

SERGANČIŲJŲ LĒTINĖMIS KVĖPAVIMO TAKŲ LIGOMIS GYDYMAS INHALIUOJAMAISIAIS ANTIBIOTIKAIS

Indrė Čeledinaitė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Lėtinės kvėpavimo takų ligos kelia nemažai iššūkių klinikinėje praktikoje, nes dėl multi-rezistentiškų patogenų jos susijusios su dideliu sergamumu, mirtingumu ir sveikatos priežiūros sistemos išlaidomis. Vienas pagrindinių lėtinių ligų, tokių kaip cistinė fibrozė, bronhektazės gydymo būdų yra antibiotikoterapija. Pastaruosius kelis dešimtmečius šioms ligoms gydyti pastebėtas augantis susidomėjimas inhaliuojamaisiais antibiotikais, skirtais šioms ligoms gydyti dėl vietinio didelės koncentracijos antimikrobinio poveikio ir mažo sisteminio toksiškumo. Šioje apžvalgoje pateikiamas moksliniais tyrimais paremtas inhaliuojamųjų antibiotikų poveikis bei vartojimas sergant lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis.

Cistinė fibrozė (CF). Tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, pasireišianti sutrikusia egzokrininių liaukų funkcija. Sutrinka mukociliarinis klirensas, o tai sukelia gleivių stazę kvėpavimo takuose, jos būna tirštos ir labai lipnios. Dėl šių priežasčių dažnai kartojasi apatinių kvėpavimo takų infekcijos, sukeltos *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* komplekso, *Stenotrophomonas maltophilia*. Pasikartojančios infekcijos sukelia lėtinį uždegimą, dėl kurio vystosi bronhektazės, progresuoja plaučių funkcijos pažeidimas. Inhaliuojamųjų antibiotikų terapija reikšmingai pagerina CF sergančiųjų išgyvenamumą, nes, juos vartojant, pagerėja plaučių funkcija, sumažėjo paūmėjimų dažnis, pagerėjo gyvenimo kokybė.

Vienas labiausiai paplitusių patogenų, randamų sergant CF, yra *P. aeruginosa*, kurio kolonizacija gali nesukelti jokių klinikinų simptomų, tačiau gali būti sunkios pneumonijos

priežastis. *P. aeruginosa* sunkiai eradikuojama, todėl daugelis CF sergančių pacientų tampa lėtiniais ligos nešiotojais.

Sisteminiam antipseudomoniniam gydymui gali būti vartojami penicilinų, aminoglikozidų, cefalosporinų, fluorochinolonų, monobaktamų grupių antibiotikai. Dažniausiai vartojamas sisteminis gydymas yra intraveniniai beta laktaminiai antibiotikai skiriami kartu su aminoglikozidais. Tačiau sisteminis gydymas antibiotikais sukelia didelį toksinį poveikį pacientams. Pavyzdžiui, tobramicinas (aminoglikozidas) dažniausiai skiriamas intraveniškai paūmėjimų metu, tačiau, norint pasiekti reikiamą baktericidinę dozę, reikia didelių tobramicino dozių. Šios didelės dozės didina sisteminių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip, nefrotoksiškumas ir ototoksiškumas, riziką, taip pat sutrikdo įprastą žarnyno florą, padidina antrinių infekcijų, tokių kaip, *Clostridium difficile* riziką ir gali didinti atsparumą antibiotikams.

1980 m. buvo sukurtas inhaliuojamasis tobramicino tirpalas, kuris didelės koncentracijos tiksliai pasiekdavo infekcijos židinį, nesukeldamas reikšmingo sisteminio poveikio ir toksiškumo. 1990 m. paskelbtuose moksliniuose tyrimuose pastebėta, kad, vartojant šį tirpalą, sunkiomis lėtinėmis plaučių ligomis sergantiems pacientams reikšmingai pagerėjo plaučių funkcijos rodikliai (FEV1), sumažėjo hospitalizacijų dažnis ir trukmė. Kol kas nepakankamai ištirta, kokia optimali gydymo schema ir trukmė reikalinga sergantiejiems CF, kuriems *P. aeruginosa* kultūra aptinkama pirmą kartą. Atliktas daugiacentris tyrimas, kuriame viena pacientų grupė tobramiciną vartojo 28 dienas, kita – 56 dienas standarti-

nėmis dozėmis, du kartus per parą. Paaiškėjo, jog daugiau nei 90 proc. abejose grupėse dalyvavusių pacientų, praėjus 1 mėn. po gydymo kurso pabaigos, *P. aeruginosa* nebuvo rasta, reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

