

***Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Studium Kształcenia
Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego***

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

***Zakażenia bakteryjne u osób starszych –
czynniki ryzyka, leczenie i bezpieczeństwo
farmakoterapii***

mgr farmacji Joanna Kulesza-Krasuska

Kierownik specjalizacji: mgr farmacji Anna Gdyńska

Kraków 2025

Wykaz skrótów

- ABR** ang. *angiotensin receptor blockers* - antagoniści receptora angiotensyny II
- ACEI** ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors* – inhibitory konwertazy angiotensyny
- AKI** ang. *acute kidney injury* - ostre uszkodzenie nerek
- ARNI** ang. *angiotensin receptor neprilysin inhibitor* – inhibitor receptora angiotensyny II i neprylizyny
- CAP** ang. *Community Acquired Pneumonia* - pozaszpitalne zapalenie płuc
- ChPL** – charakterystyka produktu leczniczego
- Cl_{cr}** ang. *creatinine clearance* – klirens kreatyniny
- CKD** ang. *Chronic Kidney Disease*, przewlekła choroba nerek
- CRP** (*białko C-reaktywne*)- białko ostrej fazy
- DOAC** ang. *direct oral anticoagulant inhibitors* – bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia
- DPS** – dom pomocy społecznej
- DRESS** ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi
- EGFR** ang. *estimated glomerular filtration rate*- oszacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
- EKG** – elektrokardiografia
- ESBL** ang. *extended-spectrum beta-lactamases* – β-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania
- HAP** ang. *hospital-acquired pneumonia* – szpitalne zapalenie płuc
- HCAP** ang. *health care-associated pneumonia* – zapalenie płuc związane z opieką zdrowotną
- HMG-Co-A reduktaza** - reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A
- IMAO** ang. *monoamine oxidase inhibitors* – inhibitory monoaminooksydazy
- INR** ang. *International Normalized Ratio* – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
- IPP** ang. *proton pump inhibitor* – inhibitor pompy protonowej
- IZW** – infekcyjne zapalenie wsierdzia
- KPC** ang. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* - karbapenemaza *Klebsiella pneumoniae*
- KDIGO** ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
- LDH** ang. *lactate dehydrogenase* - dehydrogenaza mleczanowa
- MASLD** ang. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*- stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi
- MDR** ang. *multidrug-resistant*– szczepy wielolekooporne
- MIC** ang. *minimal inhibitory concentration* – minimalne stężenie hamujące
- MRSA** ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę
- NDM** ang. *New-Delhi metallo-carbapenemase* - karbapenemaza zawierająca cynk, taka jak metalo-β-laktamaza z New Delhi

NMDA receptor ang. *N-methyl D-aspartate receptor* - receptor N-metylo-D-asparaginowy

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

OPAT ang. *outpatients parenteral antimicrobial therapy* - pozajelitowa ambulatoryjna terapia przeciwdrobnoustrojowa

OTC ang. *over the counter* – dostępne bez recepty

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PChN – przewlekła choroba nerek

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PAE ang. *postantibiotic effect* – efekt poantybiotykowy

PK ang. *pharmacokinetic* - farmakokinetyka

PD ang. *pharmacodynamic* – farmakodynamika

PDE-5 - Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

P – gp, Pgp – glikoproteina P

PZP – pozaszpitalne zapalenie płuc

SBZO ang. *spontaneous bacterial peritonitis, SBP* – samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej

SSRI ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

SNRI ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* - Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

SZP – szpitalne zapalenie płuc

TDM ang. *therapeutic drug monitoring* – terapia monitorowana stężeniem leku we krwi

$t_{1/2}$ – biologiczny okres półtrwania

TLPD ang. *tricyclic antidepressants* – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

WHO ang. *World Health Organization* - Światowa Organizacja Zdrowia

V_d – objętość dystrybucji

ZOL – zakład opiekuńczo - leczniczy

ZUM – zakażenie układu moczowego

Spis treści

1. Wstęp	5
2. Fizjologiczne zmiany u osób starszych predysponujące do występowania infekcji bakteryjnych	6
3. Proces starzenia a zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków	9
3.1. Zmiany w farmakokinetyce leków u osób starszych	9
3.2. Zmiany w farmakodynamice leków u osób starszych	11
4. Pacjenci w wieku senioralnym a niepożądane działania leków przeciwdrobnoustrojowych	13
4.1. Wpływ przewlekłej choroby nerek	13
4.2. Wpływ chorób wątroby	18
4.3. Niepożądane działania leków przeciwbakteryjnych	19
5. Interakcje leków przeciwbakteryjnych stosowanych u osób starszych	23
5.1. Interakcje lek przeciwbakteryjny - inny lek	23
5.2. Interakcje leków przeciwbakteryjnych z pokarmem, napojami i suplementami diety.....	34
5.3. Interakcje leków przeciwbakteryjnych z innymi lekami przeciwbakteryjnymi	37
6. Racjonalna terapia infekcji bakteryjnych u pacjentów w wieku podeszłym	39
6.1. Antybiotykoterapia empiryczna i antybiotykoterapia celowana	40
6.1.1. Czynniki wpływające na wybór antybiotyku w terapii empirycznej	40
6.1.2. Czynniki wpływające na wybór antybiotyku w terapii celowanej	41
6.1.2.1. Optymalizacja w zakresie wyboru antybiotyku, jego dawki, sposobu podania i czasu stosowania.....	41
7. Terapia najczęściej występujących postaci zakażeń w populacji geriatrycznej	45
7.1. Zakażenia układu moczowego u osób starszych	46
7.2. Zapalenia płuc u osób starszych	48
7.3. Zakażenia ran u osób starszych	51
7.4. Infekcyjne zapalenie wsierdzia u osób starszych	51
8. Podsumowanie	52
9. Bibliografia	53

1. Wstęp

Konieczność zastosowania antybiotyku w przebiegu infekcji o etiologii bakteryjnej u osób starszych wymaga wysoce zindywidualizowanego podejścia poprzedzonego szczegółową analizą i oceną stanu klinicznego pacjenta, jego cech, charakteru i lokalizacji zakażenia, lekowrażliwości drobnoustrojów i profilu PK/PD wybranego leku przeciwdrobnoustrojowego. Wybór antybiotyku, jego dawkowanie oraz potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań wynikających ze stosowanej antybiotykoterapii jest szczególnie istotne w tej populacji osób ze względu na większą wrażliwość na konsekwencje infekcji bakteryjnych, zespół kruchości oraz zmiany w farmakokinetyce leków [21,22].

Personalizowane podejście do pacjenta będącego osobą starszą wymagane jest ze względu na obserwowaną heterogenność tej grupy populacyjnej, odpowiadającej w literaturze różnym przedziałom wiekowym [5,37]. W Polsce, zgodnie z obowiązującą ustawą (Dz.U. 2015r.,poz.1705) za osobę starszą uważa się każdą osobę, która ukończyła 60 rok życia [11]. Podobnie WHO - osoby począwszy od 60 r.ż. zalicza do grupy osób we wczesnej starości, w przedziale wiekowym 75 - 89 lat - późnej starości, natomiast powyżej 90 r.ż. do populacji osób długowiecznych [10].

Przynależność do chronologicznej grupy wiekowej nie zawsze jest jednoznaczna z wiekiem biologicznym osoby, zarówno w odniesieniu do organizmu jako całości jak i poszczególnych jego elementów, ponieważ starzenie się, jako naturalny proces, przebiega niejednolicie u rozmaitych osób, wolniej do 60 r.ż., zwiększając tempo w późniejszym wieku [1,11].

Starzenie się samo w sobie nie jest chorobą, ale zachodzące zmiany fizjologiczne ekspozują osoby starsze na wysokie ryzyko zakażeń bakteryjnych, które są główną przyczyną hospitalizacji i zgonów w tej populacji osób [25].

2. Fizjologiczne zmiany u osób starszych predysponujące do występowania infekcji bakteryjnych

Osoby starsze są bardziej narażone na infekcje bakteryjne niż młodzi dorośli nie tylko z uwagi na zmiany związane z samym procesem starzenia się układów i narządów, ale też z powodu występowania innych schorzeń predysponujących do infekcji [25]. Osoby powyżej 75 r.ż. mają 2-krotnie, a powyżej 90 r.ż. 3-krotnie większe prawdopodobieństwo włączenia leku przeciwdrobnoustrojowego w porównaniu z osobami w wieku 55 lat i młodszymi [15].

Jednym z najbardziej znanych układów biologicznych, który musi stawić czoła skutkom starzenia jest układ odpornościowy. Fizjologiczny proces starzenia się układu odpornościowego (immunosenescencja) prowadzi do wzrostu podatności na choroby zakaźne, wystąpienia powikłań podczas infekcji oraz spadku skuteczności szczepień [16]. Przewlekła aktywacja wrodzonego układu odpornościowego skutkuje wzrostem stanu zapalnego o niskim nasileniu, znanego jako inflammaging, który jest napędzany przez makrofagi. Mediatorami tego ogólnoustrojowego stanu zapalnego są prozapalne cytokiny tj. interleukina-6 (IL-6), interleukina-1b (IL-1b), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), których poziom wzrasta z wiekiem. Jednocześnie u osób starszych spada aktywność wrodzonych komórek odpornościowych w zakresie fagocytozy, chemotaksji, cytotoksyczności i działania bakteriobójczego. Przewlekły stan zapalny jest istotnym czynnikiem ryzyka zarówno zachorowalności jak i umieralności wśród osób starszych.

Dodatkowo u osób starszych dochodzi do zmian w układzie i funkcjonowaniu komórek układu odpornościowego adaptacyjnego. Następuje spadek stosunku komórek T CD4/CD8, spadek produkcji prekursorów limfocytów T, spadek dziewiczych limfocytów T, spadek limfocytów B produkujących wysokospecyficzne immunoglobuliny oraz limfocytów B pamięci, przy jednoczesnym wzroście aktywności limfocytów Th regulujących [16]. Te niekorzystne zmiany zachodzące w adaptacyjnym układzie odpornościowym osób starszych powodują upośledzoną odpowiedź immunologiczną na nowe infekcje i na szczepienia, tym samym zmniejszając ich skuteczność i efektywność [16].

Zachodzące zmiany sprzyjają również reaktywacji utajonych infekcji t.j. półpasiec [24,25].

Niebezpieczeństwo zakażeń nasilają związane z wiekiem zmiany prowadzące do zmniejszenia wydolności układu oddechowego, moczowego i pokarmowego [1,22,25,36].

Nieprawidłowy stan uzębienia, stany zapalne w obrębie jamy ustnej, zmniejszone wydzielanie kwasu solnego i soków trawiennych, zwolnienie pasażu żołądkowo – jelitowego, zmniejszenie masy narządów i ich właściwości regeneracyjnych (wątroba), niedobory witaminowo - mineralne (wapń, żelazo, kwas foliowy, witamina B1 i B12) powstałe na skutek osłabionego wchłaniania, zanik kosmków jelitowych i często występująca dysbioza sprzyjają namnażaniu się bakterii.

Podatność na infekcje bakteryjne populacji senioralnej zwiększają również zmiany obserwowane w układzie oddechowym tj.: zmniejszenie całkowitej podatności płuc, wzrostu sztywności ściany klatki piersiowej, utrata elementów sprężystych tkanki płucnej, osłabienie odruchu kaszlowego, zwiększenie objętości zalegającej, większa reaktywność i zapadanie się drobnych oskrzeli, zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc prowadzącej do zmniejszenia wysycenia tlenem krwi tętniczej.

Zachodzące zmiany hormonalne tj. zaburzenia hormonalne na podłożu niedoboru estrogenów predysponują do zakażeń i ich nawrotów w obrębie określonych narządów i układów m.in. układu moczowego (ZUM). Brak odpowiedniej podaży płynów, na skutek osłabionego pragnienia, dodatkowo sprzyja odwodnieniu i zwiększa częstotliwość tych zakażeń [26].

Zmiany inwolucyjne w obrębie skóry czy błon śluzowych ułatwiają wnikanie zarazków do organizmu. Skóra osób starszych ulega ścięnczeniu, traci skórne makrofagi tkankowe oraz w niektórych obszarach staje się gorzej ukrwiona [3,25,36].

Namnażaniu się bakterii sprzyja także dosyć częsta u osób w podeszłym wieku obecność obcych materiałów tj.: protezy stawów, stymulatory serca, sztuczne zastawki serca, cewniki urologiczne [24,25,26,36,37].

Duże znaczenie dla zwiększenia podatności na infekcje bakteryjne ma towarzysząca starszemu okresowi życia wielochorobowość, definiowana jako współistnienie u pacjenta 2 lub więcej chorób przewlekłych [1,2,4,5,11,12, 24,31,36,38].

Monografia PolSenior 2, wskazuje, że w Polsce problem ten dotyczy 69,3% populacji w wieku 60-64 lata i rośnie w kolejnych grupach wiekowych [31,38]. Do najczęściej występujących chorób przewlekłych, które zwiększają ryzyko zakażenia, ale też, które mogą zaostrzyć się w przebiegu infekcji prowadząc do zaburzenia stanu czynnościowego organizmu zaliczane są:

niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby układu ruchu tj. choroba zwyrodnieniowa stawów [2,11, 24].

Wielochorobowość i związana z nią polifarmakoterapia pogarszają odczuwanie smaku, pogarszają naturalnie obniżony w tym wieku apetyt co w połączeniu z osamotnieniem i izolacją społeczną oraz czynnikami finansowymi, sprzyja występowaniu u osób starszych niedożywienia.

Nieleczone niedożywienie warunkuje gorszą odpowiedź na stosowane leczenie, zwiększa częstość powikłań, ale też prowadzi do pogorszenia wydolności wszystkich układów i narządów m.in. upośledzenia gojenia się ran, wzrostu ryzyka odleżyn, spadku masy i siły mięśniowej (sarkopenii), osłabienia mięśni oddechowych, co z kolei sprzyja zakażeniom m.in. układu oddechowego[4,24,38].

U osób starszych, w wyniku utraty masy i siły mięśniowej, dochodzi do osłabienia mobilności, a także stopniowego pogarszania się wydolności manualnej, percepcji, pamięci, wzroku i słuchu.

Zmniejszona liczba komórek w różnych narządach, głównie w OUN, sprzyja upośledzeniu funkcji poznawczych, co znacznie utrudnia zebranie pełnego wywiadu, opóźnia diagnozę przez obniżoną zdolność pacjentów do komunikowania swoich objawów, utrudnia kliniczne monitorowanie przebiegu choroby i jej leczenie przez lekarzy.

Niesprawność fizyczna i psychiczna pogarszająca się z wiekiem są ważnymi czynnikami wpływającymi na niewłaściwe stosowanie się starszych pacjentów do zaleceń lekarzy i przyczynami niepowodzeń terapeutycznych [1,4,25].

W starości, zwłaszcza późnej, jest inna niż w młodszych grupach wiekowych manifestacja chorób, często atypowa. Objawy i oznaki zakażenia t.j. gorączka i dreszcze nie występują lub występują rzadziej, natomiast mogą pojawić się: majaczenie, zwiększona skłonność do upadków, zaostrzenie chorób współistniejących.

