

# Inhalatorni antibiotici i indikacije za njihovu primjenu

---

**Bolković, Patrik**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:381583>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Patrik Bolković**

**Inhalatorni antibiotici i indikacije za njihovu primjenu**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Andree Vukić Dugac, dr. med., spec. interne medicine – pulmolog, na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS KRATICA**

CF – cistična fibroza

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

VAP – pneumonija povezana sa strojnom ventilacijom (engl. *Ventilator-associated pneumonia*)

TIS – otopina za nebulizator tobramicin (engl. *Tobramycin inhalation solution*)

TIP – prašak za udisanje tobramicin (engl. *Tobramycin inhalation powder*)

MMAD – medijan mase aerodinamičkog dijametra (engl. *Mass median aerodynamic diameter*)

DPI – inhaler suhog praha (engl. *Dry powder inhaler*)

CFTR – transmembranski regulator cistične fibroze (engl. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

FEF – forsirani ekspiratorni protok

GOLD – globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

CAT – upitnik za procjenu kronične opstruktivne plućne bolesti (engl. *COPD Assesment Test*)

mMRC – modificirana skala zaduhe (engl. *Modified Medical Research Council*)

NTM – netuberkulozne mikobakterije

CT – kompjutorizirana tomografija

HRCT – kompjutorizirana tomografija visoke rezolucije (engl. *High-resolution computed tomography*)

ALIS – inhalatorni liposomski amikacin (engl. *Amikacin Liposome Inhalation Suspension*)

ATS – Američko torakalno društvo (engl. *American Thoracic Society*)

ERS – Europsko respiratorno društvo (engl. *European Respiratory Society*)

ESCMID – Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektologiju (engl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*)

IDSA – Američko društvo za zarazne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*)

RMT – režim multiple terapije

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

1. UVOD .....	1
2. OPĆE ZNAČAJKE PRIMJENE INHALATORNIH ANTIBIOTIKA .....	2
2.1. Čimbenici koji utječu na učinak inhalatornih antibiotika.....	2
2.2. Načini primjene inhalatornih antibiotika .....	3
3. INHALATORNI ANTIBIOTICI .....	5
3.1. Tobramicin.....	5
3.2. Aztreonam .....	6
3.3. Kolistin .....	6
3.4. Levofloksacin .....	7
3.5. Amikacin .....	7
3.6. Ostali antibiotici .....	8
4. INDIKACIJE ZA PRIMJENU INHALATORNIH ANTIBIOTIKA .....	10
4.1. Cistična fibroza.....	10
4.1.1. Epidemiologija.....	10
4.1.2. Patofiziologija .....	10
4.1.3. Klinička slika i dijagnostika.....	11
4.1.4. Liječenje.....	11
4.2. Bronhiektazije.....	15
4.2.1. Epidemiologija.....	15
4.2.2. Patofiziologija i etiologija.....	15
4.2.3. Klinička slika i dijagnostika.....	16
4.2.4. Liječenje.....	16
4.3. Kronična opstruktivna plućna bolest .....	18
4.3.1. Epidemiologija.....	18
4.3.2. Etiologija.....	19
4.3.3. Patofiziologija i patogeneza .....	19
4.3.4. Klinička slika i dijagnostika.....	20
4.3.5. Liječenje.....	22
4.4. Infekcije netuberkuloznim mikobakterijama .....	23
4.4.1. Obilježja plućnih mikobakterioza .....	23

4.4.2. Dijagnostika i liječenje .....	24
4.5. Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom.....	26
4.5.1. Epidemiologija i etiologija.....	26
4.5.2. Dijagnostika i liječenje .....	27
5. ZAKLJUČAK .....	31
6. ZAHVALE .....	32
7. REFERENCE .....	33
8. ŽIVOTOPIS .....	45

## SAŽETAK

### INHALATORNI ANTIBIOTICI I INDIKACIJE ZA NJIHOVU PRIMJENU

PATRIK BOLKOVIĆ

Inhalatorni su se antibiotici počeli primjenjivati 40-ih godina 20. stoljeća za liječenje kroničnih infekcija dišnog sustava, najprije kao aerosolizirani oblici antibiotika namijenjenih parenteralnoj primjeni. Takvi su pripravci pokazivali određene nedostatke, kao što je značajna iritacija dišnih puteva pa se započelo s njihovom prilagodbom i razvojem formulacija sigurnih za primjenu putem inhalacija. Glavne prednosti inhalatornih antibiotika u odnosu na intravensku i oralnu primjenu su dostava aktivne tvari izravno u pluća, smanjena sistemska apsorpcija i manji broj sistemskih nuspojava. Prvi antibiotik odobren za ovakav način administracije bio je tobramicin i to za kontrolu kronične kolonizacije bakterijom *P. aeruginosa* u pacijenata s cističnom fibrozom. Osim tobramicina, danas se uspješno i sigurno primjenjuju i drugi inhalatorni antibiotici – aztreonam, kolistin, levofloksacin, amikacin, a putem inhalacija se off label koristi i parenteralni gentamicin. Dobre rezultate je pokazala i uporaba inhalatornog ceftazidima, fosfomicina, vankomicina i teikoplanina, no ti su antibiotici još u različitim fazama kliničkih ispitivanja. Najčešće indikacije u kojima se primjenjuju uključuju cističnu fibrozu, bronhiektazije, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, infekcije netuberkuloznim mikobakterijama i pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom. Ovakve formulacije antibiotika zahtijevaju posebne uređaje kojima se dostavljaju u pluća, to su nebulizatori i inhaleri suhog praha, a odabir uređaja ovisi o indiciranom antibiotiku i potrebama pacijenata.

**KLJUČNE RIJEČI:** inhalatorni antibiotici, indikacije, kronične plućne infekcije, liječenje



## **SUMMARY**

### **INHALED ANTIBIOTICS AND INDICATIONS FOR THEIR USE**

PATRIK BOLKOVIĆ

Inhaled antibiotics have been used since the 1940s for the treatment of chronic respiratory system infections. Initially, they were used as aerosolized forms of antibiotics intended for parenteral administration. Such preparations had certain drawbacks, such as significant irritation of the respiratory tract, leading to the adaptation and development of formulations safe for inhalation. The main advantages of inhaled antibiotics compared to intravenous and oral administration are direct delivery of the active substance to the lungs, reduced systemic absorption, and fewer systemic side effects. The first antibiotic approved for this mode of administration was tobramycin, specifically for controlling chronic colonization of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. In addition to tobramycin, other inhalation antibiotics such as aztreonam, colistin, levofloxacin, and amikacin are successfully and safely used. Off-label use of parenteral gentamicin via inhalation is also practiced. The use of inhaled ceftazidime, fosfomycin, vancomycin, and teicoplanin has shown promising results, but these antibiotics are still in different stages of clinical trials. The most common indications for their use include cystic fibrosis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, infections caused by non-tuberculous mycobacteria and pneumonia associated with mechanical ventilation. Such antibiotic formulations require special devices for delivery to the lungs, such as nebulizers and dry powder inhalers, and the choice of device depends on the indicated antibiotic and the patients' needs.

**KEY WORDS:** inhaled antibiotics, indications, chronic pulmonary infections, treatment

## 1. UVOD

Ideja o primjeni lijekova inhalacijskim putem u obliku aerosola prisutna je u svijetu već tisućama godina. Već su Grci i Rimljani promišljali o prednostima administracije lijekova za plućne bolesti i tegobe izravno u respiratorni trakt. Tako su, primjerice, antički liječnici svojim pacijentima preporučali udisanje para sumpora ili joda za liječenje tuberkuloze, a kako bi liječili astmu, američki su domoroci pušili listove i korijenje biljke *Datura ferox* (1). U zapadnoj se medicini inhalacijska terapija počela koristiti početkom 19. stoljeća, najprije za liječenje astme (antiastmatske cigarete ili prah), a kasnije i za druge plućne bolesti, no bez značajnijih uspjeha (2). Prvi ozbiljniji pokušaji primjene inhalatornih antibiotika započeli su 40-ih godina 20. stoljeća, a najranija iskustva su uključivala aerosoliziranje antibiotika namijenjenih za parenteralnu primjenu. Glavna ideja takvog oblika primjene antibiotika jest maksimizacija koncentracije lijeka na mjestu infekcije. Ti su pokušaji bili uglavnom nepovoljni za pacijente zbog značajne iritacije bronha uzrokovane dodanim prezervativima i nefiziološkim kemijskim spojevima.

Značajniji napredak u korištenju inhalacijskih antibiotika dogodio se krajem 20. stoljeća kada je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila korištenje inhalatornog tobramicina za kontrolu kronične kolonizacije *Pseudomonas aeruginosa* u pacijenata s cističnom fibrozom (CF). Ti su uspjesi potaknuli istraživanja i primjenu inhalatornih antibiotika i u drugim infekcijama donjeg dišnog sustava povezanim s bronhiektazijama koje nisu uzrokovane CF, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) te u infekcijama netuberkuloznim mikobakterijama i u pneumoniji povezanoj s mehaničkom ventilacijom (VAP).

## 2. OPĆE ZNAČAJKE PRIMJENE INHALATORNIH ANTIBIOTIKA

Ideja o korištenju antibiotika inhalacijskim putem u obliku aerosola proizašla je iz ograničenja i nedostataka intravenske i oralne primjene u liječenju infekcija dišnog sustava. Uz to, razvoj takvog oblika liječenja bio je potaknut i spoznajom da je svaki lijek pogodnije i racionalnije dostaviti izravno na oboljelo mjesto. Time se smanjuje sistemska toksičnost s obzirom na to da su potrebne puno manje doze antibiotika, a postiže se i viša koncentracija djelatne tvari u plućima. Tijekom razvoja inhalatornih antibiotika javljali su se i određeni izazovi koji su uglavnom bili posljedica uporabe formulacija antibiotika namijenjenih intravenskoj primjeni. Neke su takve formulacije sadržavale konzervative kao što su fenol i bisulfiti koji su uzrokovali značajan stupanj bronhokonstrikcije, iritacije dišnih puteva i kašalj. Izazov je bila i konstrukcija pogodnih uređaja za inhalaciju kojima bi se postigla zadovoljavajuća distribucija i, posljedično tome, što bolji učinak antibiotika u plućnom tkivu. Naime, pri aerosolizaciji intravenskih formulacija antibiotika može doći do promjena kemijske strukture, aerodinamičkih i fizikalnih karakteristika čestica što značajno smanjuje distribuciju i učinkovitost. Većina je tih izazova, koji su se javili u ranim stadijima razvoja i primjene inhalatornih antibiotika, nadvladana. (3,4)

### 2.1. Čimbenici koji utječu na učinak inhalatornih antibiotika

Najvažniji čimbenici koji utječu na depoziciju inhalatornih antibiotika u pluća su fizikalna svojstva samih čestica aerosola te anatomska i fiziološka obilježja pojedinog pacijenta. Jedna od glavnih odrednica čestica aerosola je njihova veličina koja je najčešće određena srednjim aerodinamičkim promjerom čestice (MMAD, engl. *mass median aerodynamic diameter*) (5). Respirabilne čestice, tj. čestice pogodne za inhalaciju su one čiji je MMAD 1-5  $\mu\text{m}$  pri čemu čestice veličine 1-2  $\mu\text{m}$  lakše dopiru do malih dišnih puteva, ali i sadrže manju koncentraciju djelatne tvari (6). Čestice manje od 1  $\mu\text{m}$  se obično vrlo kratko zadrže u plućima te se izdahnu ili deponiraju u alveolama, a one veće od 5  $\mu\text{m}$  zaostaju u orofarinksu ili inhalatoru (4). Drugi čimbenik vezan uz same čestice jest njihova gustoća koja također određuje brzinu prijenosa i vjerojatnost njihovog taloženja u plućima. Tako se veće čestice niže gustoće aerodinamički ponašaju jednako kao manje čestice više gustoće. Anatomske i fiziološke karakteristike pacijenta koje utječu na učinak inhalatornih antibiotika uključuju promjer velikih dišnih puteva, prisutnost mukusa ili strukturnih anomalija dišnog sustava te stupanj ekspanzije pluća (6). Također, uspješnost ovakvog oblika terapije ovisi i o načinu primjene inhalatora i inhalatornoj

tehničari pa je zato nužno pacijente educirati o njihovoj pravilnoj uporabi kako bi rezultati liječenja bili što uspješniji (7).

## **2.2. Načini primjene inhalatornih antibiotika**

Inhalacijski antibiotici se primjenjuju putem dva tipa uređaja – nebulizatora ili inhalatora te inhalera. Inhalere dijelimo na inhalere suhog praha (DPI, engl. *dry powder inhaler*) i inhalere aerosola (MDI; engl. *soft mist inhaler*), a trenutno su dostupni inhalacijski antibiotici koji se primjenjuju isključivo putem DPI inhalera. Odabir uređaja ovisi ponajprije o indiciranom antibiotiku i individualnim potrebama pacijenata.

