

## CHANGES IN PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF DRUGS IN CRITICALLY ILL PATIENTS – PART I

Org. Zmiany właściwości farmakokinetycznych leków u krytycznie chorych – część I

CIOS Agnieszka<sup>1\*</sup>, HOŃDO Łukasz<sup>2</sup>, ZIELIŃSKI Stanisław<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jagiellonian University, Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, 9 Medyczna Street, PL 30-688, Kraków.

<sup>2</sup>John Paul II Hospital, 80 Prądnicka Street, PL 31-202 Kraków.

Article submitted: 02.12.2018; accepted: 25.12.2018

### Abstract

*The essential and the most difficult goal for the implementation of pharmacotherapy in critically ill patients is to achieve the desired pharmacological effect, while minimizing side effects of drugs. The desired pharmacodynamic effect is dependent on the concentration of a drug obtained in a target tissue. Drug concentration, in turn, depends on pharmacokinetic processes which, in this group of patients, undergo significant changes, which are often difficult to predict. These changes in pharmacokinetic properties of drugs may be caused by specific organ dysfunction, mainly liver or kidneys, and may be a consequence of an acute phase of inflammation, drug-drug interaction, or therapeutic intervention. Optimal use of drugs in patients of intensive care units requires, that physicians have a thorough understanding of the potential impact that a critical condition has on drug's absorption, distribution, metabolism and excretion.*

**Keywords: critically ill patients, pharmacokinetics, antibiotics, sepsis**

### Wstęp

Pomimo regularnego stosowania wielu leków u pacjentów w stanie krytycznym dane na temat wpływu chorób/oby na właściwości farmakokinetyczne leków są nadal w literaturze naukowej ograniczone. Stosowanie bezpiecznych i skutecznych schematów leczenia pacjentów z ciężką chorobą wymaga zrozumienia podstaw farmakokinetyki. W artykule tym dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego wpływu zmian patofizjologicznych, występujących u krytycznie chorych pacjentów, na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację leków. W zakresie wchłaniania leków omówiono zaburzenia perfuzji tkanek,

motoryki przewodu pokarmowego oraz interakcje składników odżywczych z lekami. W aspekcie dystrybucji leków zwrócono uwagę na przemieszczanie płynów w organizmie chorych krytycznie oraz zmiany w wiązaniu leków z białkami osocza. W rozdziale dotyczącym metabolizmu leków omówiono znaczenie wątrobowego przepływu krwi oraz wewnętrznego klirensu wątrobowego. Na koniec dokonano przeglądu literaturowego dotyczącego eliminacji leków u krytycznie chorych omówiono rolę i znaczenie klirensu nerkowego jako istotnego wskaźnika w tej populacji chorych. Dla potrzeb niniejszego artykułu przez pacjenta krytycznie chorego jest rozumiany pacjent po ciężkich urazach lub pacjent chorujący na ciężkie choroby uogólnione jak np. sepsa.

\*Corresponding Author: Agnieszka Cios; agnieszka.cios@uj.edu.pl

## Wchłanianie

Szybkość i stopień wchłaniania leku podawanego pozanaczyniowo w dużym stopniu zależy od właściwości fizykochemicznych jego cząsteczki oraz środowiska i miejsca podania. Ważnymi czynnikami wpływającymi na ten proces są takie cechy jak: wielkość molekuly, jej rozpuszczalność, stopień lipofilności, ujemny logarytm z wartości stałej dysocjacji (pKa) oraz stabilność substancji chemicznej/leczniczej. Właściwości organizmu, zmienione u pacjentów krytycznie chorych, takie jak przepływ krwi, pH i motoryka przewodu pokarmowego oraz powierzchnia wchłaniania, odgrywają także istotną rolę w procesie wchłaniania leku.

Po podaniu doustnym proces wchłaniania leku może być także zmieniony u krytycznie chorych. Obniżenie wchłaniania w takim stanie wynika ze zmniejszonej perystaltyki przewodu pokarmowego, zmian w pH treści pokarmowej, zmienionej diety, niedostatecznego ukrwienia ścian przewodu pokarmowego czy obrzęku jego błony śluzowej. Dysfunkcjom tym często towarzyszą zmiany w procesach dystrybucji, metabolizmu i eliminacji, przez co stężenie leku w miejscu działania nie osiąga wymaganych stężeń terapeutycznych. Dlatego też, u chorych w stanie krytycznym, preferowaną drogą podawania leków jest droga dożylna. Zapewnia ona całkowitą dostępność biologiczną leku, dzięki wyeliminowaniu konieczności wchłaniania substancji leczniczej przez błony biologiczne i efektu pierwszego przejścia, zachodzącego w wątrobie i w przewodzie pokarmowym. Zatem, gdy następuje konieczność zastosowania pozanaczyniowej drogi podania, współpracujący ze sobą klinicysta i farmaceuta kliniczny muszą rozważyć wszystkie zmiany zachodzące w organizmie chorego [1,2].

## Zaburzenia perfuzji

Stan wstrząsu występujący często u krytycznie chorych, powoduje spadek ciśnienia tętniczego krwi, spowodowany nadmiernym rozszerzeniem naczyń pod wpływem dużej