Zdarza się np., że zakażenia dróg moczowych, jak i dróg oddechowych prezentują się u osób starszych w postaci dezorientacji, zawrotów głowy, zaburzeń pamięci czy śpiączki [30].

W obrazie krwi może występować leukocytoza jak i leukopenia. Niewielką wartość diagnostyczną w zakażeniach bakteryjnych ma stężenie białka C-reaktywnego (CRP),

preferowane jest oznaczenie stężenia prokalcytoniny, którego zwiększenie sugeruje na zakażenie bakteryjne, a szybkie zmniejszenie po włączonej antybiotykoterapii jest markerem jej skuteczności.

I odwrotnie, pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć gorączkę bez widocznej infekcji.

Samo rozpoznanie infekcji u osób starszych nie zawsze jest więc proste i oczywiste [22,25].

Wraz z wiekiem dochodzi do zmniejszenia rezerw czynnościowych organizmu, co w skrajnych przypadkach objawia się pod postacią tzw. zespołu kruchości, słabości (*ang. frailty syndrome*), zaliczanego ze względu na częstość i znaczenie problemu do tzw. wielkich problemów geriatrycznych. Gdy dojdzie do znacznego zmniejszenia rezerw fizjologicznych, każda ostra choroba może zaburzyć równowagę organizmu i wywołać groźne dla życia powikłania ogólnoustrojowe [15, 36].

Częstsza hospitalizacja osób starszych, również tych przebywających w domach opieki, zwiększa niebezpieczeństwo zakażeń po antybiotykoterapii, w tym zakażeń *Clostridioides difficile* i drobnoustrojami lekoopornymi, tj. MRSA czy lekooporne bakterie Gram - ujemne [15, 24, 36].

3. Proces starzenia a zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków

Prowadząc leczenie przeciwbakteryjne należy pamiętać, że zmiany morfologiczne i czynnościowe zachodzące w organizmie ludzi starszych mogą powodować zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki, a w następstwie zmiany ostatecznego efektu działania leków [1, 24].

3.1. Zmiany w farmakokinetyce leków u osób starszych

Zachodzące z wiekiem fizjologiczne zmiany wpływają na farmakokinetykę leków na każdym z wymienionych etapów: wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania, a ich rodzaj i wpływ na leki przeciwbakteryjne zebrano w Tabeli 1.

Tabela 1. Wpływ zmian fizjologicznych u osób starszych na losy leków przeciwbakteryjnych

Faza PK	Zmiana PK → konsekwencja w zachowaniu leku
wchłanianie	<ol style="list-style-type: none"> 1. ↓ wydzielania śliny, ↓ produkcji kwasu żołądkowego prowadzący do wzrostu pH → ↓ rozpuszczania leku i ↓ biodostępności (flukonazol, itraconazol), zaburzona stabilność chemiczna β - laktamów [12,30] 2. ↓ motoryki żołądka i całego przewodu pokarmowego, ↓ powierzchni jelita cienkiego, ↓ przepływu krwi przez przewód pokarmowy → ↓ wchłaniania i biodostępności leków, szczególnie przyjmowanych po posiłku, np. amoksycyliny i kwasu klawulanowego [30] 3. ↓ transportu aktywnego
dystrybucja	<ol style="list-style-type: none"> 1. ↑ masy tkanki tłuszczowej w organizmie → ↑ Vd leków przeciwbakteryjnych rozpuszczalnych w lipidach → ↑ okresu półtrwania i ↑ niebezpieczeństwa kumulacji leków i wystąpienia objawów niepożądanych dla antybiotyków tj. fluorochinolony, makrolidy, ryfampicyna, tetracykliny, imidazol, teikoplanina, linezolid, linkozamidy, tigecyklina, trimetoprim/sulfametoksazol [12, 20, 24, 30] 2. ↓ beztłuszczowej masy ciała, w tym masy mięśniowej, ↓ całkowitej zawartości wody w organizmie → ↓ dystrybucji i ↑ stężenia w osoczu oraz ↑ niebezpieczeństwa toksyczności hydrofilowych antybiotyków tj. aminoglikozydy, β-laktamy, glikopeptydy, polimyksyny, fosfomycyna [12, 24, 30] 3. ↓ pojemności wyrzutowej serca 4. ↑ gromadzenia się płynu śródmiąższowego (np. obrzęki, wodobrzusze) → ↓ stężenia hydrofilowych leków przeciwbakteryjnych → ↑ ryzyka wystąpienia oporności na te leki [30] 5. hypoalbuminemia (niedożywienie/białkomocz, sarkopenia) → ↑ stężenia i toksyczności antybiotyków silnie wiążących się z białkami np. ceftriaksonu, klindamycyny, penicyliny, sulfonamidów [30] 6. ↑ stężenia kwaśnej α₁-glikoproteiny [1]
metabolizm	<ol style="list-style-type: none"> 1. ↓ masy wątroby, ↓ zdolności regeneracyjnej hepatocytów (szczególnie przy towarzyszących niedoborach żywieniowych) ↓ przepływu wątrobowego (o 1%/rok po 30 r.ż.) i ↓ aktywności enzymów wątrobowych układu cytochromu CYP450 biorących udział w procesach I fazy (zwłaszcza utleniania) oraz redukcji i hydrolizy → ↑ okresu półtrwania i ryzyka toksyczności leków przeciwdrobnoustrojowych podlegających metabolizmowi wątrobowemu np. azole, fluorochinolony, makrolidy [1, 2, 22, 30]

wydalanie	<p>1. ↓ masy nerki , ↓ przepływu krwi przez nerki (o 1%/rok po 20 r.ż.) i ↓ współczynnika filtracji kłębuszkowej, ↓ sekrecji i wydzielania kanalikowego (o 0,5%/rok po 20 r.ż.) → upośledzenie wydalania leków z moczem → ↑okresu półtrwania, ↑ stężenia w surowicy i ↑ ryzyka kumulacji leków przeciwdrobnoustrojowych wydalanych przez nerki tj.: aminoglikozydy, β – laktamy, w tym penicyliny, niektóre cefalosporyny, fluorochinolony, trimetoprim/sulfametoksazol) [1, 12, 22, 30]</p>
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Na farmakokinetykę stosowanych leków wpływ mają zarówno fizjologiczne zmiany związane z procesem „zdrowego starzenia się organizmu” jak i równocześnie toczące się procesy chorobowe, dosyć częste w tej populacji osób.

Niewydolność serca pogłębia stopień zmniejszonego ukrwienia narządów tj. wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, mięśni, może też wpływać na modyfikację profilu PK stosowanych leków – zastój krwi na obwodzie, obrzęki.

Nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek, niedożywienie i odwodnienie - osłabiają dodatkowo funkcję nerek, sprzyjają hipoalbuminemii i istotnie wpływają na losy leków w organizmie [2, 12].

Dodatkowo wydolność nerek zmienia się dynamicznie w trakcie zaostrzenia chorób przewlekłych i w ciężkich chorobach infekcyjnych.

Oszacowanie wielkości zmian danego parametru PK u konkretnego starszego pacjenta pozwala na osiągnięcie wysokiej skuteczności terapii z minimalizacją ryzyka wystąpienia toksycznych efektów farmakoterapii, a nieuwzględnienie, w postaci chociażby modyfikacji dawki lub odstępu między dawkami, może powodować wydłużenie $t_{1/2}$, leku co zwiększa ryzyko kumulacji leków przeciwbakteryjnych np. aminoglikozydów, wankomycyny, cefalosporyn, penicylin, sulfonamidów, tetracyklin czy fluorochinolonów, przy osłabionej wydolności nerek [22].

3.2. Zmiany w farmakodynamice leków u osób starszych

Zachodzące w starszym wieku procesy organiczne wpływają również na modyfikację właściwości farmakodynamicznych leków.

Odmienności w oddziaływaniu leku na organizm wynikają ze zmniejszonej ilości receptorów w układzie narządowym i komórkowym, zmienionej ich wrażliwości oraz zmniejszeniem zdolności adaptacyjnych pozwalających utrzymać homeostazę, co warunkuje większą wrażliwość tkanki docelowej na substancję.

Pacjenci geriatryczni są bardziej podatni na wystąpienie oto- i nefrotoksyczności podczas stosowania antybiotyków aminoglikozydowych, z powodu ich przedłużonego biologicznego okresu półtrwania, zwłaszcza przy uszkodzonej czynności nerek.

Fluorochinolony powinny być stosowane u nich tylko w wyjątkowych sytuacjach, pod ścisłym nadzorem, ze względu na ryzyko zaburzeń czynności OUN związane m.in. z zaawansowaną miażdżycą (dezorientacja, osłabienie, drżenia, depresja), niebezpieczeństwo uszkodzenia ścięgien oraz wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* będącego wynikiem wydłużenia odcinka QT, zwłaszcza u starszych chorych ze współistniejącą hipokaliemią i hipomagnezemią [1,24].

Starszy wiek należy do czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności obserwowanej po zastosowaniu leków przeciwbakteryjnych. Istnieje duże ryzyko wystąpienia jej po zastosowaniu:

- β -laktamów - w obecności niewydolności nerek, hipoalbuminemii, chorób układu nerwowego, przewlekłego stosowania benzodiazepin, wigabatryny, kwasu walproinowego przez pacjenta,
- makrolidów – w obecności niewydolności nerek/wątroby, zaburzeń psychicznych, stosowania leków metabolizowanych z udziałem izoenzymów CYP3A,
- oksazolidynodionów – przy długotrwałej terapii, w obecności chorób neurologicznych, cukrzycy, równocześnie stosowanych chemioterapeutykach i lekach antyretrowirusowych,
- tetracyklin – u kobiet.

Przy zastosowaniu linezolidu u osób starszych częściej obserwuje się występowanie zespołu serotoninowego [24]

Prawidłowa ocena zmian zarówno farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych, ze względu na ich ścisłe powiązanie, jest niezbędna do określenia skutecznych dawek, przedziału i czasu stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4. Pacjenci w wieku senioralnym a niepożądane działania leków przeciwdrobnoustrojowych

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu antybiotyków ze względu na zmiany farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, wielochorobowość i polipragmazję.

Do schorzeń istotnie zwiększających ryzyko wystąpienia niekorzystnych działań leków należy przewlekła choroba nerek i choroby wątroby, których wydolność podczas infekcji często dodatkowo zostaje zaburzona.

4.1. Wpływ przewlekłej choroby nerek

Nerki pełnią kluczową rolę w eliminacji leków z organizmu, toteż każdy stan chorobowy zmieniający ich wydolność, szczególnie stan przewlekły, będzie zaburzał ten proces.

W wyniku naturalnego procesu starzenia się nerek już od 40 r.ż. wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR, *ang. glomerular filtration rate*) obniża się przeciętnie o 10 ml/min/1,73 m² na dekadę życia. Istotne przyspieszenie tego procesu następuje po 65 r.ż. [11].

Jak pokazało badanie PolSenior 2, w Polsce wśród seniorów powyżej 65 r.ż. częstość przewlekłej choroby nerek jest wysoka i wynosi 21,3%, wzrasta w kolejnych latach życia, tak, że po 80 r.ż. kryteria jej rozpoznania spełnia ponad połowa osób w tym wieku, a towarzyszące osobom starszym choroby przewlekłe tj. nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżyca czy cukrzyca predysponują do jej występowania [11,38].

Przewlekłą chorobę nerek (PChN, CKD), wg wytycznych KDIGO z 2024r. definiuje się jako nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące i mające wpływ na zdrowie [40].

PChN klasyfikowana jest na podstawie przyczyny (*ang. Cause*), kategorii współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *ang. Glomerular filtration rate*) (G1-G5) i kategorii albuminurii (*ang. Albuminuria category*) (A1-A3), w skrócie CGA. Rokowanie w przewlekłej chorobie nerek na podstawie przesączania kłębuszkowego i albuminurii, według zaktualizowanych w 2024r. wytycznych KDIGO, przedstawia Rycina 1.[40].

Rycina 1. Rokowanie w przewlekłej chorobie nerek na podstawie przesączania kłębuszkowego i albuminurii wg KDIGO 2024.

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Z punktu widzenia farmakokinetyki leków przeciwbakteryjnych największe znaczenie ma zmniejszenie przesączania kłębuszkowego oraz albuminuria, jeśli powoduje obniżenie stężenia albuminy w surowicy.

Miarą przesączania kłębuszkowego jest wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR), w praktyce najczęściej szacowany na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy [11].

Do szacowania GFR wykorzystuje się:

- wzór Cockcrofta – Gaulta - na podstawie którego oblicza się klirens kreatyniny endogennej z uwzględnieniem stężenia kreatyniny w surowicy w mg/dl, wieku, płci i masy ciała pacjenta [3, 11]
- wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) – uwzględniający standardowo powierzchnię ciała 1,73 m² i wykorzystujący stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl, wiek, płeć i rasę pacjenta; zalecany szczególnie dla osób z wartością GFR ≤ 60 ml/min [3,11]

- wzór CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) – uwzględniający stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl, wiek, płeć i rasę pacjenta [11]

Wiarygodność GFR oszacowanego na podstawie wzoru MDRD czy CKD-EPI u osób w podeszłym wieku jest ograniczona; wskaźnik obarczony jest znacznymi błędami, zwłaszcza w przypadku bardzo małej masy mięśniowej lub otyłości [11]. Obniżone stężenie kreatyniny w surowicy u osób w starszym wieku, wtórne do zaniku mięśni, sarkopenii i katabolizmu białek może prowadzić do przeszacowania eGFR obliczonego za pomocą równań opartych na jej wartości [30].

W celu modyfikowania dawek leków, w zależności od funkcji nerek u osób starszych, do szacowania GFR zaleca się użycie wzoru Cockcrofta-Gaulta. Wyniki uzyskane na podstawie powyższego wzoru są dokładniejsze niż uzyskane z zastosowaniem wzorów MDRD i CKD-EPI, gdyż sprawdzają się także u pacjentów, których powierzchnia ciała jest inna niż 1,73 m² [35]. Dodatkowo, dawkowanie większości substancji czynnych w PChN ujęte w charakterystykach produktów leczniczych ustalono na podstawie klirensu kreatyniny wyliczonego z tego wzoru [5,11].

W populacji senioralnej umiejętność właściwej oceny czynności nerek na podstawie eGRF (estimated glomerular filtration rate) jest niezbędna do przeprowadzenia skutecznej i bezpiecznej antybiotykoterapii leków przeciwdrobnoustrojowych wydalanych drogą nerkową.

U chorych z zaburzeniami funkcji nerek występuje mniejsza eliminacja leku przez nerki oraz zmiany w biodostępności leku. Szczególnie ważne jest, aby u tych pacjentów dokładnie dostosować dawkowanie antybiotyków eliminowanych tą drogą i kontrolować funkcję nerek podczas terapii. Aby ustalić optymalne dla pacjenta dawki, tak by utrzymać stałe stężenie terapeutyczne leku we krwi, należy wyznaczyć okres półtrwania leku ($t_{1/2}$) oraz oznaczyć stężenie minimalne C_{min} (oznaczane przed podaniem kolejnej dawki leku) i maksymalne C_{max} leku w surowicy (oznaczane 30 minut po zakończeniu wlewu). Jeśli u pacjenta zostanie stwierdzona nefrotoksyczność, dawka antybiotyku powinna zostać zmodyfikowana lub należy przerwać leczenie [11, 35]

Modyfikowanie dawkowania w PChN polega na zmniejszeniu dawki (w przypadku leków o krótkim okresie półtrwania i wąskim zakresie stężeń terapeutycznych) albo na wydłużeniu

przerwy między dawkami (leki o długim czasie połowicznej eliminacji i szerokim zakresie stężeń terapeutycznych) [11].

