

FARMAKOKINETYKA

– SEMINARIUM 2

CZYNNIKI ZMIENIAJĄCE FARMAKOKINETYKĘ LEKÓW

CZYNNIKI zmieniające farmakokinetykę leków

Czynniki fizjologiczne

- **wiek, ciąża, płeć, różnice genetyczne**

Czynniki patofizjologiczne

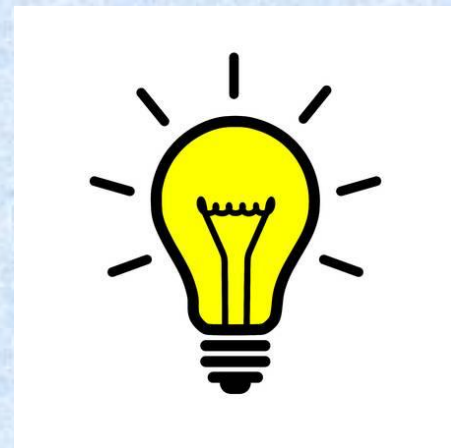
- **schorzenia nerek i wątroby, niewydolność mięśnia sercowego, otyłość**

Czynniki środowiskowe

- **składniki żywności, używki, wysiłek fizyczny**

WIEK PODESZŁY A PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE





ZASTANÓW SIĘ:

**CZY WIESZ KIEDY ZACZYNA SIĘ
FIZJOLOGICZNE STARZENIE?**



Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) istnieje podział ludzi w starszym wieku na kilka grup:

- od 45 do 60 roku życia – starzejący się człowiek
- od 61 do 75 roku życia – starszy człowiek
- od 76 do 90 roku życia – stary człowiek
- >90 roku życia – bardzo stary człowiek

Proces starzenia się rozpoczyna się w obrębie wszystkich tkanek i narządów już między **30. a 40. r.ż.** i powoli, ale nieuchronnie, postępuje.

Osoby w wieku podeszłym stanowią grupę niejednorodną pod względem fizjologicznym i patologicznym!

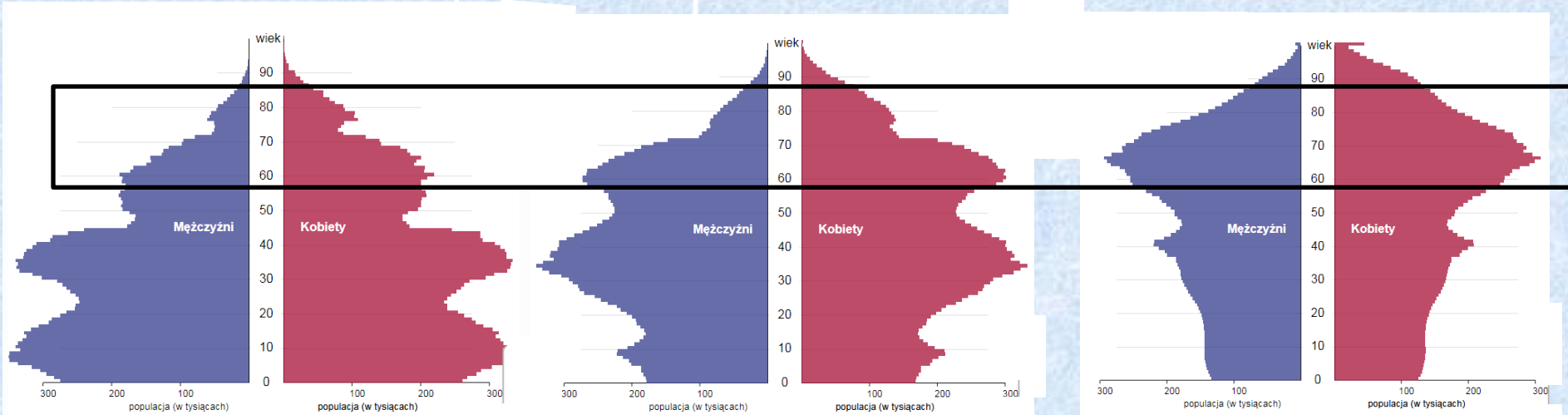


Struktura ludności w Polsce według wieku

Populacja: 38144000

Populacja: 38315455

Populacja: 34124127



rok 1990

rok 2017

rok 2050

W roku 2017 ludność w wieku >60 r.ż. stanowiła ok. 24%, przewiduje się, że w roku 2050 będzie stanowiła ponad **40%**.

Ponad **80% ogółu osób >60 r.ż.** stosuje leki, które zostały przepisane przez lekarza na receptę.

Źródło: GUS

Najczęściej stosowane grupy leków w wieku podeszłym



- leki obniżające ciśnienie krwi (54/100, >60 r.ż.)
- leki stosowane w cukrzycy
- leki przeciwbólowe i przeciwzapalne
- leki obniżające poziom cholesterolu we krwi
- leki nasenne i przeciwdepresyjne
- inne leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego (profilaktyka i leczenie udaru i zawału)





**Zmiany
w fizjologii
w wieku
podeszłym**



**Zmiany
farmakokinetyki
leków**



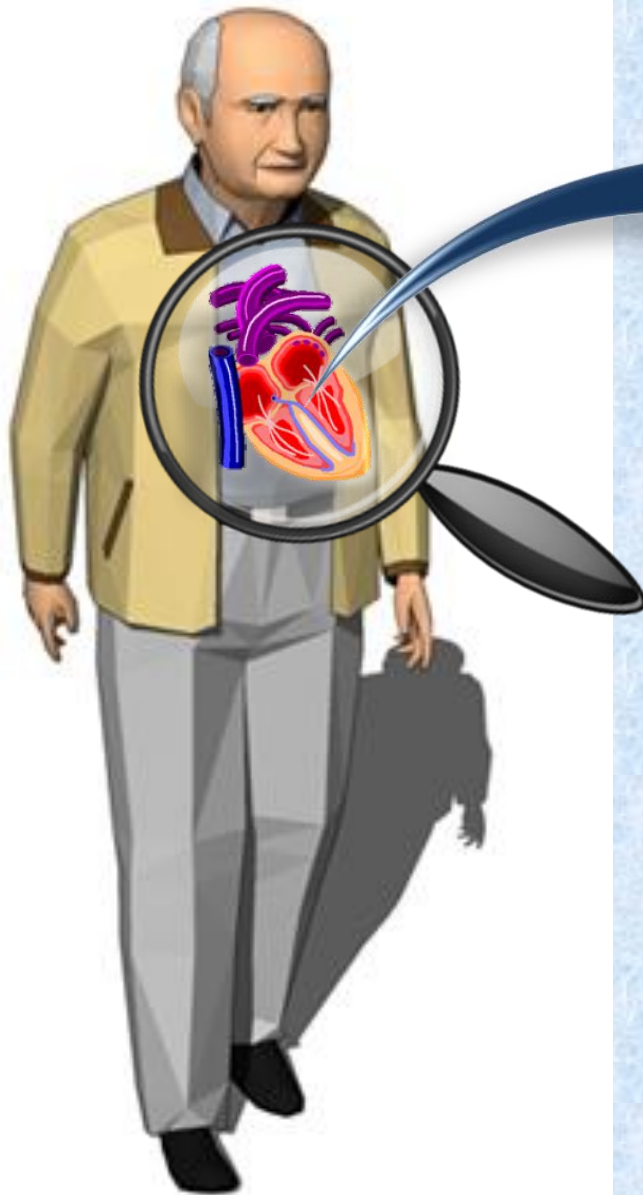
**Zmiany efektu
farmakologicznego**

UKŁAD POKARMOWY



- ✓ **Zmniejszenie powierzchni wchłaniania (atrofia błony śluzowej, zanik kosmków jelitowych)**
- ✓ **Zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego i wydłużenie czasu opróżniania żołądka i jelit**
- ✓ **Zmniejszenie sekrecji kwasu solnego i trypsyny**
- ✓ **Zmniejszenie przepływu trzewnego i wątrobowego**
- ✓ **Zmniejszenie masy wątroby i aktywności enzymów mikrosomalnych**

UKŁAD KRAŻENIA



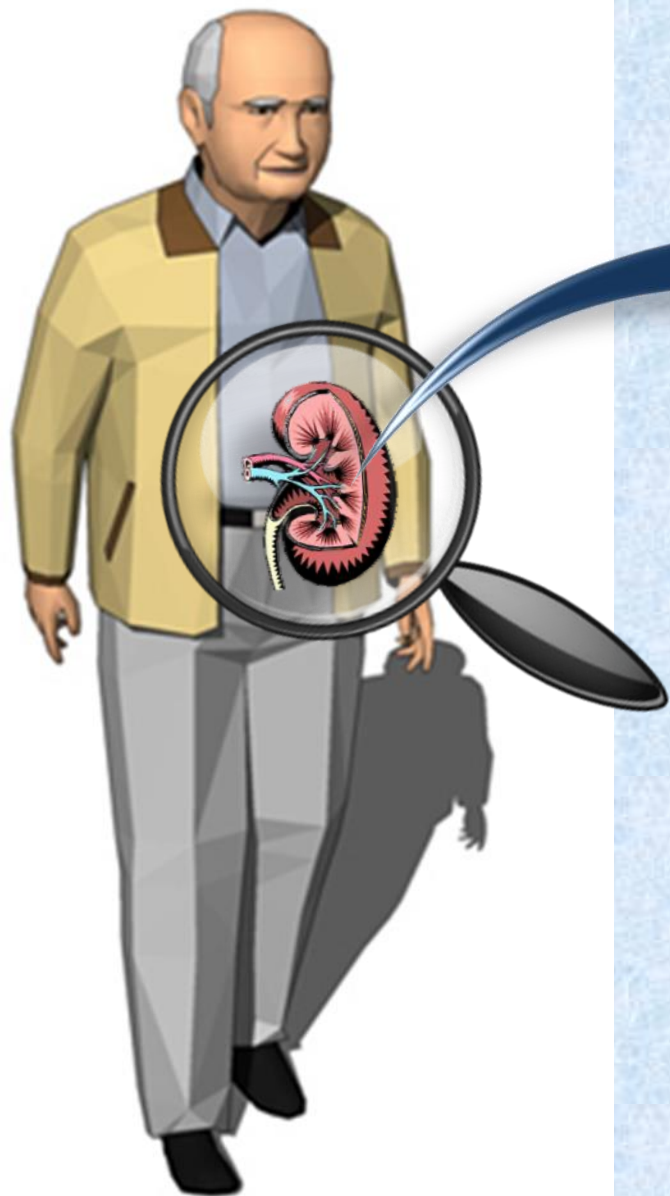
- ✓ **Zmniejszenie pojemności minutowej serca (o 1% rocznie po 30. roku życia)**
- ✓ **Zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy miękkie**
- ✓ **Zmniejszenie stężenia albumin i zwiększenie stężenia kwasnej α_1 -glikoproteiny**
- ✓ **Zmniejszenie liczby erytrocytów**
- ✓ **Fizjologiczna utrata wody, zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała, spadek tkanki mięśniowej, wzrost tkanki tłuszczowej**

UKŁAD ODDECHOWY



- ✓ **Zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej i rezerwy oddechowej (do 20%)**
- ✓ **Zmniejszenie objętości oddechowej (statycznej i dynamicznej)**
- ✓ **Zmniejszenie produkcji śluzu i klirensu rzęskowego**
- ✓ **Zmniejszenie zużycia tlenu (VO_{2max}), nawet o 70%**

UKŁAD WYDALNICZY



- ✓ **Zmniejszenie o ok. 20% masy nerek**
- ✓ **Obniżenie liczby i wymiarów nefronów**
- ✓ **Zmniejszenie perfuzji nerek w wyniku miażdżycowego zwężenia światła naczyń i zmniejszenia rzutu minutowego serca**
- ✓ **Upośledzenie filtracji kłębuszkowej o ok. 30%, wydalania kanalikowego i wchłaniania zwrotnego**
- ✓ **Zmniejszenie klirensu kreatyniny**

WCHŁANIANIE



- **↑ pH treści żołądkowej**
↓ *wchłaniania leków o charakterze słabych kwasów, wchłanianych w żołądku np. klorazepan, hydroksyzyna, imipramina, itrakonazol, ketakonazol*
- **Opóźnione opróżnianie żołądka**
↑ *dostępności biologicznej leków wchłanianych w żołądku*
↓ *dostępności biologicznej leków rozkładanych w kwaśnym pH*
- **Spowolniony pasaż jelitowy**
↑ *dostępności biologicznej leków wchłanianych w jelitach*
- **Zmniejszona powierzchnia wchłaniania jelit**
↓ *dostępności biologicznej leków wchłanianych w jelitach*
- **Obniżony metabolizm w ścianie jelit**
↑ *dostępności biologicznej leków ulegającym w dużym stopniu takiemu metabolizmowi np. lewodopy*



WCHŁANIANIE



- ❑ Wchłanianie z przewodu pokarmowego na drodze transportu biernego nie zmienia się w sposób istotny.
- ❑ Upośledzenie wchłaniania może dotyczyć leków absorbowanych za pomocą transportu czynnego np. preparaty wapnia, żelaza, wit. B1, B6, B12, kwas foliowy.



WCHŁANIANIE



- Pomimo, często wielokierunkowych zmian fizjologicznych w zakresie wchłaniania, nie mają one istotnego znaczenia klinicznego.
- Wchłanianie z przewodu pokarmowego, jest procesem farmakokinetycznym, który podlega najmniejszym modyfikacjom wraz ze starzeniem się organizmu.
- Wchłanianie z powierzchni skóry, tkanki podskórnej i mięśniowej, może być upośledzone na skutek zmniejszonego przepływu krwi przez tkanki.



WCHŁANIANIE



Istotny wpływ na proces wchłaniania leków z przewodu pokarmowego u osób starszych ma:

1. właściwe stosowanie leków (sposób przyjęcia, pora dnia, z posiłkiem lub bez)
2. unikanie interakcji z innymi lekami, suplementami diety, ziołami, składnikami pożywienia

W tym zakresie rola **farmaceuty** jest szczególnie istotna!!!



