

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 09.03.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 12.04.2022

© Akademia Medycyny

Błędy w farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii, jak możemy im skutecznie zapobiegać

Pharmacotherapy errors in patients hospitalized in the Intensive Care Unit, how can we effectively prevent them?



Jarosław Woron^{1,2}, Radosław Tymiński³, Tomasz Drygalski^{1,5}, Halina Kutaj-Wąsikowska⁴, Jerzy Wordliczek^{1,6}

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

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Kancelaria r.p. Radosław Tymiński

⁴ Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w Krakowie

⁵ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

⁶ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Streszczenie

Błędy w farmakoterapii są najpowszechniejszym rodzajem błędów medycznych i wynikają z niewłaściwego wyboru leków ich dawkowania oraz kojarzenia z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. Co do zasady błędy w farmakoterapii prowadzą do zmniejszenia skuteczności leczenia oraz eskalacji ryzyka wystąpienia powikłań, chorobowości i śmiertelności. Należy przypomnieć, że za błąd należy uznać także stosowanie leków zbędnych. W pracy przedstawiono najczęściej stwierdzane w praktyce błędy w farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w OIT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 5-15. doi:10.53139/AIR.20221603*

Słowa kluczowe: farmakoterapia, OIT, błędy, powikłania indukowane przez farmakoterapię

Abstract

Pharmacotherapy errors are the most common type of medical errors and result from the wrong choice of drugs, their dosage and combination with other drugs used simultaneously. As a rule, errors in pharmacotherapy lead to a reduction in the effectiveness of treatment and an escalation of the risk of complications, morbidity and mortality. As a rule, errors in pharmacotherapy lead to a reduction in the effectiveness of treatment and an escalation of the risk of complications, morbidity and mortality. It should be remembered that the use of unnecessary drugs should also be considered a mistake. The paper presents the most frequently found in practice errors in pharmacotherapy in patients hospitalized in the ICU. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 5-15. doi:10.53139/AIR.20221603*

Keywords: pharmacotherapy, ICU, errors, adverse drug reactions

Błędy medyczne są ósmą z kolei przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych, powodując wg różnych szacunków 44 000–98 000 zgonów rocznie. Koszty związane z około 450 000 możliwymi do uniknięcia działaniami niepożądanymi stosowanej farmakoterapii sięgają 3,5 mld dolarów rocznie. Koszty te obejmują głównie odszkodowania za wypadki błędów należne pacjentom oraz zadośćuczynienia za śmierć dla osób bliskich zmarłych w wyniku błędów w stosowaniu leków. Warto przypomnieć, że błędy w farmakoterapii są najpowszechniejszym rodzajem błędów medycznych i wynikają z niewłaściwego wyboru leków ich dawkowania oraz kojarzenia z innymi jednocześnie stosowanymi lekami [1-4]. Co do zasady błędy w farmakoterapii prowadzą do zmniejszenia skuteczności leczenia oraz eskalacji ryzyka wystąpienia powikłań, chorobowości i śmiertelności. Należy przypomnieć, że za błąd należy uznać także stosowanie leków zbędnych. W pracy przedstawiono najczęściej stwierdzane w praktyce błędy w farmakoterapii u pacjentów hospitalizowanych w OIT [1,5-7].

Błędy w podawaniu leków

Najczęściej stwierdzane błędy w tym zakresie zebrano w tabeli I.

Błędy w dawkowaniu leków u pacjenta z sepsą

Jednym z elementów błędu medycznego w far-

makoterapii jest brak uwzględnienia zmian w farmakokinetyce leków w wyborze i dawkowaniu leków u pacjentów z sepsą. Warto przypomnieć, że ciężki stan pacjenta na wszystkie te procesy farmakokinetyczne, a co za tym idzie wpływa w istotny sposób na profil farmakokinetyczny (PK) stosowanych leków. W przypadku wystąpienia wstrząsu septycznego nie należy stosować leków drogą doustną, jeżeli mają swoje odpowiedniki, które mogą być podawane drogą dożylną. Wstrząs ogranicza w istotnym stopniu miejscowy przepływ krwi przez przewód pokarmowy oraz powoduje występowanie dyspulsji, co w konsekwencji daje opóźnione opróżnienie żołądka i może zmniejszyć wchłanianie leku. Stosowanie leków wazopresyjnych do przywrócenia ciśnienia tętniczego samo w sobie nie znormalizuje regionalnej perfuzji, ponieważ leki te mają różny wpływ na łożyska naczyniowe narządów, a zwłaszcza na trzewny przepływ krwi. Także w przypadku wstrząsu i stosowania leków wazopresyjnych, perfuzja skóry jest zmniejszona i tym samym zmniejszone jest wchłanianie leków podawanych podskórnie, a także drogą transdermalną, co należy uwzględnić stosując farmakoterapię. W tej grupie pacjentów, istotnym parametrem, który ulega istotnym zmianom jest objętość dystrybucji (Vd), która opisuje związek między dawką a uzyskanym stężeniem substancji leczniczej w surowicy. Liczne patologie, z którymi pacjenci są hospitalizowani w OIT, w tym wstrząs, urazy, oparzenia, zespół ciężkiej niewydolności oddechowej, zapalenie trzustki, wpływają wprost na dystrybucję

