

Recidivujúce infekcie dolných dýchacích ciest: aké sú možnosti antibiotickej liečby?

MUDr. Dušan Krkoška, CSc.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Martinská fakultná nemocnica, Martin

Recidivujúce infekcie dolných dýchacích ciest zahŕňajú viacero nozologických jednotiek, od vzácnejších (cystická fibróza) až po pomerne často sa vyskytujúcu chronickú bronchitídu. V článku sa venujeme možnostiam antibiotickej liečby týchto ochorení.

Kľúčové slová: chronické ochorenia dolných dýchacích ciest, exacerbácia, rizikové faktory, antibiotická liečba.

Recurrent lower respiratory tract infections: what options are for antibiotic treatment?

There are more nosologic units in recurrent lower respiratory tract infections, comprising rare disease as cystic fibrosis and quite common occurring chronic bronchitis as well. The article describes the options for antibiotic treatment of these diseases.

Key words: chronic diseases of lower respiratory tract, risk factors, exacerbation, antibiotic treatment.

Via pract., 2010, 7 (6): 254–256

Úvod

Recidivujúce infekcie dolných dýchacích ciest zahŕňajú viacero nozologických jednotiek, od vzácnejších (cystická fibróza) až po pomerne často sa vyskytujúcu chronickú bronchitídu.

Chronická bronchitída je klinicky definovaná prítomnosťou produktívneho kašľa po dobu minimálne 3 mesiacov počas 2 rokov nasledujúcich po sebe. Histologické štúdie týchto ochorení ukazujú hypertrofiu mukózných žliazok a hyperpláziu hladkej svaloviny bronchiálneho stromu. Podskupina chronických bronchitíd je označovaná ako **chronická obštrukčná bronchitída** alebo **chronická obštrukčná choroba pľúc** (CHOCHP), pri ktorej funkčné spirometrické testy svedčia pre prekážku prúdenia vzduchu (prevažne v expíriu), čo je dôsledkom chronickej bronchiálnej iritácie, hypertrofiie mukózných žliazok – zväčša ako dôsledok fajčenia, dlhodobého pobytu v znečistenom životnom prostredí, rekurentných infekcií či kombinácie viacerých z uvedených faktorov. Progresiou ochorenia u predisponovaných jedincov dochádza k rozširovaniu distálnych úsekov dýchacích ciest – **pľúcnemu emfyzému** či inflamácii týchto terminálnych partií – **bronchiolitíde**. CHOCHP je civilizáčne ochorenie, na ktoré zomierajú ročne na celom svete asi 3 milióny ľudí, je teda celosvetovým zdravotným problémom. CHOCHP je 4. najčastejšou príčinou smrti spomedzi chorôb v celosvetovom meradle so stúpajúcou tendenciou, WHO predpovedá, že v roku 2020 sa choroba dostane v tomto rebríčku na 3. miesto:

- podľa WHO na CHOCHP trpí 1 % populácie,
- na CHOCHP ochore 15 – 20 % fajčiarov,
- na Slovensku trpí chorobou približne 8 – 16 % ľudí vo veku nad 40 rokov.

Akútna exacerbácia CHOCHP (AECHOCHP)

predstavuje sústavný klinický problém. Pacienti s miernou až ťažkou CHOCHP majú ročne jednu až dve akútne exacerbácie ochorenia. Hoci moderná bronchodilatačná liečba a inhalačné kortikosteroidy redukovávajú výskyt akútnych exacerbácií približne o 25 %, jednako závažné exacerbácie vyžadujú drahú nemocničnú liečbu a sú príčinou zvýšenej mortality. Vyše 80 % prípadov exacerbácií súvisí s bakteriálnou infekciou. Stále však ostáva ešte veľa nezodpovedaných otázok, ako napríklad:

- ktoré faktory sú zodpovedné za perzistujúcu kolonizáciu dýchacích ciest potenciálnymi patogénmi,
- čo je spúšťacím faktorom náhleho množenia mikroorganizmov, charakteristického pre exacerbáciu infekcie,
- ak sú antibiotiká skutočne terapeuticky efektívne, prečo je náročné v klinických štúdiách presvedčivo dokázať ich benefit (z hľadiska mortality) v porovnaní s placebom,
- akú dôležitosť má nárast rezistencie mikroorganizmov,
- na základe akých kritérií možno zvoliť optimálne antibiotikum pre konkrétneho pacienta?

