

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 12.08.2014 • Poprawiono/Corrected: 01.09.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 08.09.2014

© Akademia Medycyny

Niedożywienie – implikacje dla farmakoterapii w Oddziale Intensywnej Terapii *Malnutrition – implications for pharmacotherapy in the Intensive Care Unit*

Elżbieta Dobrowolska¹, Jarosław Woron^{1,2}, Wojciech Serednicki¹,
Jerzy Wordliczek¹

¹ Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM Kraków



Streszczenie

Leczenie żywieniowe od dawna jest jedną z najbardziej dyskutowanych interwencji terapeutycznych, szczególnie w oddziale intensywnej terapii. Istnieją bardzo wiarygodne dowody wskazujące na to, że niedożywienie stanowi niezależny czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości, dłuższego pobytu w szpitalu, wydłużonego czasu zdrowienia, większych kosztów hospitalizacji oraz zwiększonej umieralności. Prawidłowe żywienie jest jednym z kluczowych elementów leczenia. Niedożywienie prowadzi do poważnych zaburzeń metabolizmu: nasila procesy kataboliczne, zaburza równowagę wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową. Przekłada się to z kolei na farmakodynamikę i farmakokinetykę stosowanych w OIT leków, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz interakcji międzylekowych. Codzienna systematyczna i rzetelna ocena zapotrzebowania na składniki odżywcze, znajomość mechanizmu działania stosowanych leków oraz świadomość niebezpieczeństwa wystąpienia działań niepożądanych umożliwiają klinicyście opracowanie racjonalnej farmakoterapii oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia potencjalnych powikłań związanych z jej stosowaniem. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 339-348.*

Słowa kluczowe: niedożywienie, hypoalbuminemia, farmakoterapia, intensywna terapia

Abstract

Nutritional therapy has long been one of the most debated therapeutic interventions, especially in the intensive care unit. There are some very credible evidence indicating that malnutrition is an independent risk factor for increased morbidity, longer hospital stay, an extended recovery time, higher costs of hospitalization and increased morbidity. Proper nutrition is one of the key elements of treatment. Malnutrition leads to serious metabolic disorders: increases catabolic processes, disrupts the water-electrolyte balance and acid-base balance. This translates to turn on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs used in the ICU, which increases the risk of side effects and drug interaction. Daily systematic and thorough evaluation of the demand for nutrients, knowledge of the mechanism of action of drugs used, and awareness of adverse effects allow clinician to develop rational pharmacotherapy and reduce the risk of potential complications associated with its use. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 339-348.*

Keywords: malnutrition, hypoalbuminemia, pharmacotherapy, intensive care

Wstęp

Leczenie żywieniowe od dawna jest jedną z najbardziej dyskutowanych interwencji terapeutycznych. Jak wskazują liczne prace naukowe, niedożywienie stanowi niezależny czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości, dłuższego pobytu w szpitalu, wydłużonego czasu zdrowienia, większych kosztów hospitalizacji oraz zwiększonej umieralności [1-5]. Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją Europejskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (ang. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), niedożywienie definiuje się jako stan wynikający z braku wchłaniania lub braku spożywania substancji żywieniowych, prowadzący do zmiany składu ciała, upośledzenia fizycznej i mentalnej funkcji organizmu oraz wpływający niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej [6]. Prawidłowe żywienie pacjentów hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii jest jednym z kluczowych elementów leczenia. Szacuje się, że prawidłowo żywionych jest zaledwie 50% tej populacji pacjentów [7-9]. Zgodnie z wytycznymi ESPEN z 2009 r., leczenie żywieniowe należy wdrożyć wówczas, jeśli nie będzie można włączyć diety doustnej pokrywającej 100% zapotrzebowania w ciągu 3 dni. Zaleca się przy tym wczesne (tj. w ciągu 24-48 godzin od przyjęcia do oddziału) włączenie żywienia dojelitowego. Dietę pozajelitową rezerwuje się natomiast dla chorych, u których występują jawne przeciwwskazania do stosowania diety enteralnej, tj. zaburzenia anatomiczne i czynnościowe przewodu pokarmowego (nieδροżność mechaniczna i porażenna, niedokrwienie, ciężka biegunka, wymioty, przetoki przewodu pokarmowego z towarzyszącą utratą dużej ilości płynów).

Ocena stanu odżywienia.

Celem oceny stanu odżywienia pacjentów dokonywanej przy przyjęciu do oddziału intensywnej terapii jest: (1) identyfikacja chorych niedożywionych i zagrożonych niedożywieniem; (2) ustalenie ciężkości niedożywienia; (3) określenie jego przyczyny oraz (4) monitorowanie skuteczności leczenia żywieniowego. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013, lekarz przyjmujący pacjenta do OIT zobligowany jest do oceny ryzyka niedożywienia (NRS 2002, lub SGA). Sposób prowadzenia dokumentacji związanej z kwalifikacją i rozliczaniem leczenia żywieniowego opisany jest w Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 r. z późniejszymi zmianami, w szczególności zawartymi w Zarządzeniu Nr 4/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 lutego 2014 r.

Ocena stanu odżywienia polega na szczegółowym badaniu parametrów stanu metabolicznego chorego, stanu jego odżywienia oraz czynności fizjologicznych [10]. Codzienna systematyczna i rzetelna ocena tych parametrów umożliwia anestezjologowi opracowanie właściwego planu opieki żywieniowej nad chorym w oddziale intensywnej terapii.

