

## Ocena kliniczna i immunologiczna wyników miejscowej antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych

ALEKSANDER LIGEZIŃSKI, DARIUSZ JURKIEWICZ, WANDA STANKIEWICZ-SZYMCZAK

Klinika Otolaryngologiczna Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

Celem pracy była ocena klinicznych i immunologicznych wyników leczenia zakażeń górnych dróg oddechowych przy zastosowaniu fusafunginy. Badaniami objęto 20 chorych leczonych w Klinice Otolaryngologicznej CSK WAM w Warszawie. Grupę tą stanowiło 7 kobiet i 13 mężczyzn w wieku od 18 do 42 lat (średnia wieku 34,5 lat). Fusafunginę (Bioparox, Servier Francja) stosowano codziennie w postaci aerozolu w dawkach 4 razy dziennie po 4 aplikacje przez 7 dni. U wszystkich chorych uzyskano poprawę w zakresie wszystkich objawów po przeprowadzonym leczeniu. Najszybciej ustępowały objawy bólowe i podwyższona ciepłota ciała. Najlepsze wyniki zaobserwowano w leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych oraz u chorych ze średnim i umiarkowanym stopniem zaawansowania zakażenia. Postępowanie lecznicze nie wpływało ujemnie na parametry immunologiczne stwarzając korzystne możliwości działania układu odpornościowego chorego. Po leczeniu fusafunginą stwierdzono wzrost surowiczych stężeń immunoglobulin IgA i IgG, wzrost stężenia IL-2, wzrost aktywności hamującej limfocytów T (SAT) oraz obniżenie aktywności monokin (LM). Nasze obserwacje wskazują, że fusafungina jest skutecznym lekiem w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych.

Na rozwój, przebieg i ciężkość zakażenia górnych dróg oddechowych mogą mieć wpływ zaburzenia funkcji obronnej i oczyszczającej błony śluzowej. Podstawową rolę w mechanizmie obronnym i oczyszczającym górnych dróg oddechowych pełni nabłonek rzęskowy pokryty warstwą śluzu. Mechanizm transportu śluzow-rzęskowego sprawia, że błona śluzowa górnych dróg oddechowych pokryta jest stale świeżą, wilgotną warstwą śluzu [1]. Najważniejszymi czynnikami ochronnymi błon śluzowych nosa i zatok przynosowych są immunoglobuliny, głównie IgA i IgG [2]. Immunoglobulina A w formie wydzielniczej występuje na powierzchni błon śluzowych. Łączy się ona z drobnoustrojami w przestrzeniach powietrznych układu oddechowego, zapobiegając ich przyleganiu (adherencji) do błon śluzowych. Immunoglobulina G natomiast działa we wnętrzu błony śluzowej, zapobiegając inwazji drobnoustrojów wgłąb tkanek.

Wyniki posiewów z wymazów z błony śluzowej nosa i gardła tylko w niewielkim stopniu ułatwiają prawidłową diagnostykę i leczenie zakażeń górnych dróg oddechowych [3,4]. Choroby te mogą być bowiem wywołane zarówno przez wirusy, mykoplazmy oraz liczne rodzaje bakterii. Obraz kliniczny rzadko wskazuje na rodzaj drobnoustroju wywołującego chorobę [5,6]. Flora bakteryjna wywołująca zakażenia górnych dróg oddechowych zmienia się w na przestrzeni lat. Obecnie najczęściej za zakażenia górnych dróg oddechowych odpowiedzialne są *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Moraxella catarrhalis* [7].

Proces zapalny wywołany zakażeniem jest niezwykle złożony i przebiega z udziałem wielu komórek układu immunologicznego [8,9,10,11,12]. Układ ten ma zdolność do rozpoznawania zmian w zakresie własnych tkanek wywołanych zakażeniem oraz do odpowiedzi eliminacyjno-destrukcyjnej powodującej zniszczenie drobnoustroju. Długotrwała antybiotykoterapia ogólna może powodować niekorzystny wpływ na układ odpornościowy [13,14,15,23]. Niepożądany wpływ antybiotyków ogólnych dotyczy dojrzewania limfocytów T oraz upośledzenia ich funkcji immunoregulacyjnych.

Przedstawione poglądy na powstawanie zakażeń górnych dróg oddechowych podkreślają istotę odporności miejscowej oraz sprawnego układu immunologicznego [16,17].

Z powodu możliwych niepożądanych działań antybiotykoterapii ogólnej wzrosło zainteresowanie antybiotykoterapią miejscową, która powoduje zniszczenie drobnoustroju bezpośrednio w miejscu jego namnażania i wnikania do organizmu. Antybiotykoterapia miejscowa powoduje przywrócenie prawidłowych warunków błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz transportu śluzow-rzęskowego, nie wykazując działania ogólnego. W przypadku miejscowo stosowanego antybiotyku pojawia się mniejsze, niż do tej pory sądzono, ryzyko wystąpienia oporności na antybiotyk. Dotychczas uważano bowiem, że miejscowe stosowanie antybiotyków jest niewskazane ze względu na możliwość wystąpienia oporności miejscowej [18,19].

