Български медицински журнал
X, 2016, № 2

АНТИБИОТИЧНА ТЕРАПИЯ В ТЕРАПЕВТИЧНИЯ АЛГОРИТЪМ НА АЛЕРГИЧНИЯ РИНИТ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

А. Спасова и Св. Велизарова

Университетска детска клиника по белодробни болести, СБАЛББ „Света София”

ANTIBIOTIC THERAPY IN THE THERAPEUTIC ALGORITHM ALLERGIC RHINITIS IN CHILDHOOD

A. Spassova and Sv. Velizarova

University Children’s Clinic for Lung Diseases, SHATPD „Sv. Sofia“

Резюме. *Алергичният ринит е широко разпространено заболяване. Това е най-честото алергично страдание, засягащо 10-40% от населението в света, с прогресивно нарастване на неговата честота. В еволютивното развитие на заболяването горните дихателни пътища се инвазират с бактериални причинители. При тези обстоятелства заболяването има вече инфекциозно-алергичен характер. Провеждането на етиологично обусловена антибиотична терапия като първи етап от терапевтичния алгоритъм е изключително важно условие за постигане на добър лечебен ефект.*

Ключови думи: *алергичен риносинуит, алергични симптоми, антибиотична терапия*

Адрес за кореспонденция: Д-р А. Спасова, Университетска детска клиника по белодробни болести, СБАЛББ „Света София” ул. "Иван Гешов" № 19, 1431 София

Summary. *Allergic rhinitis is a widely spread disease. This is the most common allergy suffering, affecting 10-40% of the population in the world with a progressive increase in its frequency. In evaluative disease progression upper respiratory tract is infected with bacterial pathogens. Under these circumstances the disease already has infectious-allergic character. Conducting of an etiologically determined antibiotic therapy as a first stage of the therapeutic algorithm is extremely important requirement for achieving good therapeutic effect.*

Key words: *allergic rhinitis in children, allergic symptoms, antibiotic therapy*

Address for correspondence: *A. Spassova, MD, University Children’s Clinic for Lung Diseases, SHATPD „Sv. Sofia“, 19 Iv. Geshov blvd., Bg – 1431 Sofia*

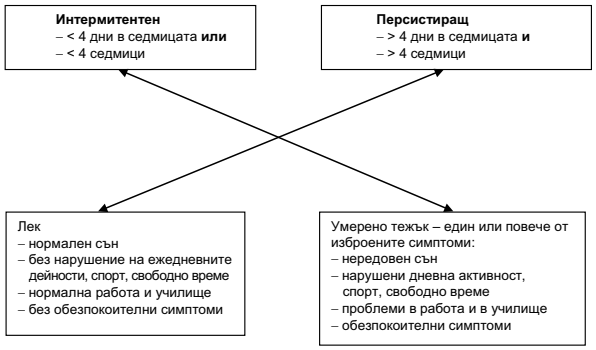
През последните години алергичният риносинуит предизвиква значителен интерес поради няколко причини: високата честота на разпространение, натрупаните познания за патофизиологията и имунологията на заболяването, което води до успешното му лечение, появата на различни усложнения, израз на късно поставена диагноза.

От особено голямо значение е познаването на нормалната анатомия и физиология на околоносните кухини особено в детска възраст. Появата и развитието на околоносните кухини започва по времето на ембрионалния период и продължава до пубертета. Максиларните синуси при раждането имат обем около 0,5 cm и продължават да увеличават размерите си, като на 7-8-годишна възраст достигат пода на носните кухини. Етмоидалните синуси при раждането са само лигавични гънки и започват развитието си след 5-ия месец, оформяй-

ки лабиринт от няколко костни клетки с много тънки стени до четиригодишна възраст. Сфеноидалните синуси започват развитието си след раждането и не могат да бъдат идентифицирани преди 6-7-годишна възраст. Фронталните синуси се появяват и нарастват от предните етмоидални клетки, като на 5-6-годишна възраст достигат нивото на горната орбитална стена.

Алергичният ринит клинично се дефинира като симптоматично разстройство на функцията на носа в резултат на IgE-медиирано възпаление на назалната лигавица след контакт със специфичен алерген. Той включва комплекс от симптоми, най-вече от носа и очите: ***ринорея, запушване на носа, сърбеж в носа, кихане***

Класификация по ARIA



Много често в клиничната практика се налага да се лекуват пациенти с възникнали усложнения на алергичния риносинуит. Това е доказателство за ненавременно разпознаване на заболяването, закъсняла диагноза, незапочнато адекватно лечение и непровеждане на профилактика.

Най-честите усложнения при нелекуван алергичен ринит са:

- Заден ринит
- Синобронхит
- Бронхиална астма
- Бронхиектазии.

Най-честите бактериални причинители при обостряниятa на алергичния риносинуит са:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis.*

Важно е да се отбележи, че само прецизно взетият материал от средния носен ход е показателен за микробиологията на риносинуита и ключ към прецизна диагноза.

