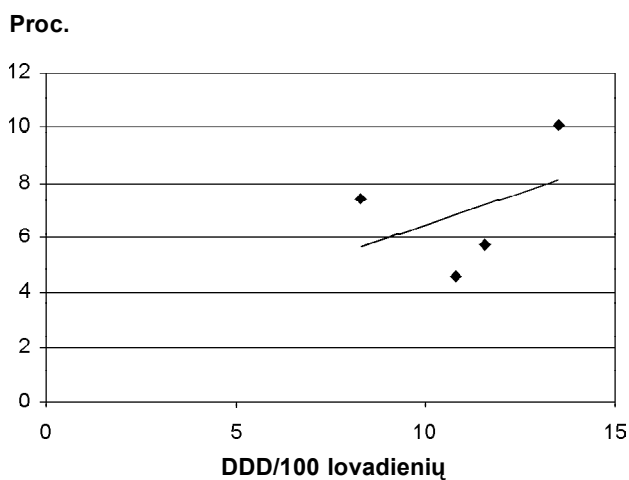
18 pav. *E. coli* atsparumo ciprofloksacinui priklausomybė nuo chinolonų suvartojimo



16 pav. *E. coli* atsparumo ampicilinui priklausomybė nuo plataus veikimo aminopenicilinų suvartojimo



19 pav. *E. coli* atsparumo gentamicinui priklausomybė nuo aminoglikozidų suvartojimo

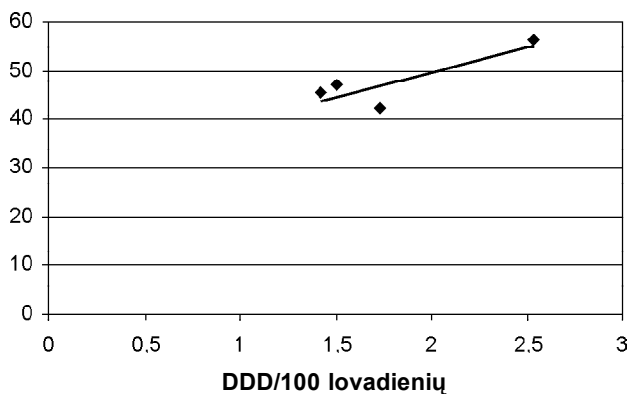


17 pav. *E. coli* atsparumo cefuroksimui priklausomybė nuo cefalosporinų suvartojimo

Stipri koreliacija nustatyta tarp *K. pneumoniae* atsparumo gentamicinui ir aminoglikozidų suvartojimo. Taip pat kaip tiriant šios grupės antibiotikų suvartojimą ir *E. coli* atsparumą gentamicinui, taip ir šiuo atveju koreliacija neigiama, taigi, priklausomybė atvirkštinė. Nuo 2004 iki 2005 m. padidėjus aminoglikozidų suvartojimui 53,69 proc., atsparumas gentamicinui sumažėjo 8,70 proc., o mažėjant suvartojimui nuo 2005 iki 2007 m. (32,81 proc.), atsparumas gentamicinui padidėjo 12,5 proc. Palyginus 2004 ir 2007 m. duomenis, nustatyta, kad aminoglikozidų suvartojimas padidėjo 3,26 proc., o *K. pneumoniae* atsparumas gentamicinui – 3,80 proc. Tačiau ši koreliacija nėra statistiškai reikšminga ($p > 0,05$).

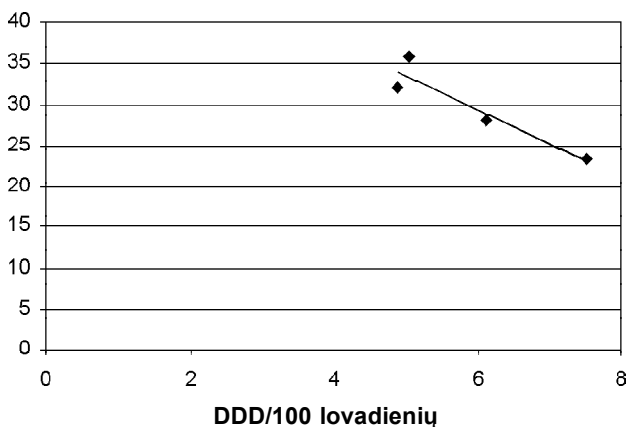
Rezultatai neparodė ir statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp *K. pneumoniae* atsparumo cefuroksi-

Proc.



