

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Marta Bilka¹, Grzegorz Grześk²¹Apteka Szpitalna, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy²II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Dawkowanie leków – czy u wszystkich pacjentów takie samo?

Drug dosing – the same for all patients?

Streszczenie

Założeniem farmakoterapii jest skuteczne i bezpieczne użycie leków. W terapii stosuje się zwykle tzw. dawki standardowe. Nie są one jednak optymalne dla wszystkich pacjentów. Istnieją liczne, indywidualne czynniki, które powodują, że zastosowanie standardowej dawki nie zawsze przynosi zamierzony efekt. Dlatego też dawkowanie u każdego pacjenta należy rozważyć indywidualnie, analizując czynniki, które mogą wpływać na losy leków w jego organizmie. Czasami konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki przez jej zmniejszenie lub zwiększenie, ewentualnie zmianę przedziału dawkowania, modyfikację pory przyjmowania leku lub dobór jego optymalnej postaci.

Słowa kluczowe

dawkowanie leków, dawka standardowa, indywidualizacja farmakoterapii

Abstract

The premise of pharmacotherapy is the effective and safe use of drugs. In therapy, so-called standard doses are usually used. However, they are not optimal for all patients. There are numerous individual factors that make the use of a standard dose not always produce the intended effect. Therefore, the dosage in each patient should be considered individually, analysing the factors that may affect the fate of drugs in the patient's body. Sometimes it is necessary to adjust the dose by reducing or increasing the dose, possibly changing the dosage range, modifying the time of taking the drug, or choosing its optimal form.

Key words

drug dosing, standard dose, individualisation of pharmacotherapy

Wprowadzenie

Założeniem farmakoterapii jest skuteczne i bezpieczne użycie leków. W terapii stosuje się zwykle tzw. dawki standardowe. Nie są one jednak optymalne dla wszystkich pacjentów. Istnieją liczne, indywidualne czynniki, które powodują, że zastosowanie standardowej dawki nie zawsze przynosi zamierzony efekt. Należałoby zatem zdefiniować, jakie to są czynniki, by móc przewidzieć, kiedy zachodzi konieczność zmodyfikowania dawki dla konkretnego pacjenta (tab. 1). Jednym z podstawowych czynników warunkujących dystrybucję leków są proporcje między przestrzenią wodną i lipidową. W zależności od lipofilności leku zmienia się charakter wchłaniania i eliminacji leku. Wymagane jest wówczas odpowiednie dostosowanie dawki przez jej zmniejszenie lub zwiększenie, ewentualnie zmianę przedziału dawkowania, modyfikację pory przyjmowania leku lub dobór jego optymalnej postaci. Na farmakokinetykę i farmakodynamikę podanych leków bezsprzecznie wpływają czynniki demograficzne, takie jak wiek, płeć czy masa ciała oraz związany z nią stan odżywienia. Rozpatrując indywidualizację dawkowania na podstawie wieku pacjenta, należy uwzględnić przede wszystkim odmienności młodego organizmu oraz zmiany zachodzące w starzejących się komórkach [1, 2].

Populacja pediatryczna

Farmakoterapia u dzieci jest bardzo skomplikowana ze względu na dużą zmienność dojrzewającego organizmu. Najwięcej rozbieżności w porównaniu z dorosłymi pacjentami występuje u najmłodszych dzieci, czyli u noworodków, niemowląt i małych dzieci. Mamy wówczas do czynienia z opóźnionym doustnym i domięśniowym wchłanianiem leków oraz nie zawsze przewidywalnym wchłanianiem doodbytniczym. Dystrybucja leków ma odmienny przebieg m.in. ze względu na większą zawartość

wody w organizmie. Leki o dużym stopniu wiązania z białkami działają znacznie silniej, dużo bardziej przepuszczalna jest bariera krew–mózg, przez co młody organizm jest znacznie bardziej wrażliwy na działanie leków. Dodatkowo ograniczona jest zdolność biotransformacji leków i upośledzone ich wydalanie. Wszystkie te czynniki sprawiają, że dawkę dla dziecka należy dobierać bardzo indywidualnie. Dawniej dawka była przeliczana na podstawie masy lub powierzchni ciała dziecka i stanowiła ułamek dawki stosowanej standardowo u dorosłych. Dzisiaj najlepiej jest kierować się danymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego, w której są uwzględnione odrębności farmakokinetyki i farmakodynamiki leków w konkretnych grupach pacjentów. Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie leki są zarejestrowane do stosowania w populacji pediatrycznej. Decydując się na ich użycie, postępując zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, zlecamy je poza wskazaniami rejestracyjnymi, czyli tzw. *off label*. W dawkowaniu należy się wówczas opierać na dostępnych wytycznych i standardach postępowania zgodne z *evidence based medicine* (EBM). Dodatkowo w przypadku zlecenia konkretnego preparatu dziecku należy się upewnić, że jego postać gwarantuje możliwość odmierzenia zleconej dawki pediatrycznej i że nie będzie problemów z jej aplikacją [3–5].

