



FARMAKOLOGIA

Podręcznik dla studentów i absolwentów
kierunków medycznych

Pod redakcją
Elżbiety Nowakowskiej

Uniwersytet Zielonogórski

Farmakologia

Farmakologia

**Podręcznik dla studentów i absolwentów
kierunków medycznych**

redakcja naukowa
Elżbieta Nowakowska

Zielona Góra 2025

RADA WYDAWNICZA

Mariusz Nacz (przewodniczący), Paweł Andrzejewski, Andrzej Bisztyga,
Bogumiła Burda, Joanna Dec-Pietrowska, Beata Gabryś, Mariusz Jenek,
Aleksandra Kruk, Franciszek Runiec (sekretarz)



UNIwersytet
Zielonogórski

RECENZJE

Stanisław J. Czuczwar, Krzysztof Kus

REDAKCJA

Beata Toczewska

KOREKTA

Ewa Popiłka

REDAKCJA TECHNICZNA

Elżbieta Kościańska

TECHNICZNE

PRZYGOTOWANIE MATERIAŁÓW

Piotr Lerczak

PROJEKT OKŁADKI

Piotr Lerczak

© Copyright by Uniwersytet Zielonogórski
Zielona Góra 2025

ISBN 978-83-7842-577-9

DOI <https://doi.org/10.59444/uz.9788378425779>

OFICyna WYDAWNICZA UNIwersytetu ZIELONOGÓRSKIEGO

65-246 Zielona Góra, ul. Podgórna 50, tel. 68 328 78 64
www.ow.uz.zgora.pl, sekretariat@ow.uz.zgora.pl

Spis treści

Przedmowa	7
Autorzy	9
Rozdział 1. <i>Aspekty prawne dotyczące wypisywania recept na leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia przez pielęgniarki i położne</i> – Elżbieta Nowakowska	11
Rozdział 2. <i>Podstawy farmakologii ogólnej</i> – Elżbieta Nowakowska	23
Rozdział 3. <i>Podstawy farmakodynamiki</i> – Elżbieta Nowakowska	43
Rozdział 4. <i>Podstawy farmakokinetyki</i> – Elżbieta Nowakowska	49
Rozdział 5. <i>Działania niepożądane leków</i> – Elżbieta Nowakowska	57
Rozdział 6. <i>Interakcje leków</i> – Elżbieta Nowakowska	67
Rozdział 7. <i>Leki układu autonomicznego</i> – Elżbieta Nowakowska	77
Rozdział 8. <i>Leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy</i> – Dorota Kopciuch	97
Rozdział 9. <i>Farmakoterapia padaczki</i> – Dariusz Kotłęga	113
Rozdział 10. <i>Leczenie farmakologiczne schorzeń układu pozapiramidowego</i> – Dariusz Kotłęga	123
Rozdział 11. <i>Farmakoterapia migreny</i> – Dariusz Kotłęga	131
Rozdział 12. <i>Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca</i> – Sylwia Sulimiera Michalak, Lidia Magdalena Michalak	137
Rozdział 13. <i>Leki stosowane w przewlekłej niewydolności serca</i> – Alfred Heller	149
Rozdział 14. <i>Leki w terapii nadciśnienia tętniczego</i> – Sylwia Sulimiera Michalak	161
Rozdział 15. <i>Leki w terapii niedokrwistości</i> – Sylwia Sulimiera Michalak	175
Rozdział 16. <i>Leki hipolipemizujące</i> – Sylwia Sulimiera Michalak	187
Rozdział 17. <i>Krew, preparaty krwio pochodne i krwiozastępcze</i> – Karolina Kieres	195
Rozdział 18. <i>Doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC)</i> – Tomasz Zaprutko	205

Rozdział 19. <i>Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych</i> – Zbigniew Suchecki	213
Rozdział 20. <i>Farmakoterapia zakażeń grzybiczych i wirusowych</i> – Karolina Kieres	231
Rozdział 21. <i>Leki przeciwgruźlicze</i> – Karolina Kieres	247
Rozdział 22. <i>Leki onkologiczne</i> – Karolina Kieres	257
Rozdział 23. <i>Leki stosowane w chorobach układu pokarmowego</i> – Karolina Hoffmann	269
Rozdział 24. <i>Opioidowe i nieopiodowe leki przeciwbólowe</i> – Maciej Harbich	293
Rozdział 25. <i>Leki znieczulenia miejscowego i ogólnego</i> – Maciej Harbich	307
Rozdział 26. <i>Leki stosowane w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)</i> – Sylwia Sulimiera Michalak	315
Rozdział 27. <i>Leki wykrztuśne, mukolityczne i przeciwkaszłowe</i> – Karolina Kieres	329
Rozdział 28. <i>Farmakoterapia cukrzycy</i> – Anna Paczkowska	335
Rozdział 29. <i>Insuliny w leczeniu cukrzycy</i> – Maciej Harbich	345
Rozdział 30. <i>Hormony kory nadnerczy</i> – Zbigniew Suchecki	355
Rozdział 31. <i>Leki stosowane w chorobach tarczycy</i> – Alfred Heller	363
Rozdział 32. <i>Leki stosowane w chorobach przytarczyc. Leki wpływające na gospodarkę wapniowo-fosforanową</i> – Alfred Heller	369
Rozdział 33. <i>Żeńskie i męskie hormony płciowe</i> – Michał Szulc	377
Rozdział 34. <i>Leki stosowane w chorobach nagłych</i> – Maciej Harbich	389
Informacje o autorach	399

Przedmowa

Farmakologia to nauka o skutkach działania leków na organizm, powszechnie uznana jest za jedną z najbardziej dynamicznie rozwijającą się dziedzinę wiedzy medycznej.

W podręcznikach akademickich farmakologia z reguły podzielona jest na dwa działy – farmakokinetykę, która bada oddziaływanie organizmu na leki – i farmakodynamikę, która zajmuje się wpływem leku na organizm.

Starannie dobrane przez Autorów tematy wpisują się w te działy szeroko pojętej farmakologii. Ich zdaniem jest to nowoczesny, oryginalny podręcznik do nauki farmakologii przeznaczony dla studentów kierunków medycznych. Mamy nadzieję, że będzie także cennym źródłem informacji dla młodych lekarzy oraz osób wykonujących zawód związany z opieką nad pacjentem.

W przygotowanej przez nas książce Czytelnik uzyska odpowiedź na pytanie, jak działa lek, jaki jest jego mechanizm działania, zastosowania w leczeniu chorób lub ich zapobiegania w świetle postępów medycyny. Autorzy zwracają uwagę na możliwe skutki działań niepożądanych oraz zachodzące interakcje wielolekowe i nie tylko. Wyjaśniamy również genetyczne uwarunkowania działania leków w organizmie człowieka. W jednym z rozdziałów omówiono różnice odpowiedzi na lek u dzieci, kobiet ciężarnych, matek karmiących czy osób starszych z uzasadnieniem konieczności stosowania indywidualizacji leczenia. Biorąc pod uwagę, że książka przeznaczona jest także dla pielęgniarek i położnych, zamieszczono rozdział przedstawiający aspekty prawne wypisywania recept na leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia przez osoby wykonujące inne zawody medyczne.

W wyniku zmian, jakie dokonały się w zastosowaniu leków w świetle postępów medycyny, zapoznajemy Czytelnika z innowacyjnymi terapiami stosowanymi w chorobach kardiologicznych, neurologicznych, cukrzycy i POChP.

W celu ułatwienia studentom przygotowania do egzaminu z farmakologii, Autorzy każdego rozdziału przygotowali przykłady pytań testowych jednokrotnego wyboru w zakresie możliwych pięciu odpowiedzi (a-e).

Mamy nadzieję, że Czytelnicy docenią i wykorzystają cenne informacje zawarte w tej książce z zakresu wybranych zagadnień dotyczących farmakologii.

Prof. dr hab. Elżbieta Nowakowska

Autorzy

prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Nowakowska – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

dr hab. n. farm. Dorota Kopciuch – Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr hab. n. farm. Dariusz Kotłęga, prof. UZ – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

dr n. med. Sylwia Sulimiera Michalak – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

Lidia Magdalena Michalak – studentka szóstego roku wydziału lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

lek. med. Alfred Heller – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

dr n. farm. Karolina Kieres – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

dr hab. n. farm. Tomasz Zaprutko – Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

mgr Zbigniew Suchecki – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

dr n. med. Karolina Hoffmann – Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

lek. med. Maciej Harbich – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

dr hab. n. farm. Anna Paczkowska – Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. farm. Michał Szulc – Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

Rozdział 1

Aspekty prawne dotyczące wypisywania recept na leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia przez pielęgniarki i położne

Wypisywanie recept i ordynowanie leków przez pielęgniarki i położne obowiązuje od 2016 r. i zostało wprowadzone przez Ministerstwo Zdrowia w celu ułatwienia pacjentom realizowania świadczeń zdrowotnych. Recepty wystawiane przez pielęgniarki i położne są realizowane zgodnie z Ustawą z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, Dz.U. z 2022 r., poz. 2301) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2020 w sprawie recept (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2020 w sprawie recept, Dz.U. z 2020 r., poz. 2424 ze zm.).

Dane cytowane w tym rozdziale uwzględniono na dzień 1 sierpnia 2024 r.

Recepty wystawiane przez pielęgniarki i położne

- recepty do ordynacji leków, gdy osoba uprawniona ordynuje leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne na podstawie swojej wiedzy medycznej;
- recepty do ordynacji leków w ramach kontynuacji leczenia, gdy osoba uprawniona przepisuje leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne w ramach kontynuacji terapii rozpoczętej przez lekarza.

Uprawnienia pielęgniarek do wypisywania recept

Zgodnie z przepisami zawartymi w ustawie o zawodach pielęgniarki i położnej z dnia 15 lipca 2011 (Ustawa z dnia 15 lipca 2011 r. o zawodach pielęgniarki i położnej, Dz.U. z 2022 r., poz. 2702). Zgodnie z art. 15a ust. 1 „ustawy o zawodach” w ramach

samodzielnego wykonywania świadczeń zapobiegawczych, diagnostycznych, leczniczych i rehabilitacyjnych są dwie grupy osób uprawnionych:

1. Pielęgniarki i położne posiadające dyplom ukończenia studiów drugiego stopnia na kierunku pielęgniarstwo lub położnictwo oraz pielęgniarki i położne posiadające tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa mają prawo samodzielnie ordynować leki zawierające określone substancje czynne (z wyłączeniem leków zawierających substancje bardzo silnie działające, środki odurzające i psychotropowe) oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz określone wyroby medyczne, w tym wystawiać na nie zlecenia albo recepty po ukończeniu kursu specjalistycznego w tym zakresie, mają też prawo samodzielnie wystawiać recepty *pro familiae* i *pro auctore* na leki zawierające substancje czynne wg rozp. Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarki i położne, Dz.U. z 2018 r., poz. 299) pod warunkiem prowadzenia dokumentacji medycznej pacjentów. Mają także prawo do wystawiania recept na leki w ramach realizacji zleceń lekarskich w procesie diagnostyki, leczenia i rehabilitacji.
2. Pielęgniarki i położne posiadające dyplom co najmniej ukończenia studiów pierwszego stopnia na kierunku pielęgniarstwo lub położnictwo oraz pielęgniarki i położne posiadające tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa po ukończeniu specjalistycznego kursu w tym zakresie mają prawo do kontynuacji zlecenia lekarskiego w zakresie leczenia etc. (art. 15a ust. 2) oraz wystawiania zleceń na wyroby medyczne.