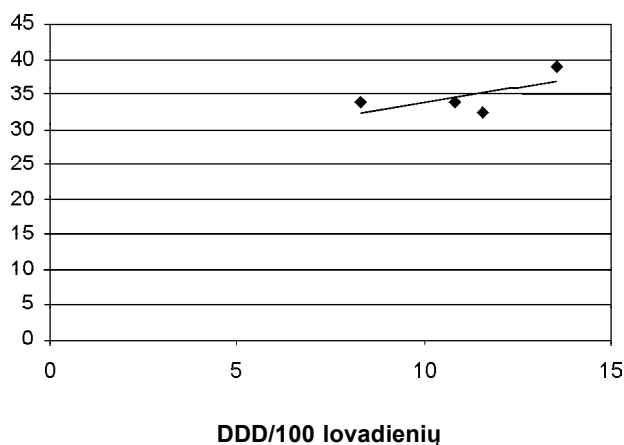
20 pav. *K. pneumoniae* atsparumo ampicilinui ir sulbaktamui priklausomybė nuo plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinių suvartojimo

Proc.



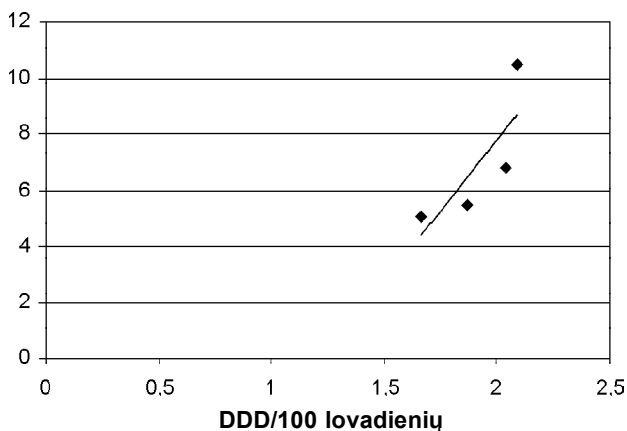
23 pav. *K. pneumoniae* atsparumo gentamicinui priklausomybė nuo aminoglikozidų suvartojimo

Proc.



21 pav. *K. pneumoniae* atsparumo cefuroksimui priklausomybė nuo cefalosporinų suvartojimo

Proc.



22 pav. *K. pneumoniae* atsparumo ciprofloksacinui priklausomybė nuo chinolonų suvartojimo

mui ir cefalosporinų suvartojimo ($r=0,2$; $p>0,05$) (*K. pneumoniae* atsparumo priklausomybė nuo antibiotikų suvartojimo grafiškai pavaizduota 20–23 pav.).

Rezultatų aptarimas

Šio tyrimo metu nustatyta, kad tretinio lygio ligo-ninėje 2004–2007 m. statistiškai reikšmingai padidėjo penkių antibiotikų suvartojimas: piperacilino ir tazobaktamo, metronidazolio, cefuroksimo, meropenemo, cefoperazono ir sulbaktamo. Keturių iš jų (piperacilino ir tazobaktamo, metronidazolio, cefuroksimo, cefoperazono ir sulbaktamo) skyrimas didėjo ir chirurginio profilio skyriuose. Statistiškai reikšmingas buvo ir ofloksacino suvartojimo sumažėjimas nuo 2006 iki 2007 m.

