

Antybiotykoterapia w populacji geriatrycznej – o czym pamiętać, jak skutecznie stosować

Antibiotic therapy in the geriatric population – what to remember, how to use it effectively

Jarosław Woron^{1,2}

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

² Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Streszczenie

Pacjent w podeszłym wieku wymaga szczególnego podejścia do prowadzonej farmakoterapii infekcji bakteryjnych. Większa wrażliwość na konsekwencje infekcji bakteryjnych, zespół kruchości oraz zmiany w farmakokinetyce leków wymagają zwrócenia szczególnej uwagi na wybór antybiotyku, jego dawkowanie oraz potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań wynikających ze stosowanej antybiotykoterapii. Leczenie zakażeń musi być zawsze kontekstowe i uwzględniać charakterystykę zakażenia, lekowrażliwość drobnoustrojów, profil PK/PD leku przeciwbakteryjnego oraz cechy pacjenta. *Geriatrics 2021; 15: 266-273 doi: 10.53139/G.20211529*

Słowa kluczowe: pacjent geriatryczny, farmakoterapia, zakażenia, antybiotykoterapia

Summary

An elderly patient requires a special approach to pharmacotherapy of bacterial infections. Greater sensitivity to the consequences of bacterial infections, fragility syndrome and changes in drug pharmacokinetics require special attention to the choice of antibiotic, its dosage and the potential risk of complications resulting from the antibiotic therapy used. Treatment of infections must always be contextual and take into account the characteristics of the infection, the drug susceptibility of the microorganisms, the PK / PD profile of the antimicrobial drug and the patient characteristics. *Geriatrics 2021; 15: 266-273. doi: 10.53139/G.20211529*

Keywords: geriatric patient, pharmacotherapy, infections, antibiotic therapy

Pacjent w podeszłym wieku wymaga szczególnego podejścia do prowadzonej farmakoterapii infekcji bakteryjnych. Większa wrażliwość na konsekwencje infekcji bakteryjnych, zespół kruchości oraz zmiany w farmakokinetyce leków wymagają zwrócenia szczególnej uwagi na wybór antybiotyku, jego dawkowanie oraz potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań wynikających ze stosowanej antybiotykoterapii. W tabeli I zebrano najistotniejsze elementy postępowania decyzyjnego związanego z wyborem terapii przeciwinfekcyjnej.

Jak już wspomniano w populacji senioralnej zmiany w farmakokinetyce leków mogą w istotny sposób modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo antybiotykoterapii, dlatego też antybiotykoterapia musi być realizowana w oparciu o znajomość zmian w profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym (PK/PD)

Tabela I. Istotne elementy wyboru leczenia przeciwbakteryjnego w populacji geriatrycznej

Table 1. Important elements of the selection of antibacterial treatment in the geriatric population

- cechy infekcji
- lokalizacja infekcji
- stan kliniczny pacjenta
- podejrzewany czynnik etiologiczny zakażenia
- lokalizacja zakażenia
- choroby współistniejące i ich potencjalny wpływ na przebieg zakażenia oraz przebieg leczenia
- fenotyp lekowrażliwości drobnoustrojów
- cechy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne leków przeciwbakteryjnych
- dawka
- przedział dawkowania

jakie zachodzą w tej specyficznej grupie pacjentów [1,2]. W tabeli II zebrano najistotniejsze zmiany w farmakokinetyce leków jakie zachodzą w populacji geriatrycznej.