Obowiązek ukończenia kursu specjalistycznego nie dotyczy pielęgniarek i położnych, które w ramach kształcenia w szkołach pielęgniarstwa i w szkołach położnych lub w ramach szkolenia specjalizacyjnego nabyły wiedzę objętą takim kursem (art. 15a ust. 7 „ustawy o zawodach”).

Pielęgniarki i położne uzyskały uprawnienia do wypisywania recept na wybrane leki (m.in. leki rozszerzające oskrzela, np. Salbutamol, antybiotyki, np. Amoksycylina, leki przeciwbólowe, np. Tramadol, leki przeciwwymiotne, np. Ondasetron, środki przeciwbólowe i uspokajające, leki stosowane w niedokrwistości, witaminy i preparaty diety eliminacyjnej i mlekozastępczej, a także leki miejscowo znieczulające. Ponadto pielęgniarki i położne uzyskały uprawnienia do wypisywania recept na wyroby medyczne, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz do ordynowania leków z kategorii OTC. Wystawiając receptę, pielęgniarka jest zobowiązana do odnotowania na receptce odpłatności, jeżeli w wykazie lek występuje w co najmniej dwóch odpłatnościach.

Leki, które mogą wypisywać pielęgniarki i położne

Rozporządzenie Ministra Zdrowia Dz.U. 2024 poz. 876 z 12 czerwca 2024 w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobach medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawić skierowania pielęgniarki i położne, zawiera szczegółowy wykaz substancji czynnych zawartych w preparatach farmaceutycznych, które mogą być ordynowane i na które uprawnione pielęgniarki i położne mogą wystawić recepty ordynujące (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 czerwca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarki i położne, Dz.U. z 2024 r., poz. 876).

Nowa wersja rozporządzenia z 2024 r. poszerza wykaz substancji, jakie w ramach samodzielnej praktyki mogą przepisywać pielęgniarki i położne, a także wykaz substancji czynnych w grupie leków p/zakaźnych stosowanych w chorobach dróg moczowych (furazydyna, fosfomycyna z trometamolem do podania doustnego). Dodano leki w leczeniu trudno gojących się ran, oparzeń (sulfatiazolum argentum).

Inne uprawnienia pielęgniarek i położnych

Pielęgniarki i położne mogą wystawić skierowanie na test antygenowy SARS-CoV-2, a także skierowanie na szczepionki (produkty immunologiczne do szczepień ochronnych dla dorosłych – wszystkie dostępne postacie). Poszerzono grupy wyrobów medycznych o cewniki urologiczne niepowlekane, paski diagnostyczne do oznaczania glukozy i ciał ketonowych w moczu, igły do insuliny oraz opatrunki w różnych formach, a od czerwca 2024 r. wkładki ortopedyczne, zestawy infuzyjne do pomp insulinowych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 czerwca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarki i położne, Dz.U. z 2024 r., poz. 876, zał. 3).

Pielęgniarki i położne posiadające tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa lub dyplom ukończenia studiów co najmniej pierwszego stopnia na kierunku pielęgniarstwo lub położnictwo mają prawo wystawiać skierowania na wykonanie określonych badań diagnostycznych, w tym medycznej diagnostyki laboratoryjnej, z wyjątkiem badań wymagających metod diagnostycznych i leczniczych stwarzających podwyższone ryzyko dla pacjenta.

Pełny wykaz tych badań zawiera zał. nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z 12 czerwca 2024 r. (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 czerwca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarki i położne, Dz.U. z 2024 r., poz. 876, zał. 4). Wśród badań diagnostycznych, na które może wypisać skierowanie pielęgniarka i położna, są:

- badania hematologiczne,
- badania biochemiczne i immunochemiczne w surowicy krwi,
- badania układu krzepnięcia,
- badania moczu,
- badania kału,
- badania mikrobiologiczne wydzieliny z dróg rodnych,
- badania mikrobiologiczne,
- badania z zakresu serologii grup krwi,
- badania radiologiczne,
- badania elektrokardiograficzne oraz inne, takie jak np. próba tuberkulinowa RT23.

Według nowych przepisów położne mogą wypisać receptę na antykoncepcję awaryjną (octan uliprystalu – do podania ustnego). Pielęgniarki, które posiadają aktualne uprawnienia do wykonywania zawodu, mogą wystawiać recepty w formie tradycyjnej (papierowej) i w formie elektronicznej samodzielnie lub w ramach kontynuacji terapii na zlecenie lekarza.

Recepta pielęgniarki i położnej – ograniczenia

Leki, które zostały wyłączone z możliwości wypisania przez uprawnione pielęgniarki i położne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 czerwca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarki i położne, Dz.U. z 2024 r., poz. 876):

- a) bardzo silnie działające (wykaz A: leki przeciwastmatyczne, nasercowe, krople do oczu, płyny na skórę, immunosupresyjne, przeciwreumatyczne, adrenergiczne, analogi witaminy D, przeciwnowotworowe, przeciw dnie moczanowej, przeciwmigrenowe, niektóre neuroleptyki);
- b) odurzające i psychotropowe:
 - wydawane na receptie Rpw: grupy I-N i II-P,
 - wydawane na receptie Rp: grupy II-N, III-N, III-P i IV-P.

Zasady wystawiania recepty elektronicznej (e-recepta) przez pielęgniarki i położne

erecepta	
	
100101723169931410336729424353805926436104 ID: 219.846.113993.3.4424.2.714997.21	
Kod dostępu: 6500	Wystawiono: 28.05.2019
Pacjent: Paweł Kowalski Wystawca: lek. Nowak Agnieszka PWZ lekarska 1234567 tel: +48322712745 (rejestracja) Termin kontroli: 25 czerwca 2019 godz.14:00	
Recepta 1 z 2 00000000000000mm34785 Laroaks 2,5 tabl. (2,5 mg), 28 szt. R S Data realizacji: od 31.05.2019 1 op. po 28 szt. Dawkowanie: 1 x 1	
Recepta 2 z 2 000000000000mm104612634	

Ryc. 1. Wzór e-recepty

Źródło: <https://www.prawo.pl/zdrowie/kto-wystawi-recepte-na-bezplatny-lek,523209.html> [dostęp 20.08.2024].

7 września 2019 r. weszła w życie ustawa z dnia 19 lipca 2019 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z wdrażaniem rozwiązań w obszarze e-zdrowia. E-recepta jest jednym z wielu elementów składających się na projekt „Elektronicznej Platformy Gromadzenia, Analizy i Udostępniania zasobów cyfrowych o Zdarzeniach Medycznych” – P1. Ma na celu usprawnić obsługę pacjentów, ale także ułatwić dostęp do danych medycznych i przyspieszyć wykupienie leków.

Do wystawienia e-recepty (od stycznia 2020 r.) uprawnione są pielęgniarki, położne z aktualnym prawem wykonywania zawodu i posiadające podpis elektroniczny. Obecnie wszyscy wykonujący działalność leczniczą powinni być zarejestrowani w systemie informatycznym (platforma P1) umożliwiającym ich wystawianie. Pielęgniarka może przepisać jednorazowo produkty lecznicze, wyroby medyczne i środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego na receptę elektroniczną na 180 dni stosowania.

E-recepta jest ważna co do zasady 365 dni od daty wystawienia, należy jednak pamiętać o zmianach w realizacji recept od 21 września 2023 r. W nawiązaniu do tych zmian pacjent może otrzymać jednorazowo ilość produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobu medycznego, która jest niezbędna pacjentowi na okres stosowania 120 dni zgodnie z określonym na receptę sposobem dawkowania, a kolejne leki może otrzymać dopiero po upływie 3/4 okresu, na jaki zaopatrzonego pacjenta w leki (po 90 dniach). Na antybiotyk recepta jest ważna 7 dni (niezależnie od typu recepty). Pielęgniarki i położne mogą wystawić 4 recepty na następujące po sobie okresy, jednak suma tych okresów nie może przekroczyć 120 dni

(Ustawa z dnia 19 lipca 2019 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z wdrażaniem rozwiązań w obszarze e-zdrowia, Dz.U. z 2019 r., poz. 1590).

Recepta papierowa wystawiana przez pielęgniarki i położne

012345678901235678999	
Recepta	
	
Świadczeniodawca	
Pacjent	Uprawnienia dodatkowe
PESEL	
Rp	Odpłatność
	
Data wystawienia:	Dane i podpis osoby uprawnionej
Data realizacji „od dnia”	
	Dane podmiotu działającego

Ryc. 2. Wzór recepty papierowej

Źródło: <https://www.prawo.pl/zdrowie/kto-wystawi-recepte-na-bezplatny-lek,523209.html> [dostęp 20.08.2024].

Receptę papierową wystawia się w przypadku braku dostępu do systemu informatycznego lub podczas wizyty domowej. Pielęgniarka może przepisać jednorazowo produkty lecznicze, wyroby medyczne i środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego na receptę papierowej na 120 dni stosowania wyliczone na podstawie dawkowania i na 60 dni stosowania dla antykoncepcji. Antykoncepcja może być ordynowana jedynie w ramach kontynuacji zlecenia lekarskiego.

Recepta pielęgniarska „ordynacja” musi zawierać w kodzie kreskowym:

- nazwę firmy wynikająca z umowy z NFZ,
- dokładny adres świadczenia usług zdrowotnych, nr tel. pielęgniarki,
- regon nadany świadczeniodawcy (POZ, indywidualna praktyka),
- dane osoby uprawnione wystawiającej receptę i nr PWZ – forma naklejki, nadruku lub pieczętki (dane wg ustawy w sposób czytelny oraz trwałe).

Dane pacjenta:

- imię i nazwisko, adres zamieszkania z kodem pocztowym,
- PESEL,
- datę w kodzie kreskowym wystawienia,
- nr paszportu lub innego dokumentu ze zdjęciem (cudzoziemiec).

Dane dotyczące przepisanych leków (należy podać):

- nazwę producenta lub nazwę międzynarodową środka leczniczego, postać leku, dawka, ilość jednostkowa, sposób dawkowania.

Identyfikator płatnika:

- identyfikator oddziału wojewódzkiego funduszu właściwy do miejsca zamieszkania pacjenta,
- symbol „X” stawia się w przypadku osób z brakiem potwierdzenia prawa do świadczeń.

Odpłatność:

Prawo do refundacji ma każdy pacjent ubezpieczony.

Oznakowanie na receptach:

- B – lek wydawany bezpłatnie – nie ukończył 18 lat (wykaz D1) lub ukończył 65 lat (wykaz D2),
- symbol P oznacza, że otrzymasz lek za najniższą opłatę z wykazu,
- brak symbolu oznacza, że otrzymasz lek za najwyższą opłatą wynikającą z wykazu,
- R – ryczałt (3,20 zł),
- 30%, 50%, 100% – poziomy odpłatności 30%, 50% lub 100% ceny leku,
- „S” – senior (kod uprawnień dodatkowych),
- leki bezpłatne – IW, dzieci do 18 lat DZ, seniorzy po 65 roku życia – wg wykazu D1 lub D2.

W dokumentacji należy podać kod ICD-10 uprawniający do refundacji. Ilość leku należy określić słownie lub cyframi arabskimi.

Bez określenia sposobu dawkowania można wypisać maksymalnie:

- 2 najmniejsze opakowania leku,
- 100 sztuk pasków diagnostycznych,
- 100 sztuk strzykawek do insuliny wraz z igłami.