Podľa literárnych údajov v Európe viac ako 80 % všetkých infekcií dýchacích ciest je liečených antibiotikami (ATB) (8). Vo väčšine prípadov lekári klinicky nediferencujú akútnu bronchitídu, akútnu exacerbáciu chronickej bronchitídy, pneumóniu získanú v komunite či infekcie dýchacích ciest vírusovej etiológie.

Algoritmy ATB liečby týchto infekcií vykazujú diametrálne rozdiely v jednotlivých regiónoch, bez racionálneho zdôvodnenia (4).

Akútna exacerbácia CHOCHP nemá charakteristické laboratórne ani röntgenologické

prejavy. Rozhodujúce sú anamnestické a klinické kritériá, najmä trvanie kašľa, produkcia spúta, purulentný charakter spúta, bolesť na hrudníku, dyspnoe. Ekonomické náklady na liečbu týchto pacientov sú nie zanedbateľné, o čom svedčí aj skutočnosť, že podľa štatistiky *European market research* takmer 30 % ambulantnej preskripcie ATB je práve na uvedené ochorenia. Ich komplikácie nezriedka vedú k nutnosti hospitalizácie.

Bolo dokázané, že adekvátna iniciálna ambulantná ATB liečba môže spomínaným komplikáciám v mnohých prípadoch zabrániť (12). Vyžaduje si to lepšiu diagnostiku, stratifikáciu pacientov podľa rizikových faktorov, a z toho vyplývajúci individuálny prístup k výberu iniciálnej ATB terapie.

Etiológia AECHOCHP ako východisko pri voľbe iniciálnej liečby

Väčšina prípadov AECHOCHP (asi 50 %) má bakteriálnu etiológiu, zhruba v 30 % sa uvádza etiológia vírusová či atypická (mykoplazmy, chlamýdie). V etiopatogenéze však treba vziať do úvahy aj úlohu alergénov, fajčenia či pobytu v znečistenom prostredí. Z bakteriálnych agensov prioritnú úlohu zohrávajú tzv. „hlavné patogény“ – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Pri predispozícii v zmysle imunodeficitu či významného poškodenia pľúcnych funkcií sa zvyšuje prevalencia aj takých agensov ako enterobaktérie (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* a i.), v niektorých prípadoch aj *Pseudomonas aeruginosa* (3).

Anthonisen a spol. (1) zaviedli klasifikačný systém na identifikáciu (stratifikáciu) rizikovosti pacientov na podklade klinických kritérií, so sú-

Tabuľka 1. Algoritmus ATB liečby AECHOCHP.

Skupina	Klinický stav	Rizikové faktory	Predpokladaná etiológia 1.	voľba	Alternatívy
I.	akútna tracheobronchitída	žiadne	vírusy, sekundárna bakteriálna inf.	bez ATB	AMOX, MAK, TTC
II.	AECHOCHP	žiadne	<i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella carrahalis</i> , <i>Str. pneumoniae</i>	AMOX, TTC, COT	CEFII, AMOX/CI, MAK, CHIN
III.	AECHOCHP + RF	RF (pozri text)	ako v skup. II. + E. coli, <i>Klebsiella spp.</i> a ďalšie gramnegatívne agensy	CHIN: MOXI, LEVO, CIP	AMOX/CI, CEFII – III, MAK
IV.	Chronická supuratívna bronchitída	sústavná produkcia hnisavého spúta, bronchiektázie	ako v skup. III. + <i>Ps. aeruginosa</i>	CHIN: MOXI, LEVO, CIP	parenterálna protipseudomonádová liečba

Skratky: AMOX = amoxicilín, AMOX/CI = amoxicilín/klavulanát, COT = kotrimoxazol, MAK = makrolidy, TTC = tetracyklín, CEFII = cefalosporín II. generácie, CHIN = fluorochinolóny, CIP = ciprofloxacín, LEVO = levofloxacin, MOXI = moxifloxacin, RF = rizikové faktory, ostatné pozri v texte

časnou predikciou pravdepodobnej etiológie. Pacientov s AECHOCHP rozdeľujú do troch skupín podľa týchto kritérií – dyspnoe, zvýšená produkcia spúta, purulentný charakter spúta:

- **v I. skupine** sú pacienti so všetkými kritériami,
- **v II. skupine** s dvomi a
- **v III. skupine** s jedným z uvedených kritérií.

