

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фтизиатри і пульмонології Національної медичної академії последипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Обострение бронхиальной астмы. Что предпочтительнее: гормоны или антибиотики?

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Клинические изменения проявляются повторными эпизодами обструкции бронхов в виде одышки, чувства стеснения в груди, кашля, свистящих хрипов в легких, нередко слышимых на расстоянии [1-3]. Клиническая картина БА состоит из периодов обострения и ремиссии. Обострение БА может выражаться в быстром прогрессивном нарастании одышки, кашля, свистящих хрипов. Для этого периода наиболее характерным является приступ удушья, протекающий по типу пароксизма экспираторного диспноэ. Такая эпизодическая одышка не всегда сопровождается свистящими хрипами. Несмотря на то что сухие хрипы являются наиболее частым симптомом БА, они могут отсутствовать при выраженном обострении. Качественной характеристикой одышки в период обострения БА является чувство стеснения в груди. В случаях более тяжелого течения болезни, когда нарастают obstructивные нарушения вентилиционной функции легких, у пациентов возникает чувство напряжения при дыхании, которое усиливается при физической нагрузке.

Обострение БА связано с усилением воспаления дыхательных путей и может быть обусловлено нарушением режима проведения базисной терапии, агрессивным воздействием провоцирующих факторов, инфицированием вирусами или патогенными микроорганизмами. Патогенные микроорганизмы могут не только вызывать обострение БА, но и усугублять ее течение. Большинство обострений БА обусловлены респираторной вирусной инфекцией (риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, гриппа, аденовирус).

Клиническими признаками обострения БА, вызванного вирусной инфекцией, являются:

- повышение температуры тела до высоких показателей;
- появление кашля с выделением большого, чем обычно, количества мокроты;
- симптомы интоксикации;
- увеличение количества приступов удушья и высокая частота использования бронхолитиков короткого действия;
- появление затрудненного выдоха и сухих свистящих хрипов.

Важный момент в лечении БА – купирование симптомов обострения. В таких ситуациях необходимой мерой является усиление противовоспалительной и бронхолитической терапии. Наиболее мощными противовоспалительными препаратами, применяемыми при обострении БА, являются системные кортикостероиды (СКС). Однако даже короткие, но частые курсы СКС у пациентов с БА могут приводить к развитию тяжелых побочных реакций [4, 5]. Кроме того, терапевтический эффект этих препаратов наступает довольно медленно – не ранее, чем через 6-24 ч от начала лечения [4]. В качестве альтернативы системным гормонам рассматриваются ингаляционные кортикостероиды (ИКС), которые

оказывают преимущественно местное действие, что в значительной степени снижает частоту системных побочных эффектов [6]. В отличие от системных стероидов ИКС обеспечивают более быстрый клинический эффект за счет непосредственного воздействия на слизистую оболочку бронхов: сосудосуживающий эффект и снижение бронхиального кровотока, уменьшение экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях [6]. В ряде исследований было показано, что ИКС (флутиказон, беклометазон, будесонид) вызывают дозозависимое уменьшение кровотока в сосудах слизистой оболочки бронхов (противовоспалительный эффект) в течение 30-60 мин после начала их введения. Быстрый положительный эффект ИКС может быть связан с восстановлением чувствительности β_2 -рецепторов к симпатомиметикам. Поэтому именно ИКС в последнее десятилетие отводятся центральная роль в лечении больных БА. Назначение кортикостероидов в виде ингаляций имеет несомненные преимущества по сравнению с пероральным приемом благодаря меньшей выраженности системных эффектов [7] и более высокой степени проникновения в ткани респираторного тракта [8]. В то же время получены данные о более быстром начале действия кортикостероидов в случае их ингаляционного назначения (в течение 1-3 ч), что особенно важно при оказании неотложной помощи на догоспитальном этапе [4, 5]. Эффективным решением проблемы доставки ИКС в дыхательные пути при обострении БА стало назначение препаратов в виде ингаляции через небулайзер (от лат. nebula – туман, то есть туманообразование) – приспособление для распыления медикаментов и их доставки в дыхательные пути. В настоящее время небулайзерная терапия при обострении БА рассматривается как достойная альтернатива парентеральному введению

лекарственных средств. В Украине для небулайзации могут использоваться несколько кортикостероидных препаратов: флутиказон – небулы по 2,0 мг (суточная доза 2,0-4,0 мг) и будесонид (суточная доза составляет от 1 до 8 мг).