Określenie odpłatności na recepcie w postaci elektronicznej może nastąpić przy wykorzystaniu narzędzia informatycznego – systemie informacji w ochronie zdrowia (Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia, Dz.U. z 2019 r., poz. 408; Ustawa z dnia 21 lutego 2019 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z zapewnieniem stosowania rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych, Dz.U. poz. 730); Ustawa z dnia 19 lipca 2019 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z wdrażaniem rozwiązań w obszarze e-zdrowia, Dz.U. z 2019 r., poz. 1590). Pielęgniarka lub położna oraz świadczeniodawca nie ponoszą odpowiedzialności za skutki błędnego działania narzędzia informatycznego, polegającego na nieprawidłowym

Tab. 1. Różnice dotyczące realizacji recept wystawionych przez lekarzy i pielęgniarki

Zasady realizacji	Lekarz	Pielęgniarka i położna
Standardowa recepta	czas realizacji 30 dni; na jednej receptce leki na 120 dni; 12 recept na czas max. 360 dni	czas realizacji 30 dni; na jednej receptce leki na 120 dni; pielęgniarka i położna mogą wystawić 4 recepty na 120 dni stosowania
E-recepta	360 dni, z czego jednorazowo można wydać na 180 dni – zgodnie z dawkowaniem	120 dni zgodnie z dawkowaniem; kolejne leki po 90 dniach; antykoncepcja – kontynuacja lekarz i na 60 dni stosowania
	po upływie 30 dni od daty jej wystawienia albo naniesionej na receptce daty realizacji „od dnia” recepta jest realizowana z wyłączeniem dni stosowania, które już upłynęły, licząc je od daty wystawienia recepty albo naniesionej na receptce daty realizacji „od dnia”, przy czym w przypadku produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobu medycznego, wydawanego w opakowaniach, których wielkość uniemożliwia wydanie go w ilości niezbędnej do stosowania przez wyliczony czas, dopuszcza się wydanie go w ilości przekraczającej tę ilość, jednak nie więcej niż o jedno najmniejsze opakowanie	
Antybiotyki wewnętrzne i parenteralne	7 dni od wystawienia lub „od dnia”	
Psychotropy, narkotyki i leki bardzo silnie działające	tylko elektronicznie; max. na 90 dni – po zebraniu wywiadu od pacjenta	nie można
Leki recepturowe	jednorazowo 2 ryczałty (max. 16 recept na 120 dni stosowania)	

Źródło: opracowanie własne.

określeniu odpłatności w związku z rozbieżnością danych zawartych w narzędziu a przepisami prawa, w szczególności z wykazami. Pielęgniarka i położna, wystawiając receptę, jest zobowiązana do szczegółowego uzasadnienia preskrypcji w dokumentacji medycznej. Pielęgniarka i położna mogą ordynować lek i wystawić receptę po uprzednim osobistym badaniu fizykalnym pacjenta. Pielęgniarka powinna odnotować w dokumentacji medycznej pacjenta informację o wystawieniu recepty na kontynuację.

Papierowa recepta pielęgniarska ordynująca zawiera w kodzie recepty przedostatnią cyfrę „5”, a kontynuacyjna „6” musi posiadać 3 kody kreskowe:

- 1) numer recepty,
- 2) region,
- 3) PWZ osoby uprawnionej,
- 4) nie może zawierać adnotacji „*pro auctore*”, „*pro familiae*” (wyjątek gdy pielęgniarka, położna wystawia receptę na kontynuację dla rodziny lekarza, która leczy się u tego lekarza w przychodni i adnotacja jest zawarta w dokumentacji medycznej).

Recepta na kontynuację terapii rozpoczętej przez lekarza

Receptę pielęgniarzką na kontynuację leczenia ma prawo wypisać pielęgniarka zatrudniona w POZ pacjentowi leczącemu się w tym POZ (w tym sobie, jeśli ma kartotekę) i ma dostęp do dokumentacji pacjenta.

Osoba uprawniona (pielęgniarka lub położna) może na podstawie wpisów lekarza do dokumentacji medycznej pacjenta (znajdującej się w POZ, u lekarzy specjalistów) wypisać leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia, wyroby medyczne oraz skierowania na określone badania diagnostyczne (wg uprawnień), a także wystawiać wnioski na wyroby medyczne. Bez względu na to, czy lek jest refundowany, czy nie, wskazania do jego stosowania wraz z adnotacją o kontynuacji muszą być wpisane przez lekarza w dokumentacji medycznej pacjenta.

Pielęgniarka w ramach kontynuacji leczenia może przepisać pacjentowi leki maksymalnie na 60 dni (recepta papierowa na leki antykoncepcyjne), 120 dni (recepta papierowa na pozostałe leki) lub 180 dni (recepta elektroniczna na wszystkie dopuszczone leki) terapii wyliczonej na podstawie wskazanego dawkowania. Wyroby medyczne pielęgniarka może wpisać sama do dokumentacji medycznej pacjenta.

Kto ma uprawnienia do pobierania numerów recept refundowanych? Pielęgniarki i położne zamierzające wystawiać recepty na leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne w trybie indywidualnym (w ramach praktyk zawodowych / *pro familiae* / *pro auctore*) powinny zgłosić się do właściwego terytorialnie oddziału wojewódzkiego NFZ w celu uzyskania uprawnienia do pobierania numerów recept z wykorzystaniem Portalu NFZ, przy czym powinny być wpisane do rejestru podmiotów wykonujących działalność leczniczą we właściwej okręgowej izbie pielęgniarek i położnych. Wymóg ten nie dotyczy pielęgniarek i położnych, które zamierzają wypisywać recepty tylko *pro familiae* / *pro auctore*.

Realizacja recept po 1 listopada 2023 r.

Jeśli pacjentowi przepisano na recepcie ilość leku większą niż do 120-dniowego stosowania, kolejną ilość leku (ale nie większa niż na 120 dni kuracji) można wydać dopiero po upływie 3/4 okresu, na który została zrealizowana recepta.

Recepta na lek psychotropowy lub substancję odurzającą może zostać wystawiona tylko w postaci elektronicznej.

Osoba realizująca receptę z naniesioną adnotacją „NZ” może wydać pacjentowi zamiennik zaordynowanego leku (na jego prośbę lub za jego zgodą) tylko wtedy, gdy sumaryczna ilość substancji czynnej w wydawanym produkcie odpowiada ilości zaordynowanej, a lek wydawany ma te same wskazania i drogę podania.

Uprawnienia dodatkowe „C” zostaną rozszerzone o kobiety będące w połogu (taka recepta jest ważna wyłącznie 1 miesiąc od daty jej wystawienia lub od naniesionej daty „realizacja od”).

Inne uprawnienia

W przypadku obywateli Ukrainy, którzy przybyli do Polski bez związku z konfliktem zbrojnym, prawo do bezpłatnych leków przysługuje wyłącznie tym, którzy są ubezpieczeni w Polsce.

Obywatelom Ukrainy, którzy przybyli do Polski w związku z konfliktem zbrojnym oraz którym nadano numer PESEL, przysługuje prawo do bezpłatnych leków na tych samych zasadach, co osobom objętym obowiązkowym lub dobrowolnym ubezpieczeniem zdrowotnym (Ustawa z dnia 12 marca 2022 r. o pomocy obywatelom Ukrainy w związku z konfliktem zbrojnym na terytorium tego państwa, Dz.U. z 2022 r., poz. 583).

Bibliografia

- Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia, Dz.U. z 2019 r., poz. 408.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 stycznia 2018 r. w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarki i położne, Dz.U. z 2018 r., poz. 299.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2020 w sprawie recept Dz.U. z 2020 r., poz. 2424 ze zm.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 czerwca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych ordynowanych przez pielęgniarki i położne oraz wykazu badań diagnostycznych, na które mają prawo wystawiać skierowania pielęgniarki i położne, Dz.U. z 2024 r., poz. 876.
- Ustawa z dnia 15 lipca 2011 r. o zawodach pielęgniarki i położnej, Dz.U. z 2022 r., poz. 2702.
- Ustawa z dnia 19 lipca 2019 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z wdrażaniem rozwiązań w obszarze e-zdrowia, Dz.U. z 2019 r., poz. 1590.
- Ustawa z dnia 21 lutego 2019 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z zapewnieniem stosowania rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych, Dz.U. poz. 730).
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, Dz.U. z 2022 r., poz. 2301, www.prawo.pl/zdrowie/kto-wystawi-recepte-na-bezplatny-lek,523209.html [dostęp 20.08.2024].
- Ustawa z dnia 12 marca 2022 r. o pomocy obywatelom Ukrainy w związku z konfliktem zbrojnym na terytorium tego państwa, Dz.U. z 2022 r., poz. 583.

Pytania kontrolne – przykłady

1. W ramach samodzielnego wykonywania świadczeń zapobiegawczych, diagnostycznych i rehabilitacyjnych zgodnie z Dz.U. 2021, poz. 479, art. 15a uprawnienia posiadają:
 - a) pielęgniarka i położna po ukończeniu specjalistycznych kursów
 - b) pielęgniarka i położna po szkole pielęgniarskiej
 - c) wszystkie pielęgniarki i położne z prawem wykonywania zawodu

- d) **pielęgniarki i położne, które mają dyplom ukończenia studiów II stopnia na kierunku pielęgniarstwo lub położnictwo oraz pielęgniarki i położne posiadające tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwo, po ukończeniu specjalistycznego kursu odnotowanego w Systemie Monitorowania Kształcenia**
 - e) wszystkie odpowiedzi są prawidłowe
2. Wskaż substancje czynne i grupę leków, które mogą być ordynowane przez pielęgniarki i położne zgodnie z art. 15a Ustawy z dnia 15 lipca 2011 r. o zawodach pielęgniarki i położnej:
- a) substancje silnie działające, odurzające i psychotropowe
 - b) **Nystatin TZF, Nystatyna TEVA – zawiesina, Nystatyna VP**
 - c) nystatyna podawana tylko doustnie
 - d) nystatyna w tabletkach dojelitowych
 - e) nystatyna stosowana tylko w grzybicach paznokci
3. W przypadku wystawiania recept w ramach kontynuacji leczenia pielęgniarki mogą wystawić receptę:
- a) na środki psychotropowe (wykaz A)
 - b) na środki psychotropowe (wykaz A, P i N)
 - c) **na zaopatrzenie w wyroby medyczne, jeżeli jest to uzasadnione stanem zdrowia pacjenta i zostało zapisane w dokumentacji medycznej**
 - d) tylko na środki z grupy N
 - e) na Stilnox

Rozdział 2

Podstawy farmakologii ogólnej

Farmakologia – definicja i podział – wybrane zagadnienia farmakologii ogólnej (Wiela-Hojeńska i in. 2021, s. 83-97)

Farmakologia – dziedzina medycyny i farmacji, nauka o działaniu leków. Nazwa „farmakologia” pochodzi z języka greckiego (*pharmakon* – lek, *logos* – nauka).

Według Wikipedii to nauka eksperymentalna, zajmująca się budową i właściwościami substancji chemicznych, które mają w określonych warunkach pozytywny wpływ na organizm (<https://pl.wikipedia.org/wiki/Farmakologia>). Farmakologia zajmuje się mechanizmem działania substancji leczniczych, reakcjami organizmu na te substancje, które służą do zwalczania chorób u ludzi i zwierząt.

