

Применение антиинфекционных препаратов у пациентов пожилого возраста

Э.А. Ортенберг

ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

В данной статье описаны факторы, способствующие снижению эффективности антимикробных препаратов у пожилых пациентов, а также факторы и механизмы, снижающие безопасность этой группы препаратов. Подробно рассмотрены особенности применения различных групп антимикробных препаратов при инфекциях, наиболее часто встречающихся в пожилом возрасте, таких как инфекции дыхательных

путей, инфекции мочевых путей и инфекции кожи и мягких тканей. Также представлены данные о лекарственных взаимодействиях между антимикробными препаратами и препаратами других групп, часто применяемыми в пожилом возрасте.

Ключевые слова: пожилые пациенты, антимикробные препараты, эффективность, безопасность, лекарственные взаимодействия.

Use of Antimicrobial Agents in Elderly Patients

E.A. Ortenberg

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

This article describes the factors contributing reduced efficacy of antimicrobial agents in elderly patients, as well as the factors and mechanisms compromising safety of this drug class. Specific aspects of the administration of different antimicrobial agent classes in the most common infections in elderly patients, such as respiratory tract infections, urinary tract infections and skin and skin

structure infections, are considered in detail. Data on drug interactions between antimicrobial agents and other medication classes commonly used for the treatment of underlying medical conditions in the elderly are also presented.

Key words: elderly patients, antimicrobial agents, efficacy, safety, drug interactions.

Пожилые пациенты являются основными потребителями лекарственных препаратов, включая антибиотики. С учётом прогнозов о том, что к 2050 году лица старше 60 лет составят более 20% населения земного шара [1], проблема использования *антиинфекционных препаратов* (АИП) у этой возрастной категории важна как с клинических, так и с экономических позиций.

Определяющим фактором успешного использования АИП у пожилых (равно как и у пациентов иного

возраста) является корректный диагноз, как клинический, так и бактериологический (предполагаемый или верифицированный), наряду с учётом локальных данных о чувствительности соответствующего возбудителя к назначаемым АИП и максимально ранним назначением последних в адекватных дозах (что определяет, в частности, эффективность терапии сепсиса). Предпочтительно, особенно в urgentных ситуациях, использовать оригинальные АИП либо генерики с надёжной доказательной базой.

Вместе с тем, преклонный возраст, безусловно, способен оказать негативное воздействие как на эффективность, так и на безопасность проводимой *антиинфекционной терапии* (АИТ).

Контактный адрес:
Эдуард Анатольевич Ортенберг
Эл. почта: edort@sibtel.ru

Снижение **эффективности** АИТ у пожилых, ассоциированное с удлинением сроков госпитализации и повышением летальности, связано с рядом факторов:

✓ возрастное снижение напряженности врожденного и приобретенного иммунитета, активности Т- и В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов G [2–5];

✓ длительный стаж использования по различным показаниям глюкокортикостероидов, других иммунодепрессантов [6];

✓ большая вероятность неоднократных курсов АИТ по поводу перенесенных или имеющихся хронических заболеваний, что является общепринятым фактором риска роста резистентности и неудач АИТ;

✓ общее старение организма с нарушением уровня функционирования жизненно важных органов и систем [7–9], повышения их уязвимости к дополнительной интоксикации, способствующей развитию органной недостаточности;

✓ нарушения кровообращения [10] – сердечный выброс после 30 лет ежегодно снижается на 1% [11] с ослаблением, в частности, гастроинтестинального кровотока [12], что уменьшает всасывание АИП при пероральном приёме;

✓ стёртость и атипичность клинической картины заболевания, обусловленного инфекцией [13, 14], частое отсутствие температурной реакции на инфекцию, трудность контакта с больным за счёт имеющихся когнитивных нарушений и быстро наступающей дезориентации, что осложняет диагностику и ведет к позднему началу АИТ и нарушениям её режима, особенно при пероральном приёме АИП в амбулаторных условиях;

✓ остаточные проявления перенесенных травм, операций, наличие искусственных клапанов сердца [15], водителей ритма, большее число катетеризаций в анамнезе [16], что создаёт условия для персистенции микроорганизмов, в том числе – в форме биопленок с повышенной резистентностью к действию АИП;

✓ у лиц, находящихся в домах престарелых, нередко отмечается полирезистентность микрофлоры [17–21], необычные возбудители, например грамотрицательные бактерии при пневмонии, более широкий, в сравнении с молодыми пациентами, спектр возбудителей при инфекциях мочевых путей, что снижает адекватность эмпирической АИТ.

