Trudności leczenia zakażeń bakteryjnych w populacji geriatrycznej

Adriana Chadryś¹, Anna Wiela-Hojeńska¹

¹Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Difficulties of treating bacterial infections in the geriatric population

Conducting effective and safe treatment of bacterial infections in the geriatric population is associated with many difficulties. They include the heterogeneity of the group in which the lesions overlap with the changes resulting from the aging processes. Their distinction is sometimes difficult and it sometimes happens that some of them remain unrecognized until crisis situations. Elderly people are more likely to develop bacterial infections compared to younger adults. The aging of the immune system, comorbidities, as well as the frequent malnutrition and social determinants of health, such as nursing home care, increase the risk of infections. Older people with diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, or heart failure are more prone to common infections while showing a lower response to vaccination than those without health problems. It is also not uncommon for them to activate latent infections. The morphological and functional changes in the elderly body are also responsible for differentiation pharmacokinetics and pharmacodynamics, and consequently for different drug effects. Therapy must always be balanced between the benefits and adverse effects of drugs. Pharmacotherapy of seniors is characterized by multidrug use, which may cause numerous adverse interactions between concomitantly used drugs as well as drugs and dietary supplements. Adequate adherence is also a factor responsible for optimal pharmacotherapy in the elderly. It may be disturbed by inadequate patient-doctor or patient-pharmacist communication. The ineffectiveness of antibiotic therapy may result from not taking into account the current epidemiological situation of a given region, hospital, or ward. Drugs that do not meet the criteria of evidence-based medicine are selected. Despite many educational activities of the National Antibiotic Protection Program promoting proper knowledge about antibacterial drugs, patients still use antibiotics due to symptoms of a cold. However, the above-mentioned problems can be overcome thanks to comprehensive knowledge and practical skills of medical personnel, awareness of their existence, holistic approach to the patient, and interprofessional cooperation fostered by the provisions of the Act of 10 December 2020 on the Pharmaceutical Profession, especially concerning pharmaceutical care and clinical pharmacy.

Keywords: geriatric population, bacterial infections, drug treatment, adverse effects, interactions.

Adres do korespondencji

Anna Wiela-Hojeńska, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556, Wrocław, Polska; e-mail: anna.wiela-hojenska@umw.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.07.14

Zaakceptowano: 2021.03.15

Opublikowano on-line: 2021.12.29

DOI

10.32383/farmpol/144977

ORCID

Adriana Chadryś

(ORCID iD: 0000-0003-4264-2899)

Anna Wiela-Hojeńska

(ORCID iD: 0000-0003-3813-2300)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Obserwowany w ostatnich latach dynamiczny rozwój współczesnej medycyny wpłynął istotnie na wydłużenie czasu życia i znaczną poprawę jego jakości. Wiąże się to ze stałym wzrostem populacji osób w starszym wieku. Szacuje się, że do 2050 r. liczba osób powyżej 60. r.ż. na świecie wyniesie dwa miliardy. W roku 2020 społeczność Polski obejmowała 38,386 mln osób, w tym wiek 7,1 mln (18,6%) przekraczał 65. r.ż. Według prognoz demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego, do roku 2050 odsetek ten może zwiększyć się nawet do 32% [1, 2].

Pacjenci geriatryczni stanowią heterogenną grupę, w której zmiany chorobowe nakładają się na zmiany wynikające z procesów starzenia. Ich rozróżnienie jest niekiedy trudne i zdarza się, że niektóre z nich pozostają nierozpoznane do czasu sytuacji kryzysowych. Przykładem może być niedoczynność tarczycy, której ryzyko wzrasta wraz z wiekiem. Pozostaje ona niezdiagnozowana u 9 na 10 pacjentów w podeszłym wieku. Schorzenie to może powodować spowolnienie psychoruchowe lub suchość skóry, objawy typowo łączone z procesami starzenia. Charakterystyczna dla populacji geriatrycznej jest także wielochorobowość, prowadząca do polifarmakoterapii. Nie dziwi więc fakt, że leczenie farmakologiczne wymaga w tej grupie pacjentów szczególnej uwagi. Do najczęściej przepisywanych im leków należą antybiotyki. Jedno z badań przeprowadzone w latach 2000–2010 we Francji wykazało ponad 20% wzrost ich ordynacji u osób powyżej 60. r.ż. Przyczyną jest większe narażenie populacji w podeszłym wieku na infekcje bakteryjne w porównaniu z młodszymi dorosłymi. Starzenie się układu odpornościowego, choroby współistniejące, jak również nierzadko występujące niedożywienie oraz społeczne czynniki warunkujące stan zdrowia, np. pobyt w domu opieki, zwiększają ryzyko zakażeń. Są one główną przyczyną śmierci jednej trzeciej osób w wieku 65 lat i starszych. Infekcje mają także istotny wpływ na zachorowalność u pacjentów geriatrycznych, zaostrzają przebieg chorób podstawowych i prowadzą do zaburzenia stanu czynnościowego ich organizmu. Starsi chorzy na cukrzycę, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub niewydolność serca są bardziej podatni na powszechne infekcje, wykazując jednocześnie słabszą odpowiedź na szczepienia niż osoby pozbawione problemów zdrowotnych. Nierzadka jest też u nich aktywacja utajonych infekcji np. półpaśca. Obecność protez, rozruszników serca, cewników urologicznych zwiększa ryzyko infekcji. Zakażenia dróg moczowych są drugą, po zapaleniu płuc, najczęstszą infekcją prowadzącą do hospitalizacji

osób starszych. U krytycznie chorych są one prawie zawsze związane z założonym cewnikiem, a dominującymi czynnikami zakaźnymi są *Escherichia coli*, a następnie *Candida spp*, *Enterococcus spp*. i *P. aeruginosa*. Często przebiegają one bez wyraźnych objawów lub z symptomami sugerującymi inną jednostkę chorobową, np. zapalenie płuc manifestujące się jako zmęczenie, utrata apetytu, dezorientacja, delirium, upadki, co opóźnia prawidłową diagnostykę, niosąc tym samym niebezpieczeństwo poważnych konsekwencji. Starsi dorośli mogą nie mieć gorączki nawet przy ciężkich infekcjach, a rokowanie zależy od sprawności funkcjonalnej, zwłaszcza osób powyżej 80. r.ż. Powszechnym problemem jest stale rosnąca oporność na antybiotyki. Obserwowanych jest coraz więcej szczepów bakterii opornych nie tylko na leki pierwszego rzutu, ale również i ostatniej szansy. Przyczynę upatruje się w nieodpowiedzialnym i niewłaściwym ich stosowaniu [3–15].

Prowadząc leczenie przeciwbakteryjne należy pamiętać, że zmiany morfologiczne i czynnościowe zachodzące w organizmie osób starszych mogą odpowiadać za zróżnicowanie farmakokinetyki i farmakodynamiki, a w następstwie odmienny efekt działania leków.

Farmakokinetyka

Odmienności dotyczą każdego etapu losów leków w organizmie, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania, określanym akronimem ADME (*ang. absorption, distribution, metabolism, excretion*). Najmniejszym modyfikacjom ulega proces wchłaniania produktów leczniczych z przewodu pokarmowego. Zmniejsza się jednak powierzchnia wchłaniania z powodu atrofii błony śluzowej i zaniku kosmków jelitowych. Zwiększeniu ulega pH soku żołądkowego, gdyż obniża się wydzielanie kwasu solnego, co jeszcze do niedawna uznawano za przejaw starzenia komórek okładzinowych. Obecnie zwraca się uwagę na wpływ bakterii *Helicobacter pylori*, chorób współtowarzyszących oraz nagminnego stosowania środków zobojętniających kwaśną treść żołądkową. Zaobserwowano też zmniejszoną zdolność powrotu do kwaśnego odczynu po posiłku. Upośledzony może być zatem proces wchłaniania leków o charakterze kwaśnym. U pacjenta geriatrycznego, w związku ze słabszym działaniem nerwu błędnego, wolniejsze jest opróżnianie żołądka, perystaltyka jelit. Stwierdza się także mniejszy przepływ trzewny. Przedłużone przebywanie cząsteczek substancji leczniczej w przewodzie pokarmowym może wpływać na ich wchłanianie. Istotne jednak zmiany dotyczą wchłaniania substancji aktywnie transportowanych przez ścianę jelit, np. witamin (głównie

z grupy B – B₁, B₆), preparatów żelaza i wapnia. Wchłanianie transdermalne, w związku ze zwiększoną suchością skóry spowodowaną zaburzeniami produkcji keratyny oraz zmniejszoną zawartością kwasów tłuszczowych i wody w naskórku, może ulec zmniejszeniu dla substancji lipofilowych [4, 5, 15–22].

