

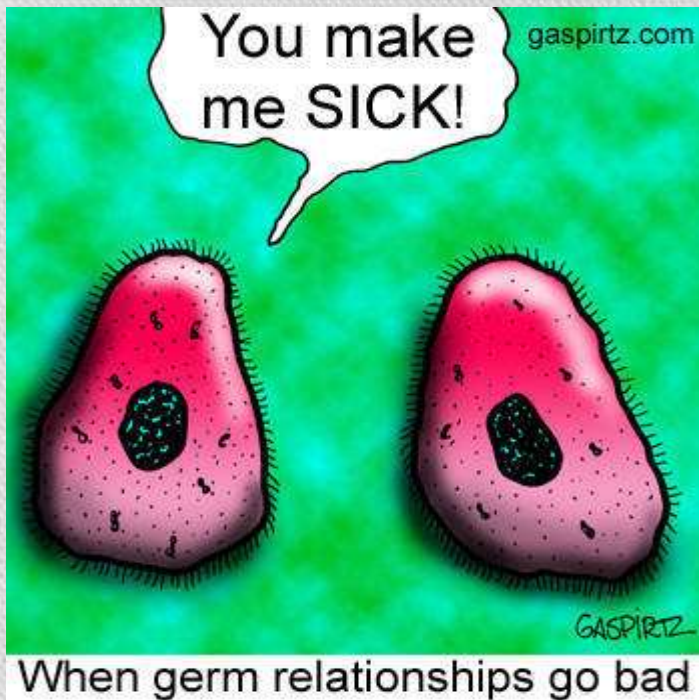


POSEBNOSTI OKUŽB IN RABE ANTIBIOTIKOV PRI STAROSTNIKIH

Tatjana Lejko-Zupanc

UKC Ljubljana

Klinika za infekcijske bolezni in
vročinska stanja



Pneumonia
Okužbe sečil
Okužbe kože in mehkih tkiv

**OKUŽBA JE ČETRTEI NAJPOGOSTEJŠI VZROK
SMRTI PRI STAREJŠIH LJUDEH V RAZVITEM
SVETU**

Problem staranja

- Staranje populacije
- V Sloveniji je poprečna starost prebivalcev v letu 2007 41,0 let.
- Indeks staranja leta 2007 - 145,3 za ženske in 86,6 za moške;
- Pričakovana življenjska doba je leta 2007 znašala 74,8 let za moške in 82,6 let za ženske.
- Leta 2007 v Slo 13.856 oskrbovancev DSO - 79 % starejših od 75 let



Kronološka starost

- Skupina starejših > 65 let
- Mlajši starejši 65-74 let;
- Starejši starejši 75-84;
- Najstarejši starejši ≥ 85 let



