

Н.А.Сёмаш¹, А.С.Белевский², Н.И.Вязьменова³

Возможности неантибактериальной терапии внебольничной пневмонии

1 – ФГБУ "ЦНИИ туберкулеза" РАМН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;

2 – ФУВ "РНИМУ им. Н.И.Пирогова", кафедра пульмонологии: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

3 – ГБУ здравоохранения "ГП № 39" Департамента здравоохранения Москвы: 125040, Москва, ул. Новая Башиловка, 14

N.A.Syomash, A.S.Belevsky, N.I.Vyaz'menova

Possibilities of non-antibacterial therapy of community-acquired pneumonia

Key words: pneumonia, antibiotics, resistance, acetylcysteine.

Ключевые слова: пневмония, антибиотики, резистентность, ацетилцистеин.

История развития подходов к лечению пневмонии имеет волнообразный характер. Восторг по поводу эффективности антибиотиков зачастую сменялся унынием из-за возрастающей резистентности, энтузиазм возвращался с появлением новых препаратов и т. д. В то же время постоянно шел поиск дополнительных, неантибактериальных, средств лечения, поскольку полного результата антибиотика в терапии пневмонии не приносили и не приносят. В настоящее время разработка таких подходов продолжается.

Эпидемиология внебольничной пневмонии

Согласно статистике ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития РФ, в 2008 г. заболеваемость пневмонией среди взрослых составила 367,2 случая на 100 000 населения. Среди некоторых категорий этот показатель существенно выше. Например, среди солдат срочной службы он достигает 30–40 %. Следует отметить, что в среднем в популяции среди лиц молодого и среднего возраста заболеваемость пневмонией составляет 1–12 %, в старших возрастных группах – 25–44 %.

По данным Минздравсоцразвития РФ, в 2003 г. смертность от пневмонии в нашей стране составила 31 случай на 100 тыс. населения. Летальность при внебольничной пневмонии у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний составляет 1–3 %. У 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 внебольничной пневмонии, в зависимости от ее тяжести и предполагаемых этиологических агентов. Несмотря на это, смертность от пневмонии остается неоправданно высокой. В Испании в 2009 г. опубли-

ковано исследование *A. Rodriguez et al.* по смертности от бактериальной внебольничной пневмонии 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].

Неантибактериальная терапия

С учетом того, что за последние годы рынок антибактериальных препаратов практически не изменился, ученые обращаются к поиску новых схем и комбинаций антибиотиков, а также к адъювантной терапии. Интересные данные опубликовали в 2008 г. *I.Siempas et al.* в систематическом обзоре по адъювантной терапии внебольничной пневмонии [3]. Авторы проанализировали уже опубликованные работы, в которых оценивалась эффективность различных препаратов, в частности глюкокортикостероидов (ГКС), активированного протеина С (дротрекोगин альфа), неинвазивной вентиляции легких, антикоагулянтов, гранулоцитоколониестимулирующего фактора при лечении тяжелой пневмонии, статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β_2 -агонистов, оксида азота в терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у иммунокомпетентных пациентов. В табл. 1 представлены рекомендации по адъювантной терапии внебольничной пневмонии Европейского респираторного и Американского торакального общества (ERS и ATS).

Роль ГКС в лечении тяжелой пневмонии, ОРДС, септического шока активно обсуждается. В систематическом обзоре *J.I.Salluh et al.*, опубликованном в 2008 г., были проанализированы работы, посвященные данной проблеме [4]. В табл. 2 представлены данные 4 исследований.

Таким образом, только в 2 исследованиях показано влияние ГКС на выживаемость пациентов. В отечественной литературе в отношении ГКС даются

Таблица 1

Рекомендации по адъювантной терапии внебольничной пневмонии

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

Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких.

следующие рекомендации: возможно использование низких доз препаратов (гидрокортизон – 100 мг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней) при "рефрактерном" септическом шоке, при подозрении на недостаточность надпочечников (больные с предшествующим приемом стероидов) [5].

