

УДК 616.24-002-085.281-053.9

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

Аманова Дж.

Ассистент кафедры «Эндокринологии»

*Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата
Гаррыева*

Туркменистан, г. Ашхабад

Аннотация. Статья представляет аналитический обзор литературы о подходах к оптимизации антибактериальной терапии внебольничной пневмонии (ВП) у госпитализированных пациентов пожилого возраста. Актуальность исследования обусловлена тем, что с возрастом растут доля сопутствующих заболеваний и смертность при ВП, тогда как избыточная по спектру и длительности антибактериальная терапия повышает риск нежелательных реакций и отбора резистентных микроорганизмов. Целью работы является систематизация данных об этиологии ВП у пожилых, выборе эмпирической схемы, продолжительности терапии и критериях её прекращения, а также оценка ограничений имеющихся доказательств. Проанализированы клинические рекомендации, рандомизированные клинические исследования, проспективное наблюдательное исследование и метаанализ. Показано, что у пожилых пациентов ведущим возбудителем остаётся *Streptococcus pneumoniae*, а потенциально полирезистентные микроорганизмы связаны преимущественно с коморбидностью, а не с возрастом как таковым; данные о добавлении макролида к β -лактаму неоднозначны; у клинически стабильных пациентов с нетяжёлой ВП курс терапии может быть сокращён до 3–5 суток без ухудшения исходов; фторхинолоны требуют осторожности в пожилом возрасте. Сделан вывод, что оптимизация терапии у пожилых строится на стратификации риска,

отказе от избыточного спектра при отсутствии факторов риска, пересмотре схемы по клиническому ответу и ограничении длительности курса, однако значительная часть данных получена в смешанных возрастных группах и требует проверки у пожилых и ослабленных пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, пожилой возраст, антибактериальная терапия, эмпирическая терапия, продолжительность антибактериальной терапии, деэскалация, коморбидность, фторхинолоны, стационар.

OPTIMISATION OF ANTIBACTERIAL THERAPY FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ELDERLY PATIENTS IN THE HOSPITAL SETTING

Amanova J.

Assistant, Department of Endocrinology

Myrat Garryyev State Medical University of Turkmenistan

Ashgabat, Turkmenistan

Abstract. This article is an analytical review of the literature on approaches to optimising antibacterial therapy for community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalised elderly patients. The study is relevant because the proportion of comorbid conditions and CAP-related mortality increase with age, while antibacterial therapy that is excessive in spectrum or duration raises the risk of adverse reactions and selection of resistant microorganisms. The work aims to systematise the evidence on the aetiology of CAP in the elderly, the choice of empirical regimen, the duration of therapy and the criteria for stopping it, and to assess the limitations of the available evidence. Clinical guidelines, randomised clinical trials, a prospective observational study and a meta-analysis were analysed. *Streptococcus pneumoniae* is shown to remain the leading pathogen in elderly patients, whereas potentially multidrug-resistant organisms are associated mainly with comorbidity rather than with age

itself; data on adding a macrolide to a β -lactam are inconsistent; in clinically stable patients with non-severe CAP the course of therapy may be shortened to 3–5 days without worse outcomes; fluoroquinolones require caution in older patients. It is concluded that optimisation of therapy in the elderly rests on risk stratification, avoidance of an unnecessarily broad spectrum when risk factors are absent, review of the regimen according to clinical response and limitation of treatment duration; however, much of the evidence comes from mixed-age populations and needs to be verified in elderly and frail patients.

Key words: community-acquired pneumonia, elderly, antibacterial therapy, empirical therapy, duration of antibiotic therapy, de-escalation, comorbidity, fluoroquinolones, inpatient care.

Введение.

Внебольничная пневмония (ВП) остаётся одной из ведущих причин госпитализации, заболеваемости и смертности взрослых [1]. В пожилом возрасте исход ВП определяется не только возбудителем, но и сопутствующей патологией: в проспективном исследовании у пациентов старше 65 лет хотя бы одно хроническое заболевание имели 79,6 % больных (1710 человек), а смертность возрастала с 6,9 % в группе 65–74 лет до 17,1 % у лиц старше 85 лет [2]. Выбор антибактериальной терапии (АБТ) у таких пациентов осложняют возрастные изменения фармакокинетики, снижение функции почек и полипрагмазия, что повышает риск нежелательных реакций.

