

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 04.03.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 28.03.2023

© Akademia Medycyny

Interakcje lekowe i monitorowanie stężenia leków stosowanych w oddziale intensywnej terapii – przegląd piśmiennictwa

Drug interactions and therapeutic drug monitoring in the ICU – literature review

Marek Grochla¹, Marta Szewczyk², Magdalena Kurczab¹,
Ewa Sztohryn², Anna Szczepańska-Gumulak², Małgorzata Knapik¹,
Małgorzata Łowicka-Smolarek¹, Piotr Knapik¹

¹ Klinika Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

² Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Chorób Środowiskowych i Cywilizacyjnych, Sekcja Monitorowania Leków, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze



Streszczenie

Monitorowanie stężeń leków w oddziałach intensywnej terapii zwykle ogranicza się do oznaczania stężeń wankomycyny oraz gentamycyny, ze względu na ich znaczną nefro- i ototoksyczność. W oddziałach intensywnej terapii, z uwagi na ciężkość stanu chorych, stosuje się równocześnie wiele leków, co predysponuje do występowania ich licznych interakcji. Szacuje się, że u co drugiego hospitalizowanego w takim oddziale pacjenta występują interakcje lekowe, których najczęstszą manifestacją są krwawienia oraz wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiogramu. Grupą często stosowanych środków są antybiotyki, w szczególności z grupy beta-laktamów. Wykazują one znacznie zaburzoną farmakokinetykę we wstrząsie septycznym oraz podczas prowadzenia terapii pozaustrojowych. Cecha ta predysponuje antybiotyki beta-laktamowe do monitorowania ich stężenia w surowicy w wybranych przypadkach. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 25-32. doi:10.53139/AIR.20231704*

Słowa kluczowe: monitorowanie leków, intensywna terapia, farmakokinetyka, antybiotyki

Abstract

Monitoring of drug concentrations in the intensive care unit is usually limited to the determination of vancomycin and gentamicin concentrations due to their significant nephro- and ototoxicity. In the intensive care unit, due to the severity of the patient's condition, many drugs are used simultaneously, which predisposes to the occurrence of numerous drug interactions. It is estimated that every second patient hospitalized in the intensive care unit experiences drug interactions, the most common manifestations of which are bleeding and prolongation of the QT interval in the electrocardiogram. A group of frequently used drugs are antibiotics, in particular from the beta-lactam group, which are hydrophilic antibiotics, showing significantly disturbed pharmacokinetics in septic shock and during extracorporeal therapy. This feature predisposes beta-lactam antibiotics to monitoring of their serum concentrations in selected cases. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 25-32. doi:10.53139/AIR.20231704*

Keywords: therapeutic drug monitoring, intensive care, pharmacokinetics, antibiotics

Wstęp

W oddziałach intensywnej terapii (OIT) leczeni są krytycznie chorzy w najcięższym stanie ogólnym. W tej grupie pacjentów stosuje się równocześnie wiele leków, co prowadzi do wystąpienia zjawiska polipragmazji. Zgodnie z definicją dostępną na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia, polipragmazja to zastosowanie co najmniej pięciu leków równocześnie, co może prowadzić do wystąpienia interakcji lekowych i wynikających z tego powikłań [1,2]. Większość pacjentów leczonych w OIT to osoby starsze, z towarzyszącą wielochorobowością, co *a priori* predysponuje tę grupę do stosowania polipragmazji, która może występować już w okresie przedszpitalnym. Hospitalizacja w OIT wiąże się też z włączeniem dodatkowych, często silnie działających leków, a także – w wybranych przypadkach – zastosowania terapii pozaustrojowych, takich jak utlenianie pozaustrojowe (ECMO), ciągła terapia nerkozastępcza lub dializa wątrobowa. W tej sytuacji przewlekła lub ostra niewydolność narządowa, wolemia chorego, stężenie albumin, stosowana polipragmazja oraz terapie pozaustrojowe mogą mieć znaczący wpływ na farmakokinetykę leków. W konsekwencji pacjenci w bezpośrednim stanie zagrożenia życia mogą osiągać nieprawidłowe stężenia leków w surowicy, co może prowadzić z jednej strony do braku skuteczności stosowanej terapii (stężenia zbyt niskie), jak i do reakcji toksycznych oraz pojawienia się działań niepożądanych (stężenia zbyt wysokie) [3- 5].