В качестве бронхолитика у пациентов с обострениями БА обычно применяют сальбутамол или ипратропий/фенотерол. Эффект развивается, как правило, в течение 10-15 мин. При отсутствии улучшения состояния больного назначают повторные ингаляции короткодействующих препаратов.

Если причиной обострения БА является вирусная инфекция, антибактериальные препараты не показаны.

Назначение антибиотиков при астме рекомендуется только в случае доказанного инфекционного воспаления органов дыхания. К признакам наличия последнего относятся:

- повышение температуры тела, которое сохраняется более трех дней;
- слизисто-гнойный характер мокроты, содержание в ней полиморфноядерных нейтрофилов, а не эозинофилов;
- неэффективность откорректированной базисной терапии;
- воспалительные изменения в периферической крови (лейкоцитоз, увеличенная скорость оседания эритроцитов).

Обострение БА в таких ситуациях требует назначения кортикостероидов, в том числе в виде ингаляций через небулайзер. Если обострение БА связано с инфекцией, назначают антибиотики. Следует заметить, что при БА необходимо выявлять и ликвидировать все очаги инфекции, особенно в носоглотке: риниты, синуситы, кариес зубов.

По мнению А.И. Синопальникова, среди микроорганизмов, попавших в поле зрения исследователей, оказалась *Chlamydomydia pneumoniae* – облигатный внутриклеточный патоген, способный вызывать персистирующую инфекцию.

Согласно данным ряда авторов от 5 до 30% всех обострений БА связано с развитием острой инфекции, обусловленной атипичными возбудителями – *S. pneumoniae* (СР-инфекция) и *Mycoplasma pneumoniae*. Убедительными представляются результаты, свидетельствующие о пусковой роли СР-инфекции в развитии обострения заболевания. Недавние исследования продемонстрировали не только связь инфекции и обострения БА, но и влияние *S. pneumoniae* на тяжесть обострения. Такие выводы были сделаны после обнаружения четкой корреляции между маркерами острой СР-инфекции и выраженностью функциональных нарушений у пациентов с обострением БА [9]. К препаратам, действующим на атипичную флору, относятся новые макролиды, фторхинолоны, доксициклин –



Л.В. Юдина

в клинической практике именно эти лекарственные средства наиболее часто используются при инфекционном обострении БА.

Перед назначением антибактериальной терапии важно тщательно собрать аллергологический анамнез с указанием переносимых пациентом препаратов и вида побочных реакций. При переносимости лекарственных средств необходимо учитывать возможные перекрестные реакции на другие соединения. Следует подчеркнуть, что больным БА противопоказаны антибиотики из группы пенициллина ввиду их высокой аллергизирующей активности. Даже при отсутствии у них аллергии в анамнезе необходимо воздержаться от назначения любых β -лактамов антибиотиков, так как пенициллины и их производные занимают второе место среди причин астматических состояний.

Применение антибиотиков у пациентов с аллергическими заболеваниями, в частности при аллергическом рините и БА, является довольно серьезной проблемой, что связано с аллергизирующими свойствами препаратов этой группы. В научной литературе представлены результаты исследования по применению макролидов в лечении БА. Назначение антибиотиков данного класса обусловлено как активностью в отношении бактерий, играющих роль в патогенезе БА, так и наличием у препаратов неантибактериальных эффектов, терапевтически выгодных при БА [10-11]. Противовоспалительные свойства макролидов наряду с низкой природной аллергенностью позволяют широко использовать их при аллергических заболеваниях, в том числе БА. Эффективность терапии макролидами при БА обеспечивается следующими механизмами: угнетение продукции провоспалительных цитокинов, активация секреции противовоспалительного интерлейкина (ИЛ) 10, уменьшение трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и т.д. При оценке результатов лечения макролидами БА и риносинуситов некоторые исследователи принимают внимание воздействие этих препаратов на эозинофилы, в частности на способность макролидов стимулировать апоптоз этих клеток, уменьшать продукцию ими хемокинов и молекул адгезии [13].