Nebulizatori su uređaji koji stvaraju aerosol tako što propuštaju zrak ili kisik kroz otopine lijekova te ujedno predstavljaju najstariji način dopreme terapeutika u obliku aerosola izravno u pluća (8,9). Postoje tri osnovna tipa ovih uređaja – mlazni, ultrazvučni i vibrirajući mrežni nebulizatori. Najčešće se upotrebljavaju mlazni nebulizatori koji koriste kompresor za sukciju zraka iz okoliša nakon čega ga propuštaju ga kroz filter i usmjeravaju prema Venturijevoj cijevi u uređaju gdje se miješa s tekućim lijekom te nastaju veće kapljice. One se daljnjim sudaranjem s barijerama u nebulizatoru dezintegriraju pa nastaje aerosol kojeg pacijenti inhaliraju putem usnika ili maske (6). Nedostatci mlaznih nebulizatora jesu dugo vrijeme za administraciju lijeka, koja može potrajati i do dva sata, zatim njihova veličina zbog koje su nepraktični za uporabu te nužnost redovitog čišćenja i održavanja zbog moguće kontaminacije mikroorganizmima (10,11). Ultrazvučni nebulizatori koriste ultrazvučne valove koji, usmjereni na površinu otopine lijeka, stvaraju aerosol. Njihova prednost u odnosu na mlazne nebulizatore jest kraće vrijeme potrebno za administraciju lijeka. Vibrirajući mrežni nebulizatori koriste mrežu ili pločicu s otvorima za stvaranje aerosola s visokom frakcijom malih kapljica što rezultira boljom dostavom lijeka u dišne puteve u odnosu na druge nebulizatore (12).

Također, manji su, lakši i omogućuju bržu administraciju lijeka, no potrebno ih je redovito održavati i čistiti kako ne bi došlo do začepjenja otvora na mreži i kontaminacije mikroorganizmima (13).

Inhaleri suhog praha su uređaji koji stvaraju aerosol propuštanjem zraka kroz lijek u obliku praha (12). Postoji više tipova takvih uređaja – inhaleri sa sustavom jedne doze te inhaleri sa sustavom multiplih doza koji mogu biti višestruko jednodozni i višedozni. Inhaleri sa sustavom jedne doze isporučuju aktivnu tvar u obliku kapsule, višestruko jednodozni koriste blistere s više pojedinačnih doza, dok oni višedozni sadrže spremnik s lijekom u obliku praha čijom se aktivacijom oslobađa pojedinačna doza (14). Za primjenu inhalatornih antibiotika koriste se inhaleri sa sustavom jedne doze s kapsulama u kojima doza antibiotika iznosi 20-150 mg zbog čega je redovito potrebno više kapsula pri jednoj primjeni kako bi se u plućima postigla dovoljna, terapijska koncentracija. Glavne prednosti inhalera suhog praha u odnosu na nebulizatore su značajno kraće vrijeme za administraciju lijeka, nakon njihove primjene nema potrebe za ekstenzivnim čišćenjem i održavanjem uređaja, manji su, te kapsule koje koriste dolaze u blister-pakiranjima koja ne zahtijevaju skladištenje u frižideru (6). Najznačajniji nedostatak ovakvog načina primjene inhalatornih lijekova, pa tako i inhalatornih antibiotika, odnosi se na potrebu korištenja različitih inhalatornih tehnika pacijenata kako bi se postigla optimalna koncentracija aktivne tvari u plućima, s obzirom na to da različite formulacije zahtijevaju drugačije tehnike.

Tako, primjerice, pri primjeni formulacija kao što je inhalacijski tobramicin u prahu (TIP, engl. *tobramycin inhlaed powder*) duboko disanje nižih frekvencija može biti dostatno za dobru distribuciju lijeka u manje dišne puteve, dok siloviti udisaji dovode do depozicije lijeka u gornjim dišnim putevima i nedostatnog učinka (6,15).

### 3. INHALATORNI ANTIBIOTICI

U ovom će poglavlju biti prikazane opće karakteristike odobrenih i najčešće korištenih inhalatornih antibiotika, kao i informacije o aktualnim kliničkim istraživanjima drugih antibiotika za primjenu inhalacijskim putem.

#### 3.1. Tobramicin

Tobramicin je antibiotik širokog spektra iz skupine aminoglikozida te je njegov učinak baktericidni, kao i učinak većine antibiotika iz te skupine. On sinergistički djeluje s beta-laktamskim antibioticima i penetrira kroz stanične stjenke gram-negativnih bakterija kao što su *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i dr. (16). Nakon aktivnog transporta u bakterijsku stanicu, tobramicin se veže za 16 S ribosomsku RNA 30 S podjedinicu bakterijskog ribosoma te inhibira inicijaciju sinteze proteina što rezultira smrću bakterijske stanice (17). Postoje dvije formulacije inhalatornog tobramicina – u obliku otopine za inhalaciju putem nebulizatora (TIS i u obliku praha za primjenu putem inhalera suhog praha (TIP, engl. *tobramycin inhaled powder*). Oba oblika pokazuju slične rezultate u vidu efikasnosti i sigurnosti u pacijenata s plućnim bolestima te se odabir pojedine formulacije temelji na individualnom pristupu svakom pacijentu (18). Inhalacijski tobramicin indiciran je za liječenje kroničnih plućnih infekcija uzrokovanih bakterijom *P. aeruginosa* u pacijenata s CF u dobi od 6 godina i starijih.

Najčešće prijavljivane nuspojave pri primjeni TIS-a su kašalj i disfonija. Ototoksičnost karakterističnu za intravenski put primjene treba se uzeti u obzir i kod primjene inhalatornog tobramicina, posebno u pacijenata koji istovremeno primaju intravenske aminoglikozide ili koji su ih ranije dugotrajno primali. Nefrotoksičnost nije zabilježena pri primjeni TIS-a, no bez obzira na to je potreban oprez u pacijenata s potvrđenom ili suspektom bubrežnom bolesti. Neuromuskularni poremećaji u anamnezi također zahtijevaju oprez zbog mogućeg pogoršanja mišićne slabosti (19).

### 3.2. Aztreonam

Aztreonam je monociklički antibiotik iz skupine beta-laktama, rezistentan je na beta-laktamaze te se koristi za liječenje infekcija gram-negativnim uzročnicima, uključujući *P. aeruginosa*. Nema učinka na gram-pozitivne i anaerobne bakterije, ali je učinkovit prema mnogim bakterijama koje su rezistentne na druge antibiotike kao što su neki cefalosporini, penicilini i aminoglikozidi (20). Inhalatorni aztreonam se administrira isključivo putem specifičnog tipa nebulizatora (eFlow nebulizator) i na taj se način stvara aerosol pogodnih karakteristika za depoziciju u plućima uz visoke koncentracije antibiotika u sputumu i niske sistemske koncentracije.

Primjenjuje se kao supresivna terapija u pacijenata s CF i kroničnim infekcijama uzrokovanim bakterijom *P. aeruginosa* u dobi od 6 godina i starijih.

Najčešće nuspojave inhalatornog aztreonama jesu kašalj, kongestija nosa, hemoptiza, piskanje pri disanju, bol u ždrijelu i grkljanu, pireksija te dispneja. Bronhospazam je također česta nuspojava ovog antibiotika (akutno smanjenje FEV1  $\geq$  15 %) pa bi pacijenti trebali uzeti bronhodilatator prije njegove primjene (21). S obzirom da se aztreonam izlučuje aktivnom tubularnom sekrecijom i glomerularnom filtracijom, s njegovom primjenom treba biti oprezan u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom (serumski kreatinin  $>$  2 puta iznad gornje granice) (21,22).

### 3.3. Kolistin

Kolistin je antibiotik iz skupine polimiksina, ima širok spektar djelovanja protiv gram-negativnih bakterija, uključujući *P. aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* te se smatra antibiotikom posljednje linije obrane kod infekcija uzrokovanim multirezistentnim gram-negativnim patogenima (23). Mehanizam djelovanja kolistina uključuje interakciju s lipopolisaharidima vanjske membrane bakterija i kompetitivnu zamjenu kationa kalcija i magnezija čime dolazi do poremećaja stabilnosti same membrane, povećanja njezine propusnosti, curenja staničnog sadržaja i smrti stanice (24). Iako je rezistencija na kolistin relativno rijetka, posljednjih se godina povremeno javljaju infekcije patogenima rezistentnim na ovaj antibiotik zbog čega se trenutno istražuju mogućnosti primjene dualne kombinacije kolistina i drugih antibiotika (23). Dostupna su dva oblika kolistina – kolistin sulfat koji se primjenjuje parenteralno, ali i inhalatorno putem nebulizatora te kolistimetatnatrij koji se

primjenjuje putem DPI inhalera (25). Inhalatorne su formulacije kolistina razvijene kako bi se smanjio rizik za sistemnu toksičnost, s obzirom na to da su pri intravenskoj primjeni potrebne visoke doze ovog antibiotika za baktericidni učinak u upaljenom tkivu (26). Indiciran je za liječenje kroničnih plućnih infekcija uzrokovanih bakterijom *P. aeruginosa* u pacijenata s CF.

Nuspojave povezane s primjenom inhalatornog kolistina (kolistimetatnatrija) su kašalj ili bronhospazam, a zabilježeni su i grlobolja i bol u ustima koji mogu biti znak preosjetljivosti ili infekcije *Candidom albicans*. U slučaju preosjetljivosti može se javiti i kožni osip te tada obavezno treba prekinuti terapiju kolistinom (27).

### **3.4. Levofloksacin**

Levofloksacin je baktericidni antibiotik širokog spektra iz skupine fluorokinolona 3. generacije djelotvoran protiv gram-pozitivnih (uključujući *Streptococcus pneumoniae*), gram-negativnih (uključujući *P. aeruginosa*) i atipičnih respiratornih patogena (druga linija antituberkulotika). Mehanizam njegovog djelovanja uključuje ometanje sinteze bakterijske DNA inhibiranjem topoisomerase II (DNA giraze) čime nastaju letalni dvolančani lomovi DNA (28,29). Inhalatorni levofloksacin je indiciran za liječenje kroničnih plućnih infekcija uzrokovanih bakterijom *P. aeruginosa* u odraslih pacijenata s CF te se primjenjuje isključivo putem nebulizatora Zirela.

Najčešće nuspojave inhalatornog levofloksacina uključuju kašalj ili produktivni kašalj, disgeuziju i umor ili asteniju. Kao i kod primjene ostalih inhalatornih antibiotika, može se javiti bronhospazam te je u tom slučaju indicirana primjena bronhodilatatora prije uzimanja iduće doze inhalatornog levofloksacina (30).

### **3.5. Amikacin**

Amikacin je antibiotik iz skupine aminoglikozida koji se koristi za liječenje infekcija uzrokovanih rezistentnim gram-negativnim bakterijama uključujući *P. aeruginosa* i *A. baumannii* i nekim gram-pozitivnim bakterijama. Veže se na 30 S podjedinicu ribosoma i time ometa započinjanje stvaranja kompleksa između mRNA i podjedinice 30 S čime inhibira sintezu proteina, tj. uzrokuje prijevremenu terminaciju proteina i inkorporaciju pogrešne aminokiseline (31). Primjenjuje se parenteralno ili inhalatorno putem nebulizatora, a s obzirom



da se ne apsorbira u gastrointestinalnom traktu, oralna formulacija ne postoji. U rjeđim slučajevima se može primijeniti i intramuskularno. Inhalatorni amikacin se primjenjuje u liposomskom obliku (ALIS, engl. *Amikacin liposome inhalation suspension*) putem nebulizatora za liječenje infekcija uzrokovanih netuberkuloznim mikobakterijama (*Mycobacterium avium complex*) i *P. aeruginosa* (32).

Najčešće nuspojave povezane s primjenom inhalatornog amikacina su disfonija, kašalj, dispneja, hemoptiza, bol u orofarinksu i bronhospazam. Često se još mogu javiti umor, proljev, infektivno pogoršanje bronhiektazija i mučnina (33).

### **3.6. Ostali antibiotici**

Osim ranije navedenih antibiotika, putem inhalacija se koriste ili istražuju i gentamicin, ceftazidim, fosfomicin, vankomicin i teikoplanin. Parenteralni gentamicin se off-label inhalatorno primjenjuje u pacijenata s bronhiektazijama koje nisu povezane s CF te je njegova uporaba pokazala dobar učinak (34). Isti se antibiotik ispitivao u fazi I, kao i ceftazidim u fazi II u pacijenata s VAP-om, no rezultati tih istraživanja još nisu dostupni (35,36). Također, u jednoj je recentnoj randomiziranoj kontroliranoj studiji uspoređivana primjena inhalatornog kolistina s kombiniranom primjenom tobramicina i fosfomicina u inhalacijama kod pacijenata s VAP-om čiji je uzročnik multirezistentna bakterija *A. baumannii*. Takva kombinirana primjena dvaju antibiotika se pokazala uspješnijom u odnosu na primjenu samo jednog inhalatornog antibiotika (37). Ista je kombinacija ispitivana u fazi II u pacijenata s CF i infekcijom *P. aeruginosa*, a rezultati su pokazali značajno poboljšanje vrijednosti FEV1 (38). Kliničko ispitivanje inhalatornog vankomicina u fazi III u pacijenata s CF i infekcijom meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureusom* (MRSA, engl. *methicillin-resistant staphylococcus aureus*) pokazalo je dobar učinak ovog antibiotika. Za istu je indikaciju, nakon pozitivnih rezultata faze I, najavljena i faza II ispitivanja inhalatornog teikoplanina (39,40). Završena je i faza II ispitivanja inhalatornog vankomicina u mehanički ventiliranih pacijenata s MRSA infekcijom, no rezultati još nisu javno dostupni (41).