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

Антикоагулянты применяются при тяжелой пневмонии, осложненной ДВС-синдромом, ОРДС. В таких случаях рекомендуется введение гепарина в дозе до 20 тыс. ед. в сутки: под кожу живота (4 раза в сутки

по 5 тыс. ед.); инфузаматом капельно; ежечасовыми внутривенными инъекциями под контролем АЧТВ (оно не должно увеличиваться более чем в 2 раза по сравнению с нормой). Могут применяться и низкомолекулярные гепарины в терапевтических дозировках.

В ряде небольших исследований изучалась роль гранулоцит-колониестимулирующего фактора в лечении внебольничной пневмонии, сепсиса. Многочисленные доказательства повышения уровня нейтрофилов на фоне данной терапии были получены как в моделях на животных, так и у людей. Однако достоверных различий в летальности и длительности госпитализации не установлено ни в исследовании *S.Nelson et al.* в 1998 г., ни в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по использованию филграстима у пациентов с тяжелой пневмонией и сепсисом *R.K.Root et al.* в 2003 г. (США). Первое исследование, однако, показало, что применение филграстима у пациентов с внебольничной пневмонией, возможно, снижает риск осложнений (ОРДС, ДВС-синдрома, эмпиемы) [7, 8].

Исследований среднетяжелой внебольничной пневмонии исследований еще меньше. *E.M.Mortensen et al.* опубликовали результаты 2 исследований, в которых было продемонстрировано снижение 30-дневной летальности среди пациентов, принимавших до пневмонии ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и статины [9, 10]. На рисунке представлено соотношение выживших пациентов с внебольничной пневмонией, принимавших и не принимавших статины.

Таблица 2

Данные исследований по использованию ГКС в лечении тяжелой пневмонии, ОРДС, септического шока

Авторы	Количество пациентов	Критерии отбора и вид исследования	Дозировки ГКС и длительность введения	Смертность, %	Длительность пребывания, дни
<i>Marik et al.</i>	30	Тяжелая пневмония; одноцентровое РКИ	Гидрокортизон 10 мг / кг за 30 мин до антибиотика	7,1 vs 18,8 (NS)	4,6 vs 4,3
<i>Confalonieri et al.</i>	46	Тяжелая пневмония; мультицентровое РКИ	Гидрокортизон 200 мг + 10 мг / ч в течение 7 дней	0 vs 30 (p = 0,009)	10 vs 18 (p = 0,01)
<i>Mikami et al.</i>	31	Тяжелая и среднетяжелая пневмония; открытое РКИ	Преднизолон 40 мг / сут. в течение 3 дней	6 vs 0 (p = 0,99)	11,3 vs 15,5 (p = 0,182)
<i>Garcia-Vidal et al.</i>	308	Тяжелая пневмония; ретроспективное когортное исследование	Метилпреднизолон 14,5 мг / сут. (или эквиваленты) в течение 11,4 дня	ОШ – 0,287; 95%-ный ДИ – 0,113–0,732	7,1 vs 13,8 (p = 0,005)

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; NS – различия статистически не значимы; ОШ – отношения шансов; 95%-ный ДИ – доверительный интервал.

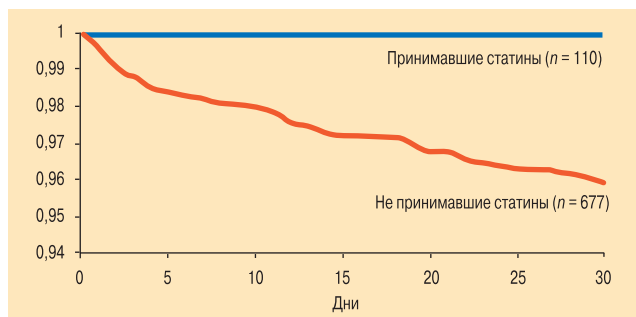


Рисунок. Соотношение выживших пациентов с внебольничной пневмонией, принимавших и не принимавших статины