ilości wydzielonego tlenku azotu (NO), co w efekcie prowadzi do niedotlenienia narządów. Podczas rozwoju sepsy dochodzi do nadmiernej relaksacji i zwolnienia akcji serca na skutek działania NO i wysokiego poziomu czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$  - *tumor necrosis factor-alfa*). Zaburzenia hematologiczne występujące podczas sepsy, sprowadzają się głównie do wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC - *disseminated intravascular coagulation*). Objawia się on wydłużeniem czasów krzepnięcia, spadkiem poziomu fibrynogenu oraz poziomu płytek krwi. Ponadto, jest on także spowodowany pobudzeniem przez cytokiny zewnątrzpochodnego układu krzepnięcia oraz nieprawidłowym działaniem mechanizmów antykoagulacyjnych (antytrrombina III, trombomodulina). Prowadzi to do powstawania licznych, drobnych zakrzepów w naczyniach, co dodatkowo zaburza transport tlenu i wykorzystanie go przez tkanki. W wyniku tych zmian, organizm broni się przed uszkodzeniem życiowo ważnych narządów i „kieruje” krew do mózgu, serca oraz płuc, kosztem pozostałych organów takich jak: nerki, śledziona czy przewód pokarmowy. Takie przesunięcie krwi pozbawia narządy obwodowe tlenu i substancji odżywczych, co powoduje zmniejszenie stopnia wchłaniania leków z jelit, mięśni i tkanek podskórnych. W tym przypadku alternatywną drogą podania leku jest niewątpliwie droga dożylna. Wyniki badań klinicznych potwierdziły, że podskórne podawanie leku, krytycznie chorym pacjentom, odznacza się obniżoną skutecznością. Tego typu badania przeprowadzili Prilinger i wsp., którzy zaobserwowali, że po podaniu podskórnym antykoagulantów (np. enoksaparyny), uzyskano dużo niższe stężenie tego leku we krwi w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami [3]. Obniżony przepływ krwi w połączeniu ze zwiększonym zapotrzebowaniem metabolicznym, powoduje również zaburzenie funkcji przewodu pokarmowego manifestujące się obniżeniem zdolności wchłaniania leków na całej jego długości. W związku z tym przy wyborze drogi podania leku u krytycznie chorych należy wziąć pod uwagę zaburzenia perfuzji we wszystkich narządach.

## Atrofia jelit

Pacjenci przebywający na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) z powodu złego stanu zdrowia są często poddawani żywieniu pozajelitowemu. Wstrzymanie żywienia drogą jelitową jest konsekwencją zaburzonego stanu hemodynamicznego pacjenta, planowanymi zabiegami chirurgicznymi lub występującej u chorego nietolerancji żywienia dojelitowego. Należy jednak pamiętać, że dla prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego i jego proliferacji konieczny jest kontakt z pożywieniem. Dowiedziano też, że tzw. „głodowanie” (pozbawienie organizmu pokarmu) prowadzi do atrofii jelit już po trzech dniach i nie można temu zapobiec wprowadzeniem żywienia pozajelitowego. Zmiany zachodzące na powierzchni błony śluzowej jelita objawiają się zmniejszeniem wysokości kosmków jelitowych i głębokości ich mieszeków. Dysfunkcja jelit na poziomie makroskopowym wiąże się również z nieprawidłową aktywnością enzymatyczną na poziomie komórkowym. Należy przypuszczać, że u pacjentów w stanie krytycznym, u których w przebiegu choroby nastąpiło kilka dni „głodu” zaburzenie funkcjonowania komórek jelitowych może zmniejszać wchłanianie leków z przewodu pokarmowego [4].

## Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

Po podaniu doustnym głównym miejscem wchłaniania leków jest jelito cienkie, ale obecność leków w jelicie jest uwarunkowana prawidłowym opróżnianiem żołądka. Do czynników spowalniających opróżnianie żołądkowe należą leki (np. opioidy i leki o działaniu antycholinergicznym), ale także ból, lęk, wstrząs, niedoczynność tarczycy, zapalenie otrzewnej, interwencja chirurgiczna, pokarm czy alkohol. Wzrost opróżniania żołądka obserwowany jest po zastosowaniu domperidonu, metoklopramidu, cisaprydu, propranololu, w tyreotoksykozie (zatrucie hormonami

tarczycy) i przy zwiększonej objętości płynów ustrojowych [4].

## Zaburzenia fizyczne

Wprowadzenie żywienia dojelitowego ma na celu przywrócenie zdolności wchłaniania substancji w przewodzie pokarmowym. Nie powoduje to jednak wyeliminowania wszystkich zaburzeń fizycznych w organizmie, dlatego wchłanianie leków może w dalszym ciągu być zmienione. Większość leków to substancje o charakterze słabych kwasów lub słabych zasad, dzięki czemu, w zależności od pH środowiska, mogą występować one zarówno w formie cząsteczkowej jak i zjonizowanej. Postać cząsteczkowa ma charakter lipofilowy i to ona ma zdolność przenikania przez błony komórkowe organizmu. Dlatego też pH środowiska w jakim znajdzie się substancja lecznicza oraz jej wartość pKa odgrywają ważną rolę w procesie absorpcji. Klasycznym przykładem przytaczanym przez wielu naukowców jest zapewnienie kwaśnego środowiska dla prawidłowego wchłaniania leku przeciwgrzybiczego itrakonazolu podanego dojelitowo. Profilaktyka wrzodów żołądka i dwunastnicy, wymagająca stosowania antagonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub> i inhibitorów pompy protonowej, powoduje podniesienie pH soku żołądkowego, co wpływa na zmianę właściwości lipofilnych innych substancji. Ryzyko zmiany pH istnieje także w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego. Dysfunkcja w wydzielaniu soku trzustkowego, odprowadzanego do dwunastnicy, powoduje zmiany w fizjologicznie alkalicznym środowisku panującym w początkowym odcinku jelit, przez co w tym miejscu zmniejszeniu ulega wchłanianie leków o charakterze zasadowym [5].