Tabela I. Najczęstsze błędy w podawaniu leków

Table I. Common medication errors

Rodzaj błędu farmakoterapii na etapie podawania leków	Znaczenie praktyczne
dekompozycja leków do sondy, PEG w sytuacji, gdy w niemodyfikowalnej części charakterystyki produktu leczniczego znajdują się zapisy o przeciwwskazaniach do dekompozycji	zmiana parametrów farmakokinetycznych, zmniejszenie skuteczności, zwiększenie ryzyka powikłań
łączenie leków w jednej strzykawce, flakonie płynu infuzyjnego, jeżeli w części niemodyfikowalnej charakterystyki produktu leczniczego zawarto informację o przeciwwskazaniu do tworzenia takich połączeń	zwiększenie ryzyka powikłań
zastosowanie niewłaściwego rozpuszczalnika i/lub niewłaściwej objętości rozpuszczalnika	zwiększenie ryzyka powikłań
nieprawidłowy czas trwania wlewu dożylnego leku	zarówno zbyt krótki czas podawania wlewu jak i wydłużenie czasu podawania wykraczające poza czas stabilności leku w roztworze może powodować wzrost ryzyka występowania powikłań
niewłaściwe podanie leku w stosunku do podania posiłku lub żywienia dojelitowego	zmiana parametrów PK leków, zmiana stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z podania leku

leków i stany te wymagają najczęściej korekty dawkowania leków. Informacje o konieczności korekty dawki nie znajdują się w powszechnie uznawanej za wyrocznię w tym zakresie charakterystyce produktu leczniczego. Dodatkowo terapia płynowa, która często jest konieczna jako pakiet resuscytacyjny u pacjentów w stanie krytycznym wprost doprowadza do zwiększenia V_d . Wstrząs zmienia także parametry metaboliczne wątroby. Warto przypomnieć, że zdolność wątroby do usuwania leków jest proporcjonalna do przepływu krwi oraz wskaźnika ekstrakcji wątrobowej leków, zdolności ich metabolizowania przez układy enzymatyczne, w tym w szczególności izoenzymy cytochromu P450. Jak już wspomniano liczne leki stosowane w OIT mogą powodować indukcję izoenzymów cytochromu P450, co w konsekwencji zmienia profil PK stosowanej farmakoterapii. Także eliminacja leków u pacjentów w stanie krytycznym ulega modyfikacji. Najczęściej w praktyce mamy do czynienia ze zwiększonym klirenssem nerkowym, który może być spowodowany ciężkim wstrząsem, oparzeniem, a także zastosowaniem leków o działaniu inotropowo dodatnim. Istotnym błędem jest stosowanie zaniżonego dawkowania leków, w tym antybiotyków, co w konsekwencji może powodować zmniejszenie skuteczności stosowanej farmakoterapii. Podobnie brak korekty dawkowania leków u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, których charakteryzowała bardzo specyficzna dla tej choroby patofarmakokinetyka, powodowało występowanie powikłań. Z uwagę na charakterystykę opisanych zmian w parametrach farmakokinetycznych, zmianom ulegają głównie leki o charakterze hydrofilnym [8-10]. Jak już wspomniano zmiany te są szczególnie istotne w przypadku stosowania leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych. Najistotniejsze z zachodzących zmian, które mogą prowadzić do zmiany skuteczności i bezpieczeństwa wymienionych grup leków zebrano w tabeli II.

Konsekwencje zwiększonej objętości dystrybucji dla profilu farmakokinetycznego stosowanych leków oraz dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii

Zwiększona V_d jest szczególnie istotna u pacjentów z rozpoznaniem ciężkim wstrząsem w fazie hiperkinetycznej. Jego charakterystyczną cechą są zaburzenia i utrata homeostazy kapilarno-endotelialnej, dochodzi do rozszerzenia naczyń oraz zwiększenia ich przepuszczalności, co prowadzi do zespołu wycieku kapilarnego. W wyniku powstania wycieku kapilarnego występuje przesunięcie płynu z przestrzeni śródnaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej, co prowadzi do gromadzenia płynów i powstania obrzęków, tworzących tzw. „trzecią przestrzeń”. Efekt „trzeciej przestrzeni” jest dodatkowo potencjalizowany przez ciśnienie onkotyczne, powodowane przez wypływające białka osocza. Zwiększona pojemność naczyniowa, która jest związana z rozszerzeniem naczyń i utratą objętości wewnątrznaczyniowej wymaga dożylnych płynoterapii w celu utrzymania efektywnego ciśnienia perfuzyjnego. Występowanie obrzęków oraz stosowana płynoterapia, doprowadzają do wzrostu całkowitej objętości wody w ustroju, co w konsekwencji zwiększa V_d leków hydrofilnych, w szczególności ma to istotne znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania antybiotyków. Dotyczy to przede wszystkim antybiotyków beta-laktamowych, aminoglikozydów, glikopeptydów z wyłączeniem lipoglikopeptydów (dalbawancyna, orytawancyna) oraz polimiksyny B. Wszystkie wymienione leki wymagają korekty w górę w zakresie stosowanych dawek, a brak tej korekty należy uznać za błąd, którego konsekwencją może być nie tylko brak skutecznego efektu przeciwdrobnoustrojowego, ale także indukowanie presji selekcyjnej. Dodatkowo V_d hydrofilnych leków przeciwdrobnoustrojowych