Tabela II. Zmiany w farmakokinetyce leków zachodzące w populacji senioralnej
Table II. Changes in pharmacokinetics of drugs in the elderly population

- wzrost pH soku żołądkowego (atroficzne zapalenie błony śluzowej żołądka, stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego)
- zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego
- zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego
- zmniejszenie powierzchni wchłaniania
- zmniejszenie przepływu krwi przez przewód pokarmowy
- zwiększenie suchości w jamie ustnej
- zmniejszenie masy tkanek
- rozrost tkanki tłuszczowej- zwiększenie Vd leków lipofilnych
- zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała – zmniejszenie Vd leków hydrofilnych
- zmniejszenie objętości wody całkowitej
- zmniejszenie stężenia albumin
- zwiększenie stężenia kwaśnej alfa-1-glikoproteiny
- zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca
- zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy miękkie
- zmniejszenie aktywności enzymów metabolizujących leki w wątrobie

Nie trzeba nikogo przekonywać, że każda farmakoterapia, w tym w szczególności leczenia zakażeń bakteryjnych musi być zawsze kontekstowe, co oznacza, że musi zawsze odnosić się do cech pacjenta oraz wielu innych istotnych elementów, które zebrano w tabeli III, a które w istotny sposób mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo leczenia farmakologicznego [1-4].

Infekcje dróg oddechowych

Ostre zakażenia układu oddechowego są przyczyną dużej zachorowalności i śmiertelności na całym świecie. Czynniki etiologicznymi są najczęściej wirusy i bakterie. Wykazano, że wirusy uszkadzając nabłonek oddechowy, torują drogę patogenom bakteryjnym, jest to szczególnie istotne u pacjentów z infekcją o etiologii SARS-CoV-2, kiedy to przebieg koinfekcji bakteryjnej może być powikłany i wymaga szczególnie przemyślanego wyboru antybiotykoterapii. Szczególnie częstym powikłaniem są zakażenia powodowane przez zasiedlające górne drogi oddechowe pneumokoki, gronkowce złociste i pałeczki hemofilne. Leczenie powikłań

bakteryjnych wymaga jak już wspomniano zastosowania antybiotyku. W związku z narastającą opornością bakterii na antybiotyki wybór skutecznego leku jest coraz trudniejszy. Najskuteczniejsza jest antybiotykoterapia celowana, a więc oparta na wyniku badania mikrobiologicznego, w którym ustalono gatunek czynnika etiologicznego i jego wrażliwość *in vitro* na antybiotyki (antybiogram) oraz oparta o uwzględnienie osobniczych cech pacjenta, które mogą modyfikować profil PK/PD antybiotyków. Proces diagnostyczny wymaga czasu, i nie jest prosto dostępny, szczególnie w warunkach praktyki pozaszpitalnej. Dane na temat wrażliwości na antybiotyki gromadzone w programach mających zasięg krajowy czy też regionalny są cennym materiałem merytorycznym pomagającym wybrać optymalną farmakoterapię w przypadku wystąpienia zakażenia o etiologii bakteryjnej. W ramach takich właśnie realizowanych programów monitoruje się najczęstsze czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego i ich wrażliwość na antybiotyki oraz mechanizmy odpowiedzialne za lekooporność, która coraz bardziej komplikuje wybór antybiotyku [1,3,5]. Uzyskiwane i analizowane w trybie rocznym dane pozwalają zalecać określone schematy terapii empirycznej oczywiście nie wprost tylko po uwzględnieniu cech pacjenta oraz profilu PK/PD antybiotyku, a profil ten w terapii jest kluczowy dla skuteczności jak i bezpieczeństwa prowadzonego leczenia. Z badań tych możemy także wyciągać wnioski co do trendów i analizować zmiany pod kątem modyfikacji zaleceń, oczywiście pamiętając, że w praktyce obowiązuje indywidualizacja terapii. Przydatne w wyborze antybiotyku są wnioski z przeprowadzonego projektu RESPI-net. Pandemia COVID-19 spowodowała, że nie dysponujemy innymi danymi dotyczącymi lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za infekcje dróg oddechowych [4-7]. Celem badania RESPI-net było zbadanie wrażliwości na antybiotyki szczepów *Streptococcus pyogenes* wyizolowanych od chorych z ostrym zakażeniem gardła i migdałków podniebiennych oraz szczepów *S. pneumoniae* i *H. influenzae* izolowanych z pozaszpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych. Badanie zostało przeprowadzone Krajowym Ośrodkiem Referencyjnym ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Obejmowało ono 433 szczepy bakteryjne uzyskane w 2019 roku od chorych z różnych regionów Polski z pozaszpitalnymi zakażeniami dróg oddechowych. *S. pyogenes* (n = 98) izolowano z wymazów z gardła

