

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 08.10.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 12.10.2021

© Akademia Medycyny

Dawkowanie leków u pacjentów leczonych w OIT, dlaczego nie tylko charakterystyka produktu leczniczego

Dosage of drugs in treated patients in ICU, why not only characteristics medicinal product



Jarosław Woron^{1,2}, Radosław Tyimiński³,
Halina Kutaj-Wąsikowska⁴, Jerzy Wordliczek^{1,5}

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

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Kancelaria Radcy Prawnego Radosław Tyimiński

⁴ Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w Krakowie

⁵ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Streszczenie

Z punktu widzenia medycznego istotna jest indywidualizacji postępowania terapeutycznego względem pacjenta. Leki doskonale działające w określonej populacji mogą być śmiertelnie groźne dla indywidualnego pacjenta, np. w sytuacji, w której jest on uczulony na daną substancję aktywną. Co ważne, kwestia ta jest również istotna z perspektywy prawnej, ponieważ obowiązujące regulacje prawne nakładają na lekarza obowiązek udzielania pacjentowi świadczeń zgodnych z aktualną wiedzą medyczną¹. Obowiązek ten obejmuje konieczność indywidualizowania terapii, w szczególności zaś farmakoterapii, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględny. Dlatego tak istotna jest indywidualizacja dawkowania leków. Zawarte w ChPL dane dotyczące dawkowania nie odnoszą się do wszystkich populacji leczonych pacjentów, dlatego też wymagają modyfikacji. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 175-179. doi:10.53139/AIR.20211518*

Słowa kluczowe: farmakoterapia, OIT, dawkowanie leków, modyfikacja dawek

Abstract

From the medical point of view, it is important to individualize the therapeutic treatment to the patient. Drugs that work perfectly in a particular population can be lethal to an individual patient, for example in a situation where he is allergic to a given active substance. Importantly, this issue is also important from the legal perspective, because the applicable legal regulations impose an obligation on the doctor to provide the patient with services in accordance with the current medical knowledge. This obligation includes the need to individualize therapy, in particular pharmacotherapy, because the effectiveness and safety of the pharmacotherapy used is not an absolute concept. That is why the individual dosage of drugs is so important. The dosing data in the SmPC is not relevant to all patient populations treated and therefore requires modification. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 175-179. doi:10.53139/AIR.20211518*

Keywords: pharmacotherapy, ICU, drug dosing, dose modification

1 Wniosek taki można wywieść z art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t.j. Dz. U. z 2020 r., poz. 849 ze zm.).

Z punktu widzenia medycznego istotna jest indywidualizacji postępowania terapeutycznego względem pacjenta. Leki doskonale działające w określonej populacji mogą być śmiertelnie groźne dla indywidualnego pacjenta, np. w sytuacji, w której jest on uczulony na daną substancję aktywną. Co ważne, kwestia ta jest również istotna z perspektywy prawnej, ponieważ obowiązujące regulacje prawne nakładają na lekarza obowiązek udzielania pacjentowi świadczeń zgodnych z aktualną wiedzą medyczną². Obowiązek ten obejmuje konieczność indywidualizowania terapii, w szczególności zaś farmakoterapii, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględnie. Wybór leku jak i jego dawkowanie zawsze musi mieć charakter kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać istotne cechy pacjenta, które są niemodyfikowalne, a w istotny sposób wpływają na wybór leku oraz jego dawkowanie. Należy pamiętać, że dawkowanie, które opisane jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), nie dotyczy każdego pacjenta, który ma wskazania do zastosowania leku, a odnosi się do pacjenta populacyjnego. W praktyce oznacza to konieczność modyfikacji dawkowania w każdym przypadku, gdy parametry pacjenta różnią się od parametrów populacyjnych [1-3]. Problem prawidłowego i indywidualizowanego dawkowania jest szczególnie istotny u pacjentów hospitalizowanych w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT), u których prawie zawsze dochodzi do zmian w zakresie

parametrów farmakokinetycznych, co powoduje, że dawkowanie prawie zawsze wymaga modyfikacji, a jej sposób nie jest opisany w ChPL. W tabeli I zebrano czynniki, które w istotny sposób mogą modyfikować farmakoterapię i mogą pociągać za sobą konieczność zmiany stosowanych dawek.