Starzeniu towarzyszą modyfikacje w rozmieszczeniu leków w organizmie. Wynika to z rosnącej masy tkanki tłuszczowej (do 60–70. r.ż.), co powoduje wzrost objętości dystrybucji leków rozpuszczalnych w tłuszczach, do których należą m.in. makrolidy, fluorochinolony, tetracykliny, linezolid, ryfampicyna, linkozamidy, tigecyklina, trimetoprim/sulfametoksazol. Zwiększa się ryzyko ich kumulacji i wydłużenia biologicznego okresu półtrwania. Po 70. r.ż. zarówno masa mięśni, jak i tkanki tłuszczowej ulega zmniejszeniu, gdyż następuje redystrybucja tkanki tłuszczowej. Wzrasta natomiast zawartość tłuszczu zarówno trzewnego, jak i w mięśniach. Powiększenie wątrobowej zawartości tkanki tłuszczowej i w mięśniach szkieletowych może łączyć się ze zwiększonym ryzykiem oporności na insulinę, cukrzycy typu 2 czy nadciśnienia. Całkowita objętość wody obniża się z 60% masy ciała do ok. 45%, odpowiadając za zmniejszenie objętości dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie. Oznacza to szybsze osiągnięcie przez nie maksymalnego stężenia w surowicy i efektu terapeutycznego, przy jednoczesnym wzroście ryzyka działań toksycznych. Do tej grupy leków zalicza się: β -laktamy, glikopeptydy, aminoglikozydy, polimyksyny, fosfomycynę [15, 18, 23]. Na proces dystrybucji leków wpływa stopień ich wiązania z białkami osocza. Wraz z wiekiem zmniejsza się stężenie albumin, a wzrasta stężenie α -1 kwaśnej glikoproteiny. Zmiany te nie mają znaczenia w odniesieniu do leków słabo wiążących się z albuminami, jednak w przypadku leków wykazujących duży stopień powinowactwa do tych białek (80%) mogą wiązać się z istotnymi klinicznie konsekwencjami. Wzrost wolnej frakcji leku może być przyczyną pojawienia się objawów niepożądanych, ale jednocześnie zwiększonej eliminacji substancji leczniczej z organizmu. Należy o tym pamiętać zwłaszcza u osób w wieku podeszłym ze współistniejącymi chorobami przebiegającymi z hypoalbuminemią, np. niewydolnością nerek, wątroby, serca. Zwiększenie stężenia α -1 kwaśnej glikoproteiny powoduje zwiększenie stopnia wiązania leków o odczynie zasadowym i osłabienie ich działania [15, 19, 22, 24].

Z fizjologicznie zmniejszoną wydolnością serca stopniowo zmniejsza się ukrwienie wątroby, ponadto maleje jej masa o 20–40% oraz aktywność enzymów uczestniczących w procesach I fazy. Następstwem jest upośledzenie klirensu

wątrobowego i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania leków. Procesy metabolizmu II fazy nie ulegają istotnym zmianom, dlatego preferowane są w starszym wieku leki ulegające przemianom poprzez procesy sprzęgania lub acetylacji [15, 20, 22, 25].

Ważną rolę w transporcie leków odgrywa tzw. transport wektorowy, zachodzący przez bariery np. w wątrobie lub jelitach. Biorą w nim udział dwie rodziny białek: białka transportowe typu SLC (*Solute-Carrier-Family*) oraz transportery typu ABC (*ATP-Binding-Cassette Family*), których przedstawicielem jest P-glikoproteina (P-gp), białko błonowe o masie cząsteczkowej 170 kD, kodowane przez gen ABCB1 (MDR1). Jego obecność wykazano m.in. na powierzchni kanalikowej hepatocytów, w cholangiocytach, nabłonku wyściełającym jelito cienkie i okrężnicę, w nerkach – w kanalikach nerkowych I rzędu, w komórkach mezangium i nabłonka ramienia grubego pętli nefronu. P-gp często występuje w tych samych komórkach, co izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Większość substratów P-gp jest metabolizowana przez ten enzym. Oba białka stanowią część systemu zapewniającego transport leków przez błonę na zewnątrz komórki. Wykazano, że stany zapalne wątroby prowadzą do zmniejszenia ekspresji P-gp w błonie komórkowej hepatocytów, co odpowiada za zmniejszenie wydalania jej substratów z żółcią. Do związków upośledzających aktywność P-gp należy wiele leków stosowanych w populacji geriatrycznej, np. pochodne dihydropirymidyny, leki hipolipemizujące, digoksyna, ponadto sok grejpfrutowy, witamina E i jej pochodne, a także substancje pomocnicze obecne w lekach, np. Tween 80, tryton X-100, cyklodekstryna. Wystąpienie interakcji pomiędzy substancją pomocniczą a P-glikoproteiną może zmniejszać klirens nerkowy leku, a w następstwie nieoczekiwane może wzrosnąć jego stężenie w organizmie pacjenta, co istotnie zwiększa ryzyko toksyczności. Wraz z wiekiem ściana jelita ulega znaczącym zmianom. Zmniejsza się aktywność usuwania leków z komórek z powrotem do światła jelita. Następstwem jest zwiększenie biodostępności przyjmowanych leków [26–28].

Największe modyfikacje u osób w podeszłym wieku dotyczą procesu wydalania. Po 50. r.ż. czynność nerek ulega pogorszeniu o ok. 10% w kolejnej dekadzie. Stopniowo zmniejsza się przesączanie kłębuszkowe, klirens kreatyniny (bez zwiększenia stężenia kreatyniny z powodu stopniowego zmniejszania tkanki mięśniowej), cewkowe wydzielanie i reabsorpcja. Wydłużeniu ulega biologiczny okres półtrwania leków eliminowanych przez nerki, m.in.: antybiotyków aminoglikozydowych (gentamycyny, kanamycyny,

streptomycyny, tobramycyny, amikacyny), chinolonów, wankomycyny, cefalosporyn, penicylin, tetracyklin i sulfonamidów. Ze względu na istniejącą zależność między czynnością nerek a stopniem nawodnienia organizmu i przyjmowaniem przez starszych pacjentów mniejszej ilości płynów, może dochodzić do znacznych wahań wielkości przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR). U osób z wyjściową wartością tego parametru wynoszącą 30–40 ml/min, zmniejszona podaż płynów może w krótkim czasie obniżyć wartość GFR poniżej 30 ml/min. Następstwem będzie konieczność zrezygnowania z terapii bądź zmniejszenie dawki np. aminoglikozydów, wankomycyny, karbapenemów. Choremu należy zaproponować wówczas leki o podobnym mechanizmie działania, ale o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych. W celu zwiększenia bezpieczeństwa i dobrania właściwej dawki leku, u osób z upośledzoną czynnością nerek prowadzi się monitorowanie stężenia wankomycyny i aminoglikozydów w surowicy krwi. Dodatkowym problemem jest równoczesne stosowanie leków hamujących lub konkurujących o ten sam system transportu aktywnego w kanalikach nerkowych, co odpowiada za zmniejszanie wydalania leku i zwiększenie jego stężenia w organizmie. W przypadku niewydolności nerek, w celu optymalizacji terapii można zmniejszać każdą dawkę a zachować odstęp między nimi, np. u osoby ze zdrowymi nerkami stosuje się 2 tabletki co 8 godzin, a osobie z zaburzoną czynnością tego narządu, u której dawka powinna być zmniejszona o 50%, podaje się 1 tabletkę co 8 godzin. Możliwe jest również stosowanie takiej samej dawki, jak u osoby ze zdrowymi nerkami, a wydłużanie odstępu pomiędzy dawkami. Na przykład u osoby ze zdrowymi nerkami stosuje się 2 tabletki leku co 8 godzin. U osoby z upośledzoną czynnością nerek, u której dawka powinna być zmniejszona o 50%, stosuje się 2 tabletki co 16 godzin. Czasami konieczne jest jednak zarówno zmniejszenie dawki, jak i wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami [15, 22, 29–33].