Tabela III. Czynniki wpływające na wybór leku w farmakoterapii
 Table III. Factors influencing the choice of a drug in pharmacotherapy

Czynnik modyfikujący wybór leku oraz wpływający na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii	Znaczenie kliniczne
Wiek pacjenta	Wiek jest czynnikiem mogącym modyfikować farmakokinetykę leków, brak uwzględnienia zmian związanych z wiekiem może zmniejszać skuteczność leczenia farmakologicznego, a także zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.
Wielochorobowość	Choroby współistniejące (wątroba , nerki, choroby układu krążenia) mogą wpływać na modyfikację profilu farmakokinetycznego, nie wolno także zapominać o interakcjach lek – choroba, a interakcje te mogą mieć istotne znaczenie dla prowadzonego leczenia oraz konieczności modyfikowania terapii.
Wielolekowość inne jednoczasowo stosowane leki	Inne jednoczasowo stosowane leki są istotne z uwagi na potencjalne ryzyko interakcji zarówno farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych oraz interakcji wynikających z sumowania działań niepożądanych.
Upośledzenie funkcji wątroby	Może wynikać zarówno z chorób współistniejących, a także ze stosowania farmakoterapii o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym.
Otyłość	Tkanka tłuszczowa w istotny sposób zmienia dystrybucję leków, zwiększając Vd w szczególności dla leków lipofilnych, co więcej tkanka tłuszczowa może być także źródłem cytokin prozapalnych.
Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego	Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z niewydolnością serca, a także na pacjentów zaburzeniami rytmu serca, które mogą zwiększać ryzyko klinicznego ujawnienia potencjału torsadogenego leków przeciwbakteryjnych. W sytuacji gdy pacjent jednoczasowo przyjmuje diuretyki należy zwracać uwagę na potencjalnie występującą hipokaliemię i hipomagnezemię, dysjonemia także jest zaliczana do istotnych czynników zwiększających potencjał torsadogenności stosowanych leków. Niewydolność serca jest także istotnym czynnikiem, który może modyfikować profil PK stosowanych leków – zastój krwi na obwodzie, obrzęki.
Współistniejące choroby układu oddechowego	Dotyczy to w szczególności pacjentów z chorobami układu oddechowego, które w swojej konsekwencji mogą prowadzić do wystąpienia niewydolności oddechowej.
Stosowanie leków mogących jako działanie niepożądane wywołać depresję ośrodka oddechowego	Ryzyko wystąpienia depresji oddechowej zwiększają także benzodiazepiny , klasyczne neuroleptyki szczególnie pochodne fenotiazyny. Należy także zwrócić uwagę na pacjentów leczonych systemowo z powodu choroby nowotworowej (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna), a także na pacjentów leczonych amidaronem i stosujących zioła chińskie.
Wcześniej stosowane leczenie COVID-19	Zastosowane wcześniej leki np. przeciwbakteryjne w przebiegu zapalenia płuc, nierzadko w dawkach nieuwzględniających zmian w płucach i ich wpływu na farmakokinetykę może limitować wybór kolejnych opcji leczenia z uwagi na możliwość wystąpienia presji selekcyjnej.
Stosowanie leków antycholinergicznyc h o działaniu obwodowym	Leki wykazujące obwodowy efekt antycholinergiczny mogą zmniejszać skuteczność innych leków stosowanych w leczeniu zapalenia płuc. Efekt antycholinergiczny powoduje dysfunkcję układu rząskowego 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, neuroleptyki fenotiazynowe, klemastyna, butylobromek hioscyny.
Palenie papierosów	Może powodować autoindukcję niektórych izoenzymów cytochromu P450 i może zmniejszać skuteczność terapeutyczną stosowanych leków np. ciprofloksacyny.

pobranym od pacjentów z ostrym ropnym zapaleniem gardła i migdałków podniebiennych, natomiast *H. influenzae* (n = 137) i *S. pneumoniae* (n = 197) z płwociny lub popłuczyn oskrzelowych lub z krwi pacjentów z klinicznym rozpoznaniem pozaszpitalnego zakażenia dolnych dróg oddechowych. W stosunku do poszczególnych szczepów bakteryjnych można wyciągnąć następujące praktyczne wnioski [8].