Unikanie oporności na antybiotyki to między innymi poszukiwanie nowych związków syntetycznych lub pochodzenia naturalnego, wykazujących nie tylko aktywność przeciwbakteryjną, ale modyfikujących również niekorzystne reakcje wywołane powstawaniem odczynu zapalnego wynikającego z unieruchomienia przez czynnik zapalny określonych mechanizmów immunologicznych. Najlepszym więc rozwiązaniem w myśl zasady „*primum non nocere*” byłoby leczenie antybiotykiem działającym miejscowo na bakterie będące przyczyną zakażenia, który równocześnie byłby pozbawiony niekorzystnych działań immunosupresyjnym. Przykładem tego rodzaju leku jest fusafungina [20,21,22]. Fusafungina (wytwarzana przez szczepy grzybów *Fusarium lateritium*) wykazuje podwójne działanie: bakteriobójcze i nieswoiste działanie przeciwzapalne. Fusafungina, jako lek o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym spełnia w znacznym stopniu wymagania jednoczesnego niszczenia czynnika zakażenia oraz działania wspomagającego miejscowe funkcje obronne układu odpornościowego.

Celem pracy była ocena klinicznych i immunologicznych wyników leczenia zakażeń górnych dróg oddechowych przy zastosowaniu fusafunginy.

## MATERIAŁ I METODYKA

Badaniami objęto 20 chorych leczonych w Klinice Otolaryngologicznej CSK WAM w Warszawie z powodu ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych (zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych - 8 chorych i zapalenie gardła i migdałków podniebiennych - 12 chorych). Grupę tą stanowiło 7 kobiet i 13 mężczyzn w wieku od 18 do 42 lat (średnia wieku 34,5 lat).

Wszystkich chorych zakwalifikowano do antybiotykoterapii miejscowej fusafunginą. Fusafunginę (Bioparox firmy Servier Francja) stosowano, jako jedyne leczenie, codziennie w postaci aerozolu w dawkach 4 razy dziennie po 4 aplikacje przez 7 dni. U chorych z zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych lek podawano donosowo a u chorych z zapaleniem gardła i zapaleniem migdałków podniebiennych doustnie.

Oceny leczenia dokonywał zarówno chory jak i lekarz. Pacjenci oceniali ustępowanie poszczególnych objawów chorobowych stosując analogową 10-cio stopniową skalę. Lekarz dokonywał oceny wyników leczenia na podstawie poprawy klinicznej oraz zmian badanych parametrów immunologicznych.

W badaniu klinicznym oceniano ustępowanie następujących objawów: podwyższonej temperatury ciała, wydzieliny nosowej, bólu gardła, bólu głowy i kaszlu.

W badaniu laryngologicznym oceniano wygląd błony śluzowej nosa i gardła (zaczerwienienie, wydzielinę ropną, treść ropną w migdałkach podniebiennych) oraz poprawę drożności nosa (oceniając w badaniach rynomanometrycznych).

Badanie rynomanometryczne wykonywano stosując rynomanometr abc Rhino produkowany przez abc Med sp. z o.o. z Krakowa. Wykonywano aktywną rynomanometrię przednią, polegającą na ocenie przepływu powietrza przez pojedynczy przewód nosowy. W tym celu do uszczelnionego jednego nozdrza przedniego podłączano kaniulę rynomanometru. Drugie nozdrze pozostawało wolne. Badany oddychał spokojnie przez maskę. Pomiar dokonywano podczas normalnego, spokojnego oddychania. Opór każdego przewodu nosowego był mierzony oddzielnie przez zmianę uszczelnienia poszczególnych otworów nosowych.

W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych oceniano surowicze stężenia przeciwciał IgG, IgA, IgM i IgE, populacje limfocytów T i subpopulacje limfocytów T pomocniczych (CD4) i cytotoksycznych (CD8), wskaźnik CD4/CD8, aktywność supresyjną limfocytów T indukowaną przez Con A (SAT), wpływ monokin na odpowiedź limfocytów stymulowanych PHA (wskaźnik LM), wytwarzanie IL-2. Badania w przedstawionym zakresie wykonywano bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia fusafunginą, a następnie po zakończonym leczeniu.