Farmakodynamika

Starszy wiek może wpływać także na zmianę właściwości farmakodynamicznych leków. Wiąże się to ze zmienionymi właściwościami lub zmniejszoną liczbą receptorów w tkankach. Ponadto, większa jest wrażliwość tkanki docelowej na lek, gdyż osłabione są mechanizmy odpowiedzialne za homeostazę organizmu. Na przykład pacjenci geriatryczni są bardziej podatni na wystąpienie nefro- i ototoksyczności antybiotyków aminoglikozydowych, zwłaszcza przy upośledzonej czynności nerek. Antybiotyki fluorochinolonowe

powinny być u nich stosowane tylko w wyjątkowych sytuacjach pod ścisłym nadzorem, ze względu na ryzyko zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niebezpieczeństwo uszkodzenia ścięgien oraz wystąpienie groźnego częstoskurczu komorowego. Należy podkreślić, że starszy wiek należy do czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności. W odniesieniu do beta-laktamów sprzyja jej niewydolność nerek, długotrwałe nadużywanie alkoholu, choroby układu nerwowego, przewlekłe stosowanie benzodiazepin, wigabatryny, tiagabiny, kwasu walproinowego, hypoalbuminemia; makrolidów – zaburzenia psychiatryczne, stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymów CYP3A, niewydolność wątroby/nerek; oksazolidynodionów – długotrwała terapia, choroby neurologiczne, cukrzyca, alkoholizm, równoczesne stosowanie chemioterapeutyków i leków antyretrowirusowych, tetracyklin – płeć żeńska. Osoby starsze są bardziej podatne na wystąpienie zespołu serotoninowego pod wpływem np. linezolidu [18, 22, 24, 31, 32, 34–36].

Niepożądane działania

Niepożądane działania leków są znacznie częściej obserwowane u osób starszych niż młodszych dorosłych. Jak wskazują dane pochodzące z USA, wśród osób powyżej 65. r.ż. 25,3% wizyt na oddziałach ratunkowych jest związanych z powikłaniami polekowymi, a 48,9% stanowi przyczynę hospitalizacji. Antybiotyki są przyczyną 3,8% przypadków hospitalizacji, z czego 18,3% dotyczy zaburzeń neurologicznych [32, 36, 37].

Prowadząc antybiotykoterapię zawsze trzeba balansować między korzyściami a niepożądanymi działaniami, które te leki mogą spowodować, zwłaszcza dotyczy to populacji geriatrycznej. Umiarkowane ryzyko powikłań może być zaakceptowane, gdy istnieje duża potencjalna korzyść z zastosowania danego leku. Na przykład, chloramfenikol, odpowiedzialny za występowanie anemii aplastycznej, był stosowany w zapaleniu opon mózgowych, kiedy nie było innych leków przenikających przez barierę krew-mózg. Po wprowadzeniu do terapii skutecznych antybiotyków, ryzyko to stało się zbyt duże. Sulfonamidy były szeroko stosowane przez wiele lat, obecnie znacznie rzadziej ze względu na ciężkie reakcje skórne [38].

W tabeli 1 przedstawiono niepożądane działania wybranych leków przeciwbakteryjnych [37, 39–48].

Podatności na występowanie niepożądanych działań leków i poważny ich przebieg sprzyja często, obserwowany w populacji osób starszych, zespół kruchości, określany też jako zespół

Tabela 1. Niepożądane działania wybranych leków przeciwbakteryjnych.

Tabele 1. Adverse effects of selected antimicrobial drugs.

Grupa leków/lek	Niepożądane działania
Penicyliny – fenoksymetylopenicylina (V-cylina) – amoksylicyna – amoksylicyna z kwasem klawulanowym – kloksacylina	wysypka skórna, pokrzywka, swędzenie, reakcje anafilaksji (0,01%), śmiertelna anafilaksja (0,0015–0,002%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe – wymioty, nudności, biegunka, wzdęcia, niestrawność, ból brzucha i utrata apetytu (0,1–1%), alergia (9%), zakażenia <i>Clostridium difficile</i> , bardzo rzadko – niedokrwistość, zapalenie nerek i choroba posurowicza skórne odczyny alergiczne (5–10%), anafilaksja, zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka (2%), zapalenie jamy ustnej, nadkażenia w obrębie przewodu pokarmowego i dróg moczowych, zakażenia <i>Clostridium difficile</i> , krwimocz j.w. + pokrzywka, ból głowy zaburzenia żołądkowo-jelitowe, neutropenia z eozynofilią, bardzo rzadko – pokrzywka, wysypka, anafilaksja
Cefalosporyny – cefaleksyna (I generacja) – cefuroksym (II generacja) – cefiksym (III generacja)	często – powikłania dermatologiczne – wysypka (1–2%), alergia (1,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe obserwowane częściej w przypadku III generacji w porównaniu z I generacją (2,5% – I generacja; 4,5 do 15% – III generacja), bóle głowy, objawy neurologiczne (zawroty głowy, parestezje) (1–2%), wydłużenie czasu protrombinowego (4%), zespół chorobowy podobny do choroby posurowiczej (0,024–0,2%), zakrzepowe zapalenie żył (1–2%), zakażenia <i>Clostridium difficile</i> (trzecia generacja; RR-15,33), niezbyt często – toksyczność hematologiczna (< 1%)
Fosfomycyna	biegunka (10,4%), nudności (5,2%), ból głowy (10,3%), zapalenie pochwy (7,6%), nieżyt nosa (4,5%), ból pleców (3,0%), bolesne miesiączkowanie (2,6%), zaburzenia miesiączkowania (<1%), zapalenie gardła (2,5%), zawroty głowy (2,3%), ból brzucha (2,2%), dyspepsja (1,8%), powiększenie węzłów chłonnych (<1%), niedokrwistość aplastyczna, astma (zaostření), żółtaczka cholestatyczna, martwica wątroby i toksyczne rozdęcie okrężnicy, wysypka (1,4%), rzadko: obrzęk naczynioruchowy
Pochodne oksazolidynonu – linezolid	nudności (6,2%), zaparcia (2,2%), wymioty, biegunka (8,3%), gorączka (1,6%), zawroty głowy (2,0%), mielosupresja (w tym niedokrwistość, leukopenia, pancytopenia i trombocytopenia (niektóre nieodwracalne, podczas leczenia należy monitorować morfologię krwi co tydzień), zakażenia <i>Clostridium difficile</i> , neuropatia obwodowa i nerwu wzrokowego (niektóre nieodwracalne), nadciśnienie tętnicze, drgawki, kwasica mleczanowa, zespół serotoninowy (słaby inhibitor MAO) podczas przyjmowania inhibitorów MAO lub leków serotoninergicznych, zwłaszcza SSRI lub SNRI, ale także innych leków, często – wysypka (2%) i pokrzywka, bardzo rzadko – reakcje alergiczne
Makrolidy – erytromycyna – klarytromycyna – azytromycyna	zaburzenia żołądkowo-jelitowe: ból brzucha (NNT-17), biegunka (NNT-19), nudności (NNT-19) i wymioty (NNT-45), rzadko – skórne reakcje alergiczne, zaburzenia rytmu serca, utrata słuchu (nieodwracalna), mieszane zapalenie wątroby wywołane lekami (idiosyncrazja), zakażenia <i>Clostridium difficile</i> : erytromycyna (RR-10,03), klarytromycyna (RR-7,49), azytromycyna (RR-2,88), rzadko: zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (azytromycyna)
Aminoglikozydy	uszkodzenie nerek, najsilniejsze działanie nefrotoksyczne – kanamycyna, najsłabsze – streptomycyna, zaburzenia równowagi (przejściowe uszkodzenie aparatu przedsionkowego) i uszkodzenie nerwu słuchowego, prowadzące czasem do głuchoty, najsilniejsze działanie ototoksyczne – streptomycyna i dihydrostreptomycyna, ponadto neomycyna, paromomycyna, framycetyna, najsłabsze – netylmycyna, nieznaczne działanie hepatotoksyczne, neurotoksyczne (ból głowy, parestezje, drżenia)
Tetracykliny – doksykylina	uszkodzenie wątroby – zwłaszcza u kobiet w ciąży i po podaniu dożylnym (notowano wypadki śmiertelne), odkładając się w tkance kostnej i zębowej, mogą wywoływać uszkodzenie stref wzrostu kości oraz zawiązków zębów u płodów i małych dzieci, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), biegunka związana z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i> , stany zapalne błony śluzowej języka, żołądka, jelit, świąd sromu lub odbytu, związany z rozwojem pleśniawek, rumień skóry wystawionej na działanie promieni słonecznych, brązowe zabarwienie paznokci w miejscach naświetlonych wysypka (1%), pokrzywka, skórne działania niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (do 20%), fototoksyczność (3% dla dawki 100 mg/d, 20% dla dawki 150 mg/d, 42% dla dawki 200 mg/d, ogólna częstość występowania 7,5%), zapalenie i owrzodzenie przełyku, reakcje nadwrażliwości, odczyn podobny do choroby posurowiczej, zakażenia <i>Clostridium difficile</i>
Antybiotyki glikopeptydowe – wankomycyna – dalbawacyna	działanie oto- i nefrotoksyczne, wysypka, nudności (17%), ból brzucha (15%), wymioty (9%), biegunka (9%), wzdęcia (8%), zmęczenie (5%), ból pleców (6%), ból głowy (7%) ból głowy, biegunka, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych
Antybiotyki peptydowe – bacytracyna	działanie nefro- i hepatotoksyczne
Chinolony – norfloksacyna – cyprofloksacyna – lewofloksacyna – moksyfloksacyna	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, fotodermatozy, bóle i zawroty głowy, atralgie i mialgie, neuropatie (drgawienie, mrowienie), dezorientacja, tendinopatie i zerwanie ścięgna Achillesa, szczególnie u osób > 60 lat lub stosujących kortykosteroidy, zwiększone ryzyko pęknięcia lub rozwarstwienia tętniaka aorty brzusznej, utrzymująca się neuropatia obwodowa (nieodwracalna), hipoglikemia, śpiączka hipoglikemiczna, zaburzenia neurologiczne lub psychiatryczne, zaostření <i>myasthenia gravis</i> , zakażenia <i>Clostridium difficile</i> : lewofloksacyna (RR-1,93), cyprofloksacyna (RR-8,03), moksyfloksacyna (RR-1,2), polekowe mieszane zapalenie wątroby, rzadko: odwarstwienie siatkówki (4 na 10 000), moksyfloksacyna: piorunujące zapalenie wątroby i toksyczna nekroza naskórka, rzadko – reakcje alergiczne, rumień, swędzenie i obrzęk naczynioruchowy
Karbapenemy – imipenem	zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, uczulenia, bóle głowy, przeczulica, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zaburzenia czynności szpiku działanie nefrotoksyczne, drgawki u osób z chorobami OUN