Jednoznačný benefit ATB liečby bol dokázaný iba v I. a II. skupine pacientov.

Voľbu iniciálnej ATB liečby v posledných rokoch do značnej miery modifikuje nárast rezistencie „hlavných patogénov“ na tradičné ATB prvej voľby, ako aminopenicilíny, tetracyklíny či kotrimoxazol s rizikom zlyhania od 13 do 25% (4). Zlyhanie iniciálnej terapie má za následok enormný nárast nákladov, najmä v skupine rizikových pacientov, s možnosťou respiračného zlyhania, nutnosti hospitalizácie a pod. (12).

Údaje o percentuálnom výskyte rezistencie sa značne líšia podľa jednotlivých regiónov. Z pohľadu „tradičných ATB“ však možno rámcovo konštatovať u nechránených aminopenicilínov 20 – 40% rezistenciu u hemofilov a viac ako 90% rezistentných kmeňov *M. catarrhalis*. Produkcia betalaktamáz týchto kmeňov je najčastejším mechanizmom rezistencie a príčinou zlyhania ich eradikácie ATB liečbou. Nemenej závažným problémom je nárast rezistencie pneumokokov na penicilín, často spojený aj s rezistenciou na iné ATB, ako cefalosporíny, potencované aminopenicilíny, makrolidy, kotrimoxazol a tetracyklíny. Všetky tieto skutočnosti možno považovať za reflexiu meniaceho sa antimikrobiálneho prostredia súvisiaceho s nadmerným a často neadekvátnym indikovaním ATB liečby. Ak tento trend bude pokračovať, účinnosť mnohých ATB, ako betalaktámy, makrolidy, tetracyklíny či sulfonylamidy, bude naďalej klesať.

Rizikové faktory

I. Riziko bakteriálnej kolonizácie

Bakteriálna kolonizácia dolných ciest dýchacích je u pacientov s CHOCHP bežným javom. Jej výskyt spojený so významným množením sa pohybuje podľa posledných štúdií od 16 do 30% (7). Porucha mukociliárneho transportu a zvýšená produkcia spúta predstavujú vhodné prostredie na množenie baktérií, ako *H. influenzae* či *Ps. aeruginosa*. Tieto mikroorganizmy majú schopnosť adherovať na povrchové epitélie a produkovať substancie, ktoré ešte viac poškodzujú ciliárne funkcie, tracheobronchiálne epitélie, stimulujú produkciu hlienu, negatívne ovplyvňujú lokálnu imunitu (imunoglobulíny, fagocytárnu aktivitu, funkcie neutrofilov). Reakciou hostiteľa na agresiu je systémová zápalová odpoveď spojená s akumuláciou množstva neutrofilov, s následným uvoľnením proteáz (elastáza), toxických kyslíkových radikálov, s ďalším zvýšením produkcie spúta a poškodením povrchových epitelí. Spomínané procesy spätne vytvárajú podmienky na ďalšie množenie baktérií a progresiu pľúcneho ochorenia. Práce zamerané na identifikáciu rizikových faktorov bakteriálnej kolonizácie (s možnosťou ich preventívneho ovplyvnenia) zistili, že hlavnú predispozíciu predstavuje fajčenie, závažná obštrukcia a znížená vitálna kapacita pľúc.

