

Л.И.Дворецкий

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ПОЖИЛЫХ. СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ММА им.И.М.Сеченова

Пневмония представляет одну из важных клинических проблем в гериатрической практике, приобретающей целый ряд медицинских, социальных и экономических аспектов. В США ежегодная заболеваемость пневмонией стариков, проживающих в домашних условиях, составляет 20—40 на 1000 человек, среди находящихся в гериатрических учреждениях — 60—115 на 1000, а частота внутрибольничных (госпитальных) пневмоний достигает 250 на 1000 населения. Заболеваемость пневмонией в финских городах составила 14 случаев на 1000 населения в 1 год среди лиц старше 60 лет, причем у 75% имела место внебольничная пневмония. Независимыми факторами риска внебольничной пневмонии по данным исследователей были алкоголизм, бронхиальная астма, иммунодепрессивные состояния, возраст более 70 лет [8].

Пневмонии у стариков характеризуются особенностями клинической картины, склонностью к затяжному течению, худшим прогнозом, более тяжелым течением и высокой летальностью по сравнению с молодыми [10]. Летальность от пневмоний среди больных старше 60 лет в 10 раз выше, чем в других возрастных группах, и достигает при госпитальных пневмониях 70%. В большинстве стран пневмония занимает 4-е место среди причин смерти больных старше 65 лет.

Физикальные признаки пневмонии у пожилых больных могут быть не всегда отчетливо выражены либо вообще отсутствовать. Феномен уплотнения легочной ткани при пневмонии у стариков не всегда достигает степени, достаточной для формирования физикальных признаков воспаления (притупление, бронхиальное дыхание). Часто имеющаяся у пожилых дегидратация, обусловленная различными причинами, ухудшает образование легочного инфильтрата. Кроме того, у пожилых больных в связи с различной фоновой патологией (сердечная недостаточность, ХОЗЛ, локальные легочные фиброзы и др.) не всегда легко однозначно трактовать выявляемые признаки при перкуссии и аускультации. Следует помнить о динамичности и изменчивости легочной симптоматики у пожилых, что требует тщательного неоднократного в течение дня физикального исследования больного.

Кашель (малопродуктивный или с отделением мокроты), являющийся частым признаком пневмонии, может отсутствовать у ослабленных больных, при угнетении кашлевого рефлекса (инсульт, болезнь Альцгеймера). Характерным признаком пневмонии у пожилых является одышка, появление или усиление которой

может быть одним из основных проявлений легочного воспаления.

Частыми проявлениями пневмонии у пожилых являются нарушения со стороны ЦНС в виде апатии, сонливости, заторможенности, спутанности сознания вплоть до развития сопорозного состояния. Эти изменения состояния не всегда коррелируют со степенью гипоксии и заставляют врача подозревать нарушения мозгового кровообращения, различные лекарственные или другие интоксикации. В ряде случаев признаками пневмонии у стариков могут быть внезапное снижение физической активности, потеря аппетита, утрата навыков самообслуживания, недержание мочи. Подобные ситуации, возникающие у стариков, проживающих в интернатах, иногда ошибочно трактуются как проявление сенильной деменции.

Декомпенсации сопутствующих заболеваний (нарастание сердечной недостаточности у больных ИБС или дыхательной недостаточности у больных ХОЗЛ, декомпенсация сахарного диабета, ухудшение неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии и т.д.) могут выступать на первый план в клинических проявлениях пневмоний у пожилых.

Необъяснимые падения у пожилых часто предшествуют появлению легочной или внелегочной симптоматики пневмонии. Однако не всегда ясно, являются ли падения одним из проявлений пневмонии или последняя развивается уже после падения (ушиб легкого). Так или иначе во всех случаях среди причин необъяснимых падений у пожилых следует иметь в виду и пневмонию [1].

Рентгенологическая картина пневмоний у пожилых характеризуется частым наличием фоновых изменений в легочной ткани (локальные легочные фиброзы, легочный застой при левожелудочковой недостаточности, диффузный сетчатый пневмосклероз), отсутствием в некоторых случаях признаков инфильтрации легочной ткани, тенденцией к затяжному рассасыванию.