DYSTRYBUCJA



WZROST MASY
TŁUSZCZOWEJ

↑ 35%



SPADEK
OBJETOŚCI KRWI
KRAŻĄCEJ

↓ 8%



SPADEK
OBJETOŚCI WODY
CAŁKOWITEJ

↓ 17%



SPADEK
OBJETOŚCI PŁYNU
ZEWNĄTRZ-
KOMÓRKOWEGO

↓ 40%

■ 20 lat

■ 60-80 lat



DYSTRYBUCJA



- **Zmniejszenie objętości wody tkankowej**

↓ *V_d substancji hydrofilnych* → ↑ stężenia leku w miejscu działania, ALE skrócenie okresu półtrwania, np. digoksyna, morfina, sole litu, propranolol, atenolol, sotalol, antybiotyki aminoglikozydowe, teofilina, hydrochlorotiazyd

- **Zwiększenie masy tkanki tłuszczowej**

↑ *V_d substancji lipofilnych* → ↓ stężenia leku w miejscu działania, ALE wydłużenie okresu półtrwania – kumulacja! np. diazepam, oksazepam, haloperidol, chlorpromazyna, amitryptylina, werapamil, amiodaron (poranna senność po benzodiazepinach uznawana mylnie za brak snu)

- **Zmniejszenie stężenia albumin**

↑ *stężenia we krwi leków o charakterze kwaśnym*, silnie wiążących się z białkami (>90%) np. benzodiazepiny, digoksyna, warfaryna, pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy, NLPZ, propranolol

- **Zwiększenie ilości kwaśnej α 1-glikoproteiny**

↑ *stopnia wiązania leków o odczynie zasadowym* np. mianseryny, imipraminy, amitryptyliny, chlorpromazyny, β -blokery, lidokainy.



DYSTRYBUCJA



Zmieniony proces dystrybucji leków w wieku podeszłym może być nasilony także:

- niedożywieniem i odwodnieniem (zmniejszona podaż płynów lub stosowanie leków moczopędnych)
- hipoalbuminemią i wzrostem stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny
- w przebiegu chorób współistniejących z podeszłym wiekiem (niewydolność wątroby, nerek, serca, nowotwory)
- wypieraniem leku z połączeń z białkami przez inny lek (politerpia i polipragmazja)



METABOLIZM



- Zmniejszony jest efekt I przejścia (obniżona aktywność hepatocytów)
- Klirens metaboliczny w wieku podeszłym jest zmniejszony a okres półtrwania leków metabolizowanych podczas reakcji I fazy wydłużony!

Np. alprazolam – lek metabolizowany w wątrobie poprzez utlenianie:

- u osób młodych $T_{1/2} \sim 13h$
 - u osób w starszym wieku $T_{1/2} \sim 24h$
- Niekiedy zmiany te mogą być wyraźniejsze u mężczyzn niż u kobiet
 - Reakcje sprzęgania nie są w tak dużym stopniu zależne od wieku – brak istotnych klinicznie zmian w metabolizmie **oksazepamu, lorazepamu** czy **paracetamolu**



METABOLIZM



- Upośledzone są reakcje I fazy, głównie utleniania
↓ *metabolizmu wielu leków i ↑ stężenia we krwi, działania niepożądane, efekty toksyczne np. neuroleptyków, leków przeciwdepresyjnych, benzodiazepin, ACE-I, blokerów kanałów wapniowych, NLPZ, opioidów, antybiotyków*
- ↓ *konwersji proleku do postaci aktywnej, o ile jest ona zależna od reakcji I fazy, brak efektu terapeutycznego*
- Preferowane są leki podlegające metabolizmowi jednostopniowemu (tylko II fazie), np. **lorazepam** a nie **diazepam**



METABOLIZM



Zmieniony proces metabolizmu leków w wieku podeszłym może być nasilony także:

- niedożywieniem (zmniejszone zdolności regeneracyjne hepatocytów, zmniejszona aktywność nieswoistych esteraz osoczowych)
- urazem, złamaniem, udarem, przewlekłym unieruchomieniem
- w przebiegu chorób współistniejących z podeszłym wiekiem (niewydolność wątroby, nerek, serca, nowotwory)



ZASTANÓW SIĘ:



W wieku podeszłym dostępność biologiczna leków podlegających znacznemu efektowi I przejścia (np. propranolol, werapamil, labetalol, molsydomina):

a) wzrasta

b) maleje

W wieku podeszłym dawki propranololu należy:

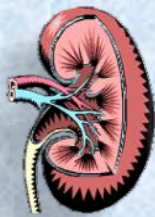
a) zwiększyć

b) zmniejszyć?

WYDALANIE



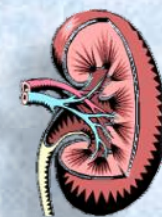
- **Wraz z wiekiem słabnie czynność nerek**
↓ **szybkości przesączania kłębuszkowego**, ↓ **wydzielania kanalikowego**:
=> należy określić klirens kreatyniny i ustalić dawkowanie odpowiednie do stopnia wydolności nerek
- **Spadek klirensu nerkowego szczególnie istotny jest w przypadku leków wydalanych głównie przez nerki:**
 - ✓ digoksyna
 - ✓ ACE-I
 - ✓ NLPZ
 - ✓ sole litu
 - ✓ antybiotyki aminoglikozydowe



WYDALANIE



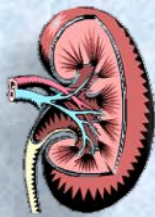
Lek	Klirens kreatyniny [ml/min]	Postępowanie
Kaptopril	10-30	12,5-25 mg/d – początek terapii -> 75-100 mg/d
Enalapril	10-30	5 mg/d – początek terapii -> 10 mg/d
Digoksyna	10-50	50% zmniejszenie początkowej dawki, następnie 0,125 mg/d
Sotalol	30-50 10-30	max. 160 mg/d max. 80 mg/d



WYDALANIE



- ❑ Zmniejszona zdolność nerek do zagęszczania i rozcieńczania moczu oraz regulacji pH wpływa na wydalanie i wchłanianie zwrotne leków
- ❑ Czynność nerek zmienia się dynamicznie w trakcie zaostrzenia chorób przewlekłych wieku podeszłego (np. niewydolności krążenia), dlatego też istotne jest monitorowanie aktualnej czynności nerek – GFR, Cl_{kr}
- ❑ Nieuwzględnienie zmian czynności nerek w postaci modyfikacji dawki i/lub odstępu między dawkami wydłuża okres półtrwania i zwiększa ryzyko kumulacji





KREATYNINA

- ❑ jest produktem metabolizmu kreatyny i głównym składnikiem mięśni
- ❑ u kobiet i ludzi starszych obserwuje się mniejsze wartości stężenia kreatyniny w osoczu
- ❑ w stanie równowagi fizjologicznej wyprodukowana ilość kreatyniny w organizmie jest wydalana prawie wyłącznie drogą filtracji kłębuszkowej (jej stężenie w surowicy w stanie równowagi fizjologicznej odzwierciedla szybkość filtracji kłębuszkowej)
- ❑ zakres referencyjny w surowicy 62-110 $\mu\text{mol/l}$ lub 0,7-1,3 mg/dl [mg%]



↑ STĘŻENIA KREATYNY WE KRWI – UWAGA!

- ❑ odwodnienie, niedożywienie
- ❑ zmniejszone wydalanie w zaburzeniach czynności nerek
- ❑ zwiększona produkcja np. w chorobach mięśni, nadczynności tarczycy, w czasie intensywnego wysiłku fizycznego
- ❑ przy stosowaniu określonych leków np. nefrotoksycznych aminoglikozydów



Np. > 1,3 mg% - nie musi oznaczać upośledzonej funkcji nerek, a norma nie musi oznaczać zdrowia!

Przydatność tego parametru w ocenie czynności nerek jest ograniczona i zależy od masy mięśniowej,

→ większą wartość diagnostyczną ma ocena **klirensu kreatyniny**

KLIRENS KREATYNY



- ❑ **zmniejsza się z wiekiem (u ok. 2/3 populacji powyżej 65 rż)**
- ❑ **u osób zdrowych klirens kreatyniny zmniejsza się o około 1 ml/min. rocznie pomiędzy 30. a 60. r.ż.**
- ❑ **jeśli w 30. r.ż. klirens kreatyniny wynosi u danego chorego 110 ml/min., w 60 r.ż. może spaść do 80 ml/min (nawet przy prawidłowym stężeniu kreatyniny w surowicy)**

Równania służące do obliczania klirensu kreatyniny



Klirens kreatyniny (wzór Crockrofta-Gaulta)

Szacowany dla chorych ze stabilną czynnością nerek

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times (\text{m.c. w kg})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl}} \times 0,85 \text{ dla kobiet}$$

[ml/min]

24 – godzinny klirens kreatyniny

Stężenie kreatyniny w moczu (mg/dl) x dobowa ilość moczu (ml)

$$\frac{\text{Stężenie kreatyniny w moczu (mg/dl) x dobowa ilość moczu (ml)}}{\text{Stężenie kreatyniny we krwi (mg/dl) x 1440 (min)}} = \text{klirens [ml/min]}$$

Opis przypadku:

80-letnia chora o masie ciała 50 kg została przywieziona do szpitala z powodu złamania kości talerza biodrowego. Przy przyjęciu **stężenie kreatyniny w surowicy krwi** mieściło się w górnej granicy normy i wynosiło **1,2 mg/dl (115 μmol/l)**. Lekarz uznał czynność nerek za prawidłową. Złamanie zostało zaopatrzone operacyjnie. Po zabiegu operacyjnym chorą zacewnikowano.

Po 5 dniach u chorej rozwinęła się gorączka i dreszcze. W posiewie moczu stwierdzono obecność pałeczek Gram (-), *E. coli*. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych rozpoczęto leczenie **gentamycyną** (dawka początkowa 2 mg/kg, po której podano dawkę standardową podtrzymującą 1,5 mg/kg co 8h). Po 7 dniach oznaczono stężenie minimalne i maksymalne gentamycyny – stężenie minimalne znajdowało się w zakresie wartości toksycznych.

1. Czy lekarz, uznając stężenie kreatyniny za prawidłowe, postąpił właściwie?

→ Należałoby określić klirens kreatyniny

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times (\text{m.c. w kg})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl}} \times 0,85$$

[ml/min]

= 29,5 ml/min

2. Jaka była przyczyna osiągnięcia stężenia minimalnego gentamycyny w zakresie stężeń toksycznych?

Dawka początkowa podawana osobom z upośledzoną czynnością nerek odpowiada z reguły dawce stosowanej przy prawidłowej ich czynności i dlatego też stężenie maksymalne jest odpowiednie. **Konieczne jest zmodyfikowanie dawki podtrzymującej dostosowując do czynności nerek (Cl_{cr} a nie C_{cr}).**

3. Jak należy zmienić dawkowanie gentamycyny?

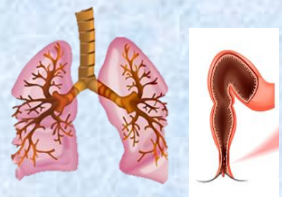


Zastosowano **wydłużenie czasu (τ)** pomiędzy kolejnymi podaniami do 24h. Stężenie minimalne po dwóch kolejnych dawkach mieściło się w oczekiwanym zakresie. **Dodatkowo należy kontrolować maksymalne stężenie gentamycyny w osoczu.**

WYDALANIE



- ❑ **Wydalenie leków przez płuca (np. anestetyki wziewne) zmniejsza się u pacjentów w wieku podeszłym w wyniku zmniejszonej czynności płuc.**
- ❑ **Brak jest danych na temat wydalania leków z żółcią u pacjentów w wieku podeszłym.**





ZASTANÓW SIĘ:

**CZY WIESZ JAKA JEST RÓŻNICA
MIĘDZY WIELOLEKOWOŚCIĄ
A POLIPRAGMAZJĄ?**

Wielolekowość (ang. polypharmacy), czyli przyjmowanie przez pacjenta wielu leków jednocześnie. „Wielość” najczęściej definiuje się jako zażywanie co najmniej pięciu leków dziennie.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przyjęła podział wielolekowości na stosowną (ang. appropriate polypharmacy) oraz nieodpowiednią (ang. inappropriate polypharmacy), kiedy co najmniej jeden lek jest przyjmowany niewłaściwie.

W polskiej literaturze medycznej termin polypharmacy jest tłumaczony zamiennie jako wielolekowość lub polipragmazja, podczas gdy wielolekowość oznacza przyjmowanie przez pacjenta pięciu lub więcej leków⁵, a polipragmazja to stosowanie zbyt wielu leków lub nieprawidłowe zastosowanie jednego bądź więcej leków.

KASKADA OBJAWOWA



Zmiany farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku na przykładach:



Benzodiazepiny:

- wzrost sedacji, ograniczeń w poruszaniu się, silniejsze osłabienie pamięci oraz bardziej zauważalne spowolnienie reakcji (obiekt badań – **alprazolam**) – może to być przyczyną upadków
- szybsze pojawienie się tolerancji na lek (już przy drugim podaniu), ale też zwiększona odpowiedź na standardową dawkę (obiekt badań – **midazolam**)
- brak różnic w farmakodynamice, ale wzrost stężenia leku we krwi po podaniu standardowej dawki – silniejsze działanie (obiekt badań – **triazolam**)

Wnioski:

Pacjenci w starszym wieku powinni być leczeni mniejszymi dawkami benzodiazepin, należy także unikać leków długo działających, ze względu na ryzyko kumulacji aktywnych metabolitów.



Zmiany farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku na przykładach:

Leki przeciwdepresyjne:

• **TLPD** – należy pamiętać o charakterze lipofilowym tych leków – możliwość kumulacji związanej ze wzrostem objętości dystrybucji (↑ ilości tkanki tłuszczowej).

Leki z tej grupy powinno przepisywać się osobom starszym jedynie w wyjątkowych okolicznościach, np. przy niepowodzeniu innych schematów terapeutycznych.

• **Sole litu** – liczne zmiany w farmakokinetyce. Jony litu mają charakter hydrofilowy – przy zmniejszonej ilości wody, stężenie tych leków w miejscu działania jest podwyższone.

