

Kvėpavimo takų infekcijos gydymo strategija sergant cistine fibroze

Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, kvėpavimo takų infekcija, gydymas antibiotikais.

Santrauka. Straipsnyje trumpai aptariami pagrindiniai kvėpavimo takų patogenai sergant cistine fibroze, gydymas antibiotikais apimant infekcijos profilaktiką, ankstyvąją infekcijos eradikaciją, lėtinės infekcijos slopinimą ir infekcinių paūmėjimų gydymą.

ĮVADAS

Lėtinės kvėpavimo takų infekcijos sukeltas plaučių pažeidimas – viena svarbiausių cistine fibroze sergančių asmenų ligotumo ir mirštamumo priežasčių. Kad būtų išlaikyta stabili plaučių funkcija ir gera gyvenimo kokybė, sumažintas cistinės fibrozės infekcinių paūmėjimų dažnumas, reikalingi dažni ir intensyvūs gydymo antibiotikais kursai. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) yra pagrindinis ir sunkiausių padarinius lemiantis bakterinis patogenas. Taigi šios infekcijos gydymo uždaviniai – ankstyva *P. aeruginosa* infekcijos eradikacija (pašalinimas) ir lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos slopinimas. Sėkmingas kvėpavimo takų infekcijos gydymas kartu su kitomis kompleksinėmis gydymosiomis priemonėmis lėmė tai, kad cistinės fibrozės ligonių gyvenimo trukmės mediana gerokai pailgėjo – nuo 14 m. (1969 m.) iki 40 m. (2010 m.).

Manoma, kad cistine fibroze sergantys asmenys gimsta turėdami neinfekuotus kvėpavimo takus, o oportunistinės patogeninės bakterijos į apatinius kvėpavimo takus patenka iš aplinkos, dėl sutrikusio vietinio imuniteto juos kolonizuoja ir sukelia lėtinį uždegimą. Dažniausiai pasitaikanti bakterijos yra *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) ir *Burkholderia cepacia*. Lėtinė infekcija sukelia ilgalaikį uždegimą, kuris sąlygoja plaučių audinio

pažeidimą ir destrukciją, pasireiškiančią plaučių funkcijos išnykimu.

Pagal bronchų sekreto pasėlio rezultatus kvėpavimo takų infekcija gali būti apibūdinama taip:

- Lėtinė infekcija (angl. *chronic infection*) – dominantis patogenas išaugo daugiau nei 50 proc. bronchų sekreto pasėlių per pastaruosius 12 mėn.
- Epizodinė infekcija (angl. *intermittent infection*) – dominantis patogenas išaugo mažiau nei 50 proc. bronchų sekreto pasėlių per pastaruosius 12 mėn.
- Nėra infekcijos (angl. *free of infection*) – per pastaruosius 12 mėn. dominantis patogenas nė karto neišaugo, nors anksčiau kvėpavimo takai buvo juo užsikrėtę.
- Niekada nebuvo infekcijos (angl. *never infected*) – dominantis patogenas niekada nebuvo išskirtas.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

P. aeruginosa eradikacija

P. aeruginosa į kvėpavimo takus dažniausiai yra įkvepiama ir gali laikinai infekuoti 10–50 proc. visų sergančių cistine fibroze. Daliai ligonių patogenas iš kvėpavimo takų pasišalina savaime, t. y. bronchų sekreto pasėliai tampa neigiami, bet daugeliui *P. aeruginosa* infekcija/kolonizacija persistuoja. Įrodyta, kad ankstyvos *P. aeruginosa* infekcijos/kolonizacijos intensyvus gydymas antibiotikais sergant cistine fibroze yra veiksmingas: patogenas

dažnai išnaikinamas, kvėpavimo takai ilgiau išbūna neužsikrėtę *P. aeruginosa*. Taigi, esant ankstyvai *P. aeruginosa* infekcijai ar kolonizacijai, rekomenduojama skirti eradikacinį gydymą antibiotikais (1 pav.), bet iki šiol nėra tikslių gydymo rekomendacijų, kaip veiksmingai *P. aeruginosa* išnaikinti. Įvairių antipseudomoninių antibiotikų derinių ir vaistų formų (geriamųjų, inhaliuojamųjų, intraveninių) veiksmingumas yra panašus – *P. aeruginosa* eradikacija būna sėkminga vidutiniškai 80 proc. atvejų. *P. aeruginosa* eradikacijai antibiotikus ir jų vartojimo formas reikėtų rinktis atsižvelgiant į galimą šalutinį poveikį bei vaistų prieinamumą. Kaip *P. aeruginosa* eradikacijos strategiją galima rekomenduoti inhaliuojamojo tobramicino 28 d. kursą.

Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos gydymas

Nors eradikacinis *P. aeruginosa* gydymas padėjo sumažinti šios infekcijos dažnumą vaikams, suaugusiems pacientams *P. aeruginosa* tebėra vyraujantis patogenas (2 pav.). Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos gydymui (slopinimui) vartojami inhaliuojamieji antibiotikai: aminoglikozido tobramicinas, polimiksino derivatas kolistinas, monobaktamas aztreonamas. Tyrimų rezultatai rodo, kad inhaliuojamieji antibiotikai yra saugūs ir jų klinikinė nauda pranoksta galimą riziką. Kitų inhaliuojamųjų antibiotikų (liposominio amikacino, ciprofloksacino, levofloksacino, fosfomicino/tobramicino) klinikinis veiksmingumas dar tiriamas.

Lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai gydyti rekomenduojamas ilgalaikis inhaliuojamojo tobramicino vartojimas 4 savaitių kursais darant 4 savaitių pertraukas (jos daromos, kad būtų išvengta bakterijų atsparumo) arba nepertraukiamas kolistino vartojimas. Pacientams, kuriems kartojasi cistinės fibrozės paūmėjimai arba sparčiai blogėja plaučių funkcija, gali būti skiriamas pakaitinis (kas 4 sav.) gydymas dviem inhaliuojamaisiais antibiotikais, pvz., tobramicinu ir kolistinu.

Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos paūmėjimo gydymas

Lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai paūmėjus, paprastai skiriamas kursas intraveninių antipseudomoninių antibiotikų, kad ligonis būtų apsaugotas nuo plaučių funkcijos pablogėjimo bei prailgintas laikas iki kito ligos paūmėjimo. Inhaliuojamųjų antibiotikų klinikinis veiksmingumas gydant lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos paūmėjimą, nei vartojamų vienu, nei kartu su intraveniniais antibiotikais, nėra įrodytas. Tačiau inhaliuojamųjų antibiotikų, pvz., tobramicino, skyrimas gali būti svarstomas, kai sisteminio poveikio vaistai dėl šalutinio poveikio tampa nepriimtini, pvz., esant inkstų nepakankamumui. Gydymo antibiotikais kursas paprastai tęsiamas 10–14 dienų, jo trukmė labiau priklauso nuo klinikinės paūmėjimo eigos, o ne mikrobiologinių tyrimų rezultatų. Rekomenduojama gydymą tęsti iki išnyks paūmėjimo simptomai ir atsitaitys plaučių funkcija, bet neviršijant 3 savaitių (esant daugeliui vaistų atspariai *P. aeruginosa*, gydymo trukmė gali būti ir ilgesnė).

Pacientams, kuriems buvo nustatyta nauja *P. aeruginosa* infekcija ir taikytas eradikacinis gydymas, veiksmingumui

įvertinti bronchų sekreto pasėlis atliktinas praėjus 2–4 sav. po gydymo, toliau mikrobiologiniai tyrimai kartojami kas 3 mėn. Reguliariai daryti bronchų sekreto mikrobiologinius tyrimus tikslinga ir lėtinę *P. aeruginosa* infekciją turintiems pacientams, ypač kuriems taikomas slopinamasis gydymas ar kartojantis ligos paūmėjimams. Reguliarūs serologiniai *P. aeruginosa* antikūnų tyrimai nerekomenduojami.

Antibiotikų jautrumą mikrobiologiniais tyrimais naudinga įvertinti įtariant *P. aeruginosa* dauginį atsparumą vaistams, identifikavus naują *P. aeruginosa* padermę, dėl nepakankamo veiksmingumo keičiant gydymą antibiotikais. *In vitro* nustatytas patogeno atsparumas vartojamam antibiotikui nėra prielaida keisti antibiotiką, jei pasireiškia gydymo klinikinis efektas.