Pomocne w modyfikowaniu dawek leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów w podeszłym wieku czy też z obniżonym klirensem kreatyniny są:

- Charakterystyki produktów leczniczych (Punkt 4.2. Dawkowanie leków i sposób podania) [42],
- The Renal Drug Handbook [41],
- Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych na str. 56 – Aneks [18].

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej PChN, aby uniknąć przedawkowania leków hydrofilowych, należy zastosować bezpośredni pomiar klirensu kreatyniny lub zmierzyć GFR na podstawie zbiórki moczu (najczęściej dobowej) [30].

U starszych osób z eGFR między 45 a 70 ml/min/1,73m² i stosunkiem albumina/kreatynina w moczu < 30 mg/g, czyli u osób we wczesnej fazie choroby nerek, stężenie kreatyniny w surowicy jest stosunkowo mało dokładnym markerem (mówi się o tzw. ślepych etapie kreatyninowym) i zaleca się u nich oznaczanie w surowicy innego biomarkera – cystatyny C. Szacowanie GFR na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy u tych osób często prowadzi do przeszacowania funkcji nerek, co potencjalnie powoduje zwiększoną biodostępność i toksyczność leku [3,30].

Nie zawsze jednak zastosowanie dawek dostosowanych do funkcji nerek ogranicza ryzyko nadmiernej bądź niedostatecznej ekspozycji na leki przeciwbakteryjne, co wykazało badanie przeprowadzone u starszych hospitalizowanych pacjentów, leczonych odpowiednimi dawkami lewofloksacyny [30].

W tej sytuacji, jak też i niżej wymienionej najlepszym rozwiązaniem u seniorów z PChN w celu dostosowania dawkowania antybiotyków, zapobiegania ich działaniom niepożądanym i toksyczności przy jednoczesnym zapewnieniu skuteczności terapii jest wdrożenie terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi (TDM) [30,39].

Monitorowanie stężeń leków przydatne jest szczególnie w przypadku leków silnie działających o wąskim oknie terapeutycznym, zwłaszcza u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73m² i

dializowanych. W tej grupie leków należy wymienić antybiotyki aminoglikozydowe i wankomycynę – antybiotyki wykazujące działanie oto- i nefrotoksyczne oraz duże międzyosobnicze zróżnicowanie farmakokinetyki [11].

Do antybiotyków, które w niewydolności nerek wymagają modyfikacji dawki – redukcji dawki w zależności od klirensu kreatyniny, wydłużenia interwału dawkowania czy ustalenia dawki na podstawie oznaczonego stężenia leku w surowicy (TDM) z zamiarem osiągnięcia docelowego stężenia terapeutycznego, należą: aminoglikozydy (amikacyna, gentamycyna, tobramycyna) piperacylina/tazobactam, karbapenemy (meropenem, imipenem/cilastatyna), aztreonam, cefepim, ceftazydym, cefuroksym, ciprofloksacyna, lewofloksacyna [3,17] i antybiotyki peptydowe tj. wankomycyna (konieczne TDM!), teikoplanina (od 4 dnia terapii), dalbawancyna (zmniejszenie dawki w PChN przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/minutę) daptomycyna (dawka zależna od wskazań i od Cl_{cr}), telawancyna i kolistyna (dawki zależne od klirensu kreatyniny) [35].

Według najnowszych kryteriów Beersa z 2023r., przykładami leków przeciwbakteryjnych, których należy unikać lub, których dawkę należy zmniejszyć w zależności od stopnia wydolności nerek u osób starszych są:

- ciprofloksacyna → dawki użyte do leczenia typowych infekcji wymagają redukcji przy klirensie kreatyniny $<30\text{ml}/\text{min}$, ponieważ wówczas wzrasta ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. drgawki, splątanie) i ryzyko zerwania ścięgien;
- nitrofurantoina → należy unikać stosowania przy klirensie kreatyniny $<30\text{ml}/\text{min}$, ze względu na zwiększoną możliwość toksyczności płucnej, hepatotoksyczności i neuropatii obwodowej, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu,
- trimetoprim/sulfametoksazol → należy unikać stosowania przy klirensie kreatyniny $<15\text{ml}/\text{min}$ bądź zredukować dawkę jeśli klirens kreatyniny wynosi $15\text{-}29\text{ml}/\text{min}$ ze względu na zwiększone ryzyko pogorszenia funkcji nerek i hiperkaliemii, szczególnie wysokie w przypadku jednoczesnego stosowania ACE inhibitorów, ARB lub ARNI [13].

4.2. Wpływ chorób wątroby

Pacjenci z chorobami wątroby charakteryzują się wysokim ryzykiem poważnych infekcji. Nawet łagodne upośledzenie czynności wątroby zwiększa podatność na infekcje. Większe ryzyko infekcji będą mieli np. pacjenci ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD), której częstość występowania wzrasta z wiekiem. Najczęstsze i zagrażające życiu są zakażenia występujące w przebiegu powikłań marskości wątroby. Dochodzi wówczas do samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBZO), zakażenia dróg moczowych, zapalenia płuc i zakażenia tkanek miękkich.

Dodatkowo dysfunkcja wątroby wpływa na klirens niektórych antybiotyków, które przechodzą metabolizm I fazy, mają wysoki stopień wiązania z białkami osocza lub są związane z wysoką częstością występowania hepatotoksyczności.

W przypadku hipoalbuminemii, będącej wynikiem upośledzonej syntezy białek, antybiotyki silnie wiążące się z białkami ulegają zwiększeniu w swojej wolnej frakcji, co wiąże się z dużym potencjałem działań niepożądanych i toksyczności związanej z lekiem. Ponadto ich stężenie w surowicy ma tendencję do łatwiejszego zmniejszania się w czasie, co potencjalnie prowadzi do oporności na środki przeciwbakteryjne w przypadku zakażeń bakteryjnych organizmami o wysokim minimalnym stężeniu hamującym (MIC). Dlatego też, należy dokładnie rozważyć zlecenie ceftriaksonu, aztreonamu i ertapenemu – antybiotyków o wysokim powinowactwie do albumin surowicy.

U pacjentów z marskością wątroby i często towarzyszącą jej dysfunkcją nerek dochodzi do wahań stężeń β -laktamów w surowicy na skutek zwiększenia V_d (wytworzenie 3 przestrzeni dystrybucyjnej - wodobrzusze). Wiele lipofilowych antybiotyków (fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, oksazolidynony i metronidazol) może z kolei przemieszczać się z komórek do osocza u pacjentów z hipoalbuminemią [30].

W przypadku wątroby brak jest parametru, za pomocą którego możliwe byłoby oszacowanie stopnia metabolicznej wydolności wątroby. Parametry laboratoryjne (transaminazy, bilirubina, poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) mogą wskazywać na występowanie zaburzenia czynności wątroby, nie można jednak za ich pomocą oszacować ilościowego nasilenia zaburzenia i zdolności detoksykacyjnych tego narządu. Z tego powodu do określenia nasilenia niewydolności wątroby wykorzystuje się skalę Childa-Pugha, uwzględniającą parametry

laboratoryjne (stężenie albuminy, bilirubiny, INR) oraz pewne objawy kliniczne (wodobrzusze, stopień encefalopatii) [3].

Modyfikacji dawki przy ciężkiej niewydolności wątroby wymagają antybiotyki: tygocyklina, ciprofloksacyna, metronidazol, makrolidy, klindamycyna [3].

4.3. Niepożądane działania leków przeciwbakteryjnych

Niepożądane działania związane ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych dużo częściej występują w populacji osób starszych, mają poważniejszy przebieg, zwiększają częstość wizyt u lekarzy oraz ryzyko hospitalizacji [2, 10, 24].

Do czynników predysponujących do wystąpienia działań niepożądanych u starszych pacjentów należą:

- zmniejszona filtracja kłębuszkowa → upośledzenie czynności nerek → ryzyko kumulacji leków wydalanych głównie przez nerki,
- zmniejszenie wchłaniania zwrotnego jonów sodu → hiponatremia
- zmniejszone pragnienie i zmniejszona zdolność do zagęszczania i rozcieńczania moczu → odwodnienie
- nieprawidłowe odżywienie, spadek masy ciała → przedawkowanie i ryzyko toksycznych stężeń leków
- zmniejszona produkcja śluzu w przewodzie pokarmowym → krwawienie w przewodzie pokarmowym
- zmniejszona przepuszczalność bariery krew-mózg → delirium, nudności, omdlenia
- upośledzenie funkcji poznawczych → zwiększona podatność na neurotoksyczne działanie środków przeciwdrobnoustrojowych tj. penicyliny, lewofloksacyna, makrolidy, metronidazol [30]
- rozrost tkanki tłuszczowej → kumulacja leków rozpuszczalnych w tłuszczach
- wielochorobowość i wielolekowość → ryzyko interakcji
- upośledzenie funkcji narządów zmysłu (wzrok, słuch, zręczność manualna, pamięć) → błędy w stosowaniu leków [6].

Ze względu na zbyt rzadkie włączanie osób starszych do wczesnych faz badań klinicznych, wiele niepożądanych działań antybiotyków jest identyfikowanych dopiero w praktyce klinicznej [24]

Niepożądane działania po zastosowaniu wybranych antybiotyków zebrano w Tabeli 2.

Tabela 2. Niepożądane działania wybranych leków przeciwbakteryjnych u osób starszych [3, 4,21,24,29,30]

Leki przeciwdrobnoustrojowe	Reakcje niepożądane o zwiększonym ryzyku u osób starszych
<p>Aminoglikozydy: -amikacyna, -gentamycyna, -to bramycyna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nefrotoksyczność (dotyka od 10% do 30 % pacjentów, prowadzi do ostrego uszkodzenia nerek (AKI, ang Acute Kidney Injury) , objawia się ostrą martwicą cewek nerkowych • ototoksyczność (występuje u ok. 15% pacjentów jako dysfunkcja przedsionkowa- zawroty głowy, ataksja, oczopląs oraz u ok. 2-25% pacjentów jako dysfunkcja ślimakowa – utrata słuchu); • toksyczność wzrasta przy przedłużonej terapii (≥ 3 dni);
<p>Tetracyliny: -doksycyklina, -tetracyklina tygecyklina (glicylcyklina)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • fototoksyczność, nadwrażliwość na światło, • infekcje skórne i błon śluzowych, • zapalenie i owrzodzenie przetyku, • hepatotoksyczność, • zapalenie trzustki;
<p>Sulfonamidy i trimetoprim (trimetoprim + sulfametoksazol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nefrotoksyczność objawiająca się ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek i nefropatią krystaliczną, • hiperkaliemia po kotrimoksazolu, • neurotoksyczność objawiająca się często bólami głowy i sennością, rzadziej majaczeniem i psychozą, • zaburzenia żołądkowo-jelitowe, • reakcje nadwrażliwości w tym anafilaksja, • reakcje dermatologiczne;
<p>Polimyksyny: -kolistyna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nefrotoksyczność prowadzącą do AKI, • neurotoksyczność objawiająca się często bólami i zawrotami głowy oraz osłabieniem kończyn dolnych,
<p>Oksazolidynony: -linezolid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość (trombocytopenia) występująca częściej przy dłuższym stosowaniu u starszych osób z niską wyjściową wartością liczby płytek, • neurotoksyczność objawiająca się bólami głowy, neuropatią obwodową i nerwu wzrokowego,

	<ul style="list-style-type: none"> • przy równoczesnym stosowaniu linezolidu i leków pobudzających OUN → wyższe ryzyko zaburzeń neuropsychiatrycznych • hepatotoksyczność;
<p>Makrolidy:</p> <p>-klarytromycyna, -erytromycyna, azytromycyna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nietolerancja żołądkowo-jelitowa, • zaburzenie mikrobiomu jelitowego u pacjentów w starszym wieku (głównie po azytromycynie) sprzyjająca zakażeniom <i>Clostridioides difficile</i>, a także selekcji szczepów wielolekoopornych MDR, • hepatotoksyczność, mieszane zapalenie wątroby wywołane lekami (idiosynkrazja) • kardiotoxyczność, możliwość wydłużenia odcinka QT prowadzącego do arytmii serca obserwowana po azytromycynie, szczególnie u pacjentów starszych z wyższym wyjściowym ryzykiem tj. schorzenia układu sercowo-naczyniowego, • ototoksyczność objawiająca się szumem usznym i pogorszeniem słuchu, • neurotoksyczność objawiającą się majaczeniem i psychozą;
<p>Glikopeptydy:</p> <p>-wankomycyna, -teikoplanina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nefrotoksyczność (duże ryzyko wystąpienia u osób starszych), wysokie ryzyko AKI z ostrą martwicą kanalików nerkowych, • ototoksyczność (utrata słuchu i/lub szum uszny), • zespół czerwonego człowieka (reakcja nadwrażliwości z objawami zaczerwienienia i/lub wysypki rumieniowej na górnej części tułowia, szyi i twarzy, • długotrwałe podawanie wankomycyny może zaburzać skład mikrobioty jelitowej zmieniając oś jelitowo-mózgową zaangażowaną w patogenezę niektórych chorób neurodegeneracyjnych[30]
<p>Lipopeptydy:</p> <p>-daptomycyna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • eozynofilowe zapalenie płuc, • reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), • śródmiąższowe zapalenie nerek, • neuropatia obwodowa, • neutropenia, • nudności, zaparcia, wymioty, • toksyczność mięśni (miopatia i rhabdomyoliza);
<p>β-laktamy:</p> <p>-penicyliny, -cefalosporyny, -karbapenemy,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • reakcje nadwrażliwości obserwowane głównie po penicylinach (skórne odczyny alergiczne: pokrzywki, wysypki, anafilaksja) • nietolerancja żołądkowo-jelitowa (nudności, wymioty, biegunka),