Laboratoryjne wskaźniki stanu odżywienia

Ocena stężenia białek osoczowych, takich jak albumina, transtyretyna, transferyna, białko wiążące retinol, fibronektyna oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) stanowi przydatne narzędzie w ocenie stanu odżywienia. Jednakże ich wewnątrznaczyniowe stężenie odzwierciedla głównie równowagę netto pomiędzy ich syntezą wątrobową, dystrybucją i procesem degradacji. Hormony stresu i cytokiny prozapalne wraz z aminokwasami i mikroskładnikami odżywczymi regulują poziom białek osoczowych, a także białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne oraz alfa-1 kwasna glikoproteina. Mimo że niskie stężenie osoczowe albuminy często koreluje ze złym rokowaniem, z uwagi na jej długi okres półtrwania (około 20 dni) należy ją traktować jako słaby wskaźnik stanu odżywienia. Transferyna, transtyretyna i fibronektyna są czułymi markerami gwałtownych zmian stanu odżywienia i charakteryzują się krótszym okresem półtrwania (odpowiednio 7 dni, 2 dni i 4 godziny). Ich stężenie w surowicy kształtowane jest jednak przez stres, ucieczkę transkapilarną i odpowiedź zapalną, stąd ich przydatność w ocenie stanu odżywienia wydaje się niepewna [3].

Do innych, rzadziej stosowanych, metod oceny stanu odżywienia [11] należą:

- badania antropometryczne: pomiar masy ciała, określenie współczynnika masy ciała (BMI, ang. Body Mass Index), pomiar obwodu ramienia w połowie długości (ang. MAC), grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym (ang. TSF);
- badania czynnościowe: dynamometria ręczna, bezpośrednia stymulacja mięśni, spirometria, analiza parametrów układu immunologicznego.

Zapotrzebowanie na wybrane składniki odżywcze

▪ Zapotrzebowanie na energię

Choroby ostre i przewlekłe z towarzyszącym wyniszczeniem, takie jak: niewydolność układu krążenia i oddechowego, niewydolność nerek, choroby

nowotworowe, choroby wątroby, zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) sprzyjają zwiększonemu zapotrzebowaniu kalorycznemu, które stanowi wskaźnik układowej odpowiedzi zapalnej [11].

W celu teoretycznego oszacowania dobowego zapotrzebowania kalorycznego pacjentów w oddziałach IT klinicyści posługują się najczęściej wzorem Harrisa-Benedicta:

Mężczyźni: $BEE = 66,4 + (13,7 \times W) + (5 \times H) - (6,7 \times A)$

Kobiety: $BEE = 665 + (9,6 \times W) + (1,8 \times H) - (4,7 \times A)$

gdzie: BEE = podstawowy wydatek energetyczny; W = masa ciała w kg; H = wzrost w cm; A = wiek w latach

Uwzględnienie we wzorze zmiennych wpływających na dobowy wydatek energetyczny umożliwia jeszcze dokładniejsze obliczenie zapotrzebowania kalorycznego pacjenta (wzór Harrisa-Benedicta w modyfikacji Longa):

$$L-BEE = BEE \times A \times S \times T$$

gdzie:

A - aktywność pacjenta: 1,0 – leży; 1,1 – chodzi przy łóżku; 1,2 – pełna aktywność

S – stan ogólny: 1,0 – norma; 1,1 – średnio ciężki; 1,2 – bardzo ciężki

T – temperatura ciała: 1-37°C; 1,1 – 38°C; 1,2 – 39°C; 1,3 – 40°C

Do innych metod szacowania wydatku energetycznego należy także kalorymetria pośrednia, która polega na wyliczaniu wytwarzania ciepła z procesów biochemicznych, tj. utleniania węglowodanów, białek i tłuszczów.

W tabeli I przedstawiono szacunkowe zapotrzebowanie na energię w wybranych stanach klinicznych.

Tabela I. Zapotrzebowanie na energię w wybranych sytuacjach klinicznych

Table I. Need for energy in specific clinical situations

Stan	Energia (Kcal/Kg/dobę)
Podstawowe	25
Stres	25-30
Uraz	30
Uraz/OIT	30-35

Oparzenia	Wzór Curreri: $25 \times (\text{masa ciała [kg]}) + 40 \times (\% \text{ powierzchni oparzonej})$
Choroba nowotworowa	25-35

■ Zapotrzebowanie na białko

Niezwykle istotnym składnikiem odżywczym, odgrywającym kluczową rolę w procesie farmakokinetyki i farmakodynamiki leku, jest białko. Zapotrzebowanie na ten składnik odżywczy w omawianej populacji chorych jest zróżnicowane i zależy od wielu czynników, głównie od leżących u podstaw stanu ogólnego zjawisk patofizjologicznych. W ogólnej chorobie (ostrej, przewlekłej) obserwuje się zarówno nasilenie syntezy, jak i rozpadu protein, co prowadzi ostatecznie do zwiększenia rozpadu białek netto. W tabeli II przedstawiono zapotrzebowanie na białko w wybranych stanach [12].