W ChPL brak jest informacji na temat dawkowania leków u pacjentów otyłych. Brak jest także opisu postępowania w przypadku stosowania u pacjenta pozaustrojowych metod eliminacyjnych czy ECMO. W tabeli II zebrano grupy pacjentów, dla których nie opisano w ChPL szczegółowego dawkowania, a ekstrapolacja z dawkowania populacyjnego na te szczególne grupy chorych jest obarczone błędem [1,2,4,5].

Dlatego też nadal należy uznawać ChPL za jedno, ale nie jedyne źródło aktualnej wiedzy o leku. Typowym przykładem konieczności zmiany dawkowania leków, szczególnie leków przeciwbakteryjnych jest pacjent chory na COVID-19. Leczenie pacjentów z klinicznymi objawami zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jest nadal oparte na zmieniających się zaleceniach stosowania różnych leków. Niestety bezrefleksyjne stosowanie się do tych zaleceń bez uwzględnienia istotnych cech, które były związane ze specyfiką leczonego pacjenta jak i jednocześnie stosowanymi lekami mogą prowadzić wprost zamiast do efektów terapeutycznych to do jatrogenizacji, które nie wpływają korzystnie na stan kliniczny pacjenta jak i rokowanie. Co więcej pojawiające się w praktyce objawy niepożądane nie rzadko są podobne do tych, które spowodowane są infekcją, co w praktyce może doprowadzać do licznych absurdów w leczeniu pacjenta. Żadne z wydanych oficjalnych zaleceń nie ostrzegały skutecznie przed okre-

2 Wniosek taki można wywieść z art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t.j. Dz. U. z 2020 r., poz. 849 ze zm.).

Tabela I. Czynniki rezydualne, związane ze specyfiką leczonego pacjenta oraz czynniki modyfikowalne wpływające na dawkowanie leków

Table I. Residual factors related to the specificity of the treated patient and modifiable factors affecting the dosage of drugs

<p>wiek pacjenta Body Mass Index (BMI)- a nie tylko masa ciała to istotne parametry, które muszą być uwzględnione w strategii dawkowania leków płeć – wpływ płci na farmakokinetykę leków ciąża otyłość zaburzenia funkcji wątroby i nerek cukrzyca – z uwagi na zmiany w farmakokinetyce leków jakie zachodzą u pacjenta chorego na cukrzycę obrzęki obwodowe dodatkowe przestrzenie płynowe – wodobrzusze współchorobowość – farmakoterapia może modyfikować przebieg chorób współistniejących, wielochorobowość może wpływać na profil farmakokinetyczny leków palenie papierosów – możliwa indukcja izoenzymów cytochromu P450, wpływ na farmakokinetykę leków dieta</p>
--

Tabela II. Grupy pacjentów, dla których w charakterystyce produktu leczniczego nie opisano dawkowania z uwagi na zmienione parametry farmakokinetyczne

Table II. Groups of patients for whom posology has not been described in the Summary of Product Characteristics due to altered pharmacokinetic parameters

Czynnik powodujący konieczność rozważenia modyfikacji dawkowania	Czy w ChPL opisano dawkowanie w specyficznej grupie pacjentów	Implikacje kliniczne
Zwiększony klirens nerkowy (ARC) odnosi się do zwiększonego wydalania leków w porównaniu do wartości wyjściowej w wyniku hiperfiltracji kłębuszkowej	NIE	często występujący u pacjentów z sepsą, wymaga zwiększenia dawek stosowanych leków eliminowanych drogą nerkową, a także wymaga modyfikacji przedziału dawkowania
dotądowe przestrzenie płynowe – obrzęki, wodobrzusze, efekt III przestrzeni	NIE	zwiększenie objętości dystrybucji (Vd), konieczność modyfikacji dawkowania, szczególnie leków hydrofilnych
stosowanie u pacjenta metod eliminacji pozaustrojowej	NIE	możliwe zwiększenie Vd oraz zmiana szybkości eliminacji, co w praktyce może implikować konieczność zmiany dawki oraz przedziału dawkowania
ECMO	NIE	zwiększenie Vd możliwa konieczność zwiększenia dawek leków
pacjentka ciężarna	NIE	zwiększenie Vd oraz zmiana szybkości eliminacji- konieczność zmiany dawek leków o charakterze hydrofilnym, konieczność zmian w przedziale dawkowania, dotyczy w szczególności III trymestru ciąży
otyłość	NIE	zwiększenie Vd , zwykle konieczność zwiększenia dawkowania, szczególnie leków lipofilnych
indukcja izoenzymów cytochromu P450, wynikająca z czynników środowiskowych jak i innych jednocześnie stosowanych leków	NIE	dotyczy w szczególności pacjentów palących papierosy oraz leczonych lekami będącymi induktorami CYP- dotyczy w szczególności – barbituranów, rifampicyny, deksametazonu

