



Mikroorganizmų atsparumas ir infekcijos. Tyla prieš audrą

Saulius Čaplinskas^{1,2}, Jaunė Andziukevičiūtė³

¹Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, ²Mykolo Romerio universitetas,

³LSMU MA Medicinos fakultetas



Antimikrobinės medžiagos – tai antibiotikai, antivirusiniai, priešgrybeliniai ir antiparazitiniai vaistai, būtini žmonių ir gyvūnų gydymui; jie taip pat gali būti vartojami kaip dezinfekantai, antiseptikai ir kiti higienos produktai infekcinių ligų grėsmei mažinti.

ANTIBIOTIKAI IR ANTIVIRUSINIAI VAISTAI

Antibiotikai – galingi vaistai, veikiantys bakterijas, bet ne virusus. Sergant virusine infekcija, antibiotikai gali padaryti daugiau žalos nei naudos. Labiausiai paplitusius peršalimo simptomus, gerklės skausmą (išskyrus streptokokinę anginą), kosulį, bronchitą ir gripą sukelia virusai. Dažniausios bakterinės infekcijos: streptokokinė angina, ausų, šlapimo takų, sinusų infekcijos. Tinkamai vartojami antibiotikai gali išgelbėti bakterinių infekcijų kamuojamų žmonių gyvybę, sunaikindami bakterijas arba neleidžiam joms daugintis. Antibiotikai virusinių infekcijų neveikia, joms gydyti skiriami antivirusiniai vaistai.

Antivirusiniai vaistai yra specifiniai, t. y. veikia tik tam tikros rūšies virusus. Priešingai nei dauguma antibiotikų antivirusiniai vaistai patogenus ne naikina, bet neleidžia jiems vystytis. Antivirusiniai vaistai sudaro vieną didelės antimikrobinų preparatų grupės dalį. Dauguma šiuo metu prieinamų antivirusinių vaistų sukurti padėti gydyti ŽIV infekciją, pūslelinę, hepatitą B ir C, galintį sukelti kepenų vėžį, gripą A ir B. Sukurti saugius ir veiksmingus antivirusinius vaistus sunku, nes virusai dauginasi šeimininko organizmo ląstelėse, todėl sunku nustatyti vaistų taikinį, kad vaistai veiktų virusus, nepažeisdami šeimininko organizmo ląstelių. Be to, daugiausia problemų kuriant skiepus ir antivirusinius vaistus sudaro virusų įvairovė. Antivirusiniai vaistai – visos prieinamos informacijos apie

organizmų genetinę struktūrą ir molekulinę veiklą, naujų vaistų paieškos metodų pažangos ir milžiniško medikams daromo spaudimo kovoti su ŽIV rezultatas.

Gydant bakterijų sukeltas infekcijas antibiotikais, dauguma bakterijų žūva, tačiau dalis jų išlieka gyvybingos ir įgyja atsparumą vartotiems vaistams. Atsparumas antibiotikams – tai bakterijų gebėjimas išlikti ir net daugintis gydant specifiniais antibiotikais. Tikras atsparumas – natūralus atsparumas tam tikriems antibiotikams, įgytas atsparumas – paprastai jautrių bakterijų prisitaikymas per genetinius pokyčius. Dauginis atsparumas – atsparumas keliems antibiotikams. Be to, kai kurios bakterijos gali būti atsparios daugeliui arba visiems tos pačios klasės, o kartais – ir daugelio klasių antibiotikams.

Atsparūs antibiotikams mikroorganizmai sukelia hospitalines, kvėpavimo takų, lytiškai plintančias infekcijas, meningitą, viduriavimo ligas [1]. Tai natūrali bakterijų prisitaikymo reakcija, leidžianti joms išgyventi. Taigi, antibiotikų veiksmingumo trukmė ribota. Daug pacientų visame pasaulyje kenčia dėl to, kad antibiotikai neveikia bakterinių infekcijų, kurios anksčiau buvo jais gydomos. Antibiotikai tampa neveiksmingi [2].

Mikroorganizmų atsparumas antibiotikams priklauso nuo daugelio su žmogumi susijusių veiksnių (antibiotikų vartojimo apimčių, trukmės, dozavimo, infekcijų kontrolės priemonių, žmonių kelionių, gyvulinės kilmės maisto produktų paplitimo rinkoje, socialinių ir ekonominių sąlygų, naujų alternatyvių antimikrobinų priemonių vartojimo galimybių) ir pačių antibiotikų atsparumo genetikos (1 pav.).

ATSPARUMO ANTIBIOTIKAMS PROBLEMOS ISTORIJA

Atradęs peniciliną, Aleksandras Flemingas pastebėjo, kad vienos bakterijos jam atsparios,

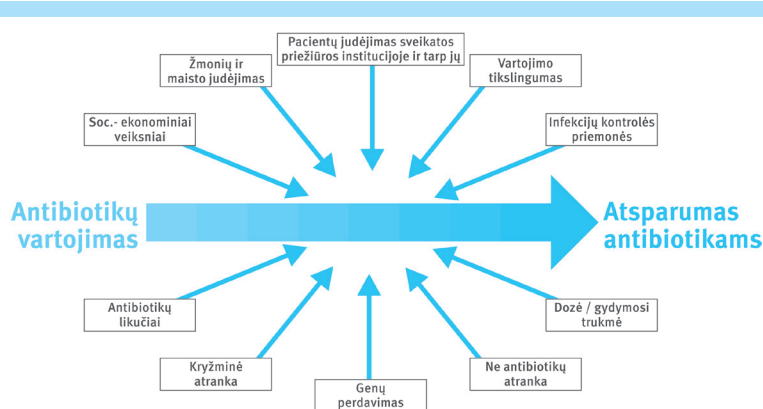
Saulius Čaplinskas – profesorius, medicinos mokslų daktaras, Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro direktorius. 72 knygų (tarp jų 38 monografijų), 1023 mokslinių ir mokslo populiarinimo straipsnių bei kitų publikacijų autorius ir bendraautorius, 63 leidinių redaktorius, 402 tarptautinių pranešimų autorius. Europos Komisijos ir Šiaurės dimensijos ŽIV/AIDS darbo grupių ekspertas, Tarptautinės AIDS draugijos narys, Europos miestai prieš narkotikus patariamosios tarybos narys.

Jaunė Andziukevičiūtė studijuoja LSMU MA Medicinos fakultete, dalyvauja LSMU SMD veikloje. Domėjimosi sritis: odos ir infekcinės ligos.

o kitos – ne [3]. 1945 m. atsiimdamas Nobelio premiją medicinos srityje, savo paskaitoje jis perspėjo apie „beatodairiško vartojimo“ padarinius. A. Flemingas pažymėjo, kad iš pradžių į antibiotikus reaguojančios bakterijos vėliau gali įgyti atsparumą, ypač vartojant vaistus mažomis dozėmis [4], tačiau mokslo bendruomenė ignoravo jo perspėjimą. Dar XX a. devintojo dešimtmečio pradžioje buvo tikima, kad žmogus jau žino viską, ką galima žinoti apie antibiotikams atsparias bakterijas, todėl buvo sumažintas finansavimas moksliniams tyrinėjimams šioje srityje. Antibiotikų vartojimo ir atsparumo bakterijoms tyrinėjimų sritis laikyta „senamadiška“ ir joje dirbančių mokslininkų skaičius žymiai sumažėjo.

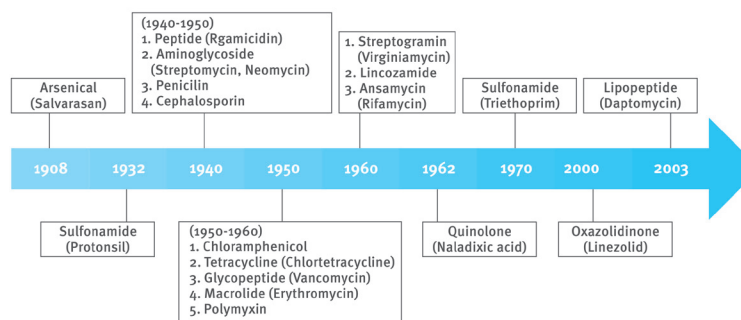
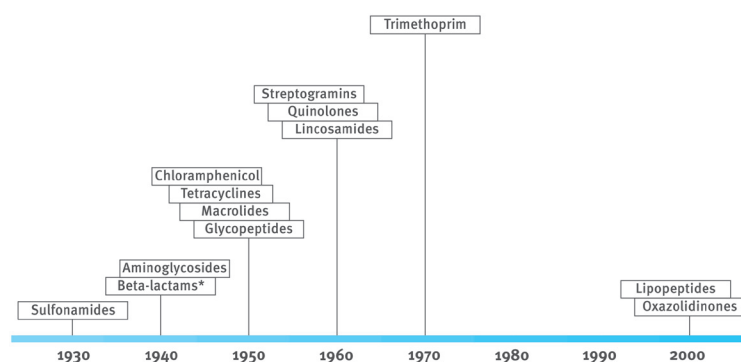
XX a. penktajame dešimtmetyje atrastas penicilinas padėjo žymiai sumažinti sergamumą užkrečiamosiomis ligomis ir mirčių nuo jų skaičių. Bet netrukus iš penicilinu gydytų pacientų organizmo pavyko išskirti šiam vaistui atsparias bakterijas. Nuo to laiko buvo sukurta daug naujų antibiotikų, kurių dauguma prarado savo veiksmingumą dėl stebėtino bakterijų gebėjimo mutuoti arba perimti kitų organizmų atsparumo genus ir ilgainiui tapti atspariomis antibiotikams. Vartojamų antibiotikų selektyvus poveikis palankiai veikia atsparių vaistams organizmų augimą, todėl atsparumo antibiotikams vystymasis daugiausia priklauso nuo jų vartojimo [5]. Ilgus metus nuolat atrandami ir pradedami vartoti naujų rūšių antibiotikai iš dalies dangstė didėjančio atsparumo antibiotikams problemą, bet šiuo metu padėtis pakito, nes naujų antibiotikų versmė beveik išdžiūvo [6] (2 pav.). Todėl privalome išsaugoti šiuo metu turimus antibiotikus ateities kartoms [7, 8].

Atsparumas antibiotikams nėra naujas reiškinys, bet dėl problemos mastų ir naujų atsparių rūšių mikroorganizmų vystymosi spartos šiuo metu tai vienas svarbiausių visuomenės sveikatos klausimų. Tad, praėjus vos 70 metų nuo antibiotikų atradimo, gresia pavojus, kad ateityje neturėsime veiksmingų antibiotikų tam tikroms infekcijoms gydyti, o chirurginės operacijos ir, pavyzdžiui, vėžio chemoterapija arba organų transplantacija bus gerokai pavojingesnės. Be to, naujų antimikrobinių medžiagų atrandama vis mažiau, todėl mažesnės ir gydymo galimybės, ypač gydant pacientus, užsikrėtusius keliams vaistams atspariais ligų sukėlėjais (dažniausiai gydymo įstaigose). Ypač trūksta naujų antibiotikų atsparių gramneigiamų bakterijų sukeltamų infekcijų gydymui. Tuo tarpu nepaliojama auga gramneigiamų bakterijų atsparumas. Kai kurios gramneigiamos bakterijos įgyja atsparumą trims ir daugiau dažniausiai vartojamų antibiotikų klasėms. Europos mikroorganizmų atsparumo stebėsenos tinkluose (EARS-Net) ir



1 pav.