Leki te są prawie całkowicie wydalane przez nerki - wraz z wiekiem spada wydolność nerek, co wpływa na wolniejszą eliminację preparatów litu.

Zmiany farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku – wybrane leki



LEKI

Zmiany farmakokinetyki leków

PRZECIWBÓLOWE

kwas acetylosalicylowy
morfina

- przedłużony $t_{0,5}$
- większe stężenia we krwi
- dłuższe działanie przeciwbólne

ANTYBIOTYKI

penicyliny,
aminoglikozydy,
cefalosporyny,
tetracykliny

- przedłużone $t_{0,5}$
- dłuższe działanie na skutek upośledzonego wydalania przez nerki

PRZECIWARYTMICZNE

chinidyna
lidokaina

- przedłużony $t_{0,5}$

Zmiany farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku – wybrane leki



LEKI

Zmiany farmakokinetyki leków

β-ADRENOLITYKI

klonidyna

➤ przedłużony $t_{0,5}$, większe stężenie we krwi

metyldopa

➤ upośledzenie wydalania przez nerki

glikozydy nasercowe

➤ przedłużony $t_{0,5}$, większe stężenie we krwi

ANKSJOLITYKI

diazepam

➤ przedłużony $t_{0,5}$ szczególnie u mężczyzn

NEUROLEPTYKI, P/DEPRESYJNE

aminofilina

➤ przedłużony $t_{0,5}$ zwiększone stężenie we krwi

DOUSTNE

P/CUKRZYCOWE

➤ przedłużony $t_{0,5}$ upośledzone wydalanie przez nerki

tyroksyna

➤ zmniejszony metabolizm

ZMIANY FARMAKOKINETYKI - PODSUMOWANIE



- ❑ Wchłanianie z przewodu pokarmowego – zmienione, ale nieistotne
- ❑ Zmniejszenie V_d leków hydrofilnych, następstwem tego jest większe stężenie danego leku we krwi, zwiększenie V_d leków lipofilnych → ryzyko kumulacji!
- ❑ Zmniejszenie stopnia wiązania leków z białkami krwi → wzrost stężenia we krwi wolnej frakcji leku
- ❑ Upośledzenie biotransformacji leków → zwiększenie ich stężenia we krwi i przedłużenie ich $t_{0,5}$
- ❑ Upośledzenie wydalania leków przez nerki → przedłużenie czasu ich działania



Zmiany dawkowania leków!



ZMIANY FARMAKODYNAMIKI W WIEKU PODESZŁYM



- ❑ **Zmniejszenie ilości komórek docelowych (np. znaczny zanik komórek w hipokampie)**
- ❑ **Spadek ilości receptorów w narządach oraz zmiana ich wrażliwości (np. zwiększenie wrażliwości receptorów dopaminergicznych i spadek wrażliwości receptorów β -adrenergicznych)**



**ZMIANY
FARMAKOKINETYKI
W WIEKU
PODESZŁYM**



**ZMIANY
FARMAKODYNAMIKI
W WIEKU
PODESZŁYM**

**WIELOLEKOWOŚĆ
I
POLIPRAGMAZJA**

„NON-COMPLIANCE”



**TRUDNY
DO PRZEWIDZENIA
EFEKT KOŃCOWY**



Np. **propranolol** – podlega wielokierunkowym zmianom u osób w wieku podeszłym, często przeciwstawnym:

- zwiększona objętość dystrybucji
- zmniejszony efekt I przejścia
- zwolniony metabolizm wątrobowy
- zmniejszona wrażliwość receptorów



NIEBEZPIECZEŃSTWA TERAPII W WIEKU PODESZŁYM



- Hipotonia ortostatyczna podczas stosowania leków hipotensyjnych
- Zaburzenia rytmu serca podczas stosowania glikozydów nasercowych
- Zaburzenia elektrolitowe podczas stosowania leków moczopędnych
- Nasilenia działania i toksyczności leków nasennych, p/depresyjnych, p/lękowych
- Wzrost ryzyka krwawień podczas stosowania leków hamujących krzepnięcie
- Hipoglikemia podczas stosowania leków p/cukrzycowych
- Kaskady lekowe (np. ACE-I -> leki p/kaszlowe z kodeiną -> leki przeczyszczające -> zaburzenia elektrolitowe / Blokery wapnia -> obrzęki -> diuretyki / Diuretyki -> dna moczanowa -> NLPZ -> choroba wrzodowa i krwawienia -> anemia)



Badania farmakokinetyki leków w wieku podeszłym



Nieliczne



Niespójne



***PolSenior – największe w Polsce ankietowe badanie populacji osób starszych: większość osób > 65r.ż. stosuje przewlekle 4 leki Rp + 1 OTC**



Niewielka liczba badań farmakokinetyki leków w wieku podeszłym wynika z pewnych ograniczeń metodycznych badań

- badania na grupie zdrowych ochotników z liczebną przewagą mężczyzn
- wiek badanych 18-55 lat
- wyniki badań mało reprezentatywne dla pacjentów w wieku podeszłym



Niespójność badań farmakokinetyki leków w wieku podeszłym utrudnia interpretację wyników

- mała liczebność grup badanych
- grupy badanych >55 r.ż. bardzo niejednorodne (zróżnicowanie pod względem stopnia wydolności narządowej, zawartości tkanki tłuszczowej)
- grupa kontrolna zróżnicowana osobniczo

Ogólne zasady terapii geriatrycznej



Należy unikać!!!

- ❑ leków z “listy negatywnej” – trzy kategorie leków wg Beers’a
- ❑ leków o wąskim IT (np. digoksyna)
- ❑ leków o farmakokinetyce nieliniowej (np. fenytoina, teofilina)
- ❑ wysoce lipofilnych (np. benzodiazepiny)

Ogólne zasady terapii geriatrycznej



Należy stosować:

- tylko niezbędne leki
- proste schematy dawkowania (pisemne zalecenia)
- “*start slow, go slow*”
- zmniejszone dawkowanie:
 - w wieku 65-75 lat – o 10%
 - w wieku 76-85 lat – o 20%
 - > 85 lat – o 30%
- kontrola funkcji narządów (nerki, wątroba)
- monitorowanie stężenia leków we krwi (wąski IT, farmakokinetyka nieliniowa)

Ogólne zasady terapii geriatrycznej



PAMIĘTAJ!!!

- u osób starszych działania niepożądane występują 10x częściej niż u młodych
- u osób starszych do interakcji dochodzi częściej niż u młodych
- konsekwencje działań niepożądanych i interakcji mogą stanowić zagrożenie dla życia np. hipotonia ortostatyczna (diuretyki, alfa-blokery, neuroleptyki, antydepresanty).



Złote zasady prowadzenia farmakoterapii u osób w podeszłym wieku (za WHO 1997) – rola farmaceuty w leczeniu pacjentów geriatrycznych:

- 1. Czy lek jest konieczny? Czy za jego zastosowaniem przemawia właściwe i pełne rozpoznanie?**
- 2. Czy lek daje pacjentowi rzeczywiste korzyści terapeutyczne? Jakie są potencjalne niepożądane działania leku?**
- 3. Czy dawka jest właściwie dobrana? Jaka postać farmaceutyczna jest najlepiej dopasowana do potrzeb pacjenta?**
- 4. Czy został zebrany pełny wywiad farmaceutyczny? Czy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy zaleconym lekiem a innymi równocześnie stosowanymi lekami lub lekami samodzielnie przyjmowanymi przez pacjenta?**
- 5. Czy w trakcie przyjmowania leku pojawiły się nowe objawy niepożądane? Czy lek wywołał dotychczas nieopisane działanie niepożądane?**
- 6. Stosować tylko konieczne połączenia leków! Preferowana jest monoterapia.**
- 7. Poprawić i kontrolować przestrzeganie zaleceń terapeutycznych!**



W jaki sposób farmaceuta apteczny może zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii u pacjenta w wieku podeszłym?

Pacjent w podeszłym wieku wymaga naszej szczególnej uwagi!

- należy zebrać wywiad farmaceutyczny (ewentualnie przegląd lekowy), w celu wyeliminowania potencjalnych interakcji, działań niepożądanych
- należy poinformować pacjenta o schemacie dawkowania, porze przyjmowania leków, kolejności
- należy zwrócić uwagę na zgłaszane przez pacjenta obawy/działania niepożądane
- należy reagować w każdej podejrzanej sytuacji – konsultować z lekarzem!

Skutki farmakokinetyczne i terapeutyczne zmian fizjologicznych i patologicznych

Parametr	Zmiana fizjologiczna lub patologiczna	Konsekwencje na poziomie tkanek	Konsekwencje farmakokinetyczne	Konsekwencje terapeutyczne
ciężar ciała	zredukowany, także istotnych organów	utrata płynów, redukcja w sercu, nerkach, mięśniach, atrofia tkanek	normalne dawki dla dorosłych powodują wyższe stężenie we krwi i w miejscu receptorowym	przedawkowanezwiększone efekty niepożądane i toksyczne
przewód pokarmowy	spadek funkcji wydzielniczej, spadek perystaltyki	wzrost pH, wydłużony czas opróżniania, zmniejszone mieszanie treści pokarmowych	zmienione rozpuszczanie tabletek i kapsulek, opóźnione przechodzenie do jelita cienkiego, przedłużony współczynnik absorpcji	wydłużony czas do początku działania, niższa intensywność działania, przedłużony czas działania

Skutki farmakokinetyczne i terapeutyczne zmian fizjologicznych i patologicznych

Parametr	Zmiana fizjologiczna lub patologiczna	Konsekwencje na poziomie tkanek	Konsekwencje farmakokinetyczne	Konsekwencje terapeutyczne
płyny ustrojowe	spadek płynu całkowitego i wewnątrz - komórkowego	hypokaliemia, hypernatremia	zredukowana Vd wzrost stężeń we krwi	przedawkowanew zrost działań niepożądanych i toksycznych, odwodnienie
przepływ sercowy przepływ krwi	zredukowany wyrzut serca, zredukowana elastyczność i przepuszczalność naczyń, zredukowany przepływ krwi	możliwy zastój żylny, zmniejszenie objętości krwi w tętnicach	wolniejszy wskaźnik absorpcji z przewodu pokarmowego, mięśni, skóry i jelita grubego, opóźniona dystrybucja, zredukowana Vd, wzrost stężeń we krwi	wydłużony czas początku działania, przedawkowane wzrost działań niepożądanych i toksycznych, niedotlenienie

Skutki farmakokinetyczne i terapeutyczne zmian fizjologicznych i patologicznych

Parametr	Zmiana fizjologiczna lub patologiczna	Konsekwencje na poziomie tkanek	Konsekwencje farmakokinetyczne	Konsekwencje terapeutyczne
budowa ciała	wzrost tkanki tłuszczowej	zmiana funkcji narządów	Wzrost V_d leków o dużej lipofilności, wolniejsza eliminacja	przedawkowanie, wzrost działań niepożądanych spadek odpowiedni dla leków o dużej lipofilności, opóźniony czas do rozpoczęcia działania z następową akumulacją i przedawkowaniem w wielokrotnym podaniu

Skutki farmakokinetyczne i terapeutyczne zmian fizjologicznych i patologicznych

Parametr	Zmiana fizjologiczna lub patologiczna	Konsekwencje na poziomie tkanek	Konsekwencje farmakokinetyczne	Konsekwencje terapeutyczne
białka osocza	redukcja albumin	hypoalbuminemia	nasylenie białek wiążących wzrost stężenia wolnego leku, skrócony okres półtrwania	zwiększona intensywność działania , wzrost działań niepożądanych i toksycznych, przedawkowanie
homeo - staza	nienormalna labilność	ograniczony zakres funkcji kontrolnych	możliwe zmiany Vd	paradoksalna odpowiedź na leki

Skutki farmakokinetyczne i terapeutyczne zmian fizjologicznych i patologicznych

Parametr	Zmiana fizjologiczna lub patologiczna	Konsekwencje na poziomie tkanek	Konsekwencje farmakokinetyczne	Konsekwencje terapeutyczne
nerki	zmniejszony przepływ krwi przez nerki	niższy klirens kreatyniny, spadek funkcji nerek	wzrost $t_{0,5}$ leków eliminowanych przez nerki	przedwakowanie, efekt dłuższego działania, wzrost efektów niepożądanych i toksycznych

CIAŻA A FARMAKOKINETYKA LEKÓW



BADANIA EPIDEMIOLOGICZNE PRZEPROWADZONE W OSTATNICH LATACH W USA WYKAZAŁY, ŻE WŚRÓD KOBIET W CIĄŻY:

- **20% pali papierosy**
- **19% spożywa alkohol**
- **20% stosuje leki, większość OTC**
 - **65% paracetamol**
 - **18% ibuprofen**
 - **15% pseudoefedryna**
- **10% stosuje substancje psychoaktywne niedozwolone w ciąży**





ZASTANÓW SIĘ:

**ILE PROCENT KOBIET CIĘŻARNYCH
W POLSCE DEKLARUJE PRZYJMOWANIE:**

- **leków OTC bez wiedzy lekarza**
- **środków psychoaktywnych?**

BADANIA ANKIETOWE Kobiet w ciąży w Polsce

- **2,2% kobiet zadeklarowało przyjmowanie środków uspokajających lub nasennych**
 - 1,45% środków przyjmowanych przez ciężarne była dostępna bez recepty
 - 0,99% dostępna na receptę za wiedzą lekarza
 - 0,18% dostępna na receptę bez wiedzy lekarza
- **3,35% badanych zadeklarowało przyjmowanie innych środków psychoaktywnych (narkotyki, dopalacze, środki pobudzające)**