Innym problemem zaburzenia wchłaniania są interakcje leków podawanych wraz z żywnością dojelitową. Badania przeprowadzone przez Penrod'a i wsp. wykazały, że podawanie warfaryny jednocześnie z preparatami do żywienia dojelitowego powoduje skrócenie czasu protrombinowego. Warfaryna jest lekiem zmniejszającym krzepliwość krwi, którego mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy, zależnych od wi-

taminy K, czynników krzepnięcia, co w warunkach fizjologicznych objawia się wydłużeniem czasu protrombinowego [6]. Efekt ten prawdopodobnie jest spowodowany zaabsorbowaniem cząsteczek leku na składnikach preparatu odżywczego, przez co warfaryna nie może zostać prawidłowo wchłonięta. Inne leki, dla których udowodniono zmniejszenie wchłaniania w przypadku podawania ich z żywnością dojelitową to fenytoina, minocyklina oraz tetracyklina. Pomimo ciągłego przeprowadzanych badań nad zmianami we wchłanianiu różnych substancji leczniczych, bardzo wiele wyników nie jest jednoznacznych z punktu widzenia klinicznego, dlatego nadal aktualny jest pogląd, że podanie leku drogą dożylną jest sposobem na uzyskanie całkowitej biodostępności biologicznej leku, niezależnym od jednocześnie stosowanego żywienia do- czy pozajelitowego [7].

### Dystrybucja

W najprostszym modelu farmakokinetycznym, jakim jest model jednokompartментowy, dystrybucję leku przedstawiamy następującym równaniem matematycznym [8]:

$$C = D \cdot V_d$$

w którym:

C - wartość stężenia początkowego leku podanego w bolusie dożylnym

D - dawka leku

$V_d$  - objętość dystrybucji

Dystrybucja leku do różnych tkanek organizmu zależy od wielu czynników, takich jak: przepływ krwi, stopień jego wiązania z białkami, przepuszczalność tkanek, rozpuszczalność leku w tłuszczach, pH środowiska i  $pK_a$  leku [8]. Biorąc pod uwagę wszystkie te czynniki do rozpatrywania dystrybucji leku, należałoby wykorzystać bardziej skomplikowane modele farmakokinetyczne, jednak zaskakującym jest fakt, że uproszczony model dwukompartментowy jest wystarczający dla

bardzo wielu substancji leczniczych.

W przypadku ciężkich stanów klinicznych, występują zmiany w czynnikach odpowiadających za dystrybucję, dlatego w celu uzyskania wymaganego, terapeutycznego stężenia leku w miejscu jego działania, przy doborze podawanej dawki należy uwzględnić wszystkie te czynniki.

### Zmiany pH

Często zmiany pH u ciężko chorych pacjentów są wynikiem dysfunkcji wielu różnych narządów, co przekłada się na zaburzenie oddychania, wstrząs oraz zmiany w funkcjonowaniu nerek. Jonowa postać leku nie przechodzi przez błony komórkowe, w efekcie czego dystrybucja leku może ulegać zmianie. Ponieważ jednak ciężkim chorobom towarzyszą również zmiany fizjologiczne nie można jednoznacznie stwierdzić jaki wpływ mają zmiany pH na dystrybucję leku [8].

### Przemieszczanie płynów

Przemieszczanie płynów w organizmie chorego krytycznie to główna przyczyna zmian w dystrybucji leku. W uogólnionym stanie zapalnym, powodowanym najczęściej posocznicą lub wstrząsem septycznym, dochodzi do masowego uwalniania i aktywacji wielu tkankowych i miejscowych czynników zapalnych takich jak prostaglandyny, leukotrieny czy układy dopełniacza, które uszkadzają śródbłonek doprowadzając do jego zwiększonej przepuszczalności. Wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych jest także spowodowany wpływem toksyn bakteryjnych. Wzmocniony przepięk z naczyń kapilarnych doprowadza do przechodzenia płynów ustrojowych poza łożysko naczyniowe. Wypełnianie przestrzeni śródtkankowej płynem tworzy tak zwaną „trzecią przestrzeń” (*third spacing*), którą obserwujemy jako opuchliznę kończyn, wodobrzusze czy też obrzęk płuc. Wszystkie te zjawiska tworzą „nowy” kompartment, w którym odkładać się mogą leki o charakterze hydrofilowym, przez co znacznie zwiększa się ich objętość dystrybucji, a obniża stężenie leku we krwi. Przy stosowaniu



antybiotyków u ciężko chorych pacjentów, wielokrotnie stwierdzono znacznie większą, niż przewidywana, objętość dystrybucji [5,9]. Szczególnie było to zauważalne w przypadku hydrofilnych antybiotyków aminoglikozydowych. Potwierdzają to wyniki badań, przedstawione w pracy Zaske, w których stwierdzono znaczny wzrost wartości objętości dystrybucji gentamycyny u krytycznie chorych wynoszący średnio 0,63 l/kg [10], podczas gdy wartość tego parametru u zdrowych, młodych ochotników wynosi 0,23 l/kg [11]. Zmiany farmakokinetyczne w objętości dystrybucji są bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia szczególnie w przypadku antybiotyków, których aktywność przeciwbakteryjna jest proporcjonalnie zależna od stężenia leku we krwi.

Przemieszczanie płynów w organizmie nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na zmiany w objętości dystrybucji leków. Zwiększenie objętości płynu pozakomórkowego, a tym samym zwiększenie objętości dystrybucji leków, może nastąpić w wyniku stosowania żywienia pozajelitowego czy też konieczności podawania dożylnie dużej ilości płynów.

Retencja płynów i związane z tym wzrost objętości dystrybucji leków może być efektem działania mechanizmów wyrównawczych, które uruchamiane są na skutek niewydolności serca i/lub nerek. Niewydolność nerek może także doprowadzić do obniżenia lub podwyższenia objętości dystrybucji wielu leków (tab. 1) [1,5,7].

Zmiany w objętości dystrybucji oczekiwać należy także w przypadku utraty masy tkanek. Na skutek stymulacji lipolizy i redukcji lipogenezy obniżeniu ulega masa tkanki tłuszczowej. Zmieniony jest także metabolizm białek, które pozyskiwane z mięśni szkieletowych, tkanki łącznej i trzewi, stają się źródłem energii dla organizmu. Zwiększona przemiana białek i redukcja grubości tkanki tłuszczowej doprowadzają do zmniejszenia masy ciała, co przejawia się zmniejszeniem objętości dystrybucji [5]. Dlatego lekarze klinicyści i farmaceuci kliniczni muszą być świadomi możliwych zaburzeń w objętości dystrybucji leków u pacjentów krytycznie chorych i zdawać sobie sprawę z konieczności monitorowania stężenia leków we krwi, zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym.