II. Riziko zlyhania ATB liečby

Viacere štúdie sa v posledných rokoch zameriavali na identifikáciu a výpočtovú hodnotu rizikových faktorov, korelujúcich so zlyhaním iniciálnej ATB liečby AECHOCHP. Iničiálna liečba ATB prvej voľby (aminopenicilíny, tetracyklíny, kotrimoxazol) u pacientov s prítomnosťou rizi-



ImunActiv®

Extra účinná kombinácia pre aktiváciu imunitného systému

Beta-glukán (1,3/1,6 D)



Bioflavonoidy

Vitámín C



Zinok



Prečo ImunActiv®?

- vysoký obsah (až 200 mg) najaktívnejšieho typu beta-glukánu (1,3/1,6 D) Gold-Cell®
- navyše kombinuje ďalšie látky pre extra účinnú aktiváciu imunity – bioflavonoidy, vitamín C a zinok
- vyrábaný v najvyššej farmaceutickej kvalite garantovanej certifikátom GMP



Viac informácií www.imunactiv.sk alebo na bezplatnej infolinke: 0800 191 191.

WALMARK®
ZDRAVIE PRE CELÚ RODINU

kových faktorov zlyhávala v signifikantne vyššom percente, ako u pacientov bez rizikových faktorov. Ako hlavné rizikové faktory boli vyšpecifikované tieto:

- významné kardiálne (kardiopulnomálne) ochorenie,
- závažné poškodenie pľúcnych funkcií, potreba domácej oxygenoterapie,
- potreba udržiavacej kortikoterapie,
- časté exacerbácie chronickej bronchitídy v predchádzajúcom roku (> 4-krát),
- prekonanie pneumónie v minulosti (2, 4).

III. Riziko zlyhania ATB liečby s následnou nutnosťou hospitalizácie

Pacienti s AECHOCHP sú nezriedka prijímaní do ústavných zariadení po predchádzajúcom zlyhaní ambulantnej ATB terapie. Dôvodom hospitalizácie býva progredujúca dýchavičnosť, respiračné zlyhávanie, často ide o polymorbidných pacientov. Viaceré štúdie dokázali, že pomocou anamnestických a klinických kritérií možno odhadnúť niektoré základné rizikové faktory komplikovaného priebehu chronickej bronchitídy predisponujúce k nutnosti hospitalizácie (4, 5). Medzi takéto rizikové faktory patria:

- závažné kardiopulmonálne ochorenie,
- trvanie ochorenia (CHOCHP),
- zhoršenie dýchavičnosti sprevádzané retenciou CO₂,
- zhoršenie pľúcnej hemodynamiky s progresiou pľúcnej hypertenzie,
- chronická hypersekrécia spúta.

Priamym následkom AECHOCHP u rizikových pacientov môže byť respiračné zlyhanie s potrebou umelej pľúcnej ventilácie, dlhodobým pobytom na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS), ako aj zvýšenou mortalitou. Pravdepodobnosť mortality koreluje s vekom (> 65 rokov), závažnosťou CHOCHP, predchádzajúcou potrebou udržiavacej kortikoterapie, komorbiditou a dĺžkou hospitalizácie pred prijatím na JIS (9).

Voľba iniciálnej ATB liečby AECHOCHP z pohľadu prítomnosti rizikových faktorov

Signifikantná porucha pľúcnych funkcií (znížená vitálna kapacita, sekundový expiračný objem < 50% normy), dlhé trvanie ochorenia (> 10 rokov), hyperprodukcia spúta, potreba udržiavacej kortikoterapie, anamnestický údaj

častých exacerbácií ochorenia (> 4-krát v priebehu roka), polymorbidita, malnutícia – toto sú **hlavné rizikové faktory** z pohľadu iniciálnej ATB terapie, ktorá musí byť podstatne agresívnejšia, ako u pacientov bez rizikových faktorov. Ukazuje sa, že stratifikácia pacientov podľa výskytu rizikových faktorov je dôležitou pomôckou pri voľbe iniciálnej terapie a môže významným spôsobom zlepšiť jej konečný efekt, a to nielen v zmysle klinickom, ale aj v zmysle farmakoekonomickom. Tabuľka 1 ukazuje zjednodušený algoritmus iniciálnej a alternatívnej ATB terapie AECHOCHP (10, 11, 13).

