

Жанбаева А.К.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ ПОЖИЛЫХ, ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Жанбаева А.К.

ООРУКАНАДАН ТЫШКАРЫ УЛГАЙГАН АДАМДАРДАГЫ ПНЕВМОНИЯ, КӨЙГӨЙЛӨР, АЛАРДЫ ЧЕЧҮҮНҮН ЖОЛДОРУ

A.K. Zhanbaeva

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH THE OLDER PERSONS, PROBLEMS, WAYS OF THEIR SOLUTION

УДК: 616.24-002-053.9

Обзор литературы основан на доказательных данных источников дальнего, ближнего зарубежья отображающих состояние вопроса в мире по внебольничной пневмонии, с акцентом на пожилых. Представлена эпидемиологическая ситуация, спектр микробного пейзажа основных пневмотогенов, их чувствительность и устойчивость к антибиотикам, основные принципы рациональной антибиотикотерапии и возможные пути оптимизации.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, возбудители, антибиотики, устойчивость, резистентность.

Адабияттын обзору улгайган адамдарга акцент жасоо менен дүйнөдөгү ооруканадан тышкары пневмония боюнча маселенин абалын чагылдырган алыскы, жакынкы чет өлкөлөрдүн маалыматтарына негизделген. Эпидемиологиялык жагдай, негизги пневмотогендердин микробдук пейзажынын спектри, алардын антибиотиктерге сезгичтиги жана туруктуулугу, рационалдуу антибиотик терапиясынын негизги принциптери жана оптималдаштыруунун мүмкүн болуучу жолдору сунушталган.

Негизги сөздөр: ооруканадан тышкары пневмония, козгогучтар, антибиотиктер, туруктуулук, резистенттүүлүк.

Literature review is based on the evidential data of the sources of CIS and non-CIS countries, as well as national ones reflecting state-of-the-art in the world regarding community-acquired pneumonia with emphasis on the older persons. It is presented epidemiological situation, microflora spectrum of the main pneumatogenes, their sensitivity and antibiotic resistance, basic principles of reasonable antibiotic treatment and possible ways of optimization.

Key words: community-acquired pneumonia, germs, antibiotics, resistance, tolerance.

На современном этапе среди лиц пожилого и старческого возраста пневмония остается, по-прежнему, ведущей причиной заболеваемости и смертности в общей структуре инфекционных болезней и одной из ведущих клинических проблем гериатрии, актуальность которой в значительной степени обусловлена увеличением доли пожилых в демографической структуре населения планеты. По данным международной статистики только за вторую половину прошедшего столетия средняя продолжительность жизни на Земле возросла на 20 лет, и к 2005г. более 1 миллиарда человек перешагнуло 60-летний рубеж. К 2050г число людей старше 65 лет во многих развитых странах увеличится более чем в 2 раза, а общая цифра составит 2 миллиарда человек. Еще через три десятилетия треть жителей в развитых странах будут старше 60 лет, а весь мир достигнет

этой пропорции к 2150г. [1]. С учетом демографической перспективы на ближайшие годы и высокую потребность данной категории пациентов в лекарственных средствах, все большее значение приобретает реализация принципов рационального использования лекарственного средства в гериатрической практике. Общеизвестно, что пожилые люди страдают полиморбидностью, так у 80-90% больных выявляются болезни органов кровообращения, хронические обструктивные заболевания легких, неврологические, сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени [2]. Взаимное влияние заболеваний, инволютивные процессы естественного старения, нежелательные лекарственные реакции (НЛР), риск развития которых у пожилых в 5-7 раз выше, чем у молодых и т.д. меняют клиническую картину и течение патологий, характер и тяжесть осложнений, снижают качество жизни, ограничивают и/или усложняют лечебно-диагностический процесс [3].