**Zmiany
w fizjologii kobiety
ciążarnej**

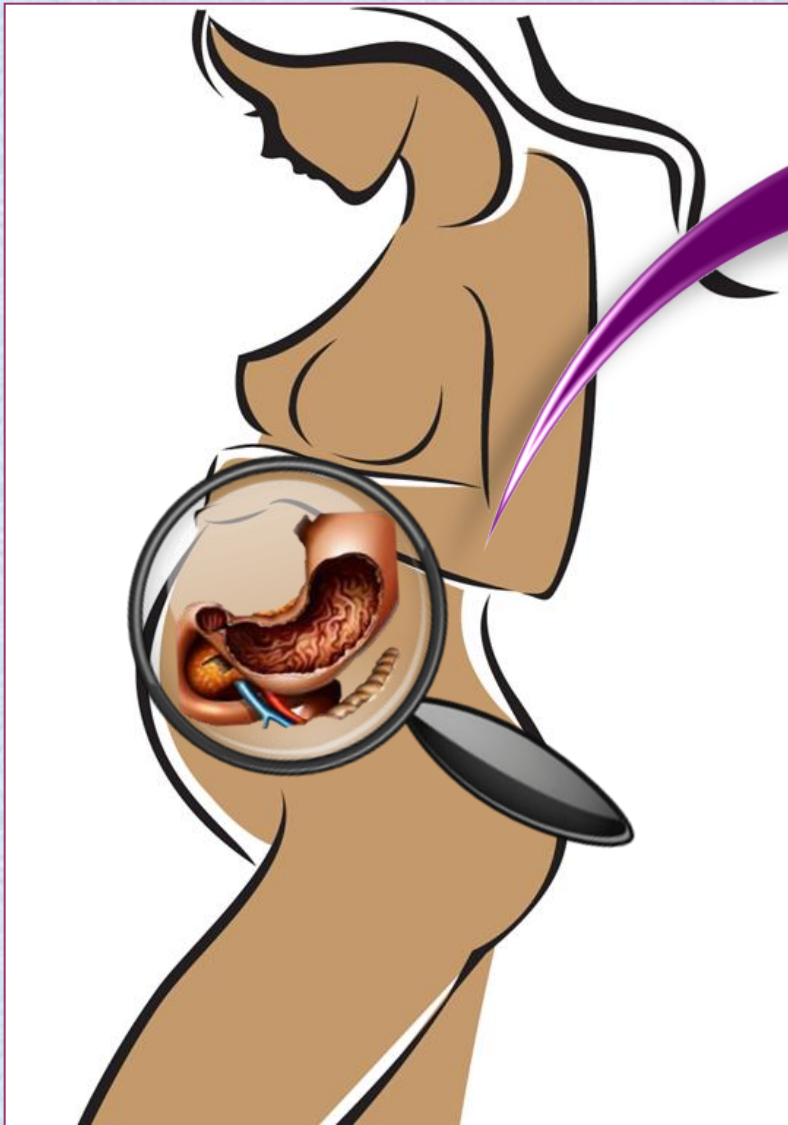


**Zmiany
farmakokinetyki
leków**



**Zmiany efektu
farmakologicznego**

Zmiany fizjologiczne u kobiet w ciąży



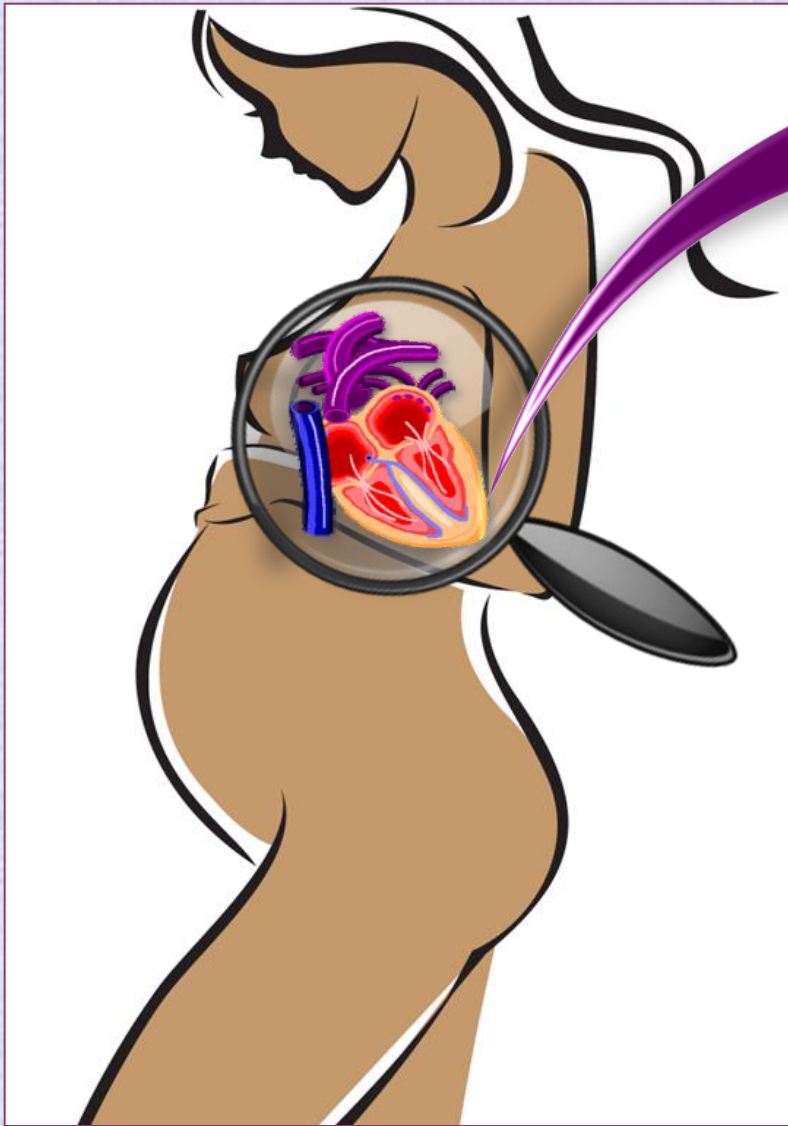
Zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego i wydłużenie czasu opróżniania żołądka i jelit o ok. 30-50%

Zmniejszenie napięcia zwieracza przełyku

Zmniejszenie sekrecji soku żołądkowego, \uparrow pH

Nudności, wymioty

Zmiany fizjologiczne u kobiet w ciąży



**Wzrost objętości krwi krążącej
o ok. 35-50%**

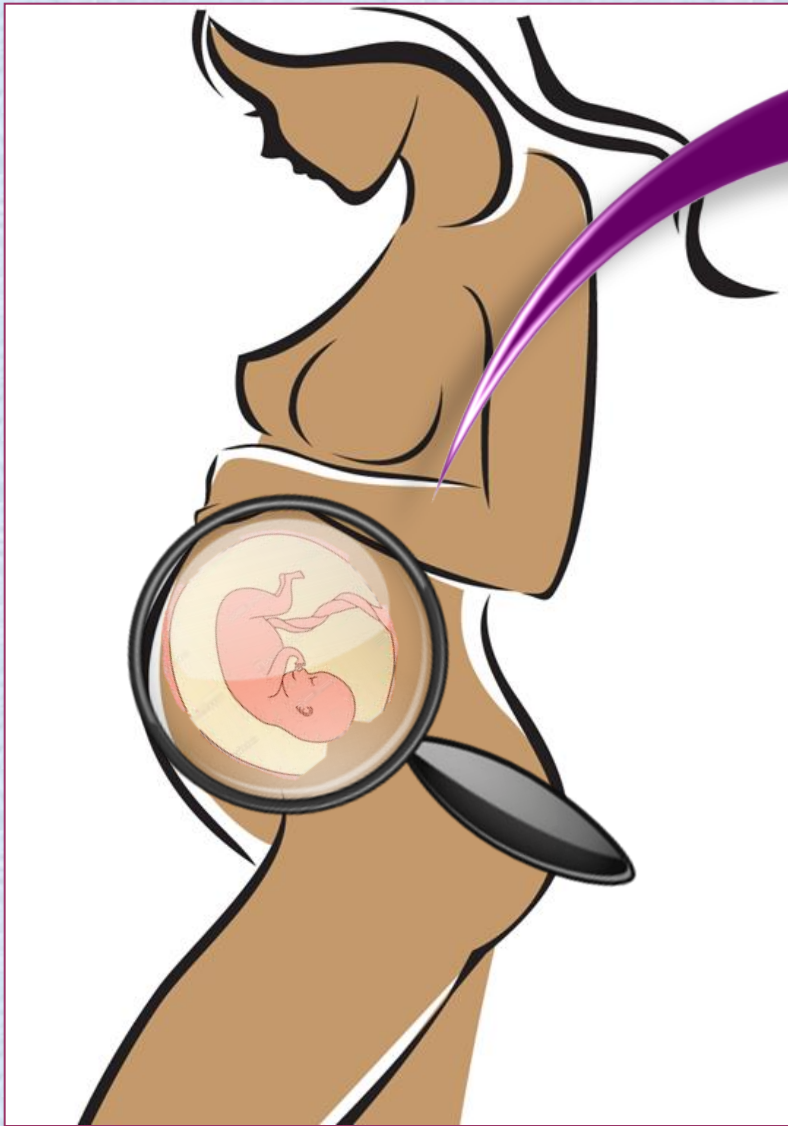
**Wzrost częstości akcji
serca o 10-15 bpm**

**Wzrost pojemności
wyrzutowej serca
o 30-50%**

**Wzrost przepływu krwi
przez macicę od 20 do
40x**

**Spadek stężenia albumin
o ok. 20%**

Zmiany fizjologiczne u kobiet w ciąży



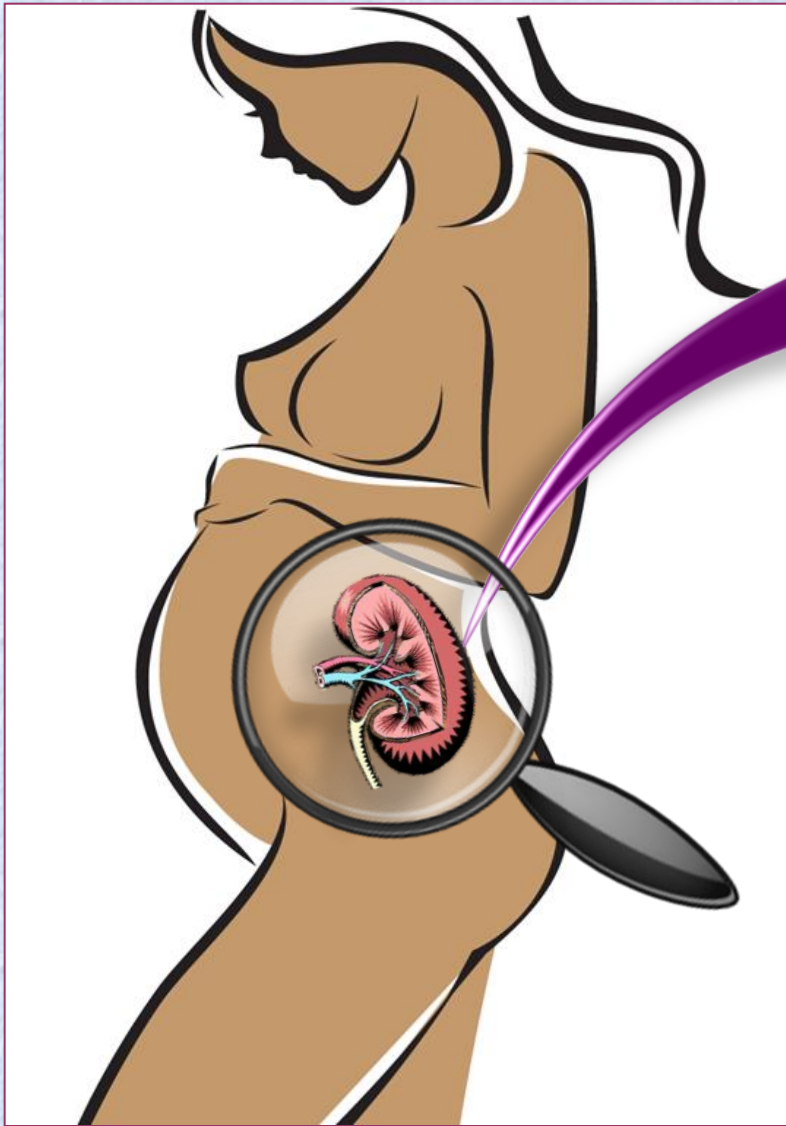
Dodatkowy kompartment, do którego dystrybuuje lek (stężenie benzodiazepin we krwi płodu nawet 2x wyższe!)

