

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

А.С. Белевский, д.м.н., профессор

Кафедра пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Внебольничная пневмония (ВП) является серьезной медицинской проблемой, для некоторых категорий пациентов сопряженной с высокой летальностью. Антибиотикотерапия ВП не всегда достаточно эффективна, в первую очередь из-за резистентности патогенов, что диктует необходимость поиска дополнительных (адьювантных) методов лечения. Рассматриваются перспективы применения при ВП глюкокортикоидов, дротрекогина альфа, гранулоцито-колониестимулирующего фактора, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, N-ацетилцистеина. Подчеркивается, что, хотя адьювантная терапия ни в коем случае не заменяет антибактериальную терапию, при ряде патологических состояний (в частности, остром респираторном дистресс-синдроме) она может улучшать прогноз.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, резистентность патогенов, адьювантная терапия

Community-acquired pneumonia (CAP) is a serious medical problem, associated with a high mortality in some categories of patients. Antibacterial treatment of CAP is not always effective, primarily due to resistance of pathogens, which dictates the need for search of additional (adjuvant) treatment. The prospects for the use of glucocorticosteroids, drotrecogin alpha, granulocyte-colony stimulating factor, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, N-acetylcysteine in CAP are considered. It is emphasized that although the adjuvant therapy does not substitute for antibiotics, it can improve the prognosis in a number of pathological conditions (such as acute respiratory distress syndrome).

Key words: *community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, resistance of pathogens, adjuvant therapy*

История развития подходов к лечению пневмоний имеет волнообразный характер – от полного оптимизма до полного разочарования. Восторг по поводу эффективности антибиотиков сменился унынием из-за возрастающей резистентности к ним, появление новых препаратов возвращало энтузиазм, сменявшийся очередным провалом и т. д. В то же время постоянно продолжался поиск дополнительных, неантибактериальных средств лечения, поскольку полного удовлетворения при терапии пневмоний антибиотики не приносили и не приносят. В настоящее время поиск таких подходов продолжается, выходя на новый уровень.

Эпидемиология внебольничной пневмонии (ВП)

Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ), в 2008 г. заболеваемость пневмонией среди взрослых составила 367,2 на 100 тыс. населения. Среди отдельных категорий населения показатель заболеваемости существенно выше. Например, среди солдат срочной службы он составляет 30–40 %.

Следует отметить, что в среднем в популяции лиц молодого и среднего возраста заболеваемость пневмонией достигает 1–12 %; в старших возрастных группах – 25–44 %.

Согласно данным Минздравсоцразвития РФ, в 2003 г. в нашей стране смертность от пневмонии составила 31 случай на 100 тыс. населения. Летальность при ВП среди лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний – 1–3 %. Среди пациентов старше 60 лет при тяжелом течении пневмонии, а также наличии коморбидных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких [ХОБЛ], сердечная, печеночная, почечная недостаточность, сахарный диабет, алкоголизм, злокачественные новообразования) этот показатель достигает 15–30 % [1].

В настоящее время во многих странах разработаны национальные рекомендации по лечению ВП в зависимости от ее тяжести и предполагаемых этиологических агентов. Несмотря на это, смертность от пневмонии остается неоправданно высокой. В Испании в 2009 г. опубликовано исследование A. Rodriguez и соавт. по смертности от бактериальной ВП в отделении интенсивной терапии в случаях адекватной

начальной антибактериальной терапии. Смертность среди иммунокомпетентных пациентов составила 20,7 % в случае пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, и 28 % при непневмококковой пневмонии [2].

Этиологические факторы пневмонии

Тяжесть пневмонии и неэффективность стартовой адекватной антибактериальной терапии могут быть обусловлены резистентностью пневмококка и других возбудителей, вирусно-бактериальными ассоциациями.

По данным исследования Alexander Project, в 2000 г. в Гонконге удельный вес резистентных к пенициллину пневмококков достиг 75 %, в Мексике, Южной Африке и Японии превысил 50 %, в Сингапуре и США он оказался более 30 %, в Канаде и Бразилии – около 20 % и только в России составил лишь 3,2 % [3]. В Европе высокая резистентность регистрируется в Испании, Франции и Словакии – более 50 % [4]. Доля резистентных к эритромицину штаммов пневмококков составляет 50–80 % в странах Южной Азии и Японии, более 40 % во Франции и Италии, 25 % в США [3, 5]. Самый низкий уровень резистентности в 2000 г.