Šio tyrimo rezultatai (žr. 10 ir 11 pav.) rodo, kad, augant atliekamų operacijų skaičiui, didėja tirtų antibiotikų vidutinis suvartojimas, tenkantis vienam chirurgijos skyriui: amoksicilino, ypač didelis šuolis užfiksuotas tarp 2006 ir 2007 m., kai vidutinis amoksicilino suvartojimas vienam chirurgijos skyriuje padidėjo daugiau kaip du kartus, t. y. 136,00 proc., o suvartojimo padidėjimas nuo 2004 iki 2007 m. sudaro 176,27 proc.; piperacilino ir tazobaktamo nuo 2004 iki 2007 m. vidutinis suvartojimas išaugo daugiau kaip 12 kartų (1117,50 proc.); cefazolino suvartojimas nuo 2004 iki 2007 metų padidėjo beveik du kartus, t. y. 97,92 proc.; cefuroksimo suvartojimo padidėjimas nuo 2004 iki 2007 m. sudaro 30,62 proc., cefoperazono ir sulbaktamo – 196,84 proc., ceftriaksono – 292,65 proc., imipenemo ir cilostatino – 67,42 proc., metronidazolio – 135,24 proc. Nepaisant atliekamų operacijų skaičiaus augimo, kai kurių antibiotikų vidutinis suvartojimas, tenkantis vienam chirurgijos

skyriui, mažėja: didžiausias vidutinio suvartojimo sumažėjimas nuo 2004 iki 2007 m. yra doksiciklino atveju, o pokytis sudaro 73,36 proc., ampicilino ir sulbaktamo derinio suvartojimas per šį laikotarpį sumažėjo 40,31 proc., sulfametoksazolio ir trimetoprimo derinio – 31,49 proc., benzilpenicilino natrio – 13,07 proc. Vis dėlto daugumos vaistų suvartojimas didėja augant operacijų skaičiui. Atliekant daugiau operacijų, taip pat kyla ir daugiau komplikacijų, kurių gydymui reikalingi antibiotikai, taip pat daugiau antibiotikų reikia skirti chirurginių procedūrų profilaktikai. Bet antibiotikų vartojimo augimo tempai yra žymiai didesni nei atliekamų operacijų skaičiaus, todėl antibiotikų suvartojimo didėjimas negali būti paaiškinamas vien tik operacijų skaičiaus augimu. Todėl operacijų skaičiaus augimas per šį laikotarpį negali būti vienintelė padidėjusio antibiotikų vartojimo priežastis. Kokia yra neproporcingai didelė antibiotikų suvartojimo priežastis chirurginio profilio skyriuje, galėtų būti kito tyrimo priežastis.

Sugrupavus antibiotikus pagal panašų veikimą ir apžvelgus šių grupių suvartojimą bei jo kitimą, pastebėta, kad nuo 2004 iki 2007 m. padidėjo visų tirtų antibiotikų grupių suvartojimas.

Nuo 2004 iki 2007 m. tretinio lygio ligoninėje padidėjo *E. coli* atsparumai ampicilinui (nuo 49,80 proc. iki 56,60 proc.), ampicilinui ir sulbaktamui (nuo 25,50 proc. iki 39,20 proc.), cefuroksimui (nuo 7,40 proc. iki 10,10 proc.), ciprofloksacinui (nuo 4,20 proc. iki 12,50 proc.) bei gentamicinui (nuo 11,40 proc. iki 13,20 proc.).

Europoje yra didžiulis *E. coli* atsparumo visoms antimikrobinių vaistų klasėms didėjimas. Didžiausias atsparumas yra aminopenicilinams (28–88 proc.). Nepaisant jau esamo didelio atsparumo, atsparumas nuolat didėja net tose šalyse, kur jis ir taip didesnis nei 60 proc. (5). Atlikto tyrimo duomenys rodo, kad vienoje iš Lietuvos tretinio lygio ligoninių *E. coli* ampicilinui atsparių padermių kiekis didelis (2004 m. ir 2007 m. jis buvo atitinkamai 49,80 proc. ir 56,60 proc.). Europoje ypač greitai mažėja *E. coli* jautrumas fluorochinolonams: iš 28 šalių 26 nustatytas statistiškai reikšmingas atsparumo padidėjimas (5). Tyrimo metu nustatyta, kad tretinio lygio ligoninėje *E. coli* atsparumas fluorochinolonui ciprofloksacinui nuo 2004 iki 2007 m. nuolat didėjo, o šis pokytis yra 8,3 proc.