### Wiązanie leku z białkami krwi

Istotny wpływ na dystrybucję leku wywierają także zmiany w stopniu jego wiązania z białkami. Zmiany te mogą być powodowane przez: podwyższenie lub obniżenie stężenia białek we krwi, współzawodnictwo o miejsce wiązania z substancjami endogennymi oraz zmiany w charakterze wiązania substancji leczniczej z białkiem [1,5,7,12,13].

U krytycznie chorych dochodzi do wzrostu stężenia białek ostrej fazy. Przedstawicielem tej grupy białek jest kwaśna  $\alpha_1$ -glikoproteina (AAG), która decydująco odpowiada za wiązanie zasadowych cząsteczek leków. Wzrost stężenia kwaśnej

Tabela 1. Wpływ niewydolności nerek na objętość dystrybucji różnych leków [7].

<b>Podwyższenie objętości dystrybucji</b>	<b>Obniżenie objętości dystrybucji</b>
amikacyna, azalocyлина, bretylium, cefazolina, cefonicyd, cefoksytyna, cefuroksym, dikloksacylina, erytromycyna, fenytoina, furosemid, gentamycyna, izoniazyd, klofibrat, kloksacylina, latamoksef, naproksen, sulfalen, trymetoprym, wankomycyna	chloramfenikol, digoksylna, etambutol, metycylina, pindolol

$\alpha_1$ -glikoproteiny będzie skutkował obniżeniem stężenia niezwiązanej frakcji leku we krwi i w konsekwencji obniżeniem jego objętości dystrybucji [1,5,7,12].

Wahania stężenia białek we krwi mogą dotyczyć również albumin. Do obniżenia poziomu albumin dochodzi najczęściej na skutek niedożywienia, zwiększonej przepuszczalności śródbłonna naczyń kapilarnych i ucieczki białek do przestrzeni zewnątrznaczyniowej, zwiększonego katabolizmu białek, ich utraty w wyniku nieprawidłowej funkcji nerek i/lub obniżonej ich syntezy w wątrobie. Niski poziom albumin we krwi pociąga za sobą wzrost stężenia wolnej frakcji leku o charakterze kwasowym. Więcej leku może ulegać dystrybucji do tkanek, co w efekcie doprowadza do wzrostu jego objętości dystrybucji [1,5,7,9,12].

Wpływ na wiązanie leku z białkami, poza obserwowanymi zmianami poziomu białek we krwi, może mieć także współzawodnictwo środka leczniczego o miejsce wiązania z substancjami endogennymi. Na skutek nieprawidłowej czynności nerek i wątroby dochodzi do kumulacji metabolitów, które konkurują z cząsteczkami leku, wypierając je z miejsc wiązania na białkach. Np. w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby lub pierwotnej marskości żółciowej podwyższeniu może ulec poziom bilirubiny w surowicy. Bilirubina ma silne powinowactwo do albumin, co może odpowiadać za wypieranie leków o charakterze kwasowym z ich połączeń z tymi białkami [5,7].

### Metabolizm

Metabolizm wątrobowy zależy głównie od trzech czynników fizjologicznych, tj. wątrobowego przepływu krwi (*HBF - hepatic blood flow*), aktywności enzymów wątrobowych i wiązania leku z białkami. Zmiany któregoś z wymienionych czynników wpływają znacznie na metabolizm wątrobowy środka leczniczego. Podstawowe równanie opisujące klirens wątrobowy ma postać [8]:

$$CL_H = Q \cdot E$$

gdzie:

$CL_H$  - całkowity klirens wątrobowy

$Q$  - całkowity przepływ wątrobowy

$E$  - współczynnik ekstrakcji wątrobowej

Współczynnik  $E$  zależy od zdolności enzymów wątrobowych do metabolizowania leku oraz stopnia jego wiązania z białkami. Równanie służące do obliczenia wartości współczynnika  $E$  ma następującą postać [8]:

$$E = (f_u \cdot CL_{int}) / (Q + f_u \cdot CL_{int})$$

gdzie:

$f_u$  - frakcja leku nie związanego z białkami

$CL_{int}$  - wewnętrzny klirens wątroby lub maksymalna zdolność metaboliczna wątroby

$Q$  - całkowity przepływ wątrobowy

Współczynnik  $E$  zależy od ilości leku metabolizowanego przez wątrobę i dzieli się odpowiednio na wysoki ( $E > 0,7$ ), średni ( $E = 0,3-0,7$ ) oraz niski ( $E < 0,3$ ). Znajomość współczynnika  $E$  dla poszczególnych leków jest bardzo przydatna do przewidywania zmian w ich metabolizmie u pacjentów z różnego typu zaburzeniami [4].

### Wątrobowy przepływ krwi

Każde zaburzenie przepływu krwi przez wątrobę wpływa na metabolizm leku, zwiększając lub zmniejszając jego dostępność do hepatocytów. Największe znaczenie ma to w przypadku leków z wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej ( $E > 0,7$ ), których przemiany wątrobowe ściśle zależą od przepływu krwi. Każdy lek o wysokiej wartości ekstrakcji wątrobowej wymaga określonej ilości czasu na oddysocjowanie od składników krwi, „wejścia” do hepatocytu i „poddania się” biotransformacji lub wydzieleniu z żółcią. Czynnikiem ograniczającym ten wysoko wydajny proces jest więc przepływ krwi. Przykładami leków o wysokiej i średniej ekstrakcji wątrobowej, stosowanymi u ciężko chorych pacjentów, są lidokaina, antagoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, morfina czy też midazolam [5,7].