Streptococcus pyogenes

Wśród zgromadzonych w 2019 roku izolatów *S. pyogenes* wszystkie były wrażliwe na penicylinę. Dotychczas nie zidentyfikowano na świecie ani jednego szczepu opornego na penicylinę, a więc penicylina pozostaje lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń wywołanych przez ten drobnoustrój. Wrażliwość na penicylinę oznacza także wrażliwość na aminopenicyliny i cefalosporyny. Te pierwsze, aczkolwiek skuteczne, mają szersze spektrum działania niż penicylina, ich stosowanie jest więc mniej korzystne z punktu widzenia epidemiologicznego. Natomiast cefalosporyny I generacji (cefadroksyl) są dobrą opcją terapeutyczną w przypadku stwierdzonej w wywiadzie nadwrażliwości na penicyliny, z wyjątkiem reakcji typu natychmiastowego. *S. pyogenes* nie wytwarza β -laktamaz, a więc stosowanie penicyliny z inhibitorem (amoksycyliny z kwasem klawulanowym) nie ma uzasadnienia. Z praktycznego punktu widzenia należy zwrócić uwagę, że w 2019 roku oporność *S. pyogenes* na makrolidy wyniosła 87,8%. Oznacza się ją standardowo dla erytromycyny, a uzyskane wyniki odnoszą się również do azytromycyny (antybiotyk azalidowy) i klarytromycyny. Dane te wskazują na konieczność znacznego ograniczenia stosowania makrolidów i azalidów w zakażeniach o etiologii *S. pyogenes*, a niestety w praktyce antybiotyki te są nadal stosowane. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że stwierdzono stabilny od lat odsetek szczepów wrażliwych na klindamycynę, wynoszący około 98%; antybiotyk ten znajduje zastosowanie w leczeniu nawracającego zakażenia paciorkowcowego gardła (>6 epizodów/rok), a także w sytuacjach gdy uwarunkowania osobnicze pacjenta mogą niekorzystnie wpływać na profil PK/PD beta lekatamów. Dawki klindamycyny nie musimy modyfikować u pacjentów z niewydolnością nerek.

Streptococcus pneumoniae

Stwierdzono, że 88,3% pneumokoków ocenianych w niniejszym badaniu było wrażliwych, gdy przyjęto

kryteria dla standardowych dawek ampicyliny i amoksycyliny. Przyjęcie kryteriów dla dużych dawek tych antybiotyków spowodowało zwiększenie odsetków wrażliwych szczepów pneumokoków na ampicylinę do 92,4% i na amoksycylinę do 91,9%, stąd też w praktyce rekomendowane są właśnie takie dawki antybiotyków. Należy zwrócić uwagę na prawie 30% oporność na makrolidy, co oznacza, że leków z tej grupy nie powinno się stosować w empirycznej terapii zakażeń pneumokokowych. Stwierdzono wysoką wrażliwość na nowe fluorochinolony – lewofloksacynę i moksyflokscynę, jednak należy podkreślić, że nie są to leki pierwszego wyboru z uwagi na ich profil bezpieczeństwa opisany w komunikatach bezpieczeństwa wydanych dla tej grupy leków. Trzeba bezwzględnie przypomnieć, że cyprofloksacyna nie wykazuje wystarczającej aktywności wobec pneumokoków i nie powinna być stosowana w leczeniu zakażeń o możliwej etiologii pneumokokowej. Kryteria interpretacji lekowrażliwości EUCAST wskazują, że pneumokoki są średnio wrażliwe na cefaklor, co powinno ograniczyć stosowanie tego antybiotyku. Zaobserwowano w porównaniu z poprzednimi latami niewielkie zwiększenie wrażliwości pneumokoków na kotrimoksazol i tetracyklinę. Warto pamiętać, że pneumokoki nie wytwarzają beta-laktamaz stąd też nie ma żadnego uzasadnienia dla stosowania w zakażeniach o tej etiologii amoksycyliny z klawulanianem. Należy pamiętać, że klawulanian może indukować reakcje hepatotoksyczne i jego połączenie z antybiotykami powinno być ograniczone do zakażeń w których produkcja wąsko spektralnych beta-laktamaz może limitować skuteczność antybiotyków. Ogółem 24,3% szczepów pneumokoków było izolatami wielolekoopornymi (MDR), tzn. niewrażliwymi na antybiotyki z ≥ 3 różnych grup, w tym głównie na penicyliny, cefalosporyny, makrolidy, klindamycynę, tetracykliny i kotrimoksazol. Wśród izolatów MDR 14,6% było niewrażliwych na antybiotyki z 7 różnych grup; jest to niezwykle niepokojący trend. Wskazuje to na konieczność racjonalizacji prowadzonej antybiotykoterapii [8].