<p>-monobaktamy</p>	<ul style="list-style-type: none"> •nefrotoksyczność (u osób starszych przebiegająca z ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek), •neurotoksyczność z objawami tj.: drgawki, encefalopatia, mioklonie, drżenie, nadpobudliwość i hiperaktywność, występująca po zastosowaniu u osób starszych piperacyliny z tazobaktamem, cefalosporyn (szczególnie <u>cefepimu</u>) i karbapenemów. •zakażenia Clostridioides difficile (penicyliny o szerokim spektrum działania i ich połączenia, cefalosporyny trzeciej/czwartej generacji, karbapenemy) występujące zdecydowanie częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 r.ż., •hepatotoksyczność objawiająca się cholestazą i żółtaczką, głównie po zastosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym, występująca częściej u osób starszych przy dłuższym stosowaniu, •zaostrenie niewydolności serca obserwowane głównie po stosowaniu piperacyliny z tazobaktamem
<p>Fluorochinolony</p> <p>-ciprofloksacyna, -lewofloksacyna, -moksifloksacyna, -norfloksacyna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów w starszym wieku: zwiększone ryzyko zakażenia i nawrotów Clostridioides difficile (CDI), istotne zaburzenie mikrobiomu jelitowego sprzyjające selekcji szczepów wielolekoopornych MDR, •kardiotoksyczność, wydłużenie odcinka QT i zwiększenie ryzyka arytmii, wzrost ryzyka niedomykalności zastawek serca, •wzrost ryzyka rozwarstwienia tętniaków, w tym aorty, •hepatotoksyczność, •moksifloksacyna zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby, •ból mięśni, ból i obrzęk stawów, zaburzenia chodu, •tendinopatie (większe ryzyko zerwania ścięgien, zapalenia ścięgien, pęknięcia ścięgna Achillesa u starszych pacjentów szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów), •neuropatie obwodowe, •wpływ na OUN, neurotoksyczność (zawroty głowy, halucynacje, drgawki, bezsenność, depresja, zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia, słuchu, węchu i smaku) – szczególnie u pacjentów > 80 r.ż;
<p>Nitroimidazole:</p> <p>-metronidazol</p>	<ul style="list-style-type: none"> •kardiotoksyczność (przy długotrwałym stosowaniu), •neurotoksyczność (przy długotrwałym stosowaniu neuropatie obwodowe - nieodwracalne, napady drgawkowe), •zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, zwłaszcza nudności, metaliczny smak,
<p>Nitrofurany;</p>	<ul style="list-style-type: none"> •neurotoksyczność (ból i zawroty głowy, senność),

-nitrofurantoina, -furazydyna	•śródmiażdżowe zapalenie płuc (przy dłuższym stosowaniu);
Linkozamidy: -klindamycyna	• zakażenia <i>Clostridioides difficile</i> (biegunka);
Triazole: -itrazonazol, -flukonazol, -worikonazol	<ul style="list-style-type: none"> •neurotoksyczność (objawy: halucynacje wzrokowe i słuchowe głównie po worikonazolu), •kardiotoksyczność (wydłużenie odcinka QT po itrazonazolu i flukonazolu), •zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty) • wysypka skórna •hepatotoksyczność (od podwyższenia poziomu aminotransferaz wątrobowych w surowicy po śmiertelną niewydolność wątroby, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącą dysfunkcją wątroby);
Ansamycyny: -ryfampicyna	<ul style="list-style-type: none"> •nefrotoksyczność, •hepatotoksyczność (wzrastająca przy połączeniu z izoniazydem), •czerwono - pomarańczowe zabarwienie moczu, łez i potu.

W związku z licznymi działaniami niepożądanymi jakie mogą wystąpić podczas stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych, szczególnie u starszych pacjentów, zaleca się w czasie trwania antybiotykoterapii ścisłą kontrolę zarówno stężeń leków w płynach ustrojowych pacjentów (aminoglikozydy, wankomycyna, linezolid), jak i stałą kontrolę wydolności narządów najbardziej narażonych na negatywne działania (nerki i wątroba), funkcji płuc przy dłuższym stosowaniu nitrofurantoiny (ryzyko śródmiażdżowego zapalenia płuc), kontrolę obrazu krwi przy linezolidzie ze względu na możliwą supresję szpiku kostnego [3].

5. Interakcje leków przeciwbakteryjnych stosowanych u osób starszych

5.1. Interakcje lek przeciwbakteryjny - inny lek

Zjawiskiem powszechnym wśród seniorów, wynikającym przede wszystkim z wielochorobowości charakterystycznej dla tej grupy wiekowej jest polifarmakoterapia, czyli jednoczesne stosowanie co najmniej pięciu leków, wykazujących po skojarzeniu efekt addycyjny lub synergiczny w zakresie działania terapeutycznego.

Nadmierna polifarmakoterapia (≥ 10 leków) dotyczy aż 12,4% polskich seniorów. Dodatkowo wzrasta częstość stosowania leków OTC i suplementów diety przez starszych pacjentów, potęgujących to zjawisko [38].

Przy tak dużej ilości stosowanych leków niejednokrotnie mamy już do czynienia z niekorzystnym zjawiskiem - polipragmazją, czyli stosowaniem co najmniej jednego leku w sposób nieuzasadniony i nieracjonalny.

W przypadku tej grupy wiekowej włączenie każdego nowego leku znacząco zwiększa ryzyko wzajemnego niekorzystnego oddziaływania, polegającego na osłabieniu lub nasileniu działania jednego lub kilku z nich, pojawieniu się objawów toksycznych lub jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego.

Przy zlecaniu leku przeciwbakteryjnego należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje antybiotyków z innymi lekami, które mogą wpływać na skuteczność terapii, zwiększać ryzyko działań niepożądanych i przyczynić się do wystąpienia poważnych zagrożeń zdrowotnych. Ze względu na zmienioną farmakokinetykę i farmakodynamikę u osób starszych, a także częste występowanie chorób przewlekłych, analiza potencjalnych interakcji lekowych jest kluczowym elementem zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w tej populacji.

Najistotniejsze interakcje leków przeciwdrobnoustrojowych, z jakimi możemy spotkać u pacjentów senioralnych, zebrano w Tabeli 3.

U pacjentów stosujących politerapię bardzo istotne są interakcje fluorochinolonów oraz makrolidów. Spośród fluorochinolonów największe ryzyko interakcji farmakokinetycznych występuje w trakcie stosowania cyprofloksacyny oraz norfloksacyny, a najmniejsze w przypadku stosowania lewofloksacyny i moksyflokscacyny. Cyprofloksacyna i norfloksacyna wykazują zdolność do inhibicji aktywności izoenzymów CYP1A2 oraz CYP3A4, wpływając na metabolizm wielu leków.

Z kolei, w grupie antybiotyków makrolidowych ryzyko interakcji farmakokinetycznych jest największe w przypadku stosowania klarytromycyny, która jest transportowana przez P-glikoproteinę oraz metabolizowana przez CYP3A4, będąc równocześnie inhibitorem obydwu tych systemów. Jednoczesne podanie klarytromycyny z inhibitorami CYP3A4 (sertralina, ketokonazol, itrakonazol, diltiazem, werapamil, kwas walproinowy, sok grejfrutowy, cizapryd) zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych makrolidu. Podobnie inhibicja metabolizmu leków, w której uczestniczy CYP3A4 (amitryptylina, fluoksetyna, trazodon,

haloperidol, diazepam, alprazolam, zaleplon, tramadol, amiodaron, loratadyna) przez klarytromycynę czy erytromycynę zwiększa ryzyko indukcji działań niepożądanych powodowanych przez zastosowane leki [23].

Do leków powodujących zmniejszenie skuteczności terapeutycznej klarytromycyny należą:

- induktory CYP3A4: deksametazon, wyciągi z dziurawca, melatonina, fenobarbital, karbamazepina, omeprazol, prednizon, topiramata;
- induktory P-glikoproteiny: deksametazon, morfina, neuroleptyki fenotiazynowe, ryfampicyna, wyciągi z dziurawca [23]

W przypadku stosowania antybiotyków, których drogą eliminacji są nerki, należy zachować co najmniej 2 godzinny odstęp pomiędzy zastosowaniem antybiotyku i stosowanym w dawkach frakcjonowanych furosemidem.

U pacjentów z niewydolnością serca lub z zaburzeniami rytmu serca występuje ryzyko klinicznego ujawnienia potencjału torsadogennego leków przeciwbakteryjnych. W sytuacji, gdy pacjent jednocześnie przyjmuje diuretyki należy zwrócić uwagę na potencjalnie występującą hipokaliemię i hipomagnezemię - dysjonemia także jest zaliczana do istotnych czynników zwiększających potencjał torsadogenności stosowanych leków.

Z kolei, gdy stosowane są antybiotyki o cechach hydrofilnych np. β -laktamy w infekcjach dolnych dróg oddechowych, nie należy stosować leków wykrztuśnych o działaniu osmotycznym oraz leków mukolitycznych. Wynika to z faktu, że wymienione leki wykazują zdolność do zwiększania objętości wydzieliny oskrzelowej, co w konsekwencji może doprowadzać do spadku stężenia antybiotyków hydrofilnych w płynie pokrywającym nabłonek oskrzeli i może prowadzić do występowania stężeń subterapeutycznych w tym kompartmentcie.

Jednocześnie, leki wykazujące obwodowy efekt antycholinergiczny mogą zmniejszać skuteczność leków stosowanych w leczeniu zapalenia płuc, ponieważ efekt antycholinergiczny powoduje dysfunkcję układu rzęskowego oraz niekorzystnie może modyfikować strukturę wydzieliny drzewa oskrzelowego, co ma szczególne znaczenie, gdy u pacjenta mamy do czynienia z obecnością w drogach oddechowych lepkiej, trudnej do ewakuacji wydzieliny drzewa oskrzelowego. Do istotnych z praktycznego punktu widzenia z tej grupy leków należą:

hydroksyzyna, doksepina, amitryptylina, klemastyna, butylobromek hioscyny, neuroleptyki fenotiazynowe [21].

Tabela 3. Interakcje leków przeciwbakteryjnych [1,2,4,7,8,9,10, 21,23,24,30]

Lek przeciwbakteryjny	Leki wchodzące w interakcję	Interakcja → Efekt
Aminoglikozydy	cyklosporyna, takrolimus, cisplatyna, diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy), amfoterycyna B, wankomycyna	działanie synergistyczne → ↑ ryzyka nefrotoksyczności i ototoksyczności
	Leki zwiotczające mięśnie: suksametonium, pankuronium, wekuronium, tubokuraryna	hamowanie przewodnictwa nerwowo - mięśniowego aminoglikozydów → przedłużenie czasu trwania bloku przewodnictwa nerwowo- mięśniowego, ryzyko paralizu mięśni oddechowych
	doustne leki przeciwzakrzepowe	hamowanie jelitowej flory bakteryjnej wytwarzającej witaminę K → ↑ działania leków przeciwzakrzepowych, zwiększenie INR, wzrost ryzyka krwawień
	witamina C, leki z żurawiną	zakwaszanie moczu → ↓ skuteczności aminoglikozydów
Antybiotyki β-laktamowe: penicyliny (amoksycylina, ampicylina)	allopurynol metotreksat	reakcja nadwrażliwości na penicyliny → ↑ ryzyka wysypek skórnych konkurencyjne wypieranie metotreksatu przez penicyliny z połączeń z białkami i konkurencja o transportery w nerkach (hamowanie wydalania metotreksatu w kanalikach nerkowych) → ↑ stężenia metotreksatu w surowicy,

		↑ toksyczności
amoksycylina z kwasem klawulanowym, fenoksymetylpenicylina	Sulfonamidy NLPZ	wypieranie penicylin z połączeń z białkami → ↑ ich eliminacji, osłabienie działania
	acenokumarol warfaryna	upośledzenie syntezy witaminy K przez bakterie jelitowe → ↑ działania leków przeciwzakrzepowych, ↑ INR, ↑ ryzyka krwawień
penicyliny w dużych dawkach	warfaryna	hamowanie czynności płytek krwi → ↑ ryzyka krwawień
cefalosporyny: cefaleksyna, cefadroksyl, cefuroksym	warfaryna	hamowanie cyklu przemian witaminy K → ↑ stężenia warfaryny w osoczu, wzrost INR, ↑ ryzyka krwawień
cefuroksym, cefaklor, cefpodoxym	antagoniści receptora H ₂ , inhibitory pompy protonowej, leki z grupy antiacida	↓ produkcji kwasu żołądkowego i obniżenie wchłaniania → ↓ stężenia leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabione działanie
	furosemid	prawdopodobne ↓ klirensu → ↑ ryzyka nefrotoksyczności
Karbapenemy; meropenem, imipenem, ertapenem, dorypenem	walproinian	↓ stężenia i skuteczności walproinianu
Fluorochinolony: <u>ciprofloksacyna</u> , lewofloksacyna, <u>moksifloksacyna</u> , norfloksacyna	glikokortykosteroidy	wzrost ryzyka wystąpienia tendinopatii i kolagenotoksyczności
	warfaryna	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego → ↑ ryzyka krwawień
	pochodne sulfonilomocznika	blokada przez antybiotyk kanałów K wrażliwych na ATP w komórkach β trzustki → ↑ wydzielnia insuliny zależny od dawki → ryzyko hipoglikemii

ciprofloksacyna, norfloksacyna	leki zawierające sole glinu, żelazo, magnez, wapń lub cynk, leki zobojętniające	↓ wchłaniania fluorochinolonów, tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów → ↓ stężenia leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabione działanie
	<u>leki przeciwaritmiczne:</u> amiodaron, dronedaron, prokainamid, sotalol, chinidyna	addycja działań niepożądanych → wydłużenie odcinka QT, ↑ ryzyka częstoskurczu typu torsade de pointes – arytmii zagrażającej życiu
	<u>leki przeciwpsychotyczne</u> (wydłużające QT): haloperidol, rysperidon, olanzapina, kwetiapina, klopazyna	
	sukralfat	↓ wchłaniania antybiotyku → ↓ stężenia leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabione działanie
	cyklosporyna	addycja działań niepożądanych → ↑ ryzyka nefrotoksyczności
ciprofloksacyna, norfloksacyna	tyzanidyna	hamowanie metabolizmu tyzanidyny (CYP1A2) → ↑ stężenia tyzanidyny we krwi → ↑ ryzyka toksyczności (niedociśnienie tętnicze manifestujące się zawrotami głowy, sennością, ↓ zdolności psychomotorycznych)
	teofilina	hamowanie metabolizmu teofiliny → ↑ stężenia teofiliny, ↑ toksyczności teofiliny, ↑ ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca
	benzodiazepiny o klirensie CYP3A4: diazepam klorazepan, midazolam	↑ objawów niepożądanych benzodiazepin
	metotreksat	↑ toksyczności metotreksatu
ciprofloksacyna,	diklofenak	diklofenak – antagonistą receptora NMDA → ↑ ryzyka wystąpienia drgawek, szczególnie u pacjentów geriatrycznych

