

Cistinės fibrozės paūmėjimo gydymas antibiotikais

Sigitas Dumčius

Kauno medicinos universiteto Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: cistinė fibrozė, cistinės fibrozės paūmėjimas, antibiotikai.

Santrauka. Ligoniams, sergantiems cistine fibroze, antibiotikų skyrimo indikacijos yra labai plačios, o antibiotikų skyrimas ir gydymo jais intensyvumas labai priklauso nuo daugelio veiksnių (ligonio amžius, ligos proceso sunkumo, ligos progresavimo greičio, paūmėjimų dažnumo, vyraujančio sukėlėjo tipo ir kt.). Straipsnyje nagrinėjami cistine fibroze sergančių ligonių antibiotikoterapijos principai, antibiotikų parinkimo ir jų derinimo klausimai. Aptariami ligos proceso paūmėjimo plaučiuose klinikiniai požymiai ir priešbakterinis gydymas antibiotikais ligai paūmėjus.

Nustačius cistinės fibrozės (CF) diagnozę, priešbakterinis gydymas dažniausiai pradedamas nedelsiant ir neretai tęsiamas labai ilgai. Galima teigti, kad vienkopus ar kitokius antibiotikus CF sergantiems ligoniams neretai tenka vartoti visą gyvenimą.

Klinikinėje praktikoje, skiriant antibiotikus CF sergantiems ligoniams, paprastai tenka susidurti su dviem pagrindinėmis klinikinėmis situacijomis, būdingomis specifinei šios ligos eigai, t. y. spręsti antibiotiko vartojimo tikslumą esant lėtinei infekcijos supresijai, jeigu ligonio būklė patenkinama (ligos remisijos laikotarpiu), arba skirti radikalią antibiotikoterapiją siekiant maksimalaus vaistų veiksmingumo ligos paūmėjimo laikotarpiu (7, 6, 9).

Tenka pažymėti, kad antibiotikų skyrimas, kontroliuojant respiracinį CF paūmėjimą, yra pats svarbiausias ligonių, sergančių šia liga, gydymo metodas, o patologinio proceso plaučiuose paūmėjimų dažnumas yra pagrindinis veiksnys, lemiantis ligos sunkumą ir apskritai ligonių, sergančių CF, gyvenimo prognozę (2, 4, 9).

Kol kas dar nėra aprobuoti CF proceso plaučiuose paūmėjimo kriterijai, tačiau klinicistas, turintis darbo su CF sergančiais ligoniais patirties, ypač ilgesnį laiką stebėjęs ir kontroliavęs ligos eigą ir jos simptomų pokyčius, dažniausiai nesunkiai atpažįsta proceso plaučiuose paūmėjimo požymius.

Suprantama, kad antibiotikoterapija tais atvejais turi būti derinama su priemonėmis, gerinančiomis bronchų valymą, taip pat ir su atitinkama mitybos režimo korekcija. Ypač svarbus klinicisto bendradarbiavimas su kinezioterapeutu ir dietologu.

Mūsų patirtis rodo, kad kuo ligonis jaunesnis, kuo

„piktesnis“ sukėlėjas (ypač grėšiant *Pseudomonas aeruginosa* kolonizacijos pavojui), kuo greitesnė patologinio proceso eiga ir dažnesni paūmėjimai, tuo labiau indikuotinas intensyvus ilgesnės trukmės ir radikalus antibiotikų kursas.

Dažniausiai, esant proceso paūmėjimui, ligoniams, sergantiems CF, antibiotikų turi būti skiriama ne trumpiau kaip 14–21 dieną, o kai kuriais atvejais 4–6 savaites ir ilgiau. Tinkamas kompleksinis paūmėjimų gydymas, mūsų nuomone, yra alternatyva ilgalaikiam CF sergančių ligonių gydymui antibiotikais, ypač kuomet nėra aiškių klinikinių ir laboratorinių proceso pablogėjimo požymių.

Labai svarbu laiku diagnozuoti patologinio proceso plaučiuose paūmėjimą ir jį įvertinti. Tenka pažymėti, jog įvairiuose medicinos literatūros šaltiniuose nurodomi panašūs CF paūmėjimo požymiai, tačiau daugieliu atvejų jie nėra pakankamai apibrėžti (3, 5, 8).