Tabela 1. Niepożądane działania wybranych leków przeciwbakteryjnych (cd.).

Tabela 1. Adverse effects of selected antimicrobial drugs (cont.).

Grupa leków/lek	Niepożądane działania
Metronidazol	powikłania dermatologiczne (3%), zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, zwłaszcza nudności (12%), metaliczny smak, wtórne zakażenia <i>Candida species</i> , napady drgawkowe (przy długotrwałym stosowaniu; odwracalne), neuropatia obwodowa (przy długotrwałym stosowaniu; nieodwracalna), pancytopenia (odwracalna po zaprzestaniu stosowania), działanie na układ rozrodczy (dyspareunia, ucisk w miednicy, zapalenie odbytu, suchość pochwy, zmniejszenie libido; odwracalne), działania urologiczne (np. dysuria, wielomocz, nietrzymanie moczu, ciemnienie moczu [1 na 100 000]; odwracalne), inne: ból stawów, przekrwienie błony śluzowej nosa (odwracalne)
Trimetoprim/sulfametoksazol	zaburzenia żołądkowo-jelitowe (3%), hiperkaliaemia (około 3%), reakcje nadwrażliwości (0,09%): w tym anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, zespół chorobowy podobny do choroby posurowiczej, zespół toczniopodobny, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie naczyń i pancytopenia, rzadko: wywołane lekami mieszane zapalenie wątroby, zakażenia <i>Clostridium difficile</i> (RR-3,32)

słabości, wątłości lub inaczej wyczerpania rezerw (ang. *frailty syndrome*). Charakteryzuje się on zmniejszeniem rezerw fizjologicznych, zaburzeniami endokrynologicznymi i immunologicznymi, prowadzącymi do zwiększonego narażenia organizmu na czynniki stresogenne i znaczne ryzyko wystąpienia wielu niekorzystnych następstw zdrowotnych. Do klinicznych kryteriów jego rozpoznania należą: zmniejszenie masy ciała, osłabienie, wyczerpanie, spowolnienie chodu i obniżona aktywność fizyczna. U tych pacjentów nierzadko obserwuje się dysfagię, manifestującą się trudnościami w przełykaniu, w tym również leków. Stosowanie u nich płynnych postaci leków zwiększa ryzyko aspiracji do górnych dróg oddechowych. Preferowanymi przez osoby starsze postaciami leków są minitabletki, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej oraz tabletki musujące [49–53].

Ze względu na zbyt rzadkie włączanie osób starszych do wczesnych faz badań klinicznych, wiele niepożądanych działań antybiotyków jest identyfikowanych dopiero w praktyce klinicznej [53].

Interakcje

Farmakoterapia seniorów cechuje się wielolekowością. Światowa Organizacja Zdrowia definiuje spożywanie 5 i więcej leków jako polifarmakoterapię, tzn. konieczne skojarzenie leków, które wykazują efekt synergistyczny w zakresie działania terapeutycznego. Niestety, często występuje w tej grupie pacjentów zjawisko polipragmazji, które oznacza stosowanie przynajmniej jednego leku w sposób nieuzasadniony i nieracjonalny. Wykazano, że jednoczesne przyjmowanie 5 leków zwiększa ryzyko interakcji o 50%, przy 8 lekach istnieje już całkowita pewność ich wystąpienia [54–56].

Najwięcej istotnych klinicznie niepożądanych interakcji leków w populacji osób starszych obserwuje się na etapie metabolizmu. Do mechanizmów, które są za nie odpowiedzialne należą zahamowanie lub indukcja aktywności izoenzymów CYP450, uczestniczących w procesach biotransformacji

leków. Inhibitorami enzymatycznymi są m.in. makrolidy, fluorochinolony, azolowe leki przeciwgrzybicze, natomiast induktorami fenytoina, karbamazepina, ryfampicina, preparaty dziurawca. Przy równoczesnej terapii, należy rozważyć zmianę schematu dawkowania, jak np. w przypadku stosowania metronidazolu czy sulfametoksazolu z trimetoprimem w połączeniu z warfaryną. Zwiększa się wówczas wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), wzrasta ryzyko krwawień i dlatego zaleca się zmniejszenie dawki leku przeciwzakrzepowego o 25–40%. Ketokonazol, flukonazol, amiodaron, rytonawir to silne inhibitory aktywności izoenzymu CYP3A4 i P-glikoproteiny. Stosując leki z grupy bezpośrednich doustnych antykoagulantów należy o tym pamiętać i unikać kojarzenia z nimi rywaroksabanu, czy zmniejszać dawkę o 50% apiksabanu [57, 58].

Jednoczesne przyjmowanie leków z grupy makrolidów, szczególnie klarytromycyny z lekami hipolipemizującymi – statynami może prowadzić do wystąpienia objawów miopatii, nie tylko poprzez wpływ na enzymy CYP450, ale też na białka transportujące (ang. *organic anion transporter proteins*) OATP1B [38, 58].

Stosowanie fluorochinolonów, np. cyprofloksacyny, lewofloksacyny czy moksyflokscacyny, z pochodnymi sulfonilomocznika zwiększa ryzyko wystąpienia objawów hipoglikemii. Wymienione antybiotyki są odpowiedzialne za blokadę kanałów potasowych wrażliwych na adenozynotrójfosforan (ATP) w obrębie komórek β. Przyczynia się to do zwiększenia wydzielania insuliny w zależności od dawki. Ponadto, ze względu na ich wydalanie w większości przez nerki, chorzy z niewydolnością tego narządu mogą znajdować się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju hipoglikemii. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych, takich jak pochodne sulfonilomocznika, może również spowodować istotną hipoglikemię. Zaleca się zatem dokładne monitorowanie stężenia glukozy [41].

U starszych osób często obserwuje się objawy depresji, z powodu których stosuje się np.

duloksetynę, metabolizowaną z udziałem izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450. Gdy do takiej terapii zostanie dołączona cyprofloksacyna ze względu na rozpoznane zakażenie dróg moczowych, mogą pojawić się stopniowo narastające bóle mięśni, dotyczące głównie kończyn dolnych. Cyprofloksacyna to silny inhibitor aktywności wymienionego enzymu. Prowadzi do zwiększenia stężenia leku przeciwdepresyjnego i wystąpienia mialgii. Trzeba podkreślić, że fluorochinolony należą do leków indukujących bóle stawów i mięśni, tendinopatie, ale również powodują stopniowo narastające objawy neurotoksyczności, takie jak: bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu, zmiany nastroju, sedację, splątanie, majaczenie, ostrą psychozę, omamy oraz napady drgawkowe. Mechanizmem odpowiedzialnym za ich wystąpienie jest kompetycyjne wypieranie kwasu γ -aminomasłowego z receptorów neuronalnych, a czynniki ryzyka obejmują: starszy wiek, nadczynność tarczycy, równoczesne przyjmowanie teofiliny czy niesteroidowych leków przeciwzapalnych [59].

Temat interakcji jest bardzo obszerny, dlatego w tabelach 2 i 3 przedstawiono tylko wybrane

przykłady dotyczące najczęściej stosowanych w Polsce leków przeciwinfekcyjnych [42–48, 58–62].