Bariera łożyskowa łatwo przepuszczalna dla substancji małocząsteczkowych, lipofilnych i niezdysocjowanych

Krew płodu pH - 7,25 (matka 7,45) – lepsza dysocjacja leków o odczynie zasadowym

Całkowite stężenie białek osocza u płodu i ich zdolność do wiązania leków jest mniejsza

Zmiany fizjologiczne u kobiet w ciąży

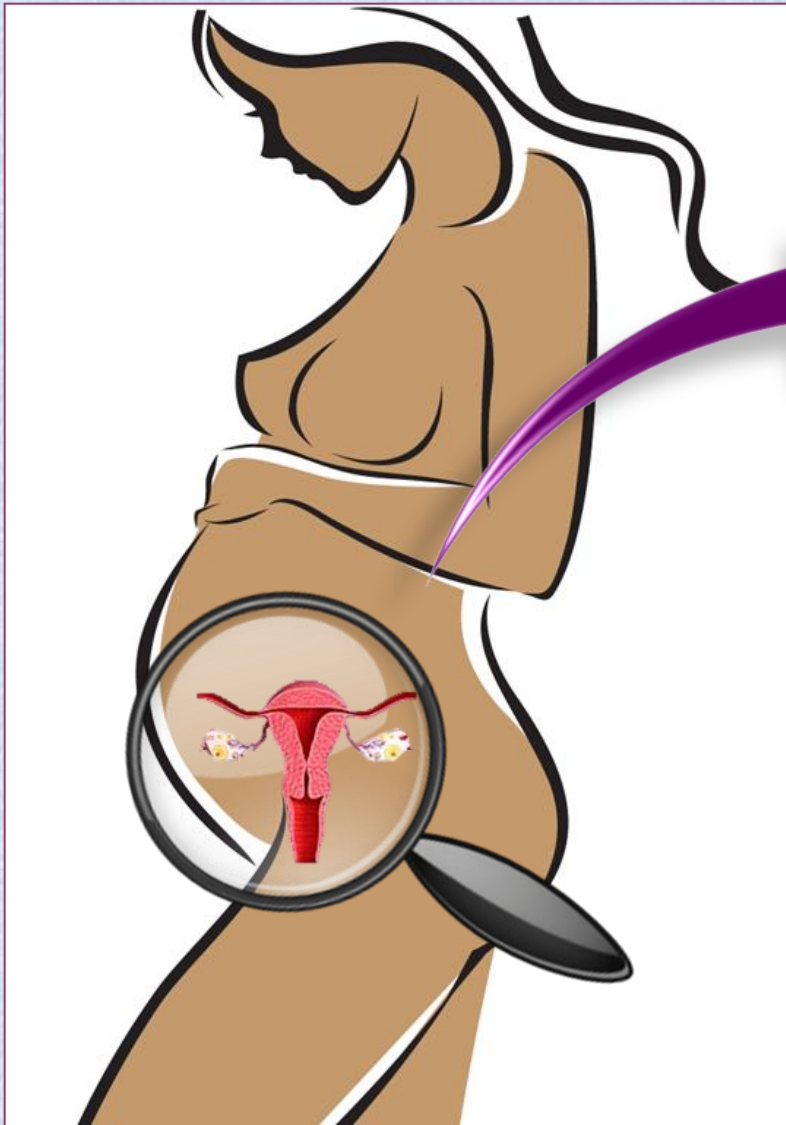


Wzrost nerkowego przepływu osocza o 60-80% (głównie I i II trymestr)

Wzrost przesączania kłębuszkowego o 40-65%

Poszerzenie dróg moczowych pod wpływem progesteronu

Zmiany fizjologiczne u kobiet w ciąży



Wzrost stężenia estrogenów
i progesteronu

Produkcja laktogenu łożyskowego

Produkcja gonadotropiny
kosmówkowej



Zmiany
fizjologiczne

Powrót do stanu
sprzed ciąży
2-6 tygodni





FIZJOLOGIA

FARMAKOKINETYKA

**Układ
pokarmowy**

Serce i naczynia

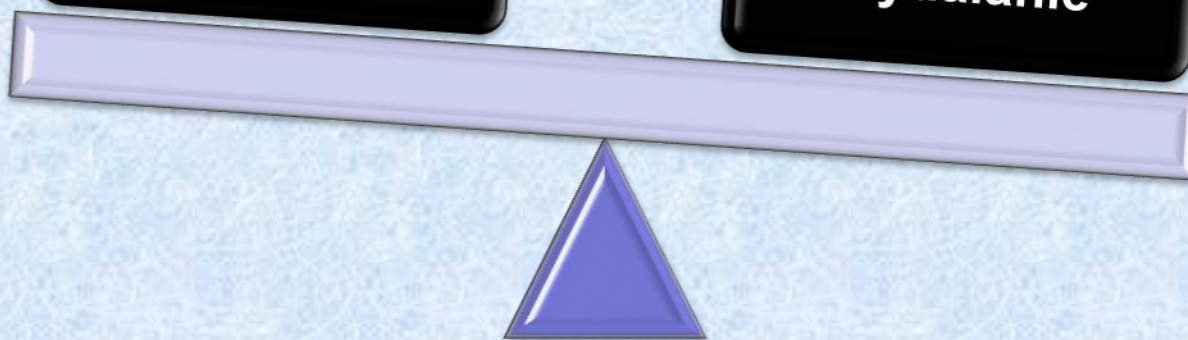
Nerki

Wchłanianie

Dystrybucja

Metabolizm

Wydalenie



WCHŁANIANIE



- **↑ wchłaniania leków hydrofilnych**
(↳ zmniejszona perystaltyka i wydłużony czasu opróżniania żołądka i jelit)
- **↓ biodostępności leków metabolizowanych w jelicie**
(↑ efektu I przejścia) np. chloropromazyna
(↳ wydłużony czas transportu)
- **↓ wchłaniania leków o wł. słabych kwasów**
(↳ ↑ stopnia jonizacji przy ↑ pH treści żołądkowej)
- **↓ wchłaniania leków w I trymestrze** (↳ wymioty – progesteron i gonadotropina)
- **↑ absorbcji leków podanych w inhalacji**
(↳ wzrost rzutu serca i objętości przepływu w pęcherzykach płucnych)

DYSTRYBUCJA



- **↑ objętości dystrybucji głównie leków hydrofilnych**
(↳ ↑ objętości osocza i płynów zewnątrzkomórkowych)
- **↑ objętości dystrybucji leków lipofilnych**
(↳ przyrost tkanki tłuszczowej)
- **↑ ilości wolnego leku, który może przechodzić do krążenia płodowego** (↳ ↓ stężenia albumin)
- **wypieranie leków z połączeń z białkami przez hormony łożyskowe**
- **wypieranie leków z połączeń z białkami przez wolne kwasy tłuszczowe** (↳ nasilenie procesów lipolizy)

METABOLIZM








- **2/3 leków ulega metabolizmowi w wątrobie**
- **zmiana $\uparrow\downarrow$ metabolizmu leków u kobiet w ciąży**
(\hookrightarrow \uparrow stężenia estrogenów i progesteronu \rightarrow zmiana aktywności izoenzymów cytochromu P₄₅₀)
- **zaburzone procesy biotransformacji II fazy, głównie sprzężanie z kwasem siarkowym i glukuronowym**
(\hookrightarrow \uparrow stężenia estrogenów)
- **rozwijająca się ciąża powoduje zastój żółci oraz obniżenie skuteczności detoksykacyjnej wątroby**



AKTYWNOŚĆ ENZYMÓW W CIAŻY

ENZYM

PRZYKŁADY LEKÓW

CYP1A2	 (głównie w III trymestrze)	Kofeina, Teofilina, Amitryptylina, Haloperidol, Olanzapina, Ondansetron
CYP2C19		Propranolol, Inhibitory pompy protonowej, Citalopram
CYP2C9		NLPZ
CYP2D6		Amitryptylina, Kodeina, Haloperidol, Propranolol, Metoklopramid, Fluoksetyna
CYP3A4		Blokery kanałów Ca ²⁺ , Karbamazepina, Erytromycyna, Inhibitory proteaz HIV, Midazolam, Takrolimus

WYDALANIE



- **↑ wydalania leków przez nerki np. penicyliny, ampicyliny, digoksyny, cefuroksymu**
(↳ ↑ przepływu nerkowego i przesączania kłębuszkowego - ↑ klirensu)
- **umiarkowanie niższe stężenie leku w stanie stacjonarnym np. ampicylina - rzadka konieczność zwiększenia dawki)**
(↳ ↑ klirensu)
- **↓ wydalania leków z żółcią np. rifampicyny**
(↳ zastój żółci)
- **↑ wydalania leków przez płuca o 50%**
(↳ lepsze ukrwienie płuc)

REASUMUJĄC...



Zmiany farmakokinetyki leków w ciąży to głównie:

↓ wchłaniania i ↑ eliminacji → ↓ stężenia leku w osoczu

zmiana stosunku ilości leku wolnego/związanego
z białkami osocza



Przesłanka do monitorowania stężenia
leku w trakcie terapii

WPŁYW LEKÓW NA PŁÓD



- **Bezpośredni**
- **Pośredni – poprzez wpływ na krążenie maciczno-łożyskowe**

Modyfikacja przepływu macica-łożysko wywiera wyraźny wpływ na przenikanie leków przez łożysko. W trakcie akcji porodowej skurcz macicy zmniejsza krążenie łożyskowe. Leki podane w iniekcji matce w czasie porodu w minimalnym stopniu przenikają przez łożysko. Stymulacja układu współczulnego wywołuje skurcz tętnicy macicznej oraz znaczne zmniejszenie perfuzji łożyska. Podanie adrenaliny zmniejsza przepływ przez łożysko.

ROLA ŁOŻYSKA W FARMAKOKINETYCE



- **Umożliwia dystrybucję leków lipofilnych, niezdysojowanych w pH osocza, niskocząsteczkowych**
- **Bierze udział w metabolizmie leków (wytwarza enzymy np. glukuronylotransferazę)**
- **Enzymy łożyskowe mogą być indukowane lub hamowane przez leki**
- **Wytwarza hormony, które mogą wypierać leki z połączeń z białkami**

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA PRZECHODZENIE LEKÓW PRZEZ ŁOŻYSKO



FIZJOLOGICZNE	FARMAKOLOGICZNE
<ul style="list-style-type: none">• Powierzchnia łożyska• Grubość łożyska• Wartość pH krwi matki i płodu - niższe pH u płodu sprzyja przechodzeniu leków zasadowych np. opiaty, anestetyki• Metabolizm łożyska• Maciczno-łożyskowy przepływ krwi• Obecność łożyskowych transporterów leków	<ul style="list-style-type: none">• Masa cząsteczkowa leku• Rozpuszczalność w tłuszczach• pKa• Stopień wiązania z białkami• Gradient stężeń po obu stronach łożyska• Stosowanie leków wpływających na przepływ macica-łożysko (np. adrenaliny)

ZASADY FARMAKOTERAPII KOBIET W CIĄŻY:



- **Nie stosować leków, co do których istnieje nawet minimalne podejrzenie o działanie teratogenne**
- **Wybierać leki o dobrze poznanych mechanizmach działania i szerokim IT**
- **Nie stosować leków nowych, których farmakokinetyka nie została dobrze poznana**
- **Stosować minimalne efektywne dawki leków przez możliwie najkrótszy okres czasu**
- **Unikać stosowania leków o długim okresie półtrwania**
- **Unikać polipragmazji**
- **Leczenie lekami o wąskim IT prowadzić pod kontrolą stężenia leku we krwi**
- **Obserwować skutki leczenia u matki i płodu**

ZASADY FARMAKOTERAPII KOBIET W CIĄŻY:



Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży (dawniej kategorie A, B, C, D, X) jest określone w ChPL w punkcie 4.6 (“Wpływ na płodność, ciążę i laktację”), na podstawie badań przedklinicznych i klinicznych.

GRADIENT pH POMIĘDZY KRWIĄ PŁODU A KRWIĄ MATKI



- W warunkach fizjologicznych różnica pH między krwią matki i krwią płodu wynosi ok. 0,1 jednostki pH; niższa wartość występuje po stronie płodu



Zastanów się:

Leki kwaśne tj. salicylany, barbiturany, antybiotyki beta-laktamowe przechodzą przez łożysko:

- a) łatwiej
- b) trudniej?

Leki zasadowe tj. anestetyki wziewne, opiaty przechodzą przez łożysko:

- a) łatwiej
- b) trudniej?

PRZECHODZENIE LEKÓW PRZEZ ŁÓŻYSKO



ZASTANÓW SIĘ:

W której sytuacji przechodzenie leków przez łożysko będzie zjawiskiem korzystnym/pożądanym, a w której niekorzystnym:

1. Zakażenie HIV matki
2. Nadciśnienie tętnicze u matki
3. Angina ropna u matki





ZASTANÓW SIĘ:

Kobieta, lat 28 w 16. tygodniu ciąży, od 2 lat stosuje regularnie Miflonide Breezhaler (budezonid) – proszek do inhalacji w kapsułkach twardych 200 µg/dawkę 2x na dobę jedna aplikacja. Czy stosowanie tego leku wziewnie w 4. miesiącu ciąży może zaszkodzić dziecku?

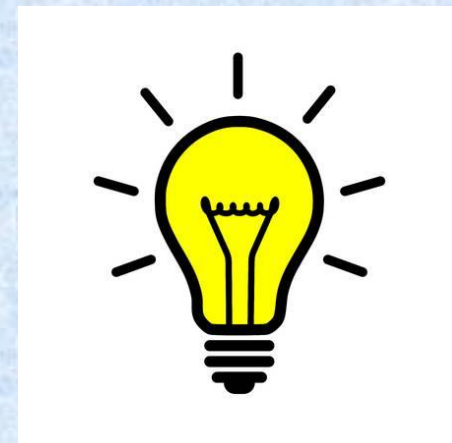
- a) TAK**
- b) NIE**

ZASTANÓW SIĘ:

Czy ryzyko jest duże?

a) TAK

b) NIE



Jakie jest ryzyko dla dziecka po odstawieniu leku?

➤ **zaostrzenie choroby, niedotlenienie matki i płodu**

Jakich rad należy udzielić w celu zminimalizowania działań niepożądanych?

➤ **dostosowanie dawki do stopnia zaostrzenia choroby**

➤ **właściwy sposób aplikacji**

➤ **przyjmowanie budezonidu z turbohalera-inhalatora aktywowanego wdech**



ZASTANÓW SIĘ:

**KTÓRY LEK MUKOLITYCZNY ZAPROPONUJESZ
MATCE KARMIĄCEJ:**

- a) ambroksol ($t_{0,5} = 10-12h$)**
- b) acetylocysteinę ($t_{0,5} = 1h$)**



ZASTANÓW SIĘ:

Kobieta, lat 35, podczas ciąży rozpoznano depresję, na którą chorowała już wcześniej. W ciąży wdrożono zarówno psychoterapię, jak i farmakoterapię. Lekiem, który zastosowano była fluoksetyna. Po porodzie kobieta bardzo chce karmić piersią swoje dziecko, jednak towarzyszą jej obawy, czy leki które przyjmuje nie zaszkodzą dziecku.

Czy fluoksetyna jest lekiem, który jest rekomendowany do stosowania u kobiet karmiących?

a) TAK

b) NIE



Lekiem z wyboru w przypadku depresji u kobiety karmiącej piersią jest **sertralina**, która najslabiej przenika do mleka matki i charakteryzuje się małą wartością RID (*Relative Infant Dose*). Inne leki, które mogą być stosowane: **citalopram** i **escitalopram**.

Leki te stosuje się powszechnie od dłuższego czasu i jak dotąd nie opisano poważnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące te leki.