Populacja geriatryczna

Pacjent geriatryczny również wymaga indywidualnego podejścia, jeżeli chodzi o dawkowanie leków. Wraz z wiekiem zmienia się bowiem farmakokinetyka leków, co na etapie wchłaniania u starszych pacjentów przejawia się upośledzeniem wchłaniania leków absorbowanych za pomocą transportu czynnego (np. żelaza), zwiększeniem dostępności biologicznej leków podlegających efektowi pierwszego przejścia (np. propranololu) czy upośledzeniem wchłaniania leków przez skórę. Na etapie dystrybucji dochodzi do zwiększenia objętości dystrybucji leków lipofilnych (np. werapamilu), a zmniejszenia hydrofilnych (np. aminoglikozydów). Ponadto zmniejsza się stopień wiązania z białkami leków o charakterze kwaśnym (np. furosemidu) oraz leków wiążących się z białkami w znacznym stopniu (np. warfaryny), a zwiększa się stopień wiązania leków zasadowych (np. mianseryny) z kwaśną α 1-glikoproteiną. Na etapie metabolizmu dochodzi do zmniejszenia aktywności enzymów, a na etapie wydalania do zmniejszenia klirensu nerkowego leków. Wszystko to może prowadzić do kumulacji

Tabela 1. Czynniki wpływające na odstępstwa od standardowego dawkowania leków

wiek
płeć
masa ciała
ciąża
karmienie piersią
stany patologiczne/czynność narządów
czynniki genetyczne
dieta

leków i wystąpienia objawów przedawkowania po zastosowaniu standardowych dawek. Dlatego też w przypadku osób starszych w czasie wyboru dawek należy postępować zgodnie z zasadą *start low, go slow*, a także pamiętać, by nie dążyć do osiągnięcia dawek docelowych za wszelką cenę [1, 6].

Płeć

Jeżeli chodzi o dostosowanie dawki leku do płci pacjenta, należy wziąć pod uwagę różnice w fizjologii kobiet i mężczyzn, dotyczące odmiennego wzrostu, wagi, wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), masy mięśniowej, zawartości tłuszczu w organizmie, masy i objętości organów wewnętrznych, przepływu krwi przez organy, objętości osocza, ciśnienia, liczby uderzeń serca, pojemności wyrzutowej serca, hormonów płciowych czy aktywności enzymów. W związku z wymienionymi różnicami nie w każdym przypadku pacjenci różnej płci powinni otrzymywać tą samą dawkę leku [2].

Masa ciała

Masa ciała pacjenta ma istotny wpływ na objętość dystrybucji leków. Osobę uznaje się za otyłą, gdy jej waga jest większa o ponad 20% od wartości standardowych dla wieku i płci. Dawkowanie leków w otyłości stanowi duży problem, gdyż w zależności od tego, czy zlecany lek jest lipofilny czy hydrofilny, inaczej rozmieszcza się on w organizmie. W przypadku leków lipofilnych, takich jak np. diazepam, ze względu na jego zwiększoną dystrybucję w tkance tłuszczowej u chorego, który ma znaczną nadwagę, zwiększa się jego objętość dystrybucji. Ponadto stopień lipofilności modyfikuje charakter eliminacji, w której wyraźnie zaznaczają się dwie fazy: szybkiej eliminacji i wolnej eliminacji. Dawki standardowe oraz dawka ustalana na podstawie należnej masy ciała pomija dystrybucję diazepamu do dodatkowej objętości tkanki tłuszczowej. W związku z tym podawane dawki diazepamu mogą się okazać zbyt małe i prawidłowa dawka powinna być wyliczona na podstawie rzeczywistej masy ciała. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku leków hydrofilnych. Dawkowanie ich w otyłości w przeliczeniu na rzeczywistą masę ciała jest niebezpieczne. Należy wówczas odpowiednio zmniejszyć dawkę, wyliczając ją w przeliczeniu na tzw. należną masę ciała [1].