Таблица 1. Рекомендации по адьювантной терапии ВП

Терапия	Рекомендации ATS	Рекомендации ERS
ГКС	Подходят для пациентов с тяжелой ВП при доказанном дефиците кортизола	Не рекомендованы, за исключением случаев септического шока
Активированный протеин С	Рекомендуется при септическом шоке, возможно применение при ОРДС или сепсис-индуцированной лейкопении	Нет рекомендаций
Неинвазивная вентиляция легких	Рекомендована пациентам с гипоксемией или больным с ОРДС, пока им не потребовалась ИВЛ в связи с тяжелой гипоксемией	Не является стандартом помощи, но может быть необходимой для пациентов с ХОБЛ
Антикоагулянты	Нет рекомендаций	Низкомолекулярные гепарины рекомендуются пациентам с острой дыхательной недостаточностью
Колоние-стимулирующий фактор	Нет рекомендаций	Не рекомендован

Примечание. ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

был отмечен в России и Бразилии (менее 4 %) [4].

Согласно результатам проспективного многоцентрового исследования ПеГАС-III (2006–2009) в России уровень устойчивости пневмококков к пенициллину остается стабильным и не превышает 10 %, при этом преобладают умеренно резистентные штаммы. Все пенициллинрезистентные пневмококки сохраняют чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/claveulanату. Резистентность к цефтриаксону составляет 2,8 %. Устойчивость к макролидам в среднем не превышает 10 %, но отмечается рост резистентности к клиндамицину [6].

Наиболее высокий уровень резистентности *Haemophilus influenzae* к ампициллину наблюдается во Франции (34,8 %), США (31,1 %), Словакии (26 %) [7, 8]. В России уровень резистентных к пенициллину штаммов *H. influenzae* в 2003–2005 гг. не превысил 5,4 % (по данным исследования ПеГАС-II) [6].

В ряде исследований продемонстрирована роль вирусно-бактериальных ассоциаций возбудителей при ВП. В Испании M. Angeles Marcos и соавт. идентифицировали этиологию пнев-

монии в 57 % случаев: 13 % составили вирусы, 33 % – бактерии, 10 % – вирусы и бактерии. Превалировал пневмококк (29 %, 58 пациентов), на втором месте были респираторные вирусы (23 %, 46 пациентов) [9]. Аналогичные данные опубликованы в Европейском респираторном журнале в 2008 г. M. Camps Serra и соавт. выявили вирусную и вирусно-бактериальную этиологию пневмонии у 12 и 13 % иммунодефицитных пациентов соответственно; не удалось выявить возбудитель в 34 % случаев [10].

Адьювантная терапия

Поскольку за последние годы рынок антибактериальных препаратов практически не изменился, взгляды ученых обращаются к поиску новых схем и комбинаций антибиотиков, а также к адьювантной терапии. Интересные данные опубликовали в 2008 г. I.I. Siempos и соавт. в систематическом обзоре, посвященном адьювантной терапии ВП [11]. Авторы проанализировали уже опубликованные работы, в которых оценивалась эффективность различных препаратов, в частности глюкокортикоидов (ГКС), активированного протеина С (дро-

трекогин альфа), антикоагулянтов, гранулоцито-колониестимулирующего фактора (ГКСФ), неинвазивной вентиляции легких при лечении тяжелой пневмонии; статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β_2 -адrenoагонистов, оксида азота в терапии нетяжелой ВП у иммунокомпетентных пациентов.

В табл. 1 представлены рекомендации по адьювантной терапии ВП Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS).

Роль ГКС в лечении тяжелой пневмонии, ОРДС, септического шока по-прежнему остается дискутабельной. В систематическом обзоре J.I. Salluh и соавт., опубликованном в 2008 г., проанализированы работы, посвященные данной проблеме [12]. В табл. 2 представлены сведения о четырех исследованиях применения ГКС при ВП.

Только в двух исследованиях было показано положительное влияние ГКС на выживаемость пациентов.