Достаточно велико и число факторов, снижающих у пожилых пациентов **безопасность** АИП:

✓ нарушение функций паренхиматозных органов (печень, почки) [22, 23] снижает уровень метаболизма и выведения АИП, что ведет к повышению их концентрации и токсического потенциала. В част-

ности, у пожилых больных чаще отмечается нефро-, ото- и вестибулотоксическое действие аминогликозидов [24] (последнее сопровождается повышением риска падений и переломов), неблагоприятное влияние фторхинолонов на соединительную ткань [25] (выше риск повреждения сухожилий), нефротоксический эффект ванкомицина, амфотерицина, высоких доз цефалоспоринов и карбапенемов [11]; выше риск панцитопении под влиянием ко-тримоксазола [26], нарушений коагуляции при использовании цефалоспоринов [27]. Выбор АИП с учётом особенностей их фармакокинетики и коррекция дозы [28] могут снизить эти риски;

✓ недержание кала, препятствующее своевременному распознаванию антибиотик-ассоциированной диареи (обычно – в интернатах и домах престарелых), которая у пожилых встречается чаще [29] и сопровождается значительно более высокой летальностью [30];

✓ пожилой возраст, наряду с поражениями ЦНС в анамнезе, является фактором риска развития нейротоксического действия АИП, в частности фторхинолонов, цефалоспоринов и карбапенемов (энцефалопатия, судороги, бессудорожный *status epilepticus*) за счёт влияния на выделение ГАМК, ГАМК- и NMDA-рецепторы [31–33];

✓ наличие хронических заболеваний, по поводу которых больные получают лекарственную терапию, ведет к увеличению частоты лекарственных взаимодействий токсического характера (см. ниже).

Возрастные изменения проникновения АИП из крови в ткани [34] могут как ослаблять их эффективность (снижение поступления в ткани за счёт ослабления кровотока и снижения объёма распределения [35], так и повышать токсичность (за счёт гипоальбуминемии с увеличением доли несвязанного препарата, легче проникающего в ткани).

Преобладающими у пожилых лиц являются *инфекции дыхательных путей* (ИДП) и *инфекции мочевых путей* (ИМП) [36, 37], суммарно составляющие более 80%; примерно в 10% случаев – *инфекции кожи и мягких тканей* (ИКМТ), значительно реже – инфекции другой локализации [2, 38, 39].

Наиболее широко применяемыми группами АИП у пожилых больных являются β -лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), фторхинолоны и макролиды. Определенную роль отводят нитрофуранам, ко-тримоксазолу. Разумеется, как и у молодых пациентов, по показаниям используются любые группы АИП.

К особенностям АИТ инфекций дыхательных путей (пневмония, обострение ХОБЛ) у пожилых, с учётом более широкого спектра возбуди-

телей [6], можно отнести более частое использование (в том числе в качестве стартовой терапии) защищенных β -лактамов антибиотиков, влияющих не только на *Streptococcus pneumoniae* и β -лактамазопродуцирующие штаммы *Haemophilus influenzae*, но и на грамотрицательные бактерии и анаэробы [40, 41]. Широко используются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [42, 43], способные подавить широкий круг возбудителей, а при парентеральном применении за счёт длительного эффекта — снизить число инъекций и соответственно постинъекционных осложнений. Пролонгированный эффект характерен и для цефтриаксона.

Пневмония у пациента, поступившего в стационар из дома престарелых, расценивается как нозокомиальная и лечится соответственно [17].

Лечение туберкулеза у пожилых, с учётом высокой летальности, рекомендуется начинать четырьмя препаратами. Классическая комбинация—изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол (у пожилых больных при этом выше риск гепатотоксических осложнений) [44], однако, в связи с ростом резистентных штаммов, в последние годы возрастает роль подключения «респираторных» фторхинолонов.