U osób hospitalizowanych na OIOM-mie,

bardzo częstym schorzeniem towarzyszącym jest stan szoku septycznego, który w bardzo znaczny sposób zmienia przepływ wątrobowy, co ma szczególnie znaczenie dla leków o wysokiej ekstrakcji. W stanie hiperdynamicznych zmian, w przebiegu sepsy, wzrasta wyrzut serca i redystrybucja krwi do organów życiowo ważnych. Odwrotna sytuacja ma miejsce w późnym stadium sepsy, kiedy obniżenie przepływu krwi przez wątrobę powoduje zmniejszenie klirensu leków metabolizowanych w niej. Krwotoczne i inne postacie wstrząsu hipowolemicznego, a także zawał serca oraz niewydolność serca stanowią kolejną grupę schorzeń towarzyszących osobom w stanie krytycznym, które mogą przyspieszać spadek klirensu wątrobowego leków o wysokiej wartości współczynnika ekstrakcji [1,5,7,9].

Poza zmianami patologicznymi również istotne znaczenie w wątrobowym przepływie krwi, odgrywa też stosowana terapia. Wszelkie zabiegi kliniczne oraz politerapia są przyczyną jatrogennych zmian w przepływie krwi, czego efektem są zmiany w eliminacji substancji leczniczych o wysokiej ekstrakcji. Pomiedzy lekami zachodzi szereg interakcji, w wyniku których jedne środki lecznicze mogą powodować znaczące zmiany w metabolizmie innych leków, posiadających eliminację zależną bezpośrednio od przepływu krwi. Potwierdzono, że leki będące agonistami receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych takie jak fenylefryna, norepinefryna, epinefryna oraz dopamina mogą powodować skurcz żył wątrobowych, prowadząc do znacznego obniżenia przepływu krwi przez wątrobę. Leki zmniejszające opór naczyniowy, takie jak nitrogliceryna podnoszą przepływ krwi. Leki działające inotropowo dodatnio, poprzez zwiększenie objętości wyrzutowej serca, wpływają także na poprawę krążenia wątrobowego [1,5,7,9].

### Wewnętrzny klirens wątrobowy

Dla wzoru:  $CL_H = f_u \cdot CL_{int}$  niski poziom aktywności enzymów, słaba dyfuzja do hepatocytów i dysocjacja leków o niskiej eks-

trakcji wątrobowej najważniejszym czynnikiem odpowiadającym za metabolizm jest wiązanie z białkami i wewnętrzna aktywność metaboliczna hepatocytów (zależnie od białek krwi) oraz obniżone wydzielanie do żółci wpływają na zmiany klirensu wątrobowego. Najważniejszym procesem z wyżej wymienionych jest aktywność metaboliczna enzymów. Podobnie jak przepływ krwi przez wątrobę tak i klirens ulega znacznym zmianom w przypadku podwyższenia lub obniżenia aktywności enzymów metabolizujących leki co, może być efektem zmian patologicznych lub jatrogennych [5,7].

U krytycznie chorych pacjentów występuje znacznie podwyższony poziom hormonów stresu takich jak adrenalina, noradrenalina i kortyzol oraz białek ostrej fazy jak kwaśna AAG i białka C – reaktywnego (CRP). W ostrej fazie obserwuje się także podwyższony poziom cytokin prozapalnych (takich jak: IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). W związku z tak wieloma zmianami zachodzącymi w organizmie w ostrej fazie zakażenia, prowadzone są liczne badania sprawdzające wpływ tych zmian na właściwości leku. Stwierdzono znaczne obniżenie aktywności izoenzymu P-450, co powoduje zwolnienie metabolizmu I fazy leków. Druga faza przemian metabolicznych także ulega zwolnieniu, ale nie odrywa to aż tak dużej roli jak zahamowanie reakcji fazy I. Dane te potwierdzono w badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych w grupie ciężko chorych, którym podawano jednocześnie klindamycynę i morfinę [4].

W przypadku innych leków u pacjentów w sytuacji podwyższonego stresu jakiemu jest poddany organizm w stanie ostrej choroby, obserwuje się ich przyspieszony metabolizm. Przykładem jest fenobarbital oraz fenytoina podawane podczas porażkowego uszkodzenia mózgu chorym, u których obserwowano wzrost klirensu wątrobowego tych leków, co w konsekwencji spowodowało spadek ich stężenia we krwi. Antypiryna, lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ulega w organizmie głównie przemianom tlenowym. Boucher i wsp. zaobserwowali u pacjentów z pourazowym uszkodzeniem mózgu zwiększenie klirensu antypiryny nawet od 14 do 207%, który

utrzymywał się przez cały okres obserwacji. Podobne badania, wykonane w grupie chorych przyjmujących lorazepam (ulegający również przemianom tlenowym), wykazały, że u większości pacjentów odnotowano zwiększony poziom klirensu tego leku [14]. Z powyższych danych wynika, że każdy lek, który ulega przemianom tlenowym, może być metabolizowany szybciej w czasie pourazowego uszkodzenia mózgu i dlatego rekomendowane jest kontrolowanie jego stężenia we krwi. U krytycznie chorych występuje wiele zmian w organizmie, które oddziałują na wątrobę i jej funkcjonowanie. Są to takie czynniki jak: stan hipoksji, obecność czynników zapalnych oraz indukcyjny lub inhibicyjny wpływ leków na aktywność enzymów wątrobowych. W stanie ciężkiej choroby, funkcja wątroby zostaje upośledzona w wyniku czego spada produkcja enzymów oraz następuje denaturacja ich białek lub zniszczenie przez czynniki zapalne, co w konsekwencji powoduje zwolnienie procesów metabolicznych I fazy [15].