Haemophilus influenzae

Wśród zgromadzonych w 2019 roku izolatów *H. influenzae* (n = 138) wrażliwość na ampicylinę, amoksycylinę i amoksycylinę z kwasem klawulanowym wykazało odpowiednio wartości 76,1%, 81,2% i 98,6%. Oporność na antybiotyki u pałeczek hemofilnych może wynikać z 2 mechanizmów – najczęstszy to

wytwarzanie β -laktamaz. 23 izolaty (16,7%) spośród pałeczek hemofilnych wytwarzały β -laktamazy – to tzw. szczepy BLPAR (*β -lactamase positive ampicillin resistant*), hamowane przez kwas klawulanowy. Oporność na ampicylinę i inne β -laktamy u *H. influenzae* może być skutkiem innego, znacznie rzadziej występującego mechanizmu oporności o charakterze nieenzymatycznym. Wynika on z mutacji w genie *ftsI* kodującym białko wiążące penicylinę (PBP3), a szczepy je posiadające określa się jako BLNAR (*β -lactamase negative ampicillin resistant*). Zmiany w PBP3 w zależności od ich poziomu nadają szczepom oporność na antybiotyki β -laktamowe niskiego (*low*-BLNAR) bądź wysokiego stopnia (*high*-BLNAR). Analiza molekularna genu *ftsI* szczepów analizowanych w tym badaniu wykazała, że 29 z nich (21%) należało zaliczyć do kategorii *low*-BLNAR, tzn. charakteryzujących się nieznacznie zwiększonym MIC ampicyliny w porównaniu ze szczepami bez zmian w genie *ftsI*. MIC nie tylko aminopenicylin, ale również penicylin z inhibitorami β -laktamaz oraz cefalosporyn II generacji było zwiększone. Wykryto 1 izolat, który oprócz wykrytych zmian w PBP wytwarzał jednocześnie β -laktamazę (tzw. szczep BLPACR [*β -lactamase positive, ampicillin/clavulanic acid-resistant*]). Nie wykryto izolatów tzw. *high*-BLNAR o znacznie zwiększonym MIC ampicyliny. Wszystkie badane szczepy były wrażliwe na ceftriaksone, jednak jest on dostępny wyłącznie w postaci do podawania pozajelitowego, co limituje jego użycie w praktyce ambulatoryjnej. Wrażliwość *>H. influenzae* na chloramfenikol, tetracyklinę i fluorochinolony wynosiła odpowiednio 97,8%, 98,6% i 99,3%. Odsetek izolatów wrażliwych na kotrimoksazol wyniósł 65,9%, co wskazuje, że nie powinno się tego leku stosować w empirycznej terapii zakażeń dróg oddechowych, gdyż także wśród pneumokoków odnotowano duży odsetek szczepów opornych, a *S. pyogenes* jest naturalnie oporny.