Farmakoterapia stosowana w OIT zależy od przyczyny hospitalizacji, stanu chorego oraz współistniejących chorób przewlekłych. Najczęściej stosowane

w OIT leki to antybiotyki, leki przeciwkrzepliwe, inhibitory pompy protonowej, płyny infuzyjne, diuretyki, aminy katecholowe, leki nadciśnieniowe, neuroleptyki, żywienie pozajelitowe, benzodiazepiny, leki przeciwbólowe oraz anestetyki. Stosowanie każdego z ww. leków generuje problemy, jeżeli ich stężenie w surowicy nie znajduje się w przedziale terapeutycznym.

W procesie metabolizowania leków przez organizm, najczęściej zachodzącym procesem jest utlenianie, rzadziej redukcja, hydroliza i dekarboksylacja. Najważniejszą rolę w biotransformacji leków odgrywają enzymy cytochromu P450 (CYP), które odpowiadają za prawie 100% reakcji biochemicznych. Najważniejsze izoenzymy cytochromu P450 to izoenzym o nazwie CYP3A4 – odpowiedzialny za ponad 40% wszystkich reakcji oraz CYP2D6 [6-9]. W tej sytuacji świadomość, które leki wpływają na funkcjonalność tych izoenzymów jest istotna w praktyce klinicznej. Wiadomo, że lekiem indukującym aktywność cytochromu CYP2C9 jest kwas walproinowy, natomiast cytochrom CYP3A4 indukowany jest przez karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę oraz rifampicynę. [7,9]. Znacznie więcej powszechnie stosowanych leków hamuje natomiast aktywność ww. cytochromów (tabela I).

Terapia monitorowana stężeniem leków (*Therapeutic Drug Monitoring* – TDM) to metoda laboratoryjna umożliwiająca klinicyście uzyskanie informacji czy prowadzona farmakoterapia jest bezpieczna i skuteczna. Istnieją różne możliwości prowadzenia TDM, choć za „złoty standard” uważa się obecnie monitorowanie wykorzystujące spektroskopię masową z chromatografią cieczową [10]. Większość leków w OIT podaje się drogą dożylną, a innym często

Tabela I. Leki hamujące cytochromy [7].

Cytochrom CYP2C9	Cytochrom CYP2D6	Cytochrom CYP3A4
amiodaron	amiodaron	amlodypina
flukonazol	amitryptylina	cyprofloksacyna
fluoksetyna	celekoksyb	diltiazem
fluwoksamina	citalopram	erytromycyna
klopidogrel	fluoksetyna	flukonazol
paroksetyna	haloperidol	fluoksetyna
ranitydyna	lanzoprazol	kwas walproinowy
sertralina	kwas walproinowy	metadon
	metadon	metyloprednizolon
	paroksetyna	paroksetyna
	risperidon	sertralina
	setralina	werapamil

wykorzystywanym dostępem jest podawanie leków przez zgłębnik żołądkowy [11]. Monitorowanie stężeń leków zaleca się podczas stosowania: wankomycyny, aminoglikozydów, digoksyny, teofiliny, leków przeciwpadaczkowych, leków antyarytmicznych (głównie I grupy), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków immunosupresyjnych oraz niektórych leków stosowanych w terapii nowotworów. Większość szpitali w Polsce ogranicza się do monitorowania osoczowych stężeń wankomycyny oraz aminoglikozydów. Leki te wymagają monitorowania z powodu licznych interakcji, a przede wszystkim wskutek wąskiego marginesu bezpieczeństwa, poza którym pojawiają się poważne efekty niepożądane.

W warunkach OIT ważnym obszarem wydaje się jednak również monitorowanie stężenia innych antybiotyków. Szerokospektralna antybiotykoterapia jest stosowana w OIT w leczeniu zagrażających życiu zakażeń, a na stosowaną terapię często nakłada się niewydolność nerek z koniecznością równoczesnego wdrożenia ciągłej terapii nerkozastępczej [5]. W OIT zdarza się również konieczność monitorowania stężeń leków z innych grup, takich jak np. digoksyna, leki immunosupresyjne czy leków antyarytmicznych I klasy. Działanie innych, często stosowanych w OIT grup leków monitoruje się wyłącznie na podstawie reakcji stanu klinicznego (np. leki wazoaktywne, sedatywne, czy analgetyki), lub wyników badań biochemicznych (np. antykoagulanty).

Dla lekarza zajmującego się intensywną terapią, istotna jest znajomość różnych interakcji (zarówno farmakodynamicznych jak i farmakokinetycznych) zachodzących między najważniejszymi lekami stosowanymi w OIT. Najbardziej obiecującym obszarem do zastosowania TDM wydaje się dziś monitorowanie stężeń antybiotyków oraz leków przeciwgrzybiczych, a także leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy, stąd też najwięcej publikacji dotyczy obecnie właśnie tych zagadnień (a w szczególności monitorowania stężeń antybiotyków).