Лечение

Основными ключевыми решениями, которые необходимо принять при лечении внебольничной пневмонии у стариков являются следующие:

- место лечения,
- необходимость диагностических исследований,
- выбор первоначального антибиотика,
- переход с внутривенной на оральную терапию,

- решение о выписки больного из стационара на амбулаторное лечение,
- последующее наблюдение.

С учетом негативных последствий госпитализаций для стариков (госпитальная инфекция, падения, спутанность сознания и др.) принятие решения об амбулаторном или стационарном лечении пневмонии приобретает важное значение. Показаниями к госпитализации являются: возраст старше 75 лет; тяжелое течение пневмонии; наличие тяжелой сопутствующей патологии (ХОБЛ, сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.); социальные факторы (одинокое проживание, невозможность ухода и т.д.).

Основой лечения пневмоний является адекватная и, что особенно важно у пожилых, своевременная начатая антимикробная терапия. Наиболее важным и ответственным решением, от которого во многом зависит эффективность лечения, является выбор первоначального антибактериального препарата.

В подавляющем большинстве случаев врач принимает решение о выборе первоначального антибиотика, не имея данных о характере возбудителя пневмонии. С учетом этого антибактериальная терапия носит не целенаправленный, а эмпирический характер. При выборе первоначального антибиотика необходимо руководствоваться следующими ориентирами:

- клиническая ситуация,
- антимикробный спектр действия выбранного препарата,
- результаты окраски мокроты по Граму,
- фармакокинетика антимикробного препарата,
- тенденция и вероятность антибиотикорезистентности в данной ситуации,
- тяжесть пневмонии,
- безопасность препарата в условиях полиморбидности пожилого больного,
- возможность ступенчатой терапии,
- стоимостные показатели.

Важнейшим, если не основным, критерием в выборе первоначального антибиотика является ориентировочное определение этиологического варианта, которое базируется на особенностях конкретной ситуации (эпидемиологической, клинической и др.). Важность ситуационной диагностики этиологического варианта пневмонии у пожилых и стариков обусловлена необходимостью как можно раннего (немедленного) начала антибактериальной терапии с учетом высокого риска быстрого прогрессирования легочного воспаления, развития осложнений, частой декомпенсации сопутствующей патологии, неблагоприятного прогноза заболевания. Смертностью в первые 30 дней больных с тяжелой пневмонией в возрасте старше 65 лет, у которых антибактериальная терапия была начата в первые 8 ч с момента поступления была значительно ниже по сравнению с больными, которым антибиотик назначался в более поздние сроки [10]; частым отсутствием мокроты и трудностью ее получения для исследования вследствие снижения кашлевого рефлекса, тяжелого состояния больных, невозможностью пра-

вильного сбора мокроты; частым отсутствием в мокроте (до 40%) этиологически значимого возбудителя; трудностью интерпретации выделенных из мокроты микроорганизмов (микробная колонизация респираторных слизистых, контаминация мокроты).

Ориентировочная диагностика этиологического варианта пневмонии

Ниже приводятся наиболее типичные и встречающиеся часто ситуации у гериатрических больных, позволяющие врачу заподозрить тот или иной этиологический вариант пневмонии и тем самым обосновать выбор первоначального антибиотика.

По своему этиологическому спектру эти пневмонии у пожилых и стариков существенно не отличаются от таковых среди более молодых возрастных групп. Имеется некоторая специфичность факторов риска, обуславливающих особенности этиологических вариантов пневмонии. Так, например, более часто встречающиеся у пожилых деменция, недержание, судорожные синдромы, застойная сердечная недостаточность, сосудистые заболевания головного мозга, повышенный риск аспирации, ХОБЛ позволяют ориентировочно предполагать тот или иной вариант пневмонии и обосновать тем самым выбор первоначального антибактериального препарата.

