

Antybiotykoterapia – skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów w starszym wieku

Antibiotic therapy – effectiveness and safety in older adults

Marcin Gackowski¹, Katarzyna Mądra-Gackowska², Kornelia Kędziora-Kornatowska², Marcin Koba¹

¹ Katedra Toksykologii i Bromatologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

² Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

Streszczenie

Na całym świecie liczba starszych pacjentów nieustannie wzrasta, a jest to grupa charakteryzująca się zwiększonym ryzykiem infekcji bakteryjnych w porównaniu z młodszymi dorosłymi. Dodatkowo pojawiają się trudności związane z nietypowym obrazem klinicznym, ponieważ rzadziej obserwuje się gorączkę czy dreszcze, natomiast częściej może pojawić się majaczenie lub zwiększona liczba upadków. Podejmując decyzję o antybiotykoterapii u seniorów należy nie tylko zadbać o dobór leku zgodnie z interpretacją wyników oznaczania wrażliwości drobnoustrojów, ale także skorygować dawkowanie z uwagi na zmiany składu ciała i funkcji nerek wpływające na farmakokinetykę leków, a także możliwe interakcje lek-lek, szczególnie w przypadku stosowania przez pacjenta politerapii. Najczęstszymi obserwowanymi infekcjami w codziennej praktyce lekarza rodzinnego oraz geriatry są zakażenia dróg moczowych, zapalenie płuc oraz zakażenia tkanek miękkich. Ordynując konkretny preparat należy kierować się aktualnymi rekomendacjami, zminimalizowaniem ryzyka interakcji lekowych, ale warto rozważyć wybór odpowiedniej postaci leku, na przykład dla pacjentów z trudnością w przełykaniu. *Geriatrics 2019; 13: 235-238.*

Słowa kluczowe: antybiotyki, bezpieczeństwo, choroby zakaźne, interakcja lek-lek, osoby starsze, skuteczność

Abstract

The number of older patients is constantly increasing worldwide and this group is at increased risk of bacterial infections compared to younger adults. In addition, there are some difficulties associated with the atypical clinical picture, because fever or chills are less common, while delirium or an increased number of falls may occur more often. When deciding on antibiotic therapy in seniors, it is not only necessary to select the drug according to the interpretation of the results of microbial susceptibility testing, but also to adjust the dosage due to changes in body composition and kidney function, that affect the pharmacokinetics of drugs, as well as possible drug-drug interactions especially in patients receiving polytherapy. Urinary tract infections, pneumonia and soft tissue infections are the most common infections observed in the day-to-day practice of general practitioners and geriatricians. When prescribing a particular preparation, one should be guided by current recommendations, minimizing the risk of drug interactions, but it is worth considering choosing the right form of the drug, for example for patients with difficulty swallowing. *Geriatrics 2019; 13: 235-238.*

Keywords: antibiotics, safety, infectious diseases, drug-drug interaction, older adults, effectiveness

Wprowadzenie

Zbyt częste stosowanie antybiotyków jest jedną z głównych przyczyn selekcji szczepów opornych. Pomimo świadomości prowadzenia racjonalnej antybiotykoterapii, antybiotyki nadal należą do najczęściej przepisywanych leków na świecie [1]. Szczególnie niepokojący jest fakt, że ilość preskrypcji rośnie także

w grupie osób starszych, na przykład we Francji między rokiem 2000 a 2010 zaobserwowano ponad 20% wzrost ordynacji u osób powyżej 60. roku życia [2]. Według szacunków, do 2050 roku liczba osób w tym wieku wyniesie ponad dwa miliardy w skali świata, co podkreśla skalę problemu na tle ciągle starzejącego się społeczeństwa [3]. Osoby starsze są bardziej narażone

na infekcje bakteryjne niż młodszy dorośli, nie tylko z uwagi na zmiany związane z samym procesem starzenia, ale także z występowaniem innych schorzeń predysponujących do infekcji. Najczęstszymi infekcjami osób starszych są zakażenia dróg moczowych, zapalenie płuc oraz zakażenia tkanek miękkich [4]. Wciąż w bardzo wielu, bo nawet w prawie połowie przypadków, szczególnie w ośrodkach opieki długoterminowej nad osobami starszymi, antybiotyki przepisywane są niepotrzebnie i niezgodnie z rekomendacjami [5].