Tabela II. Zapotrzebowanie na białko w wybranych sytuacjach klinicznych

Table II. Need for protein in specific clinical situations

Stan	Białko (g/Kg IBW/dobę)
Zapotrzebowanie podstawowe	0,8
Umiarkowany stres	1-1,2
Faza krytyczna choroby/uraz	1-1,5
ONN (bez leczenia nerkozastępczego)	0,8-1
ONN (z leczeniem nerkozastępczym)	1,2-1,4
Zakażenie, duży zabieg, choroba nowotworowa	1,4-1,6

Dla właściwego wykorzystania białka przez organizm niezbędna jest odpowiednia podaż kalorii niebiałkowych. Prawidłowe proporcje między podażą kalorii i białka wyznacza wskaźnik kalorii niebiałkowych (współczynnik Q). Pacjenci oddziałów IT charakteryzują się dużym współczynnikiem energia/azot, tj. 85-114 kcal/g N [13].

■ Zapotrzebowanie na tłuszcze

W stanach patologii narządowej dochodzi do istotnych zaburzeń metabolizmu lipidów. Stan ciężki prowadzi do zwiększenia aktywności lipazy lipoproteinowej uczestniczącej w hydrolizie trójglicerydów (TG). W efekcie obserwuje się nadmierną mobilizację

kwasów tłuszczowych oraz syntezę TG w wątrobie, co sprzyja jej stłuszczeniu i zaburza czynność wydzielniczą [11]. Z kolei po urazie lub w przebiegu sepsy obserwuje się obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i jego poszczególnych frakcji. Tłuszcze pełnią nie tylko funkcję energetyczną. Niektóre kwasy tłuszczowe oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E i K) są regulatorami przemian metabolicznych ustroju. Tłuszcz zawarty w diecie powinien stanowić źródło energii niebiałkowej na poziomie min. 30-50%. W przypadku poważnych schorzeń płucnych i prowadzenia wentylacji mechanicznej udział procentowy tłuszczu w diecie powinien być większy.

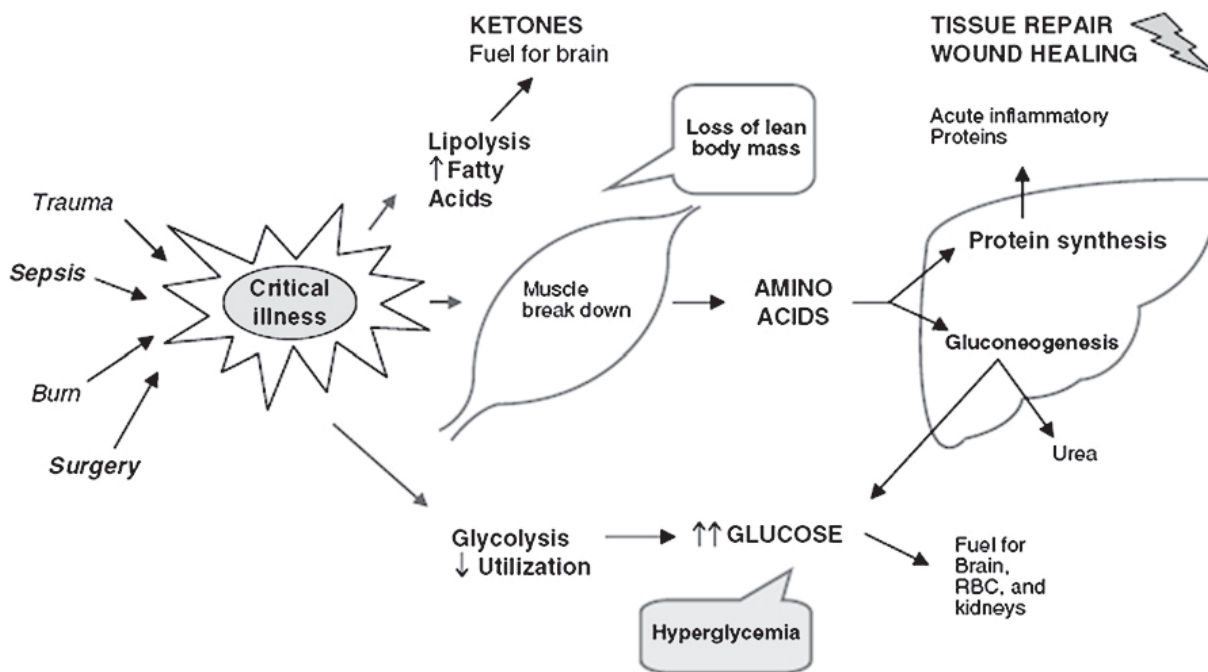
▪ Elektrolity

W celu oceny prawidłowego odżywienia nie bez znaczenia jest również monitorowanie poziomu elek-

trolitów, takich jak sód, potas, magnez i wapń. Sód jest podstawowym jonem i czynnikiem regulującym osmotyczność w przestrzeni pozakomórkowej [11]. Niedobór tego kationu, wywołany niedożywieniem, wpływa negatywnie na równowagę wodną ustroju. Magnez jest z kolei ważnym elementem licznych układów enzymatycznych i odpowiada za utrzymanie równowagi błonowej ($\text{Na} + \text{K} + \text{ATPaza}$). Magnez i wapń są wiązane w surowicy przez albuminy, stąd stężenie tych jonów należy analizować w kontekście poziomu białka.

Patofizjologia niedożywienia w OIT

Patofizjologia niedożywienia w OIT jest wieloczynnikowa. Niedostateczna alimentacja składników odżywczych, jak również zwiększone zapotrzebowanie kaloryczno-białkowe, nasilona utrata (niewydolność



Rycina 1. Podstawowe szlaki odpowiedzi metabolicznej na uraz [1]

Figure 1. Basic pathways of metabolic response to trauma [1]

Na podstawie: Mehta N, Jaksic T. The critically ill child. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, editors. Nutrition in pediatrics. 4th edition. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker; 2008. p. 663-73.

