

С. С. Симонов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХООБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

С. С. Симонов

Резюме

Стаття присвячена актуальній проблемі терапії і профілактики інфекційних загострень бронхіальної астми (БА) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Наведені дані сучасної літератури щодо фармакодинамічних ефектів препаратів із групи макролідів, їх перевагах – поєднання антибактеріальних, протизапальних та імуномодуючих властивостей.

Представлено обґрунтування застосування в комплексному лікуванні хворих БА і ХОЗЛ препаратів на основі бактеріальних лізатів, відмічені такі ефекти, як стимуляція активності альвеолярних макрофагів, підвищення кількості CD4 Т-лімфоцитів, активація периферичних мононуклеарів, підвищення концентрації секреторного IgA на слизових оболонках дихальних шляхів, стимуляція продукції захисних адгезивних молекул, зниження концентрації IgE у крові.

Запропоновані рекомендації застосування препаратів Азитро САНДОЗ® і Бронхо-мунал® в комплексному лікуванні хворих БА і ХОЗЛ з метою терапії і профілактики інфекційних загострень.

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, інфекційні загострення, макроліди, бактеріальні лізати.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 4, С. 31–33.

Симонов Сергей Сергеевич

Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П. Л. Шупика,
Доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии
10, ул. Н. Амосова, г. Киев, 03680
Тел.: 38 (044) 270-35-61, ssimonov54@mail.ru

CURRENT APPROACHES TO RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY AND PROPHYLAXIS OF INFECTIOUS EXACERBATIONS OF OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES

S. S. Simonov

Abstract

The article is dedicated to the topical problem of therapy and prophylaxis of infectious exacerbations of asthma (A) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Today's literature data regarding pharmacodynamics of macrolide antibiotics, their advantages (combination of antibacterial, anti-inflammatory and immunomodulating effects) have been presented.

The rationale for use of bacterial lysates in complex management of A and COPD patients have been given. A special emphasis has been made on such effects as alveolar macrophages stimulation, increase of CD4 T-lymphocytes, peripheral mononuclears activation, increase of secretory IgA concentration in mucous membrane of respiratory tract, stimulation of adhesive molecules production and decrease of IgE blood level.

The recommendations for clinical use of Azithro SANDOZ® and Bronchomunal in treatment and prophylaxis of A and COPD and their exacerbations have been listed.

Key words: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, infectious exacerbation, macrolides, bacterial lysates.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 4:31–33.

Sergii S. Simonov

National academy for advanced medical training named after P. L. Shupik
Chair of phthysiology and pulmonology
MD, Associate professor
10, M. Amosova str., Kyiv, 03680, Ukraine
Tel.: 38 (044) 270-35-61, ssimonov54@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) – это хроническая болезнь, с которой больные должны справляться в течение жизни, и влияние которой может быть уменьшено или контролируемо в большинстве случаев.

Проблема БА чрезвычайно актуальна, так как заболеваемость возрастает в большинстве регионов мира. Большую роль в развитии этого заболевания играет загрязнение воздуха, но также важное значение могут иметь и инфекционные агенты.

Некоторые авторы подчеркивают ведущую роль вирусных возбудителей в развитии БА и ее обострений, но это может быть связано с тем, что культуры атипичных бактерий достаточно трудно выделить [1]. Так, постоянно увеличивается количество исследований, указывающих на обнаружение бактериальных патогенов в дыхательных путях больных бронхиальной астмой [2–7]. В частности, многие авторы подчеркивают роль *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в патогенезе развития астмы и ее обострений [8].

Представляет интерес клиническое наблюдение, которое показало, что для пациентов с астмой, развившейся во взрослом возрасте, является характерным наличие симптомов инфекций нижних дыхательных путей за несколько недель или месяцев до этого.

На самом деле, до 30–40 % больных астмой с постоянными симптомами имеют признаки хронической микоплазменной или хламидийной инфекции [9]. При этом типичные бактериальные возбудители (например, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*) не играют такой роли, хотя есть свидетельства, что колонизация задней стенки носоглотки *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* в детстве увеличивает риск астмы в будущем.

В течение последних 5 лет, было много публикаций об антимикробной роли макролидных антибиотиков в лечении пациентов с астмой и о противовоспалительном действии этого класса антибиотиков, поэтому современные макролидные антибиотики представляют большой интерес в лечении пациентов с инфекционными обострениями астмы, так как отвечают современным требованиям рациональной антибиотикотерапии.

Среди всех современных макролидов, вероятно, наибольшее значение имеет азитромицин, так как отличается несколькими важными преимуществами.

Во-первых, он создает высокие концентрации в очаге воспаления – примерно на 24–36 % больше, чем в здоровых тканях.

Во-вторых, его отличает высокое проникновение в органы и ткани респираторного тракта – концентрация азитромицина в тканях в 10–100 раз превышает сывороточную, в 240 раз – со слизистой бронхов и в 80 раз – в альвеолярном эпителии. При этом необходимая для эрадикации возбудителя концентрация антибиотика поддерживается в тканях даже через 5–7 дней после отмены препарата.