Nuo 2004 iki 2007 m. tretinio lygio ligoninėje padidėjo ir *Klebsiella pneumoniae* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui (nuo 45,40 iki 56,40 proc.), cefuroksimui (nuo 34,00 iki 39,10 proc.), ciprofloksacinui (nuo 5,50 iki 10,50 proc.) bei gentamicinui (nuo 32,00 iki 35,80 proc.).

Europoje, ypač pietinėje jos dalyje, yra didelis *Klebsiella pneumoniae* atsparumas trečios kartos cefalosporinams, fluorochinolonams, aminoglikozidams. Dažnai nustatomas atsparumas ir visoms trimis šių antibiotikų klasėms (5). Šis tyrimas parodė, kad iš tirtų antibiotikų didžiausias ir sparčiausiai augantis yra *Klebsiella pneumoniae* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui.

Vilniaus universitetinėje Antakalnio ligoninėje, Kauno klinikinėje infekcinėje ligoninėje, Kauno visuomeniniame sveikatos centre, Klaipėdos jūrininkų ligoninėje ir Klaipėdos miesto ligoninėje 1998–1999 m. buvo atlikti mikroorganizmų jautrumo sultamicilinui (Unasyn, Pfizer) tyrimai, kurie rodo, kad *E. coli* atveju nustatyta 85 proc. jautrių kultūrų, *Klebsiella spp.* – 71 proc. Šio tyrimo duomenimis, sultamicilinui jautrių *E. coli* kultūrų 2004, 2005, 2006 bei 2007 m. nustatyta mažiau, t. y. atitinkamai – 74,5 proc., 83 proc., 75,8 proc., 60,8 proc., *Klebsiella pneumoniae*: 54,6, 52,9, 58 ir 43,6 proc.

Didėjantis antimikrobinių vaistų suvartojimas yra plintančio mikroorganizmų atsparumo augimo priežastis. Tyrimo metu nustatyta statistiškai reikšminga teigiama koreliacija (tiesioginė priklausomybė) tarp chinolonų grupės antibiotikų suvartojimo ir *K. pneumoniae* atsparumo ciprofloksacinui ($r=1$) ne tik tais atvejais, kai reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$, bet kai $\alpha=0,01$. Taip pat matomos tendencijos, kad, didėjant plataus veikimo aminopenicilinų suvartojimui, didėja *E. coli* atsparumas ampicilinui ($r=0,8$; $p>0,05$), didėjant chinolonų grupės antibiotikų suvartojimui, didėja *E. coli* atsparumas ciprofloksacinui ($r=0,8$; $p>0,05$), daugiau vartojant cefalosporinų, didėja *E. coli* atsparumas cefuroksimui ($r=0,4$; $p>0,05$), augant plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinių suvartojimui, didėja *K. pneumoniae* ir *E. coli* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui ($r=0,4$; $p>0,05$).

Palyginus bendrą aminoglikozidų grupės antibiotikų suvartojimą ir *E. coli* ir *K. pneumoniae* atsparumą gentamicinui, gauti priešingi rezultatai. Nors bendras aminoglikozidų suvartojimas nuo 2005 iki 2007 m. mažėjo, tačiau tiek *E. coli*, tiek *K. pneumoniae* atsparumas gentamicinui didėjo. Nors ši koreliacija buvo pakankamai stipri, bet statistiškai nereikšminga. Žinoma, jog atsparumas aminoglikozidams vystosi lėčiau nei penicilinų ir betalaktamų grupės antibiotikams, tuo gali būti paaiškinama pastebėta tendencija. Pagal vartojimo pokyčių, kurie gali būti palankūs didėti mikroorganizmų atsparumui (monoterapija, trumpesnės nei reikia vartojimo trukmės) ir epidemiologines (sąlygos palankios hospitalinėms padermėms plisti) analizes galima būtų tiksliau nustatyti galimas sąsajas.