Trauma, uraz; Sepsis, Sepsa; Burn, Oparzenie; Surgery, Operacja; Critical Illness, Choroba krytyczna; Lipolysis, Lipoliza; Fatty Acids, Kwasy tłuszczowe; KETONES, CIAŁA KETONOWE, Fuel for brain, Paliwo dla mózgu; Muscle break down, Rozpad mięśni; Loss of lean body mass, utrata beztłuszczowej masy ciała; AMINO ACIDS, AMINOKWASY; Glycolysis, glikoliza; Utilization, użycie; GLUCOSE, GLUKOZA; Hyperglycaemia, Hiperglikemia; Fuel for brain, RBC, and kidneys, paliwo dla mózgu, erytrocytów i nerek; urea, mocznik; Gluconeogenesis, Glukoneogeneza; Protein synthesis, Synteza białek; Acute inflammatory proteins; Białka stanu ostrego; TISSUE REPAIR, NAPRAWA TKANEK; WOUND HEALING, GOJENIE SIĘ RAN.

nerek, biegunka, wymioty) i współistniejące schorzenia (przewodu pokarmowego, płuc, układu krążenia, nerek) to główne przyczyny niedożywienia u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Stan ciężki jest związany z hormonalną i cytokinową odpowiedzią kataboliczną ustroju. U pacjentów w OIT obserwuje się zwiększenie stężenia hormonów kontr regulatorowych (kortyzol, katecholaminy, glukagon), wzrost stężenia cytokin prozapalnych w tkankach i we krwi (np. IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF α) oraz oporność tkanek obwodowych na endogenne hormony anaboliczne (insulina i IL-1) [13-17]. W początkowej fazie głodzenia mózg wykorzystuje całkowity zapas glukozy. W celu pozyskania energii do pracy mięśni dochodzi do mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów. Uruchomiona zostaje glikogenoliza i glukoneogeneza w wątrobie. Opisanym zjawiskom towarzyszy jednocześnie obniżenie poziomu insuliny. Rozpad mięśni prowadzi do uwolnienia glutaminy i argininy. W późnej fazie głodzenia dominuje spalanie wolnych kwasów tłuszczowych z produkcją ciał ketonowych, którym – w przypadku nieprawidłowej perfuzji obwodowej – towarzyszą procesy przemiany beztlenowej [10]. Pomimo zwiększonej dostępności substratów nie są one wykorzystywane przez tkanki na skutek ich „ogłuszenia metabolicznego” (oporność na insulinę, hamowanie lipazy lipoproteinowej). Omawiane zagadnienia przedstawiono schematycznie na rycinie 1.

Pacjenci krytycznie chorzy są bardzo często niedożywieni (jadłowstręt psychiczny, jadłowstręt

w przebiegu chorób nowotworowych, choroby układu pokarmowego, cukrzyca, choroba alkoholowa). Co więcej, u części chorych przed przyjęciem do OIT stosowano ograniczenia dietetyczne z uwagi na występującą chorobę lub zbliżającą się operację. U tych pacjentów często obserwuje się utratę składników odżywczych z biegunką, wymiotami, w wyniku wielomoczu, przez rany, systemy drenów, techniki nerkoza-
stępcze i inne [13]. W tabeli III przedstawiono zjawiska będące następstwem głodzenia oraz ich konsekwencje dla organizmu.

Przymusowa pozycja leżąca, aktywność fizyczna ograniczona do minimum oraz stosowanie leków zwiotczających podczas wentylacji mechanicznej prowadzą do powstania zaników mięśniowych i hamują białkową odpowiedź anaboliczną [18]. Leki stosowane powszechnie w OIT nasilają degradację tkanki mięśniowej (kortykosteroidy), zmniejszają przepływ trzewny (presory) lub zwiększają ucieczkę z moczem elektrolitów, składników mineralnych i witamin rozpuszczalnych w wodzie (diuretyki).

Nie należy zapominać, że powszechnie stosowane w OIT leki kształtują także dobowy wydatek energetyczny pacjenta. W tabeli IV przedstawiono wpływ najczęściej stosowanych farmaceutyków na zmianę zapotrzebowania kalorycznego. Uwagę zwraca zwiększenie wydatku energetycznego pacjenta z niewydolnością krążenia, u którego konieczne jest zastosowanie amin katecholowych.

Tabela III. Niedożywienie – najczęstsze konsekwencje narządowe

Table III. Malnutrition – the most common organ consequences

Narząd	Odpowiedź	Konsekwencje
serce	zanik mięśnia sercowego, pogorszenie kurczliwości, spadek rzutu serca, obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie perfuzji narządowej	hipoperfuzja narządowa – hipoproteinemia, hiperazotemia, kwasica mleczanowa
wątroba	spadek syntezy białka	obrzęki, działania niepożądane leków, interakcje między lekami
trzustka	zaburzenia czynności wewnętrz- i zewnętrzwydzielniczej	zaburzenia wchłaniania leków, kolonizacja bakteryjna przewodu pokarmowego
nerki	zanik cewek nerkowych, spadek przesączania kłębuszkowego, kwasica metaboliczna, ostra niewydolność nerek	obrzęki, działania niepożądane leków, interakcje między lekami
szpik kostny	zahamowanie produkcji linii komórkowych, anemia, leukopenia	spadek odporności, trudno leczone infekcje

Tabela IV. Leki wpływające na wydatek energetyczny w OIT

Table IV. Drugs influencing energy expenditure in ICU

Lek	Warunki	% zmiany
opioidy	analgezia	-9
leki sedujące	wentylacja mechaniczna	(-20) – (-55)
barbiturany	urazy mózgu	-32
leki zwiotczające	urazy mózgu	-42
katecholaminy	niewydolność krążenia	+32
beta-blokery	urazy głowy oparzenia (dorośli)	-6 -7

Źródło: Preiser i wsp. ESPEN 2010 [1]

Zakażenia, uraz operacyjny i inne czynniki mogą zwiększać zapotrzebowanie białkowo-kaloryczne chorych.

