

TRATAMENTUL PRELUNGIT CU AZITROMICINĂ LA BOLNAVII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI INFECȚII CRONICE RESPIRATORII

Long term treatment with azithromycin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic respiratory infections

Maria Zlatev Ionescu¹, Olimpia Nicolaescu¹, Lia Popescu¹ Mihaela Cîrstea¹,
Emilia Ciomu¹, Maria Nica¹, Iuliana Apostol³, Petre Iacob Calistru²,
Emanoil Ceaușu²

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

³Fundația „Dr. V. Babeș“, București

REZUMAT

Lucrarea prezintă etiologia infecțiilor recurente și efectele azitromicinei administrată prelungit la bolnavi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

Rezultate. La 25 de pacienți cu BPOC, s-au studiat etiologia bacteriană a infecțiilor recurente și efectele administrării de azitromicină 500 mg la 2 zile, timp de 6 luni, cu reevaluare după 3 luni de pauză. S-a înregistrat creșterea calității vieții prin chestionarul St. George de calitate al vieții la bolnavii respiratori (scorul simptome $71,62 \pm 34,45$ se reduce la $60,15 \pm 27,58$ scorul total scade de la $65,95 \pm 27,69$ la $57,53 \pm 18,18$ unități, $p < 0,01$). La 60% dintre pacienți s-a izolat floră patogenă în spută sau aspiratul bronșic astfel: *Pseudomonas aeruginosa* la 32%, *H. influenzae* 8%. *Acinetobacter*, *E. Coli*, sau *Klebsiella pneumoniae* câte 4% și *Streptococcus pneumoniae* 8%. Numărul de exacerbări care au necesitat internare s-a redus de la 3 ± 2 timp de 12 luni la 1 timp de 9 luni. Numărul de zile de spitalizare pe perioada studiată s-a redus semnificativ de la 36 ± 20 zile per bolnav și, pe an, la 3 ± 12 timp de 9 luni.

Concluzii. Etiologia infecțiilor respiratorii recurente este dominată de germenii gram negativi, iar administrarea prelungită de azitromicină duce la creșterea calității vieții prin ameliorare simptomatică și reducerea numărului de exacerbări care necesită spitalizare.

Cuvinte cheie: bronhopneumopatie cronică obstructivă, infecții respiratorii cronice, azitromicină

ABSTRACT

We present the etiology of recurrent infections and the effects of long term administration of azithromycin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Results. In 25 patients with COPD we studied the bacterial etiology of recurrent exacerbations and the effects of long term administration of azithromycin 500mg every other day for 6 months with a reevaluation after a pause of 3 months. The scores of the St George Questionnaire of the quality of life of respiratory patients were significantly improved (the Symptoms Domain improved from $71,62 \pm 34,45$ to $60,15 \pm 27,58$ units and the Total Domain from $65,95 \pm 27,69$ to $57,53 \pm 18,18$ units, $p < 0,01$). 60% of the patients had pathogenic flora in the sputum and/or bronchial aspirate: 32% had *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae* 8%. *Acinetobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* 4% each and *Streptococcus pneumoniae* 8%. The number of acute exacerbations with hospital admissions was reduced from 3 ± 2 in 12 months to 1 in 9 months. The number of hospital days was reduced from 36 ± 20 days per year to 3 ± 12 for 9 months.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory infections, azithromycin

Adresă de corespondență:

Dr. Maria Zlatev Ionescu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș“, Șos. Mihai Bravu 281-283, București

DATE GENERALE

În bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), exacerbarea este definită ca un eveniment în evoluția naturală a bolii caracterizată de accentuarea dispneei tusei și/sau a expectorației dincolo de variațiile zilnice, care se instalează acut și care duce la o schimbare a medicației obișnuite la pacientul cunoscut cu BPOC. (1)

Studiile populaționale au demonstrat că 50% dintre bolnavii spitalizați pentru BPOC vor fi reințernați pentru exacerbări (2).