Interakcje lekowe w OIT

Cechą charakterystyczną OIT jest interdyscyplinarność. W przypadku wystąpienia niewydolności wielonarządowej lub stanu zagrożenia życia, OIT staje się docelowym miejscem hospitalizacji dla pacjentów z różnych oddziałów. Wykazano, że u tych pacjentów stosowana jest polipragmazja i występują

liczne interakcje lekowe, które mogą mieć wpływ na wyniki leczenia.

W latach 2010-2017 w Holandii ponad 100.000 chorych zostało przyjętych do OIT, a hospitalizacjom tym towarzyszyło ponad 228.000 potencjalnych interakcji lekowych. Badacze zaobserwowali, że u ponad połowy (dokładnie 54,5%) wszystkich przyjętych do OIT chorych zarejestrowano co najmniej jedną interakcję lekową. Na podstawie bazy danych oraz opracowanego przez Autorów algorytmu obliczono, że prawie 108.000 interakcji było istotnych klinicznie, z czego 72,2% dotyczyło leków wpływających na wydłużenie odstępu QT a 16,8% – interakcji pomiędzy lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia. Na takie wyniki istotny wpływ miał fakt, iż ponad 47% chorych przyjęto do OIT z przyczyn sercowo-naczyniowych [2].

Podobny odsetek chorych z interakcjami lekowymi (58%) zaobserwowano w metaanalizie opublikowanej z 2019 roku. Najczęstszymi lekami uczestniczącymi w interakcjach lekowych były: kwas acetylosalicylowy, insulina, kłopidogrel, furosemid, omeprazol, amiodaron, heparyna, midazolam, fenytoina i flukonazol [12]. Lekiem szczególnie często wchodzącym w interakcje był omeprazol, stosowany w celu protekcji krwawień z górnego przewodu pokarmowego. Szczególnie niebezpieczna wydaje się jego interakcja z kłopidogrelem (co zwiększa ryzyko wieńcowe) oraz z lekami immunosupresyjnymi (co zmniejsza wchłanianie kwasu mykofenolowego przez co rośnie ryzyko odrzutu przeszczepionego narządu) [13].

W polskim, jednośrodkowym badaniu, do którego włączono 43 kolejnych chorych leczonych w OIT, w przeprowadzonej szczegółowej analizie stwierdzono łącznie aż 253 potencjalne istotne interakcje lekowe. Zidentyfikowano średnio 27 interakcji na pacjenta, w tym średnio trzy z nich stanowiły interakcje ciężkiego stopnia [14]. Liczby te są znacznie wyższe niż w cytowanej uprzednio metaanalizie powstałej na bazie wielu publikacji, gdzie średnia liczba interakcji lekowych nie przekraczała 10 na jednego pacjenta [12].

Inna praca opublikowana w 2018 roku przez Vanham i wsp. dotyczyła chorych hospitalizowanych w dwóch belgijskich szpitalach klinicznych. Wśród 275 pacjentów zaobserwowano łącznie ponad 1.100 interakcji. W badaniu tym porównano liczbę interakcji zidentyfikowanych w trzech różnych, prowadzonych równolegle bazach medycznych, uzyskując duży rozrzut w zakresie uzyskiwanych wyników (od 25 do 73% pacjentów, u których zidentyfikowano potencjalne

interakcje lekowe). Zaledwie 13% interakcji (141) zostało wskazanych równocześnie przez wszystkie trzy bazy. U 79% chorych zidentyfikowano co najmniej jedną interakcję lekową, a u 144 pacjentów zidentyfikowano od jednej do pięciu interakcji. Najczęściej w interakcje wchodziły leki takie jak: insulina, omeprazol, propofol, kwas acetylosalicylowy, noradrenalina, metyloprednizolon, hydrokortyzon, fenoterol/ipratropium, furosemid i cefuroksym [15].

Na temat interakcji lekowych w OIT pojawiają się też prace z krajów rozwijających się, które publikowane są w mniej znanych periodykach. Zespół irańskich naukowców opisał interakcje lekowe w specjalistycznym OIT ukierunkowanym na opiekę pooperacyjną w kardio- i torakochirurgii. U każdego chorego w oddziale zidentyfikowano średnio 7 potencjalnych interakcji lekowych, natomiast u chorych po transplantacjach – średnio około 22 interakcji. Prawie 18% potencjalnych interakcji zakwalifikowano jako ciężkie [16]. Z kolei zespół badaczy brazylijskich zarejestrował ponad 1800 potencjalnych interakcji u 369 chorych hospitalizowanych w OIT w ciągu jednego roku, a środkiem najczęściej wywołującym potencjalnie ciężkie interakcje był metoklopramid. Potencjalne interakcje najczęściej mogły nasilać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym wydłużenia odstępu QT (24,3%), a także wystąpienia zaburzeń układu krzepnięcia (22,7%), depresyjnego wpływu na funkcję OUN (20,6%), oraz rzadziej ryzyko wystąpienia depresji oddechowej lub spazmu oskrzelowego (6%) [17].