Под оптимизацией АБТ в настоящей работе понимается не замена одного препарата другим, а последовательность решений: оценка тяжести и риска резистентных возбудителей, выбор эмпирической схемы, пересмотр лечения по клиническому ответу, деэскалация и определение минимально достаточной продолжительности курса. Эти этапы описаны в международных [3] и российских [4] клинических рекомендациях для взрослых в целом; при этом

возрастной состав ключевых рандомизированных исследований различался, а специальных данных по пожилым и ослабленным пациентам немного.

Актуальность работы обусловлена тем, что избыточная по спектру и длительности АБТ увеличивает риск нежелательных реакций и отбора резистентных микроорганизмов, а недостаточная - риск неэффективности лечения, причём у пожилых пациентов цена ошибки в обоих направлениях, вероятно, выше. Цель настоящей работы - систематизировать имеющиеся данные об оптимизации АБТ ВП у госпитализированных пациентов пожилого возраста и оценить ограничения доказательной базы.

Для достижения цели решались следующие задачи: охарактеризовать этиологию ВП и факторы риска резистентных возбудителей у пожилых; рассмотреть данные о выборе эмпирической схемы (в том числе о добавлении макролида и применении фторхинолонов); проанализировать данные о продолжительности терапии и критериях её прекращения; обсудить вопросы безопасности и методологические ограничения.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена как аналитический (нарративный) обзор. Рассмотрены клиническое руководство Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней (ATS/IDSA, 2019) [3], российские клинические рекомендации по ведению госпитализированных больных с ВП [4], проспективное наблюдательное исследование этиологии и исходов ВП у лиц старше 65 лет [2], рандомизированные исследования выбора эмпирической схемы [5, 6] и продолжительности терапии [7, 8], метаанализ индивидуальных данных об использовании прокальцитонина [9], заявление Европейского агентства по лекарственным средствам о безопасности фторхинолонов [10] и обзор бремени ВП в Европе [1]. Следует оговорить, что поиск не носил характера систематического (без регистрации протокола, формализованной оценки риска смещения и сводного количественного синтеза); часть данных приводится по рефератам и вторичным обзорам, а не по

полным текстам, поэтому цифры необходимо сверять с оригинальными публикациями, а выводы носят ориентировочный характер. Собственные клинические данные в работе не использовались; представленный материал не заменяет клинических рекомендаций и решения врача в отношении конкретного пациента.

Применялись сравнительный анализ дизайнов, популяций и режимов терапии, критическая оценка методологических ограничений (дизайн, критерии исключения, возрастной состав, конечные точки) и качественный синтез результатов. Для систематизации материала выделены следующие блоки: 1) этиология и факторы риска резистентных возбудителей; 2) выбор эмпирической схемы; 3) продолжительность терапии и критерии пересмотра; 4) безопасность в пожилом возрасте; 5) ограничения доказательств.

Результаты исследования

Этиология и факторы риска резистентных возбудителей. В проспективном исследовании у пациентов старше 65 лет (12 лет наблюдения, пациенты из домов престарелых не включались) *S. pneumoniae* был самым частым возбудителем во всех возрастных группах независимо от коморбидности; возраст сам по себе не определял этиологию, тогда как сопутствующие заболевания ассоциировались с *H. influenzae* и потенциально полирезистентными микроорганизмами (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, представители *Enterobacteriaceae*) [2]. Смертность была связана с тяжестью по шкале PSI (IV–V классы: ОШ 3,2; 95 % ДИ 1,8–6,0), бактериемией (ОШ 1,7; 1,1–2,7) и наличием потенциально полирезистентного возбудителя (ОШ 2,4; 1,3–4,3) [2]. Руководство ATS/IDSA 2019 г. отказалось от категории «пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи» и предлагает ориентироваться на предшествующее выделение MRSA или *P. aeruginosa* из дыхательных путей (прежде всего в течение последнего года) и на госпитализацию с парентеральной АБТ в предшествующие 90 дней, учитывая локально валидированные факторы риска [3]. По данным авторов российских

рекомендаций, на пневмококк приходится 30–50 % ВП, а среди пневмококков распространены штаммы, устойчивые к макролидам (около 30 %) [4].

Выбор эмпирической схемы. Для госпитализированных пациентов с нетяжёлой ВП без факторов риска MRSA и *P. aeruginosa* руководство ATS/IDSA рекомендует комбинацию β -лактама с макролидом либо монотерапию респираторным фторхинолоном; при тяжёлой ВП - β -лактам с макролидом или β -лактам с респираторным фторхинолоном; монотерапия β -лактамом для стационара не включена в рекомендации [3]. Российские рекомендации при отсутствии факторов риска неэффективности терапии называют препаратами выбора ингибиторозащищённые аминопенициллины и ампициллин, альтернативой - респираторные фторхинолоны; у пациентов с коморбидностью и факторами риска резистентных возбудителей - ингибиторозащищённые аминопенициллины, цефалоспорины III поколения, респираторные фторхинолоны, в отдельных случаях цефтаролин и эртапенем [4].