Tabela II. Wpływ zmian farmakokinetyki leków u krytycznie chorych pacjentów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwinfekcyjnych

Table II. The impact of changes in the pharmacokinetics of drugs in critically ill patients on the efficacy and safety of anti-infective drugs

<p>zwiększenie V_d, głównie leków o charakterze hydrofilnym zmiany w wiązaniu leków z białkami krwi zmiana klirensu nerkowego zmiana penetracji leków do tkanek objętych procesem zapalnym zmiana stabilności leków w tkankach objętych procesem zapalnym</p>
--

ustrojowych ulega zwiększeniu w przypadku stosowania u pacjentów wentylacji mechanicznej, ECMO (*extra corporeal membrane oxygenation*), a także w przypadku wymiany osocza. W przypadku pacjentów podawanych zabiegom operacyjnym zmiana V_d może wynikać także z zastosowanego drenażu. Założony drenaż jest dodatkową drogą eliminacji leku z ustroju. W praktyce nierzadko zapomina się o wzroście V_d u kobiet ciężarnych oraz u pacjentów z wodobrzuszem te stany także wymagają adekwatnej do sytuacji klinicznej i stanu pacjenta korekty dawkowania [9,10]. Inne sytuacje kliniczne w których dochodzi do wzrostu V_d zebrano w tabeli III.

Tabela III. Stany kliniczne prowadzące do zwiększenia V_d

Table III. Clinical conditions leading to an increase in V_d

zaawansowana marskość wątroby
zapalenie śródpiersia
gromadzenie się płynu w opłucnej
rozległe oparzenia

Warto pamiętać, że istnieje bezpośrednia korelacja pomiędzy wzrostem V_d , a pogorszeniem stanu klinicznego pacjentów i brakiem spodziewanej odpowiedzi na leczenie. Ma to szczególnie istotne znaczenie w sytuacji, gdy pomimo zmieniających się parametrów PK nie dokonuje się niezbędnych korekt w dawkowaniu leków.

Zwiększenie klirensu nerkowego (ARC), a ryzyko błędu medycznego w farmakoterapii

Kolejnym parametrem, który dotyczy procesów nerkowej eliminacji leków, a który może podlegać istotnym zmianom jest zwiększenie klirensu nerkowego. ARC jest związany ze zwiększonym wydalaniem leków w porównaniu do wartości wyjściowej, co wynika z hiperfiltracji kłębuszkowej. Proponowana definicja ARC była oparta na wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej większej o 10% w stosunku do normalnej górnej wartości, tj. $>160 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u mężczyzn oraz $>150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u kobiet. Natomiast aktualnie przyjmuje się wartość graniczną, która została ustalona na poziomie filtracji kłębuszkowej $>130 \text{ ml/1,73 m}^2$ bez rozróżnienia płci pacjenta. W farmakoterapii prowadzonej w ramach OIT stosowane są liczne leki eliminowane drogą fil-

tracji kłębuszkowej. Dla tych leków ARC jest ważnym elementem zmiany profilu farmakokinetycznego i wymaga zmiany strategii dawkowania. Również ten szczególny stan pacjenta nie znajduje swojego odzwierciedlenia w strategii dawkowania opisanej w charakterystyce produktu leczniczego [1,2,4,10]. W tabeli IV zebrano sytuacje kliniczne, którym towarzyszy ARC i kiedy jest konieczne wprowadzenie korekty dawkowania.

