

## Л. В. Юдина НУЖНЫ ЛИ АНТИБИОТИКИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ?

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

В настоящее время бронхиальная астма рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Выделяется несколько вариантов течения болезни: легкое интермиттирующее течение, легкое персистирующее течение, бронхиальная астма средней тяжести и бронхиальная астма тяжелого течения.

Обострение бронхиальной астмы (БА) — это эпизод прогрессивного нарастания частоты дыхания, кашля, свистящего дыхания, заложенность в груди или комбинация этих симптомов, а также снижение функции внешнего дыхания (ФВД). Обострение БА может быть обусловлено

- нарушением режима проведения базисной терапии;
- агрессивным воздействием провоцирующих факторов;
- инфицированием вирусами или патогенными микроорганизмами.

Инфекционные агенты могут играть роль триггеров, стимулируя клиническое проявление неинфекционной аллергии, аллергенов с формированием аллергического воспаления и могут вызывать обструкцию бронхов путем неспецифического реформирования биологически активных веществ бронхоконстриктивного действия. Таким образом, инфекционная зависимость у больных бронхиальной астмой представляет собой процесс, при котором развитие или обострение заболевания зависит от воздействия различных инфекционных агентов, чаще всего вирусов, бактерий и грибов.

Клинические признаки обострения БА, вызванного вирусной инфекцией:

- температура тела поднимается до высоких цифр;
- появление кашля с выделением большего, чем обычно, количества мокроты;
- симптомы интоксикации;
- увеличивается количество приступов удушья и частота использования бронхолитиков короткого действия;
- появляется затрудненный выдох и сухие свистящие хрипы.

В таких ситуациях необходимо усиление противовоспалительной и бронхолитической терапии. Антибиотики, как правило, не назначаются.

Однако обострению бронхиальной астмы нередко предшествует инфекционный эпизод в виде острого бронхита, пневмонии, обострения хронического бронхита, синусита, отита. Это и определяет целесообразность применения антибактериальной терапии наряду

со стандартной тактикой лечения обострений бронхиальной астмы.

Назначение антибиотиков (АБ) при астме показано только в случаях убедительного доказательства инфекционного воспаления органов дыхания, а именно:

- повышение температуры тела, которое сохраняется более 3 дней;
- мокрота приобретает слизисто-гнойный характер, в ней содержатся полиморфноядерные нейтрофилы, а не эозинофилы;
- откорректированная базисная терапия не дает эффекта,
- появляются воспалительные изменения в периферической крови (лейкоцитоз, ускоренная СОЭ).

Обострение БА в таких ситуациях требует увеличения дозы бронхолитиков короткого действия и глюкокортикостероидов, в том числе и через небулайзер. При этом обязательно назначаются антибиотики. Следует помнить, что при бронхиальной астме нужно выявлять и ликвидировать все очаги инфекции, особенно в носоглотке — риниты, синуситы, кариес зубов.

Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей обычно вызываются пневмококками, стрептококками, гемофильными палочками. Пневмонии тяжелого течения иногда связаны с легионеллезной инфекцией. При обострениях хронического бронхита наиболее часто из мокроты выделяются гемофильные палочки, моракселла и пневмококки [1].

Этиологическая роль микоплазмы и хламидий при различных бронхолегочных инфекциях весьма значительна. Эти агенты нередко вызывают пневмонии. При выявлении пневмонии вопрос о применении антибактериальных средств решается немедленно, потому что задержка в проведении этиотропной терапии может иметь негативные последствия.