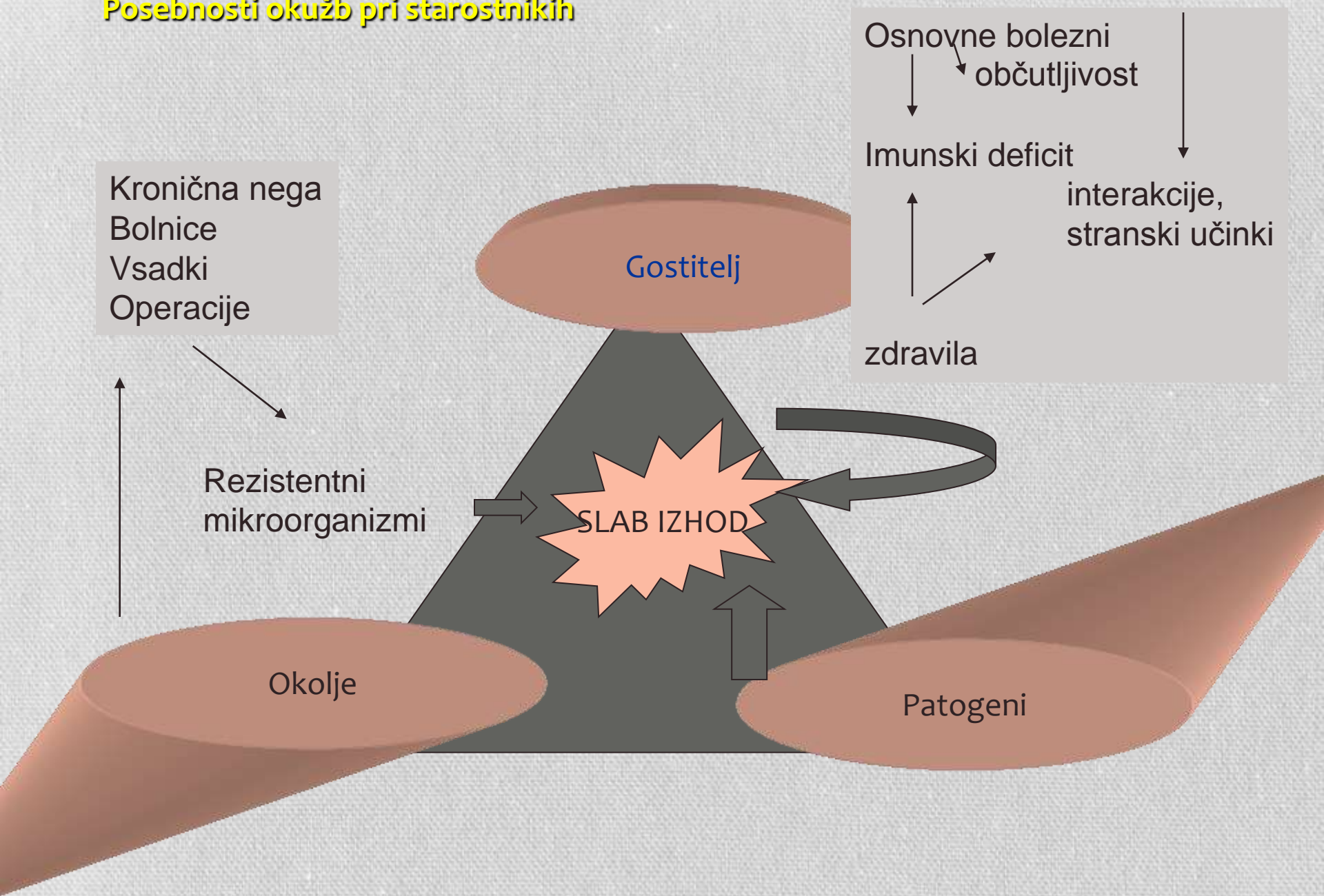
Vpliv staranja na hospitalizacijo

- Število hospitalizacij je poraslo med leti 1999 in 2008 od 4822 na 8.034, največ pri starejših (75-84) in najstarejših starejših (>85 let);
- Vodilni vzrok pljučnice;
- Staranje le delno vpliva – verjetno dodatno prispevajo kronične bolezni

Prepletanje vseh dejavnikov

- Povečana dovzetnost za okužbe pri starostnikih
- Spremenjena klinična slika okužb pri starostniku
- Povečana umrljivost starostnikov zaradi okužb

Posebnosti okužb pri starostnikih



Nekatere posebnosti okužb pri starostnikih

- Posebna predilekcija (sečila, spodnja dihala, koža in mehka tkiva, intra-abdominalne okužbe, endokarditis, bakterijski meningitis, tuberkuloza in herpes zoster); 3x višja smrtnost;
- Spremenjene klinične manifestacije(zbrisana temperatura ali odsotna pri ~ 25% starostnikov); atipični klinični znaki;
- Raznoliki mikrobni vzroki bolezni;
- Problemi s protimikrobnim zdravljenjem.

Starostnik – ogrožen, ranljiv

1. spremembe v fiziologiji – majhna rezerva;
2. spremembe imunskega sistema;
3. spremembe metabolizma (zdravila);
4. spremembe kognitivnosti (higienske navade);
5. odvisnost pri vsakodnevnih aktivnostih;
6. inkontinenca;
7. nepokretnost;
8. katetri, sonde.....;
9. bivanje v DSO

Staranje imunskega sistema

- Spremembe v strukturi imunskih celic (spremembe v razmerjih različnih receptorjev)
- Zaradi padanja koncentracij limfocitov B tudi upad protiteles (IgM, IgD);
- Protitelesa manj učinkovita, lahko patološka;
- Značilno je spremenjen odziv na cepljenje (manjši titer in afiniteta protiteles)