	Leki obniżające próg drgawkowy np. leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, SNRI, bupropion, tramadol, winpocetyna	↑ ryzyka wystąpienia drgawek, mialgii
	sildenafil	hamowanie metabolizmu sildenafilu (CYP3A4) → ↑ stężenia sildenafilu we krwi
	paracetamol	hamowanie metabolizmu paracetamolu (CYP1A2) → ↑ ryzyka hepatotoksyczności
norfloksacyna	nitrofurantoina, furazydyna	działanie antagonistyczne (antagonizm farmakodynamiczny) → nie stosować jednocześnie
Makrolidy: erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna	cyzapryd, chinidyna, prokainamid, amiodaron, pimozyd, preparaty ergotaminy, diuretyki pętlowe, glikokortykosteroidy stosowane systemowo	addycja działań niepożądanych → wydłużenie odcinka QT, ↑ ryzyka częstoskurczu typu torsade de pointes – arytmii zagrażającej życiu, zagrażający życiu skurcz naczyń obwodowych, ↑ ciśnienia tętniczego krwi
	fenytoina	hamowanie metabolizmu fenytoiny → ↑ stężenia fenytoiny we krwi, ↑ ryzyka toksyczności
	warfaryna	hamowanie metabolizmu → nasilenie działania warfaryny
erytromycyna	środki zobojętniające + symetikon	zmniejszenie / wydłużenie wchłaniania makrolidu → ↓ stężenia leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabione działanie
	antagoniści receptora H ₂	hamowanie metabolizmu erytromycyny → ↑ stężenia leku przeciwbakteryjnego we krwi
	teofilina	hamowanie metabolizmu → nasilenie działania teofiliny
azytromycyna, erytromycyna	atazanawir	hamowanie metabolizmu (CYP3A4) atazanawiru → ↑ stężenia

		atazanawiru w surowicy, ↑ ryzyka działań niepożądanych
azytromycyna,	sole glinu, magnezu	↓ wchłaniania azytromycyny
erytromycyna, klarytromycyna	statyny (inhibitory reduktazy HMG-Co-A) (simwastatyna, atorwastatyna)	hamowanie metabolizmu (CYP3A4) leków hipolipemizujących → ↑ stężenia statyn we krwi → ↑ ryzyka rabdomiolizy, miopatii; ryzyko szczególnie wysokie w przypadku stosowania atorwastatyny – hamuje CYP3A4 oraz P-gp, dodatkowo wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
	karbamazepina	hamowanie metabolizmu karbamazepiny → ↑ stężenia leku we krwi → ↑ ryzyka toksyczności
	digoksyna	hamowanie aktywności P-glikoproteiny odpowiedzialnej za jelitowy i nerkowy transport digoksyny, zmniejszenie jej klirensu nerkowego → ↑ stężenia digoksyny we krwi, nasilenie jej działania
	antagoniści wapnia, pochodne 1,4-dihydropirydyny: amlodypina, felodypina, lerkanidypina, nitrendypina	hamowanie metabolizmu leków hipotensyjnych → ryzyko ostrej niezapalnej niewydolności nerek
klarytromycyna	azolowe leki przeciwgrzybicze, np. flukonazol, itraconazol	↑ ryzyka wystąpienia hepatopatii
	fentanyl – transdermalne systemy terapeutyczne	hamowanie metabolizmu fentanylu (CYP3A4) → nie łączyć!, znaczne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej
	omeprazol, lansoprazol, rabeprazol	↑ ryzyka występowania działań niepożądanych, można stosować pantoprazol i dekslansoprazol
	kwetiapina	nasilenie sedacji

	meloksykam	↑ ryzyka wystąpienia niewydolności nerek, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku
	Inhibitory PDE-5 - sildenafil, wardenafil, tadalafil	↑ ryzyka hipotensji
	apiksaban, dabigatran, rywaroksaban	↑ ryzyka krwawień, leki te są metabolizowane przez CYP3A4 (wyjątek: dabigatran) i transportowane przez P-gp
	takrolimus, cyklosporyna A	↑ ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności
	leki przeciwdepresyjne – citalopram, escitalopram, fluoksetyna, mirtazapina, paroksetyna, reboksetyna, sertralina, wortioksetyna, trazodon, wenlafaksyna	hamowanie metabolizmu leków przeciwdepresyjnych (CYP3A4) → ↑ ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych
	zopiklon, zolpidem	↑ ryzyka wystąpienia parasomni non-REM
	morfina	morfina jest inhibitorem P-gp, zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas stosowania klarytromycyny
Tetracykliny: doksycyklina, tetracyklina, minocyklina	warfaryna	hamowanie wytwarzania protrombiny → nasilenie działania leku przeciwzakrzepowego, ↑ ryzyka krwawień;
	digoksyna	dysbioza mikroflory jelit, zmniejszenie rozkładu digoksyny przez bakterie jelitowe → ↑ stężenia leku we krwi, ↑ ryzyka toksyczności
	kaolin	hamowanie wchłaniania tetracykliny → niewystarczające stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi
	sole glinu, magnezu, wapnia, żelaza, cynku	zmniejszenie wchłaniania, tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów

		tetracyklin → ↓ stężenie antybiotyku we krwi, osłabione działanie
doksycyklina	karbamazepina, barbiturany, fenytoina	Indukcja metabolizmu (CYP3A4) doksycykliny → szybsza eliminacja z organizmu i osłabienie jej działania
Sulfonamidy sulfometoksazol trimetoprimem	z warfaryna	dysbioza mikroflory jelit, hamowanie metabolizmu warfaryny → ↑ stężenia warfaryny w osoczu, ↑ INR, ↑ ryzyka krwawień;
	metotreksat	addycja działań niepożądanych → ↑ stężenia metotreksatu w surowicy, ↑ ryzyka toksyczności
	glipizyd	addycja działań niepożądanych → nasilenie działania hipoglikemicznego glipizidu
	amylorid, inhibitory ACE, leki moczopędne oszczędzające potas	addycja działań niepożądanych → hiperkaliemia
	fenytoina	↑ stężenia fenytoiny
pochodna 5-nitroimidazolu metronidazol	diosmina	hamowanie metabolizmu metronidazolu → ↑ stężenia metronidazolu w surowicy, ↑ ryzyka toksyczności
	warfaryna	metronidazol hamuje metabolizm warfaryny → nasilenie działania warfaryny → ↑ ryzyka krwawień
	mebendazol	ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i (lub) martwicy toksyczno - rozptywnej naskórka
	fenytoina, fluorouracyl, sole litu	metronidazol hamuje metabolizm wątrobowy → ↑ stężenia, ↑ działania, ↑ ryzyka toksyczności fenytoiny, soli litu, fluorouracylu
	alkohol	metronidazol hamuje metabolizm wątrobowy → ↑ stężenia alkoholu i ↑ działania, ↑ ryzyka toksyczności – reakcja disulfiramopodobna

	fenobarbital	↑ metabolizmu metronidazolu → ↓ stężenia metronidazolu, osłabienie działania
Linkozamidy klindamycyna	Leki zwiotczające mięśnie: suksametonium, pankuronium, wekuronium, tubokuraryna	hamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego → przedłużenie czasu trwania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, ryzyko paralizu mięśni oddechowych
	lopinawir, ritonawir, atazanawir	↑ stężenia wymienionych obok leków, ↑ ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Pochodna kwasu fosfonowego fosfomycyna	metoklopramid	działanie prokinetyczne metoklopramidu → ↓ wchłaniania fosfomycyny → ↓ stężenia leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabienie działania
Oksazolidynony: linezolid	Leki serotoninerdyczne: IMAO, TLPD, SSRI mirtazepina, salbutamol, buspiron, tryptany	addycja działań niepożądanych → ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego
Ansamycyny: ryfampicyna	leki przeciwartymiczne	addycja działań niepożądanych → wydłużenie odcinka QT, arytmia zagrażająca życiu
	warfaryna	dysbioza mikroflory jelit, hamowanie metabolizmu warfaryny → ↑ stężenia warfaryny w osoczu, ↑ INR ↑ ryzyka krwawień
	substraty izoenzymu CYP3A4 np. lopinawir, ritonawir, atazanawir, benzodiazepiny (midazolam), blokery kanału wapniowego (werapamil, diltiazem) kortykosteroidy, digoksyna, enalapryl, estrogeny i/lub progestageny, fenytoina, tamoksifen, teofilina, walproinian, worykonazol, warfaryna, DOAC,	Indukcja metabolizmu wymienionych leków → ↓ stężenie substratów izoenzymu CYP3A4 wchodzących w interakcje, osłabienie ich działania

	itakonazol, takrolimus, cyclosporyna A, TLPD, haloperidol	
	leki zubożniające	↓ stężenia ryfampicyny
ryfampicyna	metadon	osłabienie działania, objawy abstynencji
Leki przeciwgrzybicze triazolowe: flukonazol, itakonazol, worikonazol, ketokonazol	fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna	↑ metabolizmu leków przeciwgrzybiczych na skutek indukcji → ↓ stężenia leków przeciwgrzybiczych, osłabienie ich działania
	fenytoina, cyclosporyna, statyny, warfaryna, DOAC, leki przeciwhistaminowe II generacji, glikozydy nasercowe (digoksyna), leki blokujące kanał wapniowy, kortykosteroidy	zahamowanie przez leki p/grzybicze metabolizmu wymienionych leków → nasilenie ich działania i toksyczności.
	antagoniści receptorów H ₂ , IPP (omeprazol), sukralfat	zmniejszenie wchłaniania leków p/grzybiczych z przewodu pokarmowego

5.2. Interakcje leków przeciwbakteryjnych z pokarmem, napojami i suplementami diety

Na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii wpływają również równocześnie z antybiotykami przyjmowane posiłki, napoje, suplementy diety. Najważniejsze interakcje leków przeciwbakteryjnych wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo antybiotykoterapii przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Interakcje leków przeciwbakteryjnych z pokarmem, napojami, suplementami diety [8,9,10,23,24].

Lek przeciwbakteryjny przyjmowany doustnie	Wpływ posiłku / suplementu diety/ napoju na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania
ampicylina, fenoksymetylopenicylina, kloksacylina,	* należy przyjmować na godzinę przed posiłkiem, na pusty żołądek lub 2 godziny po posiłku
amoksycylina	*bromelaina → wzrost stężenia antybiotyku

cefaklor	<p>*postać o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować razem z posiłkiem,</p> <p>*tabletki o natychmiastowym uwalnianiu należy stosować na czczo;</p>
cefuroksym aksetylu,	*należy przyjmować z posiłkiem
fluorochinolony	*dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) → wzrost ryzyka fototoksyczności
cyprofloksacyna	<p>*koper włoski (<i>Foeniculum vulgare</i>) → wzrost stężenia antybiotyku we krwi w następstwie wzrostu jego wchłaniania</p> <p>*witaminy C, E → zmniejszenie skuteczności antybiotyku</p> <p>*kofeina → zahamowanie metabolizmu kofeiny → wzrost jej stężenia we krwi (niekorzystne objawy tj. kołatanie serca, bezsenność, niepokój)</p> <p>* należy przyjmować w czasie posiłku lub po nim, w przypadku posiłków mlecznych (osłabiających działanie antybiotyku poprzez hamowanie wchłaniania i tworzenia nierozpuszczalnych kompleksów) lek należy przyjąć 2 godziny przed posiłkiem mlecznym lub 4 godziny po nim</p>
norfloksacyna	*należy przyjmować godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po nim, w przypadku posiłków mlecznych lek należy przyjąć 2 godziny przed posiłkiem mlecznym lub 4 godziny po nim
lewofloksacyna	*nie przyjmować z posiłkami zawierającymi wapń
moksyflokscacyna	*można zażywać niezależnie od posiłków
azytromycyna	<p>*azytromycynę w postaci kapsułek należy przyjmować godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po nim,</p> <p>*azytromycynę w postaci zawiesiny lub tabletek należy przyjmować niezależnie od posiłku</p> <p>*posiłki, zwłaszcza zawierające węglowodany → zmniejszenie stężenia antybiotyków we krwi, osłabienie działania w wyniku zmniejszonego wchłaniania</p>
klarytromycyna	*można zażywać niezależnie od posiłków
erytromycyna, klarytromycyna	<p>*dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) → zmniejszenie stężenia antybiotyków we krwi, osłabienie działania w następstwie indukcji ich metabolizmu</p> <p>*ostropest plamisty (<i>Sylibum marianum</i>) → hamowanie metabolizmu antybiotyków (CYP3A4) → ↑ ich stężenia w surowicy, ↑ ryzyka działań niepożądanych</p>

	<p>*wyciągi z czosnku (<i>Allium sativum</i>) → hamowanie metabolizmu antybiotyków (CYP3A4) → ↑ ich stężenia w surowicy, ↑ ryzyka działań niepożądanych</p> <p>*soki cytrusowe → zmniejszenie stężenia antybiotyków we krwi, osłabienie działania w wyniku zmniejszonego wchłaniania</p> <p>*suplementy diety zawierające wyciągi z soi → zmniejszenie stężenia antybiotyków we krwi, osłabienie działania w następstwie indukcji metabolizmu poprzez izoenzymu CYP3A4</p>
roksytromycyna	*przyjmować przed posiłkami
spiramycyna	*przyjmować na czczo
aminoglikozydy	*miłorząb dwukłapowy (<i>Gingko biloba</i>) → wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu
klindamycyna	*można zażywać niezależnie od posiłków
tetracykliny	<p>*przyjmować z posiłkiem ze względu na drażniący wpływ na przewód pokarmowy,</p> <p>*w przypadku posiłków mlecznych (mleko, sery, jogurty, kefir), ze względu na zmniejszenie wchłaniania antybiotyku i tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów, lek należy przyjąć 2 godziny przed posiłkiem mlecznym lub 2 godziny po nim,</p> <p>*dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) → wzrost ryzyka fototoksyczności</p>
furazydyna	*przyjmować z posiłkiem zawierającym produkty białkowe, gdyż zwiększa to biodostępność leku
metronidazol	<p>*należy przyjmować godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po nim, podczas stosowania leku unikać pokarmów bogato tłuszczowych ,</p> <p>*nie łączyć z alkoholem etylowym → ryzyko wystąpienia reakcji disulfiramopodobnej na skutek hamowania metabolizmu alkoholu przez lek,</p>
kotrimoksazol (sulfametoksazol / trimetoprim)	<p>*preparaty potasu → wzrost ryzyka hiperkaliemii</p> <p>*przyjmować podczas posiłku lub zaraz po nim</p>
azolowe leki przeciwgrzybicze	<p>*ostropest plamisty (<i>Sylibum marianum</i>) → hamowanie metabolizmu leków p/grzybiczych (CYP3A4) → ↑ ich stężenia w surowicy, ↑ ryzyka toksyczności leków przeciwgrzybiczych</p> <p>*suplementy diety z wyciągiem z soi → ↑ metabolizmu leków p/grzybiczych na skutek indukcji CYP3A4 → ↓ stężenia leków przeciwgrzybiczych, osłabienie ich działania</p>

pozakonazol	*przyjmować po posiłku wysokotłuszczowym , gdyż zwiększa to biodostępność leku
worykonazol	*należy przyjmować godzinę przed posiłkiem lub godzinę po nim
itrakonazol	*przyjmować po pełnowartościowym posiłku, *u osób z niedokwaśnością /stosujących leki zmniejszające kwaśność w żołądku → należy w celu zakwaszenia popić lek szklanką gazowanego napoju typu coca-cola o pH 2,5
flukonazol	*nie stosować razem z sokiem z owoców żurawiny → hamowanie metabolizmu flukonazolu (CYP3A4) → ↑ ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leku
ampicylina, erytromycyna, metronidazol, trimetoprim	azytromycyna, klarytromycyna, *przewlekłe nadużywanie alkoholu etylowego → zwiększenie ryzyka wystąpienia częstoskurczu komorowego, wydłużenie QT w EKG
cefamandol, cefuroksym, metronidazol	cefoperazon, sulfametoksazol, *alkohol etylowy → zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji disulfiramopodobnej w wyniku hamowania aktywności dehydrogenazy aldehydowej i zaburzenia metabolizmu alkoholu etylowego

5.3. Interakcje leków przeciwbakteryjnych z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

W przypadku starszych pacjentów bardzo istotny jest nie tylko wybór leku przeciwbakteryjnego, ale też łączenie ze sobą różnych grup antybiotyków w celu spotęgowania efektu przeciwbakteryjnego, zmniejszenia dawki leku potencjalnie toksycznego, poszerzenia zakresu działania i ograniczenia ryzyka selekcji szczepów opornych.