Zmiany farmakokinetyki leków u kobiet w ciąży na przykładach



LEKI PRZECIWPADACZKOWE ...*najlepiej przebadane*

LEKI HIPOTENSYJNE ...*największe różnicowanie w grupie*

ANTYBIOTYKI ...*najczęściej stosowane Rx*

LEKI PRZECIWBÓLOWE ...*najczęściej stosowane OTC*

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE ...*rosnące zapotrzebowanie*



Leki przeciwpadaczkowe



- skuteczność działania i ryzyko działań niepożądanych ściśle związane ze stężeniem w osoczu (wąski współczynnik terapeutyczny)
- stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu kobiet w ciąży spada, głównie w III trymestrze ciąży
- przyczyna – wzrost klirensu, spadek stężenia białek osocza, wzrost objętości osocza
- stężenie leku niezwiązanego w osoczu powinno być monitorowane

Karbamazepina, Fenytoina

- mniejsze stężenie w osoczu - istotny wzrost Cl, zmniejszone wiązanie z białkami

(Dam J i wsp., Clinical Pharmacokinetics, 1979)

Leki przeciwpadaczkowe



Najczęściej stosowane:

- **Lamotrygina**
- **Karbamazepina**

pod kontrolą stężenia leku we krwi matki!

Leki stosowane w nadciśnieniu



- najczęściej stosowane beta-blokery (np. labetalol, metoprolol) i antagoniści kanałów wapniowych (nifedypina)
- wyniki badań są rozbieżne!
- lipofilny charakter beta-blokerów nie zawsze determinuje zwiększoną V_d u kobiet w ciąży

Metoprolol

- obniżone C_{max} w osoczu i skrócony $T_{0,5}$, ale CI pozostaje bez zmian

Propranolol

- V_d i $T_{0,5}$ bez zmian, ale CI istotnie zwiększony

Labetalol

- skrócenie $T_{0,5}$, jednak nie wszystkie badania to potwierdzają

(Rogers RC i wsp., Am J Obstet Gynecol, 1990)

Leki stosowane w nadciśnieniu



Najczęściej stosowane:

- Metyldopa
- Labetalol/metoprolol

Antybiotyki



- **duże zróżnicowanie w grupie**
- **antybiotyki hydrofilne: beta-laktamy (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy), glikopeptydy i aminoglikozydy – mają ograniczoną V_d i są eliminowane głównie drogą nerkową w niezmienionej postaci**
- **antybiotyki lipofilne: makrolidy, tetracykliny, rifampicyna, mają dużą V_d , ulegają metabolizmowi**



Penicyliny

- dobrze penetrują przez barierę łożyskową, osiągają we krwi płodu ok. 50% C_{max} obserwowanego we krwi matki
- u kobiet w ciąży ***penicylina, ampicylina i amoksycylina*** wykazują nasiloną eliminację (redukcja AUC, $T_{0,5}$, wzrost Cl) w porównaniu do kobiet nieciążarnych
- zmiany w farmakokineetyce tych antybiotyków w ciąży powinny skłaniać do zmiany ich dawkowania: wyższe dawki bądź skrócenie przedziałów dawkowania do 6-8h

(Heikkila A i wsp., *Obstet Gynecol*, 1993)



Cefalosporyny

- badania farmakokinetyczne wskazują na różnokierunkowy wpływ ciąży na losy tych leków

Ceftriakson – wydłużenie $T_{0,5}$, wzrost C_{max} , spadek Cl i K_{el}
– jednak dawkowanie bez zmian, w sytuacjach wątpliwych zalecane jest monitorowanie stężenia wolnej frakcji leku we krwi

Cefazolina – nie wykazano istotnych zmian w farmakokinetyce tego leku u kobiet w ciąży

Antybiotyki



Najczęściej stosowane:

- **Amoksycylina**
- **Cefalosporyny II generacji (cefuroksym)**

Leki przeciwbólowe



Paracetamol – najczęstszy i najbezpieczniejszy lek przeciwbólowy stosowany w ciąży

- badania farmakokinetyki jednak nie do końca zbieżne
- wykazano m.in. skrócony $T_{0,5}$ i zwiększony CI u kobiet w III trymestrze ciąży, co związane było głównie ze wzrostem glukuronizacji, nie odnotowano zmian w sprzęganiu z kwasem siarkowym
- niektóre badania wskazują na brak różnic w C_{max} i T_{max} paracetamolu u kobiet w ciąży i nieciężarnych
- zmiany farmakokinetyki paracetamolu w okresie ciąży mogą dotyczyć także I trymestru, kiedy to obserwuje się nieznaczny spadek AUC w stosunku do kontroli

Leki przeciwbólowe



Najczęściej stosowane:

- Paracetamol
- Drotaweryna
- ASA w dawce do 100 mg
- Nie zaleca się stosowania NLPZ w I i III trymestrze, w II trymestrze w razie konieczności ibuprofen w dawce dobowej 600 mg oraz diklofenak w dawce dobowej 75 mg

Leki przeciwdepresyjne



- metabolizowane głównie w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P₄₅₀
- stężenie tych leków w osoczu kobiet ciężarnych jest niższe, głównie w III trymestrze
- stężenie w osoczu powinno być monitorowane

Sertralina

- badania farmakokinetyki sertraliny u kobiet w ciąży wykazały brak istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych (AUC, C_{max}), przy dość dużym zróżnicowaniu osobniczym w grupie badanej
- najniższe stężenie leku w osoczu pojawiło się w III trymestrze ciąży badanych kobiet

(Freeman MP i wsp., J Clin Psychopharmacol, 2008)

Leki przeciwdepresyjne



Najczęściej stosowane:

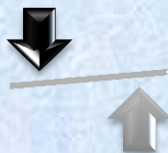
- **zalecana psychoterapia**
- **SSRI: sertralina, citalopram, escitalopram – jeśli korzyści są większe niż ryzyko**
- **Nie zaleca się fluoksetyny i paroksetyny – silne działanie teratogenne!**

Podsumowując...

**Wielokierunkowe
zmiany w fizjologii**

**Ograniczone
i niespójne badania
farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka



**Indywidualizacja
farmakoterapii**

**Potrzeba wysokiej
jakości badań
farmakokinetyki!!!**

**Monitorowanie
stężenia leku
we krwi**

FARMAKOKINETYKA LEKÓW W CZASIE KARMIENIA



- Dane literaturowe sugerują, że w większości przypadków korzyści wynikające z karmienia dzieci piersią, przewyższają ryzyko wynikające z przyjęcia przez dziecko ułamka dawki leku z mlekiem matki
- Niewiele leków jest stanowczo przeciwwskazanych w czasie laktacji
- Ryzyko wynikające z krótkotrwałego przyjmowania jest inne niż ryzyko wynikające z długotrwałej terapii

ALE! LEKI PRZECHODZĄ DO MLEKA MATKI!!!

(np. kodeina w syropie OTC -> metabolizm -> morfina dystrybuuje do mleka -> zatrucie i zgon dziecka)

FARMAKOKINETYKA LEKÓW W CZASIE KARMIENIA



- **Stopień przechodzenia leku z krwi do mleka matki zależy od stopnia wiązania leku z białkami osocza, stopnia jonizacji, lipofilności, masy cząsteczkowej, objętości dystrybucji**
- **Wskaźniki służące do oszacowania ryzyka dla dziecka (np. współczynnik podziału mleko-osocze, stężenie leku w mleku vs ilość wypita przez dziecko) mają ograniczone zastosowanie w obliczaniu dawki leku przyjętej przez dziecko**

ZASADY BEZPIECZNEJ FARMAKOTERAPII W CZASIE KARMIENIA



- 1. Wybieraj lek bezpieczny dla dziecka (np. leki bezpieczne w ciąży są bezpieczne w czasie laktacji)**
- 2. Wybieraj lek, który przenika w niewielkim stopniu do mleka matki (np. leki, które nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego)**
- 3. Unikaj formułacji o przedłużonym uwalnianiu**
- 4. Uwzględnij drogi podania uniemożliwiające przenikanie leku do mleka matki (np. leki działające miejscowo)**
- 5. Określ czas terapii i jeśli to możliwe unikaj terapii długotrwałych**
- 6. Uwzględnij czas karmienia vs $T_{0,5}$ i T_{max} (np. karmienie dziecka tuż przed podaniem leku o krótkim $T_{0,5}$)**
- 7. Obserwacja dziecka, TDM dziecka**

ZASADY BEZPIECZNEJ FARMAKOTERAPII W CZASIE KARMIENIA



Kategorie leków stosowanych w laktacji wg FDA:

- **Kategoria 1** - karmienie jest możliwe, brak zagrożenia dla dziecka np. diklofenak, ibuprofen, heparyna, insulina, cefalosporyny
- **Kategoria 2** - karmienie jest możliwe przy dobrej obserwacji dziecka i badaniach kontrolnych np. paracetamol, penicyliny, metformina, fenytoina
- **Kategoria 3** - jednorazowe lub krótkotrwałe stosowanie leków jest możliwe np. morfina, tetracyklina, kodeina, nitrazepam
- **Kategoria 4** - karmienie jest zabronione np. kwas acetylosalicylowy, loratadyna, ciprofloksacyna, klarytromycyna, flukonazol

ZASADY BEZPIECZNEJ FARMAKOTERAPII W CZASIE KARMIENIA



GDZIE SZUKAĆ INFORMACJI:

- ChPL
- LactMed** (dane literaturowe, weryfikowane przez komitet naukowy, aktualizowane 1x w miesiącu)

FARMAKOKINETYKA LEKÓW U DZIECI



DZIECI – GRUPY WIEKOWE



- wcześniaki (urodzone przed 36 tyg. ciąży)
- noworodki (<30 dni)
- niemowlęta (1-12 miesięcy)
- dzieci (1-10 lat)
- młodzież (10-15 lat)
- dorośli (>15 lat)



**Większość odmiennego działania leków
u dzieci w porównaniu z dorosłymi wynika
z różnic farmakokinetyki leków**

Różnice te są uwarunkowane
stopniem dojrzałości mechanizmów
biochemicznych i czynnościowych
tkanek i narządów dziecka
(dojrzałość biologiczna)

Inne czynniki wpływające na farmakokinetykę okresu wczesno-dziecięcego:



- Wiek urodzeniowy**
- Masa ciała**
- Przebieg ciąży**
- Nasilenie choroby**
- Ekspresja genów odpowiedzialnych za metabolizm leków**

WCHŁANIANIE



U noworodków (z uwagi na **mniejszą kwasowość soku żołądkowego**) lepiej niż u dorosłych wchłania się z przewodu pokarmowego ampicylina, flukloksacylina, amoksycylina, gorzej natomiast fenobarbital i witamina E, w sposób porównywalny - digoksyna, diazepam i kotrimoksazol.

Wchłanianie niektórych leków (np. diazepam, klonazepam, walproinian sodu) jest szybsze **u starszych niemowląt i dzieci**, chociaż stopień dostępności biologicznej jest taki sam jak u dorosłych.

U noworodków wchłanianie niektórych leków z tkanki mięśniowej jest zmienne (np. gentamycyna, digoksyna).

Skóra niemowląt jest cienka, stąd dobre wchłanianie przy podaniu naskórnym; przykładem mogą być steroidy będące składnikami kremów (→zespół Cushinga).

DYSTRYBUCJA



	<i>Tkanka tłuszczowa jako % masy ciała</i>
Wcześnieaki	3
Noworodki (urodzone o czasie)	12
Dzieci 1 roczne	30
Osoby 18 letnie	18

Stąd V_d leków rozpuszczalnych w lipidach (np. diazepam) jest mniejsza u dzieci niż u osób dorosłych.

Stężenie albumin w osoczu noworodków jest o około 20% niższe → słabsze **wiązanie leków z białkami krwi**, a tym samym **wzrost V_d** .

Bariera krew-mózg jest lepiej przepuszczalna u noworodków niż u dzieci starszych i dorosłych (opioidy, penicyliny).

STOPIEŃ WIĄZANIA Z BIAŁKAMI



- ❑ u niemowląt jest mniejszy, niż u osoby dorosłej
- ❑ spowodowane jest to zmniejszoną ilością albumin oraz zmniejszonym ich powinowactwem do wielu leków (np.: ampicyliny, diazepamu, teofiliny, lidokainy)

Na przykład odsetek wolnej fenytoiny w osoczu noworodków wynosi około 20%, a u dorosłych około 10%.

METABOLIZM



Począwszy od urodzenia do osiągnięcia wieku dojrzałego **zmniejsza się stosunek objętości wątroby do masy ciała.**

U dzieci w wieku 1 – 8 lat szybkość biotransformacji jest większa niż u dorosłych.

U noworodków niektóre (ale nie wszystkie) **układy enzymatyczne charakteryzują się mniejszą aktywnością.**

np.: glukuronylotransferazy zaczynają się tworzyć dopiero od chwili urodzenia, dlatego u noworodków tylko w niewielkim stopniu mogą zachodzić procesy glukuronidacji.

Po 2 miesiącu życia zdolność metabolizowania leków **szybko rośnie** u dzieci, przekraczając wielkości stwierdzone u dorosłych;

stan taki utrzymuje się **do 3 roku życia**, aby następnie stopniowo, **do wieku pokwitania**, osiągnąć poziom jak u człowieka dorosłego.

WYDALANIE



Procesy wydalania nerkowego są mniej wydolne.

Najistotniejszą rolę u dzieci odgrywa przesączanie kłębuszkowe.

U noworodków leki gorzej wydalane niż u dorosłych.

W ciągu kilku tygodni GFR szybko rośnie, stąd u niemowląt kilkutygodniowych należy zwiększyć dawki leków wydalanych przez nerki (np. aminoglikozydy, penicyliny).

**GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego*



Poszczególne etapy rozwoju dróg eliminacji przebiegają tak szybko, że **nie można dokładnie przewidzieć farmakokinetycznych właściwości leku u niemowląt.**

Dopiero **w wieku 7-9 miesięcy** rozwój dróg eliminacji jest zakończony i odsetek leku wydalanego z moczem odpowiada wartości uzyskiwanej u dorosłych.