Profilaktinis cistine fibroze sergančių ligonių gydymas antipseudomoniniais antibiotikais nepadeda ateityje išvengti *P. aeruginosa* infekcijos, todėl nėra rekomenduojamas.

KITŲ BAKTERINIŲ PATOGENŲ INFEKCIJŲ GYDYMAS

Staphylococcus aureus

S. aureus yra anksti ir dažnai nustatomas kvėpavimo takų patogenas, tikėtina, susijęs su vėliau prisidedančia *P. aeruginosa* infekcija. Kai kuriose šalyse, pvz., Jungtinėje Karalystėje, rekomenduojamas profilaktinis *S. aureus* infekcijos gydymas. Tačiau, lyginant su profilaktiškai negydytais ligoniais, ilgametis profilaktinis gydymas antistafilokokiniais vaistais klinikinio požiūriu nebuvo naudingas. Todėl jis, ypač suaugusiems, nerekomenduojamas.

Meticilinui atsparus *S. aureus* lemia sunkesnę cistinės fibrozės eigą, o jo paplitimas per pastaruosius dešimtmečius didėja. Meticilinui atspariu *S. aureus* užsikrėtę pacientai dažniau hospitalizuojami, o dažniau užsikrečia turintieji F508del mutaciją, bronhektazių. Meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcijos dažnumas sergant cistine fibroze yra panašus kaip visuomenėje. Todėl manoma, kad skirtingas šios bakterijos pasireiškimas įvairiose šalyse nepriklauso nuo skirtingų meticilinui atsparaus *S. aureus* gydymo strategijų.

Stenotrophomonas maltophilia,

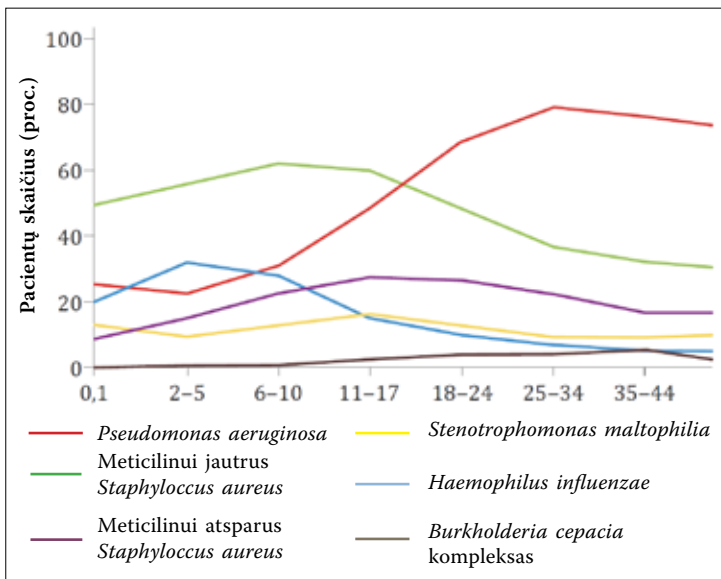
Achromobacter xylosoxidans

S. maltophilia infekcijos dažnumas, įvairių cistinės fibrozės centrų duomenimis, yra skirtingas, o klinikinė infekcijos reikšmė lieka neaiški. Lėtinė *S. maltophilia* infekcija susijusi su dažnesniais cistinės fibrozės paūmėjimais, bet neskatina sparčiau blogėti plaučių funkcijos. Taigi paprastai gydoma lėtinė *S. maltophilia* infekcija, pasireiškianti klinikinio ligonio būklės blogėjimu.

Kol kas mažai žinoma apie *A. xylosoxidans* klinikinę reikšmę, todėl nėra rekomendacijų, kada ir kaip gydyti šią infekciją.

