

LUCYNA WOŹNICKA-LEŚKIEWICZ, ANNA POSADZY-MAŁACZYŃSKA

## Farmakoterapia w szczególnych grupach pacjentów

### Pharmacotherapy in the special groups of patients

Katedra Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### KEYWORDS

pharmacotherapy, special groups of patients, pregnancy, lactation, the elderly, drug interactions

#### SUMMARY

For each practitioner, the definitions of “pharmacology” (the science of therapeutic agents and their impact on the body) and “pharmacotherapy” (the science of therapeutic use of drugs) are known. Every day we meet with patients whose treatment should be individualized due to their age or the occurrence of associated pathological conditions. It leads to the individualized therapy, in which maximizing effectiveness and safety are the most important issues.

The goals of clinical pharmacology are: increasing the safety and effectiveness of pharmacological treatment and to improve patient care. The basic rule of pharmacotherapy is to obtain the best therapeutic effect with the least adverse effects, unpleasant for the patient.

In the field of individualized therapy, we should take into account: physiological differences (physical condition of the patient, age, sex, genotype, pregnancy, diet), pathological differences and drug interactions.

Aspects mentioned in this scientific research should result in the improvement of patient care through the use of safe and effective drugs and the extension of knowledge about the effects of drugs and their proper use in patients.

Dla każdego lekarza praktyka definicje „farmakologii” (nauka o środkach leczniczych oraz ich wpływie na organizm) oraz „farmakoterapii” (nauka o zastosowaniu terapeutycznym leków) są znane. Każdego dnia spotykamy się z pacjentami, u których leczenie należy zindywidualizować ze względu na wiek czy występowanie towarzyszących stanów patologicznych. Sprowadza się to do farmakoterapii indywidualizowanej, w której najistotniejszą kwestią jest maksymalizacja skuteczności i bezpieczeństwa.

Celami farmakologii klinicznej są: dążenie do zwiększenia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia farmakologicznego oraz poprawa opieki nad pacjentem. Podstawową zasadą farmakoterapii jest uzyskanie najlepszego efektu leczniczego przy najmniejszych efektach niepożądanym, przykrych dla chorego.

W zakresie farmakoterapii indywidualizowanej bierzemy pod uwagę: odmienności fizjologiczne (stan fizyczny pacjenta, wiek, płeć, genotyp, ciążę, sposób odżywiania się), odmienności patologiczne (wydolność narządów) oraz interakcje lekowe.

#### ZMIANY FARMAKOKINETYCZNE W STANACH PATOLOGICZNYCH

##### Zaburzenia wchłaniania

Na wchłanianie leków ma wpływ przepływ krwi przez przewód pokarmowy. Jest on upośledzony przy zastoinie w krążeniu

dużym, np. w niewydolności serca. Dotychczas opisano zmniejszoną biodostępność prokainamidu, chinidyny i hydrochlorotiazidu u chorych z niewyrównaną niewydolnością serca.

##### Zmiany dystrybucji

Zmniejszenie przepływu przez narządy obwodowe w następstwie niewydolności serca może również wpływać na dystrybucję leków. W takich przypadkach zmniejsza się objętość dystrybucji, np. lidokainy, prokainamidu i chinidyny.

Utrata białek lub zaburzenia ich syntezy zmieniają wiązanie z białkami. Przy postępującej niewydolności nerek lub utracie białek w przebiegu zespołu nerczycowego możliwe jest wypieranie leków z wiązania z białkami w następstwie retencji związków podlegających wydalaniu z moczem.

W chorobach wątroby prawdopodobne jest występowanie podobnych zaburzeń z powodu zmniejszenia syntezy białek.

##### Wpływ na metabolizm

Choroby wątroby mogą zmniejszać szybkość eliminacji leków metabolizowanych głównie w wątrobie. Na przykład w marskości wątroby metabolizm diazepamu i lidokainy przebiega bardzo powoli.

