

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 26.01.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 22.02.2022

© Akademia Medycyny

# Bezpieczeństwo farmakoterapii w Oddziale Intensywnej Terapii, jak to realizować w praktyce *Safety of pharmacotherapy in the Intensive Care Unit, how to implement it in practice*

Jarosław Woron<sup>1,2</sup>, Halina Kutaj-Wąsikowska<sup>3</sup>,  
Tomasz Drygalski<sup>1,4</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>1,5</sup>, Anna Ingot<sup>1</sup>,  
Krystyna Matusik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

<sup>3</sup> Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w Krakowie

<sup>4</sup> Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

<sup>5</sup> Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków



## Streszczenie

Bezpieczeństwo farmakoterapii w OIT jest bardzo istotnym wyzwaniem praktycznym. Specyfika leczenia farmakologicznego w OIT i szybko zmieniające się parametry kliniczne i profil farmakokinetyczny hospitalizowanych pacjentów powodują konieczność zindywidualizowanego podejścia do strategii terapeutycznych tak aby eskalować skuteczność leczenia i ograniczać do minimum ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Racjonalna farmakoterapia prowadzona w warunkach OIT musi być kontekstowa co do stanu klinicznego pacjenta jak i jego cech rezydualnych. Musi uwzględniać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych jak i interakcji leków. Ważnym elementem prewencji zdarzeń niepożądanych jest również sposób zlecenia farmakoterapii jak i wykonywania tych zleceń. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 252-256. doi: 10.53139/AIR.20211527*

*Słowa kluczowe: farmakoterapia, OIT, działania niepożądane, farmakoterapia, bezpieczeństwo*

## Abstract

The safety of pharmacotherapy in ICU is a very important practical challenge. The specificity of pharmacological treatment in ICU and rapidly changing clinical parameters and the pharmacokinetic profile of hospitalized patients necessitate an individualized approach to therapeutic strategies in order to escalate the effectiveness of treatment and minimize the risk of side effects. Rational pharmacotherapy in ICU conditions must be contextual with regard to the patient's clinical condition and its residual features. It must take into account the risk of side effects and drug interactions. An important element in the prevention of adverse events is also the method of ordering pharmacotherapy and carrying out these orders. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 252-256. doi: 10.53139/AIR.20211527*

*Keywords: pharmacotherapy, ICU, side effects, pharmacotherapy, safety*

Bezpieczeństwo farmakoterapii w OIT jest bardzo istotnym wyzwaniem praktycznym. Specyfika leczenia farmakologicznego w OIT i szybko zmieniające się parametry kliniczne i profil farmakokinetyczny hospitalizowanych pacjentów powodują konieczność zindywidualizowanego podejścia do strategii terapeutycznych tak aby eskalować skuteczność leczenia i ograniczać do minimum ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Warto przypomnieć, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględnym. 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 sposób jego stosowania. Przed dokonaniem wyboru farmakoterapii, która będzie stosowana u konkretnego pacjenta należy uwzględnić zarówno czynniki rezydualne jak i wpływ współchorobowości i innych jednocześnie stosowanych leków na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii [1].

W tabeli I zebrano czynniki, które w istotny sposób mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. Niestety w praktyce nadal w wielu przypadkach obserwujemy przypadkowy wybór leków, który uwzględnia oczywiście wskazania do jego stosowania natomiast poprzez brak uwzględniania cech pacjenta sprawia, że leczenie ma charakter suboptymalny. Z praktyki jednoznacznie wynika, że nadal poważ-

nym problemem są niekorzystne interakcje leków u pacjentów, u których stosowana jest polifarmakoterapia. Trzeba zwrócić uwagę, że w przypadku stosowania politerapii zawsze musimy zakładać ryzyko wystąpienia interakcji leków, co więcej politerapię musimy tak zaplanować, aby ryzyko to zminimalizować do minimum. Dodatkowo należy ograniczać ryzyko błędu medycznego w farmakoterapii, który może pojawiać się nie tylko w zakresie zlecenia leków, ale także na etapie wykonywania zleceń. W tabeli II zebrano najczęstsze przyczyny występowania błędów w leczeniu farmakologicznym jakie stwierdzamy w farmakoterapii u pacjenta hospitalizowanego w OIT [1-3].