Monitorowanie leków działających na drobnoustroje

Antybiotyki należą do grup leków wyjątkowo często stosowanych w OIT. W oddziałach tych stosuje się antybiotyki szerokospektralne zarezerwowane do leczenia szpitalnego, takie jak karbapenemy, glikopeptydy, penicyliny z inhibitorami, aminoglikozydy, oksazolidynodiony i inne. Najczęściej monitorowanymi antybiotykami pozostaje wankomycyna, gentamycyna, amikacyna. W dostępnym piśmiennictwie coraz częściej jednak przedstawiane są wyniki monitorowania antybiotyków z grupy β -laktamów, ponieważ leki te są najczęściej wykorzystywane w leczeniu zakażeń w OIT [3,18].

Wszystkie antybiotyki można ogólnie podzielić na lipo- i hydrofilne, co ma bezpośredni wpływ na

ich objętość dystrybucji. Leki lipofilne powinny się dawkować według aktualnej masy ciała (ponieważ część leków gromadzi się w tkance tłuszczowej), a antybiotyki hydrofilne – według idealnej masy ciała. Dodatkowo antybiotyki powinny się dawkować według zasad farmakokinetyki leków, np. aminoglikozydy należy podawać w dużej dawce raz dziennie, a beta-laktamy w przedłużonych wlewach ciągłych. Takie dawkowanie zmniejsza ilość powikłań spowodowane lekami, a także zwiększa ich efektywność [5,19]. Niestety, część klinicystów dawkuje jednak antybiotyki nie zwracając szczególnej uwagi na te uwarunkowania [20].

Innym problemem podczas stosowania antybiotykoterapii jest też narastająca oporność patogenów na antybiotyki. Szacuje się, że w roku 2020 z powodu infekcji bakteriami lekoopornymi zmarło na całym świecie 700 tysięcy chorych. Eksperci prognozują, że jeżeli ochrona zdrowia nie upora się z rozprzestrzenianiem się tych patogenów, w 2050 roku liczba nadmiarowych zgonów z tego powodu może osiągnąć pułap nawet 10 milionów w skali roku. Taki scenariusz mógłby też spowodować lawinowy wzrost zapotrzebowania na stanowiska w OIT [21]. Prawidłowo prowadzona antybiotykoterapia jest więc bardzo istotnym zagadnieniem, szczególnie w OIT.

Dlaczego jednak monitorowanie stężenia antybiotyków w surowicy w OIT jest zagadnieniem tak istotnym? W dużej mierze wynika to z samego profilu chorych hospitalizowanych w OIT. Wcześniej zastosowana szerokospektralna antybiotykoterapia jest podstawowym elementem terapii w obrębie tzw. pakietu septycznego, a to właśnie pacjenci z sepsą lub wstrząsem septycznym cechują się krążeniem hiperdynamicznym, co zwiększa przekrwienie nerek, a w konsekwencji istotnie zwiększa również klirens stosowanych leków. Uwalniane cytokiny zapalne powodują zaburzenia płynowe, co nie tylko zmniejsza stężenie białek we krwi, ale także stężenia wolnych frakcji leków. Z drugiej strony chory z sepsą może mieć nakładającą się niewydolność nerek lub/i wątroby co znacząco zmniejsza metabolizm i eliminację antybiotyków. Z tych wszystkich przyczyn dawkowanie leków, które jest weryfikowane na podstawie badań przeprowadzonych na ogólnej populacji, może być zupełnie niemiarodajne w stosunku do chorych hospitalizowanych w OIT [22].

Na łamach prestiżowego czasopisma *Intensive Care Medicine* eksperci ustalili, które antybiotyki powinno się monitorować u chorych w OIT. Do leków

tych należą: β -laktamy, aminoglikozydy, teikoplanina, wankomycyna, linezolid, a z leków przeciwgrzybiczych – vorikonazol [5]. Monitorowanie stężeń aminoglikozydów i glikopeptydów jest obecnie standardem w celu uniknięcia nefro- i ototoksyczności wywołanej przez te antybiotyki [5,22,23], jednak monitorowanie osoczowych stężeń antybiotyków beta-laktamowych wciąż nie jest rutynowo stosowaną procedurą.

