

А. Торрес, О. Сибила, М. Феррер и др., г. Барселона, Испания

# Влияние кортикостероидов на результаты лечения госпитализированных пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и гипервоспалительным ответом

**В развитых странах внебольничная пневмония (ВП) является ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний. Несмотря на достижения в антибиотикотерапии, уровень смертности госпитализированных больных ВП остается высоким, особенно у пациентов с тяжелой пневмонией (Fine et al., 1996; Restrepo et al., 2008) и в случае неэффективности лечения (отмечается у 10-20% больных) (Mendez et al., 2004; Roson et al., 2004). Ранее в исследовании, проведенном Neumofail Group, было продемонстрировано, что у пациентов, лечение которых было неэффективным, летальность значительно выше, чем у больных, ответивших на терапию (25 vs 2%) (Menendez et al., 2004). Следовательно, неэффективность лечения можно использовать как суррогатный маркер смертности.**

У пациентов с ВП гипервоспалительный ответ ассоциируется с неэффективностью лечения во время пребывания в отделении интенсивной терапии (Ramirez et al., 2011) и повышенной смертностью (Menendez et al., 2009). Кортикостероиды ингибируют экспрессию и эффекты многих цитокинов, которые принимают участие в воспалительном ответе при пневмонии. Вопрос целесообразности применения кортикостероидов у пациентов с ВП в клинической практике пока не решен: в ряде исследований наблюдалось положительное влияние на исходы (радиографическое прогрессирование, профилактика шока, дыхательная недостаточность, длительность госпитализации, смертность) (Confalonieri et al., 2005; Garcia-Vidal et al., 2007; Fernandez-Serrano et al., 2011 и др.), но также есть указания на отсутствие эффекта (Salluh et al., 2011).

Тем не менее в большинство этих исследований не включали больных с наиболее тяжелой формой ВП, и во всех случаях набор пациентов для участия осуществлялся без учета исходной выраженности системного воспалительного ответа.

Наша гипотеза состоит в том, что кортикостероиды могут модулировать высвобождение цитокинов у таких больных. Уменьшение выраженности воспаления, в свою очередь, может снижать вероятность неэффективности лечения у госпитализированных пациентов с ВП. Целью настоящего исследования было изучить влияние метилпреднизолона на частоту неэффективности лечения у пациентов с тяжелой ВП и гипервоспалительным ответом – в популяции больных, которые с наибольшей вероятностью получают эффект от назначения кортикостероидов при минимальном риске суперинфекции.

## Методы

В рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, проводившееся в 3 университетских клиниках Испании с 2002 по 2012 г., включали пациентов с тяжелой ВП и гипервоспалительным ответом. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами, все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; клинические симптомы, указывающие на ВП (кашель, лихорадка, плевритическая боль в грудной клетке, одышка); новый радиографический инфильтрат; тяжелая пневмония по критериям Американского торакального общества; уровень С-реактивного белка (СРБ) >150 мг/л при поступлении (для перевода в ммоль/л показатель в мг/л умножается на 9,524). Этот уровень СРБ в исследовании Neumofail Group (Menendez et al., 2004) был 25-м перцентилем у пациентов с ВП и неэффективностью терапии; следовательно, использование этого граничного значения должно было увеличить шансы на включение пациентов с гипервоспалительным ответом.

Критерии исключения: предшествующее лечение системными кортикостероидами; нозокомиальная пневмония; тяжелая иммуносупрессия (ВИЧ-инфекция, другие иммуносупрессивные состояния, терапия иммуносупрессантами); ранее диагностированное заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни <3 мес; неконтролируемый сахарный диабет; массивное желудочно-кишечное кровотечение в последние 3 мес; состояния, требующие введения метилпреднизолона >1 мг/кг/сут или эквивалентной дозы другого кортикостероида. Кроме того, из исследования исключались пациенты с пневмонией, вызванной эндемичным штаммом вируса гриппа А/Н1N1.