Jednym z najistotniejszych elementów prewencji błędów w farmakoterapii w OIT jest opracowanie jednoznacznych zasad zlecenia leków. Zasady te opisano w tabeli III.

W zakresie prewencji nieprawidłowości jako i błędów medycznych w farmakoterapii ważny jest sposób realizacji zleceń. Warto pamiętać, że Personel Pielęgniarski musi prezentować aktywną postawę w tym zakresie i w uzasadnionych przypadkach należy oczekiwać odmowy wykonania zleceń, które potencjalnie narażają pacjenta na ryzyko powikłań lub wprost mogą prowadzić do błędu medycznego w farmakoterapii. W tabeli IV opisano sytuacje w których Osoby wykonujące zlecenia powinny rozważyć możliwość odmowy wykonania zlecenia podania farmakoterapii [1,3-5].

Tabela I. Czynniki rezydualne, związane ze specyfiką leczonego pacjenta oraz czynniki modyfikowalne wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

Table I. Residual factors related to the specificity of the treated patient and modifiable factors affecting the efficacy and safety of pharmacotherapy

wiek pacjenta
Body Mass Index (BMI)- a nie tylko masa ciała
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
dotychczasowe 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
stosowanie suplementów diety – interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami

Tabela II. Najczęstsze przyczyny błędów farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Table II. The most common causes of pharmacotherapy errors in ICU hospitalized patients

Brak uwzględnienia istotnych cech pacjenta przy wyborze leku, mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego leczenia farmakologicznego
Brak indywidualizacji dawkowania
Brak uwzględnienia zmian w farmakokinetyce leków związanych ze stanem klinicznym pacjenta
Wyłączna interpretacja mikrobiologiczna bez interpretacji klinicznej przy wyborze leku przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego np. lek przeciwdrobnoustrojowy nie wykazuje aktywności w kompartmentcie w którym toczy się zakażenie, a badanie mikrobiologiczne wskazuje na lekowrażliwość
Jednoczesowe stosowanie leków wykazujących antagonizm farmakodynamiczny
Jednoczesowe stosowanie leków indukujących pomiędzy sobą niekorzystne interakcje o różnych mechanizmach, jednak o istotnym znaczeniu klinicznym
Brak uwzględnienia zmieniającego się stanu klinicznego pacjenta w strategii wyboru jak i dawkowania leków
Brak właściwej separacji dawek w przypadku stosowania politerapii okulistycznej do worka spojówkowego
Dekompozycja do sondy lub PEG stałych postaci leku w sytuacji gdy narusza to bezpieczeństwo farmakoterapii – zmiany parametrów farmakokinetycznych, zmiana profilu bezpieczeństwa
Brak uwzględnienia komunikatów bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych produktów leczniczych przy wyborze leku

Tabela III. Zasady zlecenia farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Table III. Principles of prescribing pharmacotherapy in ICU hospitalized patients