W wielośrodkowej, ankietowej pracy przeprowadzonej w Danii, w której uczestniczyły łącznie 64 szpitale (14 klinicznych, 25 ogólnych i 25 jednostek akademickich) na zadane pytania odpowiadali głównie pracownicy aptek szpitalnych, personel pracujący w OIT oraz pracownicy laboratorium mikrobiologicznego. W badanej grupie 70% ankietowanych wiedziało o możliwości monitorowania osoczowych stężeń antybiotyków beta-laktamowych, jednak tylko 31% ankietowanych stosowało tę metodę w praktyce. W szpitalach klinicznych możliwość monitorowania stężeń flukloksacyliny i ceftazydymu była natomiast dostępna zaledwie w połowie badanych placówek. Znacznie gorsza sytuacja panowała w szpitalach ogólnych, gdzie często nie oznaczano w ogóle stężeń osoczowych żadnych antybiotyków z tej grupy [24].

W 2021 roku Lanckohr i wsp. [25] opublikowali wyniki ankietowego badania, dotyczącego zastosowania monitorowania stężeń osoczowych antybiotyków w OIT. W badaniu tym uczestniczyło 812 respondentów z 71 krajów (w tym 80% z krajów europejskich i z krajów centralnej Azji). Większość ankietowanych (82%) zgłaszało, że leczenie infekcji w OIT opiera się w ich oddziałach na lokalnych wytycznych. Monitorowanie stężeń jakichkolwiek antybiotyków było stosowane jedynie w 61% ankietowanych oddziałów, lecz monitorowanie to dotyczyło głównie wankomycyny (89%) i aminoglikozydów (77%). Inne grupy leków były zdecydowanie rzadziej monitorowane za pomocą tej metody (karbapenemy – 32%, penicyliny – 30%, azole – 27%, cefalosporyny – 17%) [25].

Wszystkie te fakty nabierają szczególnego znaczenia, jeżeli spojrzeć na wyniki niemieckiej publikacji z roku 2020 (opartej również na obszernym badaniu ankietowym). W pracy tej potwierdzono, że najczęściej stosowane antybiotyki w niemieckich OIT to piperacylina z tazobaktamem, meropenem, ampicylina z sulbaktamem, wankomycyna i linezolid. Okazało się, że tylko meropenem i piperacylinę z tazobaktamem dawkowano w większości przypadków (odpowiednio w 70% i 67%) zgodnie z ich profilem farmakokine-

tycznym. Najczęściej monitorowanymi antybiotykami były: wankomycyna (którą zaznaczyło 75% ankietowanych), oraz meropenem i piperacylina z tazobaktamem (odpowiednio 22% i 17% ankietowanych). Częstość, z którą monitorowano stężenia pozostałych antybiotyków, nie przekraczała poziomu 5%. Warto przy tym zauważyć, że możliwość oznaczania stężeń wankomycyny była dostępna w 75% oddziałów w dni powszednie, zaś w dni wolne od pracy nie była dostępna w połowie ankietowanych oddziałów. W tej sytuacji nie dziwi fakt, że możliwość oznaczenia innych niż wankomycyna antybiotyków była praktycznie niedostępna w większości (powyżej 96%) ankietowanych oddziałów w dni wolne od pracy [20].

Monitorowanie stężeń antybiotyków może mieć również duże znaczenie w trakcie prowadzenia terapii pozaustrojowych. W 2017 roku grupa australijskich badaczy opublikowała wyniki badań, dotyczących monitorowania stężeń antybiotyków u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek w trakcie prowadzenia ciągłej terapii nerkozastępczej. Okazało się, że 78% pacjentów nie wymagało korekty dawkowania, natomiast u pozostałych konieczna była redukcja dawki [26]. Dokładna identyfikacja pacjentów, u których mogłaby być konieczna redukcja dawkowania, wydaje się więc niemożliwa bez monitorowania stężeń antybiotyków w osoczu.

Inną terapią pozaustrojową dostępną w OIT, która ma bardzo istotny wpływ na eliminację antybiotyków, jest zastosowanie utleniania pozaustrojowego (ECMO). W pracy Bougle i wsp. [3] opublikowanej w 2019 roku, Autorzy zakwalifikowali prospektywnie do badania 44 pacjentów. Badana grupa była więc niewielka i stosunkowo heterogenna (dość szerokie spektrum wspomaganie – od żylnego-żylnego wspomaganie, poprzez obwodowe i centralne ECMO żylnego-tętnicze, po wspomaganie wyłącznie prawej komory serca. Monitorowanie stężeń antybiotyków w tej grupie chorych okazało się przydatne, ponieważ po przeprowadzeniu pomiarów okazało się, że terapeutyczne stężenia imipenemu i amikacyny osiągnęło odpowiednio zaledwie 25% i 33% chorych [3].