Niekorzystne może okazać się również nieumiejętne łączenie antybiotyków między sobą, np. wykazujących te same działania niepożądane. Nie poprawi to skuteczności leczenia, a jedynie zwiększy ryzyko powikłań. Nie należy jednocześnie stosować gentamycyny i innych leków oto-, neuro- i nefrotoksycznych, zwłaszcza amikacyny, tobramycyny, wankomycyny, cefalorydyny, wiomycyny, polimyksyny B, neomycyny i streptomycyny. Jeśli gentamycynę podaje się jednocześnie z amfoterycyną B, klindamycyną, piperacyliną, zwiększa się ryzyko uszkodzenia nerek lub narządu słuchu i równowagi. Następstwem łączenia fluorochinolonów z makrolidami jest wydłużenie odcinka QT i zwiększenie ryzyka arytmii zagrażającej życiu. U 2–10% obserwuje się alergie krzyżowe między cefalosporynami a penicylinami [40].

Co roku wprowadzanych jest do obrotu wiele suplementów diety. Pojawiają się nowe, nieprzebadane pod kątem interakcji produkty, a reklama

Tabela 2. Wybrane niepożądane interakcje leków przeciwbakteryjnych z innymi lekami.

Table 2. Selected adverse interactions of antimicrobial drugs with other drugs.

ANTYBIOTYK	LEK	INTERAKCJA	EFEKT
PENICYLINY	amoksycylina z kwasem klawulanowym fenoksymetylo-penicylina	acenokumarol warfaryna	upośledzenie syntezy witaminy K przez bakterie jelitowe nasilenie działania leków przeciwzakrzepowych, zwiększenie INR, wzrost ryzyka krwawień
	penicyliny w dużych dawkach	warfaryna	hamowanie czynności płytek krwi zwiększenie ryzyka krwawień
	naftylina	warfaryna	prawdopodobne nasilenie metabolizmu warfaryny zmniejszenie stężenia warfaryny w osoczu, zmniejszenie czasu protrombinowego, ryzyko zakrzepów
	penicyliny	metotreksat	konkurencyjne hamowanie wydalania metotreksatu w kanalikach nerkowych zwiększenie stężenia metotreksatu w surowicy, wzrost toksyczności
		allopuryinol	reakcja nadwrażliwości na penicyliny zwiększone ryzyko wysypek skórnych
CEFALOSPORINY	cefradoksyl cefuroksym cefaleksin	warfaryna	hamowanie cyklu przemian witaminy K zwiększenie stężenia warfaryny w osoczu, wzrost INR, ryzyko krwawień
	cefuroksym cefaklor cefepodoksym	antagoniści receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej	zmniejszona produkcja kwasu żołądkowego, obniżenie wchłaniania zmniejszone stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabione działanie
		leki z grupy <i>antacida</i>	zmniejszenie wchłaniania antybiotyków obniżone stężenie leków przeciwbakteryjnych, osłabione działanie
		furosemid	prawdopodobne zmniejszenie klirensu wzrost ryzyka nefrotoksyczności
AMINOGLIKOZYDY	Aminoglikozydy	kwas etakrynowy, furosemid, cyklosporyna, cisplatyna	działanie synergistyczne wzrost ryzyka nefro- i ototoksyczności
		leki zwiotczające mięśnie: suksametanium, pankuronium, wekuronium, tubokuraryna, doustne leki przeciwzakrzepowe	hamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego aminoglikozydów nasilenie działania leków przeciwzakrzepowych, zwiększenie INR, wzrost ryzyka krwawień

Tabela 2. Wybrane niepożądane interakcje leków przeciwbakteryjnych z innymi lekami (cd.).

Table 2. Selected adverse interactions of antimicrobial drugs with other drugs (cont.).

	ANTYBIOTYK	LEK	INTERAKCJA	EFEKT
MAKROLIDY	azytromycyna, erytromycyna	atazanawir sole glinu, magnezu	hamowanie metabolizmu (CYP3A4) atazanawiru	zwiększenie stężenia atazanawiru w surowicy, wzrost ryzyka działań niepożądanych
	erytromycyna	środki zobojętniające + symetykon	zmniejszenie/wydłużenie wchłaniania makrolidu	zmniejszone stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabione działanie
		antagoniści receptora H ₂	hamowanie metabolizmu erytromycyny	wzrost stężenia leku przeciwbakteryjnego we krwi
	makrolidy	cyzapryd, chinidyna, prokainamid, amiodaron, astemizol, terfenadyna, pimozyd preparaty ergotaminy	addycja działań niepożądanych	wydłużenie odcinka QT, ryzyko częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> – arytmii zagrażającej życiu zagrażający życiu skurcz naczyń obwodowych, wzrost ciśnienia tętniczego krwi
		fenytoina	hamowanie metabolizmu fenytoiny	zwiększenie stężenia fenytoiny we krwi, wzrost ryzyka toksyczności
	erytromycyna klarytromycyna	statyny	hamowanie metabolizmu (CYP3A4) leków hipolipemizujących	zwiększenie stężenia statyn we krwi, wzrost ryzyka miopatii, rabdomiolizy
	erytromycyna klarytromycyna	karbamazepina	hamowanie metabolizmu karbamazepiny	zwiększenie stężenia karbamazepiny we krwi, wzrost ryzyka toksyczności
	erytromycyna klarytromycyna	digoksyna	hamowanie aktywności P-glikoproteiny odpowiedzialnej za jelitowy i nerkowy transport digoksyny, zmniejszenie jej klirensu nerkowego	zwiększenie stężenia digoksyny we krwi, nasilenie działania
	klarytromycyna erytromycyna	amlodypina, felodypina, lerkanidypina, nitrendypina	hamowanie metabolizmu leków hipotensyjnych	ryzyko ostrej niezapalnej niewydolności nerek
FLUOROCHINOLONY	cyprofloksacyna lewofloksacyna moksifloksacyna norfloksacyna ofloksacyna	sole glinu, magnezu, wapnia	zmniejszenie wchłaniania, tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów fluorochinolonów	zmniejszone stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabienie działania
		tyzanidyna	hamowanie metabolizmu (CYP1A2) tyzanidyny	zwiększenie stężenia tyzanidyny we krwi, wzrost ryzyka toksyczności (niedociśnienie tętnicze manifestujące się m.in. sennością, zawrotami głowy, zmniejszeniem zdolności psychomotorycznych)
		cyklosporyna	addycja działań niepożądanych	wzrost ryzyka nefrotoksyczności
		amiodaron, dofetylid, dronedaron, prokainamid, chinidyna, sotalol	addycja działań niepożądanych	wydłużenie odcinka QT, ryzyko częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> – arytmii zagrażającej życiu
		sukralfat	obniżenie wchłaniania antybiotyku	zmniejszone stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi
	cyprofloksacyna	teofilina	hamowanie metabolizmu teofiliny	wzrost stężenia teofiliny we krwi, zwiększenie ryzyka toksyczności
	TETRACYKLINY	doksycyklina minocyklina tetracyklina	warfaryna	hamowanie wytwarzania protrombiny
digoksyna			dysbioza mikroflory jelit, zmniejszenie rozkładu digoksyny przez bakterie jelitowe	zwiększenie stężenia digoksyny we krwi, wzrost ryzyka toksyczności
kaolin			hamowanie wchłaniania tetracykliny	niewystarczające stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi
sole glinu, magnezu, wapnia, żelaza, cynku			zmniejszenie wchłaniania, tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów tetracyklin	zmniejszone stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabione działanie
SULFONAMIDY	sulfometoksazol z trimetoprimem	warfaryna	dysbioza mikroflory jelit, hamowanie metabolizmu warfaryny	wzrost stężenia warfaryny w osoczu, zwiększenie INR, ryzyko krwawień
		metotreksat	addycja działań niepożądanych	wzrost stężenia metotreksatu w surowicy, zwiększenie ryzyka toksyczności
		glipizyd	addycja działań niepożądanych	nasilenie działania hipoglikemicznego
		amylorid	addycja działań niepożądanych	hiperkaliemia

Tabela 2. Wybrane niepożądane interakcje leków przeciwbakteryjnych z innymi lekami (cd.).

Table 2. Selected adverse interactions of antimicrobial drugs with other drugs (cont.).