Zasada zlecenia produktów leczniczych	Znaczenie dla praktyki klinicznej
Zlecenie leku jest jednoznaczne	Zlecenie musi zawierać wszystkie istotne informacje pozwalające na skuteczne i bezpieczne zastosowanie leku
Nazwa leku	Nazwa leku może być zlecona po nazwie własnej (handlowej) lub międzynarodowej. W przypadku gdy produkt leczniczy zlecona po nazwie handlowej osoba wykonująca zlecenie może podać wyłącznie wskazany produkt leczniczy bez możliwości zamiany na inny nawet jeżeli zawiera tożsamą substancję czynną
Dawkowanie	Powinno zawierać informację o pojedynczej dawce
Sposób podawania	Należy określić czy zlecony produkt leczniczy ma być podany w formie bolusa, przedłużonego wstrzyknięcia dożylnego, czy w formie wlewu. W przypadku wlewu należy określić czas jego trwania.
Częstotliwość podawania, przedział dawkowania	Należy wskazać w jakich odstępach czasowych ma być podawany zlecony lek lub należy jednoznacznie wskazać że jest to podanie jednorazowe / doraźne
Okres podawania	W przypadku gdy czas stosowania farmakoterapii jest z góry możliwy do przewidzenia należy wskazać okres podawania leku
Łączenie produktów leczniczych w jednej strzykawce, flakonie płynu infuzyjnego	Jest możliwe tylko w sytuacji gdy poszczególne charakterystyki produktów leczniczych nie zawierają przeciwwskazań do takiego połączenia
Informacje dodatkowe	Ma to istotne znaczenie w przypadku gdy lek jest podawany drogą doustną i zachodzi konieczność podania przed, po lub w trakcie posiłku co może mieć istotne znaczenie dla biodostępności z przewodu pokarmowego

Stosując polifarmakoterapię należy określić ryzyko wystąpienia interakcji, które mogą być przyczyną wystąpienia chorób polekowych u pacjentów leczonych w OIT. W praktycznym aspekcie musimy zakładać ryzyko wystąpienia interakcji o różnych mechanizmach ich powstawania. W praktyce najczęściej spotykamy się z interakcjami:

- farmakokinetycznymi

- farmakodynamicznymi
- interakcjami wynikającymi z interakcji lek-choroba
- interakcjami wynikającymi z sumowania działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków. W tabeli V zebrano najczęściej stwierdzane interakcje leków u pacjentów hospitalizowanych w OIT (1).

Tabela IV. Sytuacje kliniczne, które uprawniają osobę wykonującą zlecenie do odmowy jego wykonania  
Table IV. Clinical situations which entitle the person executing the order to refuse its execution

Zlecenie jest niejednoznaczne
W zleceniu użyto błędnej nazwy produktu leczniczego lub błędnie wskazano dawkę
Sposób zlecenia produktu leczniczego naraża pacjenta na wystąpienie działania lub zdarzenia niepożądanego
Zlecono połączenie produktów leczniczych w 1 strzykawce lub flakonie płynu infuzyjnego, a zgodnie z zapisami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego takie połączenie jest przeciwwskazane
Zlecono dekompozycję produktu leczniczego, który zgodnie z opisem w niemodyfikowalnej części charakterystyki produktu leczniczego nie może podlegać dekompozycji z uwagi na zmianę parametrów farmakokinetycznych i/lub zmianę profilu bezpieczeństwa
Czas trwania wlewu dożylnego opisany w zleceniu przekracza czas stabilności produktu leczniczego w roztworze
Droga podania opisana w zleceniu nie znajduje się w zapisach niemodyfikowalnej części charakterystyki produktu leczniczego który zlecono
Zlecono podanie produktu leczniczego na który występują u pacjenta reakcje nadwrażliwości lub zlecony produkt leczniczy zawiera w swoim składzie substancje pomocnicze na które u pacjenta występują reakcje nadwrażliwości np. soja, orzechy, PEG

Tabela V. Najczęstsze interakcje leków występujące u pacjentów hospitalizowanych w OIT  
Table V. The most common drug interactions occurring in ITU hospitalized patients