##### Wydalenie z moczem

Jeśli lek jest wydalany głównie lub wyłącznie z moczem, czynność nerek wpływa na szybkość wydalania. Wraz ze

zmniejszającym się współczynnikiem oczyszczania kreatyniny obniża się szybkość wydalania leków.

Jeżeli współczynnik oczyszczania kreatyniny w następstwie ciężkiej niewydolności nerek jest znacznie ograniczony, w przypadku leków eliminowanych z moczem z powodu spowolnionej szybkości eliminacji należy zmniejszyć stosowane dawki lub zwiększyć okresy między podaniami.

W zespole nerczycowym, który charakteryzuje się dużą utratą białka drogą nerek, szybkość wydalania z moczem może ulec zwiększeniu. W takim przypadku w celu utrzymania skuteczności stężeń w osoczu należy albo zwiększyć wielkość poszczególnych dawek, albo skrócić okres między podaniami.

### Stosowanie leków w okresie ciąży i karmienia

Klasyfikacja bezpieczeństwa leków w ciąży według Food and Drug Administration (FDA) określa ryzyko uszkodzenia płodu w wyniku działania leku przyjmowanego przez matkę w ciąży.

Szkodliwość w ciąży może się objawiać: poronieniem, wewnątrzmacicznym zaburzeniem wzrostu, wadami rozwojowymi, śmiercią płodu, porodem przedwczesnym, czynnościowymi defektami noworodka: bradykardią, sedacją, hipoglikemią, trwałymi defektami OUN, układu odpornościowego, układu rozrodczego.

Klasyfikacja bezpieczeństwa leków w ciąży według FDA została przedstawiona w tabeli 1.

Szkodliwy wpływ leków na płód zależy od (1):

- potencjalnego działania szkodliwego leku,

- genetycznej wrażliwości zarodka – talidomid spowodował deformacje kończyn u 25% płodów,
- dawki i czasu podawania leku – w ciąży należy stosować jak najniższe dawki leków przez możliwie najkrótszy okres,
- „krytycznego” okresu rozwoju,
- czynników matczynych: wiek < 17. r.ż., > 35. r.ż., niedobory kwasu foliowego, wapnia, żelaza, nadmiar witaminy D, przewlekłe choroby i choroby metaboliczne, warunki środowiskowe.

Zasady stosowania leków w ciąży:

- pamiętaj, że leczona przez Ciebie kobieta w wieku rozrodczym może być w ciąży,
- każdą kobietę w ciąży ostrzegaj przed samoleczeniem, w tym przed stosowaniem leków wydawanych z apteki bez recepty (tzw. leków OTC, ang. *over-the-counter*),
- zapytaj, czy kobieta w ciąży nie przyjmuje leków zaleconych jej przed zajściem w ciążę,
- w I trymestrze ciąży stosuj tylko leki niezbędnie konieczne,
- w dalszym okresie ciąży zachowaj podobną ostrożność jak w I trymestrze,
- w okresie przedporodowym zastanów się, czy stosowane leki nie wpłyną na przebieg porodu i okres porodowy.

W razie wątpliwości należy skorzystać z informacji zawartej na stronie ośrodków informacji teratologicznej – OTIS (Organization of Teratology Information Specialists: [www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org)).