ANTYBIOTYK	LEK	INTERAKCJA	EFEKT
Pochodna 5-nitroimidazolu metronidazol	diosmina warfaryna substraty izoenzymu CYP3A4	hamowanie metabolizmu metronidazolu nasilenie działania warfaryny hamowanie metabolizmu obok wymienionych leków	wzrost stężenia metronidazolu w surowicy, zwiększenie ryzyka toksyczności ryzyko krwawień zwiększenie ich stężenia, nasilenie działania, wzrost ryzyka toksyczności
LINKOZAMIDY	klindamycyna	leki zwiotczające mięśnie: suksametonium, pankuronium, wekuronium tubokuraryna, lopinawir, ritonawir, atazanawir	przedłużenie czasu trwania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, ryzyko paralizu mięśni oddechowych zwiększenie stężenia obok wymienionych leków, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
	Pochodna kwasu fosfonowego fosfomycyna	metoklopramid	działanie prokinetyczne metoklopramidu, osłabienie wchłaniania fosfomycyny
RYFAMYCYNY	ryfampicyna	leki p/arytmiczne	addycja działań niepożądanych
		warfaryna	dysbioza mikroflory jelit, hamowanie metabolizmu warfaryny
		substraty CYP3A4 np. lopinawir, ritonawir, atazanawir	indukcja metabolizmu obok wymienionych leków
Izoniazyd	salicylany	hamowanie metabolizmu izoniazidu	wzrost stężenia izoniazidu w surowicy, wzrost toksyczności
	sole glinu	opóźnienie opróżniania żołądka, opóźnienie wchłaniania	zmniejszone stężenie leku przeciwbakteryjnego we krwi, osłabienie działania
Linezolid	mirtazepina salbutamol buspiron, tryptany	addycja działań niepożądanych	ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego

Tabela 3. Wybrane interakcje leków przeciwbakteryjnych z suplementami diety, pokarmami, napojami.

Table 3. Selected interactions of antimicrobial drugs with dietary supplements, foods, and beverages.

Lek przeciwbakteryjny	Suplement diety, pokarm, napój	Następstwo interakcji
amoksycylina	bromelaina	wzrost stężenia antybiotyku
aminoglikozydy	miłorząb dwukłapowy (<i>Ginkgo biloba</i>)	wzrost ryzyka uszkodzenia słuchu
	witamina C, żurawina	zmniejszenie skuteczności antybiotykoterapii
erytromycyna, klarytromycyna	dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	zmniejszenie stężenia antybiotyków we krwi, osłabienie działania w następstwie indukcji ich metabolizmu
	soki cytrusowe	zmniejszenie stężenia antybiotyków we krwi, osłabienie działania, w wyniku zmniejszonego wchłaniania
azytromycyna, klarytromycyna	posiłki, zwłaszcza zawierające węglowodany	zmniejszenie skuteczności antybiotyków, w wyniku zmniejszonego wchłaniania
fluorochinolony, tetracykliny	suplementy zawierające sole żelaza, glinu, magnezu, cynku, wapnia	zmniejszenie stężenia antybiotyków we krwi, osłabienie działania w wyniku zmniejszenia ich wchłaniania, tworzenia nierozpuszczalnych kompleksów
	mleko, maślanka, ser żółty, sery topione, sery pleśniowe, jogurty, kefiry, sery twarogowe, śmietana	
	dziegłel chiński (<i>Dong quai</i>), dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	wzrost ryzyka fototoksyczności
cyprofloksacyna	witaminy C, E	zmniejszenie skuteczności antybiotyku
	koper włoski (<i>Foeniculum vulgare</i>)	zwiększenie stężenia antybiotyku we krwi, w następstwie wzrostu jego wchłaniania
	kofeina	zwiększenie stężenia kofeiny we krwi w wyniku zahamowania jej metabolizmu
sulfometoksazol/trimetoprim	preparaty potasu	hiperkaliemia

Tabela 3. Wybrane interakcje leków przeciwbakteryjnych z suplementami diety, pokarmami, napojami (cd.).

Table 3. Selected interactions of antimicrobial drugs with dietary supplements, foods, and beverages (cont.).

Lek przeciwbakteryjny	Suplement diety, pokarm, napój	Następstwo interakcji
cefamandol, cefoperazon, cefuroksym, metronidazol	alkohol etylowy, w tym zawarty w tonikach witaminowych	zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji disulfiramopodobnej (rozszerzenie naczyń krwionośnych – uczucie nieprzyjemnego tętnienia, silny ból brzucha, głowy, pocenie się, nudności, wymioty, spadek ciśnienia – zapaść, uczucie przerażającego lęku) w wyniku hamowania aktywności dehydrogenazy aldehydowej i zaburzenia metabolizmu alkoholu etylowego
substraty izoenzymów CYP2E1, CYP2C9, CYP1A2	długotrwałe nadużywanie alkoholu etylowego	zmniejszenie stężenia i skuteczności leków metabolizowanych przez wymienione izoenzymy, w następstwie ich indukcji
substraty izoenzymów CYP2E1, CYP2C9, CYP1A2	jednorazowe spożycie dużej ilości alkoholu	zwiększenie stężenia, wzrost ryzyka niepożądanych działań leków metabolizowanych przez wymienione izoenzymy, w wyniku hamowania ich aktywności
ampicylina, azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, metronidazol, trimetoprim	przewlekłe nadużywanie alkoholu etylowego	zwiększenie ryzyka wystąpienia częstoskurczu komorowego, wydłużenie odcinka QT w EKG

zachęca do ich zakupu jako panaceum na różne dolegliwości. Niebezpieczeństwo wiąże się również z faktem braku restrykcyjnych regulacji dotyczących ich rejestracji i kontroli jakości wytwarzania. Dodatkowo istnieje ryzyko rezygnacji pacjenta z konwencjonalnego leczenia na rzecz przyjmowania suplementów diety. Szczególnie chętnie są one stosowane w populacji geriatrycznej, co może prowadzić do niepożądanych interakcji z równocześnie używanymi lekami. Przedstawiono je w tabeli 3 [63–72].

Występowaniu u starszych osób powikłań polekowych, w tym niepożądanych następstw interakcji, sprzyja obecny czas pandemii wirusa SARS-CoV-2019 (COVID19). Spowodowane jest to m.in. trudnościami dotyczącymi kontaktu pacjentów z lekarzami. Teleporady i e-porady zmniejszają możliwość dokładnego monitorowania farmakoterapii, czasami wręcz uniemożliwiają zaobserwowanie niepokojących objawów. Niektóre z nich nie są uważane za związane ze stosowanym leczeniem. Zapisywane są kolejne leki, powodujące następne powikłania. Czas izolacji sprzyja rozwojowi samoleczenia, nie zawsze racjonalnego. Znaczenie zaangażowania farmaceutów w działania edukacyjne jest nie do przecenienia. Promowanie przez nich oligofarmakoterapii, tzn. postępowania według zaleceń którego pacjent powinien przyjmować tylko tyle leków, ile jest niezbędne do prawidłowego leczenia i ani jednego więcej, na pewno zmniejszy częstość występowania wspomnianych wyżej zagrożeń [61].

Inne czynniki

Czynnikiem odgrywającym istotną rolę w prowadzeniu optymalnej farmakoterapii u osób starszych jest także odpowiedni poziom *adherence*. Może zostać on zaburzony w wyniku niewłaściwej komunikacji na linii lekarz-pacjent-farmaceuta. Często słyszy się skargi pacjentów na brak

wyjaśnień dotyczących stosowania i działania zaordynowanego leku. Nie zawsze otrzymują oni pełną informację, zarówno w aptekach, jak i gabinetach lekarskich, o zasadach dawkowania leku w odniesieniu do przyjmowanych pokarmów czy też pory doby. W jednym z badań wykazano, że współczynnik przestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów, którzy pozyskali szczegółowe informacje w zakresie antybiotykoterapii wyniósł 84,7% w zestawieniu z 63% w odniesieniu do osób, którzy otrzymali ich mniej [72–74]. Trudności mogą pojawić się w związku z używaniem niezrozumiałych, specjalistycznych terminów przez personel medyczny, jak również zbyt duży koszt i długi czas terapii czy trudny do zrealizowania schemat dawkowania. Nie mniej ważne jest zmniejszenie sprawności psychomotorycznej osób starszych, co może stanowić przeszkodę w prawidłowym przyjmowaniu leków, może utrudniać wydobycie leku z opakowania i w ten sposób wpłynąć na skrócenie lub całkowite zaniechanie terapii przeciwbakteryjnej. Zdarza się również, że lekarz daje pacjentowi możliwość samodzielnej oceny kiedy i czy należy zastosować antybiotyk. Przepisując go z sugestią rozpoczęcia leczenia w przypadku nieustąpienia bądź pogorszenia dotychczasowych objawów. Czasami zdarzają się incydenty wymuszania preskrypcji leku, a następnie stosowania go według własnego uznania, w nieuzasadnionych przypadkach chorób wirusowych, np. w zakażeniach dróg oddechowych. Błędem jest też wykorzystywanie antybiotyków pozostałych po poprzednim leczeniu [75–76].