Zmiany związane z wiekiem pacjenta

Starzenie się jest procesem normalnym i chociaż samo w sobie nie jest chorobą, to zmiany fizjologiczne związane z wiekiem ekspozują osoby starsze na wysokie ryzyko zakażeń bakteryjnych, które są główną przyczyną hospitalizacji i zgonów w tej populacji pacjentów. Zwiększona podatność na infekcje bakteryjne u osób starszych ma wieloczynnikowe podłoże: starzenie się układu odpornościowego, zmieniona funkcja bariery skórnej i błon śluzowych, zmiany zwyrodnieniowe kości i chrząstki oraz zmniejszenie wydolności oddechowej. Zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego u osób starszych prowadzą do zmniejszonej odpowiedzi na szczepienie i zwiększonej podatności na ogólnoustrojowe zakażenia przez określone patogeny, np. *Listeria monocytogenes*. Dodatkowo częstsza jest reaktywacja utajonej infekcji, takiej jak ospa wietrzna, czy półpasiec. Częste choroby współistniejące występujące w starzejącej się populacji również przyczyniają się do zwiększonego ryzyka zakażenia, na przykład choroby płuc zwiększają ryzyko zapalenia płuc, a częsta obecność obcych materiałów, takich jak protezy stawów, rozruszniki serca lub sztuczne zastawki serca, zwiększają ryzyko infekcji ciała obcego. Nawet obecność cewnika urologicznego może przyczynić się do rozwoju zapalenia dróg moczowych. Powikłania infekcji są bardziej poważne w grupie starszych pacjentów, natomiast rokowanie w przypadku ciężkich zakażeń, szczególnie u osób w wieku powyżej 80 lat, jest wyraźnie powiązane ze sprawnością funkcjonalną [6].

Starzenie się charakteryzuje się znacznymi zmianami w składzie ciała i postępującym fizjologicznym osłabieniem funkcjonowania wielu narządów. Wraz z wiekiem rośnie masa tkanki tłuszczowej, co pociąga za sobą zwiększenie objętości dystrybucji leków lipofilnych (np. makrolidy, fluorochinolony, tetracykliny). Wraz z wiekiem zmniejsza się całkowita objętość wody

w ustroju, co wpływa na zmniejszenie objętości dystrybucji dla leków hydrofilnych (np. β -laktamy, aminoglikozydy), co należy uwzględnić w reżimie dawkowania. Postępujący spadek czynności nerek i / lub wątroby jest dość częstym zjawiskiem u osób starszych, a konsekwencjami są znaczne różnice w farmakokinetyce leków w porównaniu z młodszymi dorosłymi (upośledzenie metabolizmu wątrobowego i spowolnienie eliminacji leków). Dodatkowo, dość częsta obecność chorób współistniejących może wymagać prowadzenia politerapii, co sprzyja nie tylko interakcjom lek-lek, ale także występowaniu kaskad lekowych, gdyż efekty uboczne stosowanych przez nich leków bywają często mylone z fizjologicznymi oznakami procesu starzenia [4].