Jako nauka zajmuje się także możliwością praktycznych zastosowań leków w celu leczenia chorób, ich zapobiegania, zajmuje się także identyfikacją działań ubocznych wynikających z ich stosowania. Można uznać, że farmakologia – zależnie od interpretacji samego słowa *pharmakon* jest definiowana jako nauka o działaniu leków na zdrowe i chore organizmy lub szerzej jako nauka o wzajemnym oddziaływaniu między związkami chemicznymi i układami biologicznymi. Jednym z głównych działów farmakologii jest farmakodynamika, która bada mechanizm działania leku oraz jego wpływ na poszczególne narządy. Farmakoterapia zajmuje się terapeutycznym zastosowaniem leków w różnych chorobach, na podstawie wywiadu z pacjentem, jest ona ściśle powiązana z naukami klinicznymi i powinna być ustalana indywidualnie. Farmakoterapia indywidualizowana to terapia nastawiona na indywidualnego pacjenta (dobór dawki leku, z uwzględnieniem współistniejących chorób oraz genetycznych uwarunkowań). W skład farmakologii wchodzi również farmakologia kliniczna. Jest to dyscyplina medycyny o charakterze klinicznym, ukierunkowana bezpośrednio na chorego, zajmuje się wszystkimi aspektami stosowania leków u człowieka ze szczególnym uwzględnieniem ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zadaniem farmakologii

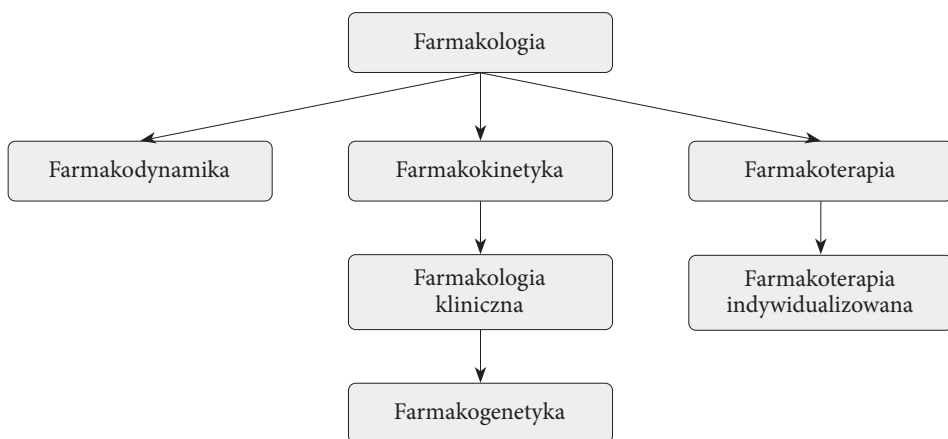
klinicznej jest ustalenie schematu dawkowania leku oraz jego modyfikacja oparta na badaniu stężenia leku w płynach organizmu.

Farmakokinetyka to nauka o szybkości procesów wchłaniania, dystrybucji i eliminacji leków w ustroju. Zajmuje się zmianami stężenia leków i/lub ich metabolitów we krwi za pomocą modeli matematycznych. Wyznaczone zależności między podaną dawką a stężeniem leku we krwi pozwalają ocenić lek za pomocą parametrów farmakokinetycznych, takich jak:

- dostępność biologiczna,
- objętość dystrybucji,
- klirens,
- biologiczny okres półtrwania.

Te parametry pozwalają określić stężenie leku we krwi.

Konsultacja farmakokinetyczna pomaga ustalić przyczyny braku skuteczności leku, zachodzących interakcji lub wystąpienie działań niepożądanych.



Ryc. 1. Podział farmakologii

Źródło: opracowanie własne.

Farmakogenetyka – optymalizacja leczenia związana z poznaniem ludzkiego genomu, która pozwala na stworzenie mapy genów odpowiedzialnych za etiologię wielu chorób, a także za efekty działania stosowanych leków.

Leki – definicja, rodzaje leków

Lekiem nazywamy każdą substancję, która po podaniu do organizmu lub na jego powierzchnię wywiera efekt farmakologiczny. Leki mogą być pochodzenia:

1) roślinnego:

- atropina,

- digoksyna,
- morfina.

2) zwierzęcego, które najczęściej uzyskuje się za pomocą syntez chemicznych:

- ACTH,
- heparyna,
- insulina.

Nowe leki są również wytwarzane metodą rekombinacji genetycznej, np. insulina ludzka lub ludzka rekombinowana erytropoetyna. Związki lecznicze są to związki czynne mogące służyć do zapobiegania, leczenia lub rozpoznawania chorób. Siła działania jest mierzona dawką lub stężeniem. Związki czynne są to substancje wywołujące w żywym organizmie działanie biologiczne. Działanie biologiczne to całokształt zmian wywołanych przez związek czynny w układzie biologicznym. Skuteczność terapeutyczna – jest pojęciem dającym się ocenić (klinicznie), oznacza skuteczność uzyskaną pod wpływem zastosowanego leku, czego efektem jest wyleczenie, poprawa stanu chorego, złagodzenie objawów choroby lub zapobieganie określonej chorobie.

Dawki leków i dawkowanie

Efekt terapeutyczny zależy m.in. od stężenia leku we krwi i tkankach, a stężenie jest ściśle związane ze stosowaną dawką leku. Dawkowanie u każdego pacjenta należy rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę czynniki, które mogą wpływać na losy leków w ustroju (Bilska i Grzešek 2017b, s. 405).

Każdy lek ma wyznaczoną dawkę jednorazową (*pro dosi*) – dawka wywołująca efekt terapeutyczny, oraz dawkę dobową (*pro die*) – ilość leku zastosowaną podczas doby. Rozróżniamy następujące rodzaje dawek:

- dawka najniższa, progowa, subterapeutyczna (*dosis minima*) – jest to najniższa dawka leku wywołująca efekt leczniczy,
- dawka lecznicza (*dosis therapeutica*) – jest to najczęściej stosowana dawka danego leku wywierająca działanie lecznicze,
- dawka najwyższa, maksymalna (*dosis maxima*) – jest to najwyższa dawka leku, która nie wywołuje jeszcze objawów toksycznych. Tej dawki ze względów etycznych nie ustala się, a informacje pochodzą z bazy danych dotyczących samobójstw, zabójstw czy śmiertelnych zatruc wynikających z przedawkowania leków,
- dawka toksyczna (*dosis toxica*) – jest to najmniejsza dawka wywołująca zatrucie ostre,
- dawka śmiertelna (*dosis letalis*) – jest to najmniejsza dawka powodująca śmierć na skutek porażenia ważnych dla życia czynności organizmu (OUN, układu krążenia, układu oddechowego, układu wydalniczego). Dawki śmiertelnej ze względów etycznych nie ustala się, a informacje pochodzą z bazy danych dotyczących samobójstw, zabójstw czy śmiertelnych zatruc wynikających z przedawkowania.

Oprócz podstawowych dawek spotykamy się w lecznictwie z określeniem dawki uderzeniowej stosowanej np. w antybiotykoterapii – pierwsza dawka jest najczęściej dwukrotnie większa (uderzeniowa) od następnych (podtrzymujących). Dawki uderzeniowe stosuje się, aby zapewnić szybkie, maksymalne stężenie leków we krwi, z czym wiąże się szybki efekt terapeutyczny. Dawka podtrzymująca – ilość leku, która jest podawana pacjentowi w celu utrzymania odpowiedniego stężenia leku we krwi przez dłuższy okres (ważne w leczeniu chorób przewlekłych – cukrzyca, nadciśnienie tętnicze). Dawki leków wyrażane są najczęściej wagowo w gramach i częściach grama, miligramach. Dawki niektórych leków mogą być określane objętościowo (ml) lub w jednostkach biologicznych (j.m.). Dawki leków obliczane są dla dorosłego mężczyzny o masie ciała 70 kg, przy doustnym ich stosowaniu.

Indeks terapeutyczny, wskaźnik terapeutyczny, współczynnik terapeutyczny – określa stosunek dawki leku, która powoduje objawy zatrucia do dawki skutecznej terapeutycznie.

Wskaźnik terapeutyczny jest różny dla różnych leków i charakteryzuje ich bezpieczeństwo, im jest większy, tym szerszy jest zakres terapeutyczny, co przekłada się na wyższe bezpieczeństwo leku (https://pl.wikipedia.org/wiki/Indeks_terapeutyczny).

Drogi i sposoby wprowadzania leków do ustroju (Mutschler i in. 2016)
Szybkość działania leku i jego skuteczność terapeutyczna zależy od drogi wprowadzenia do organizmu.

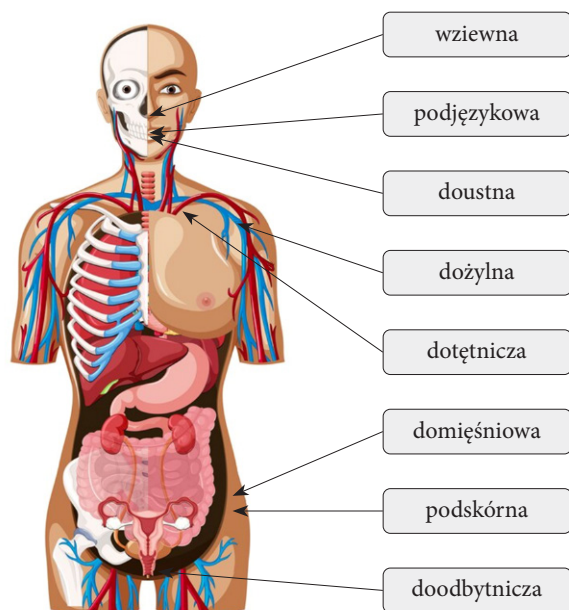
Leki mogą działać miejscowo lub ogólnie. Leki o działaniu miejscowym nie wchłaniają się z powierzchni skóry i błon śluzowych do krwi, stąd działają tylko na takie powierzchnie, na które zostały zastosowane. Działanie miejscowe wykazują m.in. środki ściągające, antyseptyczne, miejscowo znieczulające. Leki, które przenikają przez skórę, błony śluzowe czy też wchłaniają się z tkanki mięśniowej, podskórnej, po dostaniu się do krwioobiegu wywołują działanie ogólne.

Drogi podawania leków dzielimy na:

- ▶ drogi enteralne – dostarczenie substancji leczniczej do organizmu za pośrednictwem jamy ustanej. Tak aplikuje się tabletki, kapsułki, zawiesiny, krople, roztwory, syropy:
 - doustne – *per os* (p.o.),
 - podjęzykowe – *sublinguale* – substancje dyfundują do sieci naczyń włosowatych, a następnie do krążenia ogólnego,
- ▶ drogi parenteralne, pozajelitowe – wstrzyknięcia z pominięciem przewodu pokarmowego:
 - podskórne – s.c.,
 - dożylnie – i.v.,
 - domięśniowe – i.m.,

► inne drogi podania leku:

- wziewne – przez drogi oddechowe (*per inhalation*),
- doodbytniczo – środki p/bólowe, p/gorączkowe,
- inne sposoby: inhalacja, powierzchniowo (miejscowo), przezskórnie.



Ryc. 2. Sposoby wprowadzania leków do organizmu

Źródło: opracowanie własne na podstawie www.pl.freepik.com/darmowe-wektory/model-anatomii-czlowieka-z-roznymi-systemami_4805791.htm#fromView=keyword&page=1&position=3&uuid=04447dec-d02e-401d-abf9-f5d34c6f1151 [dostęp 27.08.2024].