Postępowanie

Stosując antybiotyki w populacji geriatrycznej należy uwzględniać zasady racjonalnej farmakoterapii, które obejmują m.in. ścisłe określenie wskazań, ocenę wrażliwości patogenu na dany lek, wiedzę na temat zakresu jego działania

przeciwnie, właściwości farmakokinetycznych. Należy pamiętać o odpowiednim czasie utrzymywania się stężenia leku powyżej wartości MIC w miejscu zakażenia, penetracji antybiotyku do miejsca docelowego, co zależy od wielkości cząsteczki i jej hydrofilności. Nie mniej ważna jest oporność leku na działanie beta-laktamaz [62]. Istotna jest depreskrypcja polegająca na odstawieniu niewłaściwych leków lub odpowiednim zmniejszeniu dawki. Scott i wsp. zaproponowali pięcioetapowy protokół ułatwiający proces postępowania. Uwzględni on systematyczną rewizję leków w celu oceny ich przydatności w oparciu o stan kliniczny i ogólne funkcjonowanie pacjenta, przewidywaną długość życia i priorytety zdrowotne. Na podstawie tej wiedzy każdy lek powinien być starannie oceniony z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia niepożądanych działań oraz stosunku ryzyka do korzyści dla pacjenta. Po zidentyfikowaniu leków, które mają być odstawione, należy monitorować terapię pod kątem możliwych reakcji odstawiennych lub poprawy wyników leczenia [3, 37].

Omówione wcześniej zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków u pacjentów w wieku podeszłym stanowią podstawę stosowania najważniejszej zasady leczenia w geriatric: rozpoczynanie od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie pod ścisłą kontrolą (*start low, go slow*). W wieku 65–75 lat początkowe dawki leków należy zmniejszyć o 10%, w przedziale wiekowym 75–85 lat o 20%, a powyżej 85. r.ż. zaleca się redukcję dawek o 30% [22].

Narzędziem przydatnym do identyfikacji problemów zdrowotnych i opiekuńczych, optymalizacji leczenia i planowania opieki, poprawy funkcjonowania oraz jakości życia pacjenta starszego jest Całościowa ocena geriatriczna. Pozwala ona ocenić jego stan zdrowia w aspekcie wielochorobowości i wielolekowości, również funkcje poznawcze oraz ustalić możliwość samodzielnej egzystencji. Ponadto, umożliwia określenie potrzeb pacjenta co do zakresu opieki i zaopatrzenia w sprzęt pomocniczy, np. okulary, aparat słuchowy, laskę, balkonik, wózek. Bardzo ważny jest wywiad z pacjentem. W celu optymalizacji farmakoterapii u pacjentów starszych, warto również korzystać z indeksu adekwatności leków (ang. *medication appropriateness index*, MAI), Kryteriów Potencjalnie Nieprawidłowej Farmakoterapii w Geriatric (opracowany w Polsce przez zespół ekspertów projektu „Opieka Farmaceutyczna w geriatric” (OF-Senior)), Listy EU(7)-PIM, Listy Priscus, kryteriów Beers’a (ostatnia aktualizacja w 2019 r.) czy kryteriów Forta [37, 55, 77, 78].

W prawidłowym przyjmowaniu antybiotyków istotną rolę mogą odegrać farmaceuci. Niestety,

często obserwuje się zaniechanie z ich strony doradztwa, gdyż uważają oni, że lekarz przekazał pacjentowi wszystkie potrzebne informacje [76]. Nadużywanie lub niewłaściwe stosowanie tej grupy leków prowadzi do powstawania i szerokiego rozprzestrzeniania opornych szczepów bakteryjnych. Brak świadomości społeczeństwa, ale także specjalistów w ochronie zdrowia oraz kadry zarządzającej wielu krajów na temat rozmiaru problemu i zagrożenia związanego ze zjawiskiem antybiotykooporności powoduje, że działania zmierzające do naprawy sytuacji są podejmowane opieszale lub brak ich całkowicie. Nieskuteczność antybiotykoterapii może wiązać się z nieuwzględnianiem aktualnej sytuacji epidemiologicznej danego regionu, szpitala, oddziału. Wybiera się leki, niespełniające kryteriów medycyny opartej na faktach. Mimo wielu działań edukacyjnych Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków promujących właściwą wiedzę na temat leków przeciwbakteryjnych, wciąż słyszy się wśród pacjentów o chęci stosowania antybiotyku z powodu objawów przeziębienia [79].

Biorąc pod uwagę wszystkie omawiane wyżej czynniki należy stwierdzić, że prowadzenie skutecznej i bezpiecznej antybiotykoterapii w populacji geriatric napotyka na wiele trudności, które można jednak przezwyciężyć dzięki wszechstronnej wiedzy i umiejętnościom praktycznym personelu medycznego, świadomości ich istnienia, holistycznemu podejściu do pacjenta oraz dobrej wzajemnej współpracy lekarzy, farmaceutów i pacjentów. Sprzyjają jej zapisy Ustawy z 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty, dotyczące zwłaszcza opieki farmaceutycznej i farmacji klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. (stan w dniu 31 grudnia). Dostępne w internecie <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html>. Dostęp: 6.05.2021.
2. Główny Urząd Statystyczny. Sytuacja demograficzna osób starszych i konsekwencje starzenia się ludności Polski w świetle prognozy na lata 2014–2050. Dostępne w internecie <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-osob-starszych-i-konsekwencje-starzenia-sie-ludnosc-polski-w-swietle-prognozy-na-lata-2014-2050,18,1.html>. Dostęp: 6.05.2021.
3. Gackowski M, Mądra-Gackowska K, Kędziora-Kornatowska K, Koba M. Antybiotykoterapia – skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów w starszym wieku. *Geriatric* 2019; 13: 235–238.
4. Wieczorowska-Tobis K. Zmiany narządowe w procesie starzenia. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118(Suppl): 63–69.
5. Newton JL. Effect of Age-Related Changes in Gastric Physiology on Tolerability of Medications for Older People. *Drugs Aging* 2005; 22(8): 655–666.
6. Liu Y, Zhang Y, Zhao W, Kiu X, Hu F, Dong B. Pharmacotherapy of Lower respiratory Tract Infections in elderly – Focused on Antibiotics. *Frontiers in pharmacology* 2019; 10: 1–18.
7. Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the elderly critically-ill Patients. *Frontiers in medicine* 2019; 6: 1–9.