Burkholderia cepacia komplekso padermės

Burkholderia cepacia kompleksas – tai grupė septyniolikos artimai susijusių bakterinių padermių. *Burkholderia*



1 pav. Dažniausiai nustatomi kvėpavimo takų patogenai pagal cistine fibroze sergančių ligonių amžių

cepacia komplekso infekcija būdinga sergant cistine fibroze, o dažniausios bakterijos yra *B. cenocepacia*, *B. multivorans* ir *B. dolosa*. Nors aiškių rekomendacijų nėra, tikslinga taikyti *Burkholderia cepacia* komplekso eradikacinį gydymą, o lėtinei infekcijai paūmėjus – gydymą kelių antibiotikų deriniu.

Ne tuberkuliozės mikobakterijos

M. aviumintracellulare kompleksas, *M. chelonae* ir *M. abscessus* kompleksas dažniausiai nustatomi vyresniems cistine fibroze sergantiems pacientams. Ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcija sukelia spartų klinikinės ligos eigos blogėjimą. Todėl, kai cistinės fibrozės eiga blogėja, o kitų, kartu nustatytų, mikroorganizmų infekcijų antibakterinis gydymas neveiksmingas, reikia gydyti šią infekciją. Ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcijos gydymas sudėtingas: antibiotikais turi būti gydoma intensyviai ir ilgai. Tačiau kol kas visuotinai priimtos veiksmingos gydymo strategijos nėra.

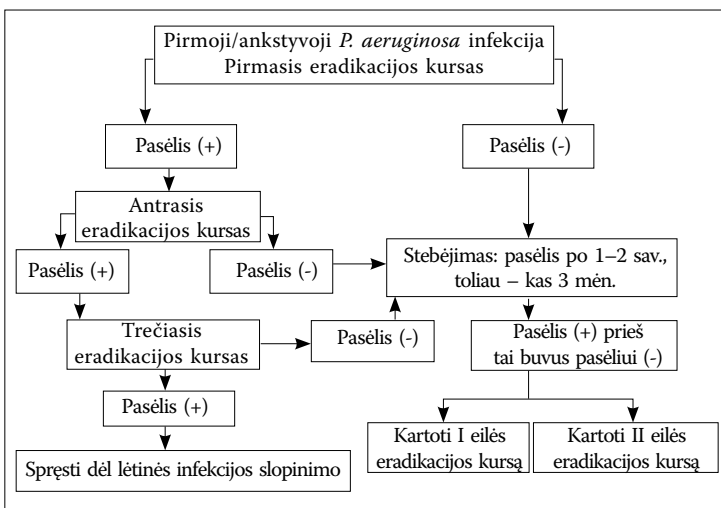
Ilgalaikis makrolido azitromicino vartojimas, gydant lėtinę *P. aeruginosa* infekciją, gali sąlygoti mikobakterijų atsparumą. Todėl azitromicinas neskirtinas esant ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcijai (nors klinikiniuose tyrimuose neįrodyta, kad makrolidai gali padidinti ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcijos riziką).

Anaerobiniai patogenai

Anaerobinių bakterijų klinikinė reikšmė neaiški. Anaerobiniai patogenai būdingesni jaunesniems asmenims ir turintiems geresnę plaučių funkciją. Manoma, kad *Prevotella intermedia* gali sukelti kvėpavimo takų pažeidimą. Rekomendacijų, kada pradėti ir kaip gydyti anaerobinių patogenų infekciją, nėra.

Aspergillus fumigatus

Aspergillus fumigatus plitimas susijęs su inhaliuojamųjų antibiotikų vartojimu. *Aspergillus fumigatus* gali sukelti endobronchinę infekciją ar alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę. Esant *Aspergillus fumigatus* infekcijai, skiriamas gydymas sisteminio poveikio vaistais nuo grybelių.



2 pav. Pseudomonas aeruginosa infekcijos eradikacinio gydymo antibiotikais algoritmas

MANAGEMENT OF AIRWAY INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

Keywords: cystic fibrosis, airway infection, antibiotic therapy.

Summary. In this review shortly are presented the major pathogens in cystic fibrosis, antibiotic therapy including prophylaxis against infection, eradication of early infection, suppression of chronic infection, and the treatment of infective exacerbations.

LITERATŪRA

- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 461–79.
- Flume P, Mogayzel P, Robinson K, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 802–8.
- Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 29–70.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–9.
- Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. 3rd Edition, 2009.
- Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, et al. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 1–8.