Staranje imunskega sistema

- Zmanjšano nastajanje novih imunskih celic vseh vrst (fagociti – protibakterijsko, NK – protivirusno in protitumorsko)
- Imunske celice se manj in počasneje odzivajo;
- Imunske celice manj natančno razlikujejo med tujki in lastnimi tkivi;
- Spremembe predvsem pri limfocitih B (koncentracije limfocitov B odražajo “starost “ imunskega sistema;
- Močno se zmanjša koncentracija naivnih T limfocitov (manjša sposobnost odgovora na nove vrste okužb, podaljšan čas odstranjevanja mikroorganizmov)

Vrednosti normalne in febrilne telesne temperature za starostnike

- ??? Normalna – težko preučevati;
- Srednja navišja in najnižja T° se ne razlikujeta med starejšimi in mlajšimi;
- Nižja amplituda fluktuacij cirkadianega ritma T° ;
- Bazična T° je zmanjšana pri krhkih starostnikih ;
- Timpanična temperatura ekvivalentna ali boljša kot oralna; v korelaciji z rektalno T° ;
- Vročina pri starostniku – persistentna oralna ali timpanična temperatura $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ ali persistentna rektalna $T^{\circ} \geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ali povečanje $T^{\circ} \geq 1,3^{\circ}\text{C}$ nad bazično T° ne glede na mesto ali način merjenja.

Fiziološke in farmakokinetične spremembe pri starostnikih

<i>Fiziološka sprememba - absorbcija</i>	<i>Možen farmakokinetični vpliv</i>
Povečan pH v želodcu;	Zmanjšana absorbcija od pH- odvisnih protimikrobnih zdravil (itakonazol, ketokonazol, sulfonamidi) in povečana absorbcija kislinsko-labilnih protimikrobnih zdravil (eritromicin, penicilini);
Zmanjšana površina tankega črevesja;	Zmanjšana absorbcija ;
Zmanjšana prekrvavitev tankega črevesja	Zmanjšana absorbcija;
Upočasnjeno praznjenje želodca in zmanjšana gastrointestinalna motiliteta	Zmanjšana absorbcija (ciprofloksacin);

Fiziološke in farmakokinetične spremembe pri starostnikih

<i>Fiziološka sprememba - distribucija</i>	<i>Možen farmakokinetični vpliv</i>
Povečano razmerje med maščobnimi in drugimi tkivi	Podaljšan razpolovni čas protimikrobnih zdravil, topnih v maščobah
Zmanjšana celokupna telesna voda	Povišane koncentracije vodotopnih protimikrobnih zdravil
Zmanjšan nivo plazemskih albuminov	Povečane proste koncentracije kislih protimikrobnih zdravil (npr., penicilini, ceftriakson, sulfonamidi, klindamicin)
Povišan nivo plazemskega α_1 -kislega glikoproteina	Zmanjšane proste koncentracije bazičnih protimikrobnih zdravil (npr. makrolidi)

Fiziološke in farmakokinetične spremembe pri starostnikih

<i>Fiziološka sprememba - metabolizem</i>	<i>Možen farmakokinetični vpliv</i>
Zmanjšana aktivnost encimov faze 1 (citokrom P-450)	Podaljšan razpolovni čas protimikrobnih zdravil, ki se presnavljajo preko encimov faze 1
Zmanjšan pretok skozi jetra	Zmanjšan metabolizem prvega prehoda
<i>Fiziološka sprememba - eliminacija</i>	<i>Možen farmakokinetični vpliv</i>
Zmanjšan pretok krvi skozi ledvica in zmanjšana glomerularna filtracija	Podaljšan razpolovni čas protimikrobnih zdravil, ki se izločajo preko ledvic