Наконец, у пожилых лиц особенно актуальны такие профилактические меры, как своевременная иммунизация пневмококковой вакциной (в последнее время — двумя её вариантами с 6–12-месячным интервалом), а также вакциной против гриппа [45], что существенно снижает риск возникновения ИДП, хотя иммунный ответ на вакцинацию у пожилых и снижен.

Систематический туалет полости рта снижает риск аспирации инфицированного орофарингеального секрета — нередкого триггера ИДП [6].

E. coli является основным возбудителем ИМП (цистит, пиелит, катетер-ассоциированные инфекции) у всех возрастных групп, однако у лиц, находящихся в домах престарелых, примерно в 35% случаев обнаруживают других представителей *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Providentia* spp.), а в 10% — грампозитивную флору (*Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.) [46]. Основной спектр используемых АИП включает фосфомицин, нитрофураны, фторхинолоны, цефалоспорины III поколения, в том числе для перорального приёма. В целом, алгоритм их применения не отличается от такового у более молодых пациентов, однако чаще приходится использовать пролонгированные курсы АИП [47]. Вместе с тем, показано, что у пожилых женщин при неспецифической локальной симптоматике без признаков системной инфек-

ции «отсрочка» в назначении АИП нередко позволяет значительно снизить объём их использования без риска развития пиелонефрита [48]. У мужчин короткие (меньше 7 дней) курсы терапии неосложнённых ИМП не приводили к учащению рецидивов [49]. Дозируются АИП с учетом показателей клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Разработана вакцина на основе антигенов *E. coli*, снижающая риск развития ИМП.

Риск ИКМТ особенно высок у лежачих больных, находящихся в домах престарелых. Лечение проводят, исходя из бактериологических данных, ведущая роль отводится профилактике—повышению подвижности, гигиене и обработке угрожаемых поверхностей антисептиками. Отмечается частая этиологическая роль MRSA с повышенным риском неблагоприятных исходов [50], требующая использования ванкомицина или более современных анти-MRSA антибиотиков (линезолид, даптомицин).

В связи с очень высокой частотой сахарного диабета у пожилых с ИКМТ особенно актуальны язвенно-некротические поражения при «диабетической стопе». Полимикробная этиология инфекции требует применения комбинаций АИП либо препаратов широкого спектра действия. Особое значение приобретает профилактика рецидивов: подбор удобной, во многих случаях — специализированной ортопедической обуви.

Актуальной является борьба с необоснованным назначением АИП для предотвращения развития полирезистентной микрофлоры в домах престарелых с дальнейшим её распространением. В частности, ошибочными считаются: использование АИП для профилактики ИМП, при бессимптомной бактериурии; широкое применение фторхинолонов при ИМП и остром бронхите; длительные курсы АИТ; широкое применение эмпирической терапии без бактериологических исследований; применение антибиотиков широкого спектра действия у больных с деменцией или агонизирующих пациентов; недостаточное использование ступенчатой терапии со своевременным переходом на АИП узкого спектра действия [51].

При этом в разных странах отмечают 10–15-кратные различия в частоте использования антибиотиков в домах престарелых [52], что, по-видимому, отражает позиции соответствующих медицинских ассоциаций, характер имеющихся рекомендаций и готовность врачей им следовать.

Для пожилых пациентов характерны взаимодействия АИП с широко используемыми кардиотропными средствами (чему способствуют распространённые в этом возрасте нарушения водно-электролитного баланса), а также препаратами дру-

гих групп. В частности, возрастает риск нарушений ритма на фоне сочетанного применения макролидов [53], современных фторхинолонов, ко-тримоксазола с ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов (в частности за счёт изменений уровня калия) [26] по ряду наблюдений — с повышением риска внезапной смерти [11, 54].