Metody diagnostyczne wykorzystywane w monitorowaniu stężeń osoczowych antybiotyków beta-laktamowych są szybkie i skuteczne, a wyniki badań są dostępne w ciągu 6-12 godzin. Wadą tych metod pozostaje jednak niewystarczająca liczba specjalistycznego sprzętu oraz doświadczonych diagnostów laboratoryjnych [18].

Monitorowanie leków wpływających na czynność ośrodkowego układu nerwowego

Zdecydowanie mniej miejsca w literaturze medycznej poświęca się monitorowaniu stężeń osoczowych leków wpływających na działanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W OIT często stosuje się leki działające depresyjnie na OUN w celu prowadzenia sedacji lub wywołania śpiączki farmakologicznej. Wiadomo, że leki sedatywne stosunkowo często wchodzi w interakcje lekowe, bowiem są one metabolizowane głównie przez cytochrom P-450 [9].

Innymi lekami nierzadko stosowanymi w OIT są leki przeciwpadaczkowe, ponieważ incydenty drgawek występują stosunkowo często po urazach czaszkowo-mózgowych, nagłych zatrzymaniach krążeniach lub udarach OUN [27]. W grupie leków przeciwpadaczkowych, fenytoina powinna być monitorowana rutynowo. Lek ten charakteryzuje się nieliniową farmakokinetyką, przez co bardzo trudno jest przewidzieć jego działanie. Dodatkowo, fenytoina w około 90% wiąże się z albuminami, a tylko wolna frakcja wywiera działanie farmakologiczne. Fenytoina stosunkowo często wchodzi też w interakcje lekowe. W kilku opublikowanych w ostatnich latach artykułach zajmowano się oceną stężeń osoczowych fenytoiny w OIT.

Potwierdzono, że przy zastosowaniu identycznego dawkowania, pacjenci hospitalizowani w OIT osiągają niższe stężenia fenytoiny niż pacjenci nie wymagający pobytu w OIT. Wykazano, że pobyt w OIT ma największy wpływ na wolną frakcję fenytoiny w surowicy, obok takich czynników jak wiek pacjenta czy stężenie mocznika i albuminy w surowicy [27].

W innej pracy analizowano populację hospitalizowaną w OIT o profilu neurologicznym. Głównym powodem włączenia leku do terapii były drgawki uogólnione (92%). Okazało się, że aż 52% chorych nie osiągnęło terapeutycznego stężenia leku w osoczu (u 39% chorych stężenia te były subterapeutyczne, a u 13% – supratherapeutyczne). Ponadto, u ponad 50% chorych występowały interakcje lekowe, głównie z kwasem acetylosalicylowym, deksametazonem oraz fenobarbitem [28].

W pracy pogładowej opublikowanej w 2018 roku w czasopiśmie *Critical Care* zwrócono uwagę na to, że zaletą leków starszej generacji (takich jak fenytoina, kwas walproinowy, benzodiazepiny oraz barbiturany) jest dobra znajomość tych leków przez klinicystów, ewi-

dentne dowody działania oraz dostępność dożylnych form podaży. Wadą jest jednak konieczność prowadzenia monitorowania stężeń osoczowych, z powodu licznych interakcji lekowych. Zaletą leków nowej generacji (takich jak np. lewetyracetam), jest stosunkowo niewielka ilość interakcji lekowych, co praktycznie znosi obowiązek monitorowania stężeń w osoczu [8].

W 2017 roku Hiemke i wsp. [9] przedstawili obszerny konsensus dotyczący oceny monitorowania stężeń osoczowych leków stosowanych w psychiatrii i neurologii, który dotyczył również leków stosowanych w obszarze anestezjologii i intensywnej terapii. Autorzy wydali cztery stopnie zaleceń do stosowania monitorowania stężeń osoczowych leków (1 – silnie rekomendowane, 2 – rekomendowane, 3 – użyteczne, 4 – potencjalnie użyteczne). Z leków wykorzystywanych częściej w OIT jedynie haloperidol, barbiturany i kwas walproinowy znalazły się w grupie leków silnie rekomendowanych. Wśród leków rekomendowanych (stopień zaleceń 2) znalazła się większość leków neuroleptycznych – risperidon, kwetiapina, sertralina, a także buprenorfina, naltrekson i metadon. Pozostałe opioidy oraz benzodiazepiny, pomimo swych działań ubocznych, otrzymały najsłabszy, 3 i 4 poziom rekomendacji w przedstawionej skali [9].