Korzystne jest kojarzenie antybiotyków z dwóch różnych grup np.:

- antybiotyk β -laktamowy + aminoglikozyd → spotęgowanie efektu bakteriobójczego β -laktamu
- antybiotyk β -laktamowy + metronidazol lub klindamycyna → poszerzenie spektrum o bakterie beztlenowe
- antybiotyk β -laktamowy + chinolon → ciężkie zakażenia bakteriami G- i G+
- antybiotyk aminoglikozydowy + wankomycyna → w zakażeniach metycylinoopornymi szczepami gronkowców ! – ostrożnie u osób starszych

- antybiotyk aminoglikozydowy + metronidazol lub klindamycyna → w zakażeniach mieszanych z udziałem beztlenowców
- antybiotyk makrolidowy + metronidazol → zakażenia mieszane w stomatologii
- klindamycyna + penicylina → inwazyjne zakażenie paciorkowcowe

U osób starszych nie zaleca się natomiast kojarzenia antybiotyków o podobnym profilu działań niepożądanych, istnieje bowiem ryzyko wystąpienia, w tym przypadku, niekorzystnego synergizmu hiperaddycyjnego. Połączenie aminoglikozydów np. z wankomycyną powoduje znaczący wzrost ryzyka nefrotoksyczności, z większym prawdopodobieństwem wystąpienia jej u osób starszych poddanych długotrwałej antybiotykoterapii, ze współistniejącymi chorobami nerek lub wątroby, z obniżonym stężeniem albumin.

Nie jest również korzystne połączenie fluorochinolonów (ciprofloksacyny, norfloksacyny) z furazydyną czy nitrofurantoiną, gdyż antybiotyki te wykazują działanie antagonistyczne.

Wiedza na temat interakcji z jakimi możemy mieć do czynienia w przypadku konkretnego pacjenta geriatrycznego jest bardzo istotna. Pozwala ona podjąć odpowiednie działania już w momencie zlecenia antybiotyku, tak by zapobiec negatywnym skutkom. Najlepszym rozwiązaniem wówczas jest zmiana danego antybiotyku na inny, bezpieczniejszy. W sytuacji, kiedy to nie jest możliwe należy:

- monitorować parametry, które są wykładnią działań niepożądanych antybiotyku np. kontrola glikemii po włączeniu antybiotyku (poch. sulfonilomocznika + kotrimoksazol), kontrola INR (antybiotyk + warfaryna), obraz krwi (linezolid- niedokrwistość)
- zmniejszyć dawkę leku, którego stężenie może podczas antybiotykoterapii wzrosnąć
- monitorować stężenie leku we krwi
- zmienić schemat dawkowania

6. Racjonalna terapia infekcji bakteryjnych u pacjentów w wieku podeszłym

Prawidłowa terapia zakażeń o etiologii bakteryjnej osób starszych powinna uwzględniać zmiany farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) typowe dla tej grupy pacjentów łącząc je z :

1. danymi dotyczącymi indywidualnego pacjenta tj.: stan kliniczny; wiek; otyłość (zmieniającą objętość dystrybucji leków lipofilnych, mogącą być źródłem cytokin prozapalnych); występowanie chorób współistniejących i ich potencjalny wpływ na przebieg zakażenia oraz przebieg leczenia (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, choroby nerek, wątroby), mających wpływ na modyfikację profilu farmakokinetycznego (dodatkowo interakcje lek-choroba mogą mieć istotne znaczenie dla prowadzonego leczenia oraz konieczności modyfikacji terapii); wielolekowość i aktualnie stosowane leki (istotne z uwagi na potencjalne ryzyko interakcji zarówno farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych oraz interakcji wynikających z sumowania działań niepożądanych); stosowanie leków mogących jako działanie niepożądane wywołać depresję ośrodka oddechowego (ryzyko wystąpienia depresji oddechowej zwiększają benzodiazepiny, klasyczne neuroleptyki szczególnie pochodne fenotiazyny), należy zwrócić uwagę na pacjentów leczonych systemowo w przebiegu choroby nowotworowej (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna) a także leczonych amidaronem, stosowanie leków antycholinergicznych o działaniu obwodowym; obecność czynników predysponujących do wystąpienia zakażenia (nowotwory, choroby metaboliczne, biomateriały) oraz zakażeń oportunistycznych; palenie papierosów (może powodować autoindukcję niektórych izoenzymów cytochromu P450 i może zmniejszać skuteczność terapeutyczną stosowanych leków np. ciprofloksacyny)

2. danymi dotyczącymi infekcji tj.: cechy infekcji, lokalizacja infekcji, podejrzewany czynnik etiologiczny zakażenia (wskazania do zastosowania antybiotyku zachodzą wówczas, kiedy są spełnione kryteria rozpoznania zakażenia w określonej lokalizacji np. zapalenia płuc lub zakażenia układu moczowego i ma ono etiologię bakteryjną)

3. danymi dotyczącymi leku przeciwbakteryjnego tj.: jego cechy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, dawka, przedział dawkowania, droga podania; aktywność wobec drobnoustrojów o oznaczonym fenotypie wrażliwości; jego działania niepożądane ograniczające wskazania do zastosowania w terapii empirycznej u indywidualnego pacjenta

np. fluorochinolonów, zawsze wybierając antybiotyk o najmniejszym ryzyku wystąpienia niekorzystnych działań ubocznych [4,21].

6.1. Antybiotykoterapia empiryczna i antybiotykoterapia celowana

6.1.1. Czynniki wpływające na wybór antybiotyku w terapii empirycznej

Leczenie infekcji bakteryjnych rozpoczynamy od *terapii empirycznej*, która polega na podaniu leku przeciwbakteryjnego pacjentowi z podejrzeniem zakażenia, przed uzyskaniem wyniku badania mikrobiologicznego, na podstawie obrazu klinicznego (objawów klinicznych z uwzględnieniem, że mamy do czynienia z pacjentem geriatrycznym!; podwyższonych markerów zakażenia tj. leukocytoza, CRP, prokalcytonina – markerów wspomagających różnicowanie infekcji bakteryjnej od wirusowej) i aktualnych, najlepiej lokalnych (oddział szpitalny /szpital/dane krajowe) danych epidemiologicznych (*mapa mikrobiologiczna*) [21,43].

Wybrany lek powinien być skuteczny wobec najbardziej prawdopodobnego czynnika (lub czynników) etiologicznego zakażenia, dlatego dla terapii empirycznej ważne jest systematyczne monitorowanie profilu wrażliwości na antybiotyki oraz mechanizmów odpowiedzialnych za lekooporność najczęściej izolowanych lokalnie od pacjentów patogenów [19]. Uzyskiwane i analizowane w trybie rocznym dane pozwalają na opracowanie określonych schematów terapii empirycznej, które, po uwzględnieniu cech pacjenta oraz profilu PK/PD antybiotyku, można zastosować [21].

W terapii empirycznej zwykle stosujemy antybiotyki o szerokim spektrum działania, tak by pokryć wszystkie możliwe patogeny odpowiedzialne za zakażenie. Spektrum działania antybiotyku powinno być tak szerokie jak to konieczne i tak wąskie jak to możliwe.

Przed zastosowaniem terapii empirycznej konieczne jest pobranie i zabezpieczenie od pacjenta odpowiedniego materiału biologicznego (krew, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy) do badania mikrobiologicznego. Badanie mikrobiologiczne ma na celu identyfikację gatunku czynnika etiologicznego odpowiedzialnego za zakażenie u danego chorego oraz ocenę w warunkach *in vitro* jego wrażliwość na antybiotyki czyli tzw. *antybiogramu*.

6.1.2. Czynniki wpływające na wybór antybiotyku w terapii celowanej

Po uzyskaniu wyników posiewów identyfikujących czynnik chorobotwórczy i jego wrażliwość na antybiotyki, powinno być wdrożone *leczenie celowane*, najlepiej lekiem przeciwbakteryjnym tzw. pierwszego wyboru. Jest to zazwyczaj leczenie antybiotykiem o możliwie wąskim spektrum, a zmianę antybiotyku na ten o węższym spektrum nazywamy *deeskalacją*. Leki pierwszego wyboru charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa dla pacjenta, a także dla środowiska, ponieważ w najmniejszym stopniu zaburzają mikrobiom człowieka, są mniej kosztowne.

Dobierając antybiotyk zgodnie z otrzymanym wynikiem lekooporności należy pamiętać, że miarą skuteczności antybiotyku wobec drobnoustroju jest współczynnik BMQ, czyli iloraz wartości granicznej stężenia antybiotyku dla szczepu wrażliwego (*breakpoint*) do wartości najmniejszego stężenia hamującego (MIC). Im współczynnik ten jest wyższy, tym większa jest skuteczność terapeutyczna antybiotyku [22].

MIC (minimal inhibitory concentration) – najniższe stężenie antybiotyku potrzebne do zahamowania wzrostu i wstrzymania procesów życiowych bakterii [17], uważane jest za miarę siły działania leku przeciwbakteryjnego. W praktyce farmaceutycznej, do wyliczeń niezbędne jest podanie wartości rzeczywistej MIC, oznaczonej przez laboratorium.

Antybiotykoterapia celowana uwzględniająca osobnicze cechy pacjenta, które mogą modyfikować profil PK/PD antybiotyków, jest najskuteczniejszą metodą leczenia infekcji bakteryjnych [21].

6.1.2.1. Optymalizacja w zakresie wyboru antybiotyku, jego dawki, sposobu podania i czasu stosowania

Do optymalizacji skuteczności leczenia przeciwbakteryjnego wykorzystuje się wyznaczone parametry farmakokinetyczne (stężenie leku w organizmie, okres półtrwania, metabolizm, wydalanie) i farmakodynamiczne (MIC, efekt działania antybiotyku, PAE – efekt poantybiotyczny) stosowanych antybiotyków [17,22,43]. Modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) opisują zależność pomiędzy stężeniem leku w płynach ustrojowych (przede wszystkim we krwi) u danego pacjenta oraz innymi parametrami farmakokinetycznymi a mierzalnym efektem działania tego leku na badany organizm. W

przypadku antybiotyków wykorzystanie mierzalnej wrażliwości czynnika etiologicznego *in vitro* (MIC rzeczywisty) oraz podstawowych parametrów farmakokinetycznych pozwala określić efekt farmakodynamiczny.

Podstawowe wskaźniki PK/PD (Rycina 2), dobrze korelujące ze skutecznością prowadzonej antybiotykoterapii, obejmują:

- C_{max}/MIC – stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce - C_{max} (mg/L) do minimalnego stężenia hamującego MIC, zalecana wartość wskaźnika C_{max}/MIC jest zależna nie tylko od patogenu, ale również od cech antybiotyku, jego mechanizmu działania i efektu poantybiotykowego PAE (*ang. post antibiotic effect*) czyli zahamowania rozwoju bakterii w okresie do kilku godzin od kontaktu z antybiotykiem.

Do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia (*ang. concentration-dependent killing*) należą m.in. aminoglikozydy, stosunek C_{max}/MIC dla antybiotyków aminoglikozydowych powinien wynosić ≥ 8 . W celu uzyskania wysokich wartości C_{max}/MIC antybiotyki te należy podawać w wysokich dawkach raz na dobę. Aminoglikozydy charakteryzują się długim efektem poantybiotykowym [43].

- AUC_{24}/MIC – stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godz. - AUC_{24} (mg·h/L) do MIC.

Antybiotyki zależne od stężenia z komponentą czasowo-zależną, dla których najlepszym predyktorem skuteczności jest AUC_{24}/MIC obejmują: fluorochinolony, glikopeptydy (wankomycynę i teikoplaninę), tetracykliny, tygecyklinę, linezolid oraz azytromycynę [43].

Wartość parametru AUC_{24}/MIC dla fluorochinolonów zależy od patogenów, które są powodem zakażenia (dla bakterii G(+)) - $AUC_{24}/MIC > 40$; dla bakterii G(-) - $AUC_{24}/MIC 100-125$) [43].

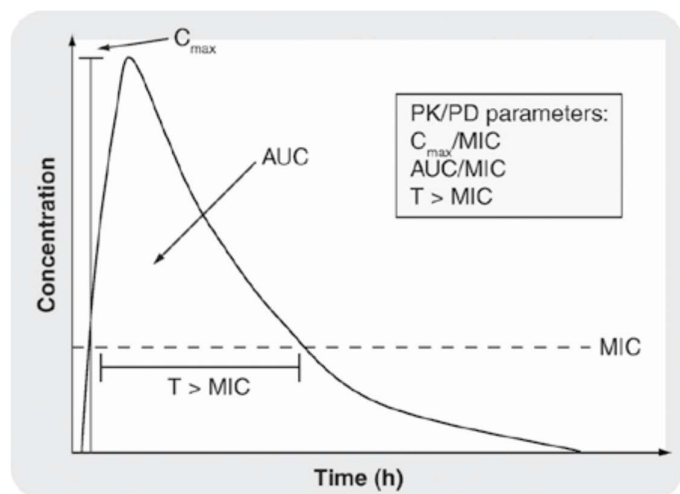
- $T > MIC$ (%) – czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC.

Antybiotyki, których skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC (*ang. time-dependent killing*) to: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy, makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna), klindamycyna.

Czas utrzymywania się stężenia antybiotyków we krwi powyżej MIC jest zależny od grupy leków przeciwbakteryjnych, od rodzaju patogenu oraz od stanu pacjenta (dla cefalosporyn $T > MIC$ (%) wynosi 65-75%, dla penicyliny $T > MIC$ (%) wynosi 50%, a dla karbapenemów 40%) [43].

Idealnym sposobem dawkowania leków czasozależnych jest wydłużony wlew dożylny lub częste dawkowanie.

Rycina 2. Podstawowe wskaźniki PK/PD antybiotyków.



Istotnym elementem skutecznej terapii jest zastosowanie odpowiedniej dawki antybiotyku.

Przy ustalaniu dawki antybiotyku bierzemy pod uwagę standardową masę ciała pacjenta (ok. 70 kg) - najczęściej zgodnie z ChPL lub dawkujemy na kilogram masy ciała [ABW (*ang. adjusted body weight*) – skorygowana masa ciała; IBW (*ang. ideal body weight*) – idealna masa ciała; TBW (*ang. total body weight*) – całkowita masa ciała] [20].