Обычными возбудителями пневмонии у пожилых больных без выраженной сопутствующей и фоновой патологии являются *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, реже — так называемые атипичные возбудители (*M.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *C.pneumoniae*). Необходимо, чтобы выбранный в данной ситуации антибиотик первого ряда обладал активностью в отношении указанных микроорганизмов. Препаратами выбора при этом могут быть аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), в том числе и “защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/судьбактам), а также антибиотики макролидной группы (эритромицин, кларитромицин, спирамицин). Последние имеют преимущество в отношении атипичных возбудителей (*Legionella*, *Chlamidia*), однако недостаточно активны против *H.influenzae*. Высокой активностью против всех потенциальных возбудителей пневмонии у пожилых наряду с удобным режимом дозирования и безопасностью обладают так называемые респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин). Существенно, что эти препараты обладают активностью против *S.pneumoniae* — основного возбудителя внебольничных пневмоний, резистентных к пенициллинам и макролидам, а также в отношении *H.influenzae*, продуцирующей β-лактамазы.

Пневмонии на фоне ХОБЛ, особенно у курильщиков — частая ситуация в гериатрической практике с учетом распространенности ХОБЛ у пожилых и стариков. Наиболее вероятными возбудителями пневмонии являются *H.influenzae*, *S.pneumococcus*, *Moraxella catarrhalis*; возможно наличие смешанной флоры. Первоначальными антибиотиками в данной ситуации могут быть аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин). С учетом высокой в данной ситуации

частоты штаммов *H.influenzae*, продуцирующих β-лактамазу, целесообразно назначение так называемых “защищенных” пенициллинов, в частности амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам. Наряду с аминопенициллинами в качестве первоначального препарата могут использоваться цефалоспорины II (цефуроксим) III (цефотаксим, цефтриаксон) поколения, а также респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин)

Пневмонии после перенесенного гриппа или других вирусных инфекций могут вызываться наряду с вышеуказанными возбудителями также и *S.aureus*. С учетом этого первоначальный антибиотик должен обладать антистафилококковой активностью (оксациллин, “защищенные” пенициллины, цефалоспорины I—II поколения).

Пневмонии у лиц, проживающих в домах для престарелых. Спектр этиологически значимых микроорганизмов при пневмонии у данной категории пациентов включает: *S.pneumoniae* (12,9%), *H.influenzae* (6,4%), *S.aureus* (6,4%), *Moraxella catarhalis* (4,4%), *Enterobacteriaceae* (13,1%) [4].

Этиологический вариант пневмоний у данного контингента не всегда удается определить на основании результатов исследования мокроты. Основная проблема заключается в трудности отличить микробную колонизацию аэробными грамотрицательными микроорганизмами от истинной инфекции. Известно, что частота колонизации ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами повышается с возрастом, особенно среди проживающих в домах для престарелых. Первоначальными антибактериальными препаратами могут быть цефалоспорины II—III поколения, защищенные аминопенициллины, респираторные фторхинолоны.

Пневмонии у больных, получающих глюкокортикоиды, цитостатики, длительно и часто леченных антибиотиками развиваются обычно на фоне встречающихся часто у пожилых тяжелых соматических заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит, лимфопролиферативные опухоли, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и др.). Основными возбудителями пневмонии в подобных ситуациях наряду с *S.pneumoniae* являются *S.aureus* грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacteriaceae*), в том числе синегнойная палочка, реже *L.pneumophilla*, грибы. Препаратами выбора могут быть цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим), фторхинолоны (ципрофлоксацин), при вероятности атипичных возбудителей — макролиды. Возможна комбинация цефалоспоринов с аминогликозидами, усиливающими эффект против синегнойной палочки. Оправдано назначение респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) за исключением случаев с высокой вероятностью этиологической роли *Ps.aeruginosa*. Противогрибковые препараты следует назначать при высокой вероятности грибковой этиологии пневмонии (выраженный иммунодефицит, отсутствие эффекта от антибиотиков широкого спектра действия).

Пневмонии у больных на фоне сахарного диабета, хронического алкоголизма вызываются обычно грам-

отрицательной флорой (*Enterobacteriaceae*, реже — *Legionella*). Первоначальными препаратами могут быть цефалоспорины II—III поколения, ципрофлоксацин; возможно сочетание цефалоспоринов с аминогликозидами (амикацин), однако необходим тщательный контроль функции почек с учетом частоты нефропатии у больных сахарным диабетом. При вероятности легионеллезной пневмонии назначаются макролиды (эритромицин, спирамицин).