Najczęstszą drogą wprowadzania leku do organizmu jest droga doustna. Po podaniu doustnym leki wykazują wolniejsze i słabsze działanie niż podane drogą pozajelitową. Szybkość wchłaniania zależy od postaci leku oraz od takich czynników jak ukrwienie bony śluzowej żołądka i jelit, wypełnienia żołądka treścią pokarmową, od motoryki jelit czy od pH treści żołądkowej, a także od postaci użytego leku. Przy podaniu doodbytniczym leki z odbytnicy wchłaniają się bezpośrednio do żyły głównej dolnej z pominięciem wątroby. Po dożylnym podaniu lek natychmiast miesza się z krwią (nie zachodzi zjawisko wchłaniania), działanie farmakologiczne występuje bardzo szybko. Tą drogą podaje się leki w roztworach jałowych, izotonicznych o pH równym lub zbliżonym do pH płynów ustrojowych. Często podaje się leki drogą podskórną lub domięśniową. Tak podawane leki wchłaniają się do krwioobiegu w ciągu 15-20 min. Tą drogą podaje się roztwory wodne, jałowe, izotoniczne o odczynie obojętnym. Szybkość przenikania

do krwi tak podanych leków zależy od stopnia ukrwienia tkanek, od rodzaju użytego rozpuszczalnika, od wielkości cząsteczki leku, od stężenia roztworu, w jakim lek rozpuszczono. Domięśniowo mogą być również podawane roztwory olejowe i zawiesiny, są one wolniej wchłaniane niż roztwory wodne, przez co otrzymujemy formę leku o przedłużonym działaniu. Odpowiednie postaci leku można wszczepiać pod skórę peletki (esperal, niektóre hormony). Zaletą takiego podania jest ich wolne wchłanianie z miejsca podania i długie działanie. Rzadziej podaje się leki dołędźwiowo, doszpikowo, dootrzewnowo, dosercowo lub dotętniczo. Leki podawać można również przez układ oddechowy (niektóre leki przeciwastmatyczne) lub stosować bezpośrednio na błonę śluzową jamy ustnej (nitrogliceryna) lub nosa (adiuretin). Tą drogą stosuje się leki najczęściej w aerozolach. Szybkość wchłaniania tak podawanych leków zależy od wielkości cząsteczki rozproszonego leku; im mniejsze cząsteczki, tym szybciej docierają one do płuc.

Bezpieczna farmakoterapia

Założeniem farmakoterapii jest skuteczne i bezpieczne podanie leku. Szczególną uwagę należy zwrócić na podanie leków dzieciom, osobom starszym, kobietom w ciąży, matkom karmiącym ze względu na zmienioną farmakodynamikę i farmakokinetykę (Bilska i Grześk 2017b, s. 405; Jaehde i in. 2014).

Z odmiennością procesów farmakokinetycznych w poszczególnych grupach wiekowych wiąże się konieczność modyfikowania dawkowania leków.

Czynniki, które mają istotny wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę stosowanych leków, to:

- czynniki fizjologiczne (cięża, wiek, płeć),
- różnice genetyczne,
- czynniki środowiskowe (dieta, używki, styl życia),
- czynniki patofizjologiczne (schorzenia nerek i wątroby, niewydolność mięśnia sercowego, otyłość).

Tab. 1. Czynniki modyfikujące działanie leków

▶ płeć
▶ masa ciała
▶ dieta
▶ czynniki genetyczne
▶ stany patologiczne narządów
▶ wiek
▶ cięża
▶ karmienie piersią

Źródło: opracowanie własne.

Płeć

Na farmakokinetykę i farmakodynamikę stosowanych leków wpływają czynniki demograficzne, takie jak wiek, płeć, masa ciała, stosowana dieta.

Przy doborze dawki należy rozważyć (Bilska i Grzešek 2017a, s. 322; Bilska i Grzešek 2017b, s. 405):

- różnice w fizjologii kobiet i mężczyzn,
- wzrost,
- wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI),
- zawartość tłuszczu w organizmie,
- przepływ krwi przez narządy,
- objętość osocza,
- aktywność enzymów,
- aktywność hormonów płciowych,
- ciśnienie krwi,
- pojemność wyrzutową serca.

Masa ciała

Masa ciała ma istotny wpływ na objętość dystrybucji leków, dlatego jest ważne odpowiednie dawkowanie leków w otyłości. Leki w organizmie osób otyłych rozmieszczają się w zależności od tego, czy lek jest lipofilny, czy hydrofilny. W przypadku leków lipofilnych (diazepam) u pacjenta z nadwagą zwiększa się objętość dystrybucji. Stopień lipofilności modyfikuje również eliminację leków, stąd dawka leku u osób otyłych powinna być wyliczona na podstawie rzeczywistej masy ciała. W przypadku leków hydrofilowych zastosowanych u osób otyłych należy zmniejszyć dawkę leku i przeliczyć ją na należną masę ciała (Jaehde i in. 2014).

Dieta

Tryb życia pacjenta (dieta, nałogi, stosowanie używek) wskazuje na konieczność wprowadzenia indywidualizacji zleconej przez lekarza dawki leku. Składniki pożywienia mogą opóźnić wchłanianie leku, np. przez jego adsorpcję. Może również dojść do zwiększenia wchłaniania takich leków jak np. trójcykliczne leki p/depresyjne przy jednoczesnym spożywaniu pokarmów o dużej zawartości tłuszczów. Dieta bogata w witaminę K (szpinak, brokuły) osłabia efekt p/zakrzepowy kumaryn. Składniki soku grejpfrutowego wpływają na metabolizm wielu leków.

Czynniki genetyczne (Kalow 2006, s. 162)

Polimorfizm genetyczny jest wynikiem zmian zachodzących w strukturze DNA, które przekazywane są dziedzicznie. Czynniki genetyczne należą do ważnych czynników modyfikujących działanie leków w organizmie. Wyróżniamy osoby wolno metabolizujące lek, bardzo szybko metabolizujące, z prawidłowym metabolizowaniem leku i osoby ze zmniejszonym metabolizmem.

Osoby wolno metabolizujące narażone są na nasilone działania niepożądane leku ze względu na jego kumulację w organizmie i opóźnione wydalanie.

Nieprawidłowe reakcje na stosowane leki spowodowane są wrodzonymi defektami w poszczególnych genach biorących udział w metabolizowaniu leków; większość leków metabolizowanych jest dzięki aktywności enzymów cytochromu P450. Największą rolę w metabolizmie leków przypisuje się izoformom cytochromu P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A). Izoforma CYP2C19 bierze udział w metabolizowaniu kłopidogrelu. CYP2C19 przekształca kłopidogrel jako prolek do aktywnego metabolitu. Osłabienie metabolizmu leku z reguły prowadzi do nasilenia jego działania. Nosiciele wariantów 2 i 3 genu CYP2C19 bardzo słabo metabolizują ten lek, co może być powodem, że leczenie antyagregacyjne jest nieefektywne. Powodem może być występowanie zakrzepicy w stencie, a w konsekwencji nawet zgon.

Stany patologiczne i wydolność narządów

Stany patologiczne narządów zaburzają kinetykę leków. Choroba zmienia losy leków (LADME) w ustroju. Nieprawidłowa czynność przewodu pokarmowego, zmiana pH treści pokarmowej mają wpływ na wchłanianie leków. Niewydolność nerek i wątroby ma istotne znaczenie dla procesów biotransformacji i wydalania. Pacjenci z niewydolnością tych narządów, a także z niewydolnością mięśnia sercowego wymagają indywidualizacji terapii. Chorzy z wielochorobowością wymagają indywidualnego podejścia w zakresie stosowanych dawek leków, polipragmazja zwiększa bowiem ryzyko interakcji leków i ostatecznie może prowadzić do braku oczekiwanego działania terapeutycznego.

Indywidualizacja terapii a bezpieczeństwo stosowania leków

W terapii zazwyczaj stosuje się dawki standardowe, ale nie są one optymalne dla wszystkich pacjentów. Indywidualizacja terapii oparta jest na doborze odpowiedniego schematu leczenia w zależności od potrzeb chorego i zastosowania odpowiedniej farmakoterapii opartej na wiedzy z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki, farmakogenetyki (ocena fenotypu chorego) czy modelowania (Hurkacz 2021, s. 63).

Dawkowanie leków u dzieci

Zasady dawkowania leków u dzieci wymagają szczególnej uwagi ze względu na zmienność dojrzewającego organizmu (<https://forumpediatrii.pl/artukul/prawny-aspekt-stosowania-lekow-pozza-wskazaniami-w-pediatrii-odpowiedzialnosc-lekarza>). Obecnie przyjęte zasady obliczenia dawek dla dzieci oparte są na tabelach dla poszczególnych grup wiekowych:

- 1) wcześniaki (urodzone przed 37 tygodniem ciąży),
- 2) noworodki (0-28 dnia po urodzeniu),
- 3) niemowlęta (od 29 dnia do 12 miesiąca życia),
- 4) małe dzieci (pomiędzy 13-23 miesiącem życia),

5) dzieci w wieku przedszkolnym (pomiędzy 2-5 rokiem życia),

6) dzieci w wieku szkolnym (pomiędzy 6-11 rokiem życia),

7) młodzież (pomiędzy 12-18 rokiem życia).

Obliczenia dawki leku dokonuje się z uwzględnieniem masy lub powierzchni ciała dziecka, obliczane są zawsze na podstawie ułamka dawki stosowanej standardowo dla osoby dorosłej.

Dawkę leku dla dzieci można obliczyć na podstawie dawek dla dorosłych za pomocą specjalnie do tego przeznaczonych równań, uwzględniając:

- wiek dziecka,
- masę ciała,
- powierzchnię ciała.

Dla dzieci starszych dawka jest ustalana w stosunku do wieku, natomiast u dzieci młodszych dawkę oblicza się na podstawie powierzchni lub masy ciała. Dawki leków stosowanych u dzieci znacznie różnią się od dawek, które przyjmują dorośli. Szczególną ostrożność należy zachować w leczeniu noworodków (dzieci do 30 dnia życia). Duże dawki leków mogą działać na organizm dziecka toksycznie.

Odmienności farmakokinetyki leków u dzieci

Znajomość procesów, jakim podlega lek zastosowany u dzieci, jest istotna ze względu na konieczność zachowania skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa leczenia. Jest to szczególnie ważne w pediatrii ze względu na odmienność procesów farmakokinetycznych u dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych (Drożdżik 2012, s. 45).

U dzieci obserwuje się:

- większą zawartość wody w organizmie, co ma wpływ na dystrybucję leków,
- większą wrażliwość na leki w związku z większą przepuszczalnością bariery krew-mózg,
- upośledzoną eliminację leków,
- ograniczoną zdolność biotransformacji leków.

Wszystkie te czynniki muszą być brane pod uwagę przy ustalaniu dawki dla dzieci, ponieważ zwiększają prawdopodobieństwo przedawkowania leków.

Wraz z rozwojem organizmu dziecka następują dynamiczne zmiany procesów określane akronimem LADME, które dotyczą wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji leków (Wiela-Hojeńska i in. 2021, s. 83; Sienkiewicz-Oleszkiewicz 2023, s. 53).

U noworodków obserwuje się mniejsze podstawowe wydzielanie kwasu solnego i niską objętość soku żołądkowego. Zwiększa się dostępność leków o charakterze słabych zasad, stąd z przewodu pokarmowego dobrze wchłania się ampicylina. U noworodków wchłanianie niektórych leków (gentamycyna) z tkanki mięśniowej jest zwiększone w porównaniu z osobą dorosłą, zwłaszcza u wcześniaków, noworodków i niemowląt.

Wiąże się to z cieńszą warstwą rogową naskórka i większą zawartością wody w tej tkance w porównaniu z osobami dorosłymi.