Mikrobai greitai prisitaiko prie naujų sąlygų, taigi, mažai tikėtina, kad jų atsparumas nedidės, tačiau be-saikis ir neracionalus antimikrobinių vaistų vartojimas šį procesą dar labiau spartina (1, 6).

Lietuvoje jau atlikta nemažai racionalaus vaistų vartojimo tyrimų. 2006 m. KMU Šeimos medicinos klinikoje atliktas retrospektyvusis apžvalginis tyrimas patvirtino, kad gydytojai antibiotikus skiria, nesilaikydami jų racionalaus vartojimo rekomendacijų: tik 9.5 proc. atvejų visiškai atitiko racionalaus antibiotikų vartojimo rekomendacijas, o atlikus jautrumo testą, antimikrobinių vaistų skirta tik dviem pacientams (1 proc.) beveik iš 3000 (7). Gentamicino vartojimo ir dozavimo tyrimas atskleidė, kad daugiau kaip pusėi gentamicinu gydytų ligonių vaisto buvo skiriama be antibiotikogramos rezultatų; prieš gydymą gentamicinu tik kas ketvirtam ligoniui buvo įvertinta inkstų funkcija, o gydymo metu pakartotinai ji buvo tirta tik trečdaliui ligonių (8).

Gydytojai dažniausiai nurodo šias neracionalaus vaistų vartojimo priežastis: informacijos trūkumas, per didelis darbo krūvis, kvalifikacijos stoka, pacientai neįstengia nusipirkti reikiamų nekompensuojamų vaistų (9).

Gydytojų nurodymų laikymasis yra viena iš sąlygų racionalizuojant gydymą, tačiau žinoma, kad šių nurodymų nesilaiko iki 60 proc. pacientų. Tyrimai rodo, kad patikusį vaistą (ar jo naują formą) pacientas vartos mieliau ir taip jis laikysis gydytojo nurodymų, glaudžiau bendradarbiaus su juo (10).

Reikėtų paminėti ir tai, kad mikroorganizmų atsparumas tiesiogiai priklauso ne tik nuo antimikrobinių vaistų vartojimo medicinos praktikoje, bet ir nuo jų vartojimo žemės ūkyje, gyvūnų gydymui, profilaktikai ir augimui skatinti. Dalis antibiotikų, vartojamų žemės ūkyje, per maisto produktus taip pat gali patekti į žmogaus organizmą (11, 12). Egzistuoja teorija, kad atsparumas perduodamas iš gyvūnų (ypač iš gyvūnų augintojų) mikroorganizmų žmonių organizme esantiems mikroorganizmams (13).

Šis tyrimas rodo antibiotikų vartojimo, mikroorganizmų atsparumo pokyčių bei sąsajų tarp antibiotikų vartojimo ir mikroorganizmų atsparumo pokyčių, tendencijas. Norint gauti patikimesnius duomenis, tikslinga būtų tirti ilgesnį laikotarpį, nagrinėti antibiotikų suvartojimo ir mikroorganizmų atsparumo pokyčius atskiruose ligoninės skyriuose. Taip pat būtų naudinga įdiegti nuolatinę stebėjimo sistemą, į kurią būtų įtraukti klinikinės farmacijos specialistai ir kuria remiantis būtų galima įtarti galimus mikroorganizmų atsparumo pokyčius pagal antibiotikų suvartojimo kitimą.

Išvados

1. Tretinio lygio ligoninėje 2004–2007 m. didėjo šių antibiotikų suvartojimas: piperacilino–tazobaktamo, metronidazolio, cefuroksimo, meropenemo, cefoperazono ir sulbaktamo, 2006–2007 sumažėjo ofloksacino vartojimas.

