

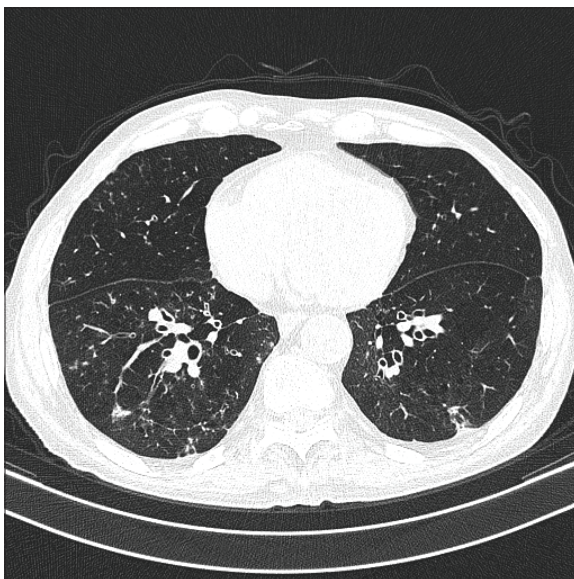
ILGALAIKIS BRONCHEKTAZIŲ GYDYMAS INHALIUOJAMAISIAIS ANTIBIOTIKAIS

Vaida Averjanovaitė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Ivadas. Bronchektazės yra lėtinė plaučių liga, kuriai būdingi bronchų struktūriniai pokyčiai, kurie sukelia lėtinį kosulį ir skreplių iškosėjimą, lėtinį kvėpavimo takų uždegimą, dažnai ir persistuojančią kvėpavimo takų infekciją (1 pav.). Medikamentinio gydymo pagrindas šia liga sergantiems žmonėms yra antibiotikoterapija. Antibiotikai dažniausiai reikalingi ligos paūmėjimams gydyti, tačiau gali būti skiriami ir ilgalaikiam antibakteriniam gydymui (siekiant sumažinti ligos paūmėjimų dažnį) ir bakterijų (daugiausia *Pseudomonas aeruginosa*) eradikacijai.

Ligonio būklės pablogėjimas, kai per kelias dienas sustiprėja bronchektazių klinikiniai simptomai (stipresnis kosulys, didesnis iškosėjamų skreplių kiekis, pakinta iškosėjamo sekreto konsistencija ir spalva, atsiradęs ar suintensyvėjęs dusulys, kraujo iškosėjimas), vadinamas ligos paūmėjimu. Ligos paūmėji-