O wchłanianiu leków po podaniu doustnym decyduje pasaż jelitowy oraz szybkość opróżniania żołądka, które u noworodków i niemowląt są wolniejsze niż u dorosłych. Niedojrzałość enzymów jelitowych – CYP2A4 odpowiadają za większą dostępność biologiczną leków.

U dzieci nieprzytomnych leki podaje się w czopkach, należy jednak pamiętać, że wchłanianie niektórych leków (paracetamolu) jest wolniejsze niż przy podaniu doustnym (Allegaert 2013, s. 289; Kamińska 2016, s. 363; Ruggiero i in. 2019, s. 212608).

Różnice w dystrybucji leków dzieci i dorosłych wynikają z mniejszej zawartości tkanki tłuszczowej oraz większej ilości wody zwłaszcza w płynie pozakomórkowym. Objętość dystrybucji leków rozpuszczalnych w lipidach (diazepam) jest mniejsza u dzieci niż u dorosłych, co wiąże się z koniecznością podania tych leków w mniejszych dawkach. Bariera krew-mózg jest lepiej przepuszczalna u noworodków niż u dzieci starszych i dorosłych, co ułatwia penetrację leków z krwi do tkanki mózgowej, stąd obserwuje się u noworodków większą wrażliwość na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (Batchelor i Marriott 2015, s. 395; Kamińska 2016, s. 363). Niedostateczna sprawność enzymów wątrobowych u noworodków i wcześniaków powoduje upośledzenie metabolizmu leków, nasilając ich działanie, co może prowadzić do działań niepożądanych, a nawet toksycznych stosowanych leków. U noworodków z powodu niedojrzałości wątroby i zmian w metabolizmie leków obserwuje się zwiększenie ryzyka toksyczności niektórych leków. Po 2 miesiącach życia dziecka zdolność metabolizowania leków przebiega szybciej i utrzymuje się do 3 roku życia.

Procesy wydalania nerkowego u dzieci są ograniczone, z czym wiąże się niedostateczne odtruwanie organizmu. U niemowląt szybkość eliminacji leku i ułamek wiązania z białkami osocza są zmniejszone, okres półtrwania leku jest wydłużony, co wymaga zmiany dawkowania podawanych leków, prowadzenia indywidualizacji dawkowania i prowadzenia terapii monitorowanej (Eidelman i Abdel-Rahman 2016, s. 69; Pacifici 2012, s. 233).

U dzieci dawka leku musi być zmniejszona również ze względu na nie w pełni rozwiniętą aktywność enzymatyczną i hormonalną, zmniejszoną filtrację w nerkach, niską masę ciała i spowolnienie wydalania środka leczniczego.

Leki stosowane u dzieci poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label use*)
Stosowanie leków poza wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) jest praktyką przyjętą na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych 62% leków stosowanych w pediatrii jest używanych poza wskazaniami rejestracyjnymi i nie może stanowić naruszenia wskazań aktualnej wiedzy medycznej czy naruszenia prawa. Stosowanie leków w Europie wg zasady *off-label* oparte jest na przepisach prawa

Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 6 listopada 2001 (Dyrektywa 2001/83 WE), kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, oraz Dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi czy Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy) z 1964 r. Leki *off-label* use są stosowane wg zasady „w czasie leczenia pacjenta, w przypadku gdy sprawdzone metody profilaktyki, diagnostyki i leczenia nie istnieją lub są nieskuteczne, lekarz – za świadomą zgodą pacjenta, ma swobodę stosowania niepotwierdzonych lub nowych metod profilaktycznych, diagnostycznych lub leczniczych, jeżeli w jego ocenie mogą przynieść nadzieję na uratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub ulgę w cierpieniu” (Matusewicz 2012).

W Polsce stosowanie leków poza ChPL można rozważyć, gdy wystąpi przypadek szczególny, gdy nie istnieje inna metoda ratowania życia lub zdrowia pacjenta lub gdy podanie leków *off-label* jest elementem prac eksperymentalnych.

Lekarz stosujący lek poza wskazaniami określonymi ChPL powinien się kierować informacjami zawartymi w aktualnych publikacjach naukowych oraz przyjętymi standardami i wytycznymi (Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, Dz.U. z 2020 r., poz. 849).

W polskim ustawodawstwie brakuje aktu normatywnego wskazującego, że leczenie pacjenta będzie skuteczne tylko wtedy, gdy lek będzie stosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami; stąd lekarz, podejmując decyzję o zastosowaniu leku poza wskazaniami określonymi ChPL, winien kierować się ogólną wiedzą medyczną, pamiętając jednocześnie, że stosowanie leków *off-label* jest związane z możliwością wystąpienia działań niepożądanych, ponieważ lek na danym etapie nie był badany i zatwierdzony do stosowania w konkretnym przypadku klinicznym. Stosując leki niezarejestrowane w populacji pediatrycznej (zawsze pod nadzorem lekarza), należy w zakresie dawkowania, sposobu podania, wieku pacjenta opierać się na wytycznych medycyny popartej faktami (ang. *evidence based medicine* – EBM).

Stosowanie leków u osób starszych (Jackson i in. 2004, s. 231)

Według danych demograficznych (Główny Urząd Statystyczny) liczba ludności w Polsce na koniec 2023 r. wynosiła 37,637 mln osób, a liczba osób w wieku 60 lat i więcej wyniosła 9,7 mln i w porównaniu z rokiem poprzednim zwiększyła się o 0,2%. Odsetek osób starszych w populacji Polski osiągnął poziom 25,7%. Według prognozy GUS liczba ludności w wieku 60 lat i więcej w Polsce w roku 2030 ma wzrosnąć do poziomu 10,8 mln.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, konieczne jest planowanie i koordynacja leczenia farmakologicznego z uwzględnieniem zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki,

które zachodzą u osób starszych (upośledzenie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania stosowanych leków). Znajomość zmienionej farmakokinetyki i farmakodynamiki, interakcji lekowych u osób starszych pozwala na prowadzenie prawidłowej farmakoterapii u tych osób. Proces starzenia się organizmu ma wpływ na farmakokinetykę (zmiany absorpcji leków stosowanych doustnie, zmiany dystrybucji leków, zmiany metabolizmu wątrobowego leków, zmniejszenie eliminacji nerkowej leków) i farmakodynamikę leków (Neumann-Podczaska i Wieczorkowska-Tobis 2019).

Za opisane zmiany odpowiadają m.in. takie parametry, jak wzrost zawartości tkanki tłuszczowej, zmniejszenie zawartości wody i stężenia albumin, pogorszenie funkcji nerek, wolniejszy metabolizm wątrobowy, wzrost aktywności układu sympatykomietycznego, zmniejszona wrażliwość receptorów β -adrenergicznych.

Tab. 2. Obserwowane zmiany u ludzi starszych mające wpływ na upośledzenie wchłaniania leków

▶ zmniejszenie przepływu krwi przez przewód pokarmowy
▶ wzrost pH soku żołądkowego (zapalenie błony śluzowej żołądka)
▶ zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego
▶ zwiększenie suchości w jamie ustnej
▶ zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego

Źródło: opracowanie własne.

Upośledzenie wchłaniania niektórych leków u ludzi starszych

- witamina B₁, B₆, preparaty żelaza, wapnia (leki absorbowane za pomocą transportu czynnego),
- leków hydrofilnych przez skórę (gorszy przepływ krwi przez tkanki).

Większy wpływ starzejącego się organizmu obserwowany jest na dystrybucję leków.

Tab. 3. Zachodzące zmiany u ludzi starszych mające wpływ na dystrybucję leków

▶ wzrost tkanki tłuszczowej wiąże się ze zwiększeniem dystrybucji leków rozpuszczalnych w tłuszczach, a w konsekwencji wydłużenie okresu półtrwania i ryzyko kumulacji takich leków, jak diazepam, haloperydol
▶ zmniejszenie masy mięśniowej
▶ zmniejszenie objętości wody w organizmie
▶ zmniejszenie stężenia albumin
▶ zwiększenie stężenia alfa 1-glikoproteiny
▶ zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca
▶ zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki

Źródło: opracowanie własne.

Leki są metabolizowane w wątrobie w 2 fazach. Wraz z wiekiem pogorszeniu ulega faza pierwsza, która obejmuje reakcje utleniania i redukcji. Zmiany metabolizmu w wątrobie mogą prowadzić do zmiany i przepływu krwi przez wątrobę, natomiast na zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych mają wpływ jednocześnie przyjmowane leki (przy politerapii).

Najważniejszym czynnikiem modyfikującym farmakokinetykę leków jest ich eliminacja z organizmu, która zależy od biotransformacji w wątrobie. Wydalanie leków z organizmu odbywa się kilkoma drogami (z żółcią, potem, przez nerki).

Bardzo istotne dla działania leku (u osób starszych) są zmiany zachodzące w nerkach. W tej grupie chorych obserwuje się obniżenie przesączania kłębuszkowego i klirensu kreatyniny, co ma wpływ na wydłużenie okresu półtrwania leków eliminowanych przez nerki. Należy pamiętać, że leki wydalone przez nerki wymagają dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny.

Dobierając dawkę leku u ludzi starszych, należy postępować zgodnie z zasadą *start low, go slow*, pamiętając, aby nie dążyć do stosowania dawek maksymalnych (Wieczorkowska-Tobis i in. 2008, s. 31; Adamiszak i in. 2023, s. 31).

Wiadomo, że z wiekiem wzrasta podatność na wiele chorób, z czym związana jest konieczność przyjmowania większej ilości leków. Stosując leki u ludzi w podeszłym wieku, warto zapoznać się z określeniem terminu polifarmakoterapii, inaczej polifarmacji, która zakłada bezpieczne i skuteczne leczenie pacjentów co najmniej pięcioma lekami, które powinno być prowadzone zgodnie z dowodami naukowymi. Polifarmakoterapia wykorzystuje synergistyczne działanie leku celem uzyskania korzystnego efektu terapeutycznego. Szczególnie ważne jest umiejętne dobieranie leków u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, u których ze względu na współistniejące choroby jest konieczność podania wielu nie tylko leków p/cukrzycowych, z czym wiąże się ryzyko wystąpienia interakcji często z groźnymi następstwami dla pacjenta (np. dobowe wahania glikemii).

Innym określeniem jest polipragmazja, czyli stosowanie wielu leków jednocześnie bez wyraźnych wskazań. Takie stosowanie leków zwiększa ryzyko polekowych działań niepożądanych. Obserwacje kliniczne wskazują, że średnia liczba przepisanych leków zwiększa się z wiekiem (Nielsen i in. 1981, s. 71), a to związane jest z większą liczbą powikłań lekowych, wynikających z interakcji lek-lek lub lek-pożywienie.

Polipragmazja jest terapią wielolekową, podobnie jak politerapia, ale politerapia zmierza do właściwego stosowania leczenia pod kontrolą lekarza, a polipragmazja to najczęściej samoleczenie (zażywanie większej ilości leków jednocześnie dostępnych bez recepty).

Celem poprawy jakości farmakoterapii opracowano kryteria Beersa, które pozwalają ocenić zasadność przepisywanych leków (Beers i in. 1991, s. 1825) u osób w podeszłym wieku, biorąc pod uwagę ryzyko występowania działań niepożądanych.

Według kryterium Beersa leki podzielono na 5 kategorii (tab. 4).