Záver

Po stanovení diagnózy CHOCHP musí byť liečba komplexná a pacient náležite poučený, nakoľko jeho spolupráca je pre prevenciu exacerbácií a zabránenie progresie ochorenia kľúčová. CHOCHP má 4 základné potenciálne reverzibilné patomechanizmy obštrukcie dýchacích ciest:

- kontrakciu hladkej svaloviny bronchov,
- kongesciu či edém bronchiálnej sliznice,
- zápal v dýchacích cestách,
- zvýšenú sekréciu hlienov.

Z uvedeného vyplýva, že samotná antibiotická liečba nie je pre manažment pacienta s exacerbáciou ochorenia dostačujúca. Z ostatných opatrení či intervencií sa uvádzajú tieto: odvyknutie od fajčenia (u fajčiarov), inhalačné kortikosteroidy, inhalačné bronchodilatátory (beta-2 sympatomimetiká), anticholinergiká (tiotropium), bronchodilatátory s dlhodobým účinkom (teofylín), kortikosteroidy v p.o. forme, inhibítory fosfodiesterázy-4, mukolytiká, oxygenoterapia (pri pokročilejších formách ochorenia).

Nakoľko záchyt etiologických agensov infekcií dolných ciest dýchacích je v ambulantnej praxi vo všeobecnosti veľmi nízky, optimálna a racionálna ATB liečba a kritériá pre výber konkrétneho prípravku musia vychádzať z diagnózy infekcie (z klinického obrazu a pomocných vyšetrení), zo základného ochorenia pacienta, špecifických rizikových faktorov a stupňa imunodeficitu. Dôležitá je znalosť epidemiologickej situácie s prihliadnutím k stavu rezistencie najčastejších očakávaných patogénov (6).

Okrem spektra účinku musí ideálne antibiotikum spĺňať požiadavky z pohľadu farmakokinetiky, farmakodynamiky a pri porovnateľných prediktívnych parametroch sa prihliada aj

na kritérium priamych farmakoekonomických nákladov.

Arzenál ATB, ktoré možno podávať ambulantnou formou, v posledných rokoch stagnuje. Racionálny prístup k ich indikáciám je preto obzvlášť potrebný, aby táto terapia mohla byť kauzálna, a teda úspešná aj v blízkej budúcnosti.

Literatúra

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
2. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive lung disease. Factors associated with poor treatment outcomes. *Chest*, 11, 2000, s. 662–671.
3. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Acute infective exacerbation of chronic bronchitis. Relation between etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
4. Faulkner MA, Hilleman DE. The economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Opin Pharmacother* 2002; 3: 219–28.
5. Grossman RF, Mukerjee J, Vaughan D, et al. A one-year community based health economic study of ciprofloxacin vs. usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131–141.
6. Krkoška D, Jamriška P, Knotková H. Porovnanie výsledkov 5-dňovej liečby akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy azitromycínom v dennej dávke 500 mg a roxitromycínom v dennej dávke 300 mg. *Acta chemotherapeutica* 6, 1997; 6: 31–35.
7. Patel, IS, Seemungal, TAR, Wilks, M, et al. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57, 759–764.
8. Saint S, Flaherty KR, Abrahamse P, Martinez FJ, Fendrick AM. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clin Ther* 2001; 23: 499–512.
9. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knasus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive lung disease. *JAMA* 1995; 274: 1852–1857.
10. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (suppl): S177–S185.
11. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP, et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a metaanalysis. *Eur Respir J* 2007; 29, 1127–1137.
12. Wilson R, Jones P, Schaberg T, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61, 337–342.
13. Woodhead, M, Blasi, F, Ewig, S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26, 1138–1180.

Článok je prevzatý z *Paliat. med. liec. boles.*, 2008, roč. 1 (3): 153–155.

MUDr. Dušan Krkoška, CSc.
Klinika infektológie a cestovnej medicíny
Martinská fakultná nemocnica
Kollárova 2, 036 59 Martin
krkoska@mfn.sk



Viac informácií nájdete na

www.solen.sk