leki wchodzące pomiędzy sobą w interakcje	leki wchodzące pomiędzy sobą w interakcje	kliniczne znaczenie interakcji
induktory CYP3A4- barbiturany, ryfampicyna, deksametazon	statyny – atorwastatyna, simwastatyna antagoniści wapnia – pochodne 1,4 dihydropirydyny – amlodypina, nimodypina tikagrelor azolowe leki przeciwgrzybicze – w najmniejszym stopniu izawukonazol	zmniejszenie efektu terapeutycznego leków metabolizowanych przez CYP3A4
leki mukolityczne i mukokinetyczne	leki o działaniu antycholinergicznym, bromek ipratropium – jest składnikiem czynnym produktów leczniczych o nazwach handlowych – Atrovent oraz Berodual	ograniczenie efektu mukolitycznego oraz mukokinetycznego
linezolid	leki o działaniu serotoninergicznym np. SSRI, SNRI, tramadol, setrony, metoklopramid	wzrost ryzyka hipertermii, wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego
furosemid	leki podlegające nerkowej eliminacji	z uwagi na profil farmakokinetyczny leku ryzyko przyspieszenia eliminacji leków wydalanych drogą nerkową, istotna separacja czasowa leków eliminowanych drogą nerkową i furosemidu
ambroksol	antybiotyki hydrofilne np. beta-laktamy, aminoglikozydy, wankomycyna	ambroksol wykazując działanie mukokinetyczne, zwiększa objętość wydzieliny oskrzelowej, a to może powodować spadek stężenia antybiotyków hydrofilnych w płynie pokrywającym nabłonek oskrzeli (ELF)
klarytromycyna	leki metabolizowane przez CYP3A4 m.in statyny – atorwastatyna, simwastatyna antagoniści wapnia – pochodne 1,4 dihydropirydyny – amlodypina, nimodypina tikagrelor azolowe leki przeciwgrzybicze – w najmniejszym stopniu izawukonazol fentanyl	wzrost stężenia leków metabolizowanych przez CYP3A4, wzrost ryzyka wystąpienia ich działań niepożądanych

leki wchodzące pomiędzy sobą w interakcje	leki wchodzące pomiędzy sobą w interakcje	kliniczne znaczenie interakcji
amiodaron	leki wydłużające QTc w zapisie EKG, leki metabolizowane przez CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	wzrost ryzyka torsadogenności, amiodaron jest inhibitorem CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 przez co może zmieniać profil bezpieczeństwa innych jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez wymienione izoenzymy cytochromu P450
fluorochinolony w szczególności ciprofloksacyna	leki obniżające próg drgawkowy, metabolizowane przez CYP1A2, leki wydłużające QTc w zapisie EKG	ciprofloksacyna jako agonista miejsca pikrotoksynowego w receptorze GABA zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek, ciprofloksacyna jest inhibitorem CYP1A2, dlatego też może zwiększać ich stężenia w surowicy, z lekami wydłużającymi QTc w zapisie EKG zwiększa ryzyko torsadogenności, nie podawać jednocześnie z zolpidemem
paracetamol	leki będące induktorami CYP3A4-ryfampicyna, deksametazon, tiopental leki o działaniu nefrotoksycznym	nasilenie hepatotoksyczności paracetamolu z uwagi na metabolizm do N-acetylo-p-benzochinonoiminy. Paracetamol redukuje aktywność reninową osocza, co może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności, szczególnie w przypadku ujemnego bilansu płynów
antybiotyki aminoglikozydowe	inne jednocześnie stosowane leki o działaniu potencjalnie nefrotoksycznym	wzrost ryzyka nefrotoksyczności
metoprolol	leki będące inhibitorami CYP 2D6 np. amiodaron, duloksetyna, haloperidol, metoklopramid, oksykodon, sertralina	wzrost ryzyka wystąpienia bradykardii
metoklopramid	leki o obwodowym działaniu antycholinergicznym, spazmolityki muskulotropowe	antagonizm farmakodynamiczny
imipenem/cylastatyna	leki obniżające próg drgawkowych	wzrost ryzyka wystąpienia drgawek

Nie podlega dyskusji fakt, że racjonalna farmakoterapia prowadzona w warunkach OIT musi być kontekstowa co do stanu klinicznego pacjenta jak i jego cech rezydualnych. Musi uwzględniać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych jak i interakcji leków. Ważnym elementem prewencji zdarzeń niepożądanych jest również sposób zlecenia farmakoterapii jak i wykonywania tych zleceń.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

## Piśmiennictwo/References

1. red. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne, Medical Tribune, Warszawa 2020.
2. Woron J, Drygalski T, Wordliczek J. Farmakoterapia jatrogenicyjna, 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.