Одной из актуальных проблем современной пульмонологии является внебольничная пневмония (ВП). По прогнозу ВОЗ в 2030г. пневмония займет четвертое место среди всех причин смерти после ИБС, цереброваскулярной болезни и ХОБЛ [4]. Показатели заболеваемости и смертности от ВП лиц, старше 60 лет в несколько раз выше, чем у пациентов более молодого возраста [5]. Пациенты с ВП старше 65 лет госпитализируются в 3,5 раза чаще, чем взрослое население.

К одним из ключевых принципов антибиотикотерапии (АБТ) относится верификация возбудителя ВП, в связи с чем в конце XX – начале XXI века проведен ряд широкомасштабных международных исследований: Alexander Project, PROTECT, EARSS, SENTRY, MRL/Focus и др. по изучению ее спектра и распространенности резистентности пневмопатогенов в разных странах мира. С 1992г в рамках наиболее известного Alexander Project проведен непрерывный мониторинг чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам (АБП). В ходе многочисленных исследований по изучению этиологического фактора ВП у больных пожилого и старческого возраста определен спектр наиболее вероятных возбудителей включающий: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии и *S.aureus*. Отличительную характеристику микробного пейзажа ВП у пожилых людей показал

В.Е. Ноников в виде редкой встречаемости атипичных возбудителей: *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae* [6]. В то же время Welte T. и соавторы отмечают что, несмотря на широту используемых методов диагностики приблизительно в половине случаев точно установить этиологию инфекционного процесса не удается [7]. Неуклонный рост резистентности основных респираторных патогенов выявлен в ходе Alexander Project и представлена доказательная база данных. В ходе не менее известных многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II, III изучена резистентность основных респираторных патогенов за период с 1999 по 2009гг в России, по данным которых количество чувствительных штаммов *S.pneumoniae* к стандартному набору АБП практически не изменилось и не превышает 11%. Однако следует особо отметить, что резистентность штаммов ВП значительно варьирует в зависимости от региона. При этом резистентность *S.pneumoniae* к пенициллину часто ассоциировалась с устойчивостью к другим группам АБП. Также остается невысокой резистентность *S.pneumoniae* к макролидам, включая азитромицин [8,9]. Устойчивость *S.pneumoniae* к респираторным фторхинолонам (рФХ) в европейских странах составляет около 1%, так в Испании и Италии регистрируется 2-3% резистентности к левофлоксацину, моксифлоксацину и гатифлоксацину. Наиболее высокий уровень резистентности основных возбудителей ВП пожилых, отмечается к ко-тримаказолу и тетрациклину, несмотря на существенное сокращение их использования. По результатам ПеГАС III, уровень устойчивости *H.influenzae* к аминопенициллинам остается невысоким - 2,8%, не выявлено устойчивых штаммов к ингибитор защищенным аминопенициллинам, фторхинолонам. Высокую активность в отношении *H.influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения (ЦС III).

По данным другого многоцентрового исследования Церберус в России, за период 2008-2012гг. уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам остается низким, соответственно 2,0 и 1,4%. Частота выявления *S.pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных – 0,9%. Резистентность *S.pneumoniae* к эритромицину составила 8,4%. Высокую активность в отношении *S.pneumoniae* проявили линезолид и респираторные фторхинолоны. Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину остается довольно высоким и составляет 33,1%.

В рамках Программы Всемирной оценки развития резистентности АБП показано, что *S.pneumoniae*, выделенная у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей в 19 странах Европы, в 16,3% резистентны и 13,3% умеренно резистентны к пенициллину. Среди штаммов *S.pneumoniae* резистентных к АБП из общепринятого набора эффективность проявили только рФХ и гликопептиды, среди умеренно резистентных штаммов – защи-

щенные аминопенициллины и цефалоспорины III поколения (ЦС III) [10]. Учитывая возможность наличия у пожилого больного резистентного *S.pneumoniae*, а также грамотрицательной инфекции, препаратами первого ряда считаются защищенные аминопенициллины и цефалоспорины, которые признаны приоритетом при лечении ВП [11].