В отечественной литературе в отношении ГКС имеются следующие рекомендации: возможно использование низких доз ГКС (гидрокортизон 100 мг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней) при

Таблица 2. Исследования ГКС при ВП

Авторы	Число пациентов	Критерии отбора и вид исследования	Дозировки ГКС и длительность введения	Смертность по сравнению с плацебо	Длительность пребывания в стационаре
Marik и соавт.	30	Тяжелая пневмония. Одноцентровое РКИ	Гидрокортизон 10 мг/кг за 30 минут до антибиотика	7,1 против 18,8 % (р $\geq 0,05$)	4,6 против 4,3 дня
Confalonieri и соавт.	46	Тяжелая пневмония. Мультицентровое РКИ	Гидрокортизон 200 мг + 10 мг/ч в течение 7 дней	0 против 30 % (р = 0,009)	10 против 18 дней (р = 0,01)
Mikami и соавт.	31	Тяжелая и среднетяжелая пневмония. Открытое РКИ	Преднизолон 40 мг/сут в течение 3 дней	6 против 0 % (р = 0,99)	11,3 против 15,5 дней (р = 0,182)
Garcia-Vidal и соавт.	308	Тяжелая пневмония. Ретроспективное когортное исследование	Метилпреднизолон 14,5 мг/сут (или эквиваленты) в течение 11,4 дня	ОР – 0,287; 95 % ДИ – 0,113–0,732	7,1 против 13,8 дня (р = 0,005)

Примечание. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

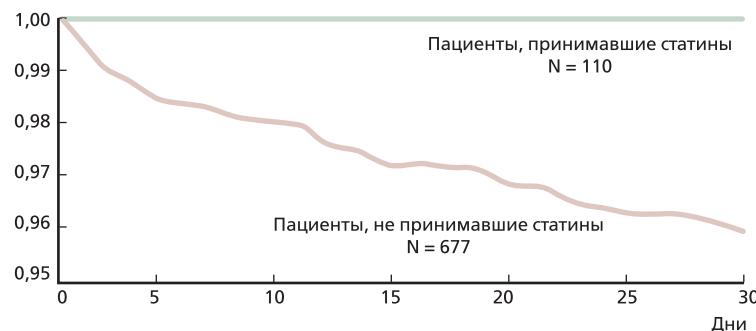
“рефрактерном” септическом шоке, подозрении на недостаточность надпочечников (больные с предшествующим приемом стероидов) [13].

Исследование PROWESS показало биологическую активность активированного протеина С (дротрекогин альфа) и его клиническую эффективность для больных тяжелым сепсисом со статистически достоверным снижением относительного риска летального исхода на 19,4 % и абсолютным снижением летальности на 6,1 % [14]; при ретроспективном анализе данных пациентов с пневмонией без сепсиса различий по смертности не получено. Патогенетические эффекты дротрекогина альфа связаны с его антитромботическим действием (ингибирование Va- и VIIIa-факторов свертывания крови), непрямым профибринолитическим действием (подавляет ингибитор активатора плазминогена-1 и ограничивает выработку тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза), а также противовоспалительным действием, обусловленным подавлением фактора некроза опухолей, блокированием адгезии лейкоцитов к селектинам, ограничением тромбин-индукцированной воспалительной реакции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла.

Антикоагулянты применяются в случаях тяжелой пневмонии, осложненной ДВС-синдромом, ОРДС: рекомендуется введение гепарина до 20 тыс. ЕД в сутки под кожу живота (4 раза в сутки по 5000 ЕД), или инфузатом капельно, или ежечасными внутривенными инъекциями под контролем активированного частичного тромбо-пластинового времени (оно не должно увеличиваться более чем в 2 раза по сравнению с нормой) либо введение низкомолекулярных гепаринов в терапевтических дозировках.

В ряде небольших исследований изучалось применение ГКСФ в лечении ВП и сепсиса. Достоверной эффективности в отношении летальности и длительности госпитализации не было установлено ни в исследовании S. Nelson и соавт. (1998), ни в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по использованию филграстима у паци-

Рис. Соотношение выживших пациентов с ВБ, принимавших и не принимавших статины



ентов с тяжелой пневмонией и сепсисом (R.K. Root и соавт., 2003). Первое исследование, однако, показало, что применение филграстима пациентами с ВП, возможно, снижает риск осложнений (ОРДС, ДВС-синдром, эмпиема) [15, 16].

В отношении среднетяжелой ВП исследований еще меньше. E.M. Mortensen и соавт. опубликовали результаты двух исследований, в которых было продемонстрировано снижение 30-дневной летальности среди пациентов, принимавших до пневмонии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины [17, 18]. На рисунке представлено соотношение выживших пациентов с ВБ, принимавших и не принимавших статины.