Inhaliuojamasis tobramicinas paprastai yra gerai toleruojamas. Dažniausiai pasitaikantys šalutiniai reiškiniai yra kosulys (41–88 proc.), balso pokytis (12–16 proc.) ir spengimas ausyse (3 proc.). Simptomai paprastai būna trumpalaikiai, praeinantys nutraukus vaisto vartojimą. Tačiau skundai dėl spengimo ausyse gali būti vienas iš kochlearinio toksikumo simptomų, todėl juos reikia atidžiai įvertinti.

Inhaliuojamojo monobaktamo aztreonamo vartojimas sergant CF su lėtiniu *P. aeruginosa* nešiojimu taip pat pagerina plaučių funkciją, sumažina paūmėjimų dažnį, hospitalizacijos trukmę. Anot mokslininkų geresnis gydymasis poveikis pasiekiamas vaistą vartojant standartinėmis dozėmis ne du, bet tris kartus per parą. Atliktoje studijoje pastebėta, kad, vartojant inhaliuojamąjį aztreonamą po trijų 28 dienų gydymo ciklų nustatyta mažiau paūmėjimų, geresnė gyvenimo kokybė nei po analogiškų gydymo kursų tobramicinu. Deja, tokio teigiamo poveikio nenustatyta sergantiesiems CF, kitų patogenų nešiotojams, todėl aztreonamas rekomenduojamas tik *P. aeruginosa* sukeltai infekcijai gydyti.

Inhaliuojamasis aztreonamas taip pat yra gerai toleruojamas. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra kosulys (32–35 proc.), galvos skausmas (6–11 proc.), bronchų spazmas (6–10 proc.), nosies užgulimas (7–10 proc.) ir rinorėja (7 proc.).

Kolistinas priklauso polimiksinų grupės antibiotikams. Jis pirmą kartą buvo atrastas XX a. viduryje kaip bakterijų *Bacillus colistinus* fermentacijos produktas. Kolistinas yra baktericidinis prieš gramneigiamas bakterijas, įskaitant *P. aeruginosa*, todėl Europoje jau kelis dešimtmečius vartojamas kaip inhaliuojamasis antibiotikas sergant CF.

Svarbiausias nepageidaujamas poveikis yra bronchų spazmas, kuris pasireiškia iki 17,7 proc. pacientų, todėl, prieš inhaliuojant kolistiną, rekomenduojama skirti trumpo veikimo β_2 agonisto.

Fluorchinolonai yra svarbūs antipseudomoniniai antibiotikai, jų inhaliuojamieji preparatai buvo tirti CF sergantiems pacientams. Inhaliuojamasis levofloksacinas yra naujaušias ir šiuo metu patvirtintas vartoti Europoje sergantiesiems CF ir lėtine *P. aeruginosa* sukelta infekcija. Vartojant levofloksaciną, dažniausiai pastebėti nepageidaujami reiškiniai yra kosulys, skonio sutrikimai, nuovargis arba silpnumas. Jis taip pat draudžiamas nėščiosioms ir krūtimi maitinančioms moterims bei pacientams, sergantiems epilepsija.

Bronchektazės. Tai būklė, kuriai būdingas lėtinis pūlinis kvėpavimo takų uždegimas, sukeliantis jų destruktiją, negrįžtamąjį spindžio išsiplėtimą, nuolatinį uždegiminio sekreto ir bakterijų kaupimąsi kvėpavimo takuose. Bronchektazės dažniausiai yra kitų ligų arba patologinių būklių komplikacija. Dažniausiai apatinių kvėpavimo takų infekciją sukelia *H. influenzae* (55–29 proc.) ir *P. aeruginosa* (28–12proc.).

Remiantis naujausiais įrodymais, inhaliuojamojo tobramicino vartojimas pacientams, sergantiems bronchektazėmis, nerekomenduojamas nei stabilios ligos, nei jos paūmėjimo metu. Nepaisant klinikinio ir mikrobiologinio pagerėjimo, iki šiol atlikti tyrimai yra mažos imties, trumpa stebėsenos trukmė, todėl kol kas negalima teigti, ar ilgalaikis gydymas tobramicinu neskatina bakterijų rezistentiškumo.