В открытом рандомизированном исследовании N. Garin и соавт. (580 иммунокомпетентных пациентов с ВП умеренной тяжести, 6 больниц Швейцарии; средний возраст около 76 лет) к 7-м суткам клинической стабильности не достигли 41,2 % пациентов на монотерапии β -лактамом и 33,6 % на комбинации с макролидом; не меньшая эффективность монотерапии доказана не была (верхняя граница 90 % ДИ разницы 13 % при заданной границе 8 %), а частота повторных госпитализаций в течение 30 дней составила 7,9 % против 3,1 % ($p = 0,01$) [5]. Задержка стабилизации на монотерапии отмечена у пациентов с атипичными возбудителями и ВП IV класса по PSI [5]. В кластерном рандомизированном перекрёстном исследовании CAP-START (7 больниц Нидерландов, 2283 пациента с предполагаемой ВП) 90-дневная смертность составила 9,0 % при β -лактамной стратегии, 11,1 % при комбинации β -лактама с макролидом и 8,8 % при монотерапии фторхинолоном; скорректированная разница рисков составила 1,9 п.п. (95 % ДИ от -0,6 до 4,4) и

-0,6 п.п. (от -2,8 до 1,9) соответственно, что при границе 3 п.п. подтвердило не меньшую эффективность β -лактамной стратегии [6].

Сводные данные по основным исследованиям приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Основные исследования, определяющие подходы к оптимизации АБТ ВП у госпитализированных пациентов (в том числе пожилых)

Исследование	Дизайн, выборка	Вмешательство / показатель	Основной результат	Ист.
Cillóniz et al., 2013	Проспективное наблюдательное; пациенты старше 65 лет	Этиология и исходы в зависимости от возраста и коморбидности	<i>S. pneumoniae</i> - ведущий возбудитель; смертность 6,9 / 8,9 / 17,1 % (65–74 / 75–84 / >85 лет)	[2]
Garin et al., 2014	Открытое РКИ; 580 иммунокомпетентных, 6 больниц Швейцарии; средний возраст ~76 лет	β -лактамы vs β -лактамы + макролид	Нестабильны к 7-м суткам: 41,2 % vs 33,6 %; не меньшая эффективность монотерапии не доказана	[5]
Postma et al., 2015 (CAP-START)	Кластерное РКИ с перекрёстным дизайном; 7 больниц Нидерландов; n = 2283	β -лактамы; β -лактамы + макролид; фторхинолон	90-дневная смертность 9,0 %; 11,1 %; 8,8 %; не меньшая эффективность β -лактамной стратегии	[6]
Uranga et al., 2016	РКИ; 312 госпитализированных; рандомизация на 5-е сутки	Прекращение АБТ по критериям стабильности (не менее 5 сут) vs решение врача	Медиана длительности 5 vs 10 сут; стратегия признана безопасной	[7]
Dinh et al., 2021 (PTC)	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ; 310 пациентов, 16 центров Франции; стабильны к 3-м суткам	3 vs 8 сут β -лактама	Излечение на 15-е сутки: 77 % vs 68 %; 3-суточный курс не уступал	[8]
Schuetz et al., 2017	Метаанализ индивидуальных данных; 26 РКИ, 6708 пациентов с ОРИ	Терапия под контролем прокальцитонина	Антибиотикозащита меньше на 2,4 сут; нежелательные явления 16,3 % vs 22,1 %	[9]

Продолжительность терапии и критерии пересмотра. Руководство ATS/IDSA рекомендует ориентироваться на критерии клинической стабильности и продолжать АБТ не менее 5 суток; при подтверждённой или предполагаемой инфекции MRSA и *P. aeruginosa* предлагается курс 7 суток [3]. В рандомизированном исследовании А. Uranga и соавт. (312