Autorzy niemieccy analizowali związek pomiędzy wynikami monitorowania stężeń osoczowych sufentanylu i midazolamu, a wartościami bispektralnego indeksu (BIS) a punktacją w skali Ramsay'a oraz RASS u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Do prospektywnego badania zakwalifikowano 49 chorych. W żadnej z przeprowadzonych korelacji nie wykazano istotności statystycznej, jednak zaobserwowano, że przy wzrastającym stężeniu midazolamu spadały wartości BIS [29]. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono też żadnych prac, dotyczących stężeń osoczowych leków sedatywnych podczas prowadzenia terapii ECMO.

Podsumowanie

Autorzy artykułu pracują w ośrodku, w którym dostępna jest pracownia monitorowania leków. Najczęściej wykonywane badania obejmują oznaczanie stężeń wankomycyny, gentamycyny, digoksyny, oraz leków przeciwgrzybiczych i immunosupresyjnych (z uwagi na prowadzony w jednostce program transplantacyjny).

Monitorowanie stężeń osoczowych leków, a w szczególności prowadzenie diagnostyki przy

pomocy chromatografii, wymaga wyszkolonego personelu laboratoryjnego oraz specjalistycznego sprzętu. Dzienna liczba wykonywanych badań nie jest duża, co powoduje, że w większości ośrodków dostępność tych badań w dniach wolnych od pracy jest bardzo ograniczona [24]. Dla większości leków nie opracowano metodologii laboratoryjnej, co wymaga zastosowania chromatografii [18,24]. Dla funkcjonowania większości oddziałów (poza OIT) nie jest to jednak istotny problem. U pacjentów w krytycznym stanie niewłaściwe stężenia leków mogą natomiast doprowadzić zarówno do zgonu (np. z powodu braku oddziaływania na patogeny bakteryjne w przypadku zbyt niskiego stężenia antybiotyków), jak i możliwych interakcji lekowych oraz wystąpienia działań niepożądanych (jeżeli używane stężenia leku są zbyt wysokie).

Jednym z przyszłych kierunków w zakresie monitorowania leków poza obszarem laboratorium (przyłożkowo) jest zastosowanie mikrodializy. W tym przypadku specjalna kaniula jest zakładana do tkanki, w której chcemy monitorować stężenie. Niestety, trudności w interpretacji wyniku oraz ciągła kalibracja kaniuli utrudniają na razie szersze zastosowanie tej metody w OIT. Można jednak oczekiwać, że w dobie rozwoju sztucznej inteligencji, biofizyki i technologii w przyszłości będzie to wkrótce metoda diagnostyczna, która umożliwi ciągłe przyłożkowe monitorowanie stężeń leków (szczególnie antybiotyków) techniką *point-of-care* [30].

Wydaje się, że koncepcja wprowadzenie rutynowego

monitorowania osoczowych stężeń antybiotyków do praktyki klinicznej w OIT jest zasadne. Umożliwi to bardziej racjonalne wykorzystywanie antybiotyków w dobie lawinowego wzrostu antybiotykoodporności bakterii. Inną zaletą monitorowania osoczowych stężeń leków będzie wzrost efektywności leczenia, a przy tym redukcja kosztów i objawów ubocznych spowodowanych nieprawidłowym dawkowaniem leków. Problemem, na który koniecznie należy zwrócić uwagę w OIT to interakcje lekowe, które dziś występują już średnio u co drugiego pacjenta w przebiegu leczenia, do czego przyczynia się ciężki stan chorego, stosowanie polipragmazji oraz obecność dodatkowych schorzeń przewlekłych [12,31]. Najczęstsze powikłania wynikające z interakcji lekowych w OIT dotyczą wydłużenia odstępu QT oraz krwawień, tak więc należy dokładnie weryfikować zlecenia lekarskie pod tym kątem.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marek Grochła

Klinika Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ marek.grochla@sum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-oddzialow/polipragmazja-kiedy-leki-szkodza-sroda-z-profilaktyka-w-ow-nfz,571.html>
2. Bakker T, Abu-Hanna A, Dongelmans DA, Vermeijden WJ, Bosman RJ, de Lange DW i wsp. Clinically relevant potential drug-drug interactions in intensive care patients: A large retrospective observational multicenter study. *J Crit Care* 2021;62:124-30.
3. Bouglé A, Dujardin O, Lepère V, Ait Hamou N, Vidal C, Lebreton G i wsp. PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:493-7.
4. Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M i wsp. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care* 2020;24:664.
5. Abdul-Aziz MH, Alffenaar J-WC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D i wsp. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* 2020;46:1127-53.
6. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer H G, Staab A. red. wydania I polskiego Wyska E. Farmakokinetyka podstawy i znaczenie praktyczne. *MedPharm Polska* 2013;5:196-203.
7. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. *Biblioteka lekarza praktyka* 2018;2:18-25.
8. Farrokhs S, Tahsili-Fahadan P, Ritzl EK, Lewin JJ, Mirski MA. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Critical Care* 2018;22:153.
9. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K i wsp. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.