Specyfika antybiotykoterapii w starszym wieku

Rozpoznanie infekcji bakteryjnych u osób starszych nie zawsze jest proste i oczywiste. Objawy i oznaki zakażenia u osób starszych mogą nie obejmować typowych cech, takich jak gorączka i dreszcze, na których klinicyści zwykle opierają diagnozę zakażenia. Jest to spowodowane zmienionymi reakcjami fizjologicznymi na patogen w tej grupie pacjentów oraz związanymi z wiekiem zmianami regulacji temperatury. Starsi pacjenci mają niższą temperaturę ciała niż osoby młodsze, a ich tolerancja na ekstremalne temperatury jest bardziej ograniczona. Objawy infekcji bakteryjnej mogą przypominać normalne oznaki starzenia się lub współistniejącą chorobę, lub mogą być niespecyficzne, na przykład, gdy u starszych pacjentów z zapaleniem płuc występuje wyłącznie majaczenie. I odwrotnie, pacjenci mogą mieć gorączkę bez widocznej infekcji. Ponadto utrudnione jest zebranie wywiadu z powodu upośledzenia funkcji poznawczych, badanie fizykalne często komplikuje brak współpracy, a wartość predykcyjna wielu testów diagnostycznych jest niższa niż w innych populacjach. Niewielką wartość diagnostyczną w infekcjach bakteryjnych ma stężenie białka C-reaktywnego (CRP). Z kolei preferowane jest oznaczenie stężenia prokalcytoniny, gdyż podwyższone wskazuje na zakażenie bakteryjne, a szybki jego spadek wskazuje na skuteczność prowadzonego leczenia [6,7].

Leczenie przeciwbakteryjne rozpoczyna się od antybiotykoterapii empirycznej, którą koryguje się w zależności od wyników badań mikrobiologicznych. U pacjentów w podeszłym wieku stosowaniu antybiotykoterapii powinna przyswieceć zasada: maksymalnie

krótko i maksymalnie wysoko, co w praktyce przekłada się na rozsądne zwiększanie dawek z jednoczesnym skracaniem czasu stosowania antybiotyków, co ma również wpływ na redukcję istotnie większej w tej grupie pacjentów liczby biegunek poantybiotykowych. Warto wspomnieć, że pomimo zastosowania odpowiedniego leku może dojść do niepowodzenia terapii z powodu zbyt małej dawki [8]. Wraz z wiekiem pacjenta wzrasta częstość przepisywania tetracykin. Już od 40. roku życia są stosowane częściej niż penicyliny i nowsze makrolidy. Pacjentom po 60. roku życia lekarze częściej ordynują fluorochinolony, które zajmują trzecie miejsce po tetracyklinach i penicylinach [9].

Stosowanie niektórych środków przeciwdrobnoustrojowych może wiązać się z poważnymi działaniami niepożądanymi w tej populacji, szczególnie gdy pacjent przyjmuje inne leki lub występują choroby towarzyszące. Jednoczesne stosowanie makrolidów ze statynami może powodować rabdomiolizę i ostre uszkodzenie nerek. Z kolei stosowanie niektórych makrolidów i fluorochinolonów wiąże się z ryzykiem ciężkich epizodów hipoglikemii u osób starszych stosujących pochodne sulfonilomocznika. Łączenie antybiotyków z warfaryną może powodować poważne krwawienia, natomiast zastosowanie fluorochinolonów, makrolidów, sulfonamidów, nitrofuranów i β -laktamów może powodować neurotoksyczność. Z powyższych przyczyn u seniorów należy unikać stosowania zasady „jeden rozmiar dla wszystkich”, ponieważ może to powodować nadmierną ekspozycję na lek i potencjalną toksyczność [4].

Racjonalna antybiotykoterapia u osób starszych

U osób w podeszłym wieku najczęstszą przyczyną śmierci o podłożu infekcyjnym stanowi pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP). Najczęstszym czynnikiem etiologicznym PZP, jest obecność pneumokoków (*Streptococcus pneumoniae*), które mogą odpowiadać nawet za połowę zapaleń płuc niezależnie od wieku pacjenta. U pacjentów po 60. roku życia w warunkach ambulatoryjnych większy jest udział bakterii Gramujemnych oraz *H. influenzae* i *S. aureus* w stosunku do młodszych dorosłych, u których dominują bakterie atypowe. W przypadku decyzji o podjęciu leczenia chorego w podeszłym wieku w warunkach ambulatoryjnych wskazane jest empiryczne zastosowanie amoksycyliny w dawce 1,0 g co 8 godzin lub 1,5 g co 12