Ryšys tarp antibiotikų naudojimo ir mikroorganizmų atsparumo vystymosi [18]



2 pav.

Naujų antibiotikų grupių atradimas [139]

literatūroje pateikiama informacija patvirtina, kad daugelyje šalių greitai daugėja infekcijų, kurias sukelia dauginiu atsparumu pasižyminti gramneigiamos bakterijos [9–12].

Pasaulyje kasmet užregistruojama 440 000 naujų keliams vaistams atsparios tuberkuliozės atvejų, o daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė nustatyta 58 valstybėse. Gydant maliariją vienu vaistu – artemizininu, sparčiai vystosi maliarijos sukėlėjų *Plasmodium falciparum* atsparumas, o daugėjant antiretrovirusiniais vaistais gydomų ŽIV pacientų – ŽIV virusų atsparumas, lignoninėse didėja užsikrėtimo mirtiniais meticiliniui atspariais *Staphylococcus aureus* atvejų, daugėja informacijos apie įvairiems vaistams atsparių *Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae* infekcijas, didėja go-

norėjos ir šigeliozės sukėlėjų atsparumas [13].

Per pastaruosius du dešimtmečius susidomėjimas antibiotikų vartojimo ir bakterijų atsparumo problematika atgimsta. Šį reiškinį galima pavadinti antimikrobinio atsparumo problemos suvokimo saulėtekiu, kuris ryškiausiai pastebimas ištekliais turtingose šalyse. Šią problemą, pirmiausia pripažino draudimo įmonės JAV, nes padidėjo išlaidos, susijusios su atsparių infekcijų gydymu [14]. Socialinių ir finansinių antibiotikams atsparių infekcijų gydymo išlaidų našta slegia visuomenės pečius ir ši našta sunkės daugėjant vaistams atsparių infekcijų. Antibiotikams atspariais mikroorganizmais užsikrėtę pacientai bus ilgiau gydomi ligoninėse, o jų pasveikimo galimybės mažės [15].

Mirties atvejų nuo keliems vaistams atsparių infekcijų tyrimai rodo, jog kiekvienais metais 29 Europos valstybėse nuo dauginio atsparumo bakterijų sukeltų hospitalinių kraujo, apatinių kvėpavimo takų, odos ir minkštųjų audinių, šlapimo takų infekcijų miršta 25 000 žmonių (5,1 atvejo 100 000 gyventojų), o JAV – 12 000 (4 atvejai 100 000 gyventojų). Jei šiuose tyrimuose būtų atsižvelgta į visus keliems vaistams atsparių infekcijų atvejus ir kitas problematiško atsparumo infekcijas, mirčių įverčiai būtų neginčijamai didesni.

Šiandien atsparumo antibiotikams tema aktuali, nes suprantama, kad mums trūksta elementarių žinių apie atsparumo vystymosi mechanizmus. Šioje srityje nuveikta labai daug ir darbas tebevyksta, tačiau dar yra daug neatšakytų klausimų, susijusių su horizontaliuoju aplinkos ir patogeninių bakterijų genų perdavimu [17–23]. Stinga informacijos apie sąlygas ir veiksnius, lemiančius atsparių bakterijų ir genų susitelkimą, atranką ir patekimą į gyvūnų ir žmonių populiacijas bei judėjimą jose [24]. Labai svarbu atsakyti į šiuos klausimus, nes horizontalusis genų perdavimas palaiko įgytą genofondo atsparumą bendruomenėje. Atspariosios bakterijos per maisto grandinę arba per tiesioginį sąlytį gali patekti iš galvijo į žmogaus organizmą [25].

Antimikrobiniai vaistai nuo pat jų atradimo plačiai vartojami gyvulininkystėje ir paukštininkystėje gydymui, ligų prevencijai, kontrolei ir gamybai (t. y. skatinti augimą, gerinti pašaro pasisavinimą). Kai vaistai skiriami konkrečiam pacientui, gyvūnai ir paukščiai gali būti masiškai šeriami ir lesinami pašarais arba girdomi vandeni su antibiotikų priedais. Dėl nuolatinio sąlyčio su antimikrobiniais preparatais maistui vartojamų naminių gyvulių ir paukščių fekalijų floroje aptinkamos bakterijos gali būti itin atsparios. Šių atsparių bakterijų įtakos žmonių infekcijų kontrolei nustatymas – nuolatinis iššūkis, nes daugelio rūšių antimikrobiniai preparatai, vartojami maistui auginamų gyvulių ir paukščių pramonėje, analogiški žmonių

vaistams, todėl šios bakterijos gali sudaryti panašius atsparius fenotipus. Be to, daugelis šių antimikrobinų vaistų vartojami ir naminių gyvūnų gydymui, ir žuvininkystėje.

Vien tik naujų veiksmingų vaistų paieškos nepadės išspręsti didėjančios bakterijų atsparumo problemos. Mikrobai nuolat ras būdą išvengti žalingo naujų vaistų poveikio, todėl būtina išlaikyti turimų vaistų veiksmingumą. Labai svarbu skatinti tinkamai vartoti antimikrobinus vaistus, kad gydomas poveikis būtų didžiausias, o atsparumas antibiotikams vystytųsi kiek įmanoma lėčiau. Šiuo metu veiksmingiausia užkrečiamųjų ligų ir atsparumo antimikrobiniais preparatais vystymosi kontrolės priemonė – skiepai. Nuo itin pavojingo atsparumo bakterijų (pvz., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*) apsaugantys nauji skiepai galėtų padėti stabdyti šių patogenų atsparumo vystymąsi ir neleisti jiems plisti. Kitas būdas selektyviam antibiotikų poveikiui virškinamajame trakte ir aplinkoje esamas bakterijas riboti – vartoti siauro poveikio vaistus. Toks tikslinis gydymas galės būti plačiai taikomas, tik sukūrus ir įdiegus naujus greitos invazinių bakterinių infekcijų diagnozės tyrimus.

Vos kelios šalys gali pasigirti budrumu ir veiksmais, kurių ėmėsi prevencinėms programoms įgyvendinti ir politikai vykdyti. Tikslas – sumažinti netinkamą antibiotikų vartojimą ir pagerinti higieną [26]. Netgi į tas šalis, kurios vykdo prevencines programas ir šią politiką, antibiotikams atsparios bakterijos gali būti įvežtos ir išlikti aplinkoje, ypač ūkiuose auginamų galvijų organizme [27, 28]. Atsparumas antibiotikams – pirmaeilės svarbos visuotinė visuomenės sveikatos problema [29–32]. Atsparumo antibiotikams raida kelia grėsmę sėkmingam medicininių intervencijų įgyvendinimui visose sveikatos priežiūros grandyse ir viso pasaulio šalyse nepriklausomai nuo jų ekonominio lygio [33–37]. Tai problema, kuri brendo išstisus dešimtmečius, taigi, šiandien įprastas, anksčiau lengvai įveikiamas infekcijas išgydyti sunku [38].

ATSPARUMO ANTIBIOTIKAMS PADARINIAI

Europos įverčiai rodo, kad mirčių dėl nuo atsparių bakterinių infekcijų ligoninėse skaičius gali siekti 25 tūkst. per metus. Apytikriais skaičiavimais, ligoninėje pacientai papildomai praleido 2,5 mln. dienų. Išlaidos, susijusios su šiomis infekcijomis, t. y. papildomos medicininės išlaidos ir gamybos nuostoliai kasmet viršija 1,5 mlrd. eurų [39]. Tiesa, neturima panašių įverčių iš mažas ir vidutines pajamas gaunančių šalių, pirmiausia dėl to, kad nėra stebėsenos sistemų, galinčių kaupti šią informaciją.

Pastaraisiais dešimtmečiais su sveikatos

priežiūra susijusių infekcijų našta pasunkėjo dėl didėjančio vyresnio amžiaus ir pažeistos imuninės sistemos pacientų skaičiaus, dažno invazinių, ilgai paciento organizme paliekamų instrumentų, pvz., kateterių naudojimo, sudėtingesnės ligoninių aplinkos ir nepakankamos infekcijų kontrolės. Beveik visi su sveikatos priežiūra susiję patogenai daugiau ar mažiau atsparūs antibiotikams ir dauguma atsparumo veiksnių pirmiausia formuojasi sveikatos priežiūros įstaigose. Be to, atsparios bakterijos vis dažniau sukelia infekcijas visuomenėje.

Daugelyje sveikatos priežiūros įstaigų, kurios finansuojamos mažai ir vidutiškai, antibiotikų skiriama empiriškai. **Empirinis gydymas** – tai metodas, kai gydymas pradamas prieš patvirtinant diagnozę. 2011 m. 76 Lietuvos ligoninėse užregistruoti 604 hospitalinės infekcijos atvejai, mikrobiologiniai tyrimai atlikti 324 atvejais (53,6 proc.), sukėlėjai nustatyti 218 (36,1 proc.) atvejų [140]. Todėl gali pasitaikyti atvejų, kai gydymas bus nesėkmingas dėl bakterijų atsparumo vartojamiems antibiotikams. Nesėkmingas pradinis gydymas verčia gydytoją skirti alternatyvius preparatus, vadinamuosius antrojo arba trečiojo pasirinkimo antibiotikus. Įvairiose ligoninėse pasirenkami skirtingi antibiotikai. Po nesėkmingo pradinio gydymo paprastai skiriami jau brangesni ir daug kartų toksiškesni antibiotikai [40]. Stacionaruose gydomiems ligoniams atsparumas antibiotikams atsiranda dėl ilgalaikio gydymo ligoninėje ir susijęs su padidėjusiu mirtingumo bei sergamumo pavojumi [41]. Sepsio atveju mirtingumas paprastai didėja ne dėl didesnio atsparių bakterijų virulentiškumo, bet dėl netinkamai pradiniam klinikinio sepsio gydymui parinktų antibiotikų. Netinkamai parinkus vaistus, pacientas tam tikrą laiką, kuris itin svarbus išgyvenimui, lieka neapsaugotas [42, 43].

Ligoninėje įgytas atsparumas antibiotikams didina atsparių su sveikatos priežiūra susijusių kryžminių infekcijų (hospitalinių infekcijų, HI) pavojų. Didelis sergamumas HI blogina gydymo įstaigos reputaciją [44]. Pasauliniame tyrime, kurio rezultatai paskelbti žurnale *Journal of the American Medical Association*, buvo vertinama daugiau kaip 13 000 pacientų, gydomų 1 200 intensyviosios priežiūros skyrių 75 valstybėse, sveikatos būklė [45, 46]. Tyrimas parodė, kad daugiau nei pusė visų pacientų (51 proc.) buvo infekuoti ir infekuotų pacientų mirties tikimybė buvo daugiau nei du kartus didesnė nei neužsikrėtusiųjų. Nustatyta, kad intensyviosios priežiūros skyriuose ne tik mirtingumas didesnis, bet ir užsikrėtimo rizika didėja priklausomai nuo gydymo trukmės. Tik 32 proc. parą arba trumpiau intensyviosios priežiūros skyriuje gydytų ligonių buvo infekuoti, tuo tarpu daugiau nei savaitę intensyviosios priežiūros skyriuose gydytų pacientų

užsikrėtusiųjų buvo 70 proc.