Zakażenia układu oddechowego stanowią najczęstszą przyczynę wizyt lekarskich w podstawowej opiece zdrowotnej. Większość z nich powodują wirusy, które często torują drogę bakteriom wywołującym zakażenia wtórne [8]. Warto przypomnieć, że w przebiegu COVID-19 w płucach dochodzi do powstawania zmian, które mogą utrudnić osiągnięcie przez antybiotyki stężeń terapeutycznych w kompartmentie płucnym. W antybiotykoterapii niezwykle istotne jest prawidłowe dawkowanie antybiotyków, które musi być indywidualizowane. Należy bezwzględnie przy-

pomnieć, że w przypadku zapalenia płuc nie należy stosować aksetylu cefuroksymu z uwagi na fakt, że antybiotyk nie osiąga stężeń terapeutycznych w kompartmentie płucnym.

W populacji geriatrycznej jeżeli nie jest to niezbędne należy unikać stosowania fluorochinolonów. Najczęstsze niepożądane działania jakie mogą wystąpić podczas terapii fluorochinolonami zebrano w tabeli IV [2,3,6,7].

Tabela IV. Działania niepożądane fluorochinolonów
Table IV. Adverse reactions of fluoroquinolones

- ryzyko wystąpienia ciężkich, długotrwałych trwających miesiące i lata: zapalenia ścięgien, zerwanie ścięgien, bóle mięśni, bóle stawów, obrzęk stawów, zaburzenia chodu
- możliwość pęknięcia ścięgna Achillesa
- neuropatie obwodowe
- bezsenność,
- depresja,
- zaburzenia pamięci,
- zaburzenia widzenia, słuchu, węchu i smaku
- wzrost ryzyka rozwarstwienia tętniaków
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- wzrost ryzyka niedomykalności zastawek serca
- ryzyko wydłużenia QTc w zapisie EKG
- wzrost ryzyka wystąpienia drgawek – szczególnie w przypadku ciprofloksacyny, która jest agonistą miejsca pikrotoksynowego w receptorze GABA

Z uwagi na ryzyko wystąpienia opisanych powyżej objawów niepożądanych stosowanie fluorochinolonów należy ograniczyć w następujących przypadkach:

- w grupie pacjentów w podeszłym wieku,
- u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek,
- u pacjentów po przeszczepach narządów,
- u pacjentów leczonych równocześnie kortykosteroidami z powodu ryzyka zapalenia i zerwania ścięgna (dotyczy to połączenia z fluorochinolonami).

Natomiast zgodnie z aktualnymi zaleceniami fluorochinolony nie powinny być stosowane:

- w przypadku niezbyt ciężkich lub samoograniczających się zakażeń takich jak zapalenie gardła, zapalenie migdałków, ostre zapalenie oskrzeli,
- w zapobieganiu biegunce podróży,
- w nawracających zakażeniach dolnych dróg moczowych w leczeniu empirycznym,
- w niebakteryjnych przewlekłych zakażeniach gruczołu krokowego,
- w łagodnych do umiarkowanych zakażeniach – niepowikłanym zapaleniu pęcherza, ostrym

zaostreniu przewlekłego zapalenia oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, ostrym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok, ostrym zapaleniu ucha środkowego.

Warto przypomnieć, że w przypadku stosowania moksyfloksacyny, zwiększa się ryzyko wystąpienia Zespołu Stevensa-Johnsona oraz wystąpienia piorunującego zapalenia wątroby [2,3,6,7].

Warto pamiętać o interakcjach

W praktyce warto pamiętać o interakcjach fluorochinolonów oraz makrolidów u pacjentów stosujących politerapię. Warto pamiętać, że największe ryzyko

interakcji farmakokinetycznych występuje w trakcie stosowania ciprofloksacyny oraz norfloksacyny, najmniejsze w przypadku stosowania lewofloksacyny i moksyfloksacyny. Ciprofloksacyna i norfloksacyna wykazują zdolność do inhibicji aktywności izoenzymów CYP1A2 oraz CYP3A4 [2,3,6,7].

Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów zebrano w tabeli V [3].