Immunoglobuliny poszczególnych klas (G, A, M) oznaczano metodą nefelometryczną używając standardowych odczynników (antysurowice, kalibratory) oraz nefelometru kinetycznego KS II firmy Beckman. Zasada oznaczenia stężenia przeciwciał polega na pomiarze rozproszonego światła przechodzącego przez zmętniały roztwór w określonym czasie. Zmętnienie roztworu powstaje w czasie reakcji antygen (badana immunoglobulina w surowicy chorego) ze swoistym przeciwciałem (antysurowica do danej immunoglobuliny) w wyniku tworzenia nierozpuszczalnego kompleksu antygen-przeciwciała. W celu wykonania oznaczeń badanych przeciwciał pobierano 5 ml krwi z żyły łokciowej. Po odwirowaniu surowicę poddawano badaniu. Do 0,6 ml buforu PEG (glikol polietylenowy) dodawano w komorze pomiarowej 42 µl odpowiednio rozcieńczonej surowicy badanej oraz po 15 sekundach 42 µl określonego przeciwciała. Uzyskany pomiar rozproszenia światła przeliczony został na stężenie oznaczanej immunoglobuliny. Każda klasa immunoglobulin oznaczana była oddzielnie bezpośrednio po wykonaniu jednopunktowej krzywej kalibracyjnej. Dla poszczególnych przeciwciał przyjęto następujące normy: IgM 50-250 mg/dl, IgA 100-300 mg/dl, IgG 600-1600 mg/dl.

Oznaczenie subpopulacji limfocytów T pomocniczych (CD4) i limfocytów T cytotoksycznych (CD8) wykonywano, zgodnie z zaleceniem producenta, stosując przeciwciała monoklonalne firmy Behring (Niemcy). Przeciwciała monoklonalne: BMA 041 - helper (CD4) i BMA 081 - suppressor/cytotoxic (CD8) rozpuszczano osobno w PBS z dodatkiem 5% surowicy płodowej i 0,2% roztworu azydku sodu. Limfocyty o gęstości  $10^6$  komórek/ml inkubowano przez 20 minut

w lodówce z 0,1 ml rozpuszczonych przeciwciał monoklonalnych. Po inkubacji komórki raz płukano w PBS z dodatkiem 5% surowicy płodowej i 0,2% roztworu azydku sodu. Następnie, do komórek z próbki dodawano 10 l przeciwciał znakowanych fluoresceiną firmy Cappel (Fluorescein Conjugated F(ab')<sub>2</sub> Fragment Rabbit + Anti Mouse IgG). Oznaczano liczbę komórek świecących w mikroskopie fluorescencyjnym. Znakowanie uważano za przeprowadzone właściwie, gdy fluorescencja komórek była wyraźnie silniejsza od tła. Zawsze oceniano 100-200 komórek, za pozytywne uznając te, które wykazywały charakterystyczne brzeżne świecenie. Wyniki podawano w procentach. Za normę przyjęto następujące wartości: limfocyty T CD4 od 44 do 48% oraz limfocyty T CD8 od 25 do 27%.

Czynność limfocytów T i monocytów oceniano w systemie mikrohodowli. Mikrohodowle (10<sup>5</sup> PBLM/0.2 ml RPMI-1640 + 2 mM l-glutaminy + Neomycyna 15 µg/ml + 15% autologicznej surowicy) zakładane były w okrągłodennych mikroplótkach Nunclon. Triplety hodowli niestymulowanych (kontrola), pobudzonych fitohemaglutyniną (PHA Borougs Wellcome, 2 µg/ml) lub pobudzonych konkanawaliną A (Con A Sigma, 20 µg/ml) inkubowano 72 godz. w temp. 37<sup>0</sup> C w wilgotnej atmosferze 5% CO<sub>2</sub> (inkubator ASSAB). Na 18 godz. przed zakończeniem hodowle znakowano trytowaną tymidyną (3HTdR, UVVVR Czechosłowacja, spec.akt. 10.8 Ci/mM, 4 µCi na hodowle). Po 72 godz. hodowle kończono i przygotowywano do pomiarów w liczniku scyntylacyjnym (Beckman SC 5000 TD). Wyniki obliczano dla 3 identycznych hodowli jako wartości średnie ± odchylenie standardowe DPM (rozpad/hod./min.). W systemie mikrohodowli po dokonaniu w 24 godz. inkubacji odpowiednich wymian i wzajemnych przeniesień nadsączy i zawiesin komórkowych oceniano: a) aktywność supresyjną limfocytów T indukowaną przez ConA (SAT), b) wpływ monokin na odpowiedź limfocytów stymulowanych PHA (wskaźnik LM), c) wytwarzanie IL-2. Przyjęto następujące normy: SAT - od 20 do 60%, LM - od 2,1 do 5,4 dp/h oraz IL-2 od 1,0 do 1,1 ng/ml.