Tabela IV. Stany kliniczne w których występuje zwiększenia klirensu nerkowego

Table IV. Clinical conditions in which there is an increase in renal clearance

wstrząs
rozległe oparzenia
duże zabiegi operacyjne
uraz
zapalenie trzustki
choroby autoimmunologiczne z zajęciem nerek
zespoły kliniczne przebiegające z hipertermią

W przypadku ARC wskazana jest korekta dawki stosowanych leków hydrofilnych oraz zmiana przedziału dawkowania wynikająca ze zmiany parametrów eliminacyjnych w jednostce czasu. Z badań klinicznych wynika, że stosowanie krystaloidów zwiększa klirens nerkowy (CLcr), z kolei aminy presyjne, a w szczególności noradrenalina zwiększa pojemność minutową serca, a także nerkowy przepływ krwi i CLcr. W tej szczególnej grupie pacjentów w przypadku konieczności stosowania antybiotyków o zależności farmakokinetycznej $T > \text{MIC}$, zaleca się ich stosowanie w postaci wlewów przedłużonych lub ciągłych. Z kolei na antybiotyki o zależności $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ np. aminoglikozydy, augmentacja klirensu nerkowego nie wpływa negatywnie, ponieważ C_{max} (stężenie maksymalne) jest zależne od V_d , a nie od parametrów klirensowych. Natomiast w odniesieniu do leków przeciwbakteryjnych zależnych od stężenia z komponentą czasowo-zależną, do których należą fluorochinolony oraz wankomycyna parametrem farmakokinetycznym, który decyduje o ich skuteczności przeciwbakteryjnej lub wankomycyna jest $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$. Wpływ ARC na profil farmakokinetyczny tych leków jest istotny z uwagi na fakt, że są one eliminowane przez nerki, a należy przypomnieć, że wartość AUC_{0-24} jest odwrotnie proporcjonalna do klirensu nerkowego [1,3,10].

Tabela V. Błędy w leczeniu przeciwbakteryjnym

Table V. Errors in antibacterial treatment

Nieprawidłowości w leczeniu przeciwbakteryjnym	Znaczenie kliniczne
stosowanie wankomycyny w infekcji skóry i tkanki podskórnej	z uwagi na wielkość cząsteczki wankomycyny, a także jej hydrofilność, maksymalne stężenie leku w skórze i tkance podskórnej wynosi 30% stężenia uzyskiwanego w kompartmentcie centralnym, u pacjentów z cukrzycą jest to jedynie 10%, co powoduje nieterapeutyczne stężenie w skórze i tkance podskórnej
stosowanie wankomycyny w infekcjach o etiologii MRSA, gdy wartość MIC wynosi 1 lub jest wyższa od 1 ug/ml	wysokie ryzyko nieskuteczności terapeutycznej
stosowanie wankomycyny w przypadku infekcji o etiologii MSSA	lekami z wyboru są penicyliny izoksazolilowe, stosowanie wankomycyny w zakażeniach o etiologii MSSA może wiązać się ze zwiększeniem śmiertelności
dawkowanie ceftriaksonu 1 raz na dobę	efekt przeciwbakteryjny ceftriaksonu zależy od parametru jakim jest $T > MIC$. Dla skuteczności klinicznej ceftriaksonu istotne jest odpowiednia ekspozycja na antybiotyk w 60-70% przedziału dawkowania ($f\% T > MIC$ 60-70%). Jeżeli przedział dawkowania wynosi 24 godziny to 60% tego czasu to 14,4 godziny czyli w takim czasie stężenie antybiotyku w miejscu gdzie toczy się zakażenie musi być powyżej MIC, co jest niemożliwe przy okresie półtrwania ceftriaksonu, który wynosi około 8 godzin
redukcja dawki ceftriaksonu w przypadku upośledzonej funkcji nerek	ceftriakson charakteryzuje klirens wątrobowy
stosowanie aminoglikozydów w dawkach podzielonych z wyjątkiem populacji neonatologicznej	skuteczność aminoglikozydów jest zależna od parametru C_{max}/MIC dlatego też aminoglikozydy należy podawać w pojedynczej dawce dobowej. Stosowanie aminoglikozydów w dawkach podzielonych prowadzi do zmniejszenia skuteczności przeciwbakteryjnej oraz zwiększa ryzyko wystąpienia oto- i nefrotoksyczności
stosowanie aksetylu cefuroksymu jako terapii sekwencyjnej po stosowania dożylniej postaci cefuroksymu	aksetyl cefuroksymu z uwagi na niską biodostępność z przewodu pokarmowego może być stosowany wyłącznie w niepowikłanych infekcjach układu moczowego, z uwagi na parametry farmakokinetyczne leku stosowanie aksetylu cefuroksymu u pacjentów z zapaleniem płuc jest błędem
podawanie fluorochinolonów u pacjentów ze zwiększoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz zwiększonym poziomem mleczanów	fluorochinolony z uwagi na hamowanie topoiomerazy mitochondrialnej zaburzają syntezę ATP i mogą być przyczyną eskalacji aktywności LDH oraz poziomu mleczanów
dokonywanie wyboru leku przeciwbakteryjnego wyłącznie w oparciu o wynik badania mikrobiologicznego	interpretacja mikrobiologiczna lekowrażliwości nie uwzględnia cech pacjenta, specyfiki miejsca w którym toczy się infekcja oraz parametrów PK/PD (farmakokinetyczno- farmakodynamicznych) leków przeciwbakteryjnych, izolowaną interpretację mikrobiologiczną przy wyborze leku przeciwbakteryjnego należy uznać za błędną
stosowanie linezolidu w leczeniu infekcji układu moczowego	lek jest metabolizowany głównie do dwóch nieczynnych pochodnych: kwasu aminoetoksyoctowego i hydroksyetyloglicyny. U człowieka podstawowym metabolitem jest hydroksyetyloglicyna powstająca w wyniku przemian nieenzymatycznych, kwas aminoetoksyoctowy jest wykrywany w mniejszych ilościach, stwierdzono także występowanie innych, nieczynnych metabolitów. Linezolid wydalany jest głównie z moczem w 40% w postaci hydroksyetyloglicyny, w 30% w postaci związku macierzystego i w 10% w postaci kwasu aminoetoksyoctowego. U osób z zaburzeniami czynności nerek obserwowano zwiększenie ekspozycji na 2 główne metabolity linezolidu i brak istotnych zmian w ekspozycji na sam linezolid. Stężenie leku czynnego w układzie moczowym jest zbyt niskie dla osiągnięcia stężeń terapeutycznych, szczególnie w przypadku infekcji wywołanych przez bakterie wielolekooporne