В-третьих, азитромицин оказывает иммуномодулирующее действие (влияние на оксидативный взрыв, секрецию интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-4, активацию Т-киллеров) и противовоспалительное действие (уменьшение продукции медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов и интерлейкинов IL-8, IL-1, IL-2, IL-8, TNF-альфа). В результате повышается эффективность проводимой терапии.

В-четвертых, у азитромицина – низкий риск аллергических реакций в сравнении с другими группами антибактериальных препаратов, в частности, бета-лактамами.

Кроме того в исследовании ПеГАС (3 волны в период с 1999 по 2009 год) было показано, что резистентность возбудителей к азитромицину достаточно низкая и существенно не изменилась за годы наблюдения.

Среди многочисленных азитромицинов представленных на рынке Украины следует отметить препарат Азитро САНДОЗ®, который имеет подтверждение FDA, а экстраполировать результаты клинических исследований, показавших эффективность оригинальных препаратов, можно только на генерики с доказанной биоэквивалентностью.

Азитро Сандоз® выпускается в форме таблеток в оболочке 250 мг № 6 и 500 мг № 3 по доступной цене.

Учитывая, что при БА отмечают нарушение целого ряда показателей иммунитета, под воздействием инфекционного агента может произойти еще более глубокое угнетение иммунного ответа, обусловленное как экзо-, так и эндотоксинами, высвобождающимися вследствие бактериолиза. При этом иммуностимуляция, которая усиливается с увеличением количества возбудителей, противостоит ей же обусловленная иммуносупрессия. Наряду с опасностью рецидива повышается вероятность перехода заболевания из острой формы в хроническую. В связи с этим представляется весьма целесообразной иммуностимуляция бактериальными антигенами, лишенными иммуносупрессивного компонента. Традиционная терапия не позволяет элиминировать персистенцию бактериальных агентов. Это объясняет необходимость применения бактериальных лизатов.

Одним из подобных препаратов является БРОНХО-МУНАЛ® (ОМ-85) – оригинальная разработка швейцарской компании ОМ Фарма, которую в Украине представляет компания Сандоз.

ОМ-85 – это стандартизированный иммуноактивный лиофилизированный экстракт 8 видов (21 штамм) бактерий, которые чаще всего вызывают инфекции дыхательных путей: *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Kl. ozaenae*, *Kl. pneumoniae*, *S. aureus*, *Str. viridans*, *Str. piogenes*, *M. catarrhalis*.

Бронхо-мунал® повышает иммунную защиту против бактерий и вирусов, стимулирует естественные защитные силы организма, сокращает частоту, продолжительность и тяжесть таких инфекций. Кроме того, применение препарата Бронхо-мунал® позволяет снижать потребность в антибиотиках.

Бронхо-мунал® стимулирует как местный клеточный и гуморальный иммунный ответ в слизистой оболочке дыхательных путей, так и системный иммунный ответ.

Таблица 1

Результаты изучения эффективности ОМ-85 у больных ХОЗЛ

Автор / Журнал	Год	Доза, курс лечения	Кол-во пациентов и длительность наблюдения	Показания к применению	Достигнутые результаты
Soler / <i>Respiration</i>	2007	1 капс/день, 1 месяц 1 месяц перерыв 1 капс/день, 10 дней каждого из 3 последующих месяцев	273 6 месяцев	Хронический бронхит, ХОЗЛ Курильщики	<ul style="list-style-type: none"> ↘ 29 % количество обострений ↘ 54 % количество обострений у курильщиков ↘ 40,3 % количества обострений у активных курильщиков
*Li / <i>Chin Med J</i>	2004	1 капс/день, 10 дней каждого из 3 последующих месяцев	90 12 месяцев	ХОЗЛ	<ul style="list-style-type: none"> ↘ 41–46 % количество обострений, тяжесть течения, длительность обострения ↘ 41 % прием антибиотиков
*Collet / <i>Am J Respir Crit Care Med</i>	1997	1 капс/день, 1 месяц 1 месяц перерыв 1 капс/день, 10 дней каждого из 3 последующих месяцев	381 6 месяцев	ХОЗЛ	<ul style="list-style-type: none"> Предупреждение развития тяжелых осложнений: ↘ 30% риск госпитализации ↘ 55% длительность госпитализации (дни)
Orcel / <i>Eur Respir J</i>	1994	1 капс/день, 10 дней каждого из 3 последующих месяцев	290 6 месяцев	ХОЗЛ Пожилой возраст	<ul style="list-style-type: none"> ↘ 40% количество обострений ↘ 28% прием антибиотиков и ГКС

Таблиця 2

Эффективность ОМ-85 в лечении больных БА

	ОМ-85	Плацебо	Разница (95 % CI)	% Разницы	P доверительный интервал*
Общее количество эпизодов свистящего дыхания на 1 пациента в 2-х группах через 12 мес.	3,57 ± 1,61	5,75 ± 2,71	-22,18 (-3,22 to -1,13)	37,9 %	< 0,001
Длительность эпизодов свистящего дыхания (общее количество дней на 1 пациента)	20,80 ± 13,15 19 (11–27)	43,22 ± 22,57 43 (26–57,5)	-22,42 (-31,09 to -13,75)		< 0,01
Длительность каждого эпизода свистящего дыхания (дней на 1 пациента)	5,57 ± 2,10 6 (4,5–7)	7,66 ± 2,14 7,5 (6–8,5)	-2,09 (-3,06 to -1,10)		< 0,01
Длительность применения системных глюкокортикоидов (общее количество дней на 1 пациента)	2,68 ± 4,26 0 (0–5)	4,72 ± 5,76 5 (0–5)	-2,04 (-4,39 to -0,32)		0,102