Пневмонии у больных с высоким риском аспирации. У больных пожилого и старческого возраста гораздо чаще встречаются ситуации, предрасполагающие к возникновению аспирации. К таким ситуациям относятся различные неврологические нарушения (паркинсонизм, стволовые расстройства после перенесенных инсультов, судорожные синдромы), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, частота которой увеличивается с возрастом, хронический алкоголизм. Основными этиологическими микроорганизмами при аспирационных пневмониях являются анаэробная флора и грамотрицательные патогены. Антибактериальными препаратами первого ряда являются клиндамицин, метронидазол, респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин); при тяжелом течении таких пневмоний, а также при отсутствии эффекта оправдано назначение карбапенемов.

В отличие от больных молодого и среднего возраста пневмония у стариков нередко вызывается ассоциациями возбудителей, в частности грамположительной и грамотрицательной флорой, однако в каждом конкретном случае не всегда просто определить клиническое (этиологическое) значение выявленных в мокроте микроорганизмов.

Фармакокинетические свойства антибактериального препарата

С учетом различных факторов, влияющих на фармакокинетику антибиотиков в пожилом и старческом возрасте, фармакокинетические свойства препарата приобретают особо важное значение у данного контингента. Основными требованиями к антибиотику являются:

- обеспечение достаточной концентрации препарата в бронхиальной слизи,
- жидкости, выстилающей бронхи и в альвеолярных макрофагах,
- биодоступность препарата,
- период полувыведения препарата — режим дозирования,
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами.

Одним из факторов, влияющих на фармакокинетику антибиотика у пожилых, являются различные сопутствующие заболевания с наличием функциональных нарушений почек и печени. Наряду с манифестной патологией (хроническая почечная недостаточность, нарушение функции печени и др.) следует также учитывать возрастные морфофункциональные изменения со стороны почек и печени, влияющие на метаболизм и элиминацию антибиотиков. При выборе антибактериального препарата у больных с сопутствующей

хронической почечной недостаточностью предпочтительнее (при прочих равных условиях) назначение антибиотиков, метаболизирующихся в печени (макролиды, метранидазол, цефоперазон) или имеющих двойной путь элиминации (ципрофлоксацин). Для антибиотиков с почечным путем элиминации у больных с почечной недостаточностью необходимо уменьшать дозу препарата пропорционально величине клубочковой фильтрации.

Фармакокинетика некоторых антибактериальных препаратов может изменяться при взаимодействии с другими медикаментами, назначаемыми по поводу имеющейся у пожилых сопутствующей патологии (антагонисты кальция, H₂-блокаторы) или в качестве симптоматической терапии при бронхообструктивном синдроме (теофиллины). Следует помнить, что амнопенициллины могут потенцировать действие непрямых антикоагулянтов, а петлевые диуретики усиливают ототоксичность аминогликозидов. Новое поколение так называемых респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) лишено таких негативных свойств, что облегчает их выбор в условиях вынужденной полипрагмазии у пожилых пациентов.

Важным фармакокинетическим параметром является концентрация антибиотика в легочной ткани. Аминогликозиды, в частности гентамицин, накапливаются в паренхиме легкого в недостаточном количестве, в то время как макролиды нового поколения, фторхинолоны создают высокую концентрацию в легких и бронхиальном секрете.

Время элиминации антибиотика, период его полувыведения определяют кратность назначения данного препарата. У пожилых и стариков предпочтительнее применение антибактериальных препаратов, назначаемых 1—2 раза в день, что обеспечивает удобство режима дозирования и тем самым большую комплаентность пациента. Этим требованиям отвечают некоторые макролиды (спирамицин), цефалоспорины (цефуроксим аксетил, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Окраска мокроты по Граму

Окраска мокроты по Граму может стать дополнительным ориентиром в выборе первоначального антибиотика, поскольку при бактериоскопии мазка мокроты можно определить преобладание грамположительной или грамотрицательной флоры. Кроме того, при бактериоскопии мокроты возможна идентификация пневмококков, стафилококков, стрептококков. Сбор мокроты у стариков имеет определенные методические трудности, в связи с чем результаты бактериологического исследования полученного материала не всегда отражают истинную микробную экологию мокроты (слюна, содержимое ротоглотки). В связи с этим представляется важным также и цитологический анализ полученного содержимого, позволяющий определить его характер. Критериями принадлежности исследуемого материала к мокроте следует считать незначительное количество эпителиальных клеток (менее 10 на 1000 всех клеточных элементов), преобладание

нейтрофилов над эпителиальными клетками, наличие микроорганизмов одного и того же морфологического типа.