U pacjentów otyłych należy skorygować dawkę w zależności od tego czy antybiotyk jest lipofilny (makrolidy, fluorochinolony, tetracykliny, linezolid, rifampicyna, linkozamidy, tigecyklina, trimetoprim/sulfametoksazol) czy hydrofilny (β -laktamy, glikopeptydy, aminoglikozydy, polimyksyny, fosfomycyna). Antybiotyki lipofilne mają dużą objętość dystrybucji i konieczne jest przeliczenie dawki wg aktualnej, całkowitej masy ciała, natomiast antybiotyki hydrofilne mają ograniczoną objętość dystrybucji i należną dawkę ustala się wg idealnej masy ciała.

W sepsie objętość dystrybucji antybiotyków hydrofilnych znacząco zwiększa się co powoduje konieczność zastosowania dawki uderzeniowej tzw. *loading dose* w celu szybkiego wysycenia organizmu antybiotykiem i uzyskania stanu stacjonarnego.

Dla skuteczności i bezpieczeństwa antybiotykoterapii ważny też jest sposób podawania antybiotyków.

W przypadku antybiotyków, których efekt działania zależy od stężenia maksymalnego w surowicy (C_{max}/MIC) zaleca się podawanie pojedynczych dużych dawek, najlepiej raz na dobę (aminoglikozydy). Wlew ciągły w tej grupie leków, ze względu na utrzymujący się do 3 godzin efekt poantybiotykowy, nie jest zalecany.

W przypadku antybiotyków czasozależnych ($T > MIC$ (%)) – efektywność terapii determinuje czas działania powyżej wartości MIC. W tej grupie antybiotyków (β - laktamy (meropenem, piperacylina/tazobaktam, ceftazydym, cefepim)) zalecane są wlewy przedłużone, trwające do 3 godzin lub wlewy ciągłe. Wlew ciągły powinien być preferowaną metodą podażu antybiotyków beta-laktamowych i karbapenemów u pacjentów z ciężką sepsą wywołaną bakteriami Gram – ujemnymi. W przypadku β – laktamów dąży się do tego, aby stężenie antybiotyku było większe od wartości MIC w całym przedziale dawkowania [22].

Przy braku możliwości podania antybiotyku czasozależnego w postaci wydłużonego wlewu (brak stabilności roztworu) należy zwiększyć częstość podawania.

W przypadku niektórych antybiotyków np. dla wankomycyny, teikoplaniny, azytromycyny, fluorochinolonów, linezolidu istotny okazał się stosunek wielkości pola pod krzywą w ciągu 24 godzin do wartości MIC (AUC_{24}/MIC).

Dla efektywności terapii w tej sytuacji ważne jest podanie jak największej ilości leku w ciągu doby.

Istotnym elementem skutecznej antybiotykoterapii jest również stopień penetracji leku do miejsca zakażenia i czas działania w miejscu docelowym w odpowiednim stężeniu [43]. Znając lokalizację zakażenia i wrażliwość patogenu należy wybrać antybiotyk o takich właściwościach farmakokinetycznych, które pozwolą mu dotrzeć do ogniska zakażenia np. do OUN i utrzymać się w nim w odpowiednim stężeniu przez określony czas – antybiotyki o krótkim, umiarkowanym i długim okresie półtrwania.

Czas trwania leczenia powinien być optymalny dla danego rodzaju zakażenia .

U pacjentów w podeszłym wieku stosowaniu antybiotykoterapii powinna przyświecać zasada: maksymalnie krótko i maksymalnie wysoko, co w praktyce przekłada się na rozsądne modyfikowanie dawek z jednoczesnym skracaniem czasu stosowania antybiotyków, co ma również wpływ na redukcję istotnie większej w tej grupie pacjentów liczby biegunek poantybiotykowych [22,25].

Po uzyskaniu poprawy klinicznej i stabilizacji stanu ogólnego pacjenta, wykluczeniu zakażenia, które wymaga przedłużonego leczenia dożylnego, po 48 godzinach podawania antybiotyku parenteralnego można przejść na lek przeciwbakteryjny w formie doustnej, czyli zastosować *terapię sekwencyjną* [19]. Zamiana pozwala na skrócenie czasu hospitalizacji, zmniejszenie ryzyka powikłania terapii dożylniej, zmniejsza koszty.

W Polsce nie ma możliwości leczenia pacjentów w stabilnym stanie klinicznym antybiotykami dożylnymi poza szpitalami. Taką możliwość stwarza strategia OPAT (*ang. Outpatients Parenteral Antimicrobial Therapy*), czyli pozajelitowa ambulatoryjna terapia przeciwdrobnoustrojowa. Pozwala ona na podawanie antybiotyków dożylnych chorym, którzy takiej terapii wymagają i są hospitalizowani tylko z powodu sposobu podania leku. W OPAT wybiera się antybiotyki o wydłużonym działaniu tj. dalbawancyne, oritawancyne możliwe do podania w jednej dawce lub w dwóch (druga po 7 dniach), ceftriakson, ertapenem, daptomycynę i inne w zależności od rodzaju zakażenia i czynnika etiologicznego [4, 37].

7. Terapia najczęściej występujących postaci zakażeń w populacji geriatrycznej

Zakażenia stanowią niewątpliwie problem w populacji senioralnej. Najczęściej stwierdzanymi postaciami zakażeń są:

- zakażenia układu moczowego,
- zakażenia dolnych dróg oddechowych,
- zakażenia ran,
- zakażenia wewnątrzbrzuszne [3, 4, 30].

7.1. Zakażenia układu moczowego u osób starszych

Zakażenia układu moczowego (ZUM) to infekcje dróg moczowych lub nerek, głównie bakteryjne, których ryzyko wzrasta wraz z wiekiem [3, 26,27].

Podstawą do rozpoznania ZUM są objawy kliniczne (dyzuria, częstomocz, mimowolne oddawanie moczu, gorączka, nudności, wymioty, splątanie) potwierdzone dodatnimi wynikami badań laboratoryjnych: badanie ogólne moczu oraz posiew mikrobiologiczny [4,18,27].

U pacjentów starszych bardzo ważne jest odróżnienie zakażenia od bezobjawowej bakteriurii czyli obecności bakterii w moczu w znamienym mianie, nawet szczepów lekoopornych, bez współistnienia objawów klinicznych. W tej grupie wiekowej jest to częste zjawisko, które nie wymaga leczenia antybiotykami. Antybiotykoterapia bezobjawowej bakteriurii zalecana jest wyłącznie przed zabiegami urologicznymi naruszającymi ciągłość błony śluzowej [3,18].

Dobór antybiotyków w leczeniu zakażeń układu moczowo-płciowego zależy od postaci ZUM, stwierdzenia czy jest powikłane czy niepowikłane, oceny ryzyka zakażenia szczepem wielolekoopornym. Z punktu widzenia klinicznego najważniejszy jest podział na zakażenia powikłane i niepowikłane.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZUM są szczepy *Escherichia coli* biorące udział w 70-95% zakażeń, poza tym inne pałeczki Gram ujemne z rodzaju *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* oraz Gram-dodatnie ziarniaki głównie *Enterococcus spp.* czy *Staphylococcus* szczepy koagulazo-ujemne.

Dobór antybiotyku powinien być zależny od prawdopodobnego czynnika etiologicznego zakażenia, a w przypadku powikłanych ZUM – zawsze w oparciu o wynik badania mikrobiologicznego moczu. Podeszły wiek ze względu na nieprawidłowości anatomiczne (uchyłki pęcherza, przetoki), zaburzenia czynnościowe (pęcherz neurogeny), ciała obce (cewniki, nefrostomie), choroby współistniejące np. cukrzyca i dodatkowo płeć męska są czynnikami ryzyka infekcji powikłanych.

Wynik posiewu moczu umożliwia identyfikację rodzaju patogenu odpowiedzialnego za zakażenie oraz dostarcza informacji na temat jego lekowrażliwości, co w dobie narastającej

oporności na dotychczas stosowane antybiotyki, także u pacjentów pozaszpitalnych, jest bardzo istotne – Tabela 5 [4].

Tabela 5. Antybiotyki zalecane w ZUM oraz ograniczenia w ich stosowaniu związane z lekoopornością drobnoustrojów [4,13,18].

Postać ZUM	Stosowane antybiotyki	Ograniczenia
Niepowikłane zakażenia:		
Ostre zapalenie pęcherza moczowego – możliwość leczenia bez badań mikrobiologicznych	Fosfomycyna p.o.	
	Cefadroksyl p.o.	* brak aktywności wobec Enterobacter spp.
	Cefuroksym aksetylu p.o.	
	Trimetoprim + sulfametoksazol p.o.	
	Nitrofurantoina p.o.	* niedostępna w Polsce * brak aktywności wobec Proteus spp. * niezalecana u osób starszych
	Furazydyna p.o.	* brak możliwości oceny wrażliwości bakterii na ten antybiotyk, * brak wiarygodnych badań potwierdzających skuteczność leku, * brak aktywności wobec Proteus spp.
Nawracające zapalenie pęcherza moczowego – wymagany posiew moczu	opcje jak w ostrej postaci lub	
	Ciprofloksacyna p.o. Lewofloksacyna p.o.	* tylko w terapii celowanej
Ostre niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek	Nie dotyczy starszych kobiet w wieku pomenopauzalnym i mężczyzn	
Powikłane ZUM - wymagany posiew moczu	Ciprofloksacyna p.o. lub i.v. Lewofloksacyna p.o. lub i.v.	* tylko w terapii celowanej
	Amoksycylina p.o. / ampicylina i.v. + aminoglikozyd	
	Cefotaksym i.v.	
	Ceftriakson i.v.	
	Ceftazydym i.v.	* gdy podejrzenie Pseudomonas aeruginosa

	Inne antybiotyki np. meropenem i.v.	*w zależności od wyniku antybiogramu – meropenem w oporności E. coli typu ESBL
--	-------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

Aktualne zalecenia stawiają szczególne ograniczenia terapii empirycznej fluorochinolonami. W Polsce, nadmierne stosowanie tych leków przeciwbakteryjnych doprowadziło do ponad 30 % oporności w grupie najbardziej wrażliwych bakterii – Escherichia coli i blisko 70 % oporności w grupie pozostałych pałeczek tj. Klebsiella spp. czy Enterobacter spp. Antybiotyki te można stosować więc dopiero po uzyskaniu wyniku badania potwierdzającego wrażliwość bakterii – terapia celowana [4, 21].

Fluorochinolony obarczone są wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami, co powoduje, że należy ograniczyć ich stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku do sytuacji koniecznych[21].

7.2. Zapalenia płuc u osób starszych

Zapalenie płuc jest drugą co do częstości postacią infekcji u osób starszych, ale już pierwszą przyczyną zgonów [3, 4, 17, 18, 21, 22, 25, 28].

Zapalenia płuc dzieli się na:

- pozaszpitalne zapalenie płuc (community acquired pneumonia, CAP),
- szpitalne zapalenie płuc (hospital acquired pneumonia, HAP) – takie, które wystąpiło po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala lub do 7 dni po zakończonej hospitalizacji [4, 18]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: wiek senioralny (≥ 65 r.ż), wcześniejsze antybiotykoterapie, immunosupresja, długo trwająca wentylacja mechaniczna czy intubacja, wstrząs septyczny, wcześniejsze choroby układu oddechowego.

Szczególnością jest zachłystowe zapalenie płuc, występujące dosyć często u osób starszych z zaburzeniami połykania (treść pokarmowa przedostaje się wówczas do płuc inicjując stan zapalny), ale też w następstwie nagłego zatrzymania krążenia i podjętych czynności

resuscytacyjnych czy po udarze niedokrwiennym mózgu. Stanowi ono 5% CAP i 18 % zapaleń płuc związanych z opieką zdrowotną (healthcare-associated pneumonia, HCAP).

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym lekkiego PZP, zgodnie ze skalą CURB-65 lub CRB-65 (skala punktowa służąca do oceny na podstawie objawów, ciężkości zapalenia płuc i wyboru miejsca leczenia pacjenta (dom/szpital), są pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*) wrażliwe na penicylinę, stąd też lekiem pierwszego wyboru jest amoksycylina p.o. w dawce 1 g p.o. co 8 godzin lub 1,5 g co 12 godzin.

Pneumokoki nie wytwarzają β -laktamaz, stąd też nie ma uzasadnienia dla stosowania w zakażeniach o tej etiologii amoksycyliny z klawulanianem [21].

Przy braku klinicznej poprawy (po 48-72h) należy pobrać materiał do badania mikrobiologicznego (krew, mocz, płwocinę) i zastosować leczenie skorygowane. Lekami drugiego wyboru, w przypadku np. nadwrażliwości na β -laktamy w lekkim pozaszpitalnym zapaleniu płuc są makrolidy (klarytromycyna p.o. 500 mg 2 x dziennie, azytromycyna (leczenie sekwencyjne: 1,2 dzień 500 mg i.v. 1 x dz., 3 - 5 dzień 500 mg p.o. 1x dziennie) lub doksyCYklina (jeżeli lokalna lekooporność pneumokoków <20%).

U chorych na lekkie PZP nie powinno się stosować rutynowo leczenia skojarzonego dwoma antybiotykami ani fluorochinolonów, ze względu na gorszy stosunek korzyści do skutków niepożądanych.

Zastosowanie klarytromycyny – silnego inhibitora CYP3A4, wymaga weryfikacji pod kątem ewentualnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych tego antybiotyku ze stosowanymi przez pacjenta lekami [25].

W przypadku umiarkowanie ciężkiego PZP należy rozważyć leczenie skojarzone amoksycyliną i makrolidem, natomiast u pacjentów z ciężkim PZP należy zastosować antybiotyk β -laktamowy odporny na β -laktamazy i makrolid. U chorych z chorobami współistniejącymi (przewlekła choroba serca, płuc, nerek, wątroby, cukrzyca, nowotwory) należy stosować;

- amoksycylina+kwas klawulanowy lub cefuroksym z makrolidem: klarytromycyną lub azytromycyną lub doxycyliną (antybiotyk z grupy tetracyklin);
- lewofloksacynę p.o. 750 mg 1 x dziennie
- moksifloksacynę 400 mg p.o. 1x dziennie

Czas leczenia niepowikłanego PZP o przebiegu lekkim lub umiarkowanym powinien wynosić ok. 7 dni lub ok. 3 dni od stabilizacji stanu klinicznego, nie krócej jednak niż 5 dni.

U pacjentów geriatrycznych należy brać pod uwagę, częściej niż w innych grupach wiekowych, udział w zapaleniach płuc pałeczek Gram – ujemnych z rodzaju Klebsiella (głównie Klebsiella pneumoniae), Enterobacter sp. czy w późnych powikłaniach w POChP – Pseudomonas aeruginosa i Acinetobacter baumannii [4,22].

Częsta transmisja osób starszych pomiędzy różnymi jednostkami opieki medycznej (wielokrotne, często długotrwałe pobyty w szpitalach, pobyty w różnych oddziałach w ramach jednej hospitalizacji, pobyty w ZOL-ach, DPS-ach) sprzyja nabywaniu wieloopornych szczepów (MDR), w tym karbapenemazo – dodatnich i ESBL- dodatnich pałeczek.