Kolejnym czynnikiem mającym wpływ na metabolizm wątrobowy jest suplementacja żywieniowa. Wielu pacjentów w stanie krytycznym odznacza się bardzo przyspieszoną aktywnością metaboliczną i zwiększonym wydalaniem azotu. Należy w takiej sytuacji wcześniej włączyć suplementację żywieniową, zwłaszcza uzupełnianie zasobów białkowych (powinny stanowić 15-20% zapotrzebowania energetycznego) w celu złagodzenia zmian i ułatwienia pacjentowi rekonwalescencji. Podniesienie poziomu białek w diecie jest bezpośrednio związane ze zwiększeniem zdolności metabolicznej wątroby w stosunku do leków. Badania prowadzone u 9 pacjentów z poważnymi urazami głowy wykazały bezpośredni związek pomiędzy maksymalną szybkością przemian fenytoiny, a ilością przyjmowanych w diecie białek. Dla krytycznie chorych pacjentów udowodniono ścisły związek pomiędzy wzrostem klirensu, a zwiększonym zapotrzebowaniem organizmu na suplementację białek w czasie intensywnego leczenia [16].

### Wiązanie leku z białkami

Zmiany zachodzące w procesie wiązania substancji leczniczej z białkami krwi, wpływają głównie na klirens leków o niskiej ekstrakcji, ponieważ substancje o wysokiej wartości ekstrakcji są całkowicie metabolizowane, niezależnie od stopnia wiązania z białkami krwi. Ogólnie można stwierdzić, że szybkość przemian substancji leczniczych o niskim współczynniku ekstrakcji jest ograniczona przez ilość wolnej frakcji leku w krążeniu ogólnym. Ze względu na to, że tylko wolny lek może dyfundować do hepatocytów, dla leków wolno metabolizowanych szybkość procesu eliminacji jest proporcjonalna do ilości ich frakcji nie związanej. Aby prawidłowo interpretować zmiany stężenia leku we krwi i efekt jego działania terapeutycznego u krytycznie chorych pacjentów, należy wziąć pod uwagę, możliwość zachodzenia zmian także w procesie wiązania leku z białkami. W prawidłowym przebiegu procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, zależnych bezpośrednio od ilości wolnego leku, przydatna jest więc znajomość współczynnika ekstrakcji stosowanych leków.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono również, że u krytycznie chorych, pod wpływem silnego stresu lub urazu, spada stężenie albumin i nasila się synteza kwaśnej AAG. W wyniku tego, znacznie wzrasta wolna frakcja leków o charakterze kwaśnym, związanych przez albuminy, a maleje stężenie wolnej frakcji leków zasadowych, związanych przez AAG. W związku z tym konieczne jest monitorowanie u tych pacjentów zmian stężenia wolnej frakcji leków o wysokim stopniu wiązania z białkami oraz uwzględnienie modyfikacji ich dawkowania. Dla leków o charakterze zasadowym, przykładowo lidokaina, w celu uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego, należałoby zwiększyć podawaną dawkę, ze względu na zwiększony poziom AAG i tym samym zwiększone wiązanie leku z tym białkiem. Przykładami leków, dla których stwierdzono znaczną zależność efektu terapeutycznego od zmian ilości wiążących je białek krwi są: fentanyl, alfentanyl, sufentanyl, remifentanyl, diltiazem,



nikardypina, werapamil, erytromycyna, haloperidol, itrakonazol, milirinon i propofol [14].

### Eliminacja

Nerki są organem odpowiedzialnym za wydalanie większości leków. Eliminacja nerkowa dotyczy zarówno macierzystych cząsteczek leku, jak i ich metabolitów, otrzymanych na drodze przemian w wątrobie i w innych narządach. Klirens nerkowy może ulegać zmianie u krytycznie chorych pacjentów [1,13,17].

Brak prawidłowej czynności nerek doprowadzić może do kumulacji leków oraz ich metabolitów. Częstość występowania niewydolności nerek wśród pacjentów OIOM waha się w granicach 15-23%. Uszkodzenie nerek może być spowodowane: urazem, niewydolnością krążenia, zaburzeniami naczyniowymi, pierwotnymi chorobami nerek, reakcjami alergicznymi, zespołem uszkodzenia wielonarządowego, rozległymi oparzeniami, wstrząsem kardiogenym lub hipowolemicznym, niedrożnością kanalików nerkowych lub pozanerkowych dróg odprowadzających, a także stosowaniem nefrotoksycznych leków takich jak antybiotyki aminoglikozydowe, wankomycyna, cyklosporyna czy metotreksat. Niewydolność nerek, oprócz nieprawidłowej eliminacji leków, doprowadza także do utraty czynności metabolicznej, zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zaburzeń objętości płynów, stanu odżywienia, a nawet zaburzeń hematologicznych [5,7].

Wydalanie nerkowe jest wypadkową filtracji kłębuszkowej, wydzielania kanalikowego oraz resorpcji zwrotnej. Filtracja kłębuszkowa zależy od przepływu nerkowego, ciśnienia onkotycznego osocza, wielkości i ładunku cząsteczki leku oraz stopnia jego wiązania z białkami. Redystrybucja rzutu sercowego we wstrząsie, hiperdynamiczna czy hipodynamiczna faza posocznicy, stosowanie hemodynamicznie aktywnych leków, zmiany w poziomie białek krwi oraz zmiany pH występujące u krytycznie chorych mogą zmieniać fil-

trację kłębuszkową.