Тяжесть пневмонии

Тяжесть пневмонии является одним из клинических ориентиров, определяющих не только выбор первоначального препарата, но и целесообразность сочетанного применения двух антибиотиков, путей введения, длительности антибиотикотерапии, необходимости и объема симптоматического лечения. Определение критериев тяжести пневмонии представляется особенно важным именно у больных пожилого и старческого возраста в связи с более тяжелым прогнозом, быстрым прогрессированием легочного воспаления, декомпенсацией сопутствующей патологии, необходимостью интенсивной терапии. Критериями тяжелого течения пневмонии являются:

- двусторонняя или многодолевая инфильтрация легочной ткани;
- тяжелая дыхательная недостаточность (число дыханий более 30 в 1 мин, парциальное давление кислорода менее 60 мм рт.ст.);
- наличие легочных осложнений (парапневмонический плеврит, абсцедирование);
- спутанность, нарушение сознания;
- декомпенсация сопутствующей патологии (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность);
- количество лейкоцитов ниже $4 \cdot 10^9$ /л или выше $30 \cdot 10^9$ /л;
- быстрое прогрессирование процесса (распространение инфильтрации на 50% и более от исходной в течение 48 ч наблюдения).

Разработана специальная балльная шкала для определения прогноза и тяжести пневмонии [6]. Оценке подлежат 20 параметров, из них 3 демографических, 5 характер и тяжесть сопутствующей патологии, 5 данные клинического исследования, 7 лабораторные показатели. В зависимости от количества баллов выделено 5 групп пациентов. Больные I—III класса прогностически относительно благоприятны с низким риском смертности (менее 1%), у больных IV класса риск смертности увеличивается до 9%, а у больных V классом — до 27%. Приведенная шкала тяжести пневмонии может служить ориентиром при решении вопроса о госпитализации больного. Больные IV—V класса должны быть госпитализированы.

При внебольничных пневмониях легкого течения можно ограничиться назначением пенициллинов, цефалоспоринов II поколения или “защищенных” пенициллинов. В ряде случаев возможно применение антибиотиков внутрь или последовательное назначение их парентерально с переходом (в случае эффекта) на прием внутрь. В некоторых ситуациях при пневмониях тяжелого течения на фоне выраженного иммунодефицита, при декомпенсации сопутствующих заболеваний может быть оправдана комбинированная антимикробная терапия. Используют комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами (синергичное действие против *Ps*.

aeruginosa), макролидами (при подозрении на легионеллезную пневмонию). В недавних исследованиях был продемонстрирован клинический и микробиологический эффект левофлоксацина, не уступающий комбинации цефалоспоринов (цефтриаксон) и макролидов (эритромицин) в рамках ступенчатой терапии тяжелой пневмонии [7]. Эти данные дают основание назначать левофлоксацин при лечении пневмонии у пожилых, у которых сам по себе возраст представляет независимый фактор риска тяжелого течения заболевания.

Антибиотикорезистентность

При выборе первоначального антибиотика следует учитывать реальную ситуацию антибиотикорезистентности, сложившуюся в данном регионе. Широкое использование антибиотиков (не всегда обоснованное) по поводу бронхолегочных, мочевых и других инфекций способствует формированию штаммов микроорганизмов, устойчивых не только к "старым", давно используемым в практике антибиотикам (пенициллины), но и к относительно недавно появившимся препаратам (макролиды, фторхинолоны).