Costul anual al exacerbărilor este estimat la peste 18 mld. dolari cheltuieli directe, cu o mortalitate de 110.000 pe an și peste 500.000 spitalizări pe an. Alte costuri se referă la zilele lipsite de la muncă și limitarea severă a calității vieții. (Anzueto, 2010) (3). Numărul exacerbărilor este în medie de 1,4/an dar crește cu evoluția bolii (Donaldson, 2002) (4): în BPOC stadiul IV este de $2,3 \pm 1,9$. Circa 10-12% dintre bolnavii cu BPOC după diferiți autori au mai mult de 3 exacerbări pe an, aceștia însumând 73% din costurile legate de spitalizarea bolnavilor cu BPOC (Soler-Catalunia, 2010) (5)

Colonizarea bacteriană este definită ca prezența microorganismelor în căile respiratorii distal de generația a 7-a de diviziune bronșică, fără apariția unui răspuns clinic al gazdei. Prezența unui răspuns inflamator în secrețiile bronșice și în mucoasa bronșică la prezența germenilor, a redeseptat interesul pentru acest proces și relația acestuia cu exacerbările în BPOC. Microorganismele care colonizează căile respiratorii sunt *H. influenzae*, *H. Parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (8). În BPOC, după o exacerbare, sterilizarea prin antibioterapie a secrețiilor respiratorii apare la peste 75% dintre cazuri, iar 20% rămân cu colonizare bacteriană. După 2 luni de la o exacerbare din acești 20% la jumătate persistă aceeași tulpină bacteriană, iar sub 10% vor achiziționa un alt microorganism patogen.

Cauzele sunt: rezistența bacteriană preexistentă, selecția unor tulpini rezistente, persistența unor microorganisme susceptibile la antibiotice (6).

Analiza retrospectivă a 6 studii (1993-2001) (7) în care s-a folosit recoltarea secrețiilor bronșice cu broșă protejată la 337 de pacienți, din care 70 sănătoși, 181 cu BPOC stabil și 86 pacienți cu exacerbări, a relevat culturi pozitive în aspiratul bronșic la 29% din cei cu forme stabile de BPOC și la 54% la cei cu exacerbări, cel mai frecvent fiind izolate *H. influenzae* și *P. aeruginosa*. S-a demonstrat o relație doză răspuns între exacerbare și încărcătura bacteriană. 25% dintre bolnavii cu forme moderate de

BPOC au colonizare bacteriană, dar în cazurile avansate de boală numărul lor crește. Exacerbările în BPOC depind de atingerea unui anumit prag mai înalt al încărcăturii bacteriene. Prezența *P. aeruginosa* în aspiratul bronșic constituie un risc de exacerbare independent de încărcătura bacteriană.

Colonizarea este asociată cu un răspuns inflamator neutrofilic în secrețiile bronșice, creșterea IL-8, TNF alfa și a neutrofilelastazei la bolnavii cu BPOC cu infecții acute și cronice cu *Moraxella catarrhalis* (9). Inhibitorul proteazei secretorii leucocitare (secretory leukocyte protease inhibitor) este redus în examenele de spută ale pacienților cu infecții cronice și acute cu *Moraxella catarrhalis* și *H. influenzae* prin creșterea activității proteolitice în căile bacteriene datorată prezenței infecției microbiene (9,10).

Efectele colonizării bacteriene bronșice în BPOC sunt frecvența și severitatea exacerbărilor (11,12). Colonizarea bacteriană bronșică are o incidență mai mare la pacienții cu exacerbări frecvente, inflamația în căile aeriene este cu atât mai mai pregnantă cu cât încărcătura bacteriană în căile aeriene este mai importantă. La acești bolnavi se înregistrează un declin accelerat al VEMS.

Diagnosticul colonizării bacteriene se face prin examene bacteriologice și citologice din spută și aspiratul bronșic.