80 proc. užkrečiamųjų ligų plinta per sąlytį su ranka [47, 48]. Nors medicinos darbuotojai privalo laikytis griežtų infekcijų kontrolės priemonių – plauti rankas ir dažnai dezinfekuoti visus paviršius, šių priemonių akivaizdžiai nepakanka, nes užsikrėtimų skaičius ligoninėse kasmet auga [49]. Dažnai liečiami paviršiai intensyviosios priežiūros skyriuose visur labai užkrėsti nuo kelių šimtų iki daugiau nei 10 000 infekcinių bakterijų kolonijų [50, 51]. Šiuos paviršius liečia pacientai, šeimų nariai, gydytojai, slaugytojos ir valytojos, todėl būtent čia galima taikyti papildomas apsaugos priemones [52].

Didesnė reali arba sveikatos priežiūros įstaigose dirbančių gydytojų suvokta HI rizika lemia gydymo praktikos kaitą ir platesnę empirinio gydymo taikymą, o tai savo ruožtu įsuka vadinamąją empirinę spiralę [53], kitaip sakant – suvokiamą poreikį skirti platesnio veikimo antibiotikus dėl nerimo, susijusio su vis didesniu atsparių bakterijų plitimu. Todėl didėja visuomenės sveikatos priežiūros našta ir fiziniai bei psichologiniai išgyvenimai dėl nedarbingumo [54, 55]. Taigi, atsparumo antibiotikams pasekmė – didesnė sveikatos priežiūros kaina asmeniui, ligoninei ir visai visuomenei [56, 57].

NAUJAUSIOS SU ATSPARUMU ANTIBIOTIKAMS SUSIJUSIOS PROBLEMAS VISAME PASAULYJE

Dar viena neseniai atsiradusi problema – akivaizdus atsparumo antibiotikams vystymosi poslinkis nuo gramteigiamų prie gramneigiamų patogenų. Šis pokytis kelia susirūpinimą, nes naujų ir veiksmingų vaistų, skirtų gydyti naujai atsirandančioms gramneigiamų sukėlėjų infekcijoms, dar nėra [58, 59]. Naujausias atvejis, kai ėmė plisti atsparios karbapenemų klasės antibiotikams enterobakterijos (*Enterobacteriaceae*), susilaukė plataus atgarsio žiniasklaidoje dėl dviejų priešasčių: bakterijos, turinčios *bla* (NDM-1) geną, lemiantį neutralizuojančios karbapenemų poveikį, vadinamosios Naujojo Delio metalo- β -laktamazės gamybą, atsparios visiems antibiotikams, išskyrus tigecikliną bei colistiną, ir jos sparčiai keliauja per valstybių sienas [60]. (Plačiau skaitykite: *Dauginio atsparumo antibiotikams karbapenemazes gaminančių enterobakterijų tarptautinis paplitimas: Europoje aptiktas naujas tipas, vadinamas NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase) / Saulius Čaplinskas. – Bibliogr.: 14 pavad. // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2010, t. 14, Nr. 8, p. 614-615).*

Atsparių genų arba bakterijų patekimas iš aplinkos arba maisto į žmogaus organizmą taip pat kelia didelį susirūpinimą [61]. Gyvulininkystėje suvartojama iki 50 proc. visų pasaulyje pagaminamų antibiotikų [62]. Antibiotikai gyvulininkystėje gali būti vartojami įvairiais

nemedicininiais tikslais, įskaitant ir augimo skatinimą [63]. Nustatyta, kad galvijų, kuriems duoda antibiotikų, žarnyne gyvenančios bakterijos atsparios antibiotikams. Atsparios antibiotikams pasirodė ir bakterijos maisto produktuose, pagamintuose iš antibiotikų gavusių galvijų mėsos. Atsparumas antibiotikams gali būti perduodamas kitiems gyvūnams ir žmonėms per tiesioginį sąlytį, tačiau jis gali plisti ir netiesiogiai – per maisto grandinę, vandenį, orą, mėšlus arba dumblių tręšiamą dirvožemį [64].

Antibiotikai ir antibiotikams atsparios bakterijos ligoninių nuotekose taip pat kelia didžiulį susirūpinimą dėl bakterijų paplitimo aplinkoje pavojaus [65, 66]. Didelė suvartotų antibiotikų dalis patenka į nuotekų vandenį, kur selektyvus antibiotikų spūdis gali paspartinti mikroorganizmų atsparumo vystymąsi [67]. Nuotekose plačiai aptinkama atsparių antibiotikams bakterijų ir atsparumą antibiotikams koduojančių genų, dažnai jų koncentracija gerokai didesnė nei paviršiniuose vandens telkiniuose. Nuotekų vandenyje sąlygos įvairių bakterijų bendrijų augimui itin palankios; šios bendrijos kaip tik ir sudaro pagrindą bakterijų atrankai ir atsparumui antibiotikams formuotis. Todėl manoma, kad nuotekų valomieji įrenginiai yra viena iš antibiotikams atsparių bakterijų vystymosi ir plitimo ekosistemų [68]. Meticilinui atsparios *Staphylococcus aureus* bakterijos – tai visame pasaulyje paplitę hospitalines infekcijas sukiantys patogenai, bet trūksta žinių apie jų atsiradimą neklinikinėje aplinkoje, pavyzdžiui, nuotekų vandenyje, arba apie tai, kokios įtakos šiems patogenams vystytis ir plisti turi nuotekų vanduo.

ANTIBIOTIKŲ VARTOJIMO IR ATSPARUMO ANTIBIOTIKAMS MATAVIMAI

Duomenys apie antibiotikų vartojimą gali būti renkami įvairiuose sveikatos priežiūros lygmenyse arba bendruomenėje naudojant skirtingus šaltinius ir metodus [69]. Sveikatos priežiūros sistemoje duomenys gali būti renkami pirminės sveikatos priežiūros įstaigose arba ligoninėse, o rezultatai pateikiami bendroje antibiotikų suvartojimo ligoninėje grafoje, remiantis duomenimis apie išgytų skirtus arba paciento suvartotus antibiotikus. Duomenys apie antibiotikų vartojimą taip pat gali būti renkami pagal palatas arba poliklinikas ir į ligoninę paguldytus pacientus. Specialiuose įrašuose apie ligą arba simptomus galėtų būti išsamiau aprašyta, kodėl skiriami antibiotikai, kaip laikomasi standartinių gydymo rekomendacijų ir režimo. Tai būtų informatyvu ir padėtų vertinti intervencines priemones, skirtas atsparumui antibiotikams įveikti. Europos antibiotikų vartojimo stebė-

senos sistemos aprašytą susirgimų dažnio tam tikru laikotarpiu (angl. *point prevalence survey*) registravimo metodą gali taikyti įvairios sveikatos priežiūros įstaigos [70].

Antibiotikų vartojimo stebėsenai gali būti naudojami ir šie metodai: receptų peržiūra, vaistinių pardavimų arba išduotų vaistų, vaistų pirkimo arba išsigijimo duomenų peržiūra. Ten, kur nėra priežiūros sistemos, PSO rekomenduoja matuoti šiuos parametrus: pacientų, vartojančių antibiotikus, procentą; plaučių uždegimu sergančių pacientų, gydomų rekomenduojamais antibiotikais, skaičių; antibiotikais gydomų viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis sergančių pacientų procentą ir antibiotikais be recepto gydomų pacientų skaičių [71]. Norint pateikti duomenis apie antibiotikų vartojimą standartizuotais matavimo vienetais, galima remtis PSO Vaistų suvartojimo statistinės metodologijos sklaidos centro informacija, anatomine gydymui skirtų cheminių medžiagų klasifikacija su vidutine paros doze (DDD) (Vidutinė dienos (paros) dozė (DDD) – tai apskaičiuota vidutinė vaisto dozė suaugusiam žmogui per parą, suvartojama ligai, kuriai jis yra skirtas, gydyti) [72]. Antibiotikų vartojimo dydžiui išreikšti naudojamas DDD rodiklį, pvz., DDD 1000 / pacientų per dieną, mokslininkas gali palyginti antibiotikų suvartojimą tam tikroje ligoninėje su jų suvartojimu kitose ligoninėse, nepaisant antibiotikų sudėties ir poveikio stiprumo skirtumų. Pagrindinis DDD metodikos privalumas – galimybė mokslininkui įvertinti vaistų vartojimo tendencijas ir palyginti atskiras gyventojų grupes [73].

ANTIBIOTIKŲ VARTOJIMAS IR TENDENCIJOS VISOJE EUROPOJE IR LIETUVOJE

Deja, antibiotikai plačiai ir netinkamai vartojami nuo pat jų atradimo dienos. Antibiotikai – svarbiausias, bet ne vienintelis atsparių bakterijų atrankos veiksnys [74]. Įgijusios savybę atsispirti antibiotikams bakterijos jau gali dalytis šiais naujais atsparumo gebėjimais su kitais tam tikros klasės arba kitų klasių atstovais [75]. Todėl kovoti su atsparumu labai sunku [76]. Tai geriausiai įrodo faktas, kad, praėjus 12 metų po draudimo vartoti augimo skatinimo preparatą avoparciną, Norvegijos ir Danijos paukštynuose glikopeptidui atsparūs enterokokai tebėra aktyvūs [77]. Taigi, būtina pakartotinai pabrėžti poreikį vykdyti antibiotikų skyrimo priežiūrą siekiant stebėti ir nustatyti tobulintinas sritis.

Tyrimai rodo, kad apie 50 proc. atvejų antimikrobiniai preparatai ligoninėse skiriami be reikalo arba netinkamai [78]. Nekyla abejonių, kad dauguma ligoninių patiria problemų dėl *C. difficile* ir kitų antibiotikams atsparių bakte-

rijų infekcijų būtent dėl per dažno antibiotikų vartojimo. Tyrimai rodė, kad, tinkamai skiriant antibiotikus ligoninėse, ne tik sumažėtų hospitalinių infekcijų atvejų skaičius, bet pagerėtų pacientų gydymo rezultatai ir sumažėtų sveikatos priežiūros išlaidos [79]. Remiantis neseniai atliktų tyrimų duomenimis, galima daryti išvadą, kad ambulatorinės priežiūros įstaigose gydytojai toliau išrašinėja antibakterinius vaistus nuo ūminių kvėpavimo takų infekcijų, kurias paprastai sukelia virusai. 2009 m. Europos Sąjungoje atlikti tyrimai parodė, kad 53 proc. europiečių mano, kad antibiotikai naikina virusus, 47 proc. – kad jie padeda peršalus ir sergant gripu [80]. Todėl ši pacientų nuomonė gali būti viena iš veiksnių, kodėl ambulatorinės priežiūros įstaigose antibiotikai išrašomi per dažnai. Be to, neseniai atlikti tyrimai rodo, kad plataus veikimo antimikrobiniai vaistai vis dažniau vartojami tada, kai rekomenduojama skirti siauro veikimo spektro medikamentus [81].