Žemiau pateikiame CF proceso plaučiuose paūmėjimo kriterijus, kuriais remiantis, mūsų nuomone, galima gana objektyviai įvertinti proceso pokyčius plaučiuose. CF paūmėjimą reikėtų diagnozuoti tiems ligoniams, kuomet dinamiškai (bent kartą per tris mėnesius), įvertinant ligonio būklę, nustatoma ne mažiau kaip trys iš pateikiamų požymių arba simptomų:

- Sustiprėjęs kosulys.
- Pagausėjęs skrepliavimas ir (arba) pakitęs skreplių pobūdis.
- Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ temperatūros, trunkantis ne mažiau kaip 4 val. per parą bent kartą per paskutinę savaitę.
- Svorio kritimas ≥ 1 kg arba 5 proc. kūno svorio, lydimas anoreksijos, ryškaus apetito pablogėjimo;

mažiems vaikams ir kūdikiams – augimo sulėtėjimas arba augimo rodiklių kritimas per paskutinius tris mėnesius.

- Dėl pablogėjusios savijautos vaikas nelankė mokyklos per paskutinę savaitę.
- Pasunkėjęs kvėpavimas, padidėjęs kvėpavimo dažnis.
- Naujų auskultacinių duomenų atsiradimas (pakinta karkalų pobūdis, jų kiekis, atsiranda švokštimas, bronchų obstrukcijos požymių ir kt.).
- Sumažėjęs fizinio krūvio toleravimas.
- Forsuoto iškvėpiamo oro tūrio per 1 sekundę (FEV1) sumažėjimas ≥ 10 proc. per tris mėnesius.
- Hemoglobino saturacijos (matuojant oksimerijos metodu) sumažėjimas ≥ 10 proc. per paskutinius tris mėnesius.
- Naujų pakitimų, tiriant krūtinės ląstą rentgenu, radimas.

Ligos proceso pokyčius objektyviai įvertinti padeda ir reguliarius ilgalaikis ligonių būklės stebėjimas, todėl kiekvienas ligonis, sergantis CF, turėtų ne rečiau kaip kas trys mėnesiai lankytis pas CF specialistą net ir tais atvejais, kuomet subjektyviai jokių savijautos pablogėjimo požymių per tą laikotarpį neatsirado. Reguliarius būklės įvertinimas įgalina stebėti įvairių klinikinių ir funkcinų rodiklių kitimą, laiku diagnozuoti galimą proceso plaučiuose paūmėjimą ir nedelsiant pradėti tinkamą gydymą antibiotikais (1, 3, 8).

Natūralu, jog procesui plaučiuose paūmėjus, parenkant optimaliausiai veikiantį preparatą, reikia remtis antibiotikogramos duomenimis, tačiau kartais, negaunant skreplių pasėlio dėl jauno ligonio amžiaus, sunkios būklės, retesniais atvejais, kuomet yra nedaug bronchų sekreto, antibiotikus tenka skirti neturint pasėlio duomenų. Tokiais atvejais reikėtų remtis literatūros duomenimis apie konkretaus amžiaus žmogui dažniausiai CF paūmėjimą sukeliančią bakterinę florą. Lentelėje pateikiami kai kurie dabar dažniausiai paūmėjus CF vartojami antibiotikai.

Iš pasėlio išauginus *H. influenzae*, ligonis turėtų būti gydomas ne trumpiau kaip dvi savaites β -laktamzei atspariais geriamaisiais β -laktaminiais preparatais. Kaip jau buvo minėta anksčiau, *H. influenzae* izoliuotai, kaip vienintelis sukėlėjas, retai būna CF paūmėjimą sukeliantis veiksnys.

S. aureus neretai esti dominuojantis sukėlėjas, išauginamas iš CF ligonių skreplių ligos paūmėjimo laikotarpiu, nors panašiai kaip ir *H. influenzae* retokai būna vienintelė bakterija, kuri išauginama pasėlyje. Jeigu paūmėjimą sukėlė auksinis stafilokokas, rekomenduotinas β -laktamimazei atsparių penicilinų kur-

sas pirmąsias 5–7 dienas, juos derinant kartu su aminoglikozidais. Parenterinio gydymo kurso trukmė tokiais atvejais paprastai būna mažiausiai 10 dienų. Optimali kurso trukmė – 14–21 diena.

H. influenzae ir *S. aureus* infekcijai gydyti kartais užtenka didelėmis dozėmis skiriamo geriamojo amoksiklavo. Persituojanti *S. aureus* infekcija gali būti gydoma papildomai skiriant fuzidino rūgšties preparatų, rifampicino arba azitromicino, o *H. influenzae* – azitromicino ir cefiksimo. Kai kurie autoriai *S. aureus* rekomenduoja gydyti flukloksacinu arba meronemu kartu su aminoglikozidų grupės vaistais, o *H. influenzae* – aminoglikozidų ir cefalosporinų (cefuroksimu ar ceftazidimu) grupės preparatų deriniu (2, 9).