Тяжелые обострения БА могут быть обусловлены острым или хроническим инфицированием больного *Chlamydia pneumoniae* и/или *Mycoplasma pneumoniae* — внутриклеточными атипичными патогенами с высокой чувствительностью к макролидам. Связь между БА и хронической хламидийной инфекцией, подтвержденная высоким титром антител к *C. pneumoniae*, характеризуется бронхиальной гиперреактивностью, длительным тяжелым течением БА, усиленной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), хемотаксисом нейтрофилов и снижением апоптоза провоспалительных клеток [2]. Инфильтрируя не только эпителий дыхательных путей и мононуклеарные клетки, но и клетки гладкой мускулатуры бронхов, *C. pneumoniae* путем стимуляции гиперпродукции фибробластов способствует ускоренному ремоделированию дыхательных

путей с развитием необратимой бронхообструкции и тяжелого течения БА [2].

В генезе бронхиальной астмы в последнее время стали обоснованно подозревать хламидийную инфекцию, поэтому предпочтительно при обострениях инфекционно-зависимой астмы использовать макролиды, фторхинолоны или доксициклин (если ранее пациент редко пользовался этим препаратом). В клинической практике именно эти средства наиболее часто используются при инфекционном обострении БА.

Применение антибиотиков у больных с аллергическими заболеваниями, в частности при аллергическом рините и бронхиальной астме, является довольно серьезной проблемой. Это связано с алергизирующими свойствами самих антибиотиков. Назначая антибактериальную терапию больному, страдающему бронхиальной астмой, следует повторно уточнить аллергологический анамнез. Чаще всего аллергические реакции развиваются на пенициллины. При аллергии к пенициллинам существует риск развития побочной реакции на использование любых  $\beta$ -лактамных антибиотиков (цефалоспорины, карбапенемы). Поэтому при наличии у больного бронхиальной астмы мы, по возможности, избегаем назначения антибиотиков этого класса, так как пенициллины и их производные стоят на втором месте в числе причин астматических состояний.

В научной литературе представлены результаты исследования по применению макролидов в лечении бронхиальной астмы. Применение антибиотиков данного класса обусловлено как активностью в отношении бактерий, играющих роль в патогенезе бронхиальной астмы, так и наличием у препаратов неантибактериальных эффектов, терапевтически выгодных при бронхиальной астме [3–5]. Противовоспалительные свойства макролидов, наряду с низкой природной алергенностью, дают возможность их широкого использования при аллергических заболеваниях, в том числе и при бронхиальной астме. В основе успеха терапии макролидами при бронхиальной астме лежат следующие механизмы: угнетение продукции провоспалительных цитокинов, активация секреции противовоспалительного ИЛ-10, уменьшение трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и ряд других. При оценке эффективности лечения макролидами бронхиальной астмы и риносинуситов некоторые исследователи обращают особое внимание на воздействие этих препаратов на эозинофилы, в частности, на способность макролидов стимулировать апоптоз этих клеток, уменьшать продукцию ими хемокинов и молекул адгезии [6].

При использовании макролидов в комплексной терапии БА отмечается уменьшение инфильтрации слизистых оболочек дыхательных путей эозинофилами, снижение продукции эотаксина и протеина RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted). У пациентов с рефрактерной БА с персистирующими симптомами заболевания, несмотря на применение комбинированной терапии высокими дозами ингаляционных кортикостероидов в сочетании с бронходилататорами пролонгированного действия, оказалась эффективной попытка воздействовать с помощью

макролида на неэозинофильное воспаление.

Продолжительность курса лечения антибактериальными препаратами при БА обычно не должна превышать 5–7 дней. Важно помнить, что длительная и необоснованная терапия антибиотиками может вызывать развитие лекарственной сенсibilизации и ухудшить течение астмы. В процессе лечения важно следить за количеством эозинофилов в крови и мокроте. Его нарастание должно быть поводом для отмены препарата.

Положительное воздействие макролидов при обострении астмы, обусловленном бактериальной инфекцией, определяет несколько составляющих: прямой антибактериальный эффект, неспецифическое противовоспалительное действие, улучшение мукоцилиарного клиренса, снижение гиперреактивности бронхов, увеличение их проходимости и, как следствие, более раннее разрешение симптомов [2].