Inne błędy w leczeniu przeciwbakteryjnym

W tabeli V zebrano najczęstsze błędy stwierdzane w leczeniu przeciwbakteryjnym pacjentów hospitalizowanych w OIT [8-10].

Nieprawidłowe połączenia azolowych leków przeciwgrzybiczych z innymi jednocześnie stosowanymi lekami

Azolowe leki przeciwgrzybicze są grupą często stosowaną u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Warto pamiętać, że z uwagi na swój profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny mogą indukować liczne interakcje, o których nie wolno w praktyce zapominać. W tabeli VI zebrano parametry farmakokinetyczne azolowych leków przeciwgrzybiczych [8-10].

Najczęstsze nieprawidłowe skojarzenia azoli z innymi lekami dotyczą jednoczesowego ich podawania z lekami będącymi induktorami CYP3A4. Do najczęściej stosowanych u pacjentów hospitalizowanych w OIT należą: tiopental, deksametazon, rifampicyna oraz karbamazepina. Warto przypomnieć, że jednoczesowe stosowanie azoli z lekami, które są induktorami CYP3A4 może się odbywać tylko w sytuacji, gdy mamy możliwość monitorowania stężenia w surowicy azolowych leków przeciwgrzybiczych. W przeciwnym wypadku należy rozważyć stosowanie leków przeciwgrzybiczych z grupy echinokandyn. Azoli nie należy także podawać u pacjentów z zespołami eksfoliacyjnymi, którzy są często hospitalizowani w OIT, a także w przypadku występowania hepatopatii w przebiegu których dochodzi do upośledzenia metabolicznych mechanizmów klirensowych w wątrobie. Lekami z grupy azoli o najmniejszym ryzyku wystąpienia interakcji farmakokinetycznych w tej grupie są izawukonazol oraz pozakonazol.

Nieprawidłowe kojarzenie omeprazolu i esomeprazolu w politerapii

Omeprazol jest najdłużej dostępnym na rynku farmaceutycznym lekiem z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI). Jest stosowany w postaci dożylnej w OIT, co powoduje, że w praktyce spotykamy się z coraz większą liczbą interakcji u pacjentów, u których stosowana jest polifarmakoterapia. Największa liczba interakcji omeprazolu wynika z uwarunkowań farmakokinetycznych, co związane jest bezpośrednio z faktem, że omeprazol wykazuje działanie hamujące w stosunku do 2 istotnych w metabolizmie leków izoenzymów cytochromu P450, jakimi są 2C9 oraz 2C19. W sytuacji, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie leki metabolizowane przez te izoenzymy oraz omeprazol, dochodzi do podwyższenia ich stężenia w surowicy, a także w wielu przypadkach do wydłużenia okresu półtrwania, co w konsekwencji doprowadza do pojawiania się objawów niepożądanych o obrazie klinicznym charakterystycznym dla jednocześnie przyjmowanych leków. Warto przypomnieć, że z uwagi na uwarunkowania farmakokinetyczne omeprazol charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową co sprzyja występowaniu interakcji farmakokinetycznych. Istotną w OIT interakcją, której należy unikać jest jednoczesowe stosowanie omeprazolu i leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów. Interakcja ta prowadzi do synergicznego upośledzenia funkcji mitochondriów z licznymi konsekwencjami dla pacjenta. Upośledzenie funkcji mitochondriów wynika z faktu, że omeprazol wykazuje zdolność do hamowania transporterów acylokarnityny. Podobnie nie zaleca się stosowania omeprazolu u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 właśnie z uwagi na niekorzystny wpływ na funkcje mitochondriów. W sytuacji stosowania w leczeniu nadciśnienia tętni-