Fiziološke in farmakokinetične spremembe pri starostnikih

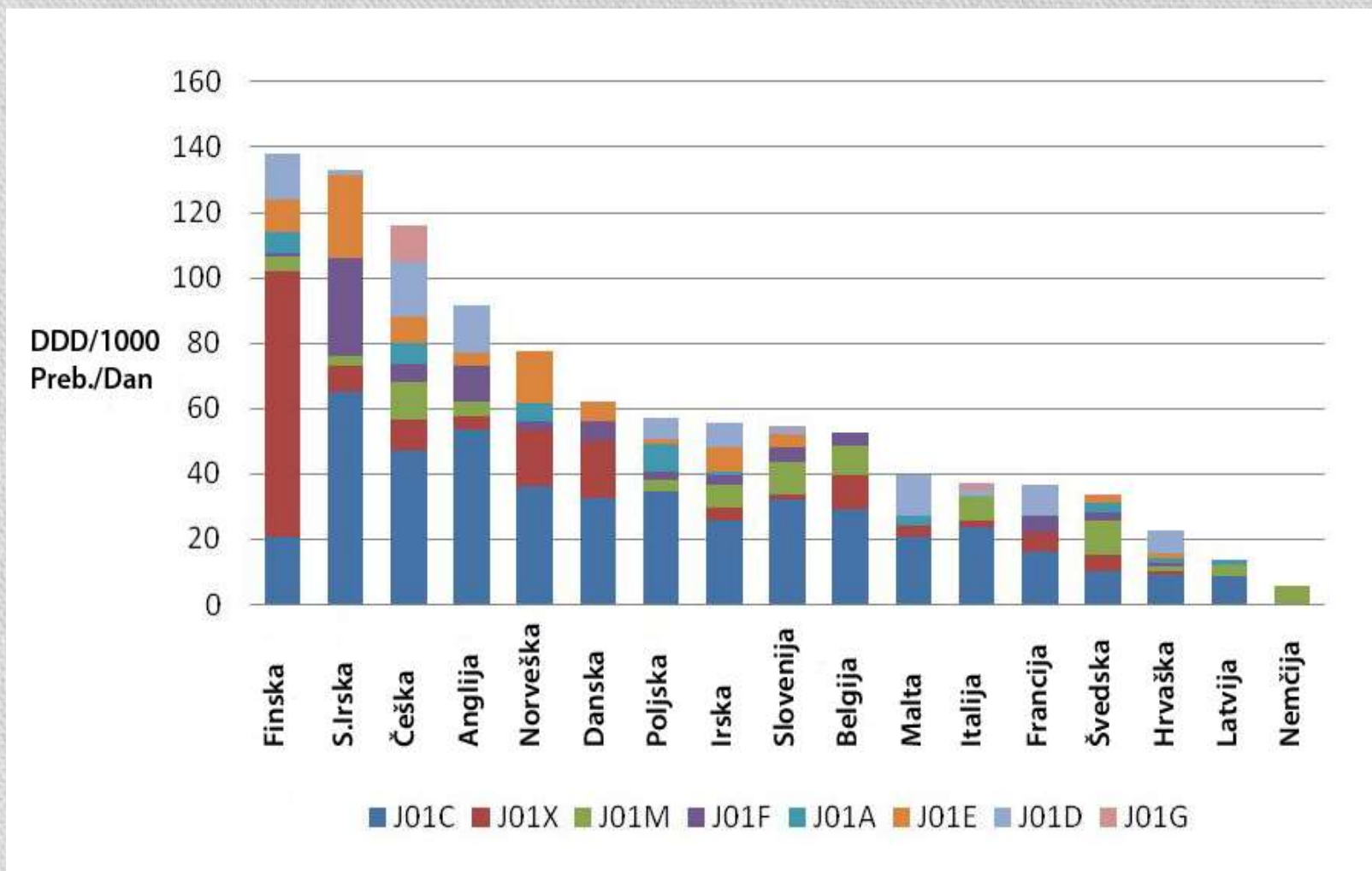
- Parametri ledvične funkcije (GFR, ledvični pretok krvi in očistek kreatinina se zmanjšajo za eno tretjino do eno polovico pri starosti 90 let;
- Nivoji serumskega kreatinina so manj zanesljivi napovedniki ledvične funkcije (zmanjšana mišična masa).