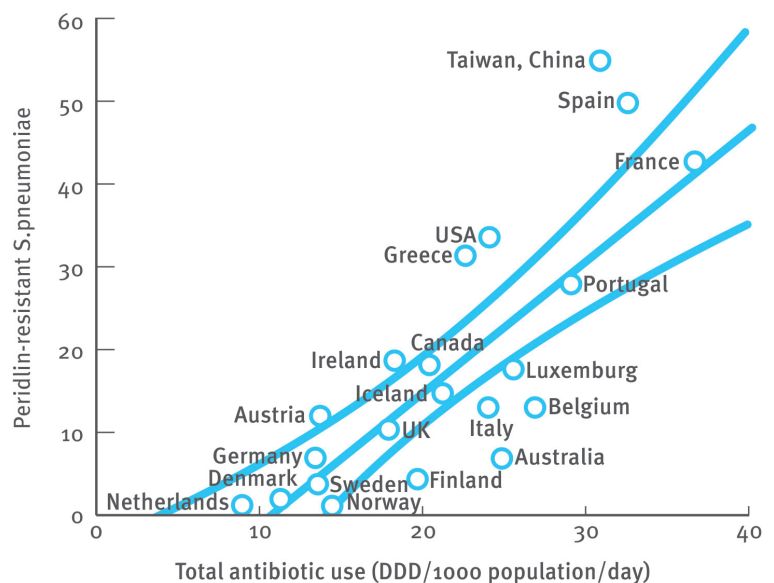
2011 m. spalį „Baltijos tyrimų“ Lietuvoje atliktos visuomenės nuomonės apklausa rodo, kad vis daugiau žmonių vartoja antibiotikus: 40 proc. apklaustų suaugusiųjų atsakė vartoję šiuos vaistus per pastaruosius 12 mėn., o 2009 m. „Eurobarometro“ atliktoje apklausoje antibiotikus per pastaruosius 12 mėn. teigė vartoję 37 proc. apklaustųjų. Dažniau antibiotikus vartoja moterys, vidutinio ir vyresnio amžiaus Lietuvos piliečiai. 67 proc. teigė pirkę tik gydytojo išrašytus antibiotikus, 11 proc. gavo jų ligoninėse (2009 m. – iš viso 86 proc.). Daugiau kaip 10 proc. apklaustųjų prisipažino vartoję namuose turėtus antibiotikus, kurių buvo įsigiję anksčiau (2009 m. – 5 proc.), 5 proc. (2009 m. – 8 proc.) nusipirko jų be recepto. 77 proc. lietuvių paprastai vartoja tik gydytojo išrašytus antibiotikus, 6 proc. patys nusprendžia juos vartoti, 4 proc. klauso giminaičių, draugų ir kitų patarimų. Nerimą kelia šis skaičius: vos 37 proc. visų suaugusiųjų atsakė, kad nevarotų antibiotikų nepasitarę su gydytoju – tai dažniausiai jaunesni nei 30 m. vyrai, didesnes pajamas gaunantys asmenys ir didesnių miestų gyventojai. Lietuviai, dažniausiai nepasitarę su gydytoju vartoja antibiotikus susirgę bronchitu, gripu, šlapimo takų infekcijomis, otitu, sinusitu, rinitu, karščiudami, kai skauda gerklę arba vargina kosulys. Apibendrinus galime išskirti net tris geras sąlygas mikroorganizmų atsparumui Lietuvoje vystyti sudarančius veiksniai: antibiotikų pardavimas be recepto; nepakankamas gyventojų informuotumas apie antibiotikus, jų vartojimo taisykles; mikroorganizmų jautrumo mažėjimą ir su tuo susijusią savignyda.

Antibiotikų valdymas ES privalomas [82]. Priežiūra apima sistemingą su sveikata susijusių duomenų rinkimą ir analizavimą, siekiant

informuoti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjus, atsakingas institucijas ir politikos formuotojus. Veiksminga antibiotikų vartojimo priežiūros sistema turėtų nustatyti antibiotikų skyrimo tendencijas ir tai, kaip su jais elgiasi pacientai bei vaistus skiriantys gydytojai. Antibiotikų vartojimo priežiūros tikslas – teikti informaciją, pastabas ir rekomenduoti priemones, reikalingas formuoti reikiamą politiką vietos, nacionaliniame ir pasauliniame lygmenyje [83].

Europos antimikrobinų medžiagų vartojimo stebėsenos (angl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption, ESAC*), o nuo 2011 m. – Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro (angl. *European Centre for Diseases Prevention and Control, ECDC*) koordinuojamos Europos antimikrobinų medžiagų vartojimo stebėsenos tinklo (angl. *European Surveillance of Antimicrobial Use Network, ESAC-Net*) renkami ir analizuojami Europos Sąjungos ir kai kurių EEE ir EFTA šalių antibiotikų vartojimo duomenys visuomenėje (pirminėje sveikatos priežiūroje) ir ligoninėse rodo antibiotikų vartojimo, jų skyrimo gydymui ir pardavimo skirtumus tarp šalių ir pačiose šalyse ir patvirtina, kad antibiotikai vartojami neracionaliai. Kuo daugiau vartojama antibiotikų, tuo labiau didėja mikroorganizmų atsparumas. Austrijoje padidėjus fluorochinolonų vartojimui ambulatoriniam gydymui, stiprėja mikroorganizmų atsparumas šios grupės antibiotikams, pvz., invazinių *E. coli* atsparumas fluorochinolonomams išaugo nuo 7 proc. (2001) iki 25,5 proc. (2007) [84].

Tiesioginis mikroorganizmų atsparumo ryšys su antibiotikų vartojimo dažniu sveikatos priežiūros sistemoje akivaizdus, bet atskirų



3 pav.

Pneumokoko atsparumo penicilinui ryšys su antibiotikų vartojimu ambulatoriniam gydymui [141]

patogenų atsparumo įvairiems antibiotikams vystymosi tempai skiriasi. 3 paveiksle pateikti duomenys, kurie rodo pneumokokų atsparumo penicilinui ryšį su antibiotikų vartojimu ambulatoriniam gydymui įvairiose šalyse.

Vis dėlto daugiausia antibiotikų suvartojama ne ligoninėse, bet visuomenėje. Skirtingose Europos šalyse antibiotikų suvartojama nevienodai. Pietų ir Rytų Europos šalyse antibiotikų vartojama daugiausia, o Šiaurės Europos šalyse – mažiausia. Išsami 1997–2007 m. Europos šalių antibiotikų vartojimo (pagal DDD 1000 gyventojų per dieną) tendencijų analizė rodo, kad visose Europos šalyse antibiotikų vartojama vis daugiau [85]. 2009 m., lyginant su 2007 m., bendras visuomenės antibiotikų vartojimas padidėjo Airijoje, Estijoje, Slovėnijoje, Ispanijoje, Švedijoje. 2008 m., lyginant su 2009 m., 5 proc. išaugo bendras visuomenės antibiotikų vartojimas Bulgarijoje, Estijoje, Graikijoje, Airijoje, Islandijoje ir Lietuvoje, o daugiau kaip 5 proc. – Austrijoje, Kipre, Prancūzijoje, Vengrijoje, Lenkijoje. Plačiausiai visose šalyse vartojami penicilinai.

2009 m. Europos šalyse antibiotikų vartojimas ambulatoriniam gydymui siekė nuo 10,2 proc. (Rumunijoje) iki 38,6 proc. (Graikijoje). 2009 m. ligoninėse sisteminių antimikrobinių vaistų (J01 grupės) vartojimas siekė nuo 1,26 proc. (Vengrijoje) iki 3,33 proc. (Graikijoje). Penicilinų vartojimas siekė nuo 19,7 proc. (Rusijoje) iki 55,7 proc. (Prancūzijoje). Daugumoje šalių penicilinai sudarė vieną trečiąją visų vartotų antibiotikų. Cefalosporinai dažniausiai vartojami Bulgarijoje (44,5 proc.), rečiausiai – Airijoje.

Antimikrobinių medžiagų skyrimas maistui auginamiems gyvūnams svarbus atsparumo vystymosi ir plitimo veiksnys maisto grandinėje. Veterinarinių antimikrobinių medžiagų vartojimas įvairiose šalyse labai skiriasi: priklausomai nuo veterinarinių antimikrobinių medžiagų rinkos galimybių, kainų, rinkos kontrolės, skiriančių antimikrobines medžiagas asmenų kompetencijos, gyvūninės kilmės produktų gamybos sistemos, dėmesio infekcinėms ligoms [86]. Įvairiose šalyse iš esmės skiriasi ir veterinarinių antimikrobinių medžiagų pardavimo apimtys priklausomai nuo gyvūnų populiacijos, priemonių parinkimo, dozavimo [87].

2005–2009 m. veterinarinių antimikrobinių medžiagų pardavimas Europos šalyse sumažėjo, nes mažiau parduodama tetraciklinų ir sulfonamidų. Didelį susirūpinimą kelia didėjantis parduodamų 3 ir 4 kartos cefalosporinų, fluorochinolonų kiekis ir vartojimas veterinarijoje. Pasaulinė sveikatos organizacija 3-ios ir 4-os kartos cefalosporinus ir fluorochinolonus priskiria prie ypač svarbių antibiotikų, būtinų žmonių sveikatos priežiūrai.

VAISTAMS ATSPARIŲ INFEKCIJŲ PREVENCIJA

Vaistams atsparių infekcijų prevencija reiškia, kad būtina nutraukti vaistams atsparių bakterijų plitimą tarp atskirų žmonių ir grupių. Svarbi prevencijos priemonė – mikroorganizmų atsparumo ir antibiotikų vartojimo stebėseną, padedanti nustatyti grupes, kur kaupiasi vaistams atsparūs mikroorganizmai bei infekcijos, ir įvertinti infekcijų kontrolės priemonių veiksmingumą. Dažniausiai visi žino, kokios infekcijų kontrolės priemonės efektyvios, bet joms įgyvendinti reikia kvalifikuoto medicinos personalo, stinga medikų ir visuomenės švietimo kampanijų. Tam tikrais atvejais efektyvioms infekcijų kontrolės priemonėms nustatyti reikia papildomų mokslinių tyrinėjimų.

Atsparumo antibiotikams stebėseną – viena svarbiausių antibiotikų valdymo programos sudėtinųjų dalių. Antibiotikų vartojimo stebėsenos programa – tai programa, kurioje rekomenduojama, kaip parinkti antibiotikus, kokias dozes skirti ir koku būdu juos vartoti, kokia turėtų būti gydymo antibiotikais trukmė; joje dalyvauja farmacininkai, gydytojai ir kiti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai.

Europoje atsparumo mikrobams stebėseną rūpinosi Europos mikroorganizmų atsparumo stebėsenos sistema (EARSS), o šiuo metu – Europos mikroorganizmų atsparumo stebėsenos tinklas (EARS). Tinklas suvaidino svarbų vaidmenį, teikdamas kokybiškus duomenis. EARS-Net duomenų sklaida padidino atsparumo mikrobams problemos suvokimą ne tik mokslininkų bendruomenėje, bet ir visuomenėje, ir tarp politikų [88].