2. Chirurginio profilio skyriuose 2004–2007 m. didėjo piperacilino ir tazobaktamo, ceftriaksono, cefoperazono ir sulbaktamo, amoksicilino, metronidazolio, cefazolino, imipenemo ir cilastatino ir cefuroksimo suvartojimas, o mažėjo doksiciklino, ampicilino ir sulbaktamo, sulfametoksazolio ir trimetoprimo ir benzilpenicilino natrio suvartojimas. Antibiotikų suvartojimas padidėjo daugiau kaip buvo galima tikėtis pagal operacijų skaičiaus augimą.

3. Nuo 2004 iki 2007 m. tretinio lygio ligoninėje padidėjo plataus veikimo aminopenicilinų, plataus veikimo penicilino ir β -laktamazės inhibitoriaus derinių, cefalosporinų, chinolonų, aminoglikozidų grupių antibiotikų suvartojimas.

4. Nuo 2004 iki 2007 m. tretinio lygio ligoninėje padidėjo *E. coli* ir *K. pneumoniae* atsparumas ampicilinui ir sulbaktamui, cefuroksimui, ciprofloksacinui, gentamicinui bei *E. coli* atsparumas ampicilinui.

5. Nustatyta statistiškai reikšminga teigiama koreliacija (tiesioginė priklausomybė) tarp padidėjusio chinolonų grupės antibiotikų suvartojimo ir *K. pneumoniae* atsparumo ciprofloksacinui.

Analysis of antibiotic consumption and microorganism resistance changes

Daiva Galinytė¹, Romaldas Mačiulaitis^{1, 2}, Vytautas Budnikas¹, Darius Kubilius³, Birutė Varanavičienė⁴, Astra Vitkauskienė⁵, Juozas Jokimas⁶, Laimis Jodkonis⁷

¹Department of Theoretical and Clinical Pharmacology, ²Department of Nephrology,

³Department of Plastic and Reconstruction Surgery, Kaunas University of Medicine,

⁴Pharmacy of Kaunas University of Medicine Clinics, ⁵Department of Pulmonology and Immunology, Kaunas University of Medicine, ⁶Department of Noncontagious Diseases, Lithuanian Veterinary Academy,

⁷State Inspection on Veterinary Preparations, Lithuania

Key words: drug consumption; antibiotics; microorganism resistance.

Summary. Objective. The main goal of this study was to evaluate the variation of antibiotic consumption

and relation between antibiotic consumption and microorganism resistance.

Material and methods. This analysis was performed in one of Lithuanian tertiary hospitals. The defined daily dose (DDD) analysis was performed to express drug consumption per every 100 occupied bed days (OBDs) for single units in clinical departments. Average of DDD/100 OBDs was estimated for 2004–2007, and mean values were compared among all four years. The relation between the number of surgical operations and antibiotic consumption in surgery departments was analysed. *E. coli* and *K. pneumoniae* resistance for four years (2004–2007) was determined. Moreover, the relation between microorganism resistance and variation of antibiotic consumption was determined. Data were analysed by descriptive and comparative statistics (by Mann–Whitney test for nonparametric criteria and Spearman correlation).

Results. Comparing the DDD/100 OBD data during 2004–2007 revealed a statistically significant increase in piperacillin and tazobactam (877.50%), metronidazole (114.00%), cefuroxime (77.31%), meropenem (47.55%), cefoperazone and sulbactam (173.11%) consumption. The increased usage of these antibiotics was determined in surgery department too. However, the increased number of surgical operations cannot be the only reason of the growing antibiotic consumption. Results revealed a statistically significant decrease in ofloxacin use from 2006 to 2007 (93.94%). *E. coli* resistance to ampicillin (from 49.80% to 56.60%), ampicillin and sulbactam (from 25.50% to 39.20%), cefuroxime (from 7.40% to 10.10%), ciprofloxacin (from 4.20% to 12.50%), gentamicin (from 11.40% to 13.20%) and *K. pneumoniae* resistance to ampicillin and sulbactam (from 45.40% to 56.40%), cefuroxime (from 34.00% to 39.10%), ciprofloxacin (from 5.50% to 10.50%), gentamicin (from 32.00% to 35.80%) increased. A statistically significant positive correlation between quinolone consumption and *K. pneumoniae* resistance to ciprofloxacin was determined ($r=1$, $P<0.05$).