ELIMINACJA LEKÓW



- ❑ spowolniona szybkość eliminacji (zmniejszony jest klirens nerkowy antybiotyków aminoglikozydowych, digoksyny, indometacyny -> niskie wartości K_{el})
- ❑ zmniejszone wydzielanie kanalikowe (penicyliny)
- ❑ konieczność zmniejszenia dawki leku

Wiek		Szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) [ml/min]
1-10	Dni	15-45
1	Miesiąc	30-60
1	Rok	80-120
1-70	Lat	80-140

Zależność szybkości przesączania kłębuszkowego od wieku.

OKRES PÓŁTRWANIA



Okres półtrwania leku jest zazwyczaj znacznie wydłużony.

Zmiany te są spowodowane nie w pełni rozwiniętymi mechanizmami metabolizmu.

Przykłady:

Lek	T $\frac{1}{2}$ u niemowląt [h]	T $\frac{1}{2}$ u dorosłych [h]
Indometacyna	11-20	5
Fenobarbital	100-500	60-120
Furosemid	15-20	5-7
Diazepam	25-100	15-25
Salicylany	4-11	2-4
Kofeina	4 DNI	4



PODSUMOWUJĄC:

U niemowląt szybkość eliminacji leku i ułamek jego wiązania z białkami osocza są zmniejszone, a okres półtrwania jest wydłużony w stosunku do osób dorosłych, co wymaga zmiany dawkowania podawanych leków.

Czynniki	Noworodek	Dorosły
<p>Wchłanianie</p> <p>Kwasota żołądka</p> <p>Opróżnianie żołądka</p> <p>Perystaltyka jelit</p>	<p>Wcześniejsze pH 4,7 noworodki donoszone pH 2,3-3,6</p> <p>Wolniejsze, zależne od dojrzałości</p> <p>Wolniejsza, zmienna</p>	<p>pH 1,4-2,0</p>
<p>Dystrybucja</p> <p>Zawartość tłuszczu</p> <p>Woda pozakomórkowa</p> <p>Wiązanie leku z białkami</p>	<p>Wcześniejsze 3-12%</p> <p>Noworodki donoszone 12%</p> <p>60%</p> <p>Zmniejszone</p>	<p>18%</p> <p>20%</p> <p>Wartości prawidłowe po 1 roku życia</p>
<p>Metabolizm</p> <p>Mikrosomy tkankowe</p> <p>Cytochrom P-450</p> <p>Wiązanie z kwasem glukuronowym</p>	<p>26 mg/g wątroby</p> <p>25-50% aktywności dorosłego</p> <p>Po urodzeniu zmniejszone - 10% wartości dorosłych</p>	<p>35 mg/g wątroby</p> <p>Zdolność jak u dorosłych - dzieci w 3 roku życia</p>
<p>Wydalenie</p> <p>Przesączanie kłębuszkowe</p>	<p>Wcześniejsze 0,7-2,0 ml/min noworodki 2-4 ml/min</p>	<p>130 ml/min</p> <p>122</p>

MAŁA MASA CIAŁA = DAWKOWANIE PEDIATRYCZNE



CZĘSTO STOSOWANIE LEKÓW “OFF-LABEL”





DAWKOWANIE PEDIATRYCZNE

- WIEK
- MASA CIAŁA



DAWKOWANIE LEKÓW U DZIECI

Ustalając i kontrolując dawkowanie leków u dzieci pamiętajmy, że nie są one miniaturą populacji dorosłych, a dawki wyliczane według ogólnie przyjętych schematów (Cowlinga i Younga) nie uwzględniają losów leków w organizmie dziecka.

Kontrolę ustalania dawek pediatrycznych należy prowadzić do 12 roku życia.

Dawkę dla dziecka ustalamy korzystając z dawek dla dorosłych umieszczonych w FP.

DAWKOWANIE LEKÓW U DZIECI

1. Wiek

2. Masa ciała

3. Powierzchnia ciała (acyklowir, kotrimoksazol)

→ nomogram

OBLICZANIE DAWEK – WIEK

- leki o szerokim IT
- dzieci 1-12 lat

Wzór Cowlinga

$$D = (D_{\max} \times W) / 24$$

- D – dawka leku dla dziecka
D_{max} – maksymalna dawka dla dorosłych
W – wiek dziecka w latach
24 – umowny wiek dorosłego

OBLICZANIE DAWEK – WIEK

- **dzieci powyżej 2 r.ż. – wzór Younga (modyfikacja wzoru Cowlinga)**

Wzór Younga

$$D = (D_{\max} \times W) / W + 12$$

D – dawka leku dla dziecka

D_{\max} – maksymalna dawka dla dorosłych

W – wiek dziecka w latach

12 – empiryczna liczba stała

OBLICZANIE DAWEK – WIEK

➤ 1-14 r.ż.

% dawki dorosłego = 4 x wiek dziecka w latach + 20 [%]

Przykład:

Dawkowanie paracetamolu stosowanego u dorosłych w dawce 500 mg dla dziecka w wieku 7 lat.

% dawki dorosłego = 4 x 7 + 20 [%] = 28 + 20 = 48%
48% z 500 mg = 240 mg

Zawiesina doustna: 125 mg/5 ml

OBLICZANIE DAWEK – MASA CIAŁA

- u dzieci < 47 kg m.c. – niedoszacowanie wartości CI o ok. 10%
- u noworodków 3-4 kg – nawet o 50%!
- dzieci OTYŁE – uwzględnić IBW (wynikającej ze wzrostu i wieku dziecka określonej w tabeli wag) lub obliczać na podstawie BSA

Wzór Clarka

$$D = (D_{\max} \times \text{m.c. dziecka}) / 70$$

D – dawka leku dla dziecka

D_{\max} – maksymalna dawka dla dorosłych

70 – umowna masa ciała dorosłego w kg

OBLICZANIE DAWEK – MASA CIAŁA

➤ u dzieci < 1 r.ż.

$$\% \text{ dawki dorosłego} = 1,5 \times \text{m.c. dziecka w kg} + 10 [\%]$$

Przykład:

Dawkowanie paracetamolu stosowanego u dorosłych w dawce 500 mg dla dziecka w 11 m-cy, o masie ciała 10 kg.

$$\% \text{ dawki dorosłego} = 1,5 \times 10 [\text{kg}] + 10 [\%] = 15 + 10 = 25\%$$
$$25\% \text{ z } 500 \text{ mg} = 125 \text{ mg}$$

Zawiesina doustna: 125 mg/5 ml

OBLICZANIE DAWEK – POWIERZCHNIA CIAŁA (BSA, *Body Surface Area*)

- **do 2 r.ż.** – przeszacowanie wartości CI o ok. 10% (nierównomierny rozwój powierzchni skóry, jelit, pęcherzyków płucnych)

W 6 m.ż.:

- na podstawie BSA – przeszacowanie dawki o 22%
- na kg m.c. – niedoszacowanie dawki o 57%
- **współczynnik terapeutyczny większości leków > 50%** - minimalizuje kliniczne znaczenie nieodpowiedniego obliczenia dawki

Dawka = (BSA dziecka / BSA osoby dorosłej) x D os. dorosłej

BSA

➤ **powierzchnia osoby dorosłej = 1,73 m² (1,8)**

Średnia wartość BSA [m²]:

Niemowlęta	0,25
Dzieci w wieku 2 lat	0,5
Dzieci w wieku 9 lat	1,07
Dzieci w wieku 10 lat	1,14
Dzieci w wieku 12-13 lat	1,33
Mężczyźni	1,9
Kobiety	1,6

BSA

Przykład:

Obliczyć dawkę paracetamolu uwzględniając BSA dziecka:

Chłopiec, 8 lat, 134 cm wzrostu

Dawka dla dorosłych 500 mg

BSA ? – nomogram

$D = (BSA \text{ dziecka} / BSA \text{ osoby dorosłej}) \times D \text{ os. dorosłej}$

$D = 0,8 \text{ m}^2 / 1,73 \text{ m}^2 \times 500 \text{ mg} = 231 \text{ mg}$

**W literaturze można spotkać wzór:*

$D = BSA \text{ dziecka} \times D \text{ os. dorosłej} / BSA \text{ osoby dorosłej} (1,8)$

DAWKOWANIE LEKÓW U DZIECI

Najbezpieczniejsze byłoby na podstawie badań klinicznych u dzieci w odpowiednim wieku!

MAŁA MASA CIAŁA



- **Modyfikacja dawkowania dotyczy głównie dzieci i niemowląt.**
- **Na ogół podaje im się większe dawki leków niż dorosłym (mg/kg)**

4 tyg - 2 lata 15-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$

2 lata – 12 lat 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1-1,5 ng/ml

> 12 lat 4-5 mg/kg



- **Dzieci mają większy odsetek całkowitej wody ustrojowej i wody zewnątrzkomórkowej**

WODA	NOWORODKI	DOROŚLI
CAŁKOWITA	80%	60%
ZEWNĄTRZKOMÓRKOWA	45%	20%

- **Ta sama ilość leku u dzieci daje niższe stężenie niż u dorosłych.**
- **Np. etanol – po podaniu tej samej dawki *i.v.* w grupie pacjentów od 20 do 80 r.ż. Obserwowano wzrastające wraz z wiekiem C_{max}**

KONTROLA DAWEK PEDIATRYCZNYCH



Obliczanie powierzchni ciała

$$- SA = \text{waga}^{0,5378} \cdot \text{wzrost}^{0,3964} \cdot 0,024265$$

[m²] [kg] [cm]

$$- SA = (\text{waga} / 70)^{0,7} \cdot 1,73$$



średnia pow.
ciała osoby
dorosłej

WIEK	WAGA	DAWKOWANIE
3 m-ce	6 kg	2 x D

OBLICZANIE DAWEK PEDIATRYCZNYCH

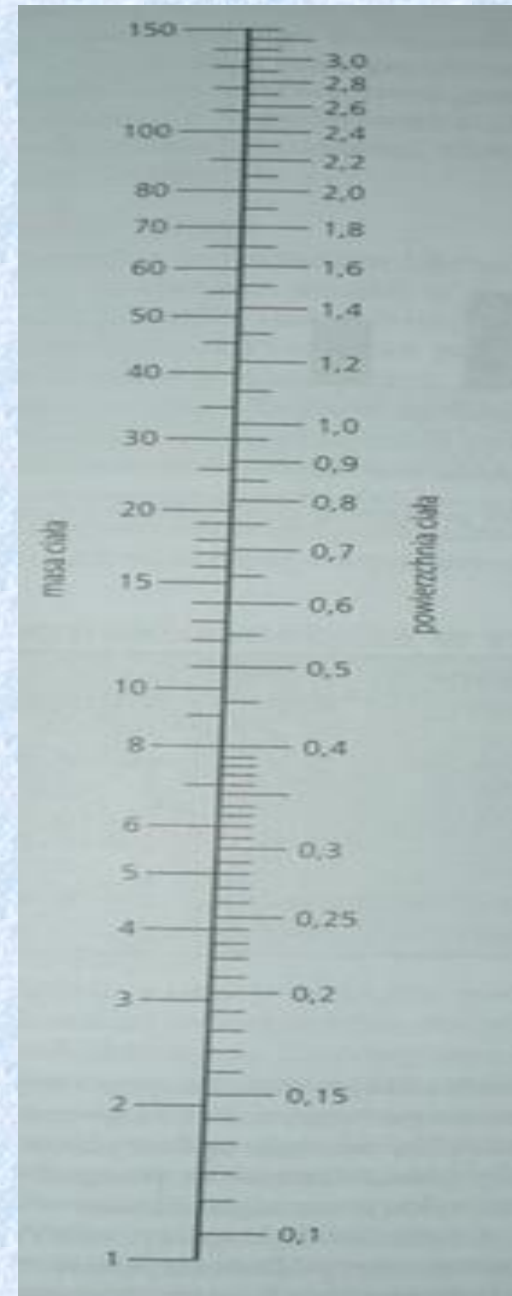


Zmiany dawki dla dorosłych na całkowitą dawkę dla dziecka można w przybliżeniu wykonać wykorzystując wzór na wielkość powierzchni ciała (SA):

$$\text{Dawka dla dzieci} = \text{SA} \times \text{dawka dla dorosłych} / 1,73 \text{ m}^2$$

OBLICZANIE DAWEK PEDIATRYCZNYCH

Nomogram do określania
powierzchni ciała w m^2 na
podstawie masy ciała w kg.



PODSUMOWANIE



- Zmiany farmakokinetyki leków u dzieci zależą istotnie od wieku dziecka.**
- Zmiany parametrów farmakokinetycznych dotyczą procesów wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania.**

ZASTANÓW SIĘ:



**CZY WIESZ CO OZNACZA POJĘCIE
“OFF-LABEL” W KONTEKŚCIE
STOSOWANIA LEKÓW?**

- ❑ Pozarejestracyjne stosowanie leku (off-label use, OLU) to praktyka polegająca na podawaniu zarejestrowanego i dostępnego na rynku leku w sposób inny niż określono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).
- ❑ To również każde zastosowanie tego leku nieuwzględnione w ChPL.



NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANE LEKI “OFF-LABEL” U DZIECI

- **SALBUTAMOL**
- **BUDEZONID**
- **BETAMETAZON**
- **BEKLOMETAZON**
- **KWAS ACETYLOSALICYLOWY**
- **HYDROKSYZYNA**
- **DIFENHYDRAMINA**
- **PSEUDOEFEDRYNA**



STOSOWANIE LEKÓW “OFF-LABEL”



STOSOWANIE LEKÓW “OFF-LABEL”



Wiek dziecka (masa ciała)	Jaka ilość	Jak często w ciągu 24godzin?*
3 do 6 miesięcy (powyżej 5 kg)	1,25 ml	3 razy
6 do 12 miesięcy (8 do 10 kg)	1,25 ml	3 do 4 razy
1 do 3 lat (10 do 15 kg)	2,5 ml	3 razy
3 do 6 lat (15 do 20 kg)	3,75 ml	3 razy
6 do 9 lat (20 do 30 kg)	5 ml	3 razy
9 do 12 lat (30 do 40 kg)	7,5 ml	3 razy

*Dawki należy podawać co około 6 do 8 godzin.