Продолжительность курса лечения антибактериальными препаратами при БА обычно не превышает 5-7 дней. Важно помнить, что длительная и необоснованная терапия антибиотиками может приводить к развитию лекарственной сенсibilизации и ухудшать течение астмы. В процессе лечения необходимо следить за количеством эозинофилов в крови и мокроте, и его нарастание должно

Продолжение на стр. 28.

Скорочена інформація про лікарський засіб Фромілід/Фромілід уно (КРКА, Словенія)

Назва та характеристика. Склад: діюча речовина – кларитроміцин; 1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Кларитроміцин. Код АТС J01F A09.

Показання. Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо); інфекції верхніх дихальних шляхів (гострий синусит, тонзиллофарингіт); інфекції шкіри та м'яких тканин. **Спосіб застосування та дози.** Фромілід: рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг двічі на добу, при більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг два рази на добу. Фромілід уно: застосовують внутрішньо під час прийому їжі, не розжовуючи і запиваючи водою; рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 500 мг (1 таблетка) через кожні 24 год, при тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг (2 таблетки) через кожні 24 год. **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до кларитроміцину або інших макролідних антибіотиків чи до будь-яких інгредієнтів препарату; тяжка печінкова або ниркова недостатність; одночасне застосування з терфенодином, цизапридом, пімізидом, астермізолом чи алкалоїдами ріжків; порфірія; період годування груддю; дитячий вік до 12 років. **Побічні реакції.** Нудота, знижений апетит, абдомінальний біль, блювання, діарея, тимчасові зміни смаку; стоматит, глосит, тимчасові зміни запаху; тимчасове забарвлення зубів та язика; панкреатит, псевдомембранозний коліт. **Фармакологічні властивості.** Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів, що взаємодіє з 50S рибосомальною субодиницею бактерій, таким чином пригнічуючи синтез білка. В основному чинить бактеріостатичну, а в деяких випадках – також бактеріцидну дію. **Упаковка.** Фромілід уно, 5 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 блистер у картонній коробці. 7 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 або 2 блистери у картонній коробці. Фромілід, 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блистері; 2 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фізіотриі і пульмонології Національної медичної академії послідиіпного освіти і м. П.Л. Шулика, г. Київ

Обострение бронхиальной астмы. Что предпочтеть: гормоны или антибиотики?

Продолжение. Начало на стр. 27.

послужить поводом для отмены препарата.

Данные об улучшении течения БА на фоне применения макролидов появились более 40 лет назад, когда было отмечено значительное снижение потребности в системных стероидах, гиперреактивности бронхов, частоты госпитализаций, а также улучшение функции внешнего дыхания у пациентов, получавших треоандомидин.

Сходные эффекты, вероятно, характерны и для кларитромицина. В двойном слепом перекрестном исследовании у 17 взрослых пациентов с БА после 8 нед терапии в группе кларитромицина отмечалось значительное уменьшение выраженности клинических симптомов, количества эозинофилов в крови и мокроте, а также бронхиальной гиперреактивности по сравнению с плацебо. При БА применение кларитромицина в течение 8 нед в сравнении с плацебо приводило как к значительному уменьшению числа эозинофилов в крови и тканях и вязкости бронхиальной слизи, так и к снижению частоты приступов удушья, продолжительности удушья в ночное время, а также к улучшению показателей функции внешнего дыхания [12]. Данный препарат при приеме в низких дозах в течение 8 нед продемонстрировал эффективность у пациентов, не получающих терапию кортикостероидами. На фоне приема кларитромицина снижалась гиперреактивность воздухоносных путей и эозинофильное воспаление [12], значимо уменьшался уровень ИЛ-8, приток и активация нейтрофилов в воздухоносные пути пациентов с рефрактерной БА. В связи с этим назначение макролидов предлагается рассматривать как важный дополнительный фактор терапии неэозинофильного воспаления при БА [14].

Ряд авторов отметили значимое улучшение функциональных показателей и качества жизни при астме у наиболее тяжелых — стероидзависимых пациентов после 6-недельного курса кларитромицина [15]. Также описано, что стероидзависимые пациенты с БА смогли отказаться от постоянного приема СКС после лечения кларитромицином в течение года [16].