Tab. 1. Klasyfikacja bezpieczeństwa leków w ciąży według FDA

Kategoria	Poziom bezpieczeństwa
A	bezpieczne do stosowania w ciąży, gdyż dokładne badania naukowe nie wykazały ryzyka dla płodu w I trymestrze ciąży (i brak jest takich dowodów w późniejszych trymestrach), np. lewotyroksyna, kwas foliowy
B	raczej bezpieczne – badania nad reprodukcją zwierząt nie wykazały ryzyka dla płodu, brakuje dokładnych badań dla kobiet w ciąży, np. amoksylicyna
C	nie wiadomo, czy bezpieczne – badania nad reprodukcją zwierząt wykazały działania niepożądane na płód i brakuje odpowiednich badań u ludzi, ale potencjalne korzyści z zastosowania mogą uzasadnić ich użycie u ciężarnych kobiet mimo potencjalnego ryzyka; w ulotce zwykle znajduje się taki zapis: „leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu”, np. tramadol, gabapentyna
D	niebezpieczne – istnieją dane potwierdzające ryzyko dla ludzkiego płodu pochodzące z monitorowania działań niepożądanych lub danych po wprowadzeniu do użytku, ale potencjalne korzyści mogą usprawiedliwić wykorzystanie tego leku u ciężarnej mimo istniejącego ryzyka
X	teratogenne – badania na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości u płodu i/lub są dane na istnienie ryzyka u ludzkiego płodu pochodzące z monitorowania działań niepożądanych lub danych po wypuszczeniu leku na rynek, a ryzyko zastosowania leku u ciężarnej wyraźnie przewyższa ewentualne korzyści, np. statyny, fibraty, estrogeny, progestageny, testosteron, danazol, metotreksat, jod radioaktywny, rybawiryna, szczepienia: odra, różyczka, świnka MMR, pochodne witaminy A, warfaryna, ergotamina, leflunomid, raloksyfen, ACE inhibitory i sartany
N	lek niesklasyfikowany przez FDA

### Odrębności farmakoterapii w okresie laktacji

W przypadku farmakoterapii w okresie laktacji należy brać pod uwagę współczynnik podziału mleko-osocze (M/P). Leki o współczynniku M/P powyżej 1 w większym stopniu przenikają do mleka i organizmu karmionego dziecka.

M/P zależy od: rozpuszczalności leku w tłuszczach, masy cząsteczkowej leku, zdolności do wiązania z białkami, dawki leku i wielokrotności jej podawania, pH surowicy i mleka matki.

Co wiemy o wydzielaniu leków z mlekiem (1):

- większość leków jest wydzielana z mlekiem kobiety karmiącej, ale przeważnie w małych ilościach (ok. 1%),
- lepiej wydzielają się do mleka leki zasadowe i lipofilne (w pokarmie jest więcej tłuszczu),
- wydzielaniu leków z mlekiem sprzyjają zaburzenia ich eliminacji podstawowymi drogami,
- najmniejsze stężenie leków w mleku uzyskuje się, podając je w dużych odstępach w powiązaniu z okresami karmienia, np. tuż po karmieniu lub przed dłuższą przerwą nocną.

Leki hamujące laktację: lewodopa, pirydoksyna, doustne środki antykoncepcyjne, atropina, bromokryptyna, kalcytonina, kodeina, leki moczopędne.

Leki nasilające laktację: metoklopramid, cymetydyna, teofilina, amfetamina, pochodne fenotiazyny, haloperidol, imipramina,  $\alpha$ -metyldopa.

### Stosowanie leków u osób w wieku podeszłym

#### Zmiany w zakresie farmakokinetyki

Omawiając zmiany w zakresie farmakokinetyki, należy odnieść się do kilku aspektów (2, 3):

#### 1. Wchłanianie:

- wzrost pH soku żołądkowego,
- zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego,
- zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego,
- zmniejszenie powierzchni wchłaniania,
- zmniejszenie przepływu krwi przez przewod pokarmowy,
- zwiększenie suchości w jamie ustnej,
- upośledzenie wchłaniania leków absorbowanych za pomocą transportu czynnego, np.: witaminy B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, preparatów wapnia, żelaza – prowadzące do ich niedoborów,
- zwiększenie dostępności biologicznej leków podlegających metabolizmowi pierwszego przejścia, np.: propranololu, werapamilu, nifedypiny, labetalolu, azotanów.