Tablica 1. Inhalatorni antibiotici

antibiotik	doziranje	uređaj za primjenu	indikacija
*tobramicin – otopina za nebulizator (Bramitob)	2x 300 mg	PARI inhaler	CF i infekcija <i>P. aeruginosa</i>
*tobramicin – prašak za udisanje (TOBI Pohlader)	2x 112 mg	Podhaler - DPI	
aztreonam – otopina za nebulizator (Cayston)	3x 75 mg	Altera nebulizator	CF i infekcija <i>P. aeruginosa</i>
*kolistin – prašak za otopinu za nebulizator (Kolistin Zentiva)	2-3x 1-2 mil. IU	nebulizator	CF i infekcija <i>P. aeruginosa</i>
*kolistin – prašak za udisanje (Colobreathe)	2x jedna kapsula (1 662 500 IU)	Turbospin inhaler -DPI	
*levofloksacin – otopina za nebulizator (Quinsair)	2x 240 mg	Zirela nebulizator	CF i infekcija <i>P. aeruginosa</i>
Amikacin - otopina za nebulizatore (ARIKAYCE liposomal)	1x 590 mg	nebulizator	liječenje NTM infekcija uzrokovanih kompleksom <i>Mycobacterium avium</i>

\*dostupni u Hrvatskoj

## 4. INDIKACIJE ZA PRIMJENU INHALATORNIH ANTIBIOTIKA

Najčešće indikacije za primjenu inhalatornih antibiotika jesu cistična fibroza, bronhiektazije, kronična opstruktivna plućna bolest, infekcije netuberkuloznim bakterijama i pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom. Prvi su se put počeli primjenjivati upravo u pacijenata s CF, a nakon daljnjih istraživanja i dokazane učinkovitosti i sigurnosti, i u drugim spomenutim indikacijama.

### 4.1. Cistična fibroza

Cistična fibroza je autosomno recesivno nasljedna multisistemska bolest koja nastaje zbog mutacije gena za transmembranski regulator cistične fibroze (CFTR, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) te se kao posljedica javlja disfunkcija kloridnih kanala u egzokrinim žlijezdama. Bolest zahvaća više organskih sustava, no morbiditet i mortalitet su najčešće posljedica kronične plućne bolesti koja dovodi do smrti u 90% pacijenata (39,43).

#### 4.1.1. Epidemiologija

Cistična fibroza je najčešća autosomno recesivna nasljedna bolest u pripadnika bijele rase u području sjeverozapadne Europe i SAD-a s incidencijom od 1:3000, a jedan heterozigotni prenositelj se javlja na 20 do 25 osoba. U drugim rasama se CF znatno rjeđe javlja, incidencija u crnoj rasi je oko 1:15.000, a u žutoj oko 1:32.000 (44).

#### 4.1.2. Patofiziologija

Bolest nastaje kao posljedica mutacije gena za CFTR koja dovodi do poremećene funkcije kloridnih kanala na apikalnoj membrani epitelnih stanica. U plućima se zbog toga javlja redukcija volumena ekstracelularne tekućine s posljedičnim kolapsom cilija i smanjenim mukocilijarnim transportom što rezultira retencijom guste, žilave sluzi (45). Takvo okruženje u dišnim putevima i plućima pogoduje bakterijskoj kolonizaciji te akutnim i kroničnim infekcijama najčešće uzrokovanim bakterijama *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (46). Upalni odgovor potaknut infekcijama dovodi do opstrukcije malih dišnih puteva, oštećenja plućnog tkiva, bronhiektazija i progresivnog gubitka plućne funkcije koji su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u pacijenata s cističnom fibrozom (43).

### **4.1.3. Klinička slika i dijagnostika**

S obzirom na multisistemski karakter cistične fibroze, mogu se očekivati simptomi povezani s više organskih sustava, no u gotovo svih pacijenata su prisutne plućne manifestacije bolesti. Početak bolesti je varijabilan, no pacijenti se najčešće prezentiraju sa kroničnim ili povremenim kašljem koji je u početku bolesti suh, a u kasnijim stadijima produktivan s purulentnim iskašljajem zbog bakterijske kolonizacije i kroničnih infekcija. Uz kašalj, kao početne manifestacije bolesti se u nekih pacijenata mogu javiti rekurentne pneumonije, piskutanje u prsima, pneumotoraks, hemoptiza te batičasti prsti. U novorođenčadi se također može javiti i slika bronhiolitisa uz paroksizmalni kašalj i povraćanje (47).

Kao posljedica kronične insuficijencije pankreasa i malapsorpcije javljaju se obilne, masne stolice neugodnog, intenzivnog mirisa, distenzija abdomena i slabije tjelesno napredovanje. Pacijenti su također skloni pojačanom znojenju i dehidraciji koji mogu dovesti do metaboličkih poremećaja u uvjetima visokih temperatura zraka i pri povišenoj tjelesnoj temperaturi (48). U kliničkoj slici se nalazi i neplodnost u oko 95% muških pacijenata zbog ageneze sjemenovoda, dok je u žena fertilitnost uglavnom očuvana (49).

Na dijagnozu cistične fibroze treba uvijek posumnjati ako pacijent pokazuje simptome karakteristične za bolest ili ako je prisutna pozitivna obiteljska anamneza na CF. Najjednostavniji način za potvrdu dijagnoze, koji je uspješan u 95% slučajeva, je mjerenje koncentracije klorida u znoju. Također, može se učiniti i gensko testiranje na mutacije u CFTR genu, a dokaz bolesti su dvije prisutne mutacije. Ako je prisutna samo jedna mutacija, za potvrdu dijagnoze, nužan je pozitivan nalaz znojnog testa. Sumnja na postojanje bolesti može se postaviti i novorođenačkim probirom koji se u Hrvatskoj još ne provodi, iako se 60% pacijenata u svijetu dijagnosticira upravo na taj način (48).

### **4.1.4. Liječenje**

Cistična fibroza je i dalje neizlječiva bolest, no pacijentima se nastoji pomoći različitim oblicima terapije kojima je moguće kontrolirati simptome te prevenirati ili reducirati komplikacije (50). U tu svrhu se danas najčešće koriste različite tehnike i uređaji koji potiču iskašljavanje, nesteroidni protuupalni lijekovi, kortikosteroidi, bronhodilatatori i CFTR modulatori koji djeluju izravno na disfunkcionalni CFTR protein. Kombinacija od tri CFTR modulatora pod nazivom Kaftrio odobrena je od listopada 2021. i u Hrvatskoj za primjenu u

odraslih i djece starije od 6 godina koji imaju barem jednu F508del mutaciju. U krajnjim stadijima bolesti indicirana je transplantacija pluća ili jetre (51).

Jedan od značajnijih modaliteta liječenja cistične fibroze su antibiotici čija je primjena jedan od glavnih razloga za produljenje životnog vijeka pacijenata. Mogu se primjenjivati oralnim, intravenskim ili inhalacijskim putem. Oralni se antibiotici uglavnom koriste za liječenje blažih egzacerbacija plućnih manifestacija CF, međutim teže egzacerbacije zahtjevaju bolničko liječenje i parenteralnu primjenu 2 ciljana antimikrobna lijeka. Inhalatorni antibiotici primjenjuju se u svrhu rane eradikacije *P. aeruginosa* te prije svega za kontrolu kronične kolonizacije (52). U Europskoj uniji su za inhalacijsku primjenu dostupni tobramicin, kolistin, aztreonam i levofloksacin (53).

Efikasnost inhalatornog tobramicina u vidu poboljšanja plućne funkcije, redukcije kolonija *P. aeruginosa* te redukcije stope hospitalizacije potvrdila su mnoga klinička istraživanja (46). U randomiziranom kontroliranom istraživanju iz 2007. godine istraživana je efikasnost i sigurnost visoko koncentrirane otopine (300mg/4ml) tobramicina za inhalaciju. Rezultati su pokazali statistički značajno povišenje vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV1) u skupini koja je dobivala TIS u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Također, vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i forsiranog ekspiratornog protoka (FEF 20-75%) bile su povoljnije u skupini koja je dobivala tobramicin, kao i mikrobiološki rezultati na kraju primjene antibiotika bez znakova ototoksičnosti i renalne toksičnosti (54). Prilikom dugotrajne primjene antibiotika svakako valja uzeti u obzir i pitanje stvaranja mikrobiološke rezistencije. Neka su klinička istraživanja *in vitro* pokazala porast rezistencije na tobramicin nakon inhalatorne primjene, međutim nije utvrđena povezanost između uspješnosti terapije i infekcije rezistentnim mikroorganizmima, bilo da se radilo o infekciji već rezistentnom bakterijom ili je rezistencija nastala *de novo* tijekom primjene antibiotika (55,56). Upravo kako bi se smanjila mogućnost za stvaranje rezistencije, inhalacijski antibiotici se uglavnom primjenjuju intermitentno, u on/off ciklusima, a u nekim je slučajevima u tu svrhu preporučena i primjena kombinacije više antibiotika (57).

Preporučena doza inhalatornog tobramicina u otopini za nebulizator (Bramitob) je 300 mg dvaput dnevno u bolesnika s CF i infekcijom *P. aeruginosa* u dobi od 6 i više godina. Optimalni interval između dviju doza je 12 sati. Bramitob se primjenjuje putem PARI inhalera i to u naizmjeničnim on/off ciklusima od 28 dana, dok se kod odraslih može primjenjivati i kontinuirano (19).

Osim otopine, u kliničkim istraživanjima istraživao se i oblik inhalacijskog tobramicina u prahu, tj. DPI obliku, koji je pokazao sličan učinak na plućnu funkciju uz kraće vrijeme za inhalaciju, ali nešto višu incidenciju nuspojava kao što su kašalj, disgeuzija i disfonija. Tako je jedno randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje pokazalo da je primjena TIP-a dovela do značajnog poboljšanja FEV1 u odnosu na placebo. Razlika između dvije promatrane skupine je bila 13.3%. Osim toga, primjena TIP-a je smanjila gustoću *P. aeruginosa* u sputumu i učestalost hospitalizacije zbog respiratornih komplikacija (58). Dakle, TIS i TIP imaju sličnu učinkovitost u smislu poboljšanja vrijednosti FEV1 i smanjenja gustoće *P. aeruginosa* u sputumu, no prednost TIP-a je značajno kraće vrijeme za primjenu lijeka (59).

Tobramicin DPI (TOBI Podhaler) u kapsulama se primjenjuje u dozi od 112 mg (4 x 28 mg kapsule) dvaput dnevno u naizmjeničnim on/off ciklusima tijekom 28 dana, bez obzira na dob ili tjelesnu težinu. Optimalni interval između dviju doza je 12 sati te ne bi smio biti kraći od 6 sati. Primjenjuje se isključivo putem uređaja Podhaler (60).

Inhalatorni kolistin u DPI obliku također pokazuje slične učinke kao i tobramicin. Provedeno je više istraživanja koja su pokazala kako je ovaj antibiotik učinkovita i sigurna terapijska opcija u pacijenata s CF i infekcijom *P. aeruginosa* (58–60). U registracijskoj studiji uspoređivan je učinak inhalatornog kolistina i inhalatornog tobramicina te su rezultati pokazali povoljne vrijednosti FEV1 u obje skupine. Pacijenti koji su primali inhalatorni tobramicin su imali nešto bolje vrijednosti FEV1 u odnosu na one koji su primali kolistin, no u ovom slučaju te razlike nisu bile statistički značajne pa je potrebno provesti daljnja istraživanja. Također, pacijenti su inhalatorni kolistin ocijenili značajno jednostavnijim za primjenu. Nedostatak inhalatornog kolistina u odnosu na tobramicin jesu nešto češće nuspojave - zabilježna je češća pojava kašlja (75.4% u odnosu na 43.5%), iritacije ždrijela (45.5% u odnosu na 28.0%) i poremećaja okusa (62.6% u odnosu na 27.5%), ali sve su nuspojave bile blage do umjerene bez trajnih posljedica (64).

Preporučena doza DPI kolistina – kolistimetatnatrija za odrasle i djecu u dobi od 6 godina ili stariju jest jedna kapsula (1 662 500 IU) dvaput dnevno s razmakom od približno 12 sati. Kapsule se smiju primjenjivati isključivo putem Turbospin inhalera za prašak. Kao i kod primjene svakog inhalatornog antibiotika, može doći do razvoja bronhospazma ili kašlja, no te se reakcije obično spontano smanje s nastavkom primjene lijeka ili uvođenjem bronhodilatatora prije ili nakon inhalacije kolistina. Također, može doći do razvoja oralne gljivične superinfekcije i neugodnog okusa u ustima, zbog čega je nužno usta isprati vodom nakon inhalacije. Oprez je potreban kod pacijenata sklonih nefrotoksičnim i neurotoksičnim

dogadajima, pacijenata s miastenijom gravis i porfirijom, zatim kod pacijenata u kojih se kolistimetatnatrij istovremeno primjenjuje parenteralno ili nebulizacijom, kao i u slučajevima istovremene primjene ovog antibiotika s potencijalno nefrotoksičnim i neurotoksičnim lijekovima (65).

Komercijalno je dostupan i kolistin - kolistimetatnatrij za primjenu putem nebulizatora. Preporučena doza je 1-2 milijuna IU 2-3 puta dnevno, a za djecu mlađu od 2 godine 0,5-1 milijun IU (66).