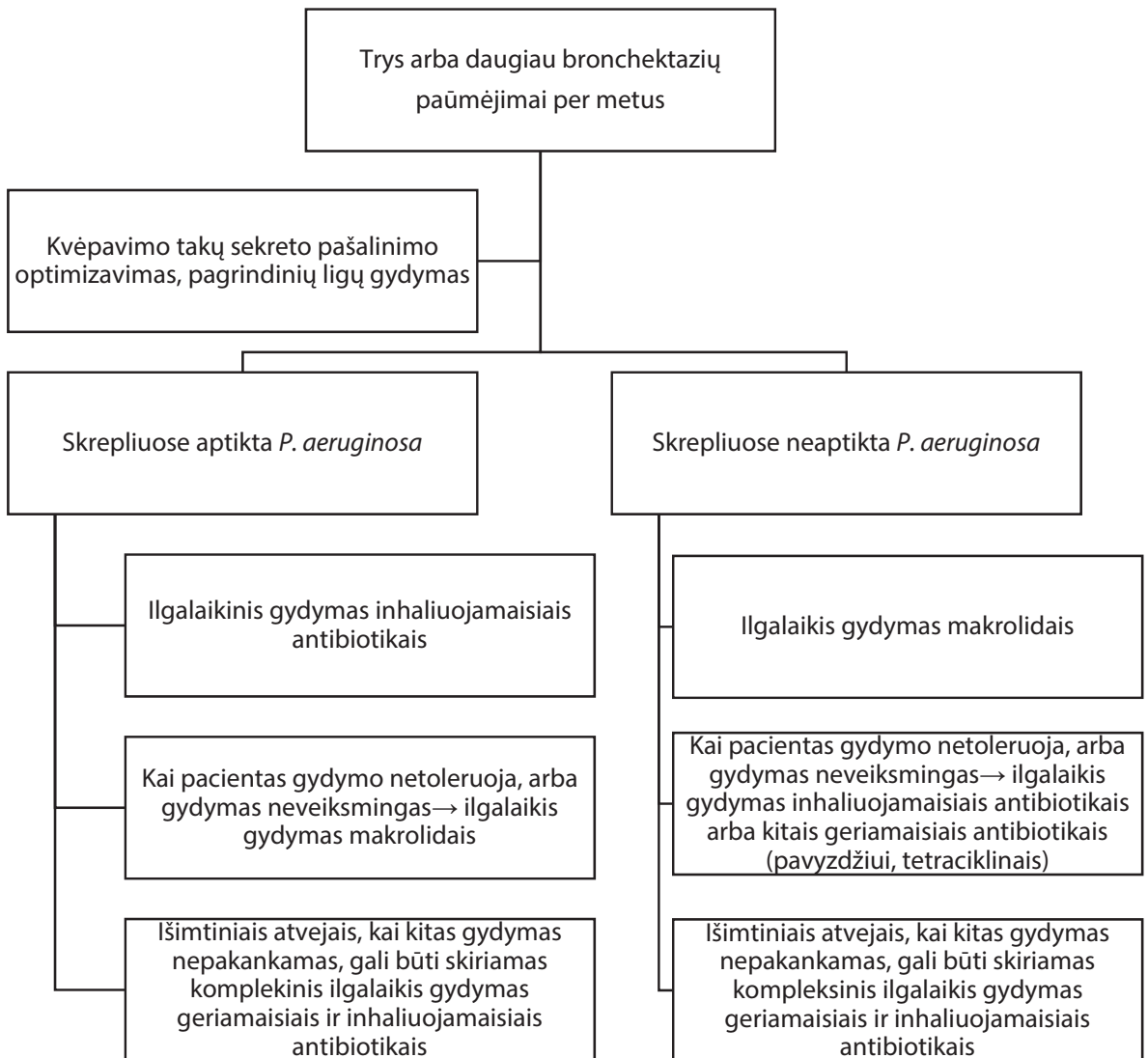


1 pav. Kompiuterinė tomograma: abiejuose plaučiuose matomos bronchektazės (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga)

mų dažnis yra bene svarbiausias veiksnys, lemiantis bronchektazių ligos sunkumą ir prognozę. Iš pacientų, kuriems pasireiškia trys arba daugiau ligos paūmėjimai per metus, apie 40 proc. bent kartą per metus būna hospitalizuojami, jų penkerių metų išgyvenamumas reikšmingai mažesnis nei kitų. Remiantis 2017 m. išleistomis Europos Respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*) bronchektazių gydymo gairėmis [1], pacientams, kuriems pasireiškia trys arba daugiau ligos paūmėjimai per metus, rekomenduojamas ilgalaikis antibakterinis gydymas. Pagrindinis kriterijus, pagal kurį parenkami antibakteriniai vaistai, yra kolonizacija *P. aeruginosa*. Iki 30 proc. bronchektazėmis sergančių pacientų kvėpavimo takuose aptinkamas šis sukėlėjas: šiems pacientams būdingas didesnis mirštamumas, dažnesni ligos paūmėjimai, blogesnė plaučių funkcija ir prastesnė gyvenimo kokybė. Jei *P. aeruginosa* paciento kvėpavimo takuose neaptinkama, pirmojo pasirinkimo vaistai ilgalaikiam gydymui yra makrolidai. Jei *P. aeruginosa* yra randama, rekomenduojamas gydymas inhaliuojamaisiais antibiotikais (2 pav.).