Najpogosteje predpisana zdravila pri starostnikih (št. DDD)

ACT	Nad				
	65-69 let	70-74 let	75-79 let	80-84 let	85 let
A02B	918.847	897.430	623.852	332.695	153.532
A10	2.120.615	1.894.314	1.006.918	552.157	172.203
B01	2.817.669	2.965.771	2.196.361	1.178.424	539.690
C02	708.695	534.834	371.290	174.970	48.787
C03	1.412.405	1.198.883	1.204.259	735.805	414.119
C09	7.911.719	7.427.546	4.722.371	2.296.038	860.390
J01	263.158	243.827	172.201	99.202	58.754
NO2	326.530	244.736	245.562	138.412	78.989
RO3	1.865.716	2.286.600	1.768.145	288.112	226.057

Predpisani antibiotiki za sistemsko uporabo (J01) v izbranem vzorcu evropskih domov za ostarele, po posameznih državah, izraženi v DDD/1000 oskrbovancev/dan



Vpliv polipragmazije

- polipragmazija – več kot 5 zdravil (39 % starostnikov v domačem okolju);
- neposredno povezana s številom spremljajočih bolezni in povečanjem številu obiskov pri zdravniku;
- 10% obiskov na oddelkih nujne medicinske pomoči posledica stranskih učinkov zdravil pri starostnikih;
- antibiotiki 17% vseh stranskih učinkov



J Clin Epidemiol 2002;
Arch Intern Med 2001

Pomembna součinkovanja zdravil z protimikrobnimi zdravili-1

Protimikrobno zdravilo	Součinkovina	Možen klinični učinek
aminoglikozidi	ciklosporin, diuretiki Henleyeve zanke, vankomicin	aditivna nefrotoksičnost
amoksicilin/ ampicilin	alopurinol	izpuščaj
flurokinoloni	Al, Fe, Mg, Zn; antacidi, sukralfat	zmanjšana absorbcija FQ
flurokinoloni	antiaritmiki	ventrikularna aritmija
klaritromicin, eritromicin	inhibitorji HMG-Co-A- reduktaze, ciklosporin, digoksin, teofilin, varfarin	povečan učinek součinkovine

Pomembna součinkovanja zdravil z protimikrobnimi zdravili - 2

Protimikrobno zdravilo	Součinkovina	Možen klinični učinek
Rifampin	antiaritmiki, benzodiazepini, blokatorji Ca-kanalov, kortikosteroidi, digoksin, enalapril, metadon, fenitoin, tamoksifen, teofilin, valproat, vorikonazol, varfarin	Zmanjšana koncentracija ali učinek součinkovine
Triazoli (flukonazol, itrakonazol)	antiaritmiki, benzodiazepini, blokatorji Ca-kanalov, kortikosteroidi, digoksin, inhibitorji HMG-CoA-reduktaze, sulfoniluree, varfarin	Povečana koncentracija ali učinek součinkovine

Pomembna součinkovanja zdravil z protimikrobnimi zdravili - trimetoprim /sulfametoksazol

- fenitoin
- sulfoniluree
- varfarin
- povečana koncentracija fenitoina;
- hipoglikemija;
- povečan antikoagulantni učinek

Stranski učinki protimikrobnih zdravil pri starostnikih (SNUZ)

- SNUZ se pri starostnikih pojavljajo bolj pogosto.;
- Ni ustreznega prilagajanja odmerka zaradi zmanjšane ledvične funkcije;
- 1044 b. > 80 let – 34% pogostnost napake pri odmerjanju (50% - cef III, 65% - gentamicin (Hu et al 2001)



Stranski učinki protimikrobnih zdravil pri starostnikih (SNUZ)

- **fluorokinoloni** – hiper/hipoglikemija pri zelo starih – mejni diabetes in ledvična okvara —————> natančno spremljanje nivoja glukoze pri bolnikih z motnjami metabolizma glukoze ali pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcije;
- torsade de pointes - redko (predispozicijski dejavniki - hipokalemija, hipomagnezemija, predhodna srčna bolezen, sočasno dajanje zdravil, ki podaljšujejo QT interval, ledvična insuficienca)

SNUZ protimikrobnih zdravil pri starostnikih

aminoglikozidi

- normal serumski kreatinin – daljši odmerni interval,
- spremljanje serumskih koncentracij;
- vestibularna toksičnost (dejavniki tveganja– starost, ledvična okvara, visoki dnevni ali kumulativni odmerki in sočasno dajanje ototoksičnih zdravil);
- povečana verjetnost za okvaro sluha od 3% (starost 14 let na 26% (starost 90 let);
- če dolgotrajna raba aminoglikozidov- audiometrija na začetku in nato vsaka dva tedna med terapijo.