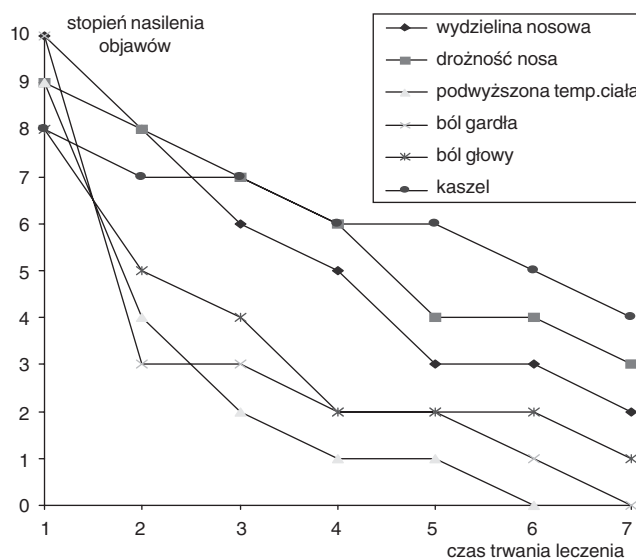
Porównania wpływu miejscowej antybiotykoterapii na oceniane parametry immunologiczne dokonywano według skali arbitralnej wartościującej poszczególne parametry. Przyjęto dla sumy prawidłowych badanych parametrów wartość 100%, w tym przyznano 15% ogólnej liczbie limfocytów T, 25% aktywności supresyjnej limfocytów T (SAT), 10% aktywności monokin (LM), po 15% wytwarzaniu IL-2, po 10% oznaczeniach limfocytów TCD4, TCD8 oraz po 5% wartościom surowicznych stężeń IgA, IgG i IgM. W ten sposób zróżnicowano wpływy badanych antybiotyków w zależności od rodzaju wpływu na określony parametr (poprawa, brak wpływu, pogorszenie) oraz znaczenia odpowiedniego parametru dla łącznej oceny sprawności układu odpornościowego.

Wyniki leczenia poddano analizie statystycznej stosując: nieparametryczne testy istotności (badanie zgodności zmiennych z rozkładem normalnym i test chi-kwadrat) oraz analizę korelacji (test Pearsona i test Kendalla). Do obliczeń wykorzystano pakiet Statistica for Windows.

## WYNIKI

W badaniu wstępnym, przed rozpoczęciem leczenia u chorych stwierdzono następujące objawy zakażenia górnych dróg oddechowych: podwyższoną temperaturę ciała u 16 chorych, niedrożność nosa u 6 chorych, ból gardła u 12 chorych, kaszel u 4 chorych, ból głowy u 10 chorych, wydzielinę w nosie u 8 chorych oraz treść ropną w migdałkach podniebiennych u 5 chorych.

U wszystkich chorych uzyskano poprawę w zakresie wszystkich objawów po 7 dniach leczenia fusafunginą. Ustępowanie jednak poszczególnych objawów odbywało się w różnym czasie i z różnym nasileniem. Najszybciej ustępowały objawy bólowe i podwyższona ciepłota ciała. Objawy te u 15 chorych (75%) ustąpiły już w 2-3 dobie leczenia. Zmniejszenie wydzieliny nosowej obserwowano u wszystkich chorych po 7 dniach (poprawę chorzy obserwowali w 3 dobie). Jedynie u połowy chorych kaszel ustępował dopiero w 10 dobie (poprawę uzyskano w 6 dobie). Na ryc. 1 przedstawiono ustępowanie objawów chorobowych w analogowej 10-cio stopniowej skali ocenianej przez chorych.



Rycina 1. Ustępowanie objawów chorobowych po leczeniu fusafunginą w 10-cio stopniowej skali ocenianej przez chorych.

W badaniu laryngologicznym obserwowano ustąpienie procesu zapalnego (zmniejszenie przekrwienia błony śluzowej nosa, zmniejszenie obrzęku i zmniejszenie ilości wydzieliny nosowej) oraz poprawę drożności nosa w trakcie prowadzonego leczenia. U wszystkich 6 chorych zgłaszających przed leczeniem niedrożności nosa wyniki badań rynomanometrii przedniej wykazały zmniejszenie

się oporów nosowych średnio o 27% po przeprowadzonym leczeniu fusafunginą.