Din punct de vedere clinic **purulența sputei** semnalează infecția respiratorie în BPOC, care este confirmată prin aspirate bronșice cu broșă protejată de culturile pozitive și numărul mare de neutrofile la examenele citologice. Culturile bacteriene din specișenele de spută corect recoltate și prelucrate sunt concordante cu cele obținute prin aspirate bronșice.

Prevenirea exacerbărilor în BPOC se poate face prin mai multe metode: prin tratament cu corticoterapie inhalatorie și bronhodilatatoare inhalatorii cu acțiune prelungită, care reduc cu 25% riscul de exacerbare, vaccinări și asanarea focarelor infecțioase dentare pentru evitarea microaspirațiilor.

Cel mai eficient este tratamentul cu antibiotice al exacerbărilor, corect ca doză și durată, adecvat profilului de rezistență. Antibioterapia profilactică este considerată ineficientă, putând selecta tulpini rezistente.

Recent s-au publicat însă rezultatele studiului PULSE (13), prin care a fost administrată moxifloxacină orală, câte 5 zile la fiecare 8 săptămâni, vs placebo timp de 48 săptămâni la pacienți cu BPOC cu cel puțin 2 exacerbări pe an. S-a considerat că administrarea unei cure scurte de antibiotic va afecta colonizarea bacteriană timp de 8 săptămâni

(Sethi 2010). S-a obținut o reducere a riscului de exacerbare cu 25% care a crescut la 45% la pacienții cu expectorație purulentă la înrolare. Nu s-a înregistrat urgența unor tulpini rezistente pe durata studiului.

Utilizarea prelungită a macrolidelor în infecțiile respiratorii cronice se datorează următoarelor efecte:

1. **Efecte imunomodulatoare** prin reducerea inflamației cu polimorfonucleare în bronșii, reducerea recrutării și a migrării acestora, reducerea producției de mucus din celulele epiteliale și diminuarea sintezei de citokine proinflamatorii din monocite și celulele epiteliale prin inhibarea factorului nuclear kB. De asemenea, cresc capacitatea fagocitară a macrofagelor. Efectele clinice sunt: creșterea calității vieții, reducerea numărului de exacerbări, reducerea declinului valorilor VEMS.

2. **Efecte antimicrobiene** cu reducerea încărcăturii bacteriene, a factorilor de virulență; întârzierea formării biofilmului de către *P. aeruginosa* prin reducerea sintezei de alginat; reducerea formării de anticorpi la alginat, ceea ce duce la reducerea producției de complexe imune.

Studiul nostru are drept scop evidențierea etiologiei bacteriene a infecțiilor respiratorii cronice și rezultatul tratamentului prelungit cu azitromicină (AZM) la acești bolnavi.

În cadrul studiului prospectiv al eficacității AZM în prevenția exacerbărilor la 76 de pacienți cu sindroame bronhoobstructive, prezentăm rezultatele subgrupului de pacienți care au avut BPOC.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv pe 25 bolnavi cu BPOC diagnosticat pe criterii clinice și spirometrice (VEMS sub 80%, VEMS/ CVF % sub 70%) cu cel puțin 2 internări/an pentru exacerbări infecțioase respiratorii, analizați în perioada octombrie 2007 – martie 2009 în Secția de Pneumologie II a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”. S-au efectuat: examene clinice, chestionar de calitate a vieții (Chestionarul St. George de calitate a vieții al bolnavilor respiratori – *St. George Respiratory Questionnaire*, SGRQ), examene bacteriologice ale sputei și ale aspiratului bronșic și examene spirometrice în dinamică inițial, la 6 și 9 luni de la începerea tratamentului. Bolnavii au primit AZM 500 mg la 2 zile, timp de 6 luni. În primele 5 zile ale tratamentului au primit AZM zilnic 500 mg/zi.

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului „Dr. V. Babeș”.