Гипохолестеринемические средства, препараты железа задерживают всасывание антибиотиков в кишечнике. Ципрофлоксацин повышает концентрацию теофиллина [55], провоцируя кардиотоксические эффекты. Метронидазол и ко-тримоксазол существенно усиливают антикоагулянтный эффект варфарина. Линезолид способствует проявлению «серотонинового синдрома» у пациентов, получающих антидепрессанты, препятствующие обратному

захвату серотонина (флуоксетин и аналоги) [56]. Амантадин и его аналоги учащают случаи дезориентации от антигистаминных и антихолинергических средств, что повышает риск падений и переломов [57, 58].

Таким образом, рациональная АИТ у пожилых пациентов представляет ответственную и сложную задачу, требует детальной оценки состояния больного, учета всех нюансов действия АИП и в целом высокой подготовки медицинского персонала. Пути дальнейшей её оптимизации могут быть связаны с внедрением компьютеризированных систем принятия решений [59], активным использованием «ступенчатой» АИТ [60] и разработкой четких «возрастноориентированных» рекомендаций [61].

Литература

- Cohen J.E. Human population: the next half century. *Science* 2003; 302:1172-5.
- Albert S., Schafer V., Brade V. Epidemiology and therapy of bacterial infections in geriatrics. *Z Gerontol Geriatr* 2000; 33:357-66.
- Gruver A., Hadson L., Semprowski G. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007; 211:144-56.
- Hakim F.T., Gress R.E. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens* 2007; 70:179-89.
- Krokan H.E., Kavli B., Slupphaug G. Novel aspects of macromolecular repair and relationship to human disease. *J Mol Med* 2004; 82:280-97.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(1):4-31.
- Garibaldi R.A. Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect* 1999; 43(Suppl):9-18.
- Gavazzi G., Krause K.H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(11):659-66.
- Nicolle L.E., Strausbaugh L.J., Garibaldi R.A. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:1-17.
- Saner H. Cardiovascular system and aging. *Ther Umsch* 2005; 62:827-35.
- Faulkner C.M., Cox H.L., Williamson J.C. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:997-1004.
- Sherlock S., Bearn A.G., Billing B.H., Paterson J.C. Splanchnic blood flow in man by the bromsulfalein method: the relation of peripheral plasma bromsulfalein level to the calculated flow. *J Lab Clin Med* 1950; 35:923-32.
- Bonomo R.A. Resistant pathogens in respiratory tract infections in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(7 Suppl):236-41.
- Marrie T.J. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly? *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:671-80.
- Gregoratos G. Infective endocarditis in the elderly: diagnosis and management. *Am J Geriatr Cardiol* 2003; 12:183-9.
- Inelmy E.M., Sergi G., Enzi G. When are indwelling urinary catheters appropriate in elderly patients? *Geriatrics* 2007; 62:18-22.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Пневмонии в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2007; 9(1):4-19.
- Marques L.P., Flores J.T., de Barros O., et al. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(5):436-41.
- Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2006. [Accessed May 25, 2013]. Available from: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>.
- Ben-Ami R., Schwaber M.J., Navon-Venezia S., et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42:925-34.
- Pop-Vicas A., Tacconelli E., Gravenstein S., Lu B., D'Agata E.M. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:325-31.
- Sersté T., Bourgeois N. Ageing and the liver. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69:296-8.
- Rowe J.W., Andres R., Tobin J.D., et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31:155-63.
- Davies D.F., Shock N.W. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29:496-507.
- Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12(4):497-505.