U pacjentów, u których stosujemy fluorochinolony w infekcjach dróg moczowych nie należy stosować jednocześnie preparatów żurawiny z uwagi na niekorzystne interakcje farmakokinetyczne.

Tabela V. Najistotniejsze interakcje fluorochinolonów występujące w praktyce klinicznej

Table V. Most significant interactions of fluoroquinolones in clinical practice

Fluorochinolony	Jednocześnie stosowane leki	Praktyczne wnioski terapeutyczne
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP3A4 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – ciprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki metabolizowane przez CYP1A2 o dużym potencjale interakcji z fluorochinolonami – ciprofloksacyna i norfloksacyna hamują metabolizm	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, nie stosować jednocześnie z amidaronem, duloksetyną, omeprazolem, tamoksyfenem, tyzanidyną.
Ciprofloksacyna	Diklofenak	Z uwagi na fakt, że diklofenak jest antagonistą receptora NMDA, wzrasta ryzyko wystąpienia drgawek, szczególnie u pacjentów w populacji geriatrycznej.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Teofilina	Wzrost toksyczności teofiliny, wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Metotreksat	Zwiększenie toksyczności metotreksatu.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Benzodiazepiny o klirensie CYP3A4 np. diazepam, klorazepan, midazolam	Nasilenie objawów niepożądanych benzodiazepin.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Doustna hormonalna antykoncepcja	Możliwe zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Furazydyna	Antagonizm farmakodynamiczny, nie stosować jednocześnie.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Leki z grupy antacida	Możliwe zmniejszenie wchłaniania fluorochinolonów z przewodu pokarmowego.
Ciprofloksacyna	Leki obniżające próg drgawkowy np. leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, SNRI, bupropion, tramadol, winpocetyna	Wzrost ryzyka wystąpienia drgawek.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna	Warfaryna	Nasilenie działania przeciwzakrzepowego, wzrost ryzyka krwawień.
Ciprofloksacyna Norfloksacyna Lewofloksacyna Moksyfloksacyna	Glikokostykosteroidy	Wzrost ryzyka wystąpienia tendinopatii i kolagenotoksyczności.

Z kolei w przypadku stosowania antybiotyków z grupy makrolidów, w praktyce ryzyko interakcji farmakokinetycznych jest największe w przypadku stosowania klarytromycyny, która jest transportowana i metabolizowana przez p-glikoproteinę oraz CYP3A4, będąc równocześnie inhibitorem obydwu tych systemów. U pacjentów z COVID-19, przeciwskazane jest

łączenie klarytromycyny z deksametazonem z uwagi na interakcje farmakokinetyczne oraz znaczny wzrost ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności. W tabeli VI zebrano najważniejsze interakcje klarytromycyny z innymi jednocześnie stosowanymi lekami [3,6,7].

W wyniku interakcji farmakokinetycznych może również dochodzić do zmniejszenia skuteczności

Tabela VI. Najistotniejsze interakcje klarytromycyny w praktyce klinicznej

Table VI. Most important clarithromycin interactions in clinical practice

Lek, grupa leków indukująca interakcje z klarytromycyną	Praktyczne wnioski kliniczne
Simwastatyna, atorwastatyna	Wzrost ryzyka wystąpienia hepatopatii i miopatii, ryzyko szczególnie wysokie w przypadku stosowania atorwastatyny – hamuje CYP3A4 oraz P-gp, dodatkowo wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca.
Leki wydłużające QTc	Wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca.
Azolowe leki przeciwgrzybicze np. flukonazol, itraconazol	Wzrost ryzyka wystąpienia hepatopatii.
Losartan	Wzrost ryzyka wystąpienia hipotonii.
Fentanyl – transdermalne systemy terapeutyczne	Nie łączyć, znaczne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.
Antagoniści wapnia, pochodne 1,4-dihydropirydyny np. amlodypina, lerkaniidypina, nitrendypina	Nie łączyć, wzrost ryzyka wystąpienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek.
Omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol	Wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych, można stosować pantoprazol i dekslanzoprazol.
kwetiapina	Nasilenie sedacji.
Meloksykam	Wzrost ryzyka wystąpienia niewydolności nerek, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku.
Inhibitory PDE-5- sildenafil, wardenafil, tadalafil	Wzrost ryzyka hipotensji.
Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban	Wzrost ryzyka krwawień, leki te są metabolizowane przez CYP3A4 (wyjątek dabigatran) i transportowane przez P-gp.
Takrolimus, cyklosporyna A	Wzrost ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności.
Leki przeciwdepresyjne – citalopram, escitalopram, fluoksetyna, mitrazapina, paroksetyna, reboksetyna, sertralina, wortioksetyna, trazodon, wenlafaksyna	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych.
Zopiklon, zolpidem	Wzrost ryzyko wystąpienia parasomni non-REM.
Morfina	Morfina jest inhibitorem P-gp, zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas stosowania klarytromycyny.