REZULTATE

Au fost 25 bolnavi cu BPOC, dintre care 3 femei, cu vârsta 71 ± 16 ani. Toți bolnavii erau în tratament cu corticosteroizi inhalatori, bronhodilatatoare cu durată prelungită de acțiune, 4 bolnavi aveau oxigenoterapie de lungă durată.

Funcțional respirator: VEMS a fost în medie de 38,7% (1,16l), iar 20/25 bolnavi (80%) au avut VEMS sub 50%, 2 sub 30%. La 9 luni de la începerea tratamentului, VEMS a fost în medie de 40,1%.

Examenul tomografic: s-a efectuat la 17 bolnavi. Toți bolnavii au avut modificări emfizematoase la CT, 14/25 (56%) dintre bolnavi au avut bronșiectazii.

Bacteriologie: la 60% s-a identificat floră patogenă, în spută sau/și aspiratul bronșic, la 3 s-a izolat floră plurimicrobiană. Etiologia a fost dominată de *Pseudomonas aeruginosa* la 32%, fenotip mucos la 5 bolnavi, *H. influenzae* la 2 bolnavi (8%). Doar la câte un bolnav s-a izolat *Acinetobacter*, *E. Coli*, sau *Klebsiella pneumoniae*, iar la 2 bolnavi *Streptococcus pneumoniae*.

TABELUL 1. Etiologia bacteriană a infecțiilor respiratorii la bolnavii cu BPOC și exacerbări recurente – determinări din spută și aspiratul bronșic

| Etiologie bacteriană | Număr bolnavi (%) |
|---------------------------------|-------------------|
| Flora patogenă | 15 (60%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 8 (32%) |
| <i>Pseudomonas luteola</i> | 1 (4%) |
| <i>E. Coli</i> | 1 (4%) |
| <i>Acinetobacter</i> | 1 (4%) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 (4%) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 (8%) |
| Gram negativi neidentificați | 1 (4%) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 2 (8%) |
| Flora nepatogenă | 10 (16%) |

La 2 bolnavi s-au izolat diferiți germeni la determinări succesive, la ceilalți s-a izolat același germene la examenele efectuate la 6 luni de la începerea tratamentului sau/și la 9 luni. Chimiorezistență la ciprofloxacina au avut 2 bolnavi cu infecție cu *P. aeruginosa* și un bolnav cu *Klebsiella pneumoniae*. Nu s-au înregistrat la acești bolnavi forme cu rezistențe extinse. La bolnavii la care s-a efectuat chimiosensibilitatea la macrolide nu s-a înregistrat chimiorezistență.

Bronhoscopie au efectuat 8 bolnavi inițial și 3 după 6 luni de tratament, cu recoltarea de aspirat sau/și lavaj bronșic. Secreții franc mucopurulente au avut 5, ceilalți 3 bolnavi au avut secreții mucoase. Examenul citologic a relevat prezența de polimorfonucleare, iar culturile din aspirat au fost pozitive la 5.

S-a administrat AZM la toți bolnavii. 1 bolnav a renunțat după 2 luni din motive independente de administrarea azitromicinei, iar o altă bolnavă a abandonat studiul după 1 lună. Cei 23 bolnavi rămași au tolerat bine administrarea acesteia. Doi bolnavi au decedat pe parcursul studiului. Nu s-au înregistrat efecte adverse la AZM. 9 din 25 bolnavi au reluat tratamentul cu AZM pentru 6 sau 12 luni după o pauză de 6 luni.

Chestionarul St. George de calitate a vieții al bolnavilor respiratori (SGRQ) a fost completat la toți bolnavii înainte și după terminarea celor 6 luni de tratament. Scorurile (între 0 și 100 unități) sunt cu atât mai mari cu cât bolnavul este mai simptomatic și se înregistrează pe 4 domenii: simptome, activitate, impact și total. Doar domeniul simptome și total au avut scorul ameliorat semnificativ ($p < 0,01$) (Scorul Domeniului Simptome $71,62 \pm 34,45$ se reduce la $60,15 \pm 27,58$, Scorul Domeniului Total de la $65,95 \pm 27,69$ la $57,53 \pm 18,18$ unități). După o pauză de 3 luni de la terminarea tratamentului, la 15 pacienți se menține efectul pozitiv, la 6 apare agravarea simptomatică și agravarea scorurilor.