Conclusions. In 2004–2007, the usage of piperacillin and tazobactam, metronidazole, cefuroxime, meropenem, cefoperazone, and sulbactam increased. In 2006–2007, ofloxacin consumption decreased. The changes in other antibiotic usage were statistically insignificant. In 2004–2007, *E. coli* and *K. pneumoniae* resistance to ampicillin and sulbactam, cefuroxime, ciprofloxacin, gentamicin and *E. coli* resistance to ampicillin increased. A statistically significant positive correlation between quinolone consumption and *K. pneumoniae* resistance to ciprofloxacin was determined.

Correspondence to V. Budnikas, Department of Theoretical and Clinical Pharmacology, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: farma@kmu.lt

Literatūra

1. Mačiulaitis R, Miciulevičienė J, Stirbienė I. Racionalus antimikrobinų vaistų vartojimas. Metodinės rekomendacijos. (Rational usage of antimicrobial drugs. Methodical recommendations.) Vilnius: Vaistų žinios; 2004.
2. Higienos instituto informacija. Antimikrobinams preparatams atsparių mikroorganizmų plitimo prevencijos 2008–2014 metų programa. Visuomenės sveikata 2007;4(39):1392–2696.
3. Ambrozaitis A, Balčiūnienė L. Antimikrobinų vaistų skyrimo optimizavimas bendrosios praktikos gydytojo darbe. (Optimization of antimicrobial drug administration in practice of general practitioner.) Visuomenės sveikata 2003;1(20):1392–2696.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from: URL: <http://www.whocc.no/atcddd/>
5. EARSS Annual Report 2006. Available from: URL: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf
6. Gulbinovič J. Infekcijos ir antimikrobiniai vaistai. (Infections and antimicrobial drugs.) Vilnius: Vaistų žinios; 2001.
7. Mačiulaitis R, Petrikaitė V, Aukštakalnienė A. Antimikrobinų vaistų vartojimo įvertinimas ir palyginimas su jų racionalaus vartojimo rekomendacijomis. (Assessment of antibiotic use and comparison with recommendations for their rational use.) Medicina (Kaunas) 2006;42(12):999–1005.
8. Lekšienė R, Janušonis T, Mačiulaitis R, Balčiūvienė V, Petrauskaitė D, Šeputytė A. Gentamicino vartojimo ir dozavimo tyrimas (Kauno medicinos universiteto klinikų duomenys). (Administration and dosing of gentamicin (data from Kaunas University of Medicine Hospital).) Medicina (Kaunas) 2007;43(Suppl 1):1–5.
9. Mačiulaitis R, Janušonis T. Neracionalaus vaistų vartojimo problemos Šiaulių, Panevėžio bei Utenos apskrityse. (Irrational drug use in Šiauliai, Panevėžys and Utena counties of Lithuania.) Medicina (Kaunas) 2003;39(Suppl 2):9–18.
10. Danilevičiūtė V, Adomaitienė V, Sveikata A, Mačiulaitis R, Kaduševičius E, Volbekas V. Gydytojo nurodymų laikymosi problema: pacientų, sergančių depresija ir vartojančių disperguojamąją burnoje tabletę, apklausos duomenys. (Compliance in psychiatry: results of a survey of depressed patients using orally disintegrating tablet.) Medicina (Kaunas) 2006;42(12):1006–1012.
11. World Health Organization. Antimicrobial resistance. 2002, Fact sheet No 194. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
12. Tarasevičius E. Antibiotikų įvairovė: jų nauda ir žala. (Diversity of antibiotics: their benefits and harm.) Lietuvos farmacijos žinios 2007;1(196):1648–66.
13. Weese JS, Archambault M, Willey BM, Hearn P, Kreiswirth BN, Said-Salim B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000–2002. Emerg Infect Dis 2005;11:430–35.

*Straipsnis gautas 2008 06 16, priimtas 2008 10 08
Received 16 June 2008, accepted 8 October 2008*