В последние годы накоплены данные о развитии резистентности пневмококка к пенициллину, причем частота пенициллинорезистентности растет быстрыми темпами. Если до 1992 г. только менее 1% пневмококков в США имели высокий уровень резистентности, то в период 1994—1995 гг. уже 24% пневмококков были пенициллинорезистентными, причем у 10% отмечалась высокая степень резистентности. За 1996—1997 гг. уже 33,5% пневмококков оказались резистентными к пенициллину, причем у 135 отмечалась высокая степень пенициллинорезистентности. Это исследование, проведенное в течение "респираторного сезона" в 45 штатах, включало 9190 штаммов пневмококка, выделенного у взрослых [4]. Примечательно, что пенициллинорезистентность сочеталась со снижением чувствительности к другим антибиотикам, в частности макролидам, цефалоспорином, тетрациклинам и триметоприм/сульфаметоксазолу.

При изучении резистентности к макролидам установлено, что в зимний период 1993—1994 гг. резистентность к данной группе антибиотиков составляла 20%, а в 1997 г. возросла до 39% [13]. В более поздних исследованиях было показано, что пенициллинорезистентные пневмококки оказались резистентными к цефуроксиму аксетилу (100%), цефотаксиму (73%) и амоксициллину клавуланату (94%). В то же время резистентность к пенициллину не сочеталась со снижением чувствительности к фторхинолонам.

Частота резистентных пневмококков различна в странах Европы и достигает в некоторых из них 50%. В России удельный вес пенициллинорезистентных штаммов составляет около 10%. Растет частота выделения штаммов *H.influenzae*, продуцирующих β-лактамазы, вызывающих устойчивость к аминопенициллинам.

Пожилым возраст сам по себе относится к факторам риска развития пенициллинорезистентности. Однако скорее всего имеет значение не сам возраст, но другие

ассоциированные с пожилым возрастом причины. Такими причинами могут быть: клинически значимая сопутствующая патология (сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания печени и почек); предшествующая антибиотикотерапия; проживание в домах для престарелых (интернатах).

Полиморбидность пожилых и стариков, страдающих несколькими заболеваниями, более частая предшествующая антибиотикотерапия, особенно у больных ХОБЛ, с неоднократными инфекционными обострениями или рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей и, наконец, проживание некоторых стариков в интернатах — все это делает более вероятным наличие резистентных пневмококков у гериатрического контингента больных пневмонией.

Следует иметь в виду различные механизмы устойчивости этиологически значимых микроорганизмов. Если устойчивость *S.pneumoniae* к пенициллину связана с модификацией пенициллинсвязывающих белков, то устойчивость *H.influenzae* обусловлена продукцией β-лактамаз. В связи с этим назначение "защищенных" пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) целесообразно при наличии устойчивых штаммов *H.influenzae* и не имеет преимуществ в лечении пневмоний, вызванных устойчивыми к пенициллину пневмококками. Среди имеющихся в распоряжении врача антибиотиков активными против резистентных штаммов пневмококков в настоящее время являются моксифлоксацин и левофлоксацин. Указанные препараты, кроме того, обладают активностью против штаммов, резистентных к макролидам или имеющих перекрестную резистентность к пенициллину и макролидам

Безопасность антибактериального препарата

Одним из требований к назначаемому антибиотику среди прочих является отсутствие клинически значимых побочных и токсических эффектов, что приобретает особое значение у больных пожилого и старческого возраста, обремененных сопутствующими, нередко множественными заболеваниями. Обеспечение безопасности лечения может достигаться, с одной стороны, строгим учетом конкретной клинической ситуации, функционального состояния почек, печени, свойств препарата, а с другой — с помощью коррекции назначаемой дозы. У стариков чаще регистрируются нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов, нефротоксический эффект высоких доз цефалоспоринов. При нарушении функции почек возможно проявление ототоксического действия эритромицина. При лечении триметопримом/сульфаметоксазолом наблюдается более высокий риск нейтропении. Целесообразно уменьшение дозы антибиотиков у больных с выраженным снижением массы тела, особенно у женщин. При назначении антибиотиков, экскретируемых через почки, необходима коррекция дозы с учетом клиренса креатинина, который снижается с возрастом после 30 лет ежегодно на 1 мл/мин. Следует с осторожностью назначать пожилым или по возможности избегать аминогликозидов, амфотерицина В, ванкомицина [9]. На фоне применения цефалоспориновых антибиотиков

могут развиваться флебиты, анемии с наличием аутоантител на эритроцитах, повышение активности печеночных ферментов

Среди имеющихся в распоряжении врача современных антибактериальных препаратов требованиям безопасного антибиотика отвечает левофлоксацин, лишенный нежелательных свойств, отмеченных у других фторхинолонов. Безопасность левофлоксацина подтверждена при лечении более 1 500 000 больных.