Больных рандомизировали в соотношении 1:1 для получения метилпреднизолона внутривенно болюсно 0,5 мг/кг/12 ч или плацебо в течение 5 дней с началом лечения в пределах 36 ч после поступления в клинику. Пациенты и исследователи не имели доступа к информации о том, в какую группу был распределен тот или иной пациент.

Все больные получали антибиотики согласно международным рекомендациям (ATS/IDSA guidelines; Mandell et al., 2007) и независимо от уровня прокальцитонина.

Первичной конечной точкой была частота неэффективности лечения, включавшая раннюю и/или позднюю неэффективность.

Раннюю неэффективность терапии определяли как клиническое ухудшение в пределах 72 ч от начала лечения (в т. ч. развитие шока; необходимость в инвазивной механической вентиляции, отсутствующая при поступлении; смерть). Под поздней неэффективностью понимали радиографическое прогрессирование (увеличение легочных инфильтратов на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходными размерами), персистенция тяжелой дыхательной недостаточности (отношение  $\text{PaCO}_2$  к фракции вдыхаемого кислорода <200 мм рт. ст. при частоте дыхания  $\geq 30$ /мин у неинтубированных пациентов), развитие шока, появление потребности в инвазивной механической вентиляции или смерть в период между 72 и 120 ч от начала лечения.

Вторичными конечными точками были время до клинической стабилизации (температура тела  $\leq 37,2$  °C, частота сердечных сокращений  $\leq 100$  уд./мин, систолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст., парциальное давление кислорода в артериальной крови  $\geq 60$  мм рт. ст.), продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, общая длительность госпитализации и госпитальная летальность.

При поступлении у всех пациентов проводили микробиологическое исследование образцов мокроты, мочи, крови и отделяемого носоглотки, а также стандартные лабораторные тесты (почечная и печеночная функции, общий анализ крови, электролиты, глюкоза крови, СРБ; при наличии показаний – газовый состав крови).

Уровни интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и 10, прокальцитонина и СРБ определяли в 1-й день, затем через 3 и 7 дней от начала лечения.

## Результаты

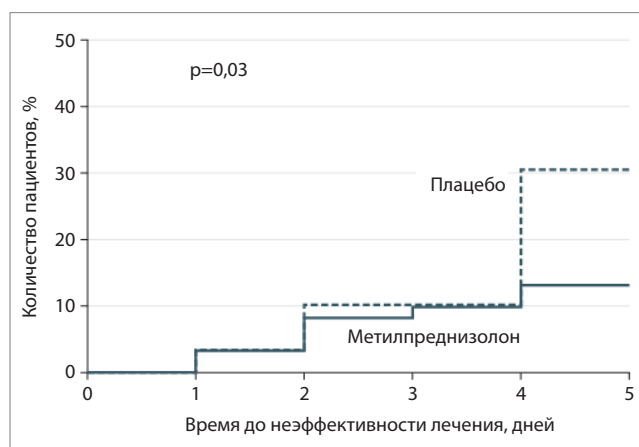
Из 519 пациентов, подвергшихся скринингу, на группы терапии были рандомизированы 120 больных и 119 полностью завершили исследование.

По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не различались, за исключением более низких уровней прокальцитонина и ИЛ-10 и относительно меньшего количества пациентов с септическим шоком в группе метилпреднизолона.

На момент включения 90 (75%) пациентов находились в отделении интенсивной терапии. Наиболее частым этиологическим агентом в обеих группах был *Streptococcus pneumoniae*.

По антибиотикотерапии группы метилпреднизолона и плацебо не различались. При поступлении чаще всего назначались комбинации цефтриаксона с левофлоксацином или азитромицином.

Частота неэффективности терапии была значительно ниже в группе метилпреднизолона (8 пациентов, 13%) по сравнению с группой плацебо (18 пациентов, 31%;  $p=0,02$ ) за счет меньшего количества случаев поздней неэффективности и радиографического прогрессирования. При этом анализ ИТТ- и РР-популяции (соответственно, пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, и пациенты, завершившие



**Рис. Влияние метилпреднизолона на время до неэффективности лечения**

исследование согласно протоколу) предоставил аналогичные результаты.