Tabela III. Zmiany farmakokinetyki leków w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i ich potencjalny wpływ na zmianę strategii dawkowania

Table III. Changes in pharmacokinetics of drugs in the course of SARS-CoV-2 infection and their potential impact on changing the dosing strategy

proces farmakokinetyczny	znaczenie kliniczne
absorpcja	zmniejszenie ekspresji CYP w jelitach, co w szczególności może zwiększać biodostępność ogólnoustrojową leków o klirensie CYP3A4, ale równocześnie zmniejszenie ekspresji P- glikoproteiny (P-gp), co może zmniejszać transport przez błonowy leków
dystrybucja	spadek ekspresji P-gp, zwiększenie penetracji leków przez barierę krew-mózg
metabolizm	zmniejszenie aktywności metabolicznej izoenzymów cytochromu P450, redukcja klirensu wątrobowego leków, wydłużenie okresu ich półtrwania. Wzrost ryzyka ujawnienia skutków interakcji farmakokinetycznych szczególnie z udziałem leków wykazujących zdolność do inhibicji izoenzymów cytochromu P450
znaczenie dla ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych interakcji	wzrost ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, zwiększenie ryzyka interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami , dotyczy to w szczególności ryzyka interakcji farmakokinetycznych

Tabela IV. Populacje pacjentów wymagające korekty dawkowania leków

Table IV. Patient populations requiring drug dose adjustment

czynnik powodujący konieczność zmiany dawkowania	znaczenie kliniczne
wiek pacjenta	zmiany w zakresie aktywności metabolizmu wątrobowego, objętości dystrybucji oraz kinetyki wydalania nerkowego, szczególnie istotne w populacji pediatrycznej i geriatrycznej, uwaga na zmienny profil działań niepożądanych leków w poszczególnych grupach wiekowych
masa ciała, w tym pacjenci z otyłością	otyłość modyfikuje zarówno metabolizm leków jak i może wpływać na parametry klirensowe, dodatkowo zwiększa się objętość dystrybucji do tłuszczu, co ma istotne znaczenie dla leków o charakterze lipofilnym
płeć	różna zawartość wody, profil hormonalny, zmiany w pH w przewodzie pokarmowym, różnice w parametrach dystrybucyjnych oraz różnice w aktywności izoenzymów cytochromu P450
ciąża	w ciąży wzrasta objętość dystrybucji, co ma szczególne znaczenie w przypadku leków o charakterze hydrofilnym, zmienia się także klirens nerkowy leków stosowanych w tym okresie, co bezwzględnie wymaga zmiany strategii dawkowania zarówno co do dawki jak i przedziału dawkowania
czynniki genetyczne	zmienność genetyczna może w praktyce dotyczyć zmiany szybkości metabolizmu leków przy udziale izoenzymów cytochromu P450, dobrym przykładem jest zmienność dotycząca izoenzymu 2D6, co w praktyce wymaga korekty dawkowania
palenie papierosów	może powodować indukcję izoenzymów cytochromu P450, w szczególności CYP1A2, lekami, które w przypadku indukcji wymagają korekty dawkowania – zwiększenia dawek to np. ciprofloksacyna, duloksetyna, agomelatyna
wodobrzusze	zwiększenie objętości dystrybucji oraz dystrybucja ucieczkowa do płynu puchlinowego
stosowanie leków będących induktorami izoenzymów cytochromu P450	leki wykazujące zdolność do indukcji cytochromu P450 mogą przyspieszać metabolizm innych leków stosowanych w polifarmakoterapii, co w praktyce wymaga zmiany dawki jak i przedziału dawkowania. Typowym przykładem induktora cytochromu P450 jest deksametazon, jego podawanie z brakiem uwzględnienia kontekstowości farmakoterapii jak i ryzyka interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami było przyczyną licznych powikłań polekowych u pacjentów z COVID-19
pacjent z COVID-19	oprócz zmian w zakresie metabolizmu leków jaki zachodzi przy udziale cytochromu P450, specyfika zmian jakie zachodzą w COVID-owym zapaleniu płuc, powiększa stratę dystrybucyjną np. antybiotyków, co wymaga korekty dawkowania
pacjent z sepsą	dochodzi do istotnych zmian, szczególnie w zakresie dystrybucji i wydalania leków, co powoduje konieczność modyfikacji dawkowania, także stosowane w tym okresie aminy presyjne dodatkowo modyfikują profil farmakokinetyczny stosowanych leków