Atsparumo antibiotikams stebėseną PSO laiko „fundamentaliu prioritetu“ kuriant atsparumo antibiotikams suvaldymo strategijas ir vertinant medicininių intervencijų poveikį, pirmiausia mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse [89]. Gilėjančios atsparumo antibiotikams krizės akivaizdoje, deja, tik turtingos išteklių šalys gali imtis atitinkamų priemonių [90]. Tačiau formali bendradarbiavimo struktūra tarp pasaulio veikiančių stebėsenos programų iki šiol nesukurta. Bendros pasaulinio atsparumo antibiotikams stebėsenos trūkumas trukdo racionaliai diskutuoti apie atsparumo antibiotikams tendencijas ir riboja įvairių intervencijų programų sistemingo lyginimo ir įvertinimo galimybes [91]. Tad dabartinei padėčiai trumpai apibūdinti labai tiktų indų mokslininkės Ashish Pathak daktarinės disertacijos antibiotikų skyrimo ir mikroorganizmų atsparumo vaistams stebėsenos Udžeine, Indijoje, tema pavadinimas: „Tyla prieš audrą“.

ATSPARIŲ MIKROORGANIZMŲ PAPLITIMAS EUROPOJE

Nuo 2001 m. žmonių sveikatai svarbių patogeninių mikroorganizmų (*Staphylococcus au-*

reus, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) atsparumo duomenys Europoje kasmet registruojami ir analizuojami mikroorganizmų atsparumo sistemoje. Atsparumo vystymosi stebėsenos sistemas turi visos Europos šalys, *C. difficile* stebėsenos sistema – 12 šalių. Dar 15 šalių stebi ir kitus mikroorganizmus (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ir per maistą plintančių ligų sukėlėjus). 2010 m. šiuos duomenis teikė 28 Europos šalys, 900 laboratorijų ir daugiau kaip 1400 ligoninių.

Atsparumo antimikrobiniais vaistams padėtis Europoje itin skiriasi priklausomai nuo patogenų rūšies, antimikrobinų medžiagų ir geografinės padėties. Nors yra patogenų, kurių atsparumo vystymasis kai kuriose šalyse lėtėja, pvz., metilicilinui atsparių stafilokokų, o nesustabdomai didėja kitų plačiai paplitusių patogenų (pvz., *E. coli*) atsparumas antimikrobiniais vaistams. Bet didžiausią pavojų kelia karbapenemams atsparių *K. pneumoniae* plitimas, labai ribojantis antimikrobinio gydymo galimybes [92].

Staphylococcus aureus, gramteigiamos bakterijos, kurių randama ant 30 proc. sveikų žmonių odos, gali sukelti pavojingas infekcijas. Metilicilinui atsparūs *Staphylococcus aureus* (MASA) yra dažniausi hospitalinių infekcijų sukėlėjai sveikatos priežiūros įstaigose. Kai kurioms šalims (Austrijai, Kipriui, Latvijai, Estijai, Prancūzijai, Airijai, Didžiąjai Britanijai) pavyko sumažinti ir stabilizuoti atsparių metilicilinui *Staphylococcus aureus* infekcijų skaičių. Nors šie duomenys teikia vilčių, metilicilinui atsparių stafilokokų atsparumo stabdymas tebėra visuomenės sveikatos prioritetas, nes 8 iš 28 Europos valstybių (daugiausia Rytų ir Pietų Europoje) 25 proc. *Staphylococcus aureus* atsparūs metilicilinui [93]. Moksliniuose pranešimuose teigiama, kad platus antimikrobinų priemonių vartojimas infekcijų prevencijai gyvulininkystėje yra pagrindinis MASA plitimo veiksnys. MASA paplitę tarp gyvūnų, jų randama ir gyvūninės kilmės maiste. Tyrimų duomenimis, naujų MASA tipų šaltinis gali būti kiaulės, paukščiai, galvijai, šunys, arkliai [94]. *S. aureus* pakankamai jautrus rimfamycinui, kuris kartu su kitais antibiotikais rekomenduojamas įvairių stafilokokinių infekcijų gydymui.

Streptococcus pneumoniae nejautrus penicilinui visoje Europoje, bet penkiose šalyse mažėja nejautrumas makrolidams, vienoje Europos valstybėje didėja.

Enterokokai – normalios žmonių, kitų žinduolių, paukščių ir roplių virškinamojo trakto bakterijų floros dalis. Manoma, kad tai nepavojingi simbiotai ir netgi teigiamai veikia daugelį virškinamojo trakto ir sisteminių funkcijų. Bet, sutrikus simbiozės ryšiams su

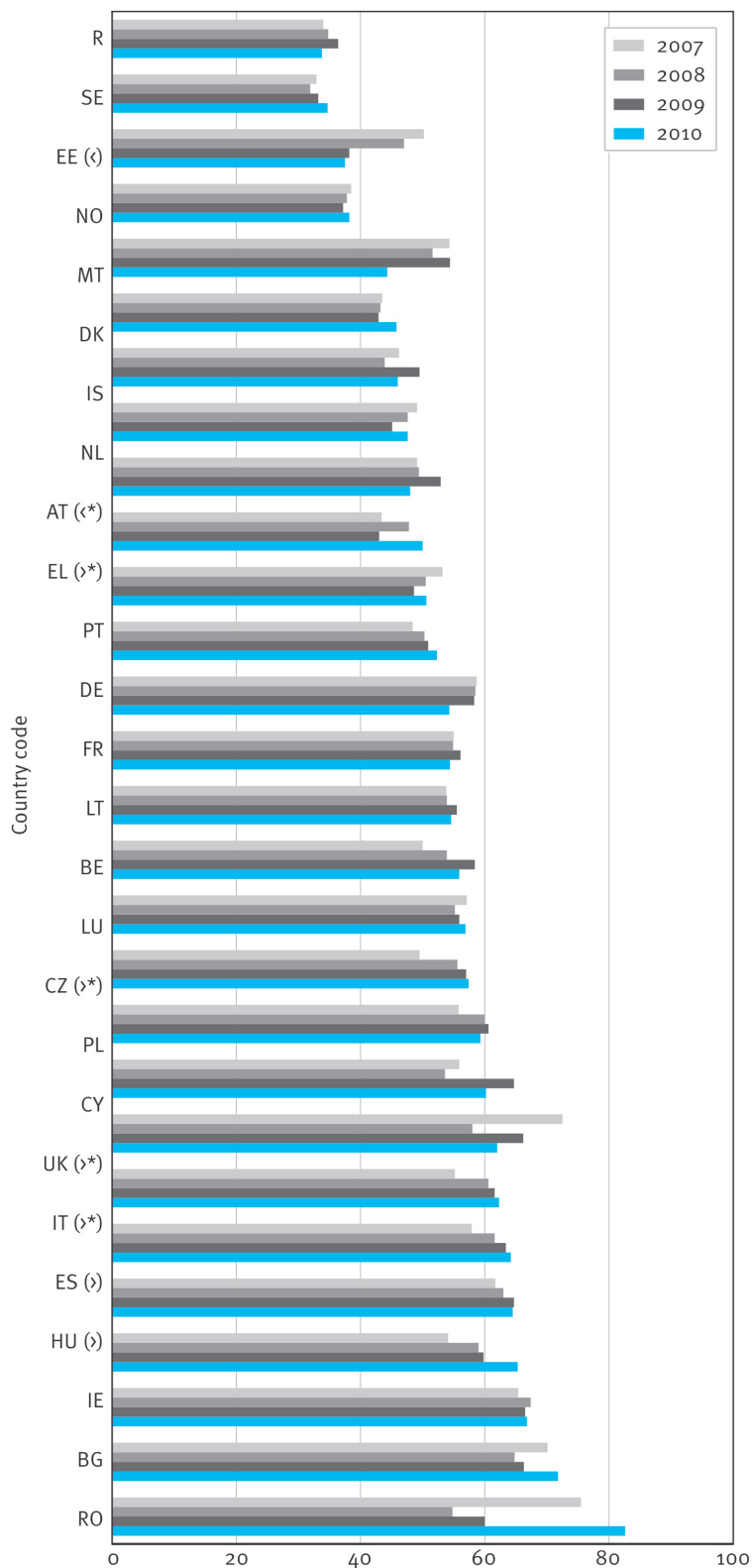
šeimininku, enterokokai gali sukelti infekcines ligas. Neseniai atradus itin pavojingus enterokokų klonus, pripažinta, kad tam tikrų padermių enterokokai yra patogenai, sukeltys bakteremiją, meningitą, žaizdų ir šlapimo takų infekcijas, siejami su peritonitu ir pilvo abscesais. JAV nuo trijų iki keturių kraujo infekcijų ligoninėse 10 000 išrašytų pacientų sukelia enterokokai, užfiksuota ir mirties atvejų [95].

Apie 80 proc. enterokokinių infekcijų ligoninėse sukelia *E. faecalis*, likusius 20 proc. – *E. faecium*. Vystantis tam tikriems *E. faecalis* ir *E. faecium* klonams ir klonų kompleksams, kartu didėjo atsparumas glikopeptidams ir aminoglikozidams. Šių dviejų grupių antibiotikai buvo paskutinė galimybė *E. faecium* sukeltoms infekcijoms gydyti nuo to laiko, kai pasireiškė jų atsparumas penicilinui. Maža to, kad atsparių enterokokų sukeltas infekcijas sunku gydyti, jos lengvai plinta ligoninėse [96]. Kai kuriose šalyse taikytos *E. faecium* atsparumo glikopeptidams kontrolės priemonės padėjo sumažinti šių atsparių bakterijų procentą tarp visų invazinių bakterijų, nors atsparios aminoglikozidams *E. faecalis* nuolat sudaro 25–50 proc. Daugumoje Europos šalių atsparumas rifampinui, kuris kartu su kitais antimikrobiniais vaistais skiriamas įvairioms stafilokokų sukeltoms infekcijoms gydyti, vystosi lėtai [97]. Atrodo, kad, išsivysčius itin dideliu *E. faecalis* atsparumui aminoglikozidams, šis procesas Europoje stabilizavosi. *E. faecalis* atsparumas nuolat mažėja Vokietijoje, Graikijoje, Portugalijoje, Kipre ir Belgijoje, o žymiai padidėjo tik Italijoje [99]. Europoje mažėja ir *E. faecium* atsparumas vankomicinui. Graikijai, Vokietijai, Italijai ir Didžiąjai Britanijai pavyko suvaldyti enterokokų atsparumo glikopeptidams didėjimą, atsparių sukėlėjų dalis nuolat mažėja. Tik vienoje šalyje nustatyta, kad 25 proc. šių sukėlėjų šiems vaistams atsparūs, daugumoje šalių atsparių sukėlėjų dalis sudaro mažiau nei 5 proc. [99].