Анализ подгрупп показал статистически значимую разницу в частоте поздней неэффективности, не включавшей радиографическое прогрессирование, в пользу метилпреднизолона (8 пациентов, 14% vs 2 пациента, 3%;  $p=0,04$ ).

В свою очередь, логистический регрессионный анализ подтвердил, что метилпреднизолон достоверно снижает риск неэффективности лечения как без поправки на исходные характеристики, так и с поправкой на септический шок, уровни прокальцитонина и ИЛ-10, год госпитализации и клинику. Группы терапии статистически значимо различались также по времени до неэффективности лечения (рис.).

В отношении вторичных конечных точек различия между группами отсутствовали. Госпитальная летальность составила 10% в группе преднизолона и 15% в группе плацебо ( $p=0,37$ ).

На 3-й день терапии уровни СРБ и ИЛ-10 снижались сильнее в группе метилпреднизолона. На 7-й день снижение уровня СРБ оставалось более выраженным у пациентов, получавших кортикостероид. Через 2 дня после отмены метилпреднизолона «рикошетного» нарастания воспаления не наблюдалось. У пациентов с персистирующим высоким воспалительным ответом на 7-й день отмечались достоверно более высокие показатели неэффективности терапии и летальности.

По частоте побочных эффектов статистически значимых различий между группами не выявлено.

## Обсуждение

Ключевым фактором, определяющим течение тяжелой ВП, является ответ макроорганизма. При тяжелой ВП повышаются сывороточные уровни таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 (Sibila et al., 2007; Puren et al., 1995; Fernandez-Serrano et al., 2003). В недавнем исследовании было установлено, что повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 ассоциируются с высокой летальностью пациентов с ВП (Martinez et al., 2011).

Кортикостероиды являются наиболее эффективными и широко используемыми противовоспалительными препаратами. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что назначение кортикостероидов приводит к снижению уровней провоспалительных цитокинов при ВП (Sibila et al., 2008; Li et al., 2008), а при комбинированном применении с антибиотиками уменьшает бактериальную нагрузку более эффективно по сравнению с использованием только антибактериальной терапии (Li et al., 2008).

Частота неэффективности лечения в контрольной группе составила 31%, что согласуется с данными более раннего исследования, в котором этот показатель у больных тяжелой ВП равнялся 35% (Menendez et al., 2004). Лечение метилпреднизолоном снижало частоту неэффективности с 31 до 13%. Неэффективность терапии может быть ранней или поздней. Метилпреднизолон уменьшал вероятность поздней неэффективности, преимущественно за счет снижения частоты радиографического прогрессирования и позднего развития септического шока. Известно, что эти 2 показателя у пациентов с тяжелой ВП ассоциируются с повышенной летальностью (Lisboa et al., 2009; Otto et al., 2011).

Главным благоприятным эффектом метилпреднизолона было снижение частоты радиографического прогрессирования (>50% увеличения легочных инфильтратов). По данным предыдущих исследований, этот показатель является независимым суррогатным маркером летальности у пациентов с ВП. Тем не менее в анализе, проведенном с поправкой на радиографическое прогрессирование, статистически значимое преимущество метилпреднизолона сохранялось. Это означает, что даже при исключении радиографического прогрессирования (главной составляющей неэффективности лечения) благоприятные эффекты кортикостероидов сохраняются.

## Выводы

У пациентов с тяжелой ВП и гипервоспалительным ответом (СРБ >150 мг/л при поступлении) применение метилпреднизолона по сравнению с плацебо ассоциируется со снижением вероятности неэффективности лечения и смягчением воспалительного ответа.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.

Torres A., Sibila O., Ferrer M. et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Feb 17; 313 (7): 677-686.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.  
WUKMED0315021