10. Schuster C, Sterz S, Teupser D, Brügel M, Vogeser M, Paal M. Multiplex Therapeutic Drug Monitoring by Isotope-dilution HPLC-MS/MS of Antibiotics in Critical Illnesses. *J Vis Exp.* 2018;138:e58148.
11. Moreira MB, Mesquita MGD, Stipp MAC, Paes GO. Potential intravenous drug interactions in intensive care. *Rev Esc Enferm USP* 2017;51:e03233.
12. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS i wsp. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety* 2019;42:1035-1044.
13. Forgerini M, Mieli S, de Carvalho Mastroianni P. Safety assessment of omeprazole use: a review. *Sao Paulo Med J.* 2018;136:557-70.
14. Łój P, Olender A, Słezak W, Krzych ŁJ. Pharmacokinetic drug-drug interactions in the intensive care unit — single-centre experience and literature review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017;49:259-267.
15. Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care* 2017;38:97-103.
16. Farzanegan B, Alehashem M, Bastani M, Baniyasi S. Potential Drug-Drug Interactions in Cardiothoracic Intensive Care Unit of a Pulmonary Teaching Hospital. *J Clin Pharmacol* 2015;55:132-136.
17. Rodrigues A T, Stahlschmidt R, Granja S, Eiras Falcão A L, Moriel P, Mazzola P G. Clinical relevancy and risks of potential drug-drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharm J.* 2015;23:366-70.
18. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, et al. An international, multicentre survey of b-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1416-23.
19. Woroń J, Wrzosek A, Konturek K, Kutaj-Wąsikowska. Charakterystyka antybiotyków i leków przeciwwgrzybiczych cz. VI 115-139 w Antybiotykoterapia w intensywnej terapii pod red. Urszuli Zielińskiej-Borkowskiej i Jarosława Woronia. *Medical Education* 2018.
20. Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J i wsp. The ONTAI study – a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *J Crit Care* 2020;60:260-6.
21. Bondarczuk K. Skutki antybiotykkooporności – co już wiemy, a czego możemy się spodziewać? *Forum Zakażeń* 2020;11:297-300.
22. Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A, Fuchs T, Preisenberger J, Krüger WA i wsp. Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis Modern oder nur „modisch“? *Med. Klin Intensivmed Notfmed* 2018;113:82-93.
23. Guo T, van Hest RM, Fleuren LM, Roggeveen LF, Bosman RJ, van der Voort PHJ i wsp. Why we should sample sparsely and aim for a higher target: Lessons from model-based therapeutic drug monitoring of vancomycin in intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:1234-42.
24. Ewoldt TMJ, Abdulla A, van den Broek P, Hunfeld N, Bahmany S, Muller AE i wsp. Barriers and facilitators for therapeutic drug monitoring of beta-lactams and ciprofloxacin in the ICU: a nationwide cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2022;22:611.
25. Lanckohr C, Boeing C, De Waele JJ, de Lange DW, Schouten J, Prins M i wsp. Antimicrobial stewardship, therapeutic drug monitoring and infection management in the ICU: results from the international A-TEAMICU survey. *Ann Intensive Care* 2021;11:131.
26. Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JJP, Lipman J, Roberts JA. Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:589-94.
27. Barra ME, Phillips K M, Chung D Y, Rosenthal E S. A Novel Correction Equation Avoids High-Magnitude Errors in Interpreting Therapeutic Drug Monitoring of Phenytoin among Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit.* 2020;42:617-25.
28. Noval M, Seung H, Armahizer M. Evaluation of Fosphenytoin Therapeutic Drug Monitoring in the Neurocritical Care Unit. *Drugs R D.* 2020;20:17-22.
29. Nies RJ, Müller C, Pfister R, Binder PS, Nosseir N, Nettersheim FS i wsp. Monitoring of sedation depth in intensive care unit by therapeutic drug monitoring? A prospective observation study of medical intensive care patients. *J Intensive Care* 2018;6:62.
30. Martin-Loeches I. Therapeutic drug monitoring (TDM) in real-time: a need for the present future. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20:1245-7.
31. Zheng W Y, Richardson L C, Li L, Day R O, Westbrook J I, Baysari M T. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:15-27.