E. coli – dažniausiai ligoninėse iš pacientų kraujo išskiriami gramneigiami mikroorganizmai, sukeltys bakteremiją, šlapimo takų infekcijas ligoninėse ir visuomenėje. Aminopenicilinams atsparūs iki 82,6 proc. *E. coli*, ir daugelyje šalių jų atsparumas vis didėja (4 pav.). Per pastaruosius ketverius metus daug kur žymiai išaugo šių sukėlėjų atsparumas trečios kartos cefalosporinams. 65–100 proc. išskirtų atsparių trečios kartos cefalosporinams *E. coli* gamino plataus veikimo beta laktamazę. Šie mikroorganizmai vyrauja Europos ligoninėse. Kaip ir anksčiau pastaruoju metu toliau didėja jų atsparumas fluorochinolonams. Daugelyje (50 proc.) šalių padėtis gana sudėtinga, nes apie 20 proc. *E. coli* atsparios fluorochinolonams, nors kai kur pasireiškia ir atsparumo mažėjimo tendencija. 10 šalių šie sukėlėjai iš dalies atsparūs aminoglikozidams. 4 proc.

jų atsparūs visų keturių klasių antibiotikams (aminopenicilinui, cefalosporinams, fluorochinolonams, aminoglikozidams) [100].

Mokslinių publikacijų ir kai kurių ES šalių išplėstinės stebėsenos duomenys rodo, kad plinta karbapenemazės, tarp jų – Naujojo Delio metalo beta laktamazę gaminančios enterobakterijos [101].



4 pav.

E. coli atsparumo aminopenicilinams tendencijos Europoje 2007–2010 m. [142]

Pastebėta, kad Šiaurės Europoje kai kurių antimikrobinių vaistų veiksmingumas didesnis ir patogenų atsparumas mažesnis palyginus su Pietų Europa, pvz., *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ir meticilinui atsparių stafilokokų atsparumas fluorochinolonams. Greičiausiai taip yra dėl taikomų infekcijų kontrolės priemonių skirtumų, galiojančių antimikrobinių vaistų skyrimo reguliavimo įstatymų arba šių įstatymų trūkumo. Vis dėlto *K. pneumoniae* atsparumas tam tikrų klasių antibiotikams ir dauginis atsparumas vystosi ir šiaurinėse Europos valstybėse, pvz., Danijoje ir Norvegijoje, kur paprastai antimikrobiniai preparatai vartojami labai apdairiai [102].

K. pneumoniae ir *P. aeruginosa* atsparumo karbapenemams vystymosi stebėseną nuo 2005 m. parodė, kad per penkerius metus – iki 2010 m. invazinių *K. pneumoniae* atsparumas karbapenemams žymiai padidėjo (5 pav.). Karbapenemai – vieni iš vos kelių veiksmingų antimikrobinių vaistų, skirtų plataus veikimo beta laktamazės gaminančių bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti, todėl, išsivysčius atsparumui karbapenemams, kitų gydymo galimybių beveik nelieka [103].

Klebsiella pneumoniae dažniausiai randama žmonių žarnyne, bet aptinkama ir ant odos, burnoje ir ryklėje, hospitalizuotų pacientų apatiniuose kvėpavimo takuose. *K. pneumoniae* sukelia oportunistines, dažniausiai – šlapimo ir kvėpavimo takų infekcijas išsekusio imuniteto žmonių, pvz., sergančių cukriniu diabetu, alkoholizmu ir pacientų, kuriems naudojami kateteriai, organizme. Sukėlėjai greitai plinta per rankas, sukelia protrūkius. *K. pneumoniae* – gramneigiami mikroorganizmai kaip ir *E. coli* dažnai sukelia kraujo infekcijas. *K. pneumoniae* atsparumas karbapenemams išaugo nuo 8 proc. 2005 m. iki 15 proc. 2010 m. [104]. 2010 m. dauginio *K. pneumoniae* atsparumo (mišraus atsparumo cefalosprinams, fluorochinolonams ir aminoglikozidams) atvejų nustatyta Pietų, Vidurio ir Rytų Europos šalyse. Daugelyje šalių atsparumas trečios kartos cefalosporinams ir fluorochinolonams siekia daugiau kaip 10 proc., o kitose – net 25 proc. Dauginio atsparumo *K. pneumoniae* sudaro apie 10 proc. [105]. Didžiajai Britanijai pavyko pasiekti, kad *K. pneumoniae* atsparumas visų klasių antibiotikams nuolat mažėtų.

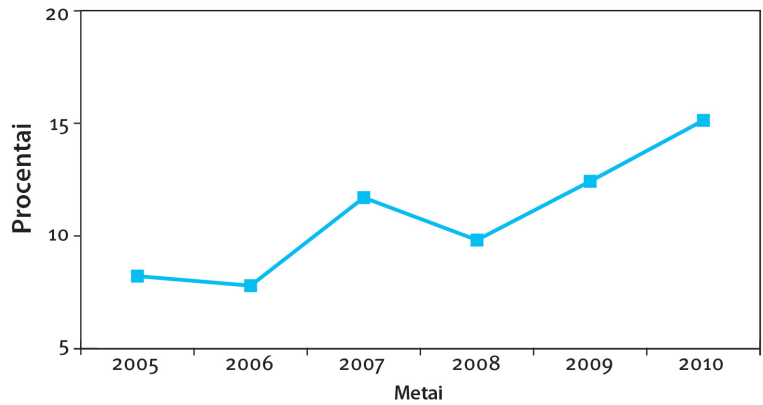
Pseudomonas aeruginosa – gramneigiamos aplinkoje paplitusios bakterijos, dažnai ligoninėse sukeliančios su plaučių ventiliavimo įrangos naudojimu susijusias infekcijas ir kraujo bei šlapimo takų infekcijas. Valdyti *P. aeruginosa* infekcijas sveikatos priežiūros įstaigose sunku dėl šių bakterijų paplitimo ir atsparumo daugeliui ligoninėse vartojamų detergentų, dezinfekcinių ir antimikrobinių medžiagų. Didelė

P. aeruginosa bakterijų dalis atspari antimikrobiniais vaistams daugelyje šalių, ypač Pietų ir Rytų Europoje (6, 7 pav.). Dauginiu (ne mažiau kaip trims antibiotikų klasėms) atsparumu pasižymi 15 proc. išskirtų *P. aeruginosa* bakterijų, o 5 proc. – visoms vartojamų antibiotikų grupėms [106].

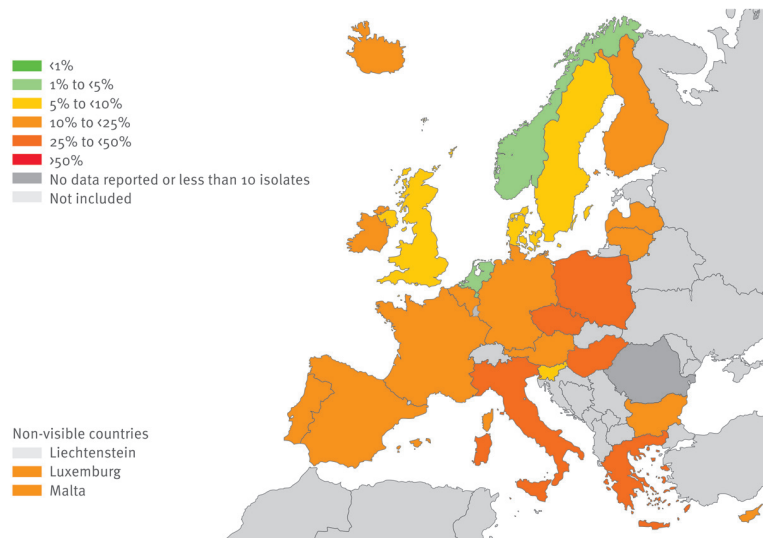
Atsparūs piperacilinui *P. aeruginosa* sudaro nuo 1,1 proc. (Švedijoje) iki 62,5 proc. (Rumunijoje) visų invazinių sukėlėjų. 2007–2010 m. atsparumas piperacilinui gerokai padidėjo Prancūzijoje ir atsparios bakterijos sudarė 20,3 proc. visų invazinių bakterijų. Atsparūs fluorochinolonams *P. aeruginosa* sudaro nuo 4,3 proc. (Olandijoje) iki 55,6 proc. (Rumunijoje). 2010 m. 28 Europos šalyse užregistruota vidutiniškai 17,9 proc atsparių karbapenemams *P. aeruginosa* ir jų paplitimas varijavo nuo 0 proc. (Islandijoje) iki 70 proc. (Rumunijoje). 2005 m. Europos šalyse atsparūs karbapenemams *P. aeruginosa* sudarė 22 proc. visų invazinių sukėlėjų, 2008 m. ši dalis išaugo iki 24 proc., o 2010 m. sumažėjo iki 22 proc. [107].

2010 m. Europos Sąjungos šalyse užregistruota daugiau kaip 200 tūkst. kampilobakteriozės ir 100 tūkst. salmoneliozės atvejų. Analizuojant zoonozinių sukėlėjų (*Salmonella* ir *Campylobacter*), išskirtų iš žmonių ir gyvūnų organizmų bei maisto, ir bakterijų indikatorių (*E. enterococci* ir *E. coli*), išskirtų iš maisto ir gyvūnų organizmų, antimikrobinį atsparumą, nustatyta, kad zoonozinių sukėlėjai atsparūs svarbiausiam šių infekcijų gydymui vartojamam antimikrobiniam vaistui – ciprofloksacinui, mažiau atsparūs eritromicinui; itin atsparūs dažniausiai vartojamiems antibiotikams (ampicilinui ir tetraciklinams). Atsparios ciprofloksacinui *Campylobacter* dažnai randamos tiriant kiaules, galvijus ir gyvūninės kilmės maistą. *Salmonella* gana atsparios įprastiniams antibiotikams, bet gana jautrios svarbiausiems žmonių gydymui vartojamiems antibiotikams. Paukščių *E. coli* labai atsparios ciprofloksacinui. Nepatogeniniai gyvūnų enterokokai pasižymi dideliu atsparumu eritromicinui (6, 7 pav.) [108, 109].

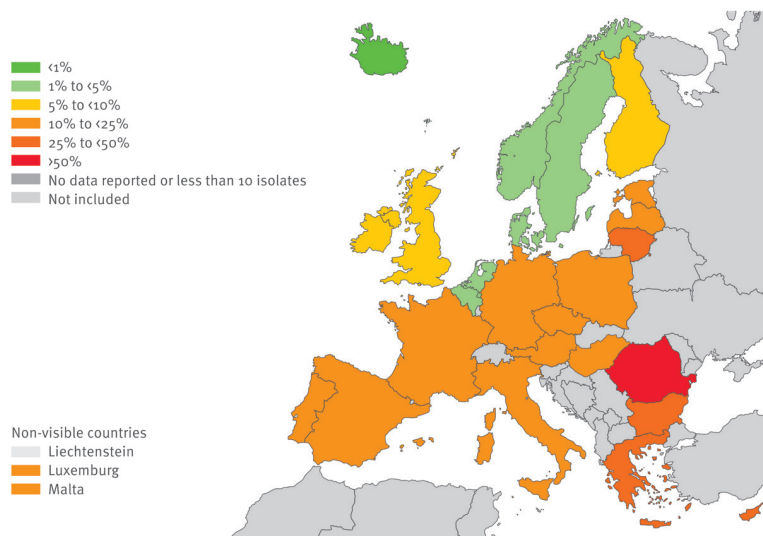
2010 m. 21 ES ir EEE valstybių dalyvavo Europos gonokokų atsparumo vaistams stebėsenos programoje (angl. *European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme*, santr. *Euro GASP*). Iš viso ištirti 1766 gonokokų mėginiai. Rezultatai patvirtino, kad šių sukėlėjų atsparumas nuolat didėja ir mažėja jų jautrumas cefiksimumi: nuo 4 proc. 2009 m. iki 9 proc. 2010 m. Atsparumo ciprofloksacinui ir azitromicinui rodikliai išlieka aukšti – 53 ir 7 proc., atitinkamai. Šie faktai sukėlė didelį programos iniciatorių – Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro susirūpinimą, nes cefiksimumu, kaip ir ceftiaksonu, Europoje rekomenduojama gydyti gonorėją [110]. Kaip pabrėžė Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro direktorius



5 pav. Invazinė atspari karbapenemams *K. pneumoniae* (proc.) 2005–2010 m. (18 šalių, 140 laboratorijų) [142]



6 pav. Atspari fluorochinolonams *P. aeruginosa* (proc. tarp invazinių sukėlėjų) 2010 m. [142]



7 pav. Atspari karbapenemams *P. aeruginosa* (proc. tarp invazinių sukėlėjų) 2010 m. [142]

Marcas Sprengeris, „tai rodo, kad gonorėja artimiausioje ateityje gali būti nepagydoma“. 2010 m. Europoje užregistruota daugiau kaip 32 000 gonorėjos atvejų, tai antra pagal paplitimą lytiškai plintanti infekcija.