#### 2. Dystrybucja:

- zmniejszenie masy tkanek,
- rozrost tkanki tłuszczowej,
- zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała,
- zmniejszenie objętości wody całkowitej,
- zmniejszenie stężenia albumin,
- zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca,

- zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy mięsiste (wątroba, nerki),
- zwiększenie objętości dystrybucji leków lipofilnych, takich jak: amiodaron, werapamil, diazepam, lidokaina, haloperidol, amitryptylina, barbiturany,
- zmniejszenie objętości dystrybucji leków hydrofilnych, takich jak: antybiotyki aminoglikozydowe, morfina, propranolol, sotalol, teofilina, digoksyna, hydrochlorotiazyd,
- zmniejszenie stopnia wiązania z białkami surowicy krwi leków o odczynie kwaśnym, a przede wszystkim leków wiążących się z białkami w znacznym stopniu, np.: warfaryna, salicylany, pochodne sulfonilomocznika, fenytoina.

#### 3. Metabolizm:

- zmniejszenie przepływu wątrobowego (20-40%),
- zmniejszenie masy wątroby (o > 30% do 90. r.ż.),
- zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych,
- przedłużenie biologicznego okresu półtrwania leków metabolizowanych w wątrobie, takich jak: barbiturany, paracetamol, teofilina, chinidyna, pochodne benzodiazepiny.

#### 4. Wydalanie:

- zmniejszenie klirensu nerkowego u pacjentów odwodnionych,
- zmniejszona wydolność oddechowa,
- zmniejszenie klirensu nerkowego leków wydalanych głównie przez nerki, np.: antybiotyki aminoglikozydowe, digoksyna, enalapryl, kaptopryl, lizynopryl, penicyliny, leki moczopędne, pochodne sulfonilomocznika.

#### Niebezpieczeństwa terapii u osób starszych

Omawiając niebezpieczeństwa terapii u osób starszych, należy wymienić (4):

- niedociśnienie ortostatyczne podczas stosowania leków hipotensyjnych i powiązane z tym ryzyko upadków, a w konsekwencji złamańiskoenergetycznych,
- zaburzenia rytmu serca, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego i OUN podczas stosowania glikozydów nasercowych,
- zaburzenia elektrolitowe – zwłaszcza hipokaliemia, podczas stosowania leków moczopędnych,
- nasilenie działania i toksyczności leków hamujących czynność OUN, zwłaszcza neuroleptyków, leków nasennych, przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych,
- ryzyko krwawień z powodu nasilenia działania leków hamujących krzepnięcie,
- hipoglikemia podczas stosowania leków przeciw cukrzycowych,
- zmiana wrażliwości receptorów beta układu adrenergicznego, osłabienie wrażliwości na działanie leków beta-adrenomimetycznych (salbutamol) oraz beta-adrenolitycznych (propranolol, sotalol).

*Podstawowe zasady i środki ostrożności podczas farmakoterapii osób starszych*

Lecząc osoby starsze, należy przestrzegać następujących zasad (5, 6):

- stosować leki racjonalnie, zgodnie ze wskazaniami,
- należy rozpoczynać leczenie wcześniej od najmniejszych skutecznych dawek i stopniowo je zwiększać,
- dawki leków muszą być indywidualizowane,
- unikać leków o wąskim współczynniku leczniczym, których stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem toksyczności,
- nie przedłużać leczenia bez wyraźnej potrzeby,
- wybrać postać leku łatwą do dawkowania (np. płyn, zawieszinę lub czopek),
- zalecić najprostszą, łatwą do zapamiętania sposób zażywania leków, najlepiej jak najrzadziej w ciągu doby (1 do 2 razy dziennie), znajdując tutaj zastosowanie preparaty złożone w aspekcie wielochorobowości pacjenta,
- stale kontrolować leczenie, sprawdzać, czy chory przestrzega zaleceń lekarza, sprawdzać instrukcje dotychczasowego sposobu zażywania leków,
- modyfikować sposób stosowania leków i kontrolować stan kliniczny pacjenta, stan czynnościowy wątroby, serca, nerek oraz innych narządów.