godzin *per os* z uwagi na fakt, iż 95% szczepów *S. pneumoniae* jest wrażliwych na amoksycylinę. Częstym błędem jest rozpoczynanie terapii od azytromycyny, której podanie sprzyja selekcji szczepów opornych *S. pneumoniae*, za wyjątkiem sytuacji natychmiastowej nadwrażliwości na penicyliny lub w przypadku podejrzenia zakażenia drobnoustrojem atypowym, a także w ciężkim zapaleniu płuc w skojarzeniu z β -laktamem. Ważne jest szybkie wdrożenie adekwatnej antybiotykoterapii ze względu na szereg powikłań i możliwość powstania nieodwracalnych zmian w płucach. Jeżeli stosowanie antybiotyków β -laktamowych jest przeciwwskazane, alternatywą jest klarytromycyna, jednakże w przypadku tego antybiotyku należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje farmakokinetyczne klarytromycyny z innymi lekami. Z powodu znacznej oporności *S. pneumoniae* nie rekomenduje się stosowania doksycykliny, a w przypadku nietolerancji penicylin i makrolidów można zastosować lek przeciwbakteryjny z grupy fluorochinolonów, na przykład lewofloksacynę lub moksyflokscynę (nie zaleca się stosowania ciprofloksacyliny ze względu na brak aktywności wobec pneumokoków), a także aksetyl cefuroksymu (cefalosporyna II generacji). W przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych z chorobami współistniejącymi lekami i rzutu są: amoksycyлина z klawulanianem, aksetyl cefuroksymu, moksyflokscyna oraz lewofloksacylina [8-10].

Ryzyko zakażeń układu moczowo-płciowego wzrasta z wiekiem osób starszych. W tym przypadku warto pamiętać o bezobjawowej bakteriurii, która może występować u około 20% kobiet oraz 10% mężczyzn po 65. roku życia. Wprawdzie nie wymaga ona leczenia (jedynie w przypadku zabiegów naruszających błonę śluzową), ale utrudnia rozpoznanie objawowej infekcji dróg moczowych. U mężczyzn infekcje dróg moczowych traktowane są zawsze jak zakażenia powikłane, wymagające odpowiedniego leczenia. Z kolei u kobiet w okresie pomenopauzalnym pozbawionych dodatkowych obciążeń, rekomendacje odnoszą się do ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego oraz niepowikłanego ostrego zapalenia nerek. W pierwszym przypadku lekami pierwszego wyboru do krótkotrwałej terapii empirycznej są furazydyna, kotrimoksazol oraz fosfomicyna z trometamolem, lekiem II rzutu – norfloksacylina, a III rzutu – cefaleksyna, aksetyl ceruroksymu i amoksycyлина/klawulanian. Z kolei lekami pierwszego wyboru w terapii niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek u kobiet są lewo-

floksacyna, ciprofloksacyna, kotrimoksazol, a lekiem II rzutu – amoksycylina/klawulanian [9,10].

Praktyczne aspekty bezpiecznej antybiotykoterapii

Nie istnieje grupa antybiotyków ani nawet jeden konkretny antybiotyk pozbawiony działań niepożądanych lub niewchodzący w jakiegokolwiek interakcje. Dlatego wybór leku na podstawie aktualnych rekomendacji powinien uwzględniać profil bezpieczeństwa, choroby współistniejące oraz przyjmowane przez pacjenta leki. Dobrze tolerowanym przez osoby w starszym wieku i obciążone dodatkowymi schorzeniami, a także bezpiecznym połączeniem jest amoksycylina i kwas klawulanowy, co więcej istnieje preparat w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej / tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, a taka postać leku może być szczególnie preferowana przez pacjentów w starszym wieku mających problemy z połknięciem [11].