Ciąża i laktacja

Szczególną grupą pacjentek są kobiety ciężarne. W ich przypadku wymagana jest szczególna ostrożność przy stosowaniu leków. Trzeba sobie uświa-

domić, że działanie leków w czasie ciąży jest inne i ważną rolę odgrywa w takiej sytuacji nie tylko dobór odpowiedniego leku, lecz także dostosowanie jego dawki do zmian czynności narządów. W czasie ciąży dochodzi do zaburzenia wchłaniania leków, które jest spowodowane zmianami w przewodzie pokarmowym dotyczącymi perystaltyki, przepływu krwi przez ściany przewodu pokarmowego, sekrecji żołądkowej i jelitowej oraz odmienną wartością pH. Można również stwierdzić zmniejszenie stężenia niektórych leków w organizmie, które jest wywołane zwiększeniem objętości dystrybucji (przez wzrost ilości osocza i płynu pozakomórkowego) oraz indukcją oksydacyjnych procesów metabolicznych. Czasami jednak, zwłaszcza w drugiej połowie ciąży, może dojść do kumulacji i zwiększenia toksyczności wielu leków. Dla przykładu kwas acetylosalicylowy (kategoria C wg FDA) stosowany w dawkach wyższych niż antyagregacyjne stwarza wysokie ryzyko pojawienia się działań niepożądanych, zwłaszcza w III trymestrze i okresie okołoporodowym (kategoria D). Przyczyną tego typu działań jest zwykle przeciążenie metaboliczne wątroby kobiety ciężarnej, upośledzenie procesów detoksykacyjnych, np. sprzęgania z kwasem glukuronowym, zmniejszenie wiązania leków z białkami wynikające z hipoalbuminemii, a także upośledzenie czynności wydalniczej układu moczowego [1, 2]. W przypadku konieczności zlecenia leku matce karmiącej piersią należy w miarę możliwości lek przechodzący do mleka, szkodliwy dla niemowlęcia zastąpić podobnym, nieprzechodzącym do mleka lub nieszkodliwym dla niemowlęcia. Rozważając dawkowanie, trzeba pamiętać, że podawanie karmiącej matce leku w trakcie lub bezpośrednio po karmieniu daje w efekcie końcowym mniejszą ilość leku w mleku przy kolejnym karmieniu. W przypadku zlecenia leku raz dziennie powinien on być przyjmowany w porze wieczornej, a nocne karmienie piersią należy zastąpić pokarmem z butelki [1, 2].

Stany patologiczne i wydolność narządów

Istotny wpływ na zmianę działania leków mają również stany patologiczne, które wpływają na zaburzenia kinetyki leków. Czynniki chorobowe, które zmieniają losy leków w organizmie, mogą być przyczyną różnego reagowania chorych na te same dawki leków. Poza zaburzeniami wchłaniania leków wywołanymi zmianą pH treści pokarmowej, nieprawidłową czynnością motoryczną przewodu pokarmowego, zmienioną powierzchnią i unaczy-

nieniem miejsca wchłaniania oraz zawartością substancji warunkujących wchłanianie – podstawowe znaczenie ma czynność narządów biorących udział w metabolizmie i wydalaniu. Należałoby zatem szczególnie zwrócić uwagę na grupę pacjentów o zmniejszonej wydolności wątroby i nerek. W przypadku tych pacjentów powinno się uważnie przeanalizować, w jaki sposób dany lek jest eliminowany z organizmu, czy jego biotransformacja i wydalanie nie będą zaburzone. Jeśli tak, należy rozważyć zmianę dawki. Szczególną grupą są pacjenci dializowani. Indywidualnego podejścia wymagają też pacjenci z niewydolnością mięśnia sercowego. Należy też zastanowić się, czy w przypadku osób z zaawansowanymi stanami chorobowymi i chorobami współistniejącymi dodatkowo nie dochodzi do polipragmazji, która zwiększa ryzyko interakcji pomiędzy podawanymi wówczas jednocześnie lekami. Interakcje te mogą mieć wpływ na osiągnięcie terapeutycznego poziomu stężenia leku we krwi [1].

Czynniki genetyczne

Kolejnym parametrem trudnym do przewidzenia są czynniki genetyczne. Mogą one predysponować pacjenta do określonej szybkości i rodzaju przemian metabolicznych leków, wpływając na odmienną aktywność enzymów metabolizujących w wątrobie. Może to skutkować zmniejszeniem działania (np. kardioselektywnego metoprololu bądź przeciwbólowego kodeiny czy tramadolu) lub odwrotnie – wystąpieniem efektów przedawkowania i nasileniem objawów niepożądanych po zastosowaniu standardowych dawek niektórych leków. Istnieją sposoby na określenie szybkości metabolizmu u danego pacjenta. Dzięki fenotypowaniu przy użyciu dekstrometofanu jako substancji testowej można określić szybkość metabolizmu leków metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6. Możliwe jest wówczas ustalenie prawidłowej dawki trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. dezimipraminy. Na podstawie wyników odkrytego polimorfizmu genów wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków można zastosować indywidualne dawkowanie w przypadku takich leków, jak działająca immunosupresyjnie azatiopryna, antyretrowirusowo abakawir czy przeciwnowotworowo irynotekan [1].