Aztreonam u inhalatornom obliku je također pokazao dobre rezultate u liječenju pacijenata s CF i infekcijom *P. aeruginosa*. Do sad je provedeno nekoliko kliničkih istraživanja u III. fazi kao što su AIR-CF1 i AIR-CF2 tijekom 28 dana. Rezultati istraživanja AIR-CF1 pokazali su značajno poboljšanje stanja pacijenata prema CFQ-R upitniku (5 i više bodova u odnosu na placebo), poboljšanje vrijednosti FEV1 (10.3% u odnosu na placebo), smanjenje gustoće *P. aeruginosa* u sputumu, kao i manji broj dana hospitalizacije (67).

U istraživanju AIR-CF2 je također uspoređen učinak inhalatornog aztreonama u odnosu na placebo, ali nakon primjene TIS-a tijekom 28 dana. Rezultati su pokazali sličan učinak kao u ranije spomenutom istraživanju uz odgođenu potrebu za primjenom drugih inhalatornih ili intravenskih antipseudomonasnih antibiotika (68). Kasnije provedeno istraživanje AIR-CF3 je dugoročno, tijekom 18 mjeseci, pokazalo kako su ponavljanje primjene inhalatornog aztreonama učinkovite te ih pacijenti dobro toleriraju uz kontinuirano smanjenje vjerojatnosti za ponovnu infekciju *P. aeruginosa* (69).

Inhalatorni aztreonam (Cayston) je preporučeno primjenjivati u dozi od 75 mg triput dnevno s razmakom od najmanje 4 sata i to u naizmjeničnim ciklusima od 28 dana. Za administraciju se koristi isključivo ručni nebulizator Altera. S obzirom da je bronhospazam česta nuspojava inhalatornog aztreonama, prije svake primjene se treba uzeti bronhodilatator - kratkodjelujući između 15 minuta i 4 sata, a dugodjelujući između 30 minuta i 12 sati prije svake doze aztreonama. Lijek nije dostupan u Hrvatskoj (70).

U liječenju pacijenata s CF i kroničnom infekcijom *P. aeruginosa*, dobre je rezultate pokazala i primjena inhalatornog levofloksacina. Do sad provedena klinička istraživanja u fazama I i II govore o smanjenju gustoće *P. aeruginosa* u sputumu, poboljšanju plućne funkcije, kao i manjoj potrebi za primjenom ostalih antipseudomonasnih lijekova (71,72). Također, provedena je i faza III istraživanja inhalatornog levofloksacina u pacijenata s CF, međutim, rezultati još nisu objavljeni (73). Provedeno je i istraživanje u fazi III u kojem je uspoređen učinak inhalatornog

levofloksacina u odnosu na inhalatorni tobramicin. Rezultati su pokazali bolji učinak inhalatornog levofloksacina u vidu poboljšanja plućne funkcije te smanjeni rizik za pojavu egzacerbacija bolesti (74). Dakle, inhalatorni levofloksacin pokazao se učinkovitim i sigurnim terapijskim izborom u liječenju ovih pacijenata uz nešto češću pojavu disgeuzije u odnosu na pacijente liječene inhalatornim tobramicinom (75).

Preporučena doza inhalatornog levofloksacina (Quinsair) je 240 mg dvaput dnevno svakih 12 sati. Primjenjuje se u naizmjeničnim 28-dnevnim on/off ciklusima isključivo putem nebulizatora Zirela. Ukoliko se nakon njegove primjene javi akutni simptomatski bronhospazam, preporučena je primjena kratkodjelujućeg bronhodilatatora najmanje 15 minuta do 4 sata prije iduće doze Quinsaira (30). Lijek je dostupan u Hrvatskoj, međutim nije na listi HZZO-a.

## **4.2. Bronhiektazije**

Bronhiektazije su kronična progresivna bolest dišnog sustava koja je karakterizirana trajnim, ireverzibilnim proširenjem bronha, a najčešće se manifestira rekurentnim infekcijama donjih dišnih puteva (76).

### **4.2.1. Epidemiologija**

Trenutno ne postoje sistematizirani podaci o incidenciji i prevalenciji bronhiektazija, no u posljednjem desetljeću je uočen porast broja dijagnosticiranih pacijenata što je rezultat češće primjene MSCT-a (engl. *multi-slice computed tomography*) toraksa u dijagnostici plućnih bolesti. Iako su epidemiološki podaci i istraživanja ograničeni i malobrojni, ukazuju na veću učestalost pojave bronhiektazija u žena i starijih osoba (77,78).

### **4.2.2. Patofiziologija i etiologija**

Patofiziologija bronhiektazija je vrlo kompleksna te u podlozi može imati više čimbenika koji doprinose razvoju bolesti, a najčešće su to kronične infekcije, upala, poremećen mukocilijarni transport i strukturno oštećenje pluća. Te čimbenike povezuje Coleov model začaranog kruga prema kojem poremećeni mukocilijarni transport dovodi do nakupljanja sekreta u dišnim putevima što predstavlja idealan okoliš za razvoj infekcija, posebno uzročnicima kao što su *P. aeruginosa* i *H. influenzae*. Perzistentne infekcije dovode do pojačanog upalnog odgovora



posredovanog neutrofilima koji, uz djelovanje neutrofilne elastaze, uzrokuje strukturna oštećenja stijenke dišnih puteva i posljedičnu dilataciju (79). Etiologija bronhiektazija je, kao i patofiziologija, vrlo heterogena te uključuje velik broj nasljednih i stečenih bolesti i stanja (80). Otprilike jednom od tri slučajeva bronhiektazija uzrok treba tražiti u preboljenim teškim infekcijama u djetinjstvu kao što su teške pneumonije, hripavac, tuberkuloza ili ospice, no takvih se slučajeva u budućnosti očekuje sve manje s obzirom na uvođenje cjepiva. Ostali uzroci su CF, KOPB, različiti oblici imunodeficijencija, bolesti vezivnog tkiva i dr. (81).

#### **4.2.3. Klinička slika i dijagnostika**

U pacijenata s bronhiektazijama u kliničkoj slici je najčešće prisutan produktivni kašalj s mukopurulentnim iskašljajem koji traje mjesecima pa čak i godinama.

Osim kašlja, javljaju se i hemoptiza, dispneja, piskutanje, pleuritička bol u prsima, kronični umor te povišena tjelesna temperatura. Mnogi se simptomi mogu pripisati kroničnim infekcijama uzrokovanim bakterijama kao što su *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* i *Staphylococcus*. Dijagnoza bronhiektazija se postavlja na temelju kliničke slike uz potvrdu nalaza CT-a nakon čega se može provesti daljnja laboratorijska dijagnostika u svrhu utvrđivanja uzroka bolesti (77).

#### **4.2.4. Liječenje**

Liječenje bronhiektazija podrazumijeva različite farmakološke i nefarmakološke terapijske postupke. Farmakološko liječenje podrazumijeva u prvom redu primjenu antibiotika, a uz njih se još koriste bronhodilatatori, kortikosteroidi i mukoaktivne tvari. U rijetkim slučajevima je nužno kiruško odstranjivanje zahvaćenog dijela pluća ili transplantacija. Nefarmakološki postupci uključuju respiratornu fizioterapiju i oksigenoterapiju (82).

Za liječenje kroničnih infekcija uzrokovanih najčešće bakterijom *P. aeruginosa* terapija izbora su inhalacijski antibiotici – gentamicin, kolistin, tobramicin, aztreonam i ciprofloksacin.

Rezultati randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja su pokazali da redovita primjena inhalatornog gentamicina kroz dulje vrijeme dovodi do značajnih poboljšanja. Nakon 12 mjeseci ispitanici koji su primali gentamicin, u odnosu na placebo, imali su reduciran broj *P. aeruginosa* u sputumu, u 30.8% ispitanika bakterija je eradicirana, a u 92.8% ispitanika eradicirane su ostale bakterije. Također, u tih je ispitanika broj egzacerbacija bio manji, rjeđe su se javljale, a zabilježen je i veći kapacitet vježbanja te manja purulencija iskašljaja. Na

temelju rezultata ovog istraživanja, u pacijenata s bronhiektazijama i kroničnom infekcijom patogenom *P. aeruginosa*, preporučena je primjena inhalatornog gentamicina putem nebulizatora u dozi od 80 mg svakih 12 sati (34). Moguće nuspojave uključuju kašalj uslijed iritacije dišnih puteva, dispneju i bronhokonstrikciju te je, ukoliko do njih dođe, potrebno primijeniti bronhodilatator. Iako su sistemske koncentracije gentamicina primijenjenog putem nebulizatora vrlo niske, u nekih je pacijenata moguć razvoj ototoksičnosti (tinitus, slabljenje sluha) i poremećaja bubrežne funkcije (83,84).

Inhalacijski kolistin je također sigurna i učinkovita terapija u pacijenata s bronhiektazijama i kroničnom infekcijom *P. aeruginosa*. Tako je jedno od najvećih istraživanja u koje je bilo uključeno 144 pacijenata, od kojih je 73 dobivalo inhalatorni kolistin, pokazalo manji broj egzacerbacija - 49% u odnosu na 59% u skupini koja je primala placebo, kao i produljeno vrijeme između pojave egzacerbacija – 165 dana, dok je u skupini koja je primala placebo ono bilo 111 dana. Zabilježen je i manji broj egzacerbacija te manji broj *P. aeruginosa* u sputumu na kraju istraživanja (85). Iako nisu mnogobrojna, druga su istraživanja također pokazala slične rezultate i zaključke o visokim stopama eradikacije, kao i značajno smanjenje broja egzacerbacija i hospitalizacija (86). Provedena su i dva randomizirana klinička ispitivanja inhalatornog kolistina u fazi III za ovu indikaciju (PROMIS-I i PROMIS-II). Pacijentima je administrirana doza od 1 milijuna IU (80 mg) kolistimetat natrija dvaput dnevno tijekom 12 mjeseci putem nebulizatora I-neb s ciljem ispitivanja prosječnog godišnjeg broja egzacerbacija te vremena do pojave prve egzacerbacije nakon primjene lijeka, no rezultati još nisu objavljeni (87,88).

Smanjeni broj *P. aeruginosa* u sputumu i smanjeni broj hospitalizacija pokazuje i korištenje tobramicina u inhalacijskom obliku, iako poboljšanje plućne funkcije i kvalitete života nisu zabilježeni, a valja uzeti u obzir i povećan rizik za bronhospazam prilikom primjene ovog inhalatornog antibiotika. (89) Sustavni pregled literature iz 2022. godine koji uključuje sedam kliničkih istraživanja provedenih između 1999. i 2021. govori o smanjenju broja *P. aeruginosa* u sputumu u 22% – 55% pacijenata uključenih u svih sedam istraživanja, dok je prema jednom istraživanju iz 2015. godine zabilježena eradikacija u 54.5% pacijenata. (90) U randomiziranom kliničkom ispitivanju DPI inhalatornog tobramicina u fazi II ispitana su tri režima primjene – tri kapsule (84 mg) jednom dnevno, pet kapsula (140 mg) jednom dnevno i četiri kapsule dvaput dnevno (224 mg). Tobramicin prašak za udisanje je administriran putem inhalatora T-326, a rezultati su pokazali kako su sve tri doze učinkovite i sigurne za primjenu u pacijenata s

bronhiektazijama i kroničnom *P. aeruginosa* infekcijom te da je odabir doze individualan te ovisi o težini bolesti, tj. frekvenciji egzacerbacija (91).

Inhalacijski ciprofloksacin također ima pozitivne učinke u pacijenata s bronhiektazijama ponajprije u vidu produljenja vremena između egzacerbacija i smanjenja njihovog broja. Prema rezultatima randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja ciprofloksacina u DPI obliku, medijan vremena do prve egzacerbacije bio je 366 dana u odnosu na 186 dana u skupini koja je primala placebo. Također, isto istraživanje pokazuje i smanjenje broja egzacerbacija za 39% tijekom 48 tjedana (92). Inhalacijski ciprofloksacin u DPI obliku se primjenjuje dvaput dnevno u dozi od 32.5 mg u 14-dnevnom ili 28-dnevnom on/off ciklusu putem inhalatora T-326 (93).

Prema dosadašnjim istraživanjima, inhalatorni aztreonam (aztreonam lizin) nije pokazao značajniji pozitivan učinak u pacijenata s bronhiektazijama, a broj prijavljenih nuspojava bio je veći u skupinama koje su primale aztreonam u odnosu na placebo i najčešće su uključivale dispneju, kašalj i pojačani iskašljaj (94). Neka su istraživanja, međutim, pokazala pozitivan učinak aztreonama u smislu ublažavanja kašlja i smanjene produkcije sputuma, kao i bolju kvalitetu života što ukazuje na nužnost provođenja daljnjih istraživanja. U recentnijim istraživanjima je primjenjivan putem eFlow nebulizatora u dozi od 75 mg triput dnevno u dva 28-dnevna on/off ciklusa (68,95,96).

### **4.3. Kronična opstruktivna plućna bolest**

Prema izvještaju Globalne strategije za dijagnostiku, liječenje i prevenciju KOPB-a (GOLD, engl. *Global initiative for chronic obstructive lung disease*) iz 2023. godine, KOPB se definira kao heterogena plućna bolest karakterizirana kroničnim respiratornim simptomima (dispneja, kašalj, produkcija sputuma i/ili egzacerbacije) koji nastaju zbog abnormalnosti dišnih puteva (bronhitis, bronhiolitis) i/ili alveola (emfizem) koji uzrokuju perzistentnu i često progresivnu opstrukciju protoka zraka (97). Najčešće je uzrokovana dugotrajnim izlaganjem štetnim česticama i plinovima koje se uglavnom povezuje s pušenjem (98,99).