Większość pacjentów (85-90%) w stanie ciężkim, którzy wymagają żywienia może otrzymywać dietę enteralną o specjalnie dobranym składzie (gotowe diety przemysłowe). U pozostałych pacjentów, u których żywienie przez zgłębnik jest przeciwwskazane, stosować należy kompletne żywienie parenteralne (dożylne), zawierające płyn, glukozę, aminokwasy, emulsje lipidową, elektrolity, witaminy i minerały. W niektórych przypadkach uzasadnione jest dodawanie do mieszanin składników o udowodnionym w licz-

nych badaniach mechanizmie immunomodulującym (kwasy tłuszczowe wielonienasycone ω -3, aminokwasy siarkowe, arginina, glutamina) [19]. W tabeli V przedstawiono zalecenia ESPEN z 2010 r. dotyczące stosowania wybranych składników immunomodulujących w wybranych sytuacjach klinicznych.

Niedożywienie a farmakokinetyka

Podczas niedożywienia towarzyszącego chorobie dochodzi do zakłócenia wszystkich procesów farmakokinetycznych stosowanych leków, a zjawisko to jest przedmiotem zainteresowania dziedziny farmakokinetyki klinicznej zwanej patofarmakokinetyką. Umożliwia ona prowadzenie terapii lekowej uwzględniającej indywidualne odrębności osobnicze, wynikające z współistniejących chorób. Taka indywidualizowana farmakoterapia uwzględnia zaburzenia wchłaniania, wiązania się leków z nośnikiem białkowym, dystrybucji, biotransformacji i wydalania leków z organizmu [20]. O wpływie niedożywienia na farmakokinetykę leków świadczą wyniki badań El-Demerdash i wsp., którzy oceniali wpływ ubogobiałkowej diety na farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania antracyklin u pacjentów z chorobą nowotworową [21]. Badacze wykazali, że niedożywienie białkowe stanowi czynnik ryzyka rozwoju kardiotoxyczności i zauważyli konieczność dostosowywania dawek chemioterapeutyku w tej grupie chorych. Do podobnych wniosków doszli Lee i wsp., którzy udowodnili, że niedożywienie białkowo-kaloryczne u szczurów wpływa niekorzystnie na farmakokinetykę tamoksifenu [22].

Poniżej przedstawiono przyczyny wystąpienia zaburzeń (na każdym z etapów procesu farmakokinetyki) w kontekście niedożywienia.

Zaburzenia wchłaniania

Wchłanianie leków jest procesem złożonym, zależnym od wielu czynników. U podłoża zaburzeń absorpcji farmaceutyków znajdują się:

- zmiana pH treści przewodu pokarmowego;
- zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego;
- zaburzenie unaczynienia przewodu pokarmowego;
- zmiana właściwości substancji warunkujących wchłanianie leku.

Towarzyszący niedożywieniu niski poziom albumin odpowiada za wystąpienie obrzęku i atrofii śluzówki przewodu pokarmowego, nadmiernego rozwoju bak-

Tabela V. Zalecenia ESPEN 2010 dotyczące stosowania składników immunomodulujących

Table V. ESPEN 2010 Guidelines on immunomodulatory factors use

	Arginina	Glutamina
uraz	korzystna	korzystna
oparzenie	brak zaleceń	korzystna
sepsa	szkodliwa (w ciężkiej sepsie) korzystna (w pozostałych przypadkach)	–
operacja planowa	korzystna	–

terii i, w konsekwencji, zaburzenia wchłaniania [20]. Zaburzenia w zakresie dystrybucji składników odżywczych mogą również redukować wchłanianie leków podawanych drogą podskórną oraz domięśniową, stąd też należy bezwzględnie ograniczać tę drogę podania leków. Jednak w przypadku niektórych leków jest to trudne, a przykładem mogą być tutaj heparyny drobnocząsteczkowe, których wchłanianie po podaniu podskórnym może być mniej efektywne, co przekłada się na ich skuteczność antykoagulacyjną [12]. Zaburzenia wchłaniania leków podawanych drogą doustną mogą również być nasilane przez podaż amin presyjnych, które w konsekwencji swojego działania mogą powodować zmiany w przepływie trzewnym, a to wprost może wpływać na zmiany we wchłanianiu leków.

Zaburzenia dystrybucji leku

Spowodowane są spadkiem objętości wyrzutowej serca, obniżeniem perfuzji narządowej, zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej, transportu białkowego i spadkiem poziomu albumin, a ponieważ także parametrami fizykochemicznymi samego leku.