Jei ligonio būklė negerėja, reikia ieškoti kitų galimų infekcinio proceso sukėlėjų. Tam paprastai daroma brochoskopija ir vertinami bronchoalveolinio lavažo bakteriologinio tyrimo rodmenys.

Vienas iš labai sunkių CF proceso plaučiuose blogėjimo požymių – atsiradusi nuolatinė *P. aeruginosa* kolonizacija ligonio kvėpavimo takuose. Be abejo, tokiais atvejais *Pseudomonas* sukeltą CF paūmėjimą reikia gydyti labai aktyviai ir radikalai. Esant nuolatinėi *P. aeruginosa* kolonizacijai, kai kuriuose CF gydymo centruose kas trys mėnesiai profilaktiškai skiriami intraveninių antibiotikų kursai.

P. aeruginosa gydyti galima pasirinkti vieną iš daugelio dabar klinikinėje praktikoje vartojamų antipseudomoninių antibiotikų. Konkretų parinkimą paprastai nulemia antibiotikogramos duomenys. Nors ir nenustatyta tiesioginio priklausomumo tarp bakterijų jautrumo antibiotikams *in vivo* ir *in vitro* registruojamo poveikio, bet vis dėlto, skiriant gydymą antibiotikais, rekomenduojama atsižvelgti į antibiotikogramos duomenis.

Kuomet iš ligonio skreplių išauginama *P. aeruginosa*, pirmojo pasirinkimo preparatai yra antipseudomoniniai penicilinais – tikarcilinas, piperacilinas, azlocilinas, kurių paprastai skiriama kartu su aminoglikozidais, dažniausiai su gentamicinu arba tobramicinu.

Antipseudomoniniai cefalosporinai – dažniausiai iš jų ceftazidimas, cefepimas, CF pulmonaliniame procesui paūmėjus, labai plačiai vartojami visame pasaulyje, ypač JAV. Kai kuriuose CF centruose *P. aeruginosa* infekcijos išskyrimo atveju labai populiarūs ir kiti β -laktaminiai antibiotikai: azreonamas, imipenemas, meronemas ir kt. Mes dar neturime pakankamai klinikinės patirties skiriant šiuos antibiotikus, kad galėtumėme pagrįstai įvertinti jų veiksmingumą.

Nurodoma, kad tais atvejais, kuomet ligos paūmėjimą sukelia *P. aeruginosa* kolonizacija, tačiau vartojant kitus β -laktamus arba antipseudomoninius cefalosporinus, atsiranda alerginių reakcijų, reikėtų

skirti jau minėtą karbapenemą, imipenemą arba monobaktamą ar aztreonamą. Šie preparatai taip pat dažniausiai skiriami kartu su aminoglikozidais.

Didžiojoje Britanijoje *Pseudomonas* infekcijas rekomenduojama gydyti derinant aminoglikozidą su pusiausintetiniu penicilinu arba trečiosios kartos cefalosporinu. Nurodoma, kad, skyrus vien ceftazidimo, gali atsirasti atsparus *P. aeruginosa* štamai (2, 9).

Iš kitų sukėlėjų, galinčių paūminti CF eigą, tenka pažymėti *Burkholderia cepacia* (anksčiau *Pseudomonas cepacia*). Šis mikroorganizmas turi bene didžiausios įtakos CF sergančių ligonių prognozei, nors dėl *Burkholderia cepacia* reikšmės CF patogenezėi iki šiol nėra visuotinai priimtinos nuomonės (3, 6, 7).

Šis mikrobų paprastai sukelia labai sunkų ir greitai progresuojantį endobronchitą. Atsiradus *B. cepacia* infekcijai, patologinio proceso kontroliavimas yra labai komplikotas, nes minėta bakterija dažniausiai esti atspari daugeliui priešūždegiminių preparatų. Kai kurie *B. cepacia* štamai *in vitro* yra jautrūs chloramfenikoliui, ceftazidimui ir fluorochinolonom, tačiau kol kas nėra pakankamai klinikinių duomenų apie šių antibiotikų pakankamą veiksmingumą minėtai infekcijai

gydyti.