Dieta

Prozaiczną przyczyną konieczności indywidualizacji dawki może być również tryb życia pacjenta. Sto-

sowanie przez niego używek, nałogi, a także dieta mogą być przyczyną konieczności dostosowania dawki leku. Pożywienie może ograniczać lub opóźniać wchłanianie leku poprzez jego adsorpcję (np. preparatów digoksyny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych przez produkty i potrawy zawierające dużo błonnika, tj. płatki owsiane, chleb razowy, otręby), kompleksowanie (tworzenie trudno rozpuszczalnych kompleksów podczas łącznego stosowania produktów zawierających duże ilości jonów wapnia, tj. mleko, sery, jogurty z tetracykliną, doksycykliną) czy zmianę pH treści pokarmowej (pożywienie zawierające soki z owoców, mięso, ryby, sery zmniejszają wchłanianie leków zasadowych, powodując zakwaszenie treści żołądkowo-jelitowej). Z kolei do zwiększenia wchłaniania takich leków, jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki beta-adrenolityczne czy preparaty teofiliny, dochodzi przy spożywaniu pokarmów o znacznej zawartości tłuszczu. Może też dojść do osłabienia efektu przeciwzakrzepowego kumaryn przez dietę bogatą w witaminę K, zawierającą szpinak, brukselkę, brokuły. Znane są przypadki nasilenia działania leku przez pożywienie poprzez hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A4 odpowiedzialnego za metabolizm pierwszego przejścia w ścianie jelita. Dotyczy to wpływu składników soku grejpfrutowego (naryngeniny, dihydroksybergamoty) na metabolizm takich leków, jak werapamil, sildenafil, diazepam czy statyny. Analiza nawyków żywieniowych pacjenta może wykazać konieczność modyfikacji tych nawyków lub dostosowania dawkowania leków do diety [1, 2].

Parametry farmakodynamiczne

Nie można też zapominać o lekach, w przypadku których indywidualizacja dawki może być prowadzona na podstawie parametrów farmakodynamicznych mierzalnych u pacjenta. Jest to wykorzystywane w przypadku, gdy znany jest związek między dawką a wystąpieniem działania leku i możliwe jest oszacowanie oraz zastosowanie w codziennej praktyce parametru monitorowanego. Na tej zasadzie można indywidualnie dobrać odpowiednią dla pacjenta dawkę leków przeciwcukrzycowych (na podstawie glikemii), leków hipotensyjnych (na podstawie pomiaru ciśnienia tętniczego) czy doustnych leków przeciwcukrzycowych (na podstawie INR) [1].

Podsumowanie

Jak widać, obserwowana zmienność występowania efektów działania leku może być wywołana nie tylko

zmiennością osobniczą, czyli zróżnicowaniem między poszczególnymi pacjentami, lecz także zmiennością wewnątrzosobniczą, związaną z różnicami dotyczącymi jednego pacjenta. Dawkowanie u każdego pacjenta należy rozważyć indywidualnie, analizując czynniki, które mogą wpływać na losy leków w jego organizmie. Czynniki te bowiem wpływają na dawkę terapeutyczną, która powinna zostać zlecona i która powinna być dostosowana do konkretnego przypadku. Konieczne staje się każdorazowe rozważanie, czy należy zastosować zindywidualizowaną terapię, czy też można pozostać przy standardowych jej parametrach.

Piśmiennictwo

1. Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. Farmacja kliniczna. Wielą-
-Hojeńska A, Grześkowiak E, Jaźwińska-Tarnaska E, Ła-
-piński Ł, Skowron A (red. wyd. pol.). MedPharm Polska,
Wrocław 2014.
2. Orzechowska-Juzwenko K. Podstawy farmakologii kli-
-nicznej. Volumed, Wrocław 1997.
3. Bożkova K, Siwińska-Gołębiowska H, Prokopczyk J,
Kamińska E. Dawkowanie leków u noworodków, dzieci
i młodzieży. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa
2006.
4. Bilka M, Grzešek G. Zastosowanie leku poza wskazaniami,
ale zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Farmacja
Polska 2017; 73 (5): 322-327.
5. Bilka M, Grzešek G. Pozarejestracyjne stosowanie leków
w neonatologii. Farmacja Polska 2017; 73 (10): 638-644.
6. Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E, Józwiak A. Far-
-makoterapia geriatryczna. Wydawnictwo Akademia
Medycyny, Warszawa 2008.

Adres do korespondencji:

Marta Bilka
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy
ul. Ujejskiego 75
85-168 Bydgoszcz
e-mail: martbilka@gmail.com