Важными составляющими положительного воздействия макролидов при обострении астмы, обусловленном бактериальной инфекцией, являются прямой антибактериальный эффект, неспецифическое противовоспалительное действие, улучшение мукоцилиарного клиренса, снижение гиперреактивности бронхов, увеличение их проходимости и, как следствие, более раннее разрешение симптомов [17].

Кларитромицин — 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик. Используется в клинической практике с 1991 г. Традиционно кларитромицин рассматривался как амбулаторный антимикробный препарат, что обусловлено особенностями спектра активности (преимущественно грамположительные бактерии и атипичные микроорганизмы) и благоприятным профилем безопасности. Как и другие макролиды, кларитромицин обладает высокой активностью в отношении

многих грамположительных бактерий — *Staphylococcus* (метициллинчувствительных), *Streptococcus* (включая пневмококки), *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*. К кларитромицину чувствительны некоторые грамотрицательные бактерии — *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* (активность против последнего микроорганизма выше, чем у других макролидов). Кларитромицин является одним из двух макролидов (наряду с азитромицином), обладающих клинически значимой активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. Как и другие макролиды, препарат высокоактивен в отношении атипичных бактерий — *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Rickettsia*. Важной особенностью кларитромицина является высокая активность в отношении атипичных микобактерий (*Mycobacterium avium complex*) [18]. Кларитромицин — один из последних синтезированных макролидов, имеющий оптимальное соотношение эффективности и безопасности. Фармакокинетика кларитромицина хорошо изучена. Биодоступность препарата при пероральном применении составляет 52–55%, при этом прием пищи не снижает этот показатель. Максимальная концентрация лекарственного средства в крови после применения внутрь наблюдается в среднем через 2–3 ч. Кларитромицин активно метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 с образованием различных метаболитов, прежде всего 14-ГОКМ. Связывание препарата с белками плазмы составляет от 42 до 70%, что зависит от концентрации в крови. Кларитромицин и 14-ГОКМ создают высокие концентрации в различных органах, тканях и биологических жидкостях, в том числе в назальном секрете, миндалинах, жидкости среднего уха, легочной ткани, мокроте [18].

Фармакокинетические особенности: способность создавать высокие концентрации в тканях, превышающие таковые в плазме; высокая тропность к тканям дыхательной системы; внутриклеточное проникновение и накопление; образование активных метаболитов. Кларитромицин благодаря хорошей растворимости как в воде, так и в липидах легко проникает внутрь клеток (в том числе в клетки иммунной системы — макрофаги и нейтрофилы) и накапливается в них в высоких концентрациях. Он свободно обменивается между межклеточной и внутриклеточной средой, и уровень антибиотика в очаге всегда превышает минимальную подавляющую концентрацию для многих патогенов [9, 10].

Важным преимуществом кларитромицина являются его выраженные противовоспалительные свойства. На фоне приема препарата снижаются уровни ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (TNF α) в сыворотке крови и мокроте, уменьшается количество эозинофилов, возрастает фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов. Кларитромицин характеризуется высоким индексом пенетрации; его концентрация в бронхиальном секрете в

3,1 раза, а в легочной ткани — в 28,7 раза выше, чем в плазме крови.

Внедрение в клиническую практику новой лекарственной формы кларитромицина с замедленным высвобождением позволяет улучшить переносимость препарата и повысить приверженность пациентов 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 удается достичь при двукратном применении обычной формы кларитромицина.

При применении кларитромицина с замедленным высвобождением достоверно уменьшились колебания концентрации кларитромицина и его метаболита (14-гидроксикларитромицина) в плазме. Выявлено повышение биодоступности кларитромицина пролонгированного действия при приеме во время еды.

Немаловажным преимуществом кларитромицина с замедленным высвобождением перед другими макролидами является менее выраженное действие на мотилиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, что способствует снижению частоты побочных эффектов (боль в животе, тошнота и рвота), типичных для макролидов.