Pagal sergamumą tuberkuloze (TB) Lietuva lenkia visas kaimynines šalis, o Europos Sąjungoje tik Rumunijoje sergamumo rodiklis aukštesnis [111]. PSO rekomendacijose nurodoma, kad, siekiant sėkmingai valdyti tuberkulozės plitimą, reikia diagnozuoti ne mažiau kaip 70 proc. epidemiškai pavojingų atviros TB atvejų (Lietuvoje diagnozuojama 89 proc.) ir išgydyti 85 proc. (Lietuvoje išgydoma mažiau) [112]. Nepasisėkus išgydyti 85 proc. TB sergančių pacientų, nuolat didėja pakartotinio gydymo būtinybė, plinta atsparūs vaistams ligos sukėlėjai ir vystosi dauginis atsparumas vaistams nuo tuberkulozės (toliau – DAV TB) (DAV TB yra toks reiškiny, kai dėl netinkamo gydymo išsivysto ligos sukėlėjų atsparumas dviem svarbiausiems antituberkuloziniais vaistams – izoniazidui ir rifampicinui (sukėlėjai gali būti atsparūs ir kitiems pagrindiniams vaistams nuo tuberkulozės). Esant DAV TB, gydymo rezultatai iš esmės blogėja). Tai sunkina asmens sveikatos priežiūros įstaigų personalo darbą ir didina TB programos priemonių kainą, nes atsparios vaistams TB gydymas dešimteriopai, netgi šimteriopai brangesnis ir trunka kelis kartus ilgiau: ne pusę metų, bet iki 2–3, netgi 5 metų. Įvertinus Lietuvoje tuberkulozei skirtas išlaidas ir palyginus jas su visoms infekcinėms ligoms skirtomis lėšomis, aišku, kad ambulatorinėms paslaugoms tuberkuloze sergantiems ligoniams, kurie sudarė kiek daugiau nei 8 proc. visų pacientų, apmokėti skirta daugiau kaip 20 proc. visų lėšų. Dar labiau skiriasi stacionariųjų paslaugų apmokėjimas: tuberkuloze sergantys pacientai sudarė apie 10 proc. visų infekcinėmis ligomis sergančių ligonių, jų paslaugoms apmokėti skirta beveik pusė visų infekcinių ligų kontrolei skirtų lėšų.

Europos Sąjungoje daugiausia DAV TB atvejų užregistruojama Baltijos šalyse (17,4–28 proc.) ir Rumunijoje (11,2 proc.). Kitose šalyse šių atvejų gerokai mažiau (0–8 proc.), be to, ten dažniausiai DAV TB serga užsieniečiai. Lietuvoje DAV TB paplitimas vienas didžiausių pasaulyje ir iki 2005 m. jis nuolat didėjo [114]. DAV TB plitimas pradėjo nežymiai mažėti tik nuo 2006 m. ir stabilizavosi.

ANTIVIRUSINIS ATSPARUMAS

Atsparių vaistams virusų mutacijų veiksnių mažiausiai šeši: virusų mutacijų dažnis, vidinės antivirusinių vaistų poveikio srities mutacijų galimybės, selektyvus vaistų spūdis; virusų replikacijos apimtis ir tempas; bendras mutantų replikacijos pajėgumas; pakankama replikacijos erdvė [115].

Hepatito B virusai (HBV) – labai „antikiniai“ žmonių patogenai, per ilgą savo gyvavimo laiką išvystę daug paprastų strategijų atsiširti mėginimams juos išnaikinti užkrėsto šeimininko organizme. HBV virionų gamybos tempas in vivo gali turėti įtakos virusų genetinių mutantų atsiradimui. Palyginus su ŽIV ir hepatito C virusais (HCV), HBV gamybos tempas gerokai spartesnis. Kelių mokslininkų grupių HBV replikacijos įverčiai rodo, kad per parą gali pasigaminti apie 1011 HBV virionų (virusų dalelių, pernešančių genetinę virusų informaciją tarp šeimininko ląstelių, kuriose virusai dauginasi), tuo tarpu kai per tą patį laiką pasigamina „vos“ apie 109 ŽIV ir HCV virionai. HBV pusamžis kraujo plazmoje – nuo 1 iki 3 dienų, o užkrėstos ląstelės pusamžis – 10–100 dienų [116–119]. Esant tokiai virionų gamybai per parą, neišvengiamai padaroma replikacijos proceso klaidų.

Klinikiniai ŽIV vaistų tyrimai parodė, kad, taikant monoterapiją (gydant vienu vaistu), teigiamas gydomas poveikis jau po keturių savaitių beveik išnyksta [120] būtent todėl, kad atsiranda vaistui atsparių virusų mutantų [121, 122]. Dėl selektyvaus antivirusinių vaistų spūdzio šie mutavę vaistams atsparūs virusai sparčiai dauginasi toliau tuos vaistus vartojant [123].

Pradėjus taikyti labai aktyvų antivirusinį gydymą (angl. *highly active antiretroviral therapy* – HAART), atsirado galimybė ilgą laiką slopinti ŽIV replikaciją ir kartu ŽIV ligos progresavimą [124]. Įprastas agresyvus HAART režimas reiškia, kad pacientai visą laiką turi vartoti tris ir daugiau įvairių rūšių vaistų, pvz., dviejų nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) klasės ir vieno proteazių inhibitorių (PI) klasės vaistų derinį; dviejų NATI klasės ir vieno nenukležidų atvirkštinės transkriptazės (NNATI) klasės vaistų derinį arba kitokius panašius derinius. NATI, NNATI ir PI klasių vaistai trikdo ŽIV gyvenimo ciklą kuriame nors etape. Įrodyta, kad HAART gydymo metodas gali sumažinti aktyvių virusų kiekį tiek, kad jų net neįmanoma aptikti turimais kraujo tyrimų metodais. Deja, paaiškėjo, kad antiretrovirusinis gydymas labai trapus: atsparūs vaistams virusai kartais atsiranda jau po kelių trumpų gydymo epizodų. Tad netrukus naujai sukurta „ginkluotė“ ŽIV dauginimuisi stabdyti pradėjo nykti.

ŽIV užsikrėtę antiretrovirusinius vaistus vartojantys pacientai dažnai pažeidžia nustatytą gydymo režimą, nors privalo jo laikytis: sudėtinga kiekvieną dieną vartoti kelis vaistus nustatyta tvarka ir reikiamu metu, be to, šie vaistai dažnai turi nemalonių šalutinių poveikių, pvz., sukelia pykinimą ir vėmimą. Nesilaikant antiretrovirusinio gydymo reikalavimų, susidaro palankios sąlygos vystytis vaistams

ANTIBIOTIKAI

Antibiotikai padės, jei peršalau ir susirgau gripu.

Taip
 Ne

Galiu nutraukti gydytojo paskirtų antibiotikų vartojimą, vos tik pasijutau geriau.

Taip
 Ne

Galiu vartoti be recepto išgytus antibiotikus, kuriuos davė draugas.

Taip
 Ne

Jei liko antibiotikų, galiu pasilikti jų atsargai, kai prireiks kitam kartui.

Taip
 Ne

Jei neteisingai vartosiu antibiotikus, bakterijos taps atsparios, todėl kitą kartą antibiotikai nepadės.

Taip
 Ne

**Antibiotikus
vartok
atsakingai!**

**Lapkričio 18-oji –
Pasaulinė supratimo apie antibiotikus diena.**

SAUGOK SAVE IR SAVO ARTIMUOSIUS!
www.ulac.lt Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras

ULAC

atspariems ŽIV [125]. Todėl stengiamasi nustatyti, kiek vaistų dozių galėtų praleisti pacientas, kad nepradėtų vystytis atsparumas. Paaiškėjo, kad tam tikros „atostogos be vaistų“ leistinos, bet kiekvieno vaisto atveju šios priimtinos pertraukos trukmė labai skiriasi, o po jos privalo būti griežtai vartojami visi skirti vaistai. Praleistinių dozių skaičius, kad atsparumas padidėtų 50 kartų, varijuoja nuo 1 (vartojant zalcitabiną, pacientas gali nevertoti šio vaisto ne ilgiau nei 16 val., bet, išgėrus vieną dozę, vaisto kiekis kraujyje pasiekia 99 proc. buvusio iki pertraukos kiekio) iki 40 (vartojant nevirapiną, tai atitinka 20 dienų pertrauką, bet buvusį iki pertraukos vaisto kiekį kraujyje iki 99 proc. pavyksta pasiekti tik po 10 dienų nuosekliai vartojant vaistą) [126].

Neseniai atlikti 1990–2008 m. Lietuvoje cirkuliuojusių ŽIV-1 virusų genotipų ir atsparumo antivirusiniams vaistams tyrimai parodė, kad tuo metu visų padermių ŽIV buvo jautrūs šiems vaistams [143]. Tai, kad nebuvo vaistams atsparių padermių virusų, galima aiškinti efektyvia prevencija ir kvalifikuotu komandiniu AIDS centro medikų, socialinių darbuotojų ir psichologų darbu, kuris sąlygojo vėlyvą epidemijos Lietuvoje pradžią, kai pacientai iš karto pradėti gydyti šiuolaikiniais veiksmingais antiretrovirusiniais vaistais ir laikėsi gydymo režimo.

Naujausi molekulinės biologijos pasiekimai padėjo sukurti vadinamuosius tiesioginio poveikio antivirusinius vaistus nuo **hepatito C** – originalias mažas molekules, veikiančias specifinius HCV gyvenimo ciklo proteinus. Didelis HCV replikacijos tempas ir mažas jų polimerazių tikslumas sudaro puikias sąlygas įvairių virusų genomo segmentų mutacijoms, todėl HCV populiaciją sudaro gausybė įvairių sekų virusų (įvairių mutacijų), todėl ir vaistų veiksmingumas ribotas. Esant tokiai didelei HCV genetinei įvairovei, atsparių vaistams variantų gali atsirasti savaime netgi prieš pradėdant vartoti vaistus [127].