С целью обеспечения большей безопасности предпочтительнее назначение антибиотиков внутрь (в соответствующих ситуациях) или своевременное переключение с парентерального на оральный путь введения.

Возможность перехода с парентеральной на оральную антибактериальную терапию

Оправданность так называемой ступенчатой терапии заключается в возможности сокращения пребывания пожилого больного в стационаре с учетом неблагоприятных последствий госпитализации, переводе на более комфортное амбулаторное лечение, снижение стоимости лечения [2].

Критериями для перехода с парентерального на оральный путь введения антибиотиков следует считать нормальные показатели температуры на протяжении 2-кратного измерения за последние 16 ч, нормальное количество лейкоцитов или тенденция к нормализации, субъективное улучшение (уменьшение кашля, одышки), отсутствие признаков нарушения всасывания [12]. Оптимальными сроками перехода с парентеральной на оральную терапию являются 48—72 ч. Обычно переходят на оральную форму того же антибиотика, однако возможно назначение близкого к парентерально вводимому антибиотику (при отсутствии пероральной лекарственной формы препарата). Для обеспечения высокой комплаентности следует отдавать предпочтение антибиотикам с высокой биодоступностью и удобным режимом дозирования (1—2 раза в сутки). Таким требованиям могут отвечать современные респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин. В настоящее время имеются многочисленные данные о высокой клинической и микробиологической эффективности левофлоксацина в рамках ступенчатой терапии, сопоставимой с цефтриаксоном [11] и превосходящей комбинацию цефтриаксон или цефуроксим аксетил в сочетании с эритромицином или доксициклином [5] при лечении тяжелой внебольничной пневмонии.

Показатели стоимости

Экономические затраты на антибактериальную терапию включают не только стоимость самого препарата, но также все затраты на лечение (выбор адекватного препарата, пути введения, длительность терапии, риск развития побочных эффектов и т.д.). Основными факторами экономичности антибактериальной терапии являются следующие:

- адекватный выбор первоначального препарата,
- предпочтительная монотерапия,

- своевременный переход с парентерального введения на пероральный прием,
- оптимальный режим дозирования с учетом фармакокинетики,
- оптимальная длительность лечения,
- своевременная отмена (замена) препарата в случае неэффективности,
- тщательный контроль за переносимостью.

Адекватность выбора первоначального антибиотика оценивается через 48—72 ч от начала лечения. Основным критерием эффективности следует считать снижение или нормализацию температуры. В случаях с исходно нормальной температурой врачу следует ориентироваться на другие признаки микробной интоксикации (активность больного, нарушения со стороны ЦНС и других систем, отсутствие прогрессирования процесса). При неэффективности первоначального антимикробного препарата, назначенного в достаточной дозе, проводят его смену с учетом клинических и других ориентиров, причем следует назначать антибиотик другой группы. Не всегда выбор наиболее дешевого антибактериального препарата без строгого учета его активности, безопасности и других характеристик в конкретной клинической ситуации оказывается экономичным при оценке стоимости лечения в целом. Необходимо иметь в виду, что самым дорогим антибиотиком является тот, который не оказывает эффекта. В то же время более дорогостоящий препарат, быстро купирующий микробное воспаление, с возможностью быстрого перехода с парентерального на оральный путь введения, продолжение лечения в амбулаторных условиях, укорочение общей длительности терапии, отсутствие осложнений и побочных эффектов, требующих дополнительных затрат на лечение, может в конечном счете оправдывать высокие стоимостные показатели выбранного антибиотика.