Nie bez znaczenia w grupie starszych pacjentów ma forma leku. W przypadku cefuroksymu jest on podawany doustnie w postaci proleku – aksetylu cefuroksymu, przez co zdecydowanie rzadziej prowadzi do zaburzeń w ekologii przewodu pokarmowego [12]. Ważna jest także postać samej tabletki, powlekana lub drażwowana, w celu zminimalizowania goryczy podczas

stosowania postaci doustnej. Cefuroksym jest ponadto lekiem o wysokim bezpieczeństwie i szerokim indeksie terapeutycznym [13].

Podsumowanie

Włączając antybiotyk starszemu pacjentowi należy przestrzegać zasad racjonalnej farmakoterapii, czyli stosować go w sytuacji, gdy jest niezbędny, dążyć do eradykacji oraz stosować w wysokiej dawce i możliwie krótko. Jednakże w tej szczególnie wrażliwej grupie pacjentów należy dodatkowo pamiętać o chorobach współistniejących oraz potencjalnych interakcjach z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Konieczność rozsądnej ordynacji antybiotyków jest bezdyskusyjna, jednakże znalezienie równowagi pomiędzy skutecznością, bezpieczeństwem, tolerancją stanowi ogromne wyzwanie dla lekarza.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Gackowski
Katedra Toksykologii i Bromatologii CM UMK
ul. dr A. Jurasza 2; 85-089 Bydgoszcz
☎ (+48 52) 585 35 27
✉ marcin.gackowski@cm.umk.pl

Piśmiennictwo / References

- Dylis A, Boureau AS, Coutant A, et al. Antibiotics prescription and guidelines adherence in elderly: Impact of the comorbidities. *BMC Geriatr.* 2019;19:1-6. doi:10.1186/s12877-019-1265-1.
- Bernier A, Delarocque-Astagneau E, Ligier C, et al. Outpatient Antibiotic Use in France between 2000 and 2010: after the Nationwide Campaign, It Is Time To Focus on the Elderly. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:71-7. doi:10.1128/AAC.01813-13.
- Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science.* 2014;346:587-91. doi:10.1126/science.1254405.
- Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:1087-100. doi:10.1080/17425255.2018.1528226.
- Peron EP, Hirsch AA, Jury LA, et al. Another Setting for Stewardship: High Rate of Unnecessary Antimicrobial Use in a Veterans Affairs Long-Term Care Facility. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:289-90. doi:10.1111/jgs.12099.
- Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:3-9. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.018.
- Gavazzi G, Krause K. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:659-66. doi:10.1016/S1473-3099(02)00437-1.
- Woroń J. Antybiotykoterapia w geriatrici - jak racjonalnie i bezpiecznie prowadzić leczenie przeciwbakteryjne. *Geriatr i Opieka Długoterminowa.* 2016;1:1-4.
- Rebekka LEnsse R, Eisert A. Leczenie przeciwinfekcyjne w starszym wieku. *Farmakoterapia w Geriatrici.* Wrocław: MedPharm Polska; 2017. p. 603-28.
- Dzierżanowska D. Przewodnik antybiotykoterapii 2019. XXIV. Bielsko-Biała: α-medica press; 2019.
- Adamek B. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania preparatu AMOKSIKLAV QUICKTAB w praktyce ambulatoryjnej. *Pediatr i Med Rodz.* 2011;7:378-88.
- Albrecht P, Kotowska M. Komentarz do: Rekomendacje 2003 – Zakażenia układu oddechowego. *Etiologia, rozpoznawanie, leczenie.* Borgis - Med Rodz. 2003;1:2-6.
- Wiśłowska-Stanek A. Cefuroksym - miejsce w terapii zakażeń dróg oddechowych. *Forum Med Rodz.* 2015;9:382-90.