Atsižvelgiant į naujausių tyrimų rezultatus, inhaliuojamasis liposominis ciprofloksacinas yra susijęs su *P. aeruginosa* bakterijų kiekio sumažėjimu ir reikšmingų klinikinių rezultatų pagerėjimu (ilgesniu laikotarpiu iki ligos paūmėjimo), todėl šis antibiotikas gali būti patrauklus bronchektazių, kai yra lėtinė *P. aeruginosa* infekcija, gydymo būdas.

Remiantis naujausiais įrodymais, bronchektazių gydymas inhaliuojamuoju kolistinu rutiškai nerekomenduojamas.

Ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeliama plaučių liga (NTM). Ne tuberkuliozės mikobakterijos yra grupė išorinės aplinkos bakterijų, kurios ligą sveikam žmogui sukelia retai, tačiau žmonėms, turintiems gretutinių patologijų, jos gali paveikti daugybę organų sistemų. Pastebėta, jog pastaraisiais metais didėja sergamumas NTM sukeliama plaučių liga. Dažniausiai plaučių ligas sukelia *Mycobacterium avium* kompleksas, *M. abscessus* kompleksas ir *M. kansasii*. Paprastai ši liga gydoma sisteminių antibiotikų deriniais. Jungtinėse Amerikos Valstijose inhaliuojamieji antibiotikai skiriami iki 10 proc. pacientų, kuriems diagnozuota NTM sukelta infekcija, tačiau šiuo metu dar stinga patikimų įrodymų, jog gydymas inhaliuojamaisiais antibiotikais yra pakankamai veiksmingas. Ekspertai siūlo apsvarstyti šią gydymo alternatyvą, kai sisteminis antibiotikų vartojimas yra nepraktiškas arba neįmanomas, kai dėl neigiamo sisteminio poveikio aminoglikozidai kontraindikuotini, kai būtina ilgalaikė terapija arba gydymo tikslas – palengvinti simptomus.

Inhaliuojamųjų antibiotikų perspektyvos.

Pastaruosius dešimtmečius inhaliuojamųjų antibiotikų vartojimas, sergant CF, bronchektazėmis, NTM sukeliama plaučių liga, vis didėja.

Ilgą laiką vienas labiausiai paplitusių patogenų, randamų sergant CF, buvo *P. aeruginosa*, tačiau, dėl didėjančio inhaliuojamųjų antibiotikų prieinamumo bei plačiai taikytos *P. aeruginosa* kolonizacijos prevencijos pastaraisiais metais vis dažniau aptinkama *S. aureus*, įskaitant MSRA. Todėl šiuo metu atliekami keli inhaliuojamojo vankomicino veiksmingumo tyrimai prieš Gramteigiamas bakterijas.

Ateityje siekiama ištirti inhaliuojamųjų antibiotikų vartojimą kartu su geriamaisiais antibiotikais (galbūt, mažesnėmis dozėmis), siekiant maksimalaus antimikrobinio poveikio ir kuo mažesnio sisteminio toksiškumo. Taip pat siekiama geriau suprasti veiksnius, kuriais remiantis būtų galima paaiškinti, kodėl kai kurie inhaluojamieji antibiotikai yra veiksmingi sergantiesiems cistine fibroze, palyginus su sergančiaisiais bronchektazėmis.

Literatūra

1. Maselli D, Keyt H, Restrepo M. Inhaled Antibiotic Therapy in Chronic Respiratory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(5): 1062.
2. Ratjen F, Munck A, Kho P et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: The ELITE trial. *Thorax* 2010; 65: 286–291.
3. Oermann CM, McCoy KS, Retsch-Bogart GZ et al. *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic susceptibility during long-term use of aztreonam for inhalation solution (AZLI). *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66: 2398–2404.
4. Hoppentocht M, Akkerman O, Hagedoorn P et al. Tolerability and Pharmacokinetic Evaluation of Inhaled Dry Powder Tobramycin Free Base in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0149768.
5. Jennings, MT, Boyle MP, Weaver Det al. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis–The PMEP trial: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15: 223.