Терапията при обострен алергичен ринит е комплексна и включва следните групи медикаменти:

- Антихистамини
  – Назални
  – Перорални
- Деконгестанти
- Промивка с физиологичен разтвор
- Антибиотична терапия при изолиран бактериален причинител (по антибиограма)
  – Локална
  – Парентерална
  – Орална

Емпирична терапия

При допускане на вероятен бактериален причинител, медикамент на избор е:

– Clindamycin
– Cephtazidim
– Clarythromycin.

Клиндамицин

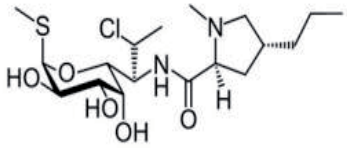


Таблица 1

Механизъм на действие	Потиска протеиновия синтез по време на фазата на елонгация чрез обратимо свързване към рибозомната 50S-субединица и повлиява транслацията на активираните аминокиселини върху нарастващата пептидна верига
Спектър на действие	С добра активност срещу стафилококи, пневмококи, стрептококи от група А, Corynebacteruim diphteriae и др.
C_{max}	45-60 min след прием 1,9-3,9 μg/ml за доза 150 mg 2,8-3,4 μg/ml за доза 300 mg
T1/2	Серумният полуживот е 3 часа за възрастни и 2 часа за деца
Свързване с плазмените протеини	60-94%
Проницаемост в тъканите и телесните течности	Достига клинично ефективни концентрации в повечето тъкани (вкл. кости, горни и долни дихателни пътища), както и течности – с изключение на цереброспиналната течност
Начин на елиминиране	2/3 с изпражненията, 1/3 – с урината

Минималната инхибираща концентрация към най-често срещаните причинители на усложнения алергичен риносинуит с вторична бактериална инфекция е отразена в табл. 2.

Таблица 2

Патоген	**Минимална инхибиторна концентрация (MIC в mcg/mL)**	**Дискова дифузия (зона – диаметър в mm)**
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.06-0.25	NA
Staphylococcus aureus ATCC 25923	NA	24-30
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0.03-0.12†	19-25‡
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0.5-2	NA
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	2-8	NA
Eubacterium lentum ATCC 43055	0.06-0.25	NA

Clyndamycin FDA Prescribing Information 1/13/2010

Цефтазидим е бактерициден антибиотик, принадлежащ към групата на цефалоспорините.

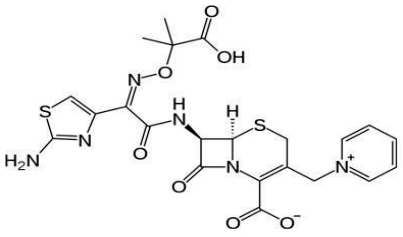


Таблица 3

Механизъм на действие	Нарушава синтеза на мукопептида муреин (пептидогликан) в бактериалната клетъчна стена, което води до бактериостаза и в последващ етап до осмотично обусловена бактериолиза (бактерициден ефект)
Спектър на действие	Към широк спектър от патогенни щамове, вкл. резистентни към аминоглюкозиди щамове
C_{max}	За кратко време достига върхови плазмени концентрации – 46-170 mg/l 5 минути след интравенозно болусно инжектиране
T1/2	2 часа
Свързване с плазмените протеини	10%
Проницаемост в тъканите и телесните течности	С добра проницаемост в кости, миокард, жлъчен сок, слюнка, пот, синовиална, перитонеална и плеврална течност
Начин на елиминиране	Екскретира се непроменен чрез гломерулна филтрация

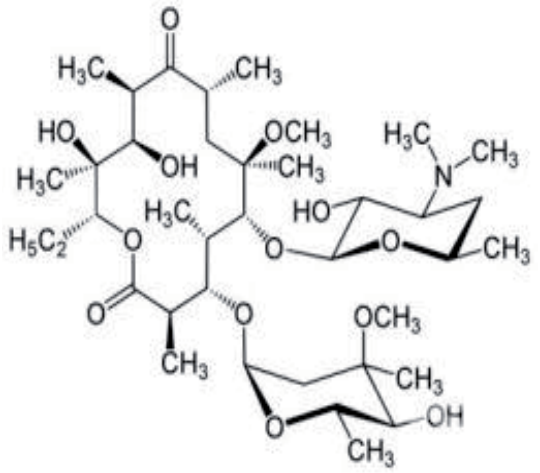
Минималната инхибираща концентрация за най-често срещаните причинители на вторична бактериална инфекция при алергичния риносинуит е отразена в табл. 4.