Wiązanie leków z białkami wynika ze specyficznej cechy białek, tj. ich zdolności przenoszenia informacji w postaci cząsteczki związku chemicznego [5]. Funkcja nośnikowa białek dotyczy również interakcji z cząsteczkami leków. Leki po wprowadzeniu do krwioobiegu łączą się z białkami krwi, głównie z albuminami, a także w mniejszym stopniu z globulinami oraz alfa-1 kwaśną glikoproteiną [23,24], których zdolność do związania cząsteczki leku jest ogromna. Z farmakokinetycznego punktu widzenia, niedobór głównego nośnika dla leku, jakim jest albumina powoduje dominację fazy niezwiązanej leku, a więc postaci aktywnej. Obserwuje się wówczas wzrost gradientu przepuszczalności błon biologicznych, co pociąga za sobą nie tylko nasilenie działania leku, ale także częstsze występowanie działań niepożądanych oraz nasilenie interakcji między lekami, szczególnie interakcji farmakokinetycznych. W przypadku hipoalbuminemii podwyższenie frakcji wolnej leku poprzedza ustalenie nowego stanu równowagi dystrybucyjnej, a konsekwencją tego mogą być zmiany w działaniu leków, które w tej grupie pacjentów powinny być szczególnie dokładnie analizowane. Nie wolno zapominać, że stężenie wolnego niezwiązanego leku jest odpowiedzialne za wystąpienie działania farmakologicznego i dlatego też jego wartość z klinicznego punktu widzenia jest o wiele ważniejsza niż wartość całkowitego stężenia

leku w tkankach. Nie bez znaczenia praktycznego jest również zwiększenie penetracji frakcji wolnej leków, szczególnie o dużej lipofilności przez barierę krew mózg, co może w istotny sposób zmieniać zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo stosowanej terapii w rozumieniu występowania polekowych działań niepożądanych. Warto pamiętać, że u pacjentów hospitalizowanych w OIT w znacznej ich populacji stosowane są analgetyki opioidowe oraz benzodiazepiny, których dystrybucja może ulegać zmianie [25].

Zmiany objętości przedziału pozanaczyniowego wynikające z wystąpienia obrzęków obwodowych w przebiegu hipoproteinemii prowadzą do zmiany objętości dystrybucji leków. Dodatkowo u pacjentów leczonych w OIT stosowana jest dożylna płynoterapia, która powinna być ściśle nadzorowana z uwagi na zmiany objętości dystrybucji, które także mają istotny wpływ na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny stosowanych leków. Objętość dystrybucji jest parametrem zależnym od tego w płynach jakich tkanek rozmieszczony jest lek. Dodatkowo czynnikiem decydującym o wartościach tego parametru jest stosunek wiązania leku z białkami osocza do wiązania leku w tkankach, a to może ulegać znacznym zmianom u pacjentów z hipoalbuminią. Kwasica metaboliczna towarzysząca stanom hipermetabolizmu i zwiększonej przemianie beztlenowej z produkcją toksycznych mleczanów zakłóca wychwyt przez tkanki leków, których pKa jest zbliżony do 7,4, np. leków znieczulenia miejscowego, acetazolamidu, fenobarbitalu i tiopentalu [4].

Upośledzenie transportu leków przez błony biologiczne w stanach niedoboru jego aktywatorów to kolejny przykład niekorzystnego wpływu niedożywienia na proces farmakokinetyki stosowanego leku. Zjawisko takie obserwuje się na przykład w chorobach wątroby, przebiegających z zaburzeniem produkcji i wydzielania kwasów żółciowych. Zwiększenie frakcji niezwiązanej w osoczu prowadzi do nasilenia eliminacji leku z ustroju głównie przez nerki i wątrobę. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności wątroby na skutek niewydolności układu enzymów mikrosomalnych (w stanach niedoboru żelaza, magnezu, seleniu, wapnia, miedzi oraz witamin, zwłaszcza C i E) [6], stężenie leku osiąga stężenia toksyczne, nierzadko śmiertelne [16].

Zaburzenia biotransformacji

Zaburzenia biotransformacji leżą u podstaw zmiany aktywności farmakologicznej leków. Biotransformacja

leków może ulec głównie w chorobach wątroby (marskość, uszkodzenie toksyczne, w przebiegu głodzenia) i spowodowana jest upośledzeniem wyłapywania leków przez hepatocyty i ich metabolizowania przez system enzymów mikrosomalnych (m.in. cytochrom P450). Należy pamiętać, że pojęcie biotransformacji obejmuje wszystkie procesy biochemiczne zachodzące w ustroju, które powodują uzyskanie optymalnych własności fizykochemicznych w celu jego eliminacji przez odpowiedni narząd. Warto wspomnieć, że w metabolizmie leków wykorzystywane są mechanizmy, które również uczestniczą w metabolizmie substancji odżywczych. W sytuacji, gdy dochodzi do stanów niedożywienia, procesy te mogą ulegać modyfikacji, która w konsekwencji może mieć wpływ zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowanego leczenia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania leków, które są aktywnie transformowane do metabolitów o wyższej niż lek macierzysty aktywności farmakologicznej oraz w sytuacji, gdy prolek jest przekształcany do aktywnego metabolitu [26]. Nie bez znaczenia jest fakt, że enzymy metabolizujące leki jako kofaktory swojej aktywności wykorzystują zarówno witaminy, jak i mikro- oraz makroelementy, których niedobór może wpływać na szybkość metabolizmu, co w przypadku spowolnienia metabolizmu może doprowadzać do kumulacji leku i pojawienia się działań niepożądanych. Ponieważ procesy metaboliczne zachodzą we wszystkich komórkach i tkankach niedobory żywieniowe wpływające wprost na funkcjonowanie komórek mogą wpływać również na zmiany w aspekcie metabolizmu leku, a faktu tego nie można pomijać, w szczególności w odniesieniu do pacjenta hospitalizowanego w OIT. Pod względem ilości metabolizowanego leku w jednostce czasu największą rolę odgrywa wątroba, a także nabłonek jelita cienkiego w sytuacji, gdy lek jest podawany doustnie. Nie można jednak pominąć w procesie metabolizmu roli nerek, płuc, skóry, krwinek, a także struktur ośrodkowego układu nerwowego, których funkcje są modyfikowane w przypadku pojawienia się niedoborów żywieniowych, co także ma niebagatelny wpływ na procesy biotransformacji leków. Nie można zapominać, że w przypadkach wielu leków istotną rolę w ich metabolizmie pełni flora jelitowa, której wydajność metaboliczna w przypadku niektórych leków może zostać porównana z wydajnością wątroby. W sytuacji, gdy pacjent otrzymuje szerokospektralną terapię przeciwbakteryjną, mechanizm ten może ulec ograniczeniu, co w sposób oczywisty będzie wpływać