Numărul de exacerbări care au necesitat internare s-a redus de la 3 ± 2 , timp de 12 luni, la 1 timp de 9 luni, 3/25 bolnavi au suferit exacerbări respiratorii necesitând reinternare pe perioada administrării azitromicinei, exacerbările reapărând la 2-4 luni de la întreruperea acesteia. Numărul de zile de spitalizare pe perioada studiată s-a redus semnificativ de la 36 ± 20 pe an, la 3 ± 12 timp de 9 luni.

DISCUȚII

Fenotipul de BPOC cu exacerbări frecvente: pacienții incluși în acest studiu fac parte din subgrupul de pacienți cu BPOC cu exacerbări frecvente. Fenotipul de BPOC cu exacerbări frecvente a fost conturat recent în studiul ECLIPSE efectuat pe 2.138 pacienți timp de 3 ani: disfuncția respiratorie importantă, creșterea numărului de leucocite și antecedentele de reflux gastroesofagian au fost asociate independent cu o rată crescută a exacerbărilor. Istoricul de exacerbări anterioare a fost factorul predictiv cel mai important pentru reapariția unei exacerbări în toate stadiile de severitate ale BPOC. Pacienții cu peste 2 exacerbări pe an și cei fără exacerbări au avut tendința să rămână în același grup relativ la exacerbări pe perioada de 3 ani a studiului (Hurst, 2010) (14).

Infecția cu *P. aeruginosa* la bolnavii cu BPOC: conform datelor din literatură *P. aeruginosa* este izolat în spută la 4-15% dintre bolnavii cu BPOC. Factorii de risc pentru infecțiile respiratorii cu *P.*

aeruginosa sunt: VEMS sub 35%-50% (Eller 2008, Miravittles 2009, Monso 2003, Allegra 2005, Lode 2007 citați de Monso) (6), corticoterapia sistemică. *Garcia Vidal* (16) nu confirmă pe 188 pacienți studiați importanța antibioterapiei anterioare în ultimele 3 luni pentru risul de infecție respiratorie cu *P. aeruginosa*. Eller 1998 (citată de 16) pe 112 pacienți, *Garcia Vidal* (16) pe 188 pacienți confirmă creșterea izolării de germeni gram negativi în spută odată cu degradarea funcțională respiratorie 48,2% și respectiv 45%. (Incidența *P. aeruginosa* a fost de 26%, respectiv 31 din 188 pacienți).

Colonizarea bronșică la pacienții internați a fost confirmată la 56 din 79 (70,9%) de pacienți supravegheați 9 luni (Marin et al 2010) (8) și s-a datorat în principal *H. influenzae*, *P. aeruginosa* și enterobactericeelor. Prezența acestor microorganisme potențial patogene a fost asociată cu neutrofilie în spută, creșterea IL-1 beta și IL-12. Persistența prelungită a aceleiași tulpini prin studii moleculare a fost observată la 12 examinări datorate *P. aeruginosa* sau enterobacteriilor.

Prezența *P. aeruginosa* în spută poate reprezenta: (1) Portaj de scurtă durată (sub o lună) (2). Achiziția unei tulpini noi pentru pacient: clinic bolnavul are semne și simptome de exacerbare – sunt de obicei bolnavi cu forme severe de BPOC care au primit antibiotice recent (3). Colonizarea cronică cu *P. aeruginosa* (Murphy 2008) (17) prezintă la un număr relativ redus de bolnavi. În ceea ce privește caracteristicile tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate la bolnavii cu BPOC:

- pot avea caracteristici comune cu cele izolate la bolnavii cu fibroză chistică: rata crescută a mutațiilor, creșterea rezistenței la antibiotice, reducerea producției de proteaze, reducerea citotoxicității, reducerea motilității și o producție mai mare de biofilm (Martinez Solana) (18) (2008)
- spre deosebire de pacienții cu fibroză chistică, la bolnavii cu BPOC, *Rakhinova et al* 2009 (19), pe un lot de 126 de pacienți cu BPOC supravegheați timp de 10 ani, de la care s-au examinat 4.552 specimene de spută, izolează *P. aeruginosa* în culturi la 39 de pacienți, demonstrează că majoritatea pacienților cu BPOC prezentau tulpina de BPOC pe o perioadă scurtă, iar colonizarea prelungită apare la un număr redus de pacienți (7 din 39). Dacă pacienții prezentau aceeași tulpină mai mult timp, apărea un turnover semnificativ crescut al clonelor, cu schimbarea frecvenței a repertoriului genomului accesoriu. Există o asociere semnificativă statistic cu durata

colonizării cu gena *pKL-3* și receptorii pentru pioverdină pe mucoasa externă *fpvA*: tip II și tip III a *P. aeruginosa*.

- fenotipurile mucoase nu pot fi eradicate din căile bacteriene cu antibiotice, sunt persistente deoarece produc biofilm în căile respiratorii.

Numărul mare de pacienți cu *P. aeruginosa* în studiul nostru se datorează orientării preferențiale în serviciu a acestui tip de bolnavi. Prezența fenotipului mucos pledează pentru portajul prelungit al aceleași tulpini.

Similar cu datele lui *Garcia Vidal, Engler* (15) demonstrează că 58% din tulpini sunt pansensibile, în studiul nostru nu s-au evidențiat tulpini de *P. aeruginosa* cu chimiorezistență extinsă. Odată cu colonizarea prelungită prin expunerea repetată la antipseudomonazice și fenomenul de hipermutabilitate al tulpinilor apare rezistența la cel puțin un antibiotic.

Tratamentul prelungit cu azitromicină la bolnavii cu BPOC: s-a preferat administrarea AZM deoarece oferă avantaje clinice față de eritromicină: metabolismul său nu interferează cu calea metabolică a citocromului P450, astfel încât nu apar interferențe metabolice cu corticosteroizii și teofilina care se folosesc în BPOC. Este foarte bine tolerată digestiv și mai puțin hepatotoxică, are un profil de siguranță pe termen lung mai bun și nu se asociază cu sindromul de QT prelungit. Datorită experienței clinice din multiple studii, la bolnavii cu bronșiectazii cu sau fără fibroză chistică s-a preferat administrarea intermitentă de AZM 500 mg de 3 ori pe săptămână.

Creșterea calității vieții confirmată prin chestionare de calitate a vieții a fost confirmată și de *Albert et al* (21) 2011, pe 558 pacienți vs placebo 559; scorul Total din SGRQ a scăzut în medie la un an $2,8 \pm 12,8$ unități în grupul care a primit AZM comparativ cu o medie de $0,6 \pm 11,4$ unități în grupul placebo.

AZM administrată intermitent profilactic: 500 mg/zi 3 zile/lună timp de 36 luni la 287 bolnavi comparativ cu 288 placebo a dus la reducerea numărului de exacerbări tratate la domiciliu sau la spital. Nu au existat diferențe privind calitatea vieții, funcția pulmonară sau mortalitatea. (*Mygind et al*, 2010) (23).

Reducerea semnificativă a numărului de exacerbări ale BPOC ($2,8 \pm 2,5$ de la $6,8 \pm 2,8$, $p < 0,001$) a fost semnalată și de *Pomares et al* (20), 2011, pe 20 de bolnavi tratați 12 luni cu AZM administrată intermitent, ca și reducerea numărului spitalizărilor $1,4 \pm 1,5$ versus $3,6 \pm 1,4$ $p < 0,01$ și a zilelor de spitalizare/an $25 \pm 35,2$ versus $43,7 \pm 21,4$ $P = 0,01$.