Таблица 4

Патоген	**Минимална инхибиторна концентрация (MIC в mcg/mL)**			**Дискова дифузия (диаметър в mm)**		
Staphylococcus spp.	S ≤ 0.5	I 1-2	R ≥ 4	S ≥ 21	I 15-20	R ≤ 14
Streptococcus pneumoniae и др. Streptococcus spp.	≤ 0.25*	0.5	≥ 1	≥ 19†	16-18	≤ 15
Anaerobic bacteria‡	≤ 2	4	≥ 8	NA	NA	NA
Staphylococcus aureus	4-16	4	16			

Clyndamycin FDA Prescribing Information 1/13/2010

Кларитромицин е антибиотик, принадлежащ към група макролиди.



Кларитромицинът притежава активен метаболит. Активността на 14(R)-хидроксикларитромицин е по-висока от тази на кларитромицина спрямо Haemophilus influenzae. In vitro проучванията предполагат адитивен ефект на 14(R)-хидроксикларитромицин и изходната молекула по отношение на H. influenzae.

В табл. 6 е отразено сравнително разглеждане между изходната молекула кларитромицин и активния метаболит по отношение на максималната серумна концентрация и времето на полуживот.

Таблица 5

Механизъм на действие	Потиска протеиновия синтез по време на фазата на елонгация чрез обратимо свързване към рибозомната 50S-субединица и повлиява транслацията на активираните аминокиселини върху нарастващата пептидна верига. Кларитромицинът има бактериостатичен ефект
Спектър на действие	Проявява значително бактерицидно действие срещу множество бактериални щамове – H. influenzae, Str. pneumomiae, Str. pyogenes, Staph. aureus, M. catharrhalis, M. pneumoniae и др.
C_{max}	1,3 ± 0,52 – при доза 500 mg 1,39 ± 0,53 – при доза 250 mg
T1/2	5,31 ± 1,28 – при доза 500 mg 4,98 ± 1,12 – при доза 250 mg
Свързване с плазмените протеини	70% при концентрации от 0,45-4,5 μg/ml
Проницаемост в тъканите и телесните течности	Високо проникване в тъканите. Концентрациите на кларитромицин в тонзилите и целия бял дроб са 2-6 пъти по-високи от тези в серума
Начин на елиминиране	с урината около 40%

Минималните инхибиращи концентрации на кларитромицин по отношение на най-честите причинители на обострения алергичен риносинуит са:

- MIC за *Streptococcus pneumoniae* 0,015 mcg/mL
- MIC за *Staphylococcus aureus* 0.5 mcg/mL.
- MIC за *Haemophilus influenzae* 1 mcg/mL.

Таблица 6. Сравнително разглеждане между изходната молекула кларитромицин и активния метаболит по отношение на максимална серумна концентрация и време на полуживот

Кларитромицин	**При доза 500 mg/ден**	**При доза 250 mg/ден**
C_{max} ng/ml	1,3 ± 0,52	1,39 ± 0,53
T1/2	5,31 ± 1,28	4,98 ± 1,12
14-хидроксикларитромицин	При доза 500 mg/ден	При доза 250 mg/ден
C_{max} ng/ml	0,48 ± 0,17	0,48 ± 0,16
T1/2	7,68 ± 2,67	7,1 ± 1,6

C_{max} – максимална серумна концентрация

Алергичният ринит е широко разпространено заболяване в европейския регион. 55% от населението боледува от заболяването с различна степен на проявление. Вторичната бактериална инфекция усложнява протичането му.

Прецизната микробиологична диагноза и правилно провежданото лечение са сигурен критерий за добър терапевтичен ефект в комплексното лечение на заболяването.

Публикацията е направена с финансовата помощ на МУ – София, Съвет по медицинска наука, по проект Грант № 248/2015 г.

Библиография

1. Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, et al. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? J Allergy Clin Immunol. 2004 Jan;113(1):43-9.
2. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. J Allergy Clin Immunol. 2007 Oct;120(4):863-9.
3. Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008 Allergy. 2008 Aug;63(8):990-6.
4. Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 Revision. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010, 126 (3): 466-476.
5. Farooque S. Allergic rhinitis: guide to diagnosis, allergen avoidance and treatment. Prescriber 2012: 23/9/: 30-39 http:/ onlinelibrary.wiely.com/doi 10=2012 pbs.909/pdf
6. Dion G., Weitzel E., McMains K. Current approaches to diagnosis and management of rhinitis. South Med J. 2013;106(9):526-531
7. https://sma.org/southern-medical-journal/article/current-approaches-to-diagnosis-and-management-of-rhinitis
8. http://www.medscape.com/viewarticle/810615_3
9. Compalati E., Ridolo E., Passalacqua G. et al. The link between allergic rhinitis and asthma: the United Airways disease. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:413-423.
10. Zheng T., Yu J., Oh M. et al. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. Allergy Asthma Immunol Res 2011;3:67-73.
11. Sheikh J., Najib U. Allergic rhinitis. Medscape Reference, October 2013 http://emedicine.medscape.com/article/134825-overview