Результаты рандомизированных клинических исследований и 30-летний опыт мировой практики успешного применения амосициллина/клавуланата (АМК), подтверждает эффективность его, более чем у 90% пациентов с пневмококковой пневмонией, в том числе вызванной пенициллино- и цефалоспоринорезистентными штаммами микроорганизмов. Высокая эффективность АМК, подтверждена в ходе 6 многоцентровых исследований и свидетельствует о хорошем уровне доказательности [12]. Клинический эффект при использовании АМК достигнут у 97,7% пациентов с ВП, вызванной устойчивыми штаммами *S.pneumoniae*. Данные о безопасности применения АМК в условиях повышенного риска ВП, ассоциированной с резистентными пневмококками, при котором клиническая эффективность, превысила 85% приводят испанские исследователи [13]. Российские [14], азиатские [15], европейские [16] и североамериканские [17] эксперты считают, что АМК в сочетании с макролидом являются препаратами выбора при лечении лиц старше 60 лет и лиц молодого возраста с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, АМК отличает ряд положительных параметров клинической фармакодинамики и фармакокинетики, включающий: высокую активность против штаммов наиболее вероятных возбудителей ВП, отсутствие роста резистентности, защищенность клавулановой кислотой от разрушения β-лактамазами, возможность использования ступенчатой терапии, режим дозирования, отсутствие возрастных ограничений, возможность применения у пациентов с сопутствующей патологией, благодаря минимальному количеству межлекарственных взаимодействий, что особенно важно для пожилых пациентов. Среди ЦС III ключевыми препаратами для эмпирической терапии ВП являются цефотаксим и цефтриаксон, которые сохраняют высокую активность в отношении большинства штаммов *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков ЦС III является низкая природная активность в отношении *S.aureus* [18]. Основным преимуществом макролидов при лечении пациентов ВП является высокая активность в отношении “атипичных” микроорганизмов. Многоочисленные исследования включения макролидов в антибактериальные схемы продемонстрировали не только их хорошую эффективность, но и сокращение сроков госпитализации [19].

В своей работе E.GarciaVazquez и соавторы проанализировали исходы пневмонии у 1391 пациента, когда в 270 случаях использована монотерапия β-лактамами, в 918 – комбинация с макролидным антибиотиком. Уровень летальности независимо от тяжести заболевания в группе пациентов, получавших комбинацию β-лактама и макролида снизился в 2 раза и составил 6,9%, по сравнению с 13,3% в группе, получавшей монотерапию и свидетельствует о высокой степени достоверности [20].

В другом проспективном рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании у госпитализированных пациентов с тяжелой ВП, изучили клиническую и микробиологическую эффективность комбинации парентеральной терапии азитромицин+цефтриаксон и цефтриаксон+ кларитромицин или эритромицин с последующим переходом на пероральный прием указанных макролидов [21]. В результате клиническая эффективность комбинации цефтриаксона с азитромицином составила 84,3%, второй комбинации 82,7%, а на момент завершения лечения соответственно 81,7 и 75%. Результаты микробиологической эффективности на момент завершения лечения составили 73,2 и 67,4%, а на момент завершения наблюдения соответственно 68,3 против 60,9%. Средняя длительность госпитализации при первом варианте лечения сократилась почти на 2 дня, а средняя продолжительность АБТ на 1 день. Частота зарегистрированных НЛР значительно, на 8,9% снизилась.

В другом многоцентровом, открытом рандомизированном исследовании сравнение левофлоксацина и азитромицина+цефтриаксон у пациентов с тяжелой ВП продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной терапии цефтриаксон + азитромицин [22].