SNUZ protimikrobnih zdravil pri starostnikih

Protimikrobno zdravilo	Stranski učinek
β -laktami	driska, drug fever, intersticijski nefritis, rash, trombocitopenija, anemija, neutropenija
karbapenemi	krči
klindamicin	diareja in <i>Clostridium difficile</i> kolitis
makrolidi	gastrointestinalna intoleranca, podaljšanje QT dobe, ototoksičnost
eritromicin in klaritromicin	holestatski hepatitis in interakcije z zdravili
trimetoprim-sulfametoksazol	krvne diskrazije, drug fever, hiperkalemija, rash

Minimalna merila za pričetek antibiotičnega zdravljenja – koža in mehka tkiva

- Novo nastala ALI povečana gnojna sekrecija iz rane ali kože in mehkih tkiv;
- ALI 2 oz. več
 - Vročina
 - Rdečina
 - Toplina
 - Bolečina,
 - Na novo nastala ali povečana oteklina na prizadetem mestu

Minimalna merila za pričetek antibiotičnega zdravljenja – **okužbe spodnjih dihal**

1. Vročina $> 38,9^{\circ}\text{C}$ in vsaj en simptom:
 - Fr. dihanja $> 25/\text{min}$
 - Produktiven kašelj
2. Vročina $> 37,9^{\circ}\text{C} < 38,9^{\circ}\text{C}$ kašelj in vsaj še en simptom
 - Pulz $> 100/\text{min}$
 - Zmedenost
 - Mrzlica
 - Frekvenca dihanja $> 25/\text{min}$
3. Afebrilni s KOPB in stari > 65 let
 - Novo nastal ali bolj izražen kašelj z gnojnim izkašljajem
4. Afebrilni brez KOPB
 - Novo nastal kašelj z gnojnim izkašljajem
 - Frekvenca dihanja $> 25/\text{min}$

Minimalna merila za pričetek antibiotičnega zdravljenja – **okužbe sečil**

1. Brez trajnega urinskega katetra:
 - Akutna dizurija (samo) ali vročina
 - Vsaj en od sledečih znakov: siljenje na mikcijo (novonastalo ali poslabšanje), pogoste mikcije, bolečina v suprapubičnem področju, inkontinenca urina
2. Trajni urinski kateter:
 - Vsaj en od sledečih znakov: vročina, novo nastala bolečina ledveno, mrzlica, novonastala zmedenost

Minimalna merila za pričetek antibiotičnega zdravljenja - FUO

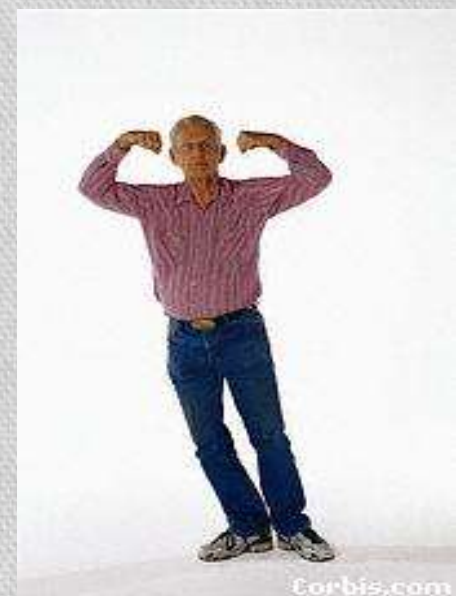
- vročina in nov nastala zmedenost ali mrzlica

Etična vprašanja

- 4 bazična načela: avtonomija, dobrohotnost, ne škodovati, pravica.
- Antibiotiki so zdravila, ki jih bolniki, svojci in zdravniki najmanjkrat zavrnejo;
- Pomembna etično razmišljanja: smiselnost, javno zdravje, etični razlogi, ki se tičejo samega bolnika, omejena sredstva za zdravstveno varstvo.

Zaključki

- Številni dejavniki – odvisni od bolnika ali od zdravila;
- Spremenjena fiziologija vodi do spremenjene farmakokinetike;
- Tveganje polipragmazije;
- Visoka pojavnost stranskih učinkov;
- Sama starost ni nadomestek za pomembne geriatrične probleme; pomembno je upoštevati parametre, ki vključujejo funkcionalni status.



ZAKLJUČKI

Premišljeno predpisovanje antibiotikov in skrbno spremljanje bolnika