Šio straipsnio tikslas – aptarti ilgalaikį bronchektazių gydymą inhaliuojamaisiais antibiotikais.

Ilgalaikio gydymo inhaliuojamaisiais antibiotikais nauda. Per pastaruosius 10 metų atlikta nemažai randomizuotų kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas ilgalaikio gydymo inhaliuojamaisiais antibiotikais veiksmingumas. Didžioji dalis į tyrimus įtrauktų pacientų buvo kolonizuoti *P. aeruginosa*, jiems buvo nustatyti trys arba daugiau ligos paūmėjimų per metus. Tirtas inhaliuoja-



2 pav. 2017 m. Europos pulmonologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*) bronchektazių gydymo gairės: rekomendacijos dėl ilgalaikio antibakterinio gydymo

mojo ciprofloksacino, gentamicino, tobramicino, kolistino ir aztreonamo veiksmingumas. Paaikškėjo, kad daugeliui pacientų gydymas šiais vaistais veiksmingas: sumažėja paūmėjimų dažnis, yra didesnė *P. aeruginosa* eradicacijos tikimybė [2]. Šie vaistai veikia vietiskai kvėpavimo takuose ir į sisteminę kraujotaką patenka tik minimalus medikamentų kiekis, todėl sisteminių nepageidaujamų poveikių, pavyzdžiui gentamicinui būdingo inkstų arba klausos pažeidimo, rizikos beveik nėra. 2011 m. publikuoto randomizuoto kontroliuojamo tyrimo metu pacientams buvo vertinamas 12 mėnesių skirtas inhaliuojamojo gentamicino veiksmingumas [3]. Pacientams gydymas padėjo sumažinti ligos paūmėjimų dažnį (0

[0–1] palyginus su 1,5 [1–2]; $p < 0,0001$), prailginti vidutinį laiką iki pirmojo paūmėjimo (120 [87–161,5] dienos palyginus su 61,5 [20,7–122,7] dienos; $p = 0,02$). Taip pat, vertinant pagal Lesterio kosulio klausimyną (angl. *Leicester Cough Questionnaire*) bei pagal Šv. Jurgio Kvėpavimo sistemos klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*), pagerėjo ligonių gyvenimo kokybė, padidėjo gydytų pacientų fizinis pajėgumas (510 [350–690] m palyginus su 415 [267,5–530] m; $p = 0,03$). Tyrimo pabaigoje gentamicinu gydytų pacientų skreplių pasėliuose atsparių gentamicinui *P. aeruginosa* kolonijų neišaugo. Taigi, inhaliuojamieji antibiotikai yra veiksmingi ilgalaikiam bronchektazių gydymui.

Ilgalaikio gydymo inhaliuojamaisiais antibiotikais rizika. Skiriant gydymą inhaliuojamaisiais antibakteriniais vaistais, yra didesnė bronchospazmo ir švokštimo rizika. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad didelė bronchektazėmis sergančių pacientų dalis serga lėtine obstrukcine plaučių liga arba sunkia astma, jiems šių nepageidaujamų poveikių rizika ypač didelė. Jeigu numatoma skirti ilgalaikį gydymą inhaliuojamaisiais aminoglikozidais, tikslinga įvertinti ligonio inkstų veiklą (reikėtų teikti prioritetą kitiems vaistams, jei kreatinino klirensas yra <30 mL/min.), taip pat atkreipti dėmesį į paciento klausos būklę. Skiriant inhaliuojamuosius aminoglikozidus, reikėtų vengti kitų nefrotoksiškų vaistų skyrimo.

Sukėlėjų atsparumo antibiotikams rizika. Bakterijų atsparumas antibiotikams yra aktuali šių dienų problema. Pacientams, sergantiems bronchektazėmis, kvėpavimo takuose dažnai persistuoja įvairūs patogeniniai mikroorganizmai. Jiems dažnos bakterinės infekcijos, bronchektazių paūmėjimai, kuriems gydyti reikalingi antibiotikai. Taigi, šių ligonių kvėpavimo takų patogenų atsparumo antibiotikams problema išskirtinai sudėtinga.