*Interakcje pomiędzy składnikami żywności a lekami*

Osoby starsze ze względu na częstą politerapię szczególnie narażone są na wystąpienie interakcji między lekami a składnikami żywności, którą spożywają (7). Składniki żywności (białko, tłuszcze, błonnik, flawonoidy, furanokumaryny, składniki mineralne, witaminy, kofeina, tyramina

i inne) mogą wpływać na nasilenie lub ograniczenie wchłaniania leku, jego metabolizm i wydalanie z organizmu. Czasami dochodzi także do synergicznego działania leku i składników żywności (siła działania leku może ulec zwielokrotnieniu) lub antagonistycznego działania składnika żywności i leku.

*Przykłady interakcji między składnikami żywności a lekami*

Przykłady interakcji między składnikami żywności a lekami przedstawiono w tabeli 2.

Zażywanie niektórych leków bez zachowania odstępu od posiłku może narazić chorego na wystąpienie interakcji pomiędzy składnikami żywności a lekami, sprawiając, że terapia staje się nieskuteczna (np. w wyniku ograniczenia wchłaniania leku) czy też wystąpią niekorzystne dla zdrowia działania niepożądane. Z kolei niektóre leki przyjmowane na pusty żołądek wbrew zaleceniom mogą zwiększyć istotnie ryzyko wystąpienia objawów dyspeptycznych wynikających z podrażnienia błony śluzowej żołądka, ponieważ lek nie jest przyjmowany w trakcie jedzenia, jak zaleca producent.

Szczególną uwagę warto zwrócić na wpływ pokarmu, ziół oraz innych preparatów uzupełniających dietę na działanie leków przeciwkrzepliwych z grupy antagonistów witaminy K (VKA). Chorzy leczeni VKA są wrażliwi na zmienną ilość witaminy K dostarczanej z pożywieniem, głównie pod postacią fitochinonów zawartych w produktach roślinnych. Leki ziołowe mogą również wpływać na efekt działania VKA. W Polsce dostępne są także nowe doustne antykoagulanty: dabigatran, rywaroksaban, apiksaban oraz endoksaan. Ich pojawienie się rozpoczyna nową erę leczenia

**Tab. 2.** Przykłady interakcji między składnikami żywności a lekami

<b>Wpływ składników żywności na zmniejszenie wchłaniania leku</b>	
błonnik pokarmowy	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina)
błonnik pokarmowy	naparstnica
produkty bogate w wapń (przetwory mleczne)	tetracyklina, fluorochinolony
<b>Wpływ składników żywności na zwiększenie wchłaniania leku</b>	
tłuszcz pokarmowy	preparaty teofiliny
<b>Wpływ składników żywności na metabolizm leku</b>	
flawonoidy, furanokumaryny (sok grejpfrutowy)	blokery kanału wapniowego
flawonoidy, furanokumaryny (sok grejpfrutowy)	statyny
<b>Synergiczne działanie składników żywności i leków</b>	
kofeina (kawa, napoje typu cola, napoje energetyzujące)	preparaty teofiliny
<b>Antagonistyczne działanie składników żywności i leków</b>	
produkty bogate w witaminę K (m.in. kapusta, sałata, brokuły, fasola, kalafior i jaja)	leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna)

przeciwwkrzepliwego. Preparaty te nie wchodzi w interakcje ze składnikami diety, ale należy pamiętać, że nie są pozabawione interakcji z innymi lekami.

### Stosowanie leków u dzieci

Reakcje organizmu dziecka na przyjmowane leki mogą znacząco odbiegać od tych charakterystycznych dla osób dorosłych. Zmiany te uwarunkowane są wieloma czynnikami, wśród których kluczową rolę odgrywa niedojrzałość mechanizmów biochemicznych i czynnościowych prowadzących do powstania różnic w farmakokinetyce leków. W rozwijającym się, młodym organizmie proces wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania substancji aktywnej przebiega znacznie wolniej, co powinno znaleźć przełożenie w modyfikacji schematów dawkowania dla tej grupy pacjentów. Gwarantuje to skuteczność i bezpieczeństwo wdrożonej farmakoterapii. Najistotniejsze różnice we wrażliwości organizmu na działanie leków dotyczą wcześniaków oraz dzieci w okresie pierwszych 30 dni życia.