Wydalanie leków ulegających wydzielaniu kanalikowemu zależy od stopnia wiązania z białkami i od czasu kontaktu z miejscem wydzielania. Wydzielanie kanalikowe zależne w głównej mierze od szybkości przepływu krwi dotyczy leków o dużym powinowactwie do nośników, usuwanych prawie całkowicie z krwi podczas pojedynczego kontaktu z transporterami (np. fenytoina, warfaryna). Zredukowany nerkowy przepływ krwi będzie spowalniał ich eliminację. Zarówno filtracja kłębuszkowa jak i częściowo wydzielanie kanalikowe zależą od stopnia wiązania leku z białkami, który ulega zmianom u krytycznie chorych pacjentów. Wydaleni przez nerki podlegają tylko cząsteczki leku niezwiązanego z białkiem. W przypadku leków silnie związanych z białkami, znaczny wzrost ich wolnej frakcji doprowadzić może do wzrostu ich klirensu nerkowego i przyspieszonej eliminacji.

Część leków podlega resorpcji zwrotnej. Podczas posocznicy, na skutek zredukowanej filtracji kłębuszkowej i obniżonego przepływu moczu prawdopodobnie maleje także resorpcja zwrotna, ale to stwierdzenie nie jest dotychczas w pełni udokumentowane [5,7,9,17]. W niewydolności nerek często zachodzi konieczność zastosowania hemodializy, która znacznie zwiększa klirens nerkowy leków, wydalanych głównie na drodze eliminacji nerkowej [12].

### Pacjenci z rozległymi oparzeniami

Osoby ciężko poparzone należą do grupy chorych najczęściej badanych. Wynika to z faktu, iż występuje u nich największe prawdopodobieństwo podwyższenia klirensu nerkowego leków. Spowodowane jest to młodym wiekiem pacjentów, obecnym stanem hipermetabolicznym i związanym z nim zwiększonym zapotrzebowaniem na substancje odżywcze oraz intensywną kurację nawadniającą. Dane literaturowe opisują dwa różne kierunki zmian klirensu nerkowego w tej grupie chorych. Pierwsze wskazują na istotny wzrost tego wskaźnika w porównaniu z wartościami zmierzonymi u zdrowych ochotników i osób chorych, nie będących w stanie krytycznym.

Znaczny wzrost klirensu nerkowego odnotowano dla powszechnie stosowanych antybiotyków z grupy aminoglikozydów, a także wankomycyny, ciprofloksacyny i flukonazolu. Dla antybiotyków  $\beta$ -laktamowych uzyskane wyniki były bardzo zróżnicowane, przy czym największy wzrost klirensu stwierdzono dla imipenemu (tab. 2) [18].

niepożądanych lub zatrucia, tak stężenia subterapeutyczne, do których przyczynia się też zwiększona objętość dystrybucji, ciężko ocenić przy łóżku pacjenta, bez dodatkowych badań farmakokinetycznych. Dlatego też tak ważne jest prowadzenie terapii monitorowanej w tej grupie pacjentów.

Tabela 2. Zmiany klirensu nerkowego leków u krytycznie chorych pacjentów w porównaniu ze zdrowymi osobami oraz chorymi nie będącymi w stanie krytycznym [18].

Populacje badanych pacjentów	Przyspieszony klirens	Brak zmian	Zwolniony klirens
Pacjenci poparzeni (n = 22)	12	7	3
Pacjenci hospitalizowani i operacyjni (n = 13)	4	6	3
Pacjenci po urazach (n = 7)	2	4	1
Wszystkie badania (n = 42)	18 (43%)	17 (41%)	7 (17%)

Dla cymetydyny i ranitydyny również wykazano podwyższony poziom tego parametru, czemu przypisuje się brak efektu przy stosowaniu tych leków w profilaktyce wrzodów wywołanych nadmiernym stresem. Nie dla wszystkich jednak leków odnotowano przyspieszenie klirensu. Takim przykładem jest morfina i jej metabolity, 3- i 6-glukuroniany, dla których szybkość eliminacji nie zmieniła się [18].

Drugi kierunek rozważań zakłada, że u osób z rozległymi poparzeniami występuje znaczne zróżnicowanie zmian klirensu nerkowego. Wyniki tych badań pokazują, że istnieją chorzy, u których eliminacja leków jest dużo szybsza oraz inni chorzy, u których zachodzi ona wolniej. Taki stan wiedzy, stwarza istotny problem w ustalaniu dawkowania leków, gdyż zachodzą możliwości uzyskania stężeń leków, odpowiednio subterapeutycznych bądź toksycznych. Jakkolwiek stężenie toksyczne jest łatwe do wykrycia po ujawnieniu się objawów

#### Pacjenci hospitalizowani i pooperacyjni

Kolejną, często badaną populacją, są ciężko chorzy pacjenci hospitalizowani na OIOM-ach i chorzy pooperacyjni. Grupa ta ma charakter zróżnicowany, ponieważ w jej skład wchodzi zarówno pacjenci w trakcie przebiegu infekcji bakteryjnych, jak i osoby nie zakażone. W tej grupie zauważono nieco inne zmiany w eliminacji leków, niż u osób poparzonych. Najczęściej stwierdzano brak zmian w wartości klirensu leków. Lecz istniał też drugi, niejednoznaczny pogląd donoszący o wzroście lub spadku jego wartości. Ten stan wiedzy wynikał z faktu, że badania przeprowadzono na populacjach osób w wieku podeszłym, którym dodatkowo towarzyszyły różne, inne choroby przewlekłe, czego konsekwencją było obniżenie sprawności funkcji nerek oraz zmniejszenie stopnia hipermetabolizmu i podaży płynów, w porównaniu z grupą chorych poparzonych. Podsumowując wyniki uzyskane w tej grupie chorych, stwierdzono duży stopień zróżnicowania

zmian klirensu dla poszczególnych grup leków (tab. 2). I tak ciprofloksacyna i lewofloksacyna wykazywały wyraźne zwiększenie eliminacji, podczas gdy wankomycyna – jej zwolnienie. Dla antybiotyków aminoglikozydowych nie odnotowano żadnych istotnych zmian, natomiast w grupie antybiotyków  $\beta$ -laktamowych odnotowano dużą różnorodność badanych wartości. Dla antybiotyków z grupy karbapenemów (imipenem) stwierdzono podwyższoną wartość klirensu nerkowego [18].