na szybkość metabolizmu leków. Trudno zapominać, że w sytuacjach, kiedy dochodzi do niedoborów żywieniowych, zmienia się również skład i funkcjonalność flory jelitowej, co będzie także wtórnie modyfikować procesy metaboliczne. Niedożywanie wpływa na zmniejszenie aktywności izoenzymów cytochromu P450, a izoenzymy te katalizują większość reakcji utleniania leków. Nie bez znaczenia jest tutaj fakt, że większość leków stosowanych w anestezjologii i intensywnej terapii to leki metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450.

W przypadku leków podawanych drogą doustną jelitowy izoenzym cytochromu P450 z rodziny 3A pełni rolę bariery, która zapobiega niekontrolowanemu wchłanianiu leków. W przypadku zaburzeń funkcjonowania tego mechanizmu, co występuje u pacjentów niedożywionych może dochodzić do zwiększonego wchłaniania leków podawanych tą drogą konsekwencją czego może być indukowanie objawów niepożądanych.

W przypadku niedożywienia, modyfikacji mogą ulegać również reakcje sprzęgania leków, które są II fazą ich metabolizmu. W warunkach fizjologicznych mamy do czynienia z reakcjami glukuronidacji, łączenia z glutationem oraz z resztami kwasu siarkowego i octowego. Konsekwencją tych reakcji jest powstawanie bardziej hydrofilnych metabolitów w stosunku zarówno do leku macierzystego, jak i do pierwotnego metabolitu. To właśnie dzięki reakcji sprzęgania dochodzi do łatwiejszego wydalania powstałego produktu przez nerki. Przy niedoborach substancji endogennych dostarczanych w diecie, obserwujemy spowolnienie tych procesów, co w istotny sposób może modyfikować procesy wydalania leków. Co więcej, reakcje te, w przypadku leków wydalanych przez przewód pokarmowy, zapewniają duży ciężar cząsteczkowy metabolitu wydalanego z zawartością pęcherzyka żółciowego. Ma to szczególnie istotne znaczenie w sytuacji, w której lek ulega krążeniu jelitowo-wątrobowemu, czego skutkiem jest przedłużenie działania farmakologicznego leku.

Zaburzenia wydalania

Niedożywanie może także wpływać na procesy eliminacji leków, szczególnie drogą nerkową. Wynika to z faktu, że w procesie przesączania kłębuszkowego dochodzi do odfiltrowania moczu pierwotnego z krwi. Cząsteczki leku, które są związane z białkami nie przechodzą przez ten filtr. Inaczej sytuacja może wyglądać, jeżeli u pacjenta występuje hypoalbuminemia, a zatem zwiększa się frakcja wolna leku, która może

być filtrowana. U pacjentów, u których w przebiegu choroby dochodzi do zaburzenia funkcji filtracyjnej nerek, a równocześnie mamy do czynienia z niedoborem składników pokarmowych, należy monitorować prowadzoną farmakoterapię pod kątem zarówno jej skuteczności, jak i zwracać uwagę na pojawiające się potencjalne działania niepożądane, które mogą być konsekwencją zmiany klirensu nerkowego stosowanych leków.

Wnioski

Niedożywienie stanowi niedoceniany negatywny czynnik prognostyczny w populacji pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Niedobory składników odżywczych prowadzą do nasilenia zaburzeń metabolicznych, spowodowanych chorobą podstawową oraz do wystąpienia niekorzystnych zjawisk patofizjologicznych utrudniających proces leczenia, przez co pogarszają rokowanie. Niedobór białka związany z nieadekwatną podażą i/lub nasiloną degradacją wewnątrzustrojową podczas przewlekłego głodzenia ma istotny wpływ na farmakodynamikę i farmakokinetykę stosowanych w OIT leków. Analiza zmiany poziomu wybranych białek w surowicy (albu-

mina, transtytretyna, transferyna, białko wiążące retinol, fibronektyna oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1) jest pomocna w ocenie stanu odżywienia pacjentów. Stosowanie kalkulatorów żywieniowych, dokładna codzienna ocena zapotrzebowania białko-kalorycznego, dobra znajomość mechanizmów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a także patofizjologii stanów chorobowych, zwiększają skuteczność leczenia pacjentów, nie tylko w oddziałach intensywnej terapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Elżbieta Dobrowolska

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Nr 1, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej
i Katastrof, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Kopernika 50; 31-501 Kraków