Daugelio randomizuotų kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų įrodyta, kad, skiriant ilgalaikį gydymą makrolidais, reikšmingai didėja kvėpavimo takų patogenų atsparumas. Pavyzdžiui, BLESS tyrimo metu nustatyta, kad po 48 savaičių gydymo eritromicinu net 27,7 proc. bronchektazėmis sergančių pacientų viršutinių kvėpavimo takų streptokokai tapo atsparūs eritromicinui (kontrolinėje grupėje – tik 0,04 proc.) [4].

Kol kas neaišku, ar patvirtinti minimalios inhibicinės koncentracijos (angl. *minimum inhibitory concentration* – MIC) standartai tinkami inhaliuojamųjų antibiotikų vertinimui (nes jų koncentracija kvėpavimo takuose būna daug didesnė nei skiriant vaistus enteriniu arba parenteriniu būdu). Vis dėlto, tiriant ilgalaikio gydymo inhaliuojamaisiais antibiotikais poveikį bronchektazėmis sergantiems žmonėms, klinikuose tyrimuose didesnės patogeninių mi-

kroorganizmų atsparumo antibiotikams rizikos nenustatyta [5]. Po tokio gydymo, skrepliuose neaptinkama reikšmingai didesnio atsparių mikroorganizmų augimo. Keliuose tyrimuose užfiksuotas minimalios inhibicinės koncentracijos padidėjimas buvo tik laikinas ir, tikėtina, kliniškai nereikšmingas. Tačiau beveik visuose atliktuose klinikuose tyrimuose pacientams antibakterinis gydymas buvo skirtas vienerius metus arba trumpiau, todėl lieka neaišku, kokia būtų ilgesnio gydymo reikšmė bakterijų atsparumo antibiotikams atsiradimui.

Ilgalaikio gydymo inhaliuojamaisiais antibiotikais praktikos patarimai. Tokį gydymą turėtų skirti tik pulmonologas. Pradedant gydymą inhaliuojamaisiais antibiotikais, reikia įvertinti paciento mikrobiologinių tyrimų duomenis. Būtina optimaliai pagerinti sekreto iš kvėpavimo takų pašalinimą. Svarbu perspėti pacientus dėl nepageidaujamų poveikių, kurių gali atsirasti vartojant antibiotikus. Tikslinga bent kartą per 6 mėn. vertinti gydymo veiksmingumą, nepageidaujamus poveikius, gydymo tęsimo poreikį ir, žinoma, pasėlių rezultatų duomenis. Paprastai ilgalaikis antibakterinis gydymas rekomenduojamas tada, kai pacientui yra trys arba daugiau bronchektazių paūmėjimai per metus, tačiau apie gydymą galima svarstyti ir tada, kai paūmėjimai pasireiškia rečiau, bet:

- Pacientui būdingi sunkūs ligos simptomai tarp paūmėjimų.
- Būdingas silpnas klinikinis atsakas į ligos paūmėjimų gydymą.
- Yra didelė sunkaus ligos paūmėjimo rizika (pavyzdžiui, esant imunosupresinei būklei).

Skiriant antibiotikus būtina atsižvelgti į vaistų toleravimą, ligonio alergijas ir padidėjusio jautrumo medikamentams reakcijas.