Таким образом, суммируя данные о выборе оптимального препарата для лечения внебольничной пневмонии у пожилых, следует подчеркнуть, что практически всем требованиям отвечает левофлоксацин. Очевидные преимущества назначения левофлоксацина пожилым больным пневмонией включают следующие:

- активность, перекрывающая основные возбудители пневмонии у стариков,
- антипневмококковая активность,
- активность против *S.pneumoniae*, резистентного к пенициллинам и макролидам,
- активность против *H.influenzae*, продуцирующей β -лактамазы,
- удобный режим дозирования,
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами,
- отсутствие клинически значимых побочных эффектов,
- высокая биодоступность при приеме внутрь,
- возможность ступенчатой терапии.

Основные причины неэффективности первоначального антибиотика при лечении пневмоний у пожилых сводятся к следующим: неправильный диагноз пневмонии, наличие легочных (абсцесс, эмпиема) и внелегочных (менингит, артрит) осложнений, тяжелая сопутству-

ющая и фоновая патология, неадекватный выбор первоначального антибиотика, недостаточная доза препарата, легочная суперинфекция.

При получении результатов микробиологического исследования проводится целенаправленная терапия или коррекция начатого лечения в случае его неэффективности

Сроки отмены антибактериального препарата у больных пожилого и старческого возраста имеют не менее важное значение, поскольку необоснованно длительная терапия может способствовать возникновению суперинфекции (вторичное инфекционное заболевание легочной или другой локализации, возникающее на фоне проводимой антимикробной терапии или вскоре после ее отмены). Кроме того, длительная терапия повышает риск развития побочных эффектов, поддерживает психологический дискомфорт пациента и удорожает стоимость лечения в целом.

Отмена антибактериального препарата при легком течении пневмонии без серьезной сопутствующей патологии должна проводиться через 2—3 дня после нормализации температуры. При тяжелых пневмониях с осложненным течением, а также при стафилококковых, легионеллезных пневмониях оправдано более длительное лечение — до 14—20 дней.

Всем пожилым больным пневмонией необходимо проведение контрольных рентгенологических исследований легких для подтверждения разрешения пневмонии. Если пневмония развивается в ателектатическом участке дистальнее обтурированного бронха необходимо исключение бронхогенного рака. Приблизительно у половины подобных больных диагноз рака легкого ставится уже при обращении больного к врачу. В остальных случаях ключом к диагностике опухолевого процесса является затяжное течение пневмонии. Пожилой и старческий возраст, а также наличие ХОБЛ относятся к факторам, увеличивающим сроки разрешения пневмонии. Оптимальными сроками контрольного рентгенологического исследования являются 10—12 нед с момента начала лечения пневмонии. В случае неполного

разрешения пневмонии в указанные сроки необходимо дальнейшее исследование для исключения опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Пневмонии в пожилом и старческом возрасте. Пульмонология 1997; Прил.: 29—35.
2. Синопальников А.И., Дуганов В.К. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых. Рус. мед. журн. 2001; 15: 650—655.
3. Doern G.V. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract. Am. J. Med. 1995; 99: 3S—7S.
4. Drinka P.J., Gauerke C., Voeks S. et al. Pneumoniae in nursing home. J. Gen. Intern. Med. 1994; 9: 650—652.
5. File T.M., Sergeti G., Player R. et al. A multicenter randomised study comparing the efficacy and safety of intravenous and oral levofloxacin versus ceftriaxone and or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1965—1972.
6. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired-pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243—250.
7. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality. In: Abstracts of 7th International symposium on new quinolones. Edinburgh; 2001. 45.
8. Koivula I., Stenn V., Makela P.H. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am. J. Med. 1994; 96: 313—320.
9. McCue J.D. Antibiotic use in the elderly: Issues and nonissues. Clin. Infect. Dis. 1999; 28 (4): 750—752.
10. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care process and outcomes in elderly patients with pneumonia. J.A.M.A. 1997; 278: 2080.
11. Norrby S.R., Petermann W., Willcox P.A. et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand. J. Infect. Dis. 1998; 30: 397—404.
12. Ramires J.A. Switch therapy in adult patients with pneumonia. Clin. Pulm. Med. 1995; 2: 327—333.
13. Thornsberry C., Ogilvie P., Kahn J. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in United States in 1996—1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 29: 249—257.

Поступила 26.10.01