В исследованиях были продемонстрированы такие эффекты препарата Бронхо-мунал® на защитные механизмы организма:

- Стимулирует активность альвеолярных макрофагов, секретирующих цитокины, которые защищают от инфекций
- Повышает количество CD4 Т-лимфоцитов
- Активирует периферические мононуклеары
- Повышает концентрацию секреторного IgA на слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта
- Стимулирует продукцию защитных адгезивных молекул
- Снижает концентрацию IgE в крови

ОМ-85 имеет наиболее широкую доказательную базу среди всех бактериальных лизатов (более 300 исследований, из которых более 40 – это слепые двойные плацебо-контролируемые рандомизированные исследования), в том числе и у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

В таблице 1 приведены данные некоторых исследований у пациентов с ХОЗЛ.

У пациентов с БА также есть положительный опыт применения ОМ-85 – доказано, что БРОНХО-МУНАЛ® (ОМ-85) значительно (на 37,9 %) снижает количество эпизодов свистящего дыхания у детей, сокращает длительность таких эпизодов и необходимость применения системных глюкокортикоидов (табл. 2) [10].

Таким образом, обсуждая современные подходы к рациональной антибиотикотерапии инфекционных обострений бронхообструктивных заболеваний и, в частности, БА, следует еще раз отметить преимущества современных макролидов (азитромицина) – сочетание антибактериальных, противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств. А учитывая хроническое течение данного заболевания и нарушение целого ряда показателей иммунитета, необходимо подчеркнуть и актуальность иммунопрофилактики у этих пациентов с использованием бактериальных лизатов системного действия (ОМ-85).

4-09-АИГ-РЕЦ-1114

ЛИТЕРАТУРА

1. Rollins, D. R. Update on Infection and Antibiotics in Asthma [Text] / D. R. Rollins, D. A. Beuther, R. J. Martin // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2010. – Vol. 10. – P. 67–73.
2. Biscardi, S. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children [Text] / S. Biscardi, M. Lorrot, E. Marc et al. // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 1341–1346.
3. Bisgaard, H. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates [Text] / H. Bisgaard, M. N. Hermansen, F. Buchvald et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1487–1495.
4. Emre, U. Detection of anti-Chlamydia pneumonia IgE in children with reactive airway disease [Text] / U. Emre, N. Sokolovskaya, P. M. Roblin et al. // J. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 172. – P. 265–267.
5. Gil, J. C. Isolation of Mycoplasma pneumoniae from asthmatic patients [Text] / J. C. Gil, R. L. Cedillo, B. G. Mayagoitia et al. // Ann. Allergy. – 1993. – Vol. 70. – P. 23–25.
6. Kraft, M. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin [Text] / M. Kraft, G. H. Cassell, J. Pak et al. // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1782–1788.
7. Martin, R. J. A link between chronic asthma and chronic infection [Text] / R. J. Martin, M. Kraft, H. W. Chu et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107. – P. 595–601.
8. Blasi, F. The role of antibiotics in asthma [Text] / F. Blasi, S. L. Johnston // Inf. J. Antimicrob. Agents. – 2007. – Vol. 29. – P. 485–493.
9. Sutherland, E. R. Asthma and atypical bacterial infection [Text] / E. R. Sutherland, R. J. Martin // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1962–1966.
10. Cem Hasan Razi. The immunostimulant ОМ-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children [Text] / Cem Hasan Razi // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 580–592.

REFERENCES

1. Rollins DR, Beuther DA, Martin RJ. Update on Infection and Antibiotics in Asthma. Curr. Allergy Asthma Rep. 2010;10:67–73.
2. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. Clin. Infect. Dis. 2004;38:1341–1346.
3. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N. Engl. J. Med. 2007;357:1487–1495.
4. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, et al. Detection of anti-Chlamydia pneumonia IgE in children with reactive airway disease. J. Infect. Dis. 1995;172:265–267.
5. Gil JC, Cedillo RL, Mayagoitia BG, et al. Isolation of Mycoplasma pneumoniae from asthmatic patients. Ann. Allergy. 1993;70:23–25.
6. Kraft M, Cassell GH, Pak J, et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. Chest. 2002;121:1782–1788.
7. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, et al. A link between chronic asthma and chronic infection. J. Allergy Clin. Immunol. 2001;107:595–601.
8. Blasi F, Johnston SL. The role of antibiotics in asthma. Inf. J. Antimicrob. Agents. 2007;29:485–493.
9. Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. Chest. 2007;132:1962–1966.
10. Cem Hasan Razi. The immunostimulant ОМ-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. J. Allergy Clin. Immunol. 2010;126:580–592.