AZM administrată în doză de 250 mg zilnic timp de 1 an la 570 pacienți vs placebo 572 pacienți a dus la o reducere semnificativă a numărului de exacerbări (1,48 exacerbări per pacient-an vs placebo 1,83, $p < 0,001$), creșterea duratei până la prima exacerbare (276 zile vs 174 zile la grupul placebo $p = 0,001$), creșterea calității vieții bolnavilor.

De asemenea, eritromicina administrată 250 mg de 2 ori pe zi, timp de 1 an, la 109 pacienți vs placebo a dus la o reducere a riscului de exacerbare, iar durata exacerbărilor a fost mai redusă (*Seemungal et al*, 2008) (22).

Reducerea numărului de exacerbări în general este un factor important al creșterii calității vieții, alături de ameliorarea tusei și a expectorației. Pe de altă parte, reducerea numărului de exacerbări înseamnă și reducerea declinului accelerat al VEMS la acești bolnavi.

În studiul nostru nu s-au selectat tulpini rezistente la macrolide în spută sau aspiratul bronșic. În culturile din exsudate nazofaringiene efectuate la 550 de bolnavi cu BPOC (21) care au primit AZM după un an de tratament, s-au identificat 66 pacienți cu 81% germeni rezistenți la AZM versus 83 pacienți din 559 cu BPOC cu colonizare nazofaringiană care au primit placebo și care au prezentat o rezistență la macrolide de 41% ($p < 0,01$). Bolnavii din ambele grupe nu au prezentat colonizare bacteriană la înrolarea în studiu.

Reducerea auzului (21) confirmat prin audiogramă a fost prezentă la 25% din grupul care a primit AZM și la 20% dintre cei care au primit placebo.

Asocierea de bronșiectazii în BPOC este frecventă (50-90%), incidența acestora crescând odată cu declinul funcției respiratorii, ceea ce explică și numărul mare de bolnavi cu bronșiectazii în studiul nostru.

Limitele studiului constau în numărul redus de pacienți și lipsa unui grup de control.

Rezultatele sunt însă concordante cu datele din literatură pe loturi mari de pacienți.

În concluzie, administrarea prelungită de AZM pe perioade îndelungate la bolnavii cu forme de BPOC moderate și severe și oxigenodependență, cu exacerbări frecvente în ciuda tratamentului optim cu corticoterapie inhalatorie, bronhodilatatoare, duce la creșterea calității vieții prin ameliorare simptomatică și reducerea numărului de exacerbări în general și a numărului de exacerbări care necesită spitalizare în special. Această ameliorare este cu atât mai semnificativă deoarece apare la pacienți cu infecții repetate cu germeni gram negativi în general și *P. aeruginosa* în special.

Efectul administrării prelungite de AZM pe profilul de chimiorezistență în comunitate este necunoscut.

Studiu efectuat în cadrul proiectului de cercetare „Spectrul etiologic al infecțiilor respiratorii cronice

la bolnavii bronhoobstructivi“ finanțat de: MINISTERUL EDUCAȚIEI CERCETĂRII ȘI INOVĂRII, Programul PARTENERIATE ÎN DOMENIILE PRIORITARE, desfășurat între 2007-2010.