Одним из широко применяемых препаратов при лечении инфекций дыхательных путей, провоцирующих обострение бронхиальной астмы, является кларитромицин. Это 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик. Используется в клинической практике с 1991 г. Кларитромицин оказывает преимущественно бактериостатическое действие, но в высоких дозах препарат может оказывать бактерицидное действие на ряд возбудителей — *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila*. Помимо основного антибактериального эффекта, обусловленного нарушением синтеза белка на рибосомах бактерий, у кларитромицина имеются выраженные дополнительные антимикробные свойства [3]:

- постантибиотический эффект в отношении некоторых возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*);
- подавление факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* — за счет подавления у данного возбудителя двигательной активности и способности к формированию биопленок [3].

Кларитромицин (ФРОМИЛИД) обладает целым рядом терапевтически выгодных неантибактериальных эффектов — иммуномодулирующим, противовоспалительным, мукорегуляторным, которые имеют значение для лечения респираторных заболеваний, причем не только бактериальной, но и заболеваний неинфекционной природы.

В экспериментальных исследованиях были установлены механизмы неантибактериальных эффектов кларитромицина:

- усиление фагоцитоза апоптотических нейтрофилов альвеолярными макрофагами ведет к предотвращению выделения нейтрофильных протеаз и их воздействию на дыхательные пути;
- подавление выработки провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8 и др.;
- подавление экспрессии генов, кодирующих индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), ведет к снижению образования NO в эпителии дыхательных путей и альвеолярных макрофагах;
- торможение гиперплазии бокаловидных клеток

в дыхательных путях, индуцируемой ИЛ-13, ведет к уменьшению гиперсекреции слизи.

Внедрение лекарственной формы кларитромицина с замедленным высвобождением (Фромилид уно) позволяет улучшить переносимость препарата и повысить комплаентность к проводимой терапии. Пролонгированная форма кларитромицина, попадая в кишечник, постепенно и длительно высвобождает действующее вещество. Благодаря этому однократный прием кларитромицина с замедленным высвобождением обеспечивает высокую и равномерную концентрацию антибиотика в плазме крови в течение суток, чего не удастся достичь при двукратном применении обычной формы кларитромицина. Таблетка покрыта защитной кислотоустойчивой оболочкой. Она способствует медленному высвобождению активного вещества в тонком кишечнике. Таблетка также содержит альгинат кальция, который в присутствии воды набухает и постепенно вытесняет молекулы кларитромицина, в результате чего обеспечивается постоянное всасывание препарата и возможность однократного приема его в течение суток. Проведенное сравнение однократного (Фромилид уно) и двукратного (обычный Фромилид) применения кларитромицина свидетельствует об идентичности фармакокинетики этих двух форм антибиотика. При применении Фромилида уно достоверно уменьшились колебания концентрации кларитромицина и его метаболита (14-гидроксикларитромицина) в плазме. Выявлено повышение биодоступности кларитромицина пролонгированного действия при приеме во время еды.

Ценным свойством и немаловажным преимуществом Фромилида уно перед другими макролидами является менее выраженное по сравнению с другими макролидами действие препарата на мотилиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, что способствует снижению побочных проявлений (боль в животе, тошнота и рвота), типичных для макролидов.

Фромилид уно имеет определенные уникальные

свойства, которые выделяют его из группы других макролидов:

1. Избирательность действия, а, следовательно — безопасность применения. Под избирательным действием Фромилида уно понимают высокую активность препарата в отношении трех типичных (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и трех атипичных (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) микроорганизмов — наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей.

2. Клиническая эффективность, которая определяется уникальным фармакокинетическими свойствами Фромилида уно. Ретардная форма обеспечивает пролонгированный антибактериальный и высокий терапевтический эффект в режиме дозирования один раз в сутки.

3. Кроме того, Фромилиду уно свойственен эффект «2 в 1». Приблизительно половина дозы кларитромицина, поступая в организм, метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — 14-гидроксикларитромицина, который по антибактериальной активности не уступает предшественнику. Благодаря синергизму со своим активным метаболитом кларитромицин сохраняет высокую активность, даже если уровень препарата в крови несколько ниже минимальной подавляющей концентрации.