#### **4.3.1. Epidemiologija**

KOPB je bolest s visokom prevalencijom i rastućom incidencijom. Procjenjuje se da u svijetu od nje boluje oko 400 milijuna ljudi, a prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije,

treći je najčešći uzrok smrti u svijetu i sedmi vodeći uzrok nesposobnosti (100,101). Znatno češće se javlja u pušača i bivših pušača, osoba starijih od 40 godina te u muškaraca, iako recentnija istraživanja ukazuju da je prevalencija u oba spola gotovo jednaka (102,103).

#### **4.3.2. Etiologija**

Glavni rizični čimbenik za razvoj KOPB-a jest pušenje koje se smatra uzrokom nastanka bolesti u 40% do 70% slučajeva dok su ostali čimbenici rizika izloženost prašini i parama kemikalija na radnom mjestu, zagađenje zraka, učestale infekcije i niži socioekonomski status (104,105). Osim navedenih okolišnih čimbenika, razvoju bolesti mogu pogodovati i određeni osobni čimbenici kao što su genetska predispozicija, indeks tjelesne mase, smanjena razvijenost pluća zbog nedonošenosti i nekim nasljednim bolestima kao što je deficit alfa-1 antitripsina (106,107).

#### **4.3.3. Patofiziologija i patogeneza**

Jedna od glavnih patofizioloških karakteristika KOPB-a je kronična upala koja zahvaća ponajprije male dišne puteve, plućni parenhim i plućnu vaskulaturu. Ona nastaje kao reakcija organizma na inhalirane štetne čestice i plinove, posredovana je aktiviranim neutrofilima, makrofagima i leukocitima koji otpuštaju brojne medijatore upale te na taj način uzrokuju oštećenje tkiva (108). Ponavljani obrazac oštećivanja i obnavljanja tkiva dovodi do strukturnih promjena, progresivnog trajnog oštećenja bronhiola i posljedičnog nastanka emfizema.

Kronična upala, uz strukturne promjene, uzrokuje hipersekreciju sluzi, oštećenje i disfunkciju cilijarnog epitela, hiperinflaciju pluća, poremećenu izmjenu plinova, plućnu hipertenziju i razvoj kroničnog plućnog srca (109).

Uz kroničnu upalu, razvoju bolesti pogoduje i oksidativni stres. Glavni izvori oksidativnih tvari su duhanski dim i reaktivni kisik i dušik koji se otpuštaju iz upalnih stanica čije djelovanje dovodi do povećane permeabilnosti, hipersekrecije sluzi i bronhokonstrikcije (110). Treći patofiziološki element u nastanku KOPB-a je neravnoteža proteaza i antiproteaza koja uzrokuje oštećenje i dilataciju bronhiola te emfizem.

Sinergističko djelovanje triju navedenih čimbenika dovodi do povećane plućne rezistencije i ograničenog ekspiratornog protoka zraka zbog čega su pacijenti s KOPB-om skloni hipoksiji,

posebno tijekom pojačane tjelesne aktivnosti, a u uznapredovalim stadijima bolesti i hiperkapniji (111).

#### 4.3.4. Klinička slika i dijagnostika

Klinička slika pacijenata s KOPB-om je najčešće obilježena kroničnim produktivnim kašljem koji je najčešće i prvi znak bolesti (112). Osim kašlja, javlja se i kronična progresivna dispneja koja se u početku bolesti javlja samo tijekom fizičke aktivnosti, a u kasnijim stadijima bolesti i u mirovanju. U uznapredovaloj bolesti pacijenti se mogu još žaliti i na umor, gubitak apetita, depresiju, tjeskobu i oticanje nogu (113). S obzirom da se simptomi bolesti često mogu pripisati dobi, slabijoj kondiciji ili drugim kroničnim stanjima i faktorima koja opterećuju pacijenta, KOPB može ostati neprepoznat dok ne dođe do razvoja teže kliničke slike (114,115). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i rezultata spirometrije na temelju kojih se, prema GOLD kriterijima, bolest dijeli na četiri stadija – blagi, umjereni, teški i vrlo teški. Karakteristike pojedinih stadija prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Stupnjevi KOPB-a prema GOLD smjernicama iz 2023. godine (97)

Blagi	FEV1/FVC < 70 %
	FEV1 ≤ 80 % očekivanog
Umjereni	FEV1/FVC < 70 %
	50 % ≤ FEV1 < 80 % očekivanog
Teški	FEV1/FVC < 70 %
	30 % ≤ FEV1 < 50 % očekivanog
Vrlo teški	FEV1/FVC < 70 %
	FEV1 < 30 % očekivanog ili FEV1 < 50 % očekivanog uz kroničnu respiratornu insuficijenciju

Osim spirometrije, za procjenu težine bolesti koriste se i upitnici – CAT (engl. *The COPD assesment test*) i modificirana skala zaduhe (mMRC, engl. *Modified medical research council dyspnea scale*). CAT je usmjeren na procjenu zdravstvenog stanja pacijenta i utjecaj bolesti na svakodnevni život, dok mMRC služi za procjenu zaduhe koja je u mnogih pacijenata ključni simptom. Također, prema najnovijim GOLD smjernicama iz 2023. godine, pacijenti s KOPB-om se na temelju simptoma i broja egzacerbacija dijele u A, B i E grupe (prijašnje C i D grupe su ujedinjene u jednu) prikazane u tablici 3.

Tablica 3. Grupe pacijenata na temelju izraženosti simptoma i učestalosti egzacerbacija prema GOLD smjernicama iz 2023. godine (97)

**EGZACERBACIJE**  
(godišnje)

$\geq 2$ umjerene egzacerbacije ili $\geq 1$ egzacerbacija uz hospitalizaciju	<b>Grupa E</b>	
0 ili 1 umjerena egzacerbacija (bez potrebe za hospitalizacijom)	<b>Grupa A</b>	<b>Grupa B</b>
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC $\geq 2$ CAT $\geq 10$

**SIMPTOMI**

#### 4.3.5. Liječenje

Strategija liječenja KOPB-a se temelji na kombinaciji nefarmakoloških i farmakoloških mjera. Nefarmakološke mjere uključuju prestanak pušenja, što je temeljna inicijalna mjera u liječenju bolesti, plućnu rehabilitaciju, cijepljenje protiv gripe, pneumokoka, COVID-19 te oksigenoterapiju. Edukacija pacijenata je također vrlo bitna kako bi sami pacijenti bili aktivni sudionici terapijskog postupka.

Farmakološka terapija KOPB-a se primjenjuje individualno, ovisno o težini simptoma i učestalosti i težini egzacerbacija, a uključuje bronhodilatatore samostalno ili u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima, inhibitorima fosfodiesteraze 4, mukolitike i antibiotike (97).

Trenutno su istraživanja o primjeni inhalatornih antibiotika uglavnom usmjerena na ostale indikacije kao što su cistična fibroza, bronhiektazije, infekcije netuberkuloznim mikobakterijama i VAP, no s obzirom na sličnu upalnu podlogu KOPB-a i cistične fibroze, može se zaključiti kako primjena inhalatornih antibiotika dugoročno može biti uspješna i u ovih pacijenata (116).

Do sad je provedeno tek nekoliko istraživanja o učinkovitosti inhalatornih antibiotika u pacijenata s KOPB-om i kroničnom infekcijom bakterijom *P. aeruginosa*. U jednom kliničkom istraživanju u fazi II primijenjen je levofloksacin putem nebulizatora tijekom 5 dana u dozi od 250 mg, a rezultati nisu pokazali promjenu učestalosti pojave egzacerbacija u odnosu na placebo (117). Drugo je prospektivno istraživanje također imalo slične rezultate nakon primjene kolistina putem nebulizatora u dozi od 1 MIU (engl. *million international units*) dva puta dnevno tijekom tri mjeseca, no rezultati su pokazali i smanjenje stope hospitalizacija te kraće vrijeme boravka u bolnici (118). Provedeno je i randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje (faza I) učinkovitosti inhalatornog amikacin-sulfata u pacijenata s umjerenim do vrlo teškim oblikom KOPB-a, no rezultati još nisu objavljeni (119).

Na temelju dosadašnjih saznanja i istraživanja, pretpostavlja se da bi pogodni pacijenti s KOPB-om za primjenu inhalatornih antibiotika bili oni sa značajnom razinom bronhoopstrukcije i čestim egzacerbacijama koji ne reagiraju adekvatno na terapiju bronhodilatatorima te pacijenti sa značajnom bakterijskom kolonizacijom, posebno gram-negativnim bakterijama (116).

#### **4.4. Infekcije netuberkuloznim mikobakterijama**

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) su sve bakterije iz roda *Mycobacterium*, osim *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium leprae*, a nazivaju se još i atipičnim mikobakterijama (120). One su ubikvitarni mikroorganizmi široko rasprostranjeni u okolišu pa do infekcije najčešće dolazi inhalacijom inficiranog aerosola i ingestijom kontaminirane hrane ili vode, a moguća je i izravna inokulacija nakon traume ili kiruškog zahvata. Prijenos s osobe na osobu je također moguć, no zabilježeno je samo nekoliko takvih slučajeva (121,122).

Postoji nekoliko oblika bolesti, a najčešće su plućne mikobakterioze koje se javljaju ne samo u imunokompromitiranih, već i u ljudi s podležećim plućnim bolestima. Osim plućnog oblika mogu uzrokovati limfadenitis (najčešće u djece), kožne promjene te diseminiranu bolest koja se uglavnom javlja u imunokompromitiranih (123,124).

##### **4.4.1. Obilježja plućnih mikobakterioza**

Razlikujemo tri oblika plućnih mikobakterioza koji se očituju kao sporoprogresivne, ali izlječive bolesti – kavitarni, retikulonodularni i oblik vrlo sličan hipersenzitivnom pneumonitisu (123).

Kavitarni oblik može biti uzrokovan velikim brojem različitih NTM, a najčešće zahvaća gornje režnjeve pluća te je klinički i radiološki sličan tuberkulozi. Uglavnom se javlja u starijih muškaraca – pušača s podležećim bolestima pluća kao što su KOPB ili preboljela tuberkuloza te pokazuje relativno brzu progresiju (125). U kliničkoj slici se često nalazi produktivni kašalj, gubitak na težini i malaksalost (126).

Retikulonodularni oblik češće pogađa starije žene bez predisponirajućih faktora i uglavnom je udružen s bronhiektazijama. Još je nejasno je jesu li one uzrok ili posljedica infekcije NTM, no svakako rezultati nekih istraživanja ukazuju na njihov brži razvoj u pacijenata s infekcijom (127,128). Ovaj je oblik najčešće uzrokovan bakterijama *M. avium*, *M. abscessus* i *M. kansasii*, radiološki je karakteriziran prisutnošću nodularnih lezija i bronhiektazija, dok su kavitacije rijedak nalaz. Iako bolest može zahvatiti bilo koji dio pluća, ipak najčešće pogađa srednji režanj i lingulu (129). Klinički je tijekom bolesti indolentan uz kronični kašalj bez prisutnosti općih simptoma (130).



Treći oblik plućnih mikobakterioza sličan je hipersenzitivnom pneumonitisu i povezan je s inhalacijom kontaminirane pare u parnim kupeljima (engl. *hot tub*) pa se često naziva i *hot tub lung*. Radiološki nalaz rendgena u ovom tipu mikobakterioze može biti normalan, iako mogu biti prisutna difuzna nodularna i retikulonodularna zasjenjenja i područja konsolidacije, dok nalaz kompjutorizirane tomografije visoke rezolucije (HRCT) najčešće pokazuje infiltrat tipa mliječnog stakla, centrilobularne nodule i zarobljavanje zraka slično kao u subakutnom hipersenzitivnom pneumonitisu (131).

#### 4.4.2. Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza infekcije netuberkuloznim mikobakterijama postavlja se na temelju kliničke slike, radioloških i mikrobioloških nalaza (132). S obzirom na varijabilnosti prisutne među mnogobrojnim vrstama mikobakterija i različite manifestacije bolesti u pacijenata, postavljanje točne dijagnoze često može biti vrlo zahtjevno pa je nužna uska suradnja kliničara, radiologa i mikrobiologa (123). Kako bi se olakšalo dijagnosticiranje mikobakterioza, Američko torakalno društvo i Američko društvo za zarazne bolesti predložili su kriterije koji su prikazani u tablici 4 (125).

Temeljni cilj antimikrobnog liječenja infekcija NTM je iskorjenjivanje infekcije čime se sprječava daljnji razvoj plućne bolesti te je obično dugotrajno i provodi se tijekom najmanje 12 mjeseci (133). Za liječenje bolesti je preporučeno istovremeno korištenje više antibiotika, a odabir pojedinih antibiotika i terapijskih režima ovisi ponajprije o vrsti NTM, ali i obliku mikobakterioze, težini kliničke slike, dobi bolesnika i sl. U tablici 5 prikazani su preporučeni antibiotici prema ATS/ERS/ESCMID/IDSA (Američko torakalno društvo/ Europsko respiratorno društvo/ Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektologiju/ Američko društvo za zarazne bolesti) smjernicama (124).