### Pacjenci po ciężkich urazach

W tej grupie chorych, przeprowadzono dużo mniej badań niż na opisanych wcześniej grupach pacjentów. Jakkolwiek pod względem charakteru populacji wykazuje ona większe podobieństwo do grupy chorych z poparzeniami ze względu na młody wiek i obecny stan hipermetabolizmu, to jednak uzyskane wyniki badań dotyczące eliminacji leków są bardziej zbliżone do wartości zmierzonych u chorych hospitalizowanych na OIOM-ach i pooperacyjnych. W populacji pacjentów po ciężkich urazach, wyniki badań farmakokinetycznych antybiotyków były zróżnicowane. Np. klirens imipenemu nie wykazał znaczących zmian, natomiast eliminacja ceftazydymu była zwiększona, a aztreonamu – zmniejszona (tab. 2). Odnotowano także znaczny wzrost klirensu nerkowego dla trimetoprimu i sulfametoksazolu, co jest ważnym faktem, biorąc pod uwagę konieczność stosowania tych leków w zakażeniu szpitalnym *Stenotrophomonas maltophilia* [18].

Efektywność prowadzonej antybiotykoterapii u krytycznie chorych zależy od stopnia dokładności z jaką określona zostanie dawka leku zapewniająca terapeutycznie skuteczne, a jednocześnie bezpieczne, w danej sytuacji klinicznej, stężenie leku we krwi. Osiągnięcie tego celu jest możliwe jedynie w oparciu o indywidualizację dawkowania. Dlatego w warunkach rutynowego postępowania klinicznego istotne jest, aby wybrana metoda optymalizacji dawkowania uwzględniała z jednej strony wpływ

czynników fizjologicznych pacjenta (wiek, płeć, masa ciała), a z drugiej – towarzyszące zmiany patologiczne (zaburzenie funkcji nerek, wątroby, towarzyszące choroby), które odpowiedzialne są za obserwowane różnice międzypersoniczne w wielkości oznaczanych stężeń po podaniu standardowych dawek. Optymalizacja dawkowania leków przeciwbakteryjnych powinna również uwzględnić dane mikrobiologiczne, tj. rodzaj drobnoustrojów chorobotwórczych wywołujących zakażenie oraz ocenę ich wrażliwości na dany antybiotyk poprzez oznaczenie minimalnego stężenia hamującego (MIC).

### Resumo

*La esenca kaj plej malfacila celo por la efektivo de farmakoterapio ĉe malsanuloj estantaj en la fina stadio de malsano estas atingi la deziritan farmakologian efikon, minimumigante kromefikojn de medikamentoj. La dezirata farmakodinamika efiko dependas de la koncentriĝo de medikamento akirita en la celhisto. Koncentriĝo de medikamento, siavice, dependas de farmakokinetikaj procezoj, kiuj en ĉi tiu grupo de pacientoj estas submetitaj al signifaj, ofte malfacile antaŭvideblaj ŝanĝoj. Ĉi tiuj ŝanĝoj de farmakokinetikaj proprecoj de medikamentoj povas esti kaŭzita de specifa malfunkciado de organoj, ĉefe hepato aŭ renoj, kaj ĝi eblas kiel sekvo de akra fazo de inflamo, interefiko de inter medikamentoj aŭ influo de terapio. Optimuma uzado de medikamentoj ĉe pacientoj intense prizorgitaj en malbona stadio bezonas profundan komprenon de kuracistoj de la ebla efiko je la absorbado, distribuo, metabolo kaj ekskrecio de medikamentoj.*

### Piŝmiennictvo

1. Power, M. B.; Clin Pharmacokin. 1998, 34, 25-50.
2. Kennedy, J. M.; Clin Pharmacokin. 1998, 35, 293-312.
3. Priglinger, U.; Delle Karth, G.; Geppert, A.; Joukhadar, C.; Graf, S.; Berger, R.; Hülsmann, M.; Spitzauer, S.; Pabinger, I.; Heinz, G.; Crit Care Med. 2003, 31, 1405-1409.
4. Boucher, B. A.; Wood, G. C.; Swanson, J.M.; Crit Care Clin. 2006, 22, 255-271.

5. De Paepe, P.; Clin Pharmacokin. 2002, 41, 1135-1151.
6. Penrod, L. E.; Allen, J. B.; Cabacungan, L. R.; Arch Phys Med Rehabil. 2001, 82, 1270-1273.
7. Charnowa, B.; Springer PWN. Warszawa 1996.
8. Orzechowska-Juzwenko, K.; Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2017.
9. Fry, D.; American Journal of Surgery. 1996, 172, 20- 25.
10. Zaskie, D. E.; Chin, T.; Kohls, P. R.; Solem, L. D.; Strate, R.G.; J Burn Care Rehabil. 1991, 12, 46-50.
11. Demczar, D. J.; Nafziger, A. N.; Bertino, J. S.; Antimicrob Agents Chemother. 1997, 41, 1115-1119.
12. Bugge, J. F.; Best Practice & Clinical Anaesthesiology. 2004, 18, 175-187.
13. Van Dalen, R.; Intensive Care Med. 1990, 16, 235-238.
14. Park, G. R.; Br J Anaesth. 1996, 77, 32-49.
15. Pea, F., Viale, P., Furlanut, M.; Clin Pharmacokinetic. 2005, 44, 1009-1034.
16. Boucher, B. A.; Kuhl, D. A.; Fabian, T. C.; Robertson, J. T.; Clin Pharmacol Ther. 1991, 50, 487-497.
17. Pea, F.; Clinical Pharmacokinetic. 2005, 44, 1009-1034.
18. Barletta, J. F.; Johnson, S. B.; Nix, D. E.; Nix, L. C.; Erstad, B. L.; J Trauma. 2000, 49, 869-872.