BIBLIOGRAFIE

1. **Burge S, Wedzicha J.A.** – COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s-53s
2. **Calverley P.M.A.** – COPD: what is the unmet need? *British Journal of Pharmacology* 2008; 155: 487-493
3. **Anzueto A.** – Impact of exacerbations on COPD, *Eur Respir Rev* 19, 116, 113-118, 2010
4. **Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A. et al.** – Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease, 2002, *Thorax* 57, 847-852
5. **Soler-Catalunia J.J. Rodriguez-Roisin R.** – Frequent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbators: How much Real, how much Fictitious?, COPD: *Journal Of Chronic Obstructive Disease* 2010, 7, 276-284
6. **Monso E.** – Bacterial colonisation in COPD friend or foe postgraduate course Infection a player in the natural history of COPD, ERS Annual Congress Barcelona 18-22 september 2010
7. **Rosell A., Monsó E., Soler N., Torres F., Angrill J., Riise G., Zalacaín R., Morera J., Torres A.** – Microbiologic Determinants of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Arch Intern Med.* 2005;165:891-897
8. **Marin A., Monso E. Garcia Nunez et al.** – Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD *Eur Respir J* 2010; 35: 295-302
9. **Parameswaran P., Wrona C., Murphy T., Sethi S.** – Moraxella catarrhalis acquisition, airway inflammation and protease-antiprotease balance in chronic obstructive pulmonary disease *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:178
10. **Parameswaran G.I., Sethi S., Murphy T.F.** – Effects of Bacterial Infection on Airway Antimicrobial Peptides and Proteins in COPD, *CHEST* 2011; 140(3):611-617
11. **Sethi S., Sethi R., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Grant B.J.B., Murphy T.F.** – Airway Bacterial Concentrations and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med* 2007 176; 356-361
12. **Wilkinson T.M.A., Wilks M., Patel I.S., Llozd Owen, Donaldson G.C., Wedzicha J.A.** – Airway bacterial colonisation and decline in lung function in COPD *Am J Rep Crit Care Med*, 167: 1090-95
13. **Sethi S. Jones P.W., Theron M.S., Miravitles M., Rubinstein E., Wedyicha J.A., Wilson R.** – PULSE study Group Pulse moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease a randomized controlled trial *Respir Res* 2010, 28; 11: 10
14. **Hurst J.R., Vestbo Jorgen, Anzueto, A. Locantore N., Mullerova H., Tal-Singer R., Mc. Nee W., Calverlez P., Rennard S., Wouters E.F.M., Wedyicha J.** – Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *NEJM*, 2010, 363; 1128-1138
15. **Engler K., Mühlemann K., Garzoni C., Pfahler H., Geiser T., Garnier C.** – Colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* and antibiotic resistance patterns in COPD patients *Swiss Med Wkly* 2012; 142
16. **Garcia-Vidal C., Almagro P., Romani V., Rodriguez-Carballeira M., Cuchi E., Canales L., Blasco D., Heredia J.L., Garau J.** – *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study, *Eur Respir J.* 2009 34(5):1072-8
17. **Murphy T.F.** – The many faces of *Pseudomonas aeruginosa* *Clinical infectious disease* 2008; 47:1534-6
18. **Martinez-Solano L., Macia M.D., Fajardo O., Oliver A., Marinez J.L.** – Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1526-33
19. **Rakhimova E., Wiehlmann L., Brauer A.L., Sanjay Sethi S., Murphy, T.F. Tummier B.J.** – *Pseudomonas aeruginosa* Population Biology in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Infect Dis.* 2009, 200 (12): 1928-1935
20. **Pomares X., Monton C., Espasa M., Casabon J., Monso E., Miguel G.** – Long term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations, *International Journal of COPD* 2011:6, 449-456
21. **Albert R.K., John Connett J., Bailey W., Casaburi R., Cooper J.A.D. Jr. Criner G.J., Curtis J.I., Dransfield M.T., et al.** – Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD *N Engl J Med*: 2011; 365: 689-679
22. **Seemungal T.A.R., Wilkinson T. Hurst J.R. Perera W., Wedyicha J.A.** – Long term erythromycin is associated with reduced exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178: 1139-1147
23. **Mygind L.H., Pedersen C., Vestbo J., Friemodt-Moller N., Kristiansen I.S., Pedersen S.S.** – A randomized, placebo-controlled 3 years study of prophylactic azithromycin in 575 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), *Eur Resp J*, 2010, 36, Abstracts 20th Annual Congress Barcelona Spain 18-22 sept 2010, 5580, 2010