госпитализированных пациентов) участников рандомизировали на 5-е сутки лечения: в группе вмешательства АБТ прекращали при температуре не выше 37,8 °С в течение 48 ч и не более одного признака клинической нестабильности, в контрольной группе длительность определял врач; медиана длительности составила 5 и 10 суток соответственно ($p < 0,001$), а авторы заключили, что рекомендации по длительности терапии можно безопасно применять в стационаре [7]. Рандомизация проводилась только среди ответивших на первые 5 суток лечения, из исследования исключались пациенты, госпитализированные в ОРИТ, и получавшие АБТ до включения [7].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании РТС (310 пациентов, 16 центров Франции) клинически стабильные к 3-м суткам лечения амоксициллином/клавуланатом пациенты с нетяжёлой ВП получали ещё 5 суток антибиотика либо плацебо; излечение на 15-е сутки отмечено у 77 % и 68 % соответственно, 3-суточный курс признан не уступающим 8-суточному, частота нежелательных явлений достоверно не различалась (14 % и 19 %; $p = 0,29$) [8]. В исследование не включались пациенты с тяжёлой ВП, иммуносупрессией и аспирационной пневмонией [8]. Отдельные результаты у пожилых и ослабленных пациентов в доступных рефератах и обзорах не приводятся.

Прокальцитонин как инструмент прекращения терапии. В метаанализе индивидуальных данных 26 рандомизированных исследований (6708 пациентов с острыми респираторными инфекциями) применение прокальцитонина для решения о начале и прекращении АБТ сопровождалось сокращением антибиотикоэкспозиции в среднем на 2,4 суток и меньшей частотой связанных с антибиотиками нежелательных явлений (16,3 % против 22,1 %) без ухудшения исходов [9]. В то же время руководство ATS/IDSA рекомендует начинать АБТ при клинически подозреваемой и рентгенологически подтверждённой ВП независимо от исходного уровня прокальцитонина [3];

метаанализ же охватывал острые респираторные инфекции в целом, а не только ВП [9].

Безопасность в пожилом возрасте. Комитет по оценке рисков лекарственной безопасности Европейского агентства по лекарственным средствам (PRAC, 2018) рекомендовал ограничить применение фторхинолонов из-за редких, но тяжёлых и длительных нежелательных реакций со стороны мышц, сухожилий, костей и нервной системы; препараты не следует использовать при нетяжёлых инфекциях и назначать с осторожностью пожилым пациентам, пациентам с нарушением функции почек и получающим системные глюкокортикоиды [10]. Руководство ATS/IDSA предлагает не добавлять рутинно анаэробное покрытие при подозрении на аспирационную пневмонию, если нет данных за абсцесс или эмпиему, и не использовать рутинно системные глюкокортикоиды при нетяжёлой ВП [3].

Обсуждение результатов

Анализ показывает, что оптимизация АБТ ВП у пожилых пациентов опирается на стратификацию по тяжести и факторам риска резистентных возбудителей, а не на возраст как таковой. Это следует из данных о том, что этиология ВП определяется преимущественно сопутствующими заболеваниями [2], и из подхода современных рекомендаций, которые связывают расширение спектра с предшествующим выделением MRSA и *P. aeruginosa* и локально валидированными факторами риска [3]. По-видимому, у большинства пожилых пациентов без таких факторов эмпирическая схема может быть ориентирована на пневмококк и атипичные возбудители, а расширенный спектр целесообразно сохранять для отобранных больных; прямых сравнительных данных именно у пожилых для этого вывода в рассмотренных источниках нет.

Вторая закономерность - неоднородность данных о добавлении макролида. В исследовании Garin комбинация обеспечивала более быструю стабилизацию, прежде всего при атипичных возбудителях и ВП IV класса по PSI [5], тогда как в CAP-START по 90-дневной смертности β -лактамная стратегия не уступала ни

комбинации, ни фторхинолону [6]. Различия объясняются, по-видимому, разными конечными точками (клиническая стабильность и смертность), дизайном (индивидуальная рандомизация и кластерная перекрёстная стратегия, допускавшая отклонения по медицинским показаниям) и популяциями; подгрупповые наблюдения в исследовании Garin носят гипотезообразующий характер. Различаются и позиции рекомендаций: ATS/IDSA не включает монотерапию β -лактамом для госпитализированных [3], а российские рекомендации называют препаратами выбора при отсутствии факторов риска ингибиторозащищённые аминопенициллины и ампициллин [4]. Для пожилых пациентов с тяжёлым течением (в частности, IV класс по PSI) данные скорее говорят в пользу сохранения атипичного покрытия, но этот вывод требует проверки.