P. aeruginosa eradikacija. Pacientų, kolonizuotų *P. aeruginosa*, prognozės (mirštamumo, ligos paūmėjimų, gyvenimo kokybės ir plaučių funkcijos aspektais) yra blogesnės nei kitų bronchektazėmis sergančių pacien-

tų. Europos Respiratologų draugijos bronchektazių gydymo gairėse rekomenduojama pacientams, kuriems pirmą kartą skreplių pasėlyje nustatytas *P. aeruginosa* augimas, rekomenduoti eradikacinį antibakterinį gydymą. Deja, kol kas atliktas tik vienas randomizuotas kontroliuojamasis tyrimas, kuriame buvo tiesiogiai vertinta *P. aeruginosa* eradikacijos nauda bronchektazių pacientams [6] – tiriamiesiems po trumpo intraveninių antibiotikų kurso buvo skirtas 3 mėn. gydymas inhaliuojamuoju tobramicinu. Po gydymo kurso 54 proc. pacientų iš tobramicino grupės skrepliuose nebeaugo *P. aeruginosa*, o iš kontrolinės grupės – tik 29 proc.. Be to, rasta, kad *P. aeruginosa* eradikacija lemia mažesnį ligos paūmėjimų dažnį ir hospitalizacijų poreikį. Taip pat Rekomendacijose buvo remiamasi vienu atliktu stebėsenos tyrimu [7] bei didele cistinės fibrozės gydymo klinikinės praktikos patirtimi. Yra įvairių galimų antibakterinio gydymo schemų *P. aeruginosa* eradikacijai, tačiau tiksliai nežinoma, kuri iš jų veiksmingiausia. Vis dėlto yra duomenų, kad schemos, kuriose intraveniniai antibiotikai derinami su inhaliuojamaisiais, yra veiksmingesnės už vien intraveninių antibiotikų schemas [8].

Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad eradikacija rekomenduojama tik tada, kai *P. aeruginosa* pa-

ciento skrepliuose yra aptinkama pirmą kartą. Po eradikacinio antibakterinio gydymo neigiami skreplių pasėliai (kuriuose nėra *P. aeruginosa* augimo) gaunami 54–80 proc. atvejų [6, 7], tačiau didelei daliai ligonių ilgainiui *P. aeruginosa* infekcija atsinaujina (nors neaišku, ar tais atvejais vėl randamas tos pačios kolonijos augimas, ar įvyksta *de novo* *P. aeruginosa* infekcija). Tuo tarpu lėtinės *P. aeruginosa* kvėpavimo takų infekcijos atveju sėkminga eradikacija yra dar mažiau tikėtina, todėl daugeliu atvejų pacientams ji nerekomenduojama.

Apibendrinimas. Bronchektazės – tai sunki liga, lemianti reikšmingai blogesnę sergančiųjų gyvenimo kokybę. Pagrindinis gydymo tikslas yra ligos paūmėjimų rizikos mažinimas. Kai pasireiškia trys (arba daugiau) ligos paūmėjimai per metus ir nustatoma *P. aeruginosa* kolonizacija, pacientams tikslingas ilgalaikis gydymas inhaliuojamaisiais antibiotikais. Jie yra veiksmingi ir pakankamai saugūs (nors kai kuriems pacientams, juos vartojant, gali pasireikšti bronchospazmas). Ilgalaikis gydymas inhaliuojamaisiais antibiotikais nedidina bakterijų atsparumo rizikos. *P. aeruginosa* infekcija lemia reikšmingai blogesnę ligos prognozę. Pacientams, kuriems pirmą kartą nustatytas šio sukėlėjo augimas skreplių pasėlyje, tikslinga skirti eradikacinį antibakterinį gydymą.

Literatūra

1. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *The European Respiratory Journal* 2017; 50: (3).
2. Yang JW, Fan LC, Lu HW, et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal* 2015; 10 (6); 731–739.
3. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2011; 183(4); 491–9.
4. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309 (12); 1260–1267.
5. Regan KH, Hill AT. Risk of development of resistance in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis treated with inhaled antibiotics. *Current Pulmonology Reports* 2018; 7 (3); 63–71.
6. Orriols R, Hernando R, Ferrer A, et al. Eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration* 2015; 90 (4); 299–305.
7. White L, Mirrani G, Grover M, et al. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiratory Medicine* 2012; 106 (3); 356–360.
8. Orriols R, Roe J. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiratory Medicine* 1999; 93 (7); 476–480.