26. Ho J., Juurlink D. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole CMAJ 2011; 183:1851-8.
27. Peetermans W., Verbist L. Coagulation disorders caused by cephalosporins containing methylthiotetrazole side chains. Acta Clin Belg 1990; 45(5):327-33.
28. Cusack B.J. Pharmacokinetics in older persons. Am J Geriatr Pharmacother 2004; 2:274-302.
29. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003; 6:49-54.
30. Di Bella S., Capone A., Musso M., et al. Clostridium difficile infection in the elderly. Infez Med 2013; 21:93-102.
31. Grill M.F., Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. Ann Pharmacother 2008; 42:1843-50.
32. Chow K.M., Hui A.C., Szeto C.C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:649-53.
33. Sugimoto M., Uchida I., Mashimo T., et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockage in convulsions induced by cephalosporins. Neuropharmacology 2003; 45:304-14.
34. Greenblatt D.J., Sellers E.M., Shader R.I. Drug therapy: drug disposition in old age. N Engl J Med 1982; 306:1081-8.
35. Shi S., Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. Curr Drug Metab 2011; 12:601-10.
36. Cotter M., Donlon S., Roche F., Byrne H., Fitzpatrick F. Healthcare-associated infection in Irish long-term care facilities: results from the First National Prevalence Study. J Hosp Infect 2012; 80:212-6.
37. Curns A.T., Holman R.C., Sejvar J.J., et al. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. Arch Intern Med 2005; 165:2514-20.
38. Liang S.Y., Mackowiak P.A. Infections in the elderly. Clin Geriatr Med 2007; 23:441-56.
39. Werner H., Kuntsche J. Infection in the elderly-what is different? Z Gerontol Geriatr 2000; 33:350-6.
40. Ferrara A., Fietta A. New developments in antibacterial choice for lower respiratory tract infections in elderly patients. Drugs Aging 2004; 21:167-86.
41. Roede B.M., Bresser P., El Moussaoui R., et al. Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. Clin Microbiol Infect 2007; 13:284-90.
42. Andriole V.T., Haverstock D.C., Choudhri S.H. Retrospective analysis of the safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials. Drug Saf 2005; 28:443-52.
43. Neralla S., Meyer K. Drug treatment of pneumococcal pneumonia in the elderly Drugs Aging 2004; 21:851-64.
44. Van den Brande P., Van Stenbergen W., Vervoort G., et al. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1705-8.
45. Smith N.M. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-10):1-42.
46. Das R., Perrelli E., Towle V., et al. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from urine samples obtained from nursing home residents. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(11):1116-9.
47. Takahashi P., Trang N., Chutka D., Evans J. Antibiotic prescribing and outcomes following treatment of symptomatic urinary tract infections in older women. J Am Med Dir Assoc 2004; 5(2 Suppl): S11-5.
48. Finn J.C., Flicker L., Mackenzie E., et al. Interface between residential aged care facilities and a teaching hospital emergency department in Western Australia. Med J Aust 2006; 184:432-5.
49. Boockvar K.S., Gruber-Baldini A.L., Burton L., Zimmerman S., May C., Magaziner J. Outcomes of infection in nursing home residents with and without early hospital transfer. J Am Geriatr Soc 2005; 53(4):590-6.
50. Washio M., Kiyohara C., Hamada T., et al. The case fatality rate of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection among the elderly in a geriatric hospital and their risk factors. The Tohoku Journal of Experimental Medicine 1997; 183:75-82.
51. Lim C., Kong D., Stuart R. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in the residential care setting: current perspectives Clin Interv Aging 2014; 9:165-77.
52. McClean P., Hughes C., Tunney M., Goossens H., Jans B. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Nursing Home Project Group Antimicrobial prescribing in European nursing homes. J Antimicrob Chemother 2011; 66:1609-16.
53. Howard P.A. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. Ann Pharmacother 2013; 47:1547-51.
54. Ray W.A., Murray K.T., Meredith S., et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 2004; 351:1089-96.
55. Shakeri-Nejad K., Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. Expert Opin Pharmacother 2006; 7(6):639-51.
56. Mills K., Graham A.C., Winslow B.T., Springer K.L. Treatment of nursing home-acquired pneumonia. Am Fam Physician 2009; 79(11):976-82.
57. Dumyati G., Falsey A.R. Antivirals for influenza: what is their role in the older patient? Drugs Aging 2002; 19:777-86.
58. Guay D.R.P. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability perspective. Drugs Aging 1994; 5:8-19.
59. Obez C., Barisic A.M., Chatelier W., et al. The computer-assisted management programs for antibiotic therapies in connection with an application in geriatrics. Pathol Biol 2004; 52:589-96.
60. Naughton B.J., Mylotte J.M. Treatment guideline for nursing home-acquired pneumonia based on community practice. J Am Geriatr Soc 2000; 48(1):82-8.
61. Sicras M.A., Pelaez L.J. Improving adequacy for drug use and effects in geriatric centers using an intervention program. Farm Hosp 2005; 29(5):303-11.