4. Удобство применения, а значит, и повышение комплаенса терапии. Прием один раз в сутки оптимален для пациента.

#### Клинический пример

Больной Н., 34 года. Жалобы на повышение температуры тела до 37,3–37,5°C, затрудненное дыхание, кашель с трудно отделяемой мокротой желтоватого цвета, «свист» в груди, сухой надсадный кашель по ночам.

Анамнез заболевания. БА диагностирована 15 лет назад. Базисную терапию (сальметерол/флутиказон 50/250 по 1 вдоху 2 раза в день) регулярно получал в

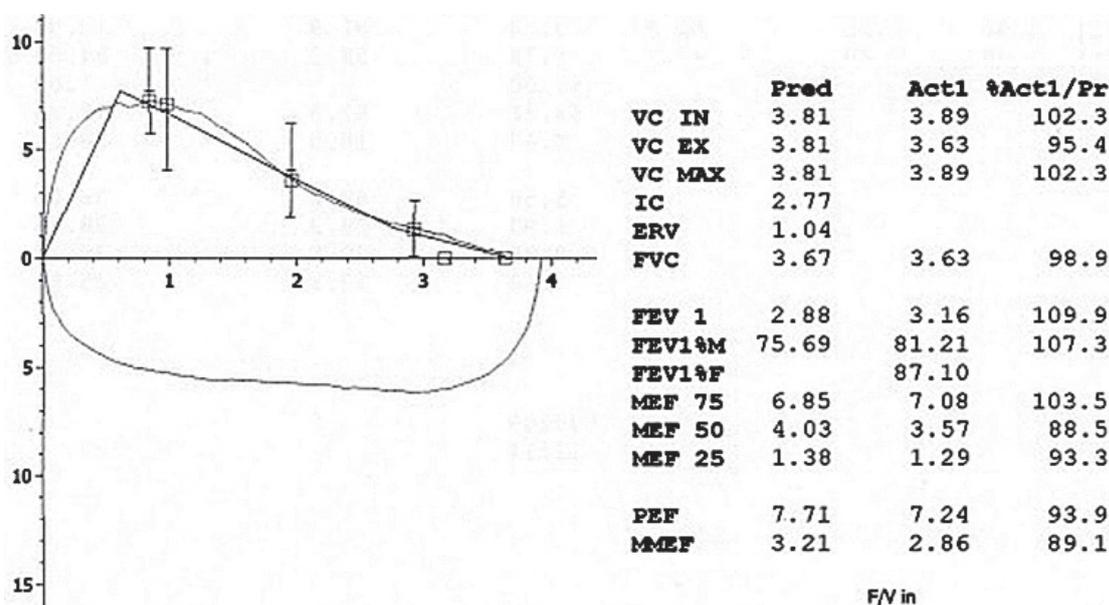


Рис. Контрольное спирометрическое исследование через 7 дней после проведенной терапии.

последние 5–7 лет. Ухудшение состояния отметил 2 недели назад, когда после перенесенной вирусной инфекции усилился кашель, появилось выделение светлой мокроты, а впоследствии — желтого цвета.

При осмотре: положение вынужденное, сидит наклонясь вперед и опираясь руками на сиденье стула. Дыхание шумное, слышимое на расстоянии. ЧД — 24 в 1 минуту. Над легкими выслушиваются свистящие хрипы с обеих сторон.

При исследовании общего анализа крови: гемоглобин — 134 г/л; эритроциты —  $4,0 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $11,2 \times 10^9/л$ ; лейкоцитарная формула: эозинофилы — 5 %, палочкоядерные нейтрофилы — 8 %, сегментоядерные нейтрофилы — 62 %, моноциты — 5 %, лимфоциты — 20 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 29 мм/час.