Leczenie zakażeń, w tym szpitalnego zapalenia płuc, powodowanych przez takie lekooporne bakterie jest utrudnione ze względu na ograniczone możliwości terapeutyczne i aby było skuteczne - zawsze wymaga identyfikacji patogenu i oznaczenia jego wrażliwości na antybiotyki. Wyniki antybiogramu często wskazują na konieczność zastosowania karbapenemów (pałeczki G (-) z opornością typu ESBL), a przy oporności na nie – najnowszych leków ceftazydym z awibaktamem, meropenem z waborbaktamem (pałeczki produkujące karbapenemazy typu KPC/OXA-48/NDM). Często jedynym możliwym do zastosowania antybiotykiem pozostaje kolistyna (inhalacje i podanie i.v.) o złej farmakokinetyce w dolnych drogach oddechowych, z zaleceniem stosowania w terapii skojarzonej.

Najbardziej bezpieczną dla osób starszych jest terapia jednym antybiotykiem – monoterapia, ale w przypadku szpitalnych zapaleń płuc niestety najczęściej zachodzi konieczność zastosowania terapii skojarzonej (stosowanie jednocześnie co najmniej dwóch leków przeciwdrobnoustrojowych o różnych mechanizmach działania, w celu zwiększenia szansy na wyleczenie zakażenia poprzez zwiększenie zakresu działania lub przez zmniejszenie ryzyka selekcji szczepów opornych) [4,18]. Leczenie empiryczne SZP, uzależnione od lokalnej sytuacji epidemiologicznej, najczęściej polega na kojarzeniu:

- cefalosporyny III/IV generacji +/- makrolid np. ceftriakson lub cefotaksym +/- klarytromycyna

- fluorochinolonów np. lewofloksacyny (nie zaleca się stosowania ciprofloksacyny ze względu na brak aktywności wobec pneumokoków) samej lub w skojarzeniu z cefalosporynami III generacji np. z cefotaksymem [17, 25].

W leczeniu zachyłstowego zapalenia płuc natomiast stosuje się skojarzenie antybiotyków działających zarówno na bakterie tlenowe jak i na beztlenowe np. cefaspiryna III/IV/V generacji + klindamycyna lub metronidazol – cefotaksym + klindamycyna [17].

7.3. Zakażenia ran u osób starszych

Infekcje ran są trzecim co do częstości zakażeniem u osób starszych wymagającym zastosowania antybiotykoterapii, z zaleceniem stosowania antybiotykoterapii celowanej, wykluczającej kolonizację. O zasadności użycia antybiotyku powinny zdecydować objawy kliniczne +/- duża ilość bakterii wyhodowanych z rany (obfity wzrost, wzrost na +++) czy też obecność wysoce patogennych bakterii tj. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* i bakterii beztlenowych tj. *Clostridium perfringens*.

Antybiotyki w leczeniu ran należy podawać ogólnoustrojowo – doustnie lub, w przypadku zakażeń MDR, dożylnie, nie zaleca się ich stosowania miejscowego. Istotne znaczenie dla procesu gojenia się ran mają przede wszystkim - właściwa opieka nad chorym, antyseptyka i opatrunki specjalistyczne [4].

7.4. Infekcyjne zapalenie wsierdza u osób starszych

U pacjentów powyżej 70 r.ż. dosyć często dochodzi również do infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW), generalnie uważanego za rzadką chorobę. Oczekuje się, że ze względu na rosnącą oczekiwaną długość życia i medykalicację globalnej opieki zdrowotnej, ta częstość zwiększy się [37].

Trudność diagnozy IZW u osób w podeszłym wieku wynika z nietypowego obrazu choroby i gorszej jakości badań obrazowych. Etiologia enterokokowa występuje częściej niż u młodszych pacjentów. Leczenie antybiotykami (terapia kilkutygodniowa) powinno priorytetowo traktować zmniejszenia działań niepożądanych i interakcji lekowych, przy jednoczesnym zachowaniu najlepszej skuteczności, ponieważ leczenie chirurgiczne w tej populacji osób, ze względu na wysokie ryzyko chirurgiczne, jest rzadziej wykonywane.

Antybiotykoterapia IZW zawsze wymaga hospitalizacji i charakteryzuje się tym, że:

- jest terapią dożylną (kłopotliwa u osób starszych ze względu na słabe dostępy do żył obwodowych, wyższe ryzyko infekcji cewnika naczyniowego) [37],
- jest terapią skojarzoną (stosuje się np. połączenie: wankomycyna i.v. + gentamycyna i.v. lub i.m. + ryfampicyna p.o. (przy zakażeniu protezy zastawkowej) czy ampicylina z sulbaktamem i.v.+ gentamycyna i.v. lub i.m.(przy zakażeniu zastawki własnej),
- jest długa (okres leczenia trwa 4 – 6 tygodni)
- wybór antybiotyków musi opierać się na wynikach badań bakteriologicznych,
- we wczesnej fazie terapii należy wykonać kontrolne posiewy krwi,
- należy monitorować poziom antybiotyków w surowicy (w leczeniu IZW wykorzystuje się leki o wąskim indeksie terapeutycznym, które wiążą się z wysokim ryzykiem działań niepożądanych) [18], stosowanie TDM jest najskuteczniejszym sposobem zapewnienia optymalnej ekspozycji na lek w przypadku kilku antybiotyków [30].

8. Podsumowanie

Populacja osób powyżej 60 r.ż. stanowi szczególnie wrażliwą i liczną grupę pacjentów. Wielorakie zmiany jakie zachodzą w organizmie tych osób, związane z procesem fizjologicznego starzenia się organizmu, jak i te powstałe wskutek chorób, predysponują do występowania infekcji bakteryjnych wymagających antybiotykoterapii.

Podczas stosowania antybiotyków u starszych pacjentów należy indywidualnie uwzględniać wszystkie wymienione wcześniej czynniki wpływające na skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję terapii. Wskazane jest przestrzeganie zasad racjonalnej farmakoterapii zakażeń bakteryjnych w oparciu o aktualne rekomendacje. Antybiotyki powinny być stosowane wyłącznie wtedy, gdy są niezbędne – w przypadku uzasadnionych wskazań, skuteczności wobec patogenu i możliwości dotarcia do miejsca infekcji. Terapia powinna obejmować odpowiednie dawkowanie, minimalizujące ryzyko oporności, właściwą drogę podania dostosowaną do pacjenta oraz optymalną częstotliwość dawkowania. Leczenie należy prowadzić przez najkrótszy czas pozwalający osiągnąć efekt terapeutyczny, z jednoczesnym monitorowaniem jego skuteczności i bezpieczeństwa.

9. Bibliografia

1. Orzechowska - Juzwenko K., *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2021.
2. Jaehde U., Radziwill R., Kloft Ch., *Farmacja kliniczna*, Wyd. I polskie red.: Wiela - Hojeńska A., Grześkowiak E., Jaźwińska - Tarnawska E., Łapiński Ł., Skowron A., MedPharm Polska, Wrocław 2017.
3. Schäfer C., Liekweg A., Eisert A., *Farmakoterapia w geriatrici*. Wyd. I polskie red.: Bień B., Wojszel Z.B., Pawlak D., Wieczorowska - Tobis K., MedPharm Polska, Wrocław 2017.
4. Gryglewska B., Woron J. *Farmakoterapia u pacjentów w wieku podeszłym – Istotne problemy praktyczne*, Wydawnictwo Naukowe PWN SA, Warszawa 2023.
5. Gryglewska B., *Farmakoterapia u pacjentów w starszym wieku*, <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/287547,farmakoterapia-u-pacjentow-w-starszym-wieku> [dostęp 11.11.2024r.]
6. Hinneburg I., *Niepożądane działania leków*, Wyd. I polskie red.: Wiela - Hojeńska A., Jaźwińska - Tarnawska E., MedPharm Polska, Wrocław 2019.
7. Kostka - Trąbka E., Woron J., *Interakcje leków w praktyce klinicznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
8. Tymiński R., Woron J., *Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2020.
9. Tuszyński P.K., *Istotne interakcje leków. Praktyczny przewodnik*, Wydawnictwo farmaceutyczne, Kraków 2024.
10. Wiela - Hojeńska A., Sienkiewicz - Oleszkiewicz B., Skowron A., *Przegląd lekowy*, Edra Urban & Partner Sp. z o.o., Wrocław 2023.
11. Neumann - Podczaska A., Merks P., Wieczorowska – Tobis K., *Opieka farmaceutyczna w geriatrici*, Edra Urban & Partner Sp. z o.o., Wrocław 2023.
12. Bień B., Łukaszyk E., *Kryteria poprawności farmakoterapii geriatricznej w praktyce klinicznej na podstawie kryteriów 2019 AGS BEERS®, 2015 STOPP/START i 2021 STOPPFALL: jak leczyć, żeby najmniej szkodzić?* <https://www.fundacjaforcis.pl/wp-content/uploads/2022/09/Farmakologia-geriatriczna-wytyczne-i-kryteria.pdf> [dostęp 23.11.2024r.]

13. By the 2023 American Geriatrics Beers Criteria Update Expert Panel., *American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults*, J. Am. Geriatr Soc. 2023 Jul; 71(7):2052- 2081. [dostęp 23.11.2024r.]
14. *STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3*, Eur. Geriatr. Med. 2023 Aug;14(4):625-632. [dostęp 23.11.2024r.]
15. <https://www.sapg.scot/media/6042/20210610-good-practice-recommendations-for-antimicrobial-use-in-frail-older-people.pdf> [dostęp 8.12.2024r.]
16. Haynes L., *Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults*, Front Aging. 2020 Oct 15:1:602108. [dostęp 10.12.2024r.]
17. Dzierżanowska D., *Antybiotykoterapia praktyczna*, α- medica press, 2018
18. <https://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen> [dostęp 26.01.2025r.]
19. <https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/04/Szpitalna-lista-antybiotykow-2020.pdf> [dostęp 26.01.2025r.]
20. Pawska A., Sarnowski K., Bayraktar D., Mazurkiewicz S., Wawrzyniak K., Stanisławowska O., Świder M., Ziętkiewicz W., Brzozowska G., Kleybor O., *Zmiany farmakokinetyki leków przeciwbakteryjnych w otyłości – część 1*, Farmacja Współczesna 2024, 17: 182-191 [dostęp 26.01.2025r.]
21. Woron J., *Antybiotykoterapia w populacji geriatrycznej – o czym pamiętać, jak skutecznie stosować*, Geriatria 2021_4; 266-273, https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2022/02/Geriatria_4_2021_07.pdf [dostęp 10.12.2024r.]
22. Woron J., *Antybiotykoterapia w geriatricii – jak racjonalnie i bezpiecznie prowadzić leczenie przeciwbakteryjne*, <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/137977,antybiotykoterapia-w-geriatricii-jak-racjonalnie-i-beezpiecznie-prowadzic-leczenie-przeciwbakteryjne> [dostęp 26.01.2025r.]
23. Woron J., *Antybiotykoterapia w geriatricii – interakcje*, <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/147388,antybiotykoterapia-w-geriatricii-interakcje> [dostęp 4.11.2024r.]
24. Chadryś A., Wiela - Hojeńska A., *Trudności leczenia zakażeń bakteryjnych w populacji geriatrycznej*, Farmacja Polska, 2021, 77 (11): 670–682

25. Gackowski M., Mądra – Gackowska K., Kędziora – Kornatowska K., Koba M., *Antybiotykoterapia – skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów w starszym wieku*, Geriatria 2019; 13; 235-238 [dostęp 23.11.2024r.]
26. Wolski Z., *Ryzyko pojawienia się zakażeń dolnych dróg moczowych i ich nawrotów u pacjentów w starszym wieku – zasady kompleksowego postępowania*, Lekarz POZ 2/2022, 117-120
27. Myśliwiec M., *Zakażenia układu moczowego u osób starszych*, Medycyna po Dyplomie 2011(20); 4(181): 88-92
28. Nowakowska K., *Zapalenie płuc u osób starszych – kluczowe wyzwania*, remedium.md/publikacje 2024 [dostęp 4.12.2024r.]
29. Alves J., Prendki V., Chedid M., Yahav D., Bosetti D., Rello J., ESCMID Study group of infections in the elderly (ESGIE), *Challenges of antimicrobial stewardship among older adults*, Eur J Intern Med 2024 Jun;124:5-13.
30. Soraci L., Cherubini A., Paoletti L., Filippelli G., Luciani F., Laganà P., Gambuzza M.E., Filicetti E., Corsonello A., Lattanzio F., *Safety and Tolerability of Antimicrobial Agents in the Older Patient*, Drugs Aging 2023 Jun;40(6):499-526
31. Olkowski A., Dalach M., Szoszkiewicz M., Wieczorowska - Tobis K., *Narzędzia do optymalizacji farmakoterapii – Lista FORTA (Fit for The Aged)*, Geriatria 2024;18:75-82.
32. Woron J., *Racjonalna antybiotykoterapia – co to oznacza w praktyce?*, Farmacja Współczesna 2020; 13: 13 – 17.
33. Gupta A.B., Flanders S.A., Petty L.A. et al, *Inappropriate Diagnosis of Pneumonia Among Hospitalized Adults*, JAMA Intern Med. 2024;184(5):548-556
34. Muanda F.T., Sood M., Weir M., Sontrop J., Ahmadi F., Yoo E., Kim R., Silverman M., Knoll G, Garg A., *Association of Higher-Dose Fluoroquinolone Therapy With Serious Adverse Events in Older Adults With Advanced Chronic Kidney Disease*, JAMA Netw Open 2022 Aug 1;5(8):e2224892. [dostęp 23.11.2024r.]
35. Banasiak J., Sołtysiak Z., Sarniak K., Miedziaszczyk M., *Optymalizacja dawkowania antybiotyków peptydowych u pacjentów z niewydolnością nerek*, Farmacja Współczesna 2022, 15: 9-19.

36. Wadek J., *Sepsa i wstrząs septyczny u pacjentów w podeszłym wieku*, Geriatria 2018; 12: 35-43
37. Bea C., Vela S., García-Blas S., Perez-Rivera J-A., Díez-Villanueva P., de Gracia A.I., Fuertes E., Oltra M.R., Ferrer A., Belmonte A., Santas E., Pellicer M., Colomina J., Doménech A., Bodi V., Forner M.J., Chorro F.J, Bonanad C., *Infective Endocarditis in the Elderly: Challenges and Strategies*, J Cardiovasc Dev Dis 2022 Jun 17;9(6):192.
38. Błądowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T. (red.) *PolSenior2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem*. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2021. www.gumed.pl [dostęp 23.11.2024r.]
39. *Raport 2022. Rozwiązania w zakresie farmacji klinicznej oraz działalności farmaceutów w podmiotach leczniczych* [dostęp 23.11.2024r.]
40. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf> [dostęp 26.01.2025 r.]
41. https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/The_Renal_Drug_Handbook_The_Ultimate.pdf [dostęp 26.01.2025 r.]
42. Rejestr Produktów Leczniczych - *Charakterystyki Produktów Leczniczych* <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 26.01.2025 r.]
43. Szalek E., Tomczak H., Smuszkiewicz P., Kamińska A., Grześkowiak E., Skóra M., *Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii*, Akademia medycyny, Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 88-93 [dostęp 26.01.2025r.]