Третье - сокращение продолжительности терапии. Данные [7, 8] поддерживают прекращение АБТ при достижении клинической стабильности: не менее 5 суток по критериям стабильности [3, 7] и, у отобранных пациентов с нетяжёлой ВП, возможно 3 суток [8]. Вместе с тем в обоих исследованиях рандомизировали только пациентов, ответивших на начальное лечение [7, 8], а в РТС исключались тяжёлая ВП, иммуносупрессия и аспирационная пневмония [8]; пожилые пациенты с дисфагией, тяжёлой коморбидностью и замедленным ответом представлены недостаточно. Возможно, у ослабленных пожилых клиническая стабильность достигается позже, поэтому критерии прекращения терапии для них следует применять индивидуально (клиническое соображение, требующее проверки). Прокальцитонин может быть дополнительным ориентиром для прекращения АБТ [9], но не заменяет решения о начале терапии при подтверждённой ВП [3].

Ограничения доказательной базы существенны. Все рассмотренные рандомизированные исследования проведены в странах Европы и исключали часть пациентов (иммунокомпрометированных, пациентов с тяжёлым течением, в РТС - с аспирационной пневмонией) [5–8]; возрастной состав

различался (в исследовании Garin средний возраст составил около 76 лет [5]), однако анализ по возрастным подгруппам в рассмотренных источниках не приводится, а единственное исследование с акцентом на пожилых - наблюдательное [2]. Данные по прокальцитонину получены при острых респираторных инфекциях в целом [9]. Локальная резистентность существенно различается, и сведения о макролидрезистентности пневмококков [4] не переносятся автоматически на другие регионы. Кроме того, часть материала приведена по рефератам и вторичным обзорам. Поэтому практические выводы носят рабочий характер, а для их подтверждения необходимы проспективные исследования с включением пожилых и ослабленных пациентов, отдельным анализом исходов по возрасту и коморбидности и оценкой нежелательных реакций.

Заключение

Результаты анализа литературы показывают, что оптимизация АБТ ВП у госпитализированных пациентов пожилого возраста включает стратификацию тяжести и факторов риска резистентных возбудителей, выбор эмпирической схемы без избыточного спектра, пересмотр лечения по клиническому ответу и ограничение продолжительности курса при достижении клинической стабильности.

Установлено, что данные о добавлении макролида неоднозначны (более быстрая стабилизация на комбинации в одном исследовании и сопоставимая смертность при β -лактамной стратегии в другом), что фторхинолоны требуют осторожности у пожилых из-за риска тяжёлых нежелательных реакций, а доказательства возможности сокращения курса до 3–5 суток получены преимущественно у ответивших на лечение пациентов с нетяжёлой ВП. Специальных исследований у пожилых и ослабленных пациентов недостаточно.

Практическая значимость работы заключается в систематизации данных, которые могут быть использованы при разработке внутрибольничных

алгоритмов АБТ и программ рационального применения антибиотиков с учётом локальной резистентности. Перспективными направлениями являются проспективные и интервенционные исследования у пожилых пациентов с раздельным анализом исходов по возрасту, коморбидности и степени ослабленности, оценка безопасности коротких курсов и роли прокальцитонина в решении о прекращении терапии.

Библиографический список:

1. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // *Thorax*. 2012. Vol. 67. No. 1. P. 71–79. DOI: 10.1136/thx.2009.129502
2. Cillóniz C., Polverino E., Ewig S., Aliberti S., Gabarrús A., Menéndez R., Mensa J., Blasi F., Torres A. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia // *Chest*. 2013. Vol. 144. No. 3. P. 999–1007. DOI: 10.1378/chest.13-0062
3. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 200. No. 7. P. e45–e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
4. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у госпитализированных больных: клинические рекомендации // *Медицинский Совет*. 2019. № 15. С. 79–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-79-88
5. Garin N., Genné D., Carballo S. et al. β -Lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial // *JAMA Internal Medicine*. 2014. Vol. 174. No. 12. P. 1894–1901. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4887

6. Postma D.F., van Werkhoven C.H., van Elden L.J.R. et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults // New England Journal of Medicine. 2015. Vol. 372. No. 14. P. 1312–1323.
7. Uranga A., España P.P., Bilbao A. et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial // JAMA Internal Medicine. 2016. Vol. 176. No. 9. P. 1257–1265. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3633
8. Dinh A., Ropers J., Duran C. et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial // Lancet. 2021. Vol. 397. No. 10280. P. 1195–1203.
9. Schuetz P., Wirz Y., Sager R. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Issue 10. CD007498.
10. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects [Electronic resource] // European Medicines Agency. 2018. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-and-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review-disabling-and-potentially-long-lasting-side-effects>