Herpes simplex virusų infekcijos sėkmingai gydamos antivirusiniais vaistais, pvz., acikloviru. Bet aprašyta nemažai atsparumo šiam vaistui atveju, daugiausia – tarp pažeistos imuninės sistemos pacientų (paplitimas – apie 5 proc.), ypač tarp pacientų, kuriems persodinti alogeniniai kaulų čiulpai (paplitimas – apie 30 proc.) [128].

2011–2012 m. gripo sezono metu nustatytas pirmasis atsparaus antivirusiniams preparatams (Tamiflu) gripo atvejis Delavero valstijoje JAV, privertęs sunerimti Ligų kontrolės centro specialistus [129].

KĄ DARYTI?

Atsparumo antibiotikams ir jų vartojimo problemos skatina imtis suderintų veiksmų. Pastarąjį dešimtmetį antimikrobiniam atspa-

rumui skiriama vis daugiau dėmesio pasaulio visuomenės sveikatos darbotvarkėje [130]. PSO 2011 m. balandžio 7 d. pažymėjo Pasaulinę sveikatos dieną su šūkiu „Atsparumas mikrobams: jei šiandien nesiimsime veiksmų, rytoj neturėsime vaistų“ ir pristatė savo naujos politikos gaires [131].

Nuo 1990 m., kai antimikrobinis atsparumas buvo pripažintas problema, keliančia didelę grėsmę visuomenės sveikatai, Europos Komisija pradėjo įgyvendinti įvairias daugiasektoriaus (susijusias su žmonių gydymo, veterinarijos, maisto ir pašarų, mokslinių tyrinėjimų sritimis) iniciatyvas ir priemones, o 2011 m. lapkričio 17 d. Europos Komisija pateikė išsamų kovos su mikroorganizmų atsparumu (MA) veiksmų planą [132].

Efektyvios infekcijų kontrolės priemonės žinomos, jų įgyvendinimui būtinas tinkamas sveikatos priežiūros darbuotojų ir gyventojų mokymas [133]. Reikia gerinti visuomenės, sveikatos priežiūros, veterinarijos ir kitų sričių specialistų žinias apie mikroorganizmų atsparumą vaistams ir antibiotikų vartojimą organizuojant visuomenės švietimo kampanijas ir profesionalų mokymus.

Moksliniais tyrimais įrodyta, kad apie 20–30 proc. hospitalinių infekcijų galima išvengti intensyviai vykdant šių infekcijų prevencijos ir kontrolės programas. Europos Tarybos 2009 m. birželio 9 d. rekomendacijoje 2009/C 151/01 „Pacientų sauga ir su sveikatos priežiūra susijusių infekcijų prevencija ir kontrolė“ pateikiamos infekcijų, susijusių su sveikatos priežiūra, prevencijos ir kontrolės priemonių spartinimo rekomendacijos.

Didelį Europos ir pasaulio visuomenės rūpestį kelia zoonozės ir jas sukeliančių bakterijų atsparumas esamiems antimikrobiniais vaistams. Žmonių užsikrėtimo galima išvengti tik derinant žmonių ir gyvūnų infekcijų sukėlėjų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms epidemiologinės priežiūros veiksmus. Būtinai žmonių ir gyvūnų infekcijų sukėlėjų atsparumo stebėsenos harmonizavimas, kuris leistų palyginti žmonių ir gyvūnų infekcijų sukėlėjų bei užteršto maisto mikroorganizmų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms duomenis [134–136].

Gyvūnų sveikatos ir biologinės saugos priemonių tobulinimas, geros ūkininkavimo praktikos skatinimas, paukščių ir kiaulių salmoneliozės kontrolės programų įgyvendinimas padėtų stabdyti antimikrobinį vaistų vartojimą veterinarijoje, gyvūnų patogenų bei zoonozinių sukėlėjų atsparumo vystymąsi ir plitimą.

Kovojant su infekcijomis diagnostikos priemonės, ypač greitai ir tikslūs patogeninių mikroorganizmų ir mikroorganizmų jautrumo antimikrobiniais vaistams nustatymo tyrimai

labai svarbūs. Pirminėje sveikatos priežiūroje plačiau turi būti naudojami greitieji diagnostiniai tyrimai, pvz., *Streptococcus pyogenes* ir kiti. Bendrosios praktikos gydytojai *Streptococcus pyogenes* tyrimą skiria tik 30 proc. vaikų ir 5–15 proc. suaugusiųjų [137, 138].

Siekiant mažinti hospitalizacijos išlaidas ir pakartotinio hospitalizavimo atvejų skaičių, būtina gerinti pacientų sveikatos priežiūrą ir mažinti bendrąsias išlaidas – pasitelkiant pažangiausias technologijas ir įgyvendinant naujausius medicinos mokslo pasiekimus:

Reikiamas imunologinės ir genetinės diagnostikos priemonės, kad, prieš skiriant gydymą, būtų laiku ir kvalifikuotai įvertinama pacientų būklė.

Individualų gydymą, skiriamą pagal diagnostinius kiekvieno paciento organizmo reakcijos įrodymus.

Ekonominių medicinos principų detalizavimą, kad Ligonių kasos kompensuotų individualaus gydymo laboratorinių ir paciento kreipimosi vietose (angl. *Point of Care*) atliekamų tyrimų kainą.

LITERATŪRA

1. *Communication from the Commission to the European Parliament and the Council*. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, 2011. ec.europa.eu
2. WHO. Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194. www.who.int.
3. *Stacie.L.Derderian*. Alexander Fleming's Miraculous Discovery of Penicillin. Rivier Academic Journal, vol. 3, no.2, 2007
4. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1964.*
5. *Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M.* Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365(9459):579-587.
6. *Alvan G., Edlunds C., Heddini A.* The global need for effective antibiotics – A summary of plenary presentations. *Drug Resistance Updates* 14 (2011) 70–76.
7. *Cars, O., L.D. Hogberg, M. Murray, O. Nordberg and S. Sivaraman et al., 2008.* Meeting the challenge of antibiotic resistance. *Br. Med. J.*, 337: 726-728.
8. WHO. Improving the containment of antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: world Health Organisation; 2005. Available from: http://www.searo.who.int/LinkFiles/BCT_Regional_Strategy_ARM_ver31032010.pdf
9. *Coque TN, Baquero F, Canton R.* Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europa. *Euro Surveill* 2008; 13(47), pii:19044.
10. *Unal S, Garvicia-Roriguez JA.* Activity of meropenem and comparator dgains *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp, isolated in the MYSTIC Progra, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 205;53(4)L265-71.
11. *Vatopoulos A.* High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece – a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008;13(4),pii:8023.
12. *Souli M, Galani I, Glamarellou H.* Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47),pii:19045.
13. *European strategic action plan on antibiotic resistance 2011-2016.* Gyuenael Rodier, WHO Regional Committee for Europe, 61th session.
14. *Alvan et al.* 2011, Barbosa ir Levy, 2000. Boucher et al. 2009, Cars et al. 2008.
15. *European strategic action plan on antibiotic resistance 2011-2016.* Gyuenael Rodier, WHO Regional Committee for Europe, 61th session.
16. *ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react.* 2009; Zell BL, Goldmann DA. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Mar;28(3):261-4.
17. *Alvan H, Edlund C, Heddini A.* The global need for effective antibiotics-a summary of plenary presentations. *Drug Resist Updat*, 2011,14(2),70-6.
18. *Barbosa TN, Levy SB.* The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat*, 2000, 3(5),303-311.
19. *Boucher HW, Ralbot GH, Bradley JS et al.* Bad bugs, no

20. *Cars O, Hogberg LD, Murray M et al.* meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ*, 2008, 337al438.
21. *French GL.* The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agenst*, 2010, 36 Suppl 3, S3-7.
22. *Grundmann H, Klugman KP, Walsh T et al.* A framework for global surveillance of antibiotic resistance. *Drug Resist Updat*, 2011, 14(2),79-87.
23. *Johnsen PJ, Townsend JP, Bohn T et al.* Factors affecting the reversal of antimicrobial drug resistance. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(6),357-64.
24. *Alvan H, Edlund C, Heddini A.* The global need for effective antibiotics-a summary of plenary presentations. *Drug Resist Updat*, 2011,14(2),70-6.
25. *Communication from the Commission to the European Parliament and the Council.* Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, 2011. ec.europa.eu.
26. *Grundmann H, Klugman KP, Walsh T et al.* A framework for global surveillance of antibiotic resistance. *Drug Resist Updat*, 2011, 14(2),79-87.
27. *Grundmann H, Klugman KP, Walsh T et al.* A framework for global surveillance of antibiotic resistance. *Drug Resist Updat*, 2011, 14(2),79-87.
28. *Johnsen PJ, Townsend JP, Bohn T et al.* Factors affecting the reversal of antimicrobial drug resistance. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(6),357-64.
29. *Alvan H, Edlund C, Heddini A.* The global need for effective antibiotics-a summary of plenary presentations. *Drug Resist Updat*, 2011,14(2),70-6.
30. *Cars O, Hogberg LD, Murray M et al.* meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ*, 2008, 337al438.
31. *French GL.* The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agenst*, 2010, 36 Suppl 3, S3-7.
32. *The evolving threat of antimicrobial resistance – Options for action.* <http://www.who.int>.
33. *Alvan H, Edlund C, Heddini A.* The global need for effective antibiotics-a summary of plenary presentations. *Drug Resist Updat*, 2011,14(2),70-6.
34. *Cars O, Hogberg LD, Murray M et al.* meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ*, 2008, 337al438.
35. *French GL.* The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agenst*, 2010, 36 Suppl 3, S3-7.
36. *Shanmugam S.* Save antibiotics for future of mankind. *J Assoc Physicians India*, 2011, 59, 64-5.
37. *The evolving threat of antimicrobial resistance – Options for action.* <http://www.who.int>.
38. WHO. Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194. www.who.int.
39. *Surveillance report.* Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe, 2010. ecdc.europa.eu.
40. *Boucher HW, Ralbot GH, Bradley JS et al.* Bad bugs, no drugs:no ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1),1-12.
41. *Kollef NH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ.* Inadquate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999,115(2),462-74.
42. *Kollef NH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ.* Inadquate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999,115(2),462-74.
43. *Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al.* The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU settings. *Chest*, 2000, 118(1), 146-55.
44. *Goff DA.* Antimicrobial stewardship: bringing the gap between quality care and cost. *Curr opin Infect Dis*, 2011, 24 Suppl 1, S11-20.
45. *Communication from the Commission to the European Parliament and the Council.* Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, 2011. ec.europa.eu.
46. *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units, JAMA, 2009; 302(21).* December 2009.
47. *Communication from the Commission to the European Parliament and the Council.* Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, 2011. ec.europa.eu.
48. *The Secret Life of Germs.* P Tierno, Atria Books: New York, NY, USA. 2001.
49. *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units, JAMA, 2009; 302(21).* December 2009.
50. *Communication from the Commission to the European Parliament and the Council.* Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, 2011. ec.europa.eu.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje.

Gauta: 2012 08 16
Priimta spausdinti: 2012 09 24