При рентгенографии легких воспалительных изменений не было обнаружено.

Спирометрическое исследование выявило снижение ОФВ<sub>1</sub> до 75,9 % от должных величин и хороший ответ на бронхолитик короткого действия сальбутамол в дозе 400 мкг (увеличение ОФВ<sub>1</sub> на 20,4 %).

Диагноз: Бронхиальная астма персистирующая, не полностью контролируемая, фаза обострения. Умеренное нарушение бронхиальной проходимости.

Рекомендовано:

- Фромилид уно 1 таблетка в день в течение 5 дней;

- Через небулайзер: ипратропиум бромид/фенотерол 40 кап на 2,0 мл физ. раствора 2 раза в день 7 дней и флутиказона пропионат 2,0 мг 2 раза в день 7 дней.

После проведенной терапии состояние больного значительно улучшилось, дыхание тало свободным, показатели внешнего дыхания нормализовались (рис.). Показатели вернулись к норме: ОФВ<sub>1</sub> составил 109 % от должных величин. Рекомендовано продолжить базисную терапию.

Таким образом, при обострении БА необходимо увеличение дозы гормональных препаратов и бронхолитиков короткого действия. Лучше, если препараты будут назначены через небулайзер.

При инфекционном обострении БА, когда триггерами являются *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, необходимо назначение АБ препаратов. Предпочтение отдается макролидам, одним из представителей которого является кларитромицин.

Положительное воздействие макролидов при обострении астмы, обусловленном бактериальной инфекцией, важна роль нескольких составляющих: прямой антибактериальный эффект, неспецифическое противовоспалительное действие, улучшение мукоцилиарного клиренса, снижение гиперреактивности бронхов, увеличение их проходимости и, как следствие, более раннее разрешение симптомов.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ноников ВЕ. Антибактериальная терапия при инфекционно-зависимой бронхиальной астме. <http://www.consilium-medicum.com/article/9674>
2. Фещенко ЮИ. Антибактериальное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидов при заболеваниях легких. Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/2986.html>
3. Дронов ИА, Геппе НА. Кларитромицин. Общая характеристика препарата. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/06/15435443/>
4. Страчунский ЛС, Козлов СН. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич. 1998. 303 с.
5. Рачина СА, Страчунский ЛС, Козлов РС. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического применения в XXI веке? *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005;7(4):369–392.
6. Балмасова ИП, Еремина ОФ, Гультяев ММ, и др. Иммунологические и аллергологические аспекты клинического применения макролидов. *Рос. аллергол. журн.* 2007;3:12–9.

#### REFERENCES

1. Nonikov VE. Antibacterial therapy for infectious-dependent bronchial asthma. <http://www.consilium-medicum.com/article/9674>
2. Feshchenko Yul. Antibakterialnoye, protivovospalitelnoye i immunomoduliruyushcheye deystviye makrolidov pri zabolevaniyakh legkikh (Antibacterial, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of macrolides in lung diseases). Available at: <http://health-ua.com/articles/2986.html>
3. Dronov IA, Geppe NA. Klaritromitsin. Obshchaya kharakteristika preparata (Clarithromycin. General characteristics of the drug). Available at: <http://www.lvrach.ru/2012/06/15435443/>
4. Strachunskiy LS, Kozlov SN. Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike (Macrolides in modern clinical practice). Smolensk: Rusich. 1998;303 p.
5. Rachina SA, Strachunskiy LS, Kozlov RS. Klaritromitsin: yest' li potentsial dlya klinicheskogo primeneniya v XXI veke (Clarithromycin: is there potential for clinical use in the 21st century)? *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2005;7(4):369–392.
6. Balmasova IP, Yeremina OF, Gultyayev MM, et al. Immunologicheskiye i allergologicheskiye aspekty klinicheskogo primeneniya makrolidov (Immunological and allergological aspects of the clinical use of macrolides). *Ros. allergol. zhurn.* 2007;3:12–9.