8. Pulia MS, Keller SC, Crnich CJ, Jump RLP, Yoshikawa TT. Antibiotic Stewardship for Older Adults in Ambulatory Care Settings: Addressing an Unmet Challenge. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68(2): 244–249.
9. Moore A, McKelvie S, Glogowska M, Lasserion D, Hayward D. Infection in older adults: a qualitative study of patient experience. *Br J Gen Pract.* 2020; 70(694): e312–e321.
10. Tannou T, Koeberle S, Manckoundia P, Aubry R. Multifactorial immunodeficiency in frail elderly patients: Contributing factors and management. *Med Mal Infect.* 2019; 49(3): 167–172.
11. El Chakhtoura NG, Bonomo RA, Jump RLP. Influence of Aging and Environment on Presentation of Infection in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017; 31(4): 593–608.
12. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbial Infect.* 2015; 21(1): 3–9.
13. Goltsman G, Mizarahi EH, Leibovitz A, Gal G, Gorelik O, Lubart E. Comparative characteristics of antimicrobial resistance in geriatric hospital: a retrospective cohort study. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30(7): 839–843.
14. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin N Am.* 2017; 31(4): 673–688.
15. Książczyńska D, Szeląg A. Specyfika farmakoterapii pacjentów w podeszłym wieku. *Psychogeriatr Pol.* 2013; 10(30): 115–126.
16. Salles N. Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23(6): 805–819.
17. Newton JL. Changes in upper gastrointestinal physiology with age. *Mech Ageing Dev.* 2004; 125: 867–870.
18. Woron J. Antybiotykoterapia w geriatry – jak racjonalnie i bezpiecznie prowadzić leczenie przeciwbakteryjne. *Geriatry i opieka długoterminowa* 2016; 1: 1–5.
19. Benson JM. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults. *Infect Dis Clin N Am.* 2017; 31(4): 609–617.
20. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British J Clin Pharmacol.* 2003; 57(1): 16–14.
21. Hutchison LC, O'Brien CE. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *J Pharm Pract.* 2007; 20: 4–12.
22. Broncel M. Jakich leków należy unikać u pacjentów po 75 roku życia? *Lekarz POZ*, 2020; 6: 1–5.
23. Kotwas M, Mazurek A, Wronska A, Kmiec Z. Patogeneza i leczenie otępioty u osób w podeszłym wieku. *Forum Med. Rodz.* 2008; 2: 435–444.
24. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin N Am.* 2009; 23(4): 791–815.
25. Tajiri K., Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(46): 8459–8467.
26. Merchant HA, Liu F, Orlu Gul M, Basit AW. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm.* 2016; 512(2): 382–395.
27. Elmellegly M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020; 59(6): 699–714.
28. Sokołowska J, Urbańska K, Kłosińska D. Rola glikoproteiny P w warunkach fizjologicznych i w stanach patologicznych. Część I. Budowa chemiczna i biologiczna rola glikoproteiny P. *Życie Weterynaryjne* 2014; 89(11): 939–942.
29. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(4): 293–301.
30. Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14(10): 1087–1100.
31. Stahlmann R, H. Lode. Fluoroquinolones in the Elderly Safety Considerations. *Drugs Aging* 2003; 20(4): 289–302.
32. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014; 36(11): 1489–1511.
33. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of beta-lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(10): 2891–2897.
34. Takigawa M, Mastomi H, Shimazaki Y, Arai T, Lee J, Ishii T, Mori Y, Ishigami A. Age-dependent changes in vancomycin-induced nephrotoxicity in mice. *J Toxicol Pathol.* 2019; 32(1): 57–66.
35. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72(3): 381–393.
36. Bangert M, Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials. *CNS Drugs* 2019; 33(8): 727–753.
37. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73(4): 385–398.
38. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Graziano O. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2021; 12(3): 463–473.
39. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician.* 2020; 66(9): 651–659.
40. Janiec W. Kompendium farmakologii. PZWL, Warszawa, 2021.
41. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, Gomes T, Fleet J, Hwang YJ, Garg AX. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013; 158(12): 869–876.
42. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(10): 1605–1612.
43. Larsen TR, Gelaye A, Durando C. Acute warfarin toxicity: An anticipated consequence of amoxicillin/clavulanate administration. *Am J Case Rep.* 2014; 15: 45–48.
44. Pottegård A, Henriksen DP, Madsen KG, Hellfritsch M, Damkier P, Stage TB. Change in International Normalized Ratio Among Patients Treated With Dicloxacillin and Vitamin K Antagonists. *JAMA* 2015; 314(3): 296–297.
45. Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, Garg AX. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ* 2016; 188(7): E120–E129.
46. Merel SE, Paauw DS. Common Drug Side Effects and Drug-Drug Interactions in Elderly Adults in Primary Care. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(7): 1578–1585.
47. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, Garg AX. Calcium-Channel Blocker-Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA.* 2013; 310(23): 2544–2553.
48. Hamid M, Lashari B, Ahsan I, Micaily I, Sarwar U, Crocetti J. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018; 8(3): 149–151.
49. Piejko L, Nawrat-Szołtyś A. Zespół kruchaści – wyzwanie w starzejącym się społeczeństwie. *Hygeia Public Health* 2016; 51(4): 329–334.
50. Huisman-Baron M, van der Veen L, Jansen PA, van Roon EN, Broekmans JR, van Marum RJ. Criteria for drug selection in frail elderly persons. *Drugs Aging.* 2011; 28(5): 391–402.
51. Ciarambino T, Paolo C, Giordano M. Age and frailty: Are they related in decline of renal function? *J Gerontol Geriatr.* 2017; 65: 161–168.
52. Johnston C, Hilmer SN, McLachlan AJ, Matthews ST, Carroll PR, Kirkpatrick CM. The impact of frailty on pharmacokinetics in older people: using gentamicin population pharmacokinetic modeling to investigate changes in renal drug clearance by glomerular filtration. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 549–555.
53. Brniak W, Srebro J, Jachowicz R. Minitabletki jako postać leku dogodna do stosowania u pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych. *Farm Pol.* 2020; 76(11): 633–646.
54. Hayward GN, Moore A, McKelvie S, Lasserion DS, Crosson C. Antibiotic prescribing for the older adult: beliefs and practices in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(3): 791–797.
55. Czarkowski WM, Bisch S, Mleczko K, Dziadkiewicz P, Kmita DA, Wójcik M, Janicki M. Polipragmazja jako problem terapeutyczny w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną i geriatryczną. *Medycyna Paliatywna* 2021; 13(1): 24–31.
56. Wojtczak D, Kasznicki J, Drzewoski J. Pros and cons of polypharmacy in elderly patients with diabetes. *Clin Diabetol.* 2017; 6(1): 34–38.
57. Giarratano A, Green SE, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and consideration in the elderly population. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 657–667.
58. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically relevant drug drug interactions in primary care. *Am Fam Physician.* 2019; 99(9): 558–564.
59. Woron J, Siwek M. 70-letni pacjent cierpiący na liczne choroby somatyczne i depresję leczony duloksetyną. <https://www.mp.pl/poz/psychiatria/przypadki/191426.choroby-somatyczne-i-depresje-leczony-duloksetyna>. Dostęp: 1.05.2021.
60. Olczak-Pienkowska A. Podsumowanie aktualnych danych nt. konsumpcji antybiotyków w krajach Unii Europejskiej – dane Europejskiej Sieci Monitorowania Konsumpcji Antybiotyków ESAC-Net (listopad 2019). Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 1/2020. Dostępne w internecie http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/07/biuletyn_2020_1_ost.pdf. Dostęp: 5.05.2021.

61. Woron J, Wordliczek J, Serednicki W, Zorska J, Kędzierska J. Farmakoterapia zakażeń SARS-CoV-2, obserwacje praktyczne ze szpitala jednoimiennej. *Anestezjol Ratown.* 2020; 14: 33–41.
62. Woron J. Racjonalna antybiotykoterapia, co to oznacza w praktyce? *Farm Wsp.* 2020; 13: 13–17.
63. Saran-Jagodzińska A, Wytlib A. Ocena wiedzy osób starszych z powiatu konińskiego na temat interakcji leków z żywnością. *Geriatría* 2018; 12: 19–28.
64. Styszyński A, Lewandowicz M, Krzyżmińska-Siemaszkó R, Neumann-Podczaska A, Wieczorowska-Tobis K. Znaczenie interakcji leków i pożywienia w racjonalnej Farmakoterapii. *Geriatría* 2016; 10: 184–188.
65. Sulli MM, Ezzo DC. Drug Interactions with Vitamins and Minerals. *US Pharm.* 2007; 32(1): 42–55.
66. Bhattacharyya BK. Bromelain: An Overview. *Natural Product Radiance* 2008; 7(4): 359–363.
67. DePestel DD, DePestel JM, Walker PC. Impact of Educational Interventions to Prevent Drug Interactions Between Oral Fluoroquinolone or Tetracycline Antibiotics With Polyvalent-Cation Supplements. *Hosp Pharm.* 2007; 42(9): 841–845.
68. Miman MC, Ozturan O, Iraz M et al. Amikacin ototoxicity enhanced by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Hear Res.* 2002; 169(1–2): 121–129.
69. Masadeh MM, Mhaidat NM, Alzoubi KH, Al-Azzam SI, Shaweesh AI. Ciprofloxacin-Induced Antibacterial Activity is Reversed by Vitamin E and Vitamin C. *Curr Microbiol.* 2012; 64(5): 457–462.
70. Kwiatkowski P, Mnichowska-Polanowska M, Pruss A, Masiuk H, Dzięcioł M, Giedrys-Kalemba S, Sienkiewicz M. The effect of fennel essential oil in combination with antibiotics on Staphylococcus aureus strains isolated from carriers. *Burns* 2017; 43(7): 1544–1551.
71. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St. John's wort (*Hypericum perforatum*): An update on clinical observations. *AAPS J.* 2009; 11(4): 710–727.
72. Joško-Ochojska J, Spandel L, Brus R. Interakcje alkoholu etylowego i dymu tytoniowego z lekami – wiedza potrzebna na co dzień. *Hygeia Public Health* 2015; 50(3): 474–481.
73. Neć M, Dudzińska M, Zwolak A, Smoleń A, Tarach JS. Non-compliance, czyli dlaczego nawet najlepszy lek bywa nieskuteczny. *Forum Med Rodz.* 2015; 9(3): 237–239.
74. Jasińska M, Kurczewska U, Orszulak-Michalak D. Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm Pol.* 2009; 65(11): 765–771.
75. Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Antybiotykoterapia w Polsce – zwyczaje preskrypcyjne a rekomendacje. *Ped Pol.* 2016; 91(1): 1–6.
76. Stępień M, Chmielewska M, Kostrzewa-Ittrich A, Hermanowski T. Zapotrzebowanie na usługi doradztwa w polskich aptekach, szczególna rola komunikacji z pacjentem. *Farm Pol.* 2021; 77(4): 262–268.
77. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(4): 674–694.
78. Zygadło-Kozaczuk E. Narzędzia optymalizacji farmakoterapii w geriatrici – co farmaceuta powinien wiedzieć? 2020. Dostępne w internecie <https://e-dtp.pl/narzedzia-optimalizacji-farmakoterapii-w-geriatrici-co-farmaceuta-powinien-wiedziec/>. Dostęp: 2.05.2021.
79. Kong LS, Islahudin F, Muthupalaniappen L, Chong WW. Knowledge and Expectations on Antibiotic Use among Older Adults in Malaysia: A Cross-Sectional. *Geriatrics* 2019; 4: 61.