Važno mjesto u terapiji plućnih NTM infekcija imaju i inhalatorni antibiotici. Prije nekoliko je godina odobren prvi antibiotik za takav način primjene, a radi se o liposomskom inhalatornom amikacinu koji se koristi u liječenju refraktornog oblika infekcije uzrokovane kompleksom *M. avium* u odraslih pacijenata koji nemaju CF (134). Ova je formulacija amikacina odobrena na temelju kliničkog istraživanja CONVERT u kojem je uspoređena učinkovitost ALIS-a u kombinaciji sa režimom multiple terapije (RMT) u odnosu na primjenu isključivo RMT. Negativizacija kulture u tom istraživanju postignuta je u 65 od 224 pacijenta koji su primali ALIS uz RMT u odnosu na negativizaciju u 10 od 112 pacijenata koji su primali samo RMT

što pokazuje kako je ovakav protokol liječenja značajno učinkovitiji (135). Preporučena doza liposomskog inhalatornog amikacina za ovu indikaciju je jedna bočica (590 mg) primijenjena jedanput dnevno putem nebulizatora tijekom najviše 18 mjeseci, a primjenu treba obustaviti ako se negativizacija kulture sputuma ne potvrdi najkasnije za 6 mjeseci (33). Također, u tijeku je i faza III kliničkog ispitivanja ALIS-a primijenjenog putem nebulizatora u preporučenoj dozi uz oralnu primjenu azitromicina (250 mg) i etambutola (15 mg/kg) (136).

Tablica 4. Dijagnostički kriteriji za NTM infekcije prema ATS/IDSA smjernicama (125)

<b>Dijagnostički kriteriji</b>	<b>Opis</b>
<b>Klinički i radiološki</b>	Opći i respiratorni simptomi <b>i</b>
	Nodularna ili kavitarna zasjenjenja na RTG-u <b>ili</b> Bronhiektazije s multiplim nodulima na HRCT-u <b>i</b>
	Isključene druge dijagnoze
<b>Mikrobiološki</b>	Pozitivna kultura najmanje dva zasebno uzeta uzorka sputuma <b>ili</b>
	Pozitivna kultura najmanje jednog uzorka bronhoalveolarnog lavata ili aspirata bronha <b>ili</b>
	Pozitivan patohistološki nalaz granulomatozne upale i pozitivna kultura najmanje jednog uzorka iskašljaja ili aspirata bronha

Tablica 5. Preporučeni antibiotici za liječenje NTM infekcija prema ATS/ERS/ESCMID/IDSA smjernicama (124)

Vrsta NTM	Antibiotici
<i>M. avium complex</i>	
Kavitarni oblik	Azitromicin, rifampicin, etambutol, amikacin IV
Retikulonodularni	Azitromicin, rifampicin, etambutol
Refraktorni oblik	Azitromicin, rifampicin, inhalacijski amikacin ili amikacin IV
<i>M. kansasii</i>	Azitromicin, rifampicin, etambutol
	Izonijazid, rifampicin, etambutol
<i>M. xenopi</i>	Azitromicin i/ili moksifloksacin, rifampicin, etambutol, amikacin

#### 4.5. Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom

Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom je jedna od najčešćih nozokomijalnih infekcija u jedinicama intenzivne njege, a definirana je kao infekcija plućnog parenhima u pacijenata koji su invazivno mehanički ventilirani barem 48 sati. S obzirom na vrijeme nastanka VAP-a, razlikuje se rani (< 4 dana mehaničke ventilacije) i kasni oblik (> 4 dana mehaničke ventilacije).

##### 4.5.1. Epidemiologija i etiologija

Incidencija ovog tipa pneumonije značajno varira ovisno o državi i tipu jedinica intenzivnog liječenja, ali uglavnom se javlja u 5-40 % mehanički ventiliranih pacijenata te njezina učestalost raste s danima provedenim na invazivnoj ventilaciji (137). Mortalitet povezan s VAP-om iznosi oko 13 % pri čemu su više stope mortaliteta zabilježene u kirurških pacijenata. Nešto se rjeđe javlja u pedijatrijskoj populaciji, vjerojatno zbog manjeg broja komorbiditeta (138).

Najčešći uzročnici VAP-a su gram-negativne bakterije kao što su *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i bakterije iz roda *Acinetobacter*, a najčešći uzročnik iz skupine gram-pozitivnih bakterija je *Staphylococcus aureus* (139). Također, prepoznato je i kako su uzročnici ranog VAP-a najčešće bakterije koje pripadaju normalnoj orofaringealnoj flori, dok su za nastanak kasnog VAP-a uglavnom odgovorne multirezistentne i ekstenzivno rezistentne

bakterije (XDR, engl. *Extensively drug resistant*), u prvom redu *P. aeruginosa* rezistentan na kolistin te *A. baumannii* rezistentan na karbapeneme (140,141). Zabrinjavajuća je i pojava bakterija iz porodice *Enterobacteriaceae* rezistentnih na 3. i 4. generaciju cefalosporina i karbapeneme (142). Gljive su rijetki uzročnici VAP-a, iako nerijetko mogu kolonizirati donji respiratorni trakt pacijenata na mehaničkoj ventilaciji te povećati rizik za razvoj pneumonije uzrokovane *P. aeruginosa* (143). Ostali uzročnici koji se spominju u literaturi uključuju gljive iz roda *Aspergillus*, respiratorne viruse kao što su *Hemophilus influenzae*, respiratorni sincicijski virus i dr (144,145).

#### **4.5.2. Dijagnostika i liječenje**

Dijagnozu VAP-a nije uvijek lako postaviti pa se u obzir moraju uzeti različiti kriteriji – klinički, radiološki i mikrobiološki koji su ujedinjeni u predloženim kliničkim pokazateljima plućne infekcije (CPIS, engl. *Clinical pulmonary Infection Score*).

Oni sadrže sedam parametara, a to su temperatura, leukociti u krvi, oksigenacija, rendgenogram pluća, progresija plućnog infiltrata i kultura aspirata traheje. Bodovanje je prikazano u tablici 6, a ukupni zbroj bodova veći od 6 upućuje na VAP (146).

Prema ATS/IDSA smjernicama, kod postavljene sumnje na VAP valja započeti s empirijskom antibiotskom terapijom koja bi trebala pokrivati *P. aeruginosa*, *S. aureus* i ostale gram-negativne bacile (tablica 7). Također, prilikom odabira antibiotika treba uzeti u obzir lokalnu bolničku floru te prema nalazima antibiograma prilagoditi predloženu empirijsku terapiju (147).

S obzirom na sve veći broj prisutnih slučajeva VAP-a uzrokovanih multirezistentnim i ekstenzivno rezistentnim bakterijama koje ne odgovaraju zadovoljavajuće na liječenje intravenskim antibioticima, primjena inhalatornih antibiotika, zbog njihovih svojstava, postaje obećavajući modalitet liječenja ovih infekcija. U sustavnom pregledu literature i metaanalizi koja je uključivala 11 randomiziranih kontroliranih istraživanja, adjuvantna primjena inhalatornih antibiotika (najčešće aminoglikozidi i kolistin) pokazala je značajan uspjeh u odnosu na kontrolne skupine u vidu viših stopa kliničkog izlječenja i eradikacije uzročnika VAP-a, ali rezultati nisu pokazali smanjenje stope mortaliteta (148). U drugom je takvom sustavnom pregledu i metaanalizi obuhvaćeno 11 istraživanja od kojih je 5 bilo randomizirano, a rezultati su pokazali kako bi primjena aminoglikozida i kolistina mogla biti vrlo učinkovita u ovoj indikaciji, posebno za liječenje infekcija uzrokovanih rezistentnim patogenima uz smanjenu nefrotoksičnost, ali i veći rizik za respiratorne komplikacije (149). Primjena

inhalatornog amikacina u odnosu na njegovu intravensku primjenu (uz empirijsku administraciju piperacilina-tazobaktama iv.) ispitivana je u jednom randomiziranom kontroliranom istraživanju te je skupina koja je dobivala amikacin putem nebulizatora pokazala povoljnije stope kliničkog izlječenja, kraće vrijeme provedeno u jedinicama intenzivne njege, kao i kraće vrijeme potrebno za potpuni oporavak. Također, inhalatorni amikacin je manje remetio bubrežnu funkciju (150). Do sad spomenute prednosti adjuvantnog inhalatornog amikacina zabilježene su i u pilot-istraživanju objavljenom 2023. godine. Pacijenti koji su primali amikacin putem nebulizatora, u odnosu na one koji su ga primali intravenski, imali su značajno manji broj patogena u uzorcima sputuma nedugo nakon početka terapije, ali i smanjeno stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva u leukocitima te smanjen stupanj apoptoze leukocita (151). Primjena inhalatornog amikacina se razmatra i u svrhu prevencije VAP-a u pacijenata koji su mehanički ventilirani dulje od tri dana. Provedeno je kliničko istraživanje u fazi III u kojoj je pacijentima profilaktički administriran amikacin putem nebulizatora u dozi od 20 mg/kg, no rezultati još nisu objavljeni (152).

Inhalatorni kolistin se isto tako smatra antibiotikom sa značajnim potencijalom u liječenju pneumonija uzrokovanih MDR bakterijama kao što su *P. aeruginosa* i *A. baumannii* u invazivno mehanički ventiliranih pacijenata (153). Međutim, iako mnoga istraživanja podržavaju primjenu inhalatornog kolistina u drugim indikacijama, podatci o njegovoj primjeni u pacijenata s VAP-om su limitirani i u određenoj mjeri nekonzistentni. Neka do sad provedena istraživanja, uz određene pozitivne rezultate kao što su kraće vrijeme potrebno za eradikaciju patogena ili nešto kraće vrijeme boravka na mehaničkoj ventilaciji, nisu pokazala značajniji utjecaj primjene inhalatornog kolistina na stope izlječenja ili mortalitet u odnosu na intravenski put primjene antibiotika (154). Druga pak istraživanja govore o pozitivnim učincima inhalatornog kolistina u pacijenata s VAP-om, posebno uzrokovanim multirezistentnim patogenom *A. baumannii*. U kliničkom istraživanju čiji su rezultati objavljeni 2019. godine, primjenjivana je kombinacija intravenskog kolistina u dozi od 150 mg i inhalatornog kolistina u dozi od milijun IU primijenjenog putem nebulizatora. Zabilježeni su povoljniji nalazi kultura, leukocita, kompletne krvne slike, povoljniji nalazi RTG-a pluća, CPIS pokazatelja te smanjenje traheobronhalne sekrecije i SpO<sub>2</sub>. S obzirom na to, preporučena je njeno kombinirana primjena u intravenskom i inhalatornom obliku (155).

U randomiziranom kontroliranom istraživanju objavljenom 2023. godine, uspoređivan je učinak inhalatornog kolistina i kombinacije inhalatornog fosfomicina i tobramicina u pacijenata

s VAP-om uzrokovanim XDR *A. baumannii*. Svi su ispitanici dobivali intravenski dobivali meropenem i kolistin, kontrolna je skupina uz to primala inhalatorni kolistin (1 milijun IU svakih 8 sati), dok je skupina slučajeva dobivala kombinaciju inhalatornog fosfomicina i tobramicina (300 mg svakih 12 sati/80 mg svakih 12 sati). Rezultati su pokazali značajno kraće prosječno vrijeme trajanja liječenja u skupini koja je primala inhalatorni fosfomicin/tobramicin, zbroj bodova CPIS pokazatelja bio je značajno niži u obje skupine, ali je u skupini slučajeva rezultat bio povoljniji u odnosu na kontrole (37).

Inhalatorni se kolistin primjenjuje putem nebulizatora, a doze su varijabilne s obzirom na nedovoljan broj provedenih kliničkih istraživanja za ovu indikaciju. U praksi se doza od 150 ml svakih 8 sati pokazala učinkovitom i sigurnom u liječenju pacijenata s VAP-om uzrokovanim MDR *P. aeruginosa* i *A. baumannii* pri čemu se inhalatorni kolistin ne primjenjuje kao monoterapije, već se kombinira s intravenskim antibioticima (156,157).

Provedena su i randomizirana klinička ispitivanja inhalatornih gentamicina i ceftazidima u pacijenata s pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom, no rezultati tih istraživanja još nisu objavljeni (35,36).