Tabela VI. Udział izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie azolowych leków przeciwgrzybiczych oraz wpływ azoli na aktywność poszczególnych izoenzymów cytochromu P450

Table VI. The share of cytochrome P450 isoenzymes in the metabolism ofazole antifungal drugs and the influence of azoles on the activity of individual cytochrome P450 isoenzymes

Azolowy lek przeciwgrzybiczy	Metabolizm wątrobowy CYP	Hamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P450 przez lek
flukonazol	3A4	2C9, 2C19, 3A4
itrakonazol	3A4	2C9, 3A4
pozakonazol	sprzęganie	3A4
worikonazol	3A4	2C9, 2C19, 3A4
izawukonazol	3A4	3A4

czego antagonistów wapnia z grupy pochodnych 1,4 dihydropirydyny (amlodypina, lerkandypina, nitrendypina, felodypina) należy pamiętać, że omeprazol podawany jednocześnie nasila działanie hipotensyjne oraz zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii, w przypadku nieoptymalnego nawodnienia pacjenta może zwiększać ryzyko wystąpienia upośledzenia funkcji nerek [8,11-13].

W tabeli VII i VIII zebrano leki, z którymi jednocześnie stosowany omeprazol może indukować interakcje farmakokinetyczne, których skutkiem są działania niepożądane o różnym obrazie klinicznym.

Warto pamiętać, że ryzyko interakcji jest wyższe w populacji pacjentów będących wolnymi metabolizatorami w zakresie wymienionych izoenzymów cytochromu P450 interakcje i ich objawy mają bardziej nasilony charakter. Wolnych metabolizatorów w polskiej populacji w zakresie opisywanych izoenzymów identyfikuje się do kilku procent.

Niekorzystne interakcje pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami

W praktyce u pacjentów leczonych w OIT występują liczne interakcje pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami. Niestety jak wskazuje praktyka są

one często lekceważone, a ich skutki niejednokrotnie wpływają na pogorszenie stanu klinicznego pacjenta. W praktyce najczęściej występują interakcje farmakokinetyczne oraz interakcje związane z sumowaniem niepożądanych działań leków. Nie można także zapominać o istotnych interakcjach lek-choroba co było bardzo istotnym elementem postępowania u pacjentów z COVID-19. Najbardziej występują interakcje farmakodynamiczne, co nie oznacza, że interakcje te nie mają istotnego znaczenia w praktyce. Najczęstsze interakcje występujące u pacjentów hospitalizowanych w OIT zebrano w tabeli IX [8-10,13].

Błędy w leczeniu bólu

Stosowanie paracetamolu w bólu zapalnym oraz bólu trzewnym

Paracetamol należy do nieopiodowych leków przeciwbólowych o działaniu przeciwgorączkowym. Stosowany jest m. in. w uśmierzaniu ostrego bólu o umiarkowanym stopniu natężenia. Jest lekiem bezpiecznym, ponieważ stężenie toksyczne jest 6-10 razy większe od poziomu terapeutycznego, a zastosowanie paracetamolu w połączeniu z lekami z grupy NLPZ istotnie zwiększa skuteczność postępowania przeciwbólowego. Z uwagi na parametry farmakokinetyczne

Tabela VII. Leki metabolizowane przez izoenzym 2C9 cytochromu P450

Table VII. Drugs metabolised by the cytochrome P450 isoenzyme 2C9

Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Leki kardiologiczne	Leki przeciwdepresyjne	Inne
celekoksyb diklofenak ibuprofen indometacyna	kandesartan irbesartan losartan walsartan torasemid warfaryna rosuwastatyna	agomelatyna sertralina wortioksetyna	sulfametoksazol – wchodzi w skład produktu leczniczego Biseptol, Bactrim

Tabela VIII. Leki metabolizowane przez izoenzym 2C19 cytochromu P450

Table VIII. Drugs metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme 2C19

Leki stosowane w neurologii i psychiatrii	Leki kardiologiczne	Inne
citalopram escitalopram amitryptylina klomipramina fluoksetyna sertralina agomelatyna moklobemid prymidon	klopidogrel apiksaban doksazosyna prasugrel propranolol warfaryna	tofacitinib flibanseryna indometacyna metadon terbinafina worikonazol

Tabela IX. Najczęstsze interakcje leków występujące u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Table IX. 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, simwastaytna 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, bramek 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, simwastaytna 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
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, spazmolytyki muskulotropowe	antagonizm farmakodynamiczny
imipenem/cylastatyna	leki obniżające próg drgawkowych	wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
benzodiazepiny	leki Z- zopiklon, zolpidem, eszopiklon	wzrost ryzyka neurotoksyczności, z uwagi na profil PK/PD, a także profil działań niepożądanych leków Z, nie zaleca się ich stosowania u pacjentów hospitalizowanych w OIT
leki będące induktorami oraz leki hamujące aktywność CYP3A4	leki Z- zopiklon, zolpidem, eszopiklon	z uwagi na metabolizm leków Z przy udziale CYP3A4, interakcje farmakokinetyczne mogą zmieniać skuteczność leków Z oraz mogą prowadzić do wzrostu ryzyka występowania działań niepożądanych

nie należy stosować paracetamolu w bólu trzewnym. Używany w takim wskazaniu może indukować powikłanie jakim jest hiperalgezia trzewno-trzewna [14].