Есть некоторые данные, что N-ацетилцистеин — антиоксидант, применяемый при разнообразных воспалительных заболеваниях органов дыхания, может также использоваться в адьювантной терапии ВП, т. к. с патогенетической точки зрения основу воспалительных процессов различной этиологии составляет окислительный стресс. Наше внимание привлекла работа А.Л. Аляви и Г.А. Курбановой (2007), в которой было проанализировано состояние обмена оксида азота при включении N-ацетилцистеина в комплексную терапию больных ВП. В исследование были включены 35 пациентов, половина из которых получала N-ацетилцистеин в стандартной дозировке 600 мг/сут. У всех пациентов в активную fazу заболевания в эритроцитах и конденсате выдыхаемого воздуха регистрировалось увеличение

уровня оксида азота, пероксинитрита, активности нитратредуктазы на фоне выраженной депрессии фермента НАДФН-диафоразы. В группе больных, получавших N-ацетилцистеин, к 10-му дню лечения вышеуказанные показатели нормализовались, в то время как у остальных пациентов их уровень снизился, но не достиг показателей здоровых лиц. Таким образом, N-ацетилцистеин способствует восстановлению внутриклеточного баланса оксида азота и улучшает течение пневмонии [19].

В отношении эффекта N-ацетилцистеина при лечении ОРДС существует много зарубежных публикаций, в которых не отмечено различий по летальности в группах без N-ацетилцистеина и при применении высоких доз препарата, но в ряде случаев снижались время респираторной поддержки и частота мультиорганной недостаточности. В 2010 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в НИИ пульмонологии под руководством С.Н. Авдеева и А.Г. Чучалина, в котором пациентам с ОРДС на фоне вирусной пневмонии N-ацетилцистеин вводился в течение 7 дней в дозе 70 мг на 1 кг массы тела в сутки.

И хотя различий по летальности получено не было, была отмечена тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации (через 1 сутки $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 253 \pm 29$ против 178 ± 24 мм рт. ст.; $p =$

0,05), повышения сердечного индекса (от $2,52 \pm 0,11$ до $2,66 \pm 0,13$ л/мин/м²; $p = 0,034$) и ударного объема левого желудочка (прирост от 50 ± 6 до 58 ± 8 мл; $p = 0,041$). Также отмечалась тенденция к уменьшению числа случаев

полиорганной недостаточности (23,1 против 64,3 %; $p = 0,077$) [20].

В заключение следует отметить, что хотя адьювантная терапия ни в коем случае не заменяет антибактериальную терапию, при ряде пато-

логических состояний (в частности, ОРДС) она может улучшать прогноз. В настоящее время продолжается поиск оптимальных адьювантных препаратов лечения ВП и режимов их дозирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых // *Consilium-medicum* 2007. Т. 9. № 3.
2. Rodriguez A, Lisboa T, Blot S, et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med* 2009;35(3):430–38.
3. Huff J, White A, Power E, et al. 10-year trends in penicillin and erythromycin resistant *S. pneumoniae* for 5 European countries and the USA. *The Alexander Project* [abstract C2 1624]. In: Abstracts from the 42nd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Diego, USA: American Society of Microbiology; 2002.
4. Зубков М.Н. Современные проблемы резистентности пневмокротных патогенов // *Пульмонология* 2007. № 5. С. 5–13.
5. Schito GC, Debbia EA, Marchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(suppl. T1):3–9.
6. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Российское респираторное общество, MAKMAX, М., 2010.
7. Low D.E. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis* 2002;33 (suppl. 3):S206–13.
8. Richter SS, Brueggemann AB, Huynh HK, et al. A 1997–1999 national surveillance study: *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* antimicrobial resistance in 34 US Institutions. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:99–107.
9. Angeles Marcos M, Camps M, Pumarola T, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther* 2006;11(3):351–59.
10. Camps Serra M, Cervera C, Pumarola T, et al. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2008;31(3):618–24.
11. Siemplos II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:661–68.
12. Salluh JI, Pvoa P, Soares M, et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care* 2008;12(3):R76.
13. Авдеев С.Н. Осложнения внебольничной пневмонии. В кн: Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Н.Е. Чернековской. М., 2002. С. 134–81.
14. Laterre PF, Garber G, Levy H, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care* 2005;33:952–61.
15. Nelson S, et al. A randomized controlled trial of filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 1998;178(4):1075–80.
16. Root RK, Lodato RF, Patrick W, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(2):367–73.
17. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res* 2005;6:82–8.
18. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The impact of prior outpatient ACE inhibitor use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pulm Med* 2005;13:12.
19. Аляви А.Л., Курбанова Г.А. Состояние обмена оксида азота при включении N-ацетилцистеина в комплексную терапию больных внебольничной пневмонией // Проблемы туберкулеза и болезней легких 2007. № 9. С. 20–24.
20. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мержоева З.М., Чучалин А.Г. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме // Пульмонология 2010. № 3.