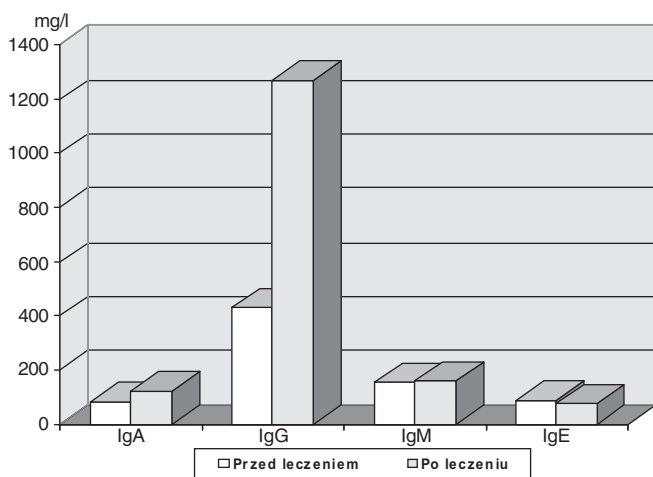
Najlepsze wyniki zaobserwowano w leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych oraz u chorych ze średnim i umiarkowanym stopniem zaawansowania zakażenia. Ustępowanie dolegliwości chorobowych w wymienionych grupach chorych następowało średnio po 3-4 dniach leczenia.

U zaledwie 3 chorych wystąpiły objawy uboczne pod postacią podrażnienia i pieczenia błony śluzowej nosa i/lub gardła oraz uczucia suchości w nosie i/lub w gardle. Objawy te nie były jednak tak nasilone, aby należało przerwać leczenie fusafunginą.

W tabeli I przedstawiono wyniki oceny immunoglobulin A, G, M, E przed i po leczeniu fusafunginą. Na rycinie 2 przedstawiono graficznie te zależności.

Tabela I. Surowicze stężenia immunoglobulin A, G, M, E u chorych leczonych fusafunginą.

| Immunoglobulina | Ocena                    |                               |
|-----------------|--------------------------|-------------------------------|
|                 | przed leczeniem<br>X±-SD | po 7 dniach leczenia<br>X±-SD |
| IgA (mg/dl)     | 82,4±11,7                | 121,7±17,2<br>(p<0,05)        |
| IgG (mg/dl)     | 426,7±21,4               | 1268,7±37,2<br>(p<0,01)       |
| IgM (mg/dl)     | 156,1±19,3               | 161,4±16,8                    |
| IgE (IU/ml)     | 87,6±14,3                | 74,3±12,6                     |



Rycina 2. Wyniki oceny immunoglobulin A, G, M, E przed i po leczeniu fusafunginą.

W badaniach wstępnych stwierdzono obniżenie średnich surowiczych stężeń immunoglobulin A i G. Po przeprowadzonym leczeniu fusafunginą uzyskano statystycznie istotny (p<0,01) wzrost wartości surowiczych stężeń immunoglobuliny G oraz statystycznie istotny (p<0,05) wzrost wartości surowiczych stężeń immunoglobuliny A. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie wartości surowiczych stężeń immunoglobuliny M w czasie leczenia.

Również w zakresie ocenianych parametrów odpowiedzi komórkowej stwierdzono istotne zmiany w trakcie prowadzonych badań. W tabeli II przedstawiono wyniki wykonanych badań.

W badaniu wstępnym odsetek limfocytów T pomocniczych (CD4) utrzymywał się w granicach normy. Po 7 dniach leczenia u 16 chorych stwierdzano nieznaczne podwyższenie jego wartości. Odsetek limfocytów T cytotoksycznych (CD8) w badaniu wstępnym u 18 chorych był w granicach normy. Po przeprowadzonym leczeniu zaobserwowano podwyższenie odsetka u 14 chorych, a u 2 obniżenie. U pozostałych chorych odsetek limfocytów T cytotoksycznych nie zmieniał się w trakcie leczenia. Obserwowane przed i po przeprowadzonym leczeniu zmiany nie wykazywały statystycznie istotnych różnic w zakresie odsetka limfocytów T, limfocytów T pomocniczych (CD4) i limfocytów T cytotoksycznych (CD8) oraz wskaźnika limfocytów T CD4/CD8.

W badaniu wstępnym u 17 chorych (85%) stwierdzono nadmiernie wzmoczoną aktywność monokin w stosunku do przyjętej normy. Po przeprowadzonym leczeniu obserwowano statystycznie istotne (p<0,05) obniżenie tych wartości i powrót ich do wartości prawidłowych.

W badaniu wstępnym u 14 chorych (70%) stwierdzono obniżone stężenia interleukiny-2 (IL-2) w stosunku do przyjętej normy. W trakcie leczenia fusafunginą obserwowano statystycznie istotny (p<0,05) wzrost stężenia IL-2. Zaobserwowano również statystycznie istotny wzrost obniżonej przed leczeniem aktywności hamującej limfocytów T (SAT, p<0,01) w stosunku do przyjętej normy. Wykazano ponadto dodatnią korelację pomiędzy wzrostem aktywności hamującej limfocytów T (SAT) a stanem klinicznym chorych po przeprowadzonym leczeniu fusafunginą (współczynnik korelacji r=0,812). W tabeli II przedstawiono wyniki badanych parametrów immunologicznych przed i po leczeniu fusafunginą.