Brak uwzględnienia parametrów farmakokinetycznych w wyborze leku przeciwbólowego

W wyborze leku przeciwbólowego należy uwzględnić parametry farmakokinetyczne, które decydują zarówno o skuteczności jak i bezpieczeństwie stosowanej terapii. W przypadku stosowania terapii skojarzonej warto pamiętać, że stosowane leki muszą charakteryzować się zbieżnymi profilami farmakokinetycznymi. U pacjentów odwodnionych nie jest zalecane stosowanie paracetamolu z uwagi fakt, że lek hamuje aktywność reninową osocza. W przypadku analgetyków opioidowych warto pamiętać, aby w bólu trzewnym i neuropatycznym nie stosować w monoterapii fentanylu. Fentanyl jest opioidem, który w około 6 minut pokonuje barierę krew-mózg z racji lipofilności. Skutkiem działania przeciwbólowego leku jest przede wszystkim hamowanie percepcji bólu, przy braku wystarczającego wpływu na nocycepcję obwodową, co w konsekwencji może doprowadzić do sensytyzacji obwodowej [14].

Podawanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) u pacjentów z bólem neuropatycznym i/lub nocyplastycznym

Leki z grupy SSRI mogą wykazywać działanie probólowe. Ich zasadniczy brak skuteczności, a nawet działanie probólowe można tłumaczyć dwukierunkowym działaniem serotoniny(5-HT) na percepcję

bólu – bierze ona udział zarówno w jego hamowaniu poprzez zstępującą drogę nocyceptywną, jak i w torowaniu jego percepcji na różnych etapach nocycepcji. 5-HT obwodowo posiada działanie pronocyceptywne, przez co w przypadku uszkodzenia neuronu SSRI mogą wykazywać działanie probólowe. Dowiedzono również, że 5-HT uczestniczy w powstawaniu zjawiska hiperalgezi. Swoje pronocyceptywne działanie wykazuje głównie poprzez aktywację receptorów 5-HT1b, 5-HT2, 5-HT3 i, być może również, 5-HT7. Z tego powodu stosowanie SSRI jako koanalgetyków jest przeciwwskazane – mogą być w tym zakresie nieskuteczne, ale również potencjalnie prowadzić do takich negatywnych zjawisk, jak zmiana charakteru bólu i hiperalgezia. Pewnym wyjątkiem w tym zakresie jest wortioksetyna, która poza hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny wykazuje również antagonizm wobec receptorów 5HT3, 5HT7 i częściowy antagonizm wobec receptora 5-HT1b, przez co ryzyko powyższych powikłań wydaje się mniejsze niż w przypadku SSRI.

Stosowanie leków z grupy SSRI może również powodować występowanie przewlekłego bólu. Najczęściej dotyczy to występowania bólów głowy i migren, ale opisano również przypadki występowania w trakcie ich stosowania bólów mięśniowych, stawowych, zespołu piekących ust po sertralinie, fluoksetynie i fluwoksamini, bólów brzucha po fluwoksamini i sertralinie oraz przypadki bolesnego oddawania moczu podczas stosowania fluoksetyny [14].

W celu zmniejszenia ryzyka nieprawidłowości w farmakoterapii stosowanej w OIT należy przepro-

wadzać audyty farmakoterapii i antybiotykoterapii. Postępowanie takie jest jednym z elementów zapewnienia optymalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii i istotnym elementem poprawy jakości w ochronie zdrowia.

Opisane działania jako błąd medyczny

Wszystkie opisane powyżej nieprawidłowości można kwalifikować jako błąd medyczny. W piśmiennictwie prawniczym przyjmuje się różne definicje tego pojęcia a nawet różnie się je nazywa [15-17], jednakże w niemalże wszystkich proponowanych definicjach podkreśla się, że błąd medyczny polega na naruszeniu przez lekarza obowiązujących go w konkretnym przypadku reguł wynikających z wiedzy medycznej. Przykładowo: A. Liszewska pisze, że jest to: „naruszenie przez lekarza (świadomego tego, że podejmuje czynność medyczną) obowiązujących go w konkretnym wypadku, wypracowanych na gruncie nauki i praktyki reguł postępowania zawodowego wobec dóbr prawnych w postaci życia i zdrowia człowieka” [16]. Z kolei M. Nesterowicz wskazuje, że „Błąd lekarski należy traktować ściśle jako postępowanie sprzeczne z powszechnie uznanymi zasadami wiedzy medycznej” [18]. Dość opisowo przedstawia to Z. Marek, który akceptuje, że „Lekarz popełnia błąd, jeżeli: nie rozpoznał, leczył nieprawidłowo, zaniedbał lub zlekceważył chorego, podjął się leczenia mimo nieposiadania odpowiedniej biegłości, czy nie zrobił dla chorego «wszystkiego, co mógł i powinien»” [17]. Nie ulega zatem wątpliwości, że błędne połączenia lekowe i inne wszelkiego rodzaju błędy w farmakoterapii mogą być traktowane jako błąd medyczny i rodzić skutki prawne tak w zakresie odpowiedzialności cywilnej czy karnej, jak i zawodowej lekarza.