ślonymi interakcjami w stosowanej politerapii, które w szczególności były istotne w praktyce z uwagi na ich efekt kliniczny jak i na częstość stosowania poszczególnych leków. Infekcja SARS-CoV-2 zmienia farmakokinetykę leków, dochodzi do zmiany aktywności izoenzymów cytochromu P450 jak i wpływa na aktywność P-glikoproteiny [1-3]. Zmiany te wymagają niejednokrotnie zmiany strategii dawkowania i jego indywidualizacji w stosunku do dawkowania standardowego opartego o zapisy w ChPL. W tabeli III zebrano najistotniejsze zmiany w profilu farmakokinetycznym leków u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, które wymagają zmiany strategii dawkowania, a nie zostało uwzględnione w ChPL [1-4].

Konieczność dostosowania dawkowania do cech rezydualnych pacjenta i stanu klinicznego

Istotnym problemem farmakoterapii jest nieprawidłowe dawkowanie leków. Nadal istotnym błędem jest stosowanie dawkowania wyłącznie w oparciu o dane z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które oczywiście nie dotyczą każdego pacjenta, a odnoszą się do pacjenta populacyjnego. Oznacza to w praktyce nie tylko brak skuteczności klinicznej, ale także w przypadku stosowania leków przeciwbakteryjnych ryzyko indukowania presji selekcyjnej i dalszego narastania lekooporności drobnoustrojów. W tabeli IV zebrano

populację pacjentów, w których należy bezwzględnie dokonać korekty dawkowania [1,5].

Na koniec należy podkreślić, że z punktu widzenia prawnego nie należy bać się modyfikowania dawkowania leków, wskazanego w charakterystyce produktu leczniczego. Charakterystyka produktu leczniczego jest bowiem dokumentem, który jest wymagany na etapie rejestracji produktu leczniczego³. Należy jednoznacznie podkreślić, że z przepisów prawa nie wynika obowiązek leczenia zgodnego z charakterystyką produktu leczniczego a wręcz przeciwnie istnieje konieczność leczenia zgodnego z wiedzą medyczną, co w niektórych sytuacjach oznacza leczenie poza charakterystyką produktu leczniczego⁴. Tak samo wypo-

3 Art. 10 ust. 2 pkt 11 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 1977 ze zm.).

4 Zob. O. Luty, Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami a odpowiedzialność cywilna lekarza, „Prawo i Medycyna” 2014, nr 1 i 2, *passim.*, R. Tyimiński, *Status prawny charakterystyki produktu leczniczego* [w:] „Produkt leczniczy”, red. K. Mełgieś, K. Miaskowska-Daszkiewicz, Warszawa 2013, *passim.*

wiadało się również orzecznictwo sądowe, w którym podkreślano, że: „Uprawnienie lekarza do podania na receptę uznanego za właściwy sposobu dawkowania wynika z tego, że on podejmuje decyzje terapeutyczne i za nie odpowiada, a zatem w żadnym razie nie może być związany sposobem dawkowania leku określonym w charakterystyce produktu leczniczego. Decyzja lekarza określająca sposób dawkowania musi uwzględniać indywidualne potrzeby warunkowane stanem zdrowia konkretnego pacjenta oraz innymi profesjonalnie ocenianymi okolicznościami” (wyrok SN z dnia 24 listopada 2011 r., sygn. akt I CSK 69/11).

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Grzegorzeczka 16, 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. red. Tyimiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne, Medical Tribune, Warszawa 2020
2. Woron J, Drygalski T, Wordliczek J. Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce. Almanach 2021,16(1),28
3. Woron J, Wordliczek J, Drygalski T. Farmakoterapia u pacjenta chorego na COVID-19, o czym należy pamiętać w praktyce, Almanach 2020,15(3),18
4. Reddy VP, El-Khateeb, Jo K et al. Pharmacokinetic under the COVID-19 storm. Br J. Clin Pharmacology 2021,1-29.
5. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Medical Education, Warszawa 2018.