Tabela VII. Leki powodujące zmniejszenie skuteczności terapeutycznej klarytromycyny

Table VII. Drugs reducing the therapeutic efficacy of clarithromycin

Induktory CYP3A4	Induktory P-gp
Deksametazon Wyciągi z dziurawca Melatonina Fenobarbital Karbamazepina Omeprazol Prednizon Topiramet	Deksametazon Morfina Neuroleptyki fenotiazynowe Ryfampicyna Wyciągi z dziurawca

terapeutycznej klarytromycyny, informacje o tych interakcjach zebrano w tabeli VII [3].

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

Z kolei gdy stosowane są antybiotyki o cechach hydrofilnych np. beta-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 mogą prowadzić do wystąpienia stężeń subterapeutycznych w tym kompartmentcie.

Pacjenci zaliczani do populacji geriatrycznej są wrażliwi na indukowaną farmakoterapią dysbiozę. Dysbiozę oprócz leków przeciwbakteryjnych mogą indukować także inne, które zebrano w tabeli VIII [10].

Tabela VIII. Leki indukujące dysbiozę
Table VIII. Drugs inducing dysbiosis

- inhibitory pompy protonowej (PPI)
- PPI+NLPZ
- PPI+ kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwplatekcyjnych
- kwas acetylosalicylowy
- metformina
- inhibitory DPP IV
- statyny
- antagoniści jonów wapnia
- diuretyki tiazydowe

Wybór terapii przeciwbakteryjnej w populacji geriatrycznej musi być kontekstowy oraz musi uwzględniać wszystkie zmiany jakie zachodzą w tej szczególnej populacji. Ich uwzględnienie powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia farmakoterapii jatrogenizacyjnej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 424 88 81
✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. DiPiro JT, Yee GC, Posey ML et al. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, McGrawHill, 2020.
2. Red. Wiela-Hojeńska A, Jazwińska-Tarnawska E. Niepożądane działania leków, MedPharm Polska, Wrocław 2019.
3. Red. Tyminiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne, Medical Tribune Polska, 2020.
4. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual, CRC Press, Boca Raton 2020.
5. Ed. Ray SD. Side Effects of Drugs, Elsevier, Amsterdam 2019.
6. Woron J, Wordliczek J, Serednicki W i wsp. Farmakoterapia zakażeń SARS-CoV-2 – obserwacje praktyczne ze szpitala jednoimiennego, Anestezjologia i Ratownictwo 2020;14:28-36.
7. Woron J, Borkowski L, Kutaj-Wąsikowska H i wsp. Interakcje i powikłania polekowe u pacjentów leczonych z powodu COVID-19, implikacje praktyczne. Anestezjologia i Ratownictwo 2020;14:235-43.
8. Hryniewicz W.: Pozaszpitalne zakażenia układu oddechowego – wyniki badania RESPI-Net i ich praktyczne implikacje. Med. Prakt., 2020;7-8:45-51.
9. Ed. Soneja M, Khanna P. Infectious Diseases in the Intensive Care Unit, Springer, Singapore 2020.
10. Forslund SK, Chakaroun R, Zimmermann R et al. Combinatorial, additive and dose-dependent drug-microbiome associations, Nature 2021, Dec, 600, 500.