Należy przy tym pamiętać, że każdy rodzaj odpowiedzialności rządzi się swoimi prawami. I tak w sprawach o błąd medyczny dla ustalenia odpowiedzialności:

- zawodowej wystarczy wykazać, że lekarz leczył niezgodnie z zasadami wiedzy medycznej;
- cywilnej nie jest konieczne wykazanie pomiędzy błędem medycznym a stanem klinicznym pacjenta związku przyczynowego o charakterze bezpośrednim i stanowczym, lecz wystarczy przyjęcie wystąpienia związku o odpowiednim stopniu prawdopodobieństwa [19]. Oznacza to, że jeżeli pacjent poniósł szkodę (np. zmarł), to nie trzeba udowodnić, iż był to skutek błędnego leczenia, lecz wystarczy uprawdopodobnić ten fakt;
- karnej – najczęściej opartej o art. 160 k.k. – wystarczy wykazać, że określone postępowanie medyczne zwiększało ryzyko dla pacjenta w stosunku do działania prawidłowego. Przykładowo nie trzeba udowadniać, że określone połączenie lekowe doprowadziło do zgonu pacjenta, wystarczy wykazać, że połączenie to było nieprawidłowe i zwiększało ryzyko zgonu.

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. Campino A, LopezHerrera MC, LopezdeHeredia I, Vallisoler A. Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal Intensive Care Unit. *Acta Paediatr* 2009;98:7825.
2. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno RP, Dolanski L, Bauer P, et al. Patient safety in intensive care: Results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. *Intensive Care Med* 2006;32:15918.
3. Rostami P, Power M, Harrison A, Bramfitt K, Williams SD, Jani Y, et al. Learning from the design, development and implementation of the Medication Safety Thermometer. *Int J Qual Health Care* 2017;29:3019.
4. GarrousteOrgeas M, Timsit JF, Vesin A, Schwebel C, Arnodo P, Lefrant JY, et al. Selected medical errors in the Intensive Care Unit: Results of the IATROREF study: Parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:13442.
5. Ballangrud R, Hedelin B, HallLord ML. Nurses' perceptions of patient safety climate in Intensive Care Units: A cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs* 2012;28:34454.

6. Kim KS, Kwon SH, Kim JA, Cho S. Nurses' perceptions of medication errors and their contributing factors in South Korea. *J Nurs Manag* 2011;19:34653.
7. Sanghera IS, Franklin BD, Dhillon S. The attitudes and beliefs of healthcare professionals on the causes and reporting of medication errors in a UK Intensive Care Unit. *Anaesthesia* 2007;62:5361.
8. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków Aspekty kliniczne i prawne, Medical Tribune, Warszawa 2020.
9. Shear NH. *Drug Eruption & Reaction Manual*. CRC Press, Boca Raton 2021.
10. ed. Soneja M, Khanna P. *Infectious Diseases in the Intensive Care Unit*, Springer 2020.
11. Li W, Zeng S, Yu LA et al. Pharmacokinetic drug interactions profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther and Clin Risk Management* 2013, 9, 259-271.
12. Kumar D, Trivedi N. Disease-drug and drug-drug interactions in COVID-19 : Risk and assesment. *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2021, 139, 111642.
13. Woron J, Siwek M, Wasik A. *Interakcje leków w psychiatrii*. Wydawnictwo Asteriamed, Gdańsk 2019.
14. Woron J, Wojtasik-Bakalarz K, Wordliczek J, Siwek M. Najczęstsze błędy w farmakoterapii bólu. *Medycyna Po Dyplomie* 2022,01,99-105.
15. Zoll A. *Odpowiedzialność karna lekarza za niepowodzenie w leczeniu*, Warszawa 1988.
16. Liszewska A. *Odpowiedzialność karna za błąd w sztuce lekarskiej*, Kraków 1998.
17. Marek Z. *Błąd medyczny*, Kraków 1999, s. 35.
18. Nesterowicz M. *Prawo medyczne*, Toruń 2013, s. 229.
19. Wyrok Sądu Najwyższego z 5 kwietnia 2012 r. (sygn. akt II CSK 402/11).