Tabela II. Wyniki badanych parametrów immunologicznych u chorych leczonych fusafunginą

| Badane parametry immunologiczne         | Ocena                    |                               |
|---|--------------------------|-------------------------------|
|   | przed leczeniem<br>X±-SD | po 7 dniach leczenia<br>X±-SD |
| Leukocyty (G/l)                         | 7,8±2,6                  | 8,1±1,7                       |
| Limfocyty T (%)                         | 68,3±4,2                 | 68,9±3,8                      |
| Limfocyty T pomocnicze CD4 (%)          | 39,6±7,1                 | 49,1±8,2                      |
| Limfocyty T cytotoksyczne CD8 (%)       | 21,4±6,7                 | 27,3±8,2                      |
| Wskaźnik CD4/CD8                        | 1,85±0,4                 | 1,81±0,61                     |
| Aktywność hamująca limfocytów T SAT (%) | 9,8±11,4                 | 29,4±9,1 (p<0,01)             |
| Aktywność monokin -LM (dp/h)            | 14,2±9,1                 | 5,2±2,0 (p<0,05)              |
| IL-2 (ng/ml)                            | 0,98±0,4                 | 1,17±0,2 (p<0,05)             |



## DYSKUSJA

W ostatnich latach o wyborze antybiotyku w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych decyduje często oprócz działania przeciwbakteryjnego również jego wpływ na układ odpornościowy. Skłoniło to lekarzy do coraz ostrożniejszego stosowania antybiotykoterapii ogólnej.

Z tych powodów postanowiliśmy ocenić czy stosowanie miejscowe fusafunginy w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych nie wpływa ujemnie na układ immunologiczny. O dużej skuteczności antybiotykoterapii miejscowej pisało wielu autorów [22,24,25,26,27,28,29, 30, 31,32]. Korzystny wynik leczenia fusafunginą polega na tym, że działa ona nie tylko przeciw drobnoustrojom odpowiedzialnym za zakażenia górnych dróg oddechowych, ale również hamuje reakcje odczynu zapalnego pobudzając równocześnie naturalne komórki cytotoksyczne (NK) i produkcję IL-2. Interleukina 2 pobudza profilerację limfocytów T oraz zwiększa aktywność komórek NK i limfocytów T cytotoksycznych. Ponadto fusafungina wpływa na obniżenie aktywności cząsteczki adhezyjnej ICAM-1, wpływając przez to na zmniejszenie procesu zapalnego. Fusafungina hamuje przyleganie *Haemophilus influenzae* do komórek nabłonka, przez co ogranicza wpływ tej bakterii na rozwój zakażenia w drogach oddechowych. Wykazano, że fusafungina zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, dzięki czemu wykazuje również działanie przeciwzapalne porównywalne z działaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Z przedstawionych wyników naszych badań można sądzić, że zastosowanie fusafunginy w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych wykazuje dużą skuteczność kliniczną. Nie obserwowano, jak w niektórych przypadkach długotrwałej antybiotykoterapii ogólnej, zaburzeń w zakresie układu odpornościowego. Wręcz przeciwnie stosując fusafunginę uzyskano poprawę niektórych parametrów immunologicznych. Obserwowane zmiany mogą wpływać na szybsze wyleczenie i ograniczenie nawrotów choroby oraz zapobieganie przechodzenia zakażenia ostrego w stan przewlekły. Zaprezentowane wyniki badań wymagają jeszcze potwierdzenia na większym materiale klinicznym.

Przedstawione wyniki badań wskazują, że w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych występuje obniżenie surowiczych stężeń immunoglobulin A i G. Wzrost po przeprowadzonym leczeniu immunoglobuliny G, biorącej udział w naturalnej odporności organizmu przeciwko zakażeniom, świadczy o pozytywnym działaniu miejscowego leczenia fusafunginą. Również statystycznie istotny wzrost surowiczych stężeń immunoglobuliny A po leczeniu fusafunginą może dowodzić pozytywnego wpływu miejscowego leczenia fusafunginą. Immunoglobulina A występująca w postaci wydzielniczej na powierzchni błon śluzowych stanowi jedną z pierwszych barier ochronnych organizmu. Oceniany przez nas wzrost surowiczych stężeń immunoglobuliny A może pośrednio dowodzić jej zwiększonej miejscowej aktywności w obrębie dróg oddechowych.

Do oceny sprawności układu odpornościowego posłużono się zestawem badań immunologicznych obejmujących elementy morfologiczne oraz wybrane czynnościowe parametry charakteryzujące populację limfocytów T. Badania te pozwalają na określenie sprawności rozpoznawczej i immunoregulacyjnej układu odpornościowego oraz ocenę aktywności komórek prezentujących antygeny przez określenie aktywności monokin. Zmiany fenotypowe w obrębie populacji limfocytów T były nieznaczne, wyrażone niewielkim obniżeniem odsetka limfocytów T pomocniczych (CD4) oraz statystycznie nieistotnym obniżeniem wartości wskaźnika limfocytów T CD4/CD8.