STOSOWANIE LEKÓW “OFF-LABEL”

Przykład: kwas acetylosalicylowy

Na oddział pediatryczny przyjęto 10-letnie dziecko z powodu trwających od poprzedniego dnia wymiotów. Dziecko senne, odwodnione. Rodzice od trzech dni z powodu gorączki podawali mu lek zawierający **kwas acetylosalicylowy**.

Parametry:

- Glukoza 56 mg/dl (70-100 mg/dl)
- ALAT 240 U/L, AspAT 296 U/L (poniżej 50 U/L)
- Amoniak 62 $\mu\text{mol/L}$ (15-36 $\mu\text{mol/L}$)

O czym mogą świadczyć wartości parametrów wątrobowych?

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE MOGĄ JEDNAK POJAWIĆ SIĘ, MIMO STOSOWANIA SIĘ DO WSKAZAŃ

Przykład: ibuprofen

Na oddział pediatryczny przyjęto 3-letnie dziecko, które przez dwa ostatnie dni z powodu gorączki było leczone **ibuprofenem** (300 mg/24h).

Objawy: nieprzyjmowanie płynów doustnie, wymioty z domieszką świeżej krwi, ciemny półpłynny stolec, bladość powłok skórnych. Gastroskopia wykazała obecność zmian w błonie śluzowej żołądka.

Do leczenia włączono dożylnie nawadnianie i omeprazol 1 mg/kg/24h.

UWAGA!!!

NALEŻY ZGŁASZAĆ DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW!!!

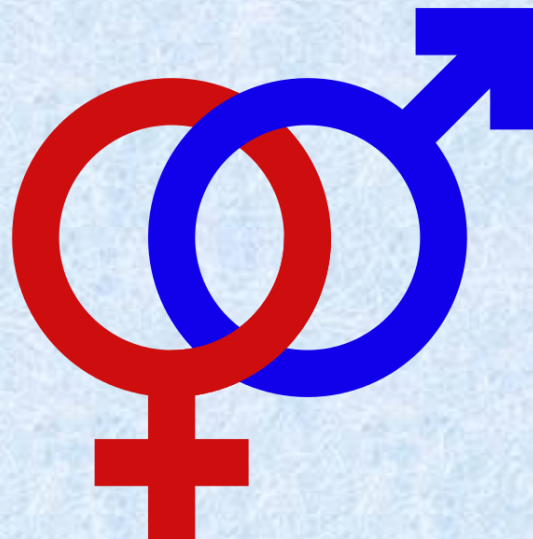
GDZIE:

- **URZĄD REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH**
- **REGIONALNY OŚRODEK MONITORUJĄCY DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW**
- **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY (PRODUCENT/DYSTRYBUTOR)**

JAK:

- **Przesłanie formularza (skan wypełnionego formularza)**
- **E-formularz (www.smz.ezdrowie.gov.pl)**
- **Przez aplikację Mobit Skaner**

PŁEĆ A FARMAKOKINETYKA LEKÓW



PŁEĆ A FARMAKOKINETYKA LEKÓW



- W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań dotyczących różnic zależnych od płci
- W wielu krajach wymagane jest, aby w badaniach nad lekiem uczestniczyły zarówno kobiety jak i mężczyźni
- W literaturze dostępnych jest niewiele badań odnośnie tych różnic



Różnice w farmakokinetyce zależne od płci wynikają z:

- Różnic biochemicznych
- Odmienności fizjologicznej



MEŹCZYŹNI

- ❑ Wyższa aktywność enzymów P450: CYP1A2, CYP2E1
- ❑ Wyższa aktywność niektórych enzymów fazy II
- ❑ Nieco wyższa aktywność białka transportowego P-glikoproteiny
- ❑ Nie wykazano do tej pory zależności między płcią a aktywnością enzymów CYP2D6, CYP2C19 i CYP3A4

KOBIETY



- ❑ Niższa średnia masa ciała
- ❑ Większy procent tkanki tłuszczowej
- ❑ Niższa szybkość przesączania kłębuszkowego
- ❑ Inna szybkość opróżniania żołądka

Jednak tylko w rzadkich przypadkach można wykazać, że różnice te są powodem zmian w farmakokinetyce leków



Zmiany farmakokinetyki leków w zależności od płci – przykłady



WERAPAMIL I ERYTROMYCYNA

- ❑ **Zwiększona ekspresja P-glikoproteiny w enterocytach u mężczyzn powoduje wzrost efektu pierwszego przejścia, gdyż czas transportu leku zostaje wydłużony (werapamil ma większą biodostępność u kobiet).**



BENZODIAZEPINY

- Klirens diazepam i midazolamu - większy u kobiet niż u mężczyzn.
- U mężczyzn wyższy jest klirens temazepam, oksazepam i chlordiazepoksydu.



CEFOTAKSYM

- U kobiet wyższe stężenie aktywnego metabolitu – deacetylocefotaksymu.



PODSUMOWANIE

Zmiany:

- ❑ **wchłaniania**
- ❑ **dystrybucji**
- ❑ **metabolizmu i wydalania**

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE - WYSIŁEK FIZYCZNY



Wysiłek fizyczny



umiarkowany (aerobowy)

- nagromadzenie kwasu mlekowego
- obniżenie pH krwi i płynów ustrojowych
- odwodnienie

intensywny

Codzienna aktywność fizyczna zmienia w 20 %:

- narządowy, mięśniowy i skórny przepływ krwi
- motorykę przewodu pokarmowego
- ciepłotę ciała
- pH płynów ustrojowych

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA A FARMAKOKINETYKA LEKÓW



Korzystny wpływ aktywności fizycznej na zdrowie:

- poprawia samopoczucie
- zmniejsza stres
- przyspiesza metabolizm i pomaga w utrzymaniu właściwej masy ciała

W cukrzycy typu 2, otyłości, nadciśnieniu tętniczym:

- zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę
- poprawa stanu śródbłonna naczyń krwionośnych
- redukcja aktywnej metabolicznie tkanki tłuszczowej

Zmiany fizjologiczne zachodzące podczas wysiłku mogą znacząco zmieniać losy leków w ustroju:



- u osób leczących się długotrwale
- doraźnie



Zmiana profilu farmakokinetycznego leków



Zmiana efektu terapeutycznego

Następstwa fizjologiczne wysiłku fizycznego



Zarówno podczas wysiłku fizycznego, jak i w występującej po nim fazie regeneracji zachodzi szereg zmian w organizmie.

Zmiany te zależą w istotnym stopniu od:

- rodzaju podejmowanego wysiłku fizycznego
- intensywności wysiłku fizycznego
- czasu trwania wysiłku fizycznego
- stanu przygotowania czynnościowego organizmu

Szczególnie korzystne fizjologicznie zmiany dokonują się w obrębie układu krwionośnego, oddechowego, kostnego.

- zwiększa się zapotrzebowanie mięśni na tlen i materiały energetyczne
- uwalnianie do krwi produktów przemiany materii.

Najbardziej zauważalną zmianą jest reorganizacja rozmieszczenia krwi w organizmie.

Zmiany w fizjologii podczas wysiłku fizycznego



- ❑ **Wzrasta przepływ krwi przez mięśnie nawet do 80-90%** wyrzutu serca w wyniku zwiększenia pojemności minutowej serca i rozszerzenia naczyń krwionośnych w pracujących mięśniach.
- ❑ **Rośnie także częstość akcji serca.** W spoczynku serce dorosłego mężczyzny przepompowuje ok. 5l krwi na minutę, zaś przy maksymalnym obciążeniu fizycznym objętość ta zwiększa się nawet 3,5 krotnie.
- ❑ **Zmniejszenie przepływu krwi przez układ trawienny, wątrobę i nerki** podczas wysiłku jest proporcjonalne do względnego obciążenia wysiłkowego, będącego stosunkiem między zapotrzebowaniem na tlen a indywidualną wielkością pułapu tlenowego.
- ❑ **Wzrasta aktywność współczulnego układu nerwowego** oraz występują wahania w stężeniach krążących hormonów i produktów metabolizmu.



**Zmiany fizjologiczne, które mają
miejsce w trakcie wysiłku mogą istotnie
modulować wszystkie procesy
farmakokinetyczne**

WCHŁANIANIE



**Zmiany przepływu krwi oraz pH płynów
ustrojowych**



**Zmiana wchłaniania i dostępność biologicznej leków
w trakcie wysiłku**



Skuteczność terapeutyczna

Podanie doustne



Liczne zmiany fizjologiczne w obrębie układu pokarmowego w trakcie wysiłku fizycznego powinny potencjalnie wpływać na proces wchłaniania leków.

- ❑ W przypadku **doksycykliny** i **tetracykliny** stwierdzono przyspieszenie ich wchłaniania po podaniu doustnym.
- ❑ Nie obserwowano zmian wchłaniania **siarczanu chinidyny** w trakcie wysiłku fizycznego.

Podanie podskórne i domięśniowe



Wchłanianie leków podczas ćwiczeń fizycznych zwykle zwiększa się z obszarów mięśni pracujących, a spada z nieaktywnych.

- ❑ Po domięśniowym podaniu **penicyliny** pacjentom ćwiczącym stężenie maksymalne tego leku we krwi było szybciej osiągnięte niż w spoczynku.
- ❑ Podobne obserwacje dotyczyły pacjentów przyjmujących podskórnie **insulinę**.

Tłumaczy się to wzrostem przepływu krwi przez skórę i mięśnie, efektem pompującym kurczących się mięśni i wzmożonym przepływem limfatycznym.

Te spostrzeżenia są niezwykle istotne w przypadku pacjentów leczonych insuliną.

Podanie transdermalne



Wykazano, że **zmiana temperatury, stopnia nawilżenia skóry oraz przepływu krwi może zmieniać absorpcję leków podanych na skórę.**

- ❑ Podwyższona temperatura skóry może zwiększać energię kinetyczną cząsteczek leku i przepływ skórny krwi, potęgując stopień transdermalnej absorpcji leku.
- ❑ Stwierdzono 3-krotny wzrost w osoczu stężenia **nitrogliceryny** podanej w transdermalnym systemie terapeutycznym po 20 minutowym wysiłku w stosunku do wartości obserwowanych w spoczynku. Podobne wyniki uzyskano podając w ten sam sposób **nikotyne**.
- ❑ Także pocenie się towarzyszące wysiłkowi fizycznemu może powodować zwiększania wchłaniania leków, szczególnie tych, których absorpcja zachodzi na drodze dyfuzji biernej.

Podanie wziewne



Zależnie od intensywności wysiłku obserwuje się **zwiększenie rytmu oddychania i wzrost płucnego przepływu krwi**, a tym samym powierzchni dostępnej dla wymiany gazowej oraz przepuszczalności bariery absorpcyjnej.

- Po inhalacyjnym podaniu **terbutaliny** wykazano wzrost stężenia maksymalnego tego leku we krwi i dwukrotne skrócenie czasu potrzebnego do jego osiągnięcia.
- Sugeruje się, iż zmiany te spowodowane były zwiększonym płucnym przepływem krwi i zmniejszonym napięciem powierzchniowym w miejscu wchłaniania leku.

DYSTRYBUCJA



- ❑ W trakcie wysiłku dochodzi do **zwiększenia stężenia białek osocza spowodowanego przeniesieniem nawet do 15% wody osocza do tkanek oraz poceniem się**. Może to zwiększyć stopień wiązania leków z białkami prowadząc do zmian ich dystrybucji i redystrybucji, a jedynie niezwiązana z białkami frakcja leku może wywierać swe działanie farmakologiczne.
- ❑ **Rośnie uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych** z tkanki tłuszczowej skorelowane ze wzrostem ich stężenia w osoczu. Może to prowadzić do spadku wiązania leków o charakterze słabych kwasów z albuminami osocza. Efekt ten może być potęgowany przez współwystępujące zmiany pH krwi.
- ❑ Dochodzi także do **zmian przepływu krwi w poszczególnych kompartmentach organizmu**, co może prowadzić do opóźnienia dystrybucji lub kumulacji leku w organizmie.

METABOLIZM



- ❑ Metabolizm wątrobowy leków o niskim współczynniku oczyszczania wątrobowego (**digoksyna, teofilina, paracetamol**) w niewielkim stopniu zmienia się.
- ❑ W przypadku **leków o wysokim współczynniku ekstrakcji wątrobowej** (propranolol, werapamil), których metabolizm w dużym stopniu zależy od przepływu wątrobowego krwi, należy oczekiwać zmniejszenia ich metabolizmu, aczkolwiek brak jest jednoznacznych danych w tym zakresie.
- ❑ Wzrost ciepłoty ciała spowodowany wysiłkiem może zwiększać aktywność enzymów wątrobowych, w tym odpowiedzialnych za metabolizm oksydacyjny wątroby.

WYDALANIE



- W trakcie wysiłku fizycznego dochodzi do zależnego od jego nasilenia spadku wydalania nerkowego:
 - zmniejszenia przepływu krwi przez nerki
 - spadku filtracji kłębuszkowej (zmiany w wiązaniu leków z białkami osocza)
 - sekrecja kanalikowa i resorpcja zwrotna mogą ulec zmianie na skutek zmiany pH krwi, warunkującej stopień jonizacji cząsteczek leków.

- Obserwowany spadek objętości płynów krążących w łożysku naczyniowym może również pociągnąć za sobą zwiększenie reabsorpcji niepolarnych, niezjonizowanych cząsteczek leków.

PODSUMOWANIE



- ❑ Wysilek fizyczny może wpływać na losy leku w ustroju zmieniając proces wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania.
- ❑ Zmiany profilu farmakokinetycznego leków zależą od rodzaju i nasilenia aktywności fizycznej jak również od właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej.
- ❑ Należy rozważać konieczność modyfikacji dawkowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. teoflina), bądź kontroli wysiłku fizycznego u pacjentów przyjmujących insulinę lub warfarynę.
- ❑ Większość danych dotyczących wpływu wysiłku fizycznego na profil farmakokinetyczny leków pochodzi z badań wykonanych na zdrowych ochotnikach, mężczyznach otrzymujących lek jednorazowo. Brak jest kompleksowych badań oceniających wpływ wysiłku fizycznego na farmakokinetykę leków w określonych grupach pacjentów.