Tab. 4. Leki, których stosowanie może być potencjalnie niebezpieczne u osób starszych

▶ leki potencjalnie nieodpowiednie dla większości osób starszych
▶ leki, których zazwyczaj należy unikać u osób starszych z pewnymi schorzeniami
▶ leki, które należy stosować ostrożnie
▶ leki powodujące interakcje z innymi lekami
▶ leki wymagające modyfikacji dawki ze względu na czynność nerek

Źródło: Beers 1997, s. 1531.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego (American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel 2019, s. 674) należy unikać:

- jednoczesnego stosowania opioidów z benzodiazepinami i gabapentyną,
- należy zachować ostrożność, stosując trimetoprim z sulfametoksazolem u osób, które stosują inhibitory konwertazy angiotensyny,
- unikać stosowania antagonistów receptora H_2 u pacjentów z majaczeniem,
- zachować ostrożność, zalecając pochodne kwasu acetylosalicylowego w prewencji chorób układu krążenia u osób powyżej 70 roku życia ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego,
- unikać stosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny ze względu na tendencje do upadków i złamań.

Celem bezpiecznej i skutecznej terapii u ludzi starszych jest stosowanie niezbędnych leków o dużym współczynniku terapeutycznym i odpowiednio dobranych dawkach. Stosując odpowiednią farmakoterapię, należy dążyć do eliminowania nie tylko objawów choroby, trzeba zwrócić uwagę na działania niepożądane stosowanych leków, zachodzące interakcje, a także zadbać o poprawę jakości życia pacjenta (Col i in. 1990, s. 841; Chutka i in. 2004, s. 122).

U osób starszych charakteryzujących się wielochorobowością istotne jest uświadczenie pacjentowi konsekwencji wynikających ze stosowanych leków, a także skutków samodzielnej modyfikacji zleconego przez lekarza leczenia. W procesie farmakoterapii ważna jest właściwa komunikacja na linii pacjent – lekarz, co zapewnia pacjentowi właściwą terapię i bezpieczeństwo.

Warto zapoznać pacjenta z określeniem *adherence*, czyli z koniecznością przestrzegania zasad terapii oraz stosowania się do zaleceń lekarskich *compliance* czy systematyczności i wytrwałości w stosowanej terapii tzw. *persistence*.

Należy uświadomić pacjentowi, że ponosi współodpowiedzialność za proces leczenia, ponieważ przestrzeganie zaleceń lekarskich ma poprawić stan jego zdrowia, a nieprzestrzeganie może prowadzić do braku sukcesu terapii.

Stosowanie leków u kobiet w ciąży i matek karmiących (Tyszyński 2023) Mimo licznych doniesień literaturowych na temat bezpieczeństwa stosowania leków u kobiet ciężarnych, ta wiedza nie jest wystarczająca, m.in. dlatego, że badania kliniczne u kobiet w ciąży ze względów etycznych nie są możliwe.

W organizmie kobiety ciężarnej zachodzą liczne zmiany w zależności od trymestru ciąży, które głównie dotyczą losów leku w ustroju (wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji), a które mają istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych produktów leczniczych. Nie jest możliwe stosowanie standardów leczenia, które są określone dla osoby nieciężarnej.

Według obowiązujących zasad podawanie leków w ciąży jest tylko wtedy uzasadnione, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu. Food and Drug Administration (FDA) wskazuje, że w określeniu bezpieczeństwa stosowania leku w okresie ciąży należy analizować aktualne dane dotyczące farmakokinetyki leku w ciąży, przenikania jego przez łożysko, oddziaływania na zdrowie płodu.

Zgodnie z rekomendacjami FDA stara klasyfikacja leków i kategorie A, B, C, D, X są już nieaktualne.

Nowe zasady doboru leków bezpiecznych w ciąży według FDA (<https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>)

Według nowego systemu bezpieczeństwo każdej substancji leczniczej w czasie ciąży, karmienia piersią i stosowania w okresie rozrodczym powinno być opisane w 3 punktach.

- W części „ciąża” powinny znaleźć się informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem danego leku w ciąży z określeniem ryzyka i stopnia powikłań w zależności od wieku ciąży, czasu i dawki podanego leku (dane muszą korespondować z rejestrami ciążowymi).
- W części „karmienie piersią” powinny znajdować się informacje o prawdopodobieństwie przenikania danej substancji leczniczej do mleka matki i wpływu tego leku na zdrowie dziecka karmionego piersią.
- W części „kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym” powinny znajdować się informacje o konieczności wykluczenia ciąży przed podjęciem leczenia i dane o potrzebie stosowania antykoncepcji w trakcie farmakoterapii.

Terapia monitorowana stężeniem leku w płynach organizmu (*therapeutic drug monitoring* – TDM)

Terapia monitorowana stężeniem leku w płynach organizmu jest ważnym narzędziem służącym optymalizacji terapii. W celu określenia schematów dawkowania należy dokonać pomiaru stężenia leku w płynach organizmu, co lepiej koreluje z efektem terapeutycznym niż podana dawka leku oraz zapewnia większe bezpieczeństwo

stosowania leku w określonej sytuacji klinicznej (Szymura-Oleksiak i in. 2012; Burton i in. 2006, s. 148).

Założenia dotyczące stosowania terapii monitorowanej:

1. Korelacja pomiędzy stężeniem a efektem terapeutycznym powinna być lepsza niż pomiędzy dawką a efektem.
2. Określenie zakresu stężeń terapeutycznych powinno zapewnić optymalne działanie terapeutyczne leku oraz niewielkie działania niepożądane.
3. Znajomość farmakokinetyki stosowanego leku (LADME) oraz interakcji jednocześnie stosowanych leków powinna korelować z TDM.
4. Należy zapewnić dostęp do czułych, swoistych metod analitycznych pozwalających na szybkie oznaczenie stężenia danego leku w płynach ustrojowych (surowica, mocz, ślina).

Nie wszystkie leki wymagają monitorowania, przydatne są w odniesieniu do leków o wąskim indeksie terapeutycznym, które charakteryzują się dużą liczbą powikłań polekowych oraz zachodzących interakcji między lekami (Ghiculescu 2008, s. 42) oraz gdy efekt terapeutyczny jest trudny do oceny klinicznej lub lek odznacza się istotną zmiennością farmakokinetyczną. Terapię monitorowaną (TDM) stosuje się m.in. dla leków p/padaczkowych, antyarytmicznych, p/depresyjnych, cytotoksycznych, glikozydów nasercowych, antybiotyków aminoglikozydowych.

Farmakogenetyka (Huszno i in. 2011, s. 141-149)

Farmakogenetyka zajmuje się wpływem zmienności genetycznej człowieka na występowanie międzyosobniczych różnic w skuteczności i działaniach niepożądanych leków oraz sposobem ich odpowiedniego i indywidualnego dopasowania do wymagań pacjenta.

Badania farmakogenetyczne dotyczą wpływu genotypu oraz fenotypu na parametry kinetyczne leku, które są związane z losami leku w ustroju. Genetycznie uwarunkowane różnice mogą wynikać z mutacji pojedynczego nukleotydu albo całego genu (Niewiński i in. 2012, s. 145).

Aby odpowiednio dobrać lek, przeprowadza się badania nad fenotypem oraz genotypem człowieka. Fenotyp to pewne cechy, na które składają się takie elementy, jak fizjologia, płodność, cykle życia czy wpływ środowiska na organizm. Genotyp natomiast jest indywidualnym zbiorem cech dziedzicznych.

Badania fenotypu polegają na stosowaniu substancji modelowych i monitorowaniu ich farmakokinetyki i farmakodynamiki. Identyfikacja fenotypu dotyczy obliczania współczynnika metabolicznego, który jest stosunkiem ilości substancji macierzystej do ilości metabolitów.

Identyfikacja genotypu polega na określeniu sekwencji nukleotydowej wybranego regionu materiału genetycznego, który odpowiada za cechy organizmu związanego z odpowiedzią na substancję leczniczą.

Wskazaniami do badania fenotypu lub genotypu chorego są:

- polimorficzny metabolizm leku,
- długotrwałe leczenie,
- mały wskaźnik terapeutyczny leku,
- objawy toksyczne występujące podczas stosowania leku,
- niespodziewany wynik leczenia,
- zbyt niskie lub wysokie stężenie leku w surowicy w stosunku do wielkości podanej dawki,
- interakcje leków (Prandota 2003).

Dzięki sekwencjonowaniu DNA możliwa jest ocena nowych nieznanych dotąd mutacji.

Do najczęściej stosowanych metod badań farmakogenetycznych zaliczamy badanie asocjacyjne genów kandydujących. Wstępnie przeprowadza się analizę farmakologicznego mechanizmu działania leku, który ma na celu wskazanie, które z genów mogą być powiązane z odpowiedzią na leczenie. Stosując metody biologii molekularnej, możemy określić formy polimorficzne danego genu kandydującego. Badanie asocjacyjne jest następnym etapem badań farmakogenetycznych. Polega na porównaniu częstości występowania form polimorficznych określonego genu. Porównanie przeprowadza się u pacjentów, u których podanie leku poprawiło stan zdrowia i w drugiej grupie, u których lek nie okazał się skuteczny. Zmienioną odpowiedź na lek analizuje się w zestawieniu z odmianami allelowymi genów, które kodują miejsca uchwytu leków.

Polimorfizm genetyczny jest wynikiem zmian strukturalnych w sekwencji genu (polimorfizmu pojedynczego nukleotydu SNPs) i dużych zmian strukturalnych, jak usunięcie (delecja) genu, jego podwojenie, translakcja genetyczna, w której części podobnych genów łączą się, prowadząc do powstania nowej hybrydy genu.

Przeprowadzane badania nad genomem człowieka dają szansę na odkrycie nowych miejsc uchwytu działania leku i pozwalają na wykorzystanie wiedzy z dziedziny genetyki w medycynie spersonalizowanej, której celem jest ocena genotypu chorego i dostosowanie leku do uwarunkowanych genetycznie mechanizmów reakcji na środek farmaceutyczny.

Farmakogenetyka może się okazać najbardziej użyteczna w przypadku nowotworów, ale także zakażeń bakteryjnych, z którymi nie można sobie dzisiaj skutecznie poradzić.

Nadal jednak potrzeba odpowiednich badań nad wpływem indywidualnych cech genetycznych na określony lek. Przyszłość, z jaką wiąże się rozwój tej nowej dziedziny, może przynieść wiele korzyści w indywidualnej, skuteczniejszej formie leczenia.