☎ (+48 12) 351 67 00

✉ eliz12@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Łysiak-Szydłowska W. Konsekwencje niedożywienia w oddziale intensywnej terapii. Materiały z kursu Leczenie żywieniowe w Oddziale Intensywnej Terapii. POLSPEN.
2. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr 2003;22(3):235-9.
3. Thibault R, Pichard C, Raynard B, Singer P. Nutrition. Skills and techniques. Update April 2010. European Society of Intensive Care Medicine.
4. Reilly JJ, Jr., Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. Jpen 1988;12(4):371-6.
5. Cederholm T, Jagren C, Hellstrom K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. Am J Med 1995;98(1):67-74.
6. Żywnienie przez przewód pokarmowy – zagadnienia ogólne. Aktualne (2006) wytyczne European Society for Nutrition and Metabolism. Medycyna Praktyczna 10/2006.
7. Baccaro F, Moreno JB, Borlenghi C, Aquino L, Armesto G, Plaza G, et al. Subjective global assessment in the clinical setting. Jpen 2007;31(5):406-9.
8. Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, Duerksen DR. Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: are housestaff identifying the malnourished patient? Nutrition 2006;22(4):350-4.
9. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. Clin Nutr 2008;27(1):5-15.
10. Kamocki Z. Niedożywienie: występowanie, przyczyny, następstwa. Rodzaje niedożywienia. Ocena stanu odżywienia. Leczenie żywieniowe dla zespołów żywieniowych. Białystok 24.11.2012. POLSPEN.
11. Podstawy żywienia klinicznego. Warszawa. Wydawnictwo PZWL; 2007.
12. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. Crit Care Clin 2006;22:255-71.

13. ASPEN Board of Directors, Clinical Guidelines Task Force Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26(Suppl):1SA-138SA. [Erratum, JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26:144].
14. Wilmore DW. Catabolic illness: strategies for enhancing recovery. N Engl J Med 1991;325:695-702.
15. Burnham EL, Moss M, Ziegler TR. Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. J Nutr 2005;135:1818S-1823S.
16. Bongers T, Griffiths RD, McArdle A. Exogenous glutamine: the clinical evidence. Crit Care Med 2007;35(Suppl):S545-S552.
17. Cree MG, Wolfe RR. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;294:E1-9.
18. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Wolfe RR. Bed rest and myopathies. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9:410-5.
19. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al., ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr 2006;25(2):210-23.
20. Orzechowska-Juzwenko K. Zmiany działania leków uwarunkowane zaburzeniami ich kinetyki w stanach patologicznych. W: Farmakologia. Kostowski W, Herman ZS. Tom 1. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2005.
21. Effect of low-protein diet on anthracycline pharmacokinetics and cardiotoxicity. El-Demerdash E, Ali AA, El-Taher DE, Hamada FM, J Pharm Pharmacol. 2012 Mar;64(3):344-52. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01413.x. Epub 2011 Dec 7.
22. Effect of low-protein diet on anthracycline pharmacokinetics and cardiotoxicity. El-Demerdash E, Ali AA, El-Taher DE, Hamada FM, J Pharm Pharmacol. 2012 Mar;64(3):344-52. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01413.x. Epub 2011 Dec 7.
23. Grabowski T. Farmakokinetika i biofarmacja; www.biokinetica.pl.
24. Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. Clin Pharmacokinet 1989;1:68-88.
25. Quintiliani R Sr, Quintiliani R Jr. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for critical care clinicians. Crit Care Clin 2008;24:335-48.
26. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer HG, Staab A. Pharmakokinetik kompakt. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2011.

IV Konferencja Medycyny Górskiej

Borowice 9–11 listopada 2014 r.



Organizator główny: Polskie Towarzystwo Medycyny i Ratownictwa Górskiego

W imieniu organizatorów IV Konferencji Medycyny Górskiej pozwalamy sobie zaprosić Państwa na to wydarzenie. Tegoroczne spotkanie odbędzie się w ośrodku wypoczynkowo-sportowym „HOT-TUR” w Borowicach – pięknej, zacisznej górskiej miejscowości położonej w pobliżu Jeleniej Góry i Karpacza w Karkonoszach na Dolnym Śląsku.

W sesjach naukowych planujemy poruszyć szeroki zakres tematyki – choroby wysokogórskie, śmierć w górach wysokich, hipotermia, aspekty medyczne akcji ratunkowych w środowisku podziemnym, podsumowanie X światowego kongresu medycyny górskiej Bolzano 2014, suspension trauma i wiele innych.

Pewną nowością w IV Konferencji Medycyny Górskiej jest poświęcenie całego pierwszego dnia naszego spotkania na aspekt praktyczny poruszanych zagadnień, czyli... wyruszamy w teren – skały, jaskinie, sztolnie, a także na górskie rzeki, w które to atrakcje obfituje okolica, aby w pocie czoła zdobywać nowe ratownicze doświadczenia.

Mamy nadzieję, że oprócz wymiaru naukowego Konferencja będzie także doskonałą okazją do spotkań towarzyskich i dyskusji kulturalnych. Salonik filmowy, kawiarenka ośrodka oraz krąg ognikowy będzie do dyspozycji braci medycznej i górskiej.

Z górskim i ratowniczym pozdrowieniem. Do zobaczenia w Borowicach.

Zgłoszenie uczestnictwa oraz szczegółowe informacje o konferencji: <http://konferencjamedycynygorskiej.pza.org.pl/>