Tablica 6. Klinički pokazatelji plućne infekcije (146)

<b>Parametar</b>	<b>Broj bodova</b>
<b><i>Temperatura</i></b>	
≥ 36,5 ili ≤ 38,4	0
≥ 38,5 ili ≤ 38,9	1
≥ 39,0 ili ≤ 36,5	2
<b><i>Leukociti u krvi</i></b>	
≥ 4 ili ≤ 11	0
< 4 ili ≥ 11	1
Nezreli oblici > 50 %	+1
<b><i>Trahealna sekrecija</i></b>	
Nema	0
Nepurulentna	1
Purulentna	2

<b>Oksigenacija</b>	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 240 ili ARDS	0
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 240, bez ARDS-a	2
<b>Rendgenogram pluća</b>	
Bez infiltrata	0
Difuzni infiltrat	1
Ograničeni infiltrat	2
<b>Progresija plućnog infiltrata</b>	
Bez	0
Postoji	2
<b>Kultura aspirata traheje</b>	
Negativna ili prisutna patogena bakterija u malom broju	0
Patogena bakterija u umjerenom ili velikom broju	1
Prisutna ista patogena bakterija kao kod bojanja po Gramu	+1

Tablica 7. Empirijska terapija VAP-a prema ATS/IDSA smjericama (147)

<b>A. Antibiotici djelotvorni protiv gram-pozitivnih bakterija (MRSA)</b>	<b>B. Antibiotici djelotvorni protiv gram-negativnih bakterija (<i>P. aeruginosa</i>); beta-laktami</b>	<b>C. Antibiotici djelotvorni protiv gram-negativnih bakterija (<i>P. aeruginosa</i>); ostali</b>
vankomicin iv. <b>Ili</b>	piperacilin-tazobaktam iv. <b>Ili</b>	ciprofloksacin/ levofloksacin iv. <b>ili</b>
linezolid iv.	cefepim/ ceftazidim	amikacin/ gentamicin/ tobramicin iv. <b>ili</b>
	imipenem/ meropenem iv.	kolistin iv.
	aztreonam iv.	

## 5. ZAKLJUČAK

Primjena antibiotika inhalacijskim putem u obliku aerosola pokazala se sigurnom i učinkovitom terapijskom opcijom u liječenju pacijenata s kroničnim respiratornim infekcijama, posebno onima uzrokovanim bakterijom *P. aeruginosa*. Takav način administracije antibiotika izravno u dišne puteve i pluća omogućava postizanje viših terapijskih koncentracija na oboljelim mjestima, a zbog manje sistemske apsorpcije, smanjen je rizik za nastanak sistemskih nuspojava. Upravo ih te karakteristike čine pogodnima za dugotrajnu kontrolu infekcija i liječenje velikog broja pacijenata s CF, bronhiektazijama, KOPB-om, infekcijama NTM i VAP-om, bilo da se primjenjuju kao monoterapija ili u kombinaciji s intravenskim i/ili oralnim antibioticima. Nuspojave koje su najčešće povezane s primjenom inhalatornih antibiotika, kao što su kašalj ili bronhospazam, su obično blage, samoograničavajuće te se spontano povlače, što svakako ide u prilog ovakvom obliku terapije. Također, mnoga su istraživanja pokazala kako njihova primjena značajno pridonosi kvaliteti života pacijenata i povoljnijim kliničkim ishodima kroničnih infekcija dišnog sustava. Kako bi se optimizirala primjena inhalatornih antibiotika, nužna su daljnja istraživanja, a posebno s ciljem smanjenja mogućnosti za stvaranje rezistencije koja postaje sve važnijim pitanjem u modernoj medicini.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Andrei Vukić Dugac na strpljenju, dostupnosti, pomoći i svim savjetima prilikom izrade ovog rada. Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom proteklih šest godina studija.

## 7. REFERENCE

1. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. srpanj 2016.;29(3):581–632.
2. Dessanges JF. A History of Nebulization. *Journal of Aerosol Medicine*. ožujak 2001.;14(1):65–71.
3. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled Antibiotics for Lower Airway Infections. *Ann Am Thorac Soc*. ožujak 2014.;11(3):425–34.
4. Kuhn RJ. Formulation of Aerosolized Therapeutics. *CHEST*. 01. rujan 2001.;120(3):94S-98S.
5. Holsbeke CV, Marshall J, Backer JD, Vos W. Median mass aerodynamic diameter (MMAD) and fine particle fraction (FPF): Influence on lung deposition? *European Respiratory Journal* [Internet]. 01. rujan 2014. [citirano 10. lipanj 2023.];44(Suppl 58). Dostupno na: [https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl\\_58/P912](https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P912)
6. Tiddens HAWM, Bos AC, Mouton JW, Devadason S, Janssens HM. Inhaled antibiotics: dry or wet? *European Respiratory Journal*. 01. studeni 2014.;44(5):1308–18.
7. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL, Keller C, Lavorini F, Lehtimäki L. Understanding Dry Powder Inhalers: Key Technical and Patient Preference Attributes. *Adv Ther*. 2019.;36(10):2547–57.
8. Ltd BPG. Nebulisers in the treatment of asthma. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 28. prosinac 1987.;25(26):101–3.
9. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv*. lipanj 2015.;12(6):889–900.
10. Yawn B, Colice G. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *COPD*. srpanj 2012.;495.
11. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol*. lipanj 2012.;47(6):523–33.
12. Delivery of inhaled medication in adults - UpToDate [Internet]. [citirano 10. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/delivery-of-inhaled-medication-in-adults>
13. Laube BL, Janssens HM, Jongh FHC de, Devadason SG, Dhand R, Diot P, i ostali. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *European Respiratory Journal*. 01. lipanj 2011.;37(6):1308–417.
14. Vukić Dugac A. Pravilna uporaba inhalera – put kontroli astme. *Medicus*. 15. svibanj 2013.;22(1\_Astma):25–31.
15. Laube BL, Jashnani R, Dalby RN, Zeitlin PL. Targeting aerosol deposition in patients with cystic fibrosis: effects of alterations in particle size and inspiratory flow rate. *Chest*. listopad 2000.;118(4):1069–76.

16. Reyhanoglu G, Reddivari AKR. Tobramycin. StatPearls [Internet]. 26. svibanj 2023. [citirano 29. svibanj 2023.]; Dostupno na: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/35928/>
17. Rosalia M, Chiesa E, Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Conti B, i ostali. Tobramycin Nanoantibiotics and Their Advantages: A Minireview. *International Journal of Molecular Sciences*. siječanj 2022.;23(22):14080.
18. Tobramycin safety and efficacy review article - PubMed [Internet]. [citirano 12. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249787/>
19. Mediatly [Internet]. [citirano 28. lipanj 2023.]. Bramitob 300 mg/4 ml otopina za nebulizator - Mediatly Baza Lijekova. Dostupno na: <https://mediately.co/hr>
20. Aztreonam [Internet]. [citirano 07. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00355>
21. Mediatly [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Cayston 75 mg prašak i otapalo za otopinu za nebulizator - Mediatly Baza Lijekova. Dostupno na: <https://mediately.co/hr>
22. Zeitler K, Salvas B, Stevens V, Brown J. Aztreonam lysine for inhalation: New formulation of an old antibiotic. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15. siječanj 2012.;69(2):107–15.
23. Bilandžić N, Varenina I, Solomun Kolanović B, Božić Luburić Đ, Varga I, Terzić S. Kolistin, polipeptidni antibiotik zadnje obrane protiv invazivnih Gram-negativnih bakterija. *Veterinarska stanica*. 22. srpanj 2018.;49(4):273–86.
24. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 01. svibanj 2005.;40(9):1333–41.
25. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 02. prosinac 2015.;13(12):1481–97.
26. Antoniu SA, Cojocaru I. Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opinion on Drug Delivery*. ožujak 2012.;9(3):333–42.
27. Mediatly [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Kolistin Zentiva 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju - Mediatly Baza Lijekova. Dostupno na: <https://mediately.co/hr>
28. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs*. 2003.;63(24):2769–802.
29. Medix :: Moguće rješenje suzbijanja razvoja rezistencije bakterija na antibiotike [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.medix.hr/moguće-rjesenje-suzbijanja-razvoja-rezistencije-bakterija-na-antibiotike>
30. Mediatly [Internet]. [citirano 29. lipanj 2023.]. Quinsair 240 mg otopina za nebulizator - Mediatly Baza Lijekova. Dostupno na: <https://mediately.co/hr>
31. Amikacin [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00479>

32. Riveiro V, Casal A, Abelleira R, Valdés L. Advances in inhaled antibiotics for management of respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med*. 01. svibanj 2023.;29(3):160–7.
33. arikayce-liposomal-product-information\_hr.pdf [Internet]. [citirano 19. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arikayce-liposomal-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arikayce-liposomal-product-information_hr.pdf)
34. Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, i ostali. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. veljača 2011.;183(4):491–9.
35. A Pharmacokinetic-pharmacodynamic Dose Comparison Study of 8 mg/kg of Inhaled or Parenteral Gentamicin in 12 Mechanically Ventilated Critically Ill Patients Treated for Ventilator-associated Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02515448>
36. Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator Associated Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00786305>
37. Hakamifard A, Torfeh Esfahani AA, Homayouni A, Khorvash F, Ataei B, Abbasi S. Comparing inhaled colistin with inhaled fosfomycin/tobramycin as an adjunctive treatment for ventilator-associated pneumonia: An open-label randomized controlled trial. *Clin Respir J*. 12. veljača 2023.;17(4):295–302.
38. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKevitt M, i ostali. Fosfomycin/Tobramycin for Inhalation in Patients with Cystic Fibrosis with Pseudomonas Airway Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. siječanj 2012.;185(2):171–8.
39. AeroVanc in the Treatment of Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Infection in Patients With Cystic Fibrosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 27. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03181932>
40. Inhaled teicoplanin completed phase 1 clinical trial in cystic fibrosis [Internet]. [citirano 27. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.neupharma.it/news-en/news-en/inhaled-teicoplanin-completed-phase-clinical-trial-cystic-fibrosis>
41. Aerosolized Vancomycin in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Pneumonia Under Mechanical Ventilation - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 27. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01925066>
42. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 27. travanj 2017.;15:84.
43. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 19. studeni 2016.;388(10059):2519–31.
44. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije.
45. Ratjen FA. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respiratory Care*. 01. svibanj 2009.;54(5):595–605.

46. Li D, Schneider-Futschik EK. Current and Emerging Inhaled Antibiotics for Chronic Pulmonary Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus Infections in Cystic Fibrosis. *Antibiotics (Basel)*. 28. veljača 2023.;12(3):484.
47. Cystic Fibrosis Clinical Presentation: History, Physical Examination [Internet]. [citirano 31. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1001602-clinical>
48. Cistična fibroza - PLIVAZdravlje [Internet]. [citirano 31. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/29751/Cisticna-fibroza.html#39058>
49. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med*. 16. rujan 2021.;4(3):220–32.
50. Cystic fibrosis - Treatment - NHS [Internet]. [citirano 31. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.nhs.uk/conditions/cystic-fibrosis/treatment/>
51. Cystic Fibrosis - Treatment | NHLBI, NIH [Internet]. [citirano 31. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/cystic-fibrosis/treatment>
52. Antibiotics | Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [citirano 28. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/managing-cf/antibiotics>
53. Elborn JS, Flume PA, Van Devanter DR, Procaccianti C. Management of chronic Pseudomonas aeruginosa infection with inhaled levofloxacin in people with cystic fibrosis. *Future Microbiology*. rujan 2021.;16(14):1087–104.
54. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, i ostali. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with Pseudomonas aeruginosa. *Paediatr Drugs*. 2007.;9 Suppl 1:11–20.
55. Burns JL, Van Dalfsen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM, i ostali. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. svibanj 1999.;179(5):1190–6.
56. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. siječanj 2002.;121(1):55–63.
57. Tanriverdi E, Yildirim BZ, Gul S, Chousein EGU, Turan D, Çınarka H, i ostali. Results of Tobramycin Inhalation Therapy in Patients with Noncystic Fibrosis Bronchiectasis with Pseudomonas aeruginosa Colonization: Real Life Management. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. rujan 2021.;34(5):274–9.
58. Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for P. aeruginosa infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. ožujak 2011.;46(3):230–8.
59. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, i ostali. SAFETY, EFFICACY AND CONVENIENCE OF TOBRAMYCIN INHALATION POWDER IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS: THE EAGER TRIAL. *J Cyst Fibros*. siječanj 2011.;10(1):54–61.