Zasady stosowania leków u dzieci (8):

1. Zastanów się, czy farmakoterapia jest potrzebna. Jeżeli należy zastosować farmakoterapię, pamiętaj o właściwym wyborze leku i jego postaci:
  - u dzieci unikamy stosowania: chloramfenikolu (niemowlęta), sulfonamidów (niemowlęta), tetracyklin, chinolonów, salicylanów, silnie działających leków steroidowych na skórę,
  - najbardziej preferowana jest droga doustna i do 5. r.ż. powinny być stosowane leki w postaci płynnej (syrupy, zawiesiny), ew. w postaci kapsułek, z których substancja czynna może być wysypiana i podana z pokarmami.

2. Zachowaj realizm przy zalecaniu schematu dawkowania – pamiętaj o bardzo słabym *compliance* wśród dzieci. Zalecenia 1 x 24 h przestrzega prawie 100%, zalecenia 4 x 24 h – zaledwie 25%. *Compliance* poprawia się, jeżeli lek ma być przyjmowany łącznie z posiłkami, bardzo pogarsza, jeżeli ma być przyjmowany w szkole.

Odrębności farmakodynamiki i ostrzeżenia w okresie rozwojowym – przykłady:

- kwas acetylosalicylowy (może powodować zespół Reye'a),
- fluorochinolony, glikokortykosteroidy (niekorzystny wpływ na chrząstki wzrostowe),
- tetracykliny (niekorzystny wpływ na rozwój zębów).

W jaki sposób obliczyć dawkę leku dla dziecka?

1. Określenie właściwego dawkowania w wieku rozwojowym wymaga znajomości dawek wyrażonych w mg/kg masy ciała lub mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.
2. Dane te dostępne są w ogólnie dostępnych podręcznikach pediatrii, publikacjach, poradnikach, ulotkach dołączonych do opakowania produktu leczniczego.
3. Istnieją również sposoby prostego wyliczenia dawek leków dla dzieci na podstawie danych zamieszczonych w farmakopeach.

Podczas codziennej pracy lekarskiej należy zwracać szczególną uwagę na farmakoterapię wymienionych, szczególnych grup pacjentów. Wyżej wymienione aspekty powinny przełożyć się na poprawę opieki nad pacjentami przez stosowanie bardziej bezpiecznych i skutecznych leków oraz rozszerzanie wiedzy o działaniu leków oraz ich właściwym zastosowaniu u chorych.

### KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

### ADRES DO KORESPONDENCJI

Lucyna Woźnicka-Leśkiewicz  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań  
tel. +48 (61) 854-60-97  
lucyna.woznicka@gmail.com

nadesłano: 25.10.2017

zaakceptowano do druku: 21.11.2017

### PIŚMIENNICTWO

1. Bałkowiec-Iskra E, Niewada M: Wybrane aspekty farmakoterapii podczas ciąży i karmienia piersią. *Przew Lek* 2003; 6(5): 54-59.
2. Wieczorowska-Tobis K: Zmiany narządowe w procesie starzenia. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118 (suppl.): 63-69.
3. Filip R, Huk J: Starzenie się układu pokarmowego. Część II: zaburzenia funkcji wydzielniczych, trawienia i wchłaniania. *Geriatrics* 2008; 2: 224-230.
4. Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A: Geriatrics z elementami gerontologii ogólnej: podręcznik dla lekarzy i studentów. *Via Medica*, Gdańsk 2007: 76-84.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic and clinical pharmacology*. McGrawHill Lange, Nowy Jork 2009: 1037-1045.
6. Książczyńska D, Szela A: Specyfika farmakoterapii pacjentów w podeszłym wieku. *Psychogeriatr* 2013; 10(3): 115-126.
7. Jarosz M, Dzieniszewski J: *Uważaj, co jesz, gdy zażywasz leki. Interakcje między żywnością, suplementami diety a lekami*. Wyd. I. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2007.
8. Krawczyński M: *Farmakoterapia dzieci i młodzieży*. Wyd. I. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2009.