Kitas rečiau CF paūmėjimo metu ligonių kvėpavimo takuose nustatomas mikroorganizmas yra *Stenotrophomonas maltophilia*. Ši bakterija yra atspari daugeliui *P. aeruginosa* veikiančių antibiotikų, o dėl jos patogeniškumo CF gydyti dar nėra visuotinai priimtinos nuomonės. Yra duomenų, rodančių, kad kai kuriais atvejais šie mikroorganizmai gali išnykti savaime, dažnai net neskyrus specifinio gydymo (2). Jei yra tiksliai įrodoma, kad *Stenotrophomonas maltophilia* yra CF paūmėjimo rizikos veiksnys, tokiais atvejais kartais pateisinamas antibiotikų skyrimas „*ex juvantibus*“.

Išvados

Apibendrinant tenka pažymėti, kad paūmėjus CF procesui, skiriant antibiotikus, dažnai tenka įvertinti labai daug rizikos veiksnių, lemiančių konkretaus medikamento ar jų derinio parinkimą, gydymo kurso trukmę, terapijos radikalumo laipsnį bei derinimą su kitomis gydymo priemonėmis. Dėl antibiotikų terapijos specifiškumo, paūmėjus CF, tokius ligonius dažniausiai būtina gydyti specializuotuose CF centruose.

Lentelė. Dažniausiai CF paūmėjimui gydyti vartojami antibiotikai

Vaisto pavadinimas	Vartojimo būdas	Dozė (mg/kg/d)	Skyrimo dažnumas (val.)
Ticarcillin	i/v	500–750	6
Azlocillin	i/v	400	6
Piperacillin	i/v	400–500	6
Ceftazidime	i/v	250–300	6–8
Cefotaksim	i/v	200	6–8
Imipenem	i/v	50–100	6–8
Aztreonam	i/v	150	6
Ciprofloxacina	i/v – p/os	30	8–12
Gentamicin	i/v	10–15	12
Tobramycin	i/v – inh	10–20	12–24
Amikacin	i/v	30	12
Colistin	inh.	2,5–5,0	12–24

Antibiotic treatment of cystic fibrosis exacerbations

Sigitas Dumčius

Clinic of Children Diseases, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: cystic fibrosis, exacerbation of cystic fibrosis, antibiotic therapy.

Summary. Although it is difficult to separate the beneficial effects of the various aspects of cystic fibrosis treatment, longer survival and improved quality of life have been associated with the advance of antibiotics

varieties. However, there are still considerable differences of opinion as to when and for how long antibiotics should be given. Usually cystic fibrosis patients are chronically colonized with various microorganisms. Intermittent regimes of antibiotic therapy regarding clinical features of pulmonary exacerbations are discussed in this article. General antibiotic policies in cystic fibrosis, including management of most typical microorganisms causing cystic fibrosis exacerbations, are proposed.

Correspondence to S. Dumčius, Clinic of Children Diseases, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania. E-mail: laimadum@cis.lt

Literatūra

1. Armstrong DS, Grinwood K, Carlin JB, et al. Bronchoalveolar lavage or orofaryngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:267-75.
2. Bush A. Dažniausi plaučių uždegimo sukėlėjai cistine fibroze sergantiems vaikams. (Bacteriology of cystic fibrosis.) *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 1999;4:574-84.
3. Bevins CL. Scratching the surface: inroads to a better understanding of airway host defence. *Am J Cell Mol Biol* 1999; 20:872-9.
4. Davies J. Cistinės fibrozės diagnostika ir gydymo naujovės. (Cystic fibrosis: recent advances in understanding of the disease.) *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2001;1-2:1345-52.
5. Hodson ME, Geddes DM. Cystic fibrosis. London, Second edition; 2000. p. 406-19.
6. Campana S, Taccetti G, Mergni G, et al. Development of antibiotic resistance in cystic fibrosis patients colonized by *Pseudomonas aeruginosa*: A. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1:136-7.
7. Van Devanter D, Anderson S, Barker L, et al. Longitudinal analyses of microbial ecology in two antibiotic-treated cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002;1:134.
8. Doring G, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749-67.
9. Jensen T, Pedersen SS, Hoyby N, et al. Use of antibiotics in cystic fibrosis: the Danish approach. In: Hoiby N, Pedersen SS, Shand GH. *Pseudomonas aeruginosa* infection. Basel: Karger; 1998. p. 229-36.

Straipsnis gautas 2003 02 28, priimtas 2003 03 28
Received 28 February 2003, accepted 14 March 2003