По некоторым данным, N-ацетилцистеин — антиоксидант, применяемый при разнообразных воспалительных заболеваниях органов дыхания, — может также использоваться в адьювантной терапии внебольничной пневмонии, т. к. с патогенетической точки зрения основу воспалительных процессов различной этиологии составляет окислительный стресс. В работе А.Л.Аляви и Г.А.Курбановой 2007 г. был проанализирован обмен оксида азота (NO) при включении N-ацетилцистеина в комплексную терапию пациентов с внебольничной пневмонией. В исследовании были включены 35 человек, из которых $1/2$ получали N-ацетилцистеин в стандартной дозировке — 600 мг / сут. У всех пациентов в активной фазе заболевания в эритроцитах и конденсате выдыхаемого воздуха регистрировалось увеличение уровня NO, 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 других пациентов их уровень снизился, но не достиг показателей здоровых лиц. Таким образом, N-ацетилцистеин способствует восстановлению внутриклеточного баланса NO и улучшает течение пневмонии [11].

Что касается роли N-ацетилцистеина при лечении ОРДС, существует много зарубежных исследований, в которых не установлено 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. были опубликованы результаты исследования, проведенного в ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России (Москва) под руководством С.Н.Авдеева и А.Г.Чучалина, в котором пациентам с ОРДС, развившимся на фоне вирусной пневмонии, вводился в течение 7 дней N-ацетилцистеин в дозе 70 мг на 1 кг массы тела в сутки. И хотя различий по летальности получено не было, была выявлена тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии в стационаре. Такие изменения произошли за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации (через 1 сут. показатель PaO_2 / FiO_2 составил 253 ± 29 мм рт. ст. vs 178 ± 24 мм рт. ст.; $p = 0,05$), по-

вышения 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 (от 50 ± 6 до 58 ± 8 мл; $p = 0,041$). Также прослеживалась тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности ($23,1\%$ vs $64,3\%$; $p = 0,077$) [12].

В заключение следует отметить, что, хотя адьювантная терапия ни в коем случае не заменяет антибактериальной, при некоторых патологических состояниях (в частности, ОРДС) она может улучшить прогноз. В настоящее время продолжается поиск оптимальных неантибактериальных препаратов для лечения внебольничной пневмонии и режимов их дозирования.

Литература

1. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых. Consilium medicum 2007; 9 (3): 3–8.
2. Rodriguez A., Lisboa T., Blot S. et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. Intens. Care Med. 2009, 35 (3): 430–438.
3. Siempos I.I., Vardakas K.Z., Korterides P., Falagas M.E. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. J. Antimicrob. Chemother. 2008, 62 (4): 661–668.
4. Salluh J.I., Rovoa P., Soares M. et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. Crit. Care 2008; 12 (3): R76.
5. Авдеев С.Н. Осложнения внебольничной пневмонии. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. (ред.). Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002. 134–181.
6. Laterre P.F., Garber G., Levy H. et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. Crit. Care Med. 2005; 33 (5): 952–961.
7. Nelson S., Belknap S.M., Carlson R.W. 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): 1075–1080.
8. Root R.K., Lodato R.F., 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): 367–373.
9. Mortensen E.M., Restrepo M.I., 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.
10. Mortensen E.M., Restrepo M.I., Anzueto A., Pugh J. The impact of prior outpatient ACE inhibitor use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. BMC Pulm. Med. 2005; 5: 12.
11. Аляви А.Л., Курбанова Г.А. Состояние обмена оксида азота при включении N-ацетилцистеина в комплексную терапию больных внебольничной пневмонией. Пробл. туб. и бол. легких. 2007; 9: 20–24.
12. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мерзоева З.М., Чучалин А.Г. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. Пульмонология. 2010; 3: 31–38.

Информация об авторах

Сёмаш Наталья Александровна — младший науч. сотрудник отдела гранулематозных болезней легких ФГБУ "ЦНИИТ" РАМН; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: s_natali_@pochta.ru
 Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., проф. кафедры пульмонологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru
 Вязьменова Наталья Ивановна — зав. отделением ГБУ здравоохранения "ГП № 39" Департамента здравоохранения Москвы, пульмонолог высшей категории; тел.: 8-916-220-96-09

Поступила 17.05.11
 © Коллектив авторов, 2011
 УДК 616.24-002-085