60. Podhaler - 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV.pdf [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tobi-podhaler-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tobi-podhaler-epar-product-information_hr.pdf)
61. Littlewood JM, Koch C, Lambert PA, Høiby N, Elborn JS, Conway SP, i ostali. A ten year review of colomycin. *Respir Med.* srpanj 2000.;94(7):632–40.
62. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother.* lipanj 1987.;19(6):831–8.
63. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* rujan 2002.;20(3):658–64.
64. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax.* travanj 2013.;68(4):344–50.
65. colobreathe-epar-product-information\_hr.pdf [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/colobreathe-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/colobreathe-epar-product-information_hr.pdf)
66. Lijeka - 2022 - SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA.pdf [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Kolistin-Zentiva-1-milijun-IU-prasak-za-otopinu-za-injekciju-infuziju-ili-inhalaciju-SPC.pdf>
67. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, i ostali. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest.* svibanj 2009.;135(5):1223–32.
68. Gilead Sciences. A Phase 3, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial With Aztreonam Lysinate for Inhalation in Cystic Fibrosis Patients With Pulmonary *P. Aeruginosa* Requiring Frequent Antibiotics (AIR-CF2) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2011 velj [citirano 08. lipanj 2023.]. Report No.: NCT00104520. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00104520>
69. Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: an update. *Expert Review of Respiratory Medicine.* lipanj 2014.;8(3):305–14.
70. cayston-epar-product-information\_hr.pdf [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cayston-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cayston-epar-product-information_hr.pdf)
71. Safety, Tolerability and Efficacy of MP-376 Given for 28 Days to Cystic Fibrosis (CF) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 29. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00677365>
72. „Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MP-376 Administered for 14 Days to Stable Pediatric (CF) Patients“ - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 29. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00840333>

73. MP-376 (Aeroquin™, Levofloxacin for Inhalation) in Patients With Cystic Fibrosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 29. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01180634>
74. Trial of Aeroquin Versus Tobramycin Inhalation Solution (TIS) in Cystic Fibrosis (CF) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 29. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01270347>
75. Stuart Elborn J, Geller DE, Conrad D, Aaron SD, Smyth AR, Fischer R, i ostali. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* srpanj 2015.;14(4):507–14.
76. Chan ED, Wooten WI, Hsieh EWY, Johnston KL, Shaffer M, Sandhaus RA, i ostali. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Respiratory Medicine: X.* 01. siječanj 2019.;1:100006.
77. Bronchiectasis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [citirano 01. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296961-overview#a5>
78. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine.* 22. svibanj 2018.;18(1):83.
79. Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* kolovoz 2021.;42(4):499–512.
80. King PT, Morgan L. Bronchiectasis in Adults: Aetiology and New Therapies. *J Clin Med.* 09. listopad 2022.;11(19):5957.
81. Bronchiectasis - Causes - NHS [Internet]. [citirano 01. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.nhs.uk/conditions/bronchiectasis/causes/>
82. Bronchiectasis Treatment & Management: Approach Considerations, Supportive Treatment, Antibiotic Therapy. 18. lipanj 2023. [citirano 27. lipanj 2023.]; Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/296961-treatment#d8>
83. Cambridge University Hospitals [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Instructions to patients using nebulised Gentamicin. Dostupno na: <https://www.cuh.nhs.uk/patient-information/instructions-to-patients-using-nebulised-gentamicin/>
84. Chen JK, Martin-McNew BL, Lubsch LM. Nebulized Gentamicin as an Alternative to Nebulized Tobramycin for Tracheitis in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017.;22(1):9–14.
85. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. travanj 2014.;189(8):975–82.
86. Blanco-Aparicio M, Saleta Canosa JL, Valiño López P, Martín Egaña MT, Vidal García I, Montero Martínez C. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* with inhaled colistin in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 03. rujanj 2019.;16:1479973119872513.

87. Study Record | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093974?cond=Bronchiectasis%20With%20Chronic%20Infection%20With%20Pseudomonas%20Aeruginosa&intr=Colistin%20Sulfomethate&rank=1&tab=table>
88. Study Record | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03460704?cond=Bronchiectasis%20With%20Chronic%20Infection%20With%20Pseudomonas%20Aeruginosa&intr=Colistin%20Sulfomethate&rank=2>
89. Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled Tobramycin in Non—Cystic Fibrosis Patients with Bronchiectasis and Chronic Bronchial Infection with *Pseudomonas Aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 01. siječanj 2005.;39(1):39–44.
90. Elborn JS, Blasi F, Haworth CS, Ballmann M, Tiddens HAWM, Murriss-Espin M, i ostali. Bronchiectasis and inhaled tobramycin: A literature review. *Respir Med*. veljača 2022.;192:106728.
91. Loebinger MR, Polverino E, Chalmers JD, Tiddens HAWM, Goossens H, Tunney M, i ostali. Efficacy and safety of TOBI Podhaler in *Pseudomonas aeruginosa*-infected bronchiectasis patients: iBEST study. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01. siječanj 2021. [citirano 24. lipanj 2023.];57(1). Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/57/1/2001451>
92. Soyza AD, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, i ostali. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01. siječanj 2018. [citirano 07. lipanj 2023.];51(1). Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/51/1/1702052>
93. Study Record | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01764841>
94. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, i ostali. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. rujan 2014.;2(9):738–49.
95. Crichton ML, Lonergan M, Barker AF, Sibila O, Goeminne P, Shoemark A, i ostali. Inhaled aztreonam improves symptoms of cough and sputum production in patients with bronchiectasis: a post hoc analysis of the AIR-BX studies. *Eur Respir J*. srpanj 2020.;56(1):2000608.
96. Study Record | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00805025>
97. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. 2023 GOLD Report. Dostupno na: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>



98. Hattab Y, Alhassan S, Balaan M, Lega M, Singh AC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Critical Care Nursing Quarterly*. lipanj 2016.;39(2):124.
99. Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 04. kolovoz 2020.;173(3):ITC17–32.
100. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology*. 2016.;21(2):224–36.
101. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. [citirano 13. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
102. Antoljak N. Epidemiologija astme i kronične opstruktivne bolesti pluća.
103. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Saeedi Moghaddam S, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 01. siječanj 2019.;25(1):47–57.
104. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *European Respiratory Review*. 01. prosinac 2009.;18(114):213–21.
105. Grigsby M, Siddharthan T, Chowdhury MA, Siddiquee A, Rubinstein A, Sobrino E, i ostali. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 05. listopad 2016.;11:2497–507.
106. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis - *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. [citirano 13. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600%2821%2900511-7/fulltext>
107. Lawlor DA. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 01. listopad 2005.;60(10):851–8.
108. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 14. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>
109. Vrhovac B. i suradnici. *Interna medicina*. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
110. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. kolovoz 1997.;156(2 Pt 1):341–57.
111. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 01. rujan 2001.;164(5):770–7.
112. PLIVAZdravlje [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. Kako prepoznati KOPB? Dostupno na: <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28422/Kako-prepoznati-KOPB.html>

113. Sandelowsky H, Weinreich UM, Aarli BB, Sundh J, Høines K, Stratelis G, i ostali. COPD – do the right thing. *BMC Fam Pract.* 11. prosinac 2021.;22:244.
114. Kaplan A, Thomas M. Screening for COPD: the gap between logic and evidence. *Eur Respir Rev.* siječanj 2017.;26(143):160113.
115. van den Boom G, Rutten-van Mülken MP, Tirimanna PR, van Schayck CP, Folgering H, van Weel C. Association between health-related quality of life and consultation for respiratory symptoms: results from the DIMCA programme. *Eur Respir J.* siječanj 1998.;11(1):67–72.
116. Han Y, Hua J, He B, Zhang J. Inhaled Antibiotics and Airway Bacterial Decolonization for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Rationale and Future. *J Transl Int Med.* 04. svibanj 2022.;10(3):181–4.
117. Horizon Pharma USA, Inc. Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of MP-376 Inhalation Solution Administered for 5 Days Every 28 Days to Prevent Acute Exacerbations in High Risk COPD Patients [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 sij [citirano 14. lipanj 2023.]. Report No.: NCT00739648. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00739648>
118. Bruguera-Avila N, Marin A, Garcia-Olive I, Radua J, Prat C, Gil M, i ostali. Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 05. listopad 2017.;12:2909–15.
119. Shanghai Zhongshan Hospital. A Randomized, Parallel, Controlled, Exploratory Study: the Efficacy and Safety of Taking Probiotics, Inhaled Antibiotics or Combined Vaccination to Prevent Acute Exacerbation in Subjects With Moderate to Severe COPD and Decolonize Bacteria in Lower Respiratory Tract. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 lip [citirano 14. lipanj 2023.]. Report No.: NCT03449459. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03449459>
120. Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Infections | HAI | CDC [Internet]. 2019 [citirano 18. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/nontuberculous-mycobacteria.html>
121. Falkinham JO. Impact of human activities on the ecology of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol.* lipanj 2010.;5(6):951–60.
122. Respiratory Outbreak of Mycobacterium abscessus Subspecies massiliense in a Lung Transplant and Cystic Fibrosis Center | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. [citirano 18. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.185.2.231?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.185.2.231?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
123. Žmak L, Janković M, Obrovac M, Katalinić-Janković V. Netuberkulozne mikobakterije. *Infektološki glasnik.* 30. lipanj 2013.;33(2):95–101.
124. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, i ostali. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *European Respiratory Journal* [Internet].

01. srpanj 2020. [citirano 18. lipanj 2023.];56(1). Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2000535>
125. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, i ostali. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. veljača 2007.;175(4):367–416.
126. Aksamit TR. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients with pre-existing lung disease. *Clinics in Chest Medicine*. 01. rujan 2002.;23(3):643–53.
127. Martinez S, McAdams HP, Batchu CS. The Many Faces of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *American Journal of Roentgenology*. srpanj 2007.;189(1):177–86.
128. Primack SL, Logan PM, Hartman TE, Lee KS, Müller NL. Pulmonary tuberculosis and Mycobacterium avium-intracellulare: a comparison of CT findings. *Radiology*. veljača 1995.;194(2):413–7.
129. Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, Miller WT. Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Radiology*. studeni 1985.;157(2):289–96.
130. Miller WT. Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Radiology*. svibanj 1994.;191(2):343–50.
131. Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD, Hanak V, Ryu JH. CT findings of granulomatous pneumonitis secondary to Mycobacterium avium-intracellulare inhalation: „hot tub lung“. *AJR Am J Roentgenol*. travanj 2007.;188(4):1050–3.
132. Overview of nontuberculous mycobacterial infections - UpToDate [Internet]. [citirano 18. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-nontuberculous-mycobacterial-infections>
133. Treatment of Mycobacterium avium complex pulmonary infection in adults - UpToDate [Internet]. [citirano 19. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-mycobacterium-avium-complex-pulmonary-infection-in-adults>
134. First approval of an inhaled antibiotic for treatment of NTM caused lung disease [Internet]. 2019 [citirano 19. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.breath-hannover.de/en/news-media/news/news-details.html?tx\\_news\\_pi1%5Bnews%5D=369&cHash=0398374a6f1c6eab994d1bb9f68f2130](https://www.breath-hannover.de/en/news-media/news/news-details.html?tx_news_pi1%5Bnews%5D=369&cHash=0398374a6f1c6eab994d1bb9f68f2130)
135. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, i ostali. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. prosinac 2018.;198(12):1559–69.
136. Study to Evaluate ALIS (Amikacin Liposome Inhalation Suspension) in Participants With Nontuberculous Mycobacterial Lung Infection Caused by Mycobacterium Avium Complex - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 24. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677569>
137. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 01. svibanj 2020.;46(5):888–906.

138. Ferrer M, Torres A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. listopad 2018.;24(5):325–31.
139. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. travanj 2002.;165(7):867–903.
140. Denis JB, Lehingue S, Pauly V, Cassir N, Gannier M, Léone M, i ostali. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *American Journal of Infection Control*. 01. rujan 2019.;47(9):1059–64.
141. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, i ostali. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. prosinac 2011.;184(12):1409–17.
142. Russo A, Giuliano S, Ceccarelli G, Alessandri F, Giordano A, Brunetti G, i ostali. Comparison of Septic Shock Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 25. svibanj 2018.;62(6):e02562-17.
143. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, i ostali. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest*. siječanj 2006.;129(1):110–7.
144. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, i ostali. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. listopad 2018.;6(10):782–92.
145. van Someren Gréve F, Juffermans NP, Bos LDJ, Binnekade JM, Braber A, Cremer OL, i ostali. Respiratory Viruses in Invasively Ventilated Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*. siječanj 2018.;46(1):29–36.
146. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. kolovoz 2000.;162(2 Pt 1):505–11.
147. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, i ostali. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 01. rujan 2016.;63(5):e61–111.
148. Tang R, Luo R, Wu B, Wang F, Song H, Chen X. Effectiveness and safety of adjunctive inhaled antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. listopad 2021.;65:133–9.
149. Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, Poulakou G, Chastre J, Palmer LB, i ostali. Nebulization of Antiinfective Agents in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. svibanj 2017.;126(5):890–908.
150. Hassan NA, Awdallah FF, Abbassi MM, Sabry NA. Nebulized Versus IV Amikacin as Adjunctive Antibiotic for Hospital and Ventilator-Acquired Pneumonia Postcardiac Surgeries: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. siječanj 2018.;46(1):45–52.

151. Levchenko B, Nazarchuk O, Dmytriiev D, Bahniuk N, Melnychenko M, Dmytriiev K. Adjunctive inhaled amikacin in infants with ventilator-associated pneumonia optimizes the complex antimicrobial therapy: pilot study. *Acta Biomed.* 2023.;94(2):e2023084.
152. Tavernier E, Barbier F, Meziani F, Quenot JP, Herbrecht JE, Landais M, i ostali. Inhaled amikacin versus placebo to prevent ventilator-associated pneumonia: the AMIKINHAL double-blind multicentre randomised controlled trial protocol. *BMJ Open.* 14. rujana 2021.;11(9):e048591.
153. Naesens R, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens P, Ieven M. A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis.* 15. studeni 2011.;11:317.
154. Jung YJ, Kim EJ, Choi YH. Aerosolized antibiotics in the treatment of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia. *Korean J Intern Med.* siječanj 2022.;37(1):1–12.
155. Moradi Moghaddam O, Niakan Lahiji M, Talebi-Taher M, Mahmoodiyeh B. Effect of Inhaled Colistin on the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia due to Multi-drug Resistant *Acinetobacter*. *Tanaffos.* siječanj 2019.;18(1):66–73.
156. Medscape [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Aerosolized Colistin for Ventilator-Associated Pneumonia. Dostupno na: <https://www.medscape.com/viewarticle/848388>
157. Colistin Dosing Recommendations and Formulary Guidelines [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.unmc.edu/intmed/divisions/id/asp/protected-antimicrobials/colistin.html>

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 1998. godine u Puli gdje sam završio opću gimnaziju i srednju glazbenu školu, smjer glazbenik – orguljaš. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2017. godine, a tijekom studija aktivno sudjelujem u radu Akademskog zbora Bazilike Srca Isusova u Zagrebu – „Palma“.