В настоящее время для АБТ ВП и инфекций дыхательных путей особое положение приобретают новые рФХ-левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, которые в отношении *S.pneumoniae*, обладают более высокой активностью, по сравнению с классическими ФХ - офлоксацином и ципрофлоксацином. К очевидным микробиологическим достоинствам рФХ следует отнести: независимость антимикробного действия от чувствительности пневмококка к пенициллину и/или к макролидам, превосходство в отношении других пневмопатогенов - *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *H.influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Они являются приемлемой альтернативой макролидам, АМК и пероральным цефалоспорином в лечении ВП, также в силу следующих благоприятных фармакокинетических свойств: длительный период полувыведения, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легкой ткани, прием их один раз в сутки, наличие соответствующих лекарственных форм для использования их в рамках ступенчатой терапии.

Метаанализ 23 рандомизированных, сравнительных, контролируемых исследований эффектив-

ности рФХ при ВП, выполненный в 2008 г, еще раз подтвердил лучшие результаты, по увеличению выживаемости пациентов по сравнению с аналогичными показателями лечения с использованием других схем АБТ [23]. Однако, рФХ являются препаратами второй линии из-за более высокой стоимости, низкой безопасности, проявляющейся высоким риском: развития аритмий [24], поражения сухожилий [25], острым поражением почек [26] и быстрым развитием к ним устойчивости [27], но по данным результатов многоцентрового проспективного исследования ПеГАС, наименьшая устойчивость *S. Pneumoniae* наряду с амоксициллином, АМК отмечена и левофлоксацину [8].

Таким образом, анализ микробного пейзажа ВП у пожилых представлен широким кругом возбудителей, в связи с чем для эффективности фармакотерапии ВП требуется правильный подбор эмпирической терапии [31]. Установлено, что нерациональное назначение АБП оказывает негативное влияние не только на исход заболевания, фармакоэкономику, но и ведет к селекции антибиотикоустойчивых штаммов возбудителей [28]. Не менее существенным фактором в лечении ВП у данной категории больных является максимально раннее начало АБТ. На большом клиническом материале - 14000 больных старше 65 лет показано, что начало АБТ в течение 8 часов с момента госпитализации и получение культуры для бактериологического исследования способствовали снижению летальности соответственно на 15 и 10% [29]. Ретроспективный анализ данных 13771 пожилого больного свидетельствует, что раннее, в течение 4 часов, начало АБТ снижает госпитальную летальность в течение 30 дней и сокращает сроки пребывания в стационаре [30].

Анализ литературы зарубежных и отечественных авторов с достаточным уровнем доказательности показал, что успех лечения пневмонии у пациентов пожилого возраста зависит от верификации наиболее вероятного возбудителя у этой уязвимой категории, уровня устойчивости этиологического фактора к АБП, вариабельности действия ЛС, физиологических параметров пожилых, возможных побочных эффектов, своевременного начала и длительности терапии. Очевидно, что эффективная фармакотерапия ВП пожилых значительно больше, чем у взрослых зависит как от грамотного подхода к выбору приоритетного АБП, так и их рационального использования, оптимизации способов введения препаратов, профилактики осложнений заболевания и сопутствующей патологии.

Литература:

1. Мышкина А.К., Шильников Л.В., Полянина А.Ю., Селезнева Т.Д., Ткаченко К.В., Дрангой М.Г., Фирсова С.С., Краснова М.А. Пожилой возраст. Лечение и профилактика болезней. [http:// fb.ravnovesie. com /files/rv/ 50131614124.htm](http://fb.ravnovesie.com/files/rv/50131614124.htm)
2. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей.-М. 2007.- С. 354

3. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // *Consilium medicum*-2005/-Т.7№12.-С.993-996.
4. WHO,2008,Theglobalburdenofdisease:-2004.update. 146.
5. DonowitzG.R., Cox H.L. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients// *Clin. Geriatr. Med.* 2007.-Vol. 23 (3).- P.515.6
6. Ноников В.Е. Пневмония у лиц старше 60лет // *Вестник Московского Государственного научного общества терапевтов*-2006.-№17.Режим доступа <http://www.zdrav.net/analysis/pnevnm>.
7. WelteT., TorresA., NathwaniD. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // *Thorax*.2012.-Vol.67.-P.71-79
8. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности *S.pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010.- № 12 (4).-С. 329–341
9. Kozlov R.S., Slvaja O.V., Stratchounski L.S. 7-years monitoring of resistance of clinical *Str. pneumoniae* in Russia: results of prospective multicenter study Garcia–Altes A., Jovell A.J., Aymerich M. The other side of the coin: socioeconomic analysis of antibiotic resistance // *Enferm Infect MicrobiolClin*. 1999. -Vol. 17. (Suppl 2).-P. 27–31
10. Farrell D.J., Flamm R.K., Jones R.N., Sader H.S. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013.-Vol. 75.-P. 86–88
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. **Внебольничная пневмония** у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *пособие для врачей. ППО, МАКМАХ*.-М. 2010. - С.82.
12. File TM, Garau J, Jacobs MR, Wynne B, Twynholm M, Berkowitz E. Efficacy of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in adults with community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains. *International journal of antimicrobial agents* 2005;25.: 110-9.
13. Siquier B, Sanchez-Alvarez J, Garcia-Mendez E, et al. Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006.; 57: 536-45.
14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стречунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. **Внебольничная пневмония** у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006.8.- С.54-86.
15. Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory S. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Internal medicine Tokyo, Japan*. 2006. 45.- С.419-34. [The JRS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults]. *Nihon Kokyuki Gakkaizasshi = the journal of the Japanese Respiratory Society* 2007. Suppl: 2-85.
16. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-80
17. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007. 44. Suppl 2.-S27-72.
18. www.Antibiotic.ru/files/pdf/vp2014-project.pdf https://www.google.com/url?q=http://www.antibiotic.ru/files/pdf/vp2014-project.pdf&sa=U&ei=ngTzU9faDuaI4gSUIAg&ved=0CAUQFjAA&client=internal-uds-cse&usq=AFQjCNGW5N5b6QFWufRp2kl8Cp_qDcRTg
19. Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Кудинова С.Н., Мальцева Н.А., Дымова А.В. Почему макролиды сохраняют свои позиции при инфекции нижних дыхательных путей? // *ПМЖ*. 2012.Т.17. -С. 1-6
20. Garcia Vazquez E., Mensa J., Martinez J.A. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam alone // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. -2005.- Vol. 24.-P. 190–195
21. Tamm M., Todisco T., Feldman C. et al. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study // *Clin Microbiol Infect*.2007.- Vol. 13 (2).-P. 162–171
22. Frank E., Liu J., Kinasevitz G. et al. A multicenter, open-labeled, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia // *Clin Ther*. 2002.- Vol. 24.-P. 1292–1308
23. Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos A. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *CMAJ*. 2008.-Vol. 179 (12).-P. 1269–1277.
24. <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2246> *Clin Infect Dis* 2012 Применение фторхинолонов- высокий фактор риска серьезных аритмий
25. Stephenson A.L., Wu W., Cortes D., Rochon P.A. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2013.- Jul 26
26. Bird S.T., Etminan M., Brophy J.M., et al. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ*.-2013. - Jun 3
27. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., Hill A.T., Jamieson C., Le Jeune I. et al. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults: Update 2009 // *Thorax*. -2009. Vol. 64 (Suppl 1 III).-P. 1–55.
28. Dean N., Bateman K., Donnelly S. et al. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline // *Chest*.2006.-vol.130.№3.-P.794-799
29. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care process and outcomes in elderly patients with pneumonia // *JAMA*. 1997.- Vol. 278.-P. 2080
30. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of Antibiotic Administration and Outcomes for Medicare Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia // *Arch Intern Med*.2004.-Vol.164.-P.637-644

Рецензент: к.м.н., доцент Жумагулова Ж.О.