Кларитромицин характеризуется наибольшей ингибирующей активностью в отношении провоспалительных цитокинов по сравнению с другими макролидами. Кроме того, кларитромицин способен блокировать процесс распространения инфекции за пределы первичного очага уже в первые 2–4 ч после приема, что связывают с быстрым захватом антибиотика лейкоцитами и таким же быстрым высвобождением во внеклеточное пространство, что вызывает гибель бактерий. Препарат может воздействовать на процессы перекисного окисления липидов, а также (в отличие от других макролидов) уменьшать образование лейкотриена В₄, ответственного за хемотаксис нейтрофилов и приводящего к инициации воспаления. Важным механизмом противовоспалительного действия кларитромицина является его способность ингибировать продукцию и высвобождение NO альвеолярными макрофагами, что уменьшает воспаление дыхательных путей. При применении кларитромицина уменьшается степень интраназальной гиперсекреции и наблюдается улучшение реологических свойств мокроты.

Кларитромицин с замедленным высвобождением имеет определенные уникальные свойства, обеспечивающие его преимущества по сравнению с другими макролидами.

1. Избирательность действия, а следовательно — безопасность применения. Под избирательным действием кларитромицина с замедленным высвобождением 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 уникальными фармакокинетическими свойствами кларитромицина с замедленным высвобождением. Ретардная форма

обеспечивает пролонгированный антибактериальный и высокий терапевтический эффект в режиме дозирования один раз в сутки [28].

3. Эффект «два в одном» — 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 приверженности к терапии. Режим приема препарата один раз в сутки является оптимальным для пациента.

Таким образом, при обострении БА необходимо увеличение дозы гормональных препаратов и бронхолитиков короткого действия. Альтернативой СКС является небулайзерная терапия, с помощью которой можно купировать симптомы обострения или уменьшить дозу системных гормонов.

Тяжелое течение БА может быть обусловлено атипичными возбудителями, что требует обследования на их наличие. При инфекционном обострении БА, когда триггерами являются *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, необходимо назначение антибактериальных препаратов. Предпочтение отдается новым макролидам, представителем которых является кларитромицин.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2004, 2007 г.
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. А.Г. Чучалина // Атмосфера. — 2002. — 272 с.
3. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. — М., 2005.
4. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей: Методическое пособие для врачей. — М., 2004. — 39 с.
5. Чучалин А.Г. (ред.). Отечественные препараты для лечения бронхиальной астмы: Методические рекомендации для врачей общей практики. — М., 2004. — 25 с.
6. Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р., Дзись О.П. Небулайзерная терапия в педиатрической практике. — Київ, 2005. — 24 с.
7. Князевская Н.П., Потапова М.О. Эффективность и безопасность формотерола в лечении бронхиальной астмы // Пульмонология и аллергология. — 2005, 3: 49–51.
8. Коростовцева Д.С., Макарова И.В. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года // Аллергология. — 1999; 1: 19–26.
9. Синопольников А.И. Бронхиальная астма, инфекция *Chlamydia pneumoniae* и макролиды: дискуссия продолжается // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (232): 60–61.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 303 с.
11. Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов П.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического применения в XXI веке? // Клинический микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7. — № 4. — С. 369–392.
12. Amayasu H., Yoshida S., Ebana S. et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patient with asthma. *Annals. Allergy. Asthma. Immunol.*, 2000, 84, 594–598.
13. Балмасова И.П., Еремич О.Ф., Гуляев М.М. и др. Иммунологические и аллергологические аспекты клинического применения макролидов // Рос. аллергол. журн. — 2007; 3: 12–9.
14. Simpson J.L., Powell H. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 15; 177 (2): 148–55.
15. Gotfried M.H. Jr, Messick C., Rubinstein I.R. Placebo-controlled trial evaluating the efficacy of clarithromycin in subjects with corticosteroid dependent asthma. Birmingham, UK: 21st international Congress of chemotherapy 1999.
16. Garey K.W., Rubinstein I. et al. Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone dependent asthma. *Chest* 2000, 118: 1826–1827.
17. Фещенко Ю.И. Антибактериальное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидов при заболеваниях легких // Здоров'я України. — 2008, 16/1: 42–43.
18. Дронов И.А., Фенне Н.А. <http://www.lvrach.ru/2012/06/15435443/>