Bibliografia

- Adamiszak A., Grześkowiak E., Bienert A. (2023), *Przegląd lekowy u pacjentów geriatrycznych*, [w:] *Przegląd lekowy*, red. A. Wiela-Hojeńska, B. Sienkiewicz-Oleszkiewicz, A. Skowron, Edra Urban & Partner, Wrocław, s. 31-52.
- Allegaert K. (2013), *Pediatric clinical pharmacology: an introduction to a series of educational papers*, „European Journal of Pediatrics”, 172(3), s. 289-292.
- American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2019), *American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*, „Journal of the American Geriatrics Society”, 67(4), s. 674-694. DOI:10.1111/jgs.15767.
- Batchelor H.K., Marriott J.F. (2015), *Paediatric pharmacokinetics: key considerations*, „British Journal of Clinical Pharmacology”, 79(3), s. 395-404.
- Beers M.H. (1997), *Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update*, „Archives of Internal Medicine”, 157(14), s. 1531-1536.
- Beers M.H., Ouslander J.G., Rollinger I., Reuben D.B., Brooks J., Beck J.C. (1991), *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents*. UCLA Division of Geriatric Medicine, „Archives of Internal Medicine”, 151(9), s. 1825-1832.
- Bilska M., Grześk G. (2017a), *Zastosowanie leku poza wskazaniami, ale zgodnie z aktualną wiedzą medyczną*, „Farmacja Polska”, 73(5), s. 322-327.
- Bilska M., Grześk G. (2017b), *Dawkowanie leków – czy u wszystkich pacjentów takie samo?*, „Lekarz POZ”, 6(3), s. 405-409.
- Burton M.E., Shaw L.M., Schentag J.J., Evans W.E. (2006), *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics Principles of therapeutic drug monitoring*, „American Journal of Pharmaceutical Education”, 70(6), s. 148.
- Chutka D.S., Takahashi P.Y., Hoel R.W. (2004), *Inappropriate medications for elderly patients*, „Mayo Clinic Proceedings”, 79, s. 122-139.
- Col N., Fanale J.E., Kronholm P. (1990), *The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly*, „Archives of Internal Medicine”, 150, s. 841-845.
- Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), <https://nil.org.pl/dzialalnosc/osrodki/osrodek-bioetyki/etyka-w-badaniach-naukowych/1553-deklaracja-helsinska> [dostęp 23.08.2024].
- Drożdżik M. (2012), *Odmienność farmakokinetyki leków u dzieci*, „Pediatria po Dyplomie”, 16(3), s. 45-49.
- Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Dz.Urz. UE L311 z 28.11.2001 r.
- Eidelman C., Abdel-Rahman S.M. (2016), *Pharmacokinetic considerations when prescribing in children*, „International Journal of Pharmacokinetics”, 1(1), s. 69-80.
- Ghiculescu R.A. (2008), *Drug monitoring: Which drugs, why, when and how to do it*, „Australian Prescriber”, 31(2), s. 42-44.
- Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2023 r., https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/36/1/ludnosc_stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_na_31-12-2023.pdf [dostęp 23.08.2024].
- <https://pl.wikipedia.org/wiki/Farmakologia> [dostęp 26.08.2024].
- https://pl.wikipedia.org/wiki/Indeks_terapeutyczny [dostęp 26.08.2024].
- <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule> [dostęp 26.08.2024].

- <https://www.forumpediatrici.pl/artykul/prawny-aspekt-stosowania-lekow-pozza-wskazaniami-w-pediatrici-odpowiedzialnosc-lekarza> [dostęp 22.08.2024].
- https://www.pl.freepik.com/darmowe-wektory/model-anatomii-czlowieka-z-roznymi-systemami_4805791.htm#fromView=keyword&page=1&position=3&uuid=04447dec-d02e-401d-abf9-f5d34c6f1151 [dostęp 27.08.2024].
- Hurkacz M. (2021), *Indywidualizacja jako sposób na poprawę bezpieczeństwa farmakoterapii*, [w:] *Bezpieczeństwo pacjenta w procesie farmakoterapii*, red. I. Witczak, Ł. Rypicz, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, s. 63.
- Huszno J., Nowara E., Suwiński R. (2011), *Znaczenie polimorfizmów genowych w chemioterapii nowotworów*, „Journal of Oncology”, 61(2), s. 141-149.
- Jackson S.H.D., Mangoni A.A., Batty G.M. (2004), *Optimization of drug prescribing*, „British Journal of Clinical Pharmacology”, 57(3), s. 231-236.
- Jaehde U., Kloft C., Radziwill R. (2014), *Farmacja kliniczna*, red. wyd. pol. A. Wiela-Hojeńska, E. Grześkowiak, E. Jaźwińska-Tarnalska, Ł. Łapiński, A. Skowron, Wydawnictwo Medpharm Polska, Wrocław.
- Kalow W. (2006), *Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine*, „The Pharmacogenomics Journal”, 6(3), s. 162-165.
- Kamińska E. (2016), *Safety of pharmacotherapy in children in the context of developmental differences*, „Pediatria i Medycyna Rodzinna”, 12(4), s. 363-374.
- Matuszewicz W. (2012), *Stosowanie leków w onkologii i hematologii w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [prezentacja]*, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/prezes-aotm-wojciech-matuszewicz-stosowanie-lekow.pdf> [dostęp 23.08.2024].
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016), *Farmakologia i toksykologia*, red. pol. wyd. M. Drożdżik, I. Kocic, D. Pawlak, Wydawnictwo MedPharm, Wrocław.
- Neumann-Podczaska A., Wieczorkowska-Tobis K. (2019), *Jak prowadzić farmakoterapię u osób starszych?*, <https://podyplomie.pl/medycyna/31908,jak-prowadzic-farmakoterapie-u-osob-starszych> [dostęp 23.08.2024].
- Nielsen I.K., Osterlind A.W., Christiansen L.V., Andersen T., Hess J., Kampmann J.P., Hansen J.E. (1981), *Drug consumption and age in a department of internal medicine*, „Danish Medical Bulletin”, 28(2), s. 71-73.
- Niewiński P., Orzechowska-Juzwenko K., Milejski P. (2012), *Farmakogenetyka*, [w:] *Farmakologia kliniczna – znaczenie w praktyce medycznej*, red. K. Orzechowska-Juzwenko, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, s. 145-161.
- Pacifici G.M. (2012), *Clinical Pharmacology of the loop diuretics furosemide and bumetanide in neonates and infants*, „Pediatric Drugs”, 14(4), s. 233-246.
- Prandota J. (2003), *Podstawy farmakogenetyki i farmakogenomiki w praktyce klinicznej*, Urban & Partner, Wrocław.
- Ruggiero A., Ariano A., Triarico S., Capozza M.A., Ferrara P., Attina G. (2019), *Neonatal pharmacology and clinical implications*, „Drugs in Context”, 14(8), s. 212608.
- Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. (2023), *Przegląd lekowy u pacjentów pediatrycznych*, [w:] *Przegląd lekowy*, red. A. Wiela-Hojeńska, B. Sienkiewicz-Oleszkiewicz, A. Skowron, Edra Urban & Partner, Wrocław, s. 53-68.
- Szymura-Oleksiak J., Szafarz M., Walczak M. (2012), *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi*, https://podyplomie.pl/medycyna/10558,terapia-monitorowana-stezeniem-leku-we-krwi?srsId=AfmBOoq1Ka5lKg-nVZfxtQXLPOidHUFwXXJ8pY_kAXYpt2yHuefWc_F [dostęp 26.08.2024].

Tyszyński P.K. (2023), *Leki i ciąża. Bezpieczna farmakoterapia i suplementacja kobiety ciężarnej*, Wydawnictwo Farmaceutyczne, Kraków.

Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, Dz.U. z 2020 r., poz. 849.

Wieczorkowska-Tobis K., Grześkowiak E., Józwiak A. (2008), *Farmakoterapia geriatryczna*, Akademia Medycyny, Warszawa.

Wiela-Howeńska A., Zaleska Z., Głowacka K. (2021), *(Nie)bezpieczna farmakoterapia pediatryczna*, [w:] *Bezpieczeństwo pacjenta w farmakoterapii*, red. I. Witczak, Ł. Rypicz, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, s. 83-97.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Polipragmazja:
 - a) to stosowanie leków niezgodnie z objawami choroby
 - b) to reakcje nieprzewidziane występujące niezależnie od dawki i ilości stosowanych leków
 - c) dotyczy tylko dzieci
 - d) to jednorazowe podanie leku
 - e) **to niewłaściwa terapia wielolekowa**
2. Zmiany procesów wchłaniania u osób starszych są związane:
 - a) **ze zwolnieniem perystaltyki przewodu pokarmowego**
 - b) ze zwiększonym przepływem krwi przez przewód pokarmowy
 - c) ze zmniejszeniem suchości w jamie ustnej
 - d) z zaburzeniami dotyczącymi funkcji kognitywnych
 - e) wszystkie odpowiedzi są prawdziwe
3. Kryterium Beersa dotyczy:
 - a) leków, które powinny być stosowane u pacjentów w podeszłym wieku
 - b) leków, które powinny być stosowane u osób powyżej 65 roku życia
 - c) **leków o wysokim ryzyku stosowania u ludzi starszych ze względu na interakcje lek-lek**
 - d) wszystkich leków dopuszczonych do obrotu
 - e) leków z podziałem na 7 kategorii

Rozdział 3

Podstawy farmakodynamiki

Farmakodynamika (ang. *Pharmacodynamics*) – nauka o działaniu leku na poszczególne narządy definiująca mechanizmy działania leków. Zajmuje się biologicznymi i fizjologicznymi skutkami wpływu leków na struktury i funkcje biologiczne (Janiec 2018). Badania z zakresu farmakodynamiki odpowiadają na pytania:

- jaki jest mechanizm działania leków,
- jakie jest miejsce działania leków,
- jaki jest profil działania leków,
- jaka jest siła działania (*potency*) i intensywność (*efficacy*) działania leków (Mutschler i in. 2016).

Lek wprowadzony do ustroju powinien znosić przyczyny lub/czy objawy choroby, czyli działać:

- przyczynowo (etioterapeutycznie) – usuwać przyczyny choroby (antybiotyki),
- objawowo (symptomatycznie) – znosi towarzyszące chorobie objawy (leki p/kaszelowe).

Poza tym leki mogą działać:

- ośrodkowo – bezpośrednio na komórki nerwowe ośrodkowego układu nerwowego, podany lek przekracza barierę krew-mózg,
- obwodowo – leki działają na inne tkanki poza ośrodkowym układem nerwowym,
- miejscowe działanie leku wynika z ich miejscowego zastosowania (działają tylko na powierzchnię nieuszkodzonej skóry – maści),
- wybiórcze działanie leku związane jest z wpływem na czynność jednej tkanki czy narządu, czy z wpływem na jeden typ receptorów.

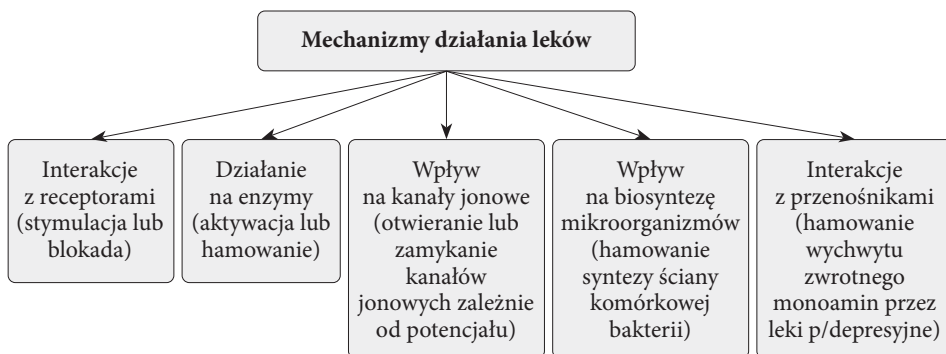
Leki oprócz pożądanego działania terapeutycznego mogą wykazywać działanie niepożądane, które może wystąpić nawet wtedy, gdy lek jest stosowany zgodnie z zaleceniami lekarza.

Mechanizmy działania leków

Przez mechanizm działania leków rozumiemy jego wpływ na czynność tkanek i narządów, w wyniku którego dochodzi do oczekiwanego efektu farmakologicznego (Katzung i Trevor 2021).

Zmiany czynności tkanek komórek, tkanek i narządów można wywołać przez:

- fizykochemiczny mechanizm działania leku – wynika z określonych właściwości fizykochemicznych związku, np. środki neutralizujące działanie kwasu solnego,
- enzymatyczny wpływ leków na enzymy mikrosomalne wątroby,
- mechanizm receptorowy – leki, łącząc się z receptorem, prowadzą do zmiany procesów metabolicznych zachodzących