W zakresie zaburzeń czynności układu immunologicznego stwierdzono znaczny wzrost aktywności monokin (wzrost wskaźnika LM) wyrażający stan pobudzenia monocytów, komórek prezentujących antygeny. Obserwowano także niedobory wytwarzania IL-2 oraz obniżenie aktywności hamującej limfocytów T. Nasze postępowanie lecznicze nie wpływało ujemnie na parametry immunologiczne stwarzając korzystne możliwości działania układu odpornościowego chorego. Wykazana przez nas normalizacja w trakcie leczenia ocenianych parametrów immunologicznych świadczy o takim korzystnym działaniu fusafunginy. Korzystne zmiany ilościowo-jakościowe parametrów oraz brak niekorzystnego działania są istotne ze względu na znaczenie ocenianej grupy komórek w zjawiskach immunoregulacyjnych. Umożliwia to stworzenie warunków do zrównoważenia reaktywności immunologicznej mającej szczególne znaczenie w przydatności fusafunginy w leczeniu nawracających zakażeń dróg oddechowych. Nasze obserwacje wskazują, że fusafungina jest skutecznym lekiem w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych. W leczeniu ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych miejscowa antybiotykoterapia może być zastosowana jako leczenie podstawowe. Natomiast w leczeniu przewlekłych zakażeń górnych dróg oddechowych jako leczenie towarzyszące. Również u chorych ze zmianami uogólnionymi zakażenia, złym stanem ogólnym, znacznie podwyższoną ciepłotą ciała oraz objawami zakażenia ze strony wielu narządów należy antybiotykoterapię miejscową kojarzyć z ogólną.

Na zakończenie należy podkreślić, że ze względu na brak grupy kontrolnej obserwowane zmiany zarówno parametrów klinicznych jak i immunologicznych w trakcie ustępowania infekcji mogą być związane z naturalnym przebiegiem zakażenia górnych dróg oddechowych.

## WNIOSKI

1. Miejscowe stosowanie fusafunginy nie powoduje zaburzeń zdolności immunoregulacyjnych zdolności układu odpornościowego.
2. Fusafungina eliminując skutecznie czynnik zakażenia wspomaga działanie obronne układu odpornościowego.
3. Korzystne oddziaływania fusafunginy wyrażone zahamowaniem wzmożonej aktywności monokin oraz wspomaganie aktywności hamującej limfocytów T umożliwiają stworzenie optymalnych warunków niezbędnych do zlikwidowania zakażenia.

**Piśmiennictwo**

- Manasterski J.: Transport śluzowo-rzęskowy w obrębie górnych dróg oddechowych. *Otolaryngol.Pol.*, 1992, 46: 305-311.
- Samolińska-Zawisza U., Świerczyński Z.: Zakażenia górnych dróg oddechowych i ich zwalczanie. *Nowa Medycyna*, 1995, 7: 11-16.
- Czaja M., Bukowska W., Siluk J.: Nawracające zakażenia dróg oddechowych. *Klinika Pediatria*, 1997, 5: 27-29.
- Benediktsdottir B.: Upper airway infections in preschool children - frequency and risk factors. *Scand. J. Prim. Health Care*, 1993, 11: 1197-201.
- Cylak J.: Potencjalna flora bakteryjna w osyrych powtarzających się zapaleniach gardła i migdałków podniebiennych u dzieci. *Med.Dośw.Mikrobiol.*, 1995, 47: 25-33.
- Bukowska W., Szumera M.: Angina, zapalenie gardła. *Klinika Pediatria*, 1997, 5: 14-16.
- Denys A.: Wirusy i bakterie uczestniczące w procesach zapalnych dróg oddechowych. *Nowa Klinika*, 1997, 4: 145-148.
- Kaplan A.P., Silverberg M., Ghebrehiwet B., Atkins P., Zweiman B.: Pathways of kinin formation and role in allergic diseases. *Clin.Immunol. Immunopathol.*, 1989, 50, 41-45.
- Sharma J.N., Mohsin S.S.: The role of chemical mediators in the pathogenesis of inflammation with emphasis on the kinin system. *Exp.Pathol.*, 1990, 38: 73-78.
- Tchórzewski H.: Zachowanie się niektórych wskaźników odporności ustroju w przebiegu procesów zapalnych. *Acta Physiol. Pol.*, 1982, 33, 1-8.
- Tchórzewski H.: Granulocyty w reakcjach immunoregulacyjnych. *Immunol.Pol.*, 1984, 9: 51-57.
- Tchórzewski H.: Zapalenie - początek czy koniec choroby? *Alergia Astma Immunologia P-K*, 1996, 1: 29-33.
- Forsgren A., Banck G.: Influence of antibiotics on lymphocyte function in vitro. *Infection*, 1978, 6: 91-95.
- Nessi R., Pallanza R., Fowst G.: Rifampicin and immunosuppression. *Arzneim.Forsch.*, 1974, 24: 832-835.
- Thong Y.H., Ferrante A.: Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferation by tetracycline analogues. *Clin.Exp. Immunol.*, 1979, 35: 443-447.
- Dąbrowski M. P., Stankiewicz W.: Leczenie nawracających zakażeń dróg oddechowych. *Medycyna po Dyplomie*, 1996, wyd. spec.: 1-4.
- Dąbrowski M.P., Stankiewicz W.: Nawracające infekcje górnych dróg oddechowych - antybiotyki czy immunoterapia?. *Nowa Klinika*, 1996, 3: 569-73.
- Dzierżanowska D.: Leczenie zakażeń bakteryjnych u dzieci w warunkach ambulatoryjnych. *Medipress*, 1955, 2: 2-8.
- Dzierżanowska D.: Mechanizmy bakteryjne oporności na chemioterapeutyki oraz znaczenie kliniczne tego zjawiska. *Medycyna po Dyplomie*, 1995, wyd. spec.: 1-8.
- German-Fattal M.: Actualities sur le spectre antimicrobien de la Fusafungine. *Annales di Otolaryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale*, 1994, 111: 43-48.
- Nobile D., Delage G., Thang M.N.: Antiviral activity of fusafungine. *Rhinology*, 1988, suppl. 5: 37-41.
- White R.R., Mattenberger I., Giessinger N., Clauser P.: Fusafungine and inflammation. *Rhinology*, 1988, suppl. 5: 55-63.
- Rudzki E.: Dalsze badania nad szkodliwym i niepożądanym działaniem leków w Polsce. *Pol.Tyg.Lek.*, 1982, 22: 93-97.
- Pocidallo J.J., Assous M.: In vitro and in vivo efficacy of fusafungine on Legionella pneumophila. *Rhinology*, 1988, suppl. 5, 45-53.
- Brodin P.: Fusafungine in treatment of acute chronic bronchitis. *J.Therap.*, 1996, 1: 1-6.
- Ceras-Ramos J.M.: Locobital in treatment of sinobronchial infection in asthma in children. *Le Prag. Med.*, 1978, 7: 336-339.
- Chaperon C., Maspétiol R.: Local treatment of pediatric ENT infection. *J. ORL*, 1985, 4: 39-40.
- Cuenant G.: Value of locobital aerosol in rhinosinusitis. *Rhinology*, 1988, suppl. 5: 69-74.
- German-Fattal M.: Special value of fusafungine in hospital strains of methicillin-resistant staphylococcus and Haemophilus influenzae. *Drug Dis.*, 1989, 5: 97-104.
- Sauvage J.P., Orsel S., Guibbal L.J.: Value of local antibiotic therapy in respiratory tract infection. *Rhinology*, 1988, suppl. 5, 23-27.
- Samoliński B., Zawisza E., Kamiński J., Kargul M.: Ocena skuteczności i tolerancji fusafunginy w zapaleniach dróg oddechowych. *Int.M.J.Exp.Clin.Research*, 1996, 2: 2-5.
- Samoliński B.: Leczenie nieżytów górnych dróg oddechowych. *Medycyna po Dyplomie*, 1996, wyd. spec.: 4-9.

## Ocena kliniczna i immunologiczna wyników miejscowej antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych

ALEKSANDER LIGEŹIŃSKI, DARIUSZ JURKIEWICZ, WANDA STANKIEWICZ-SZYMCZAK

**Summary**

The aim of the study was the estimation of clinical and immunological results of treatment of upper respiratory tract infections. The study comprised 20 patients treated in Clinic of Otolaryngology Central Clinical Hospital Military School of Medicine in Warsaw. The group consisted of 7 female and 13 male in age 18-42 years (mean age 34,5 years). Fusafungine in aerosol (Bioparox, Servier France) was used 4 applications 4 times daily for 7 days. In all patients we observed diminution of all symptoms after treatment of fusafungine. Pain and fever the most rapidly replaced in our patients. The best results we observed in treatment of acute pharyngitis and tonsillitis in patients with medium and moderate degree of infection. The treatment of fusafungine doesn't demonstrate negative influence on immunological parameters and makes good possibilities for immunological system activity. After treatment of fusafungine we observed increase of serum levels of IgA and IgG, increase of IL-2, increase of T lymphocytes activity (SAT) and decrease of monokine activity (LM). Our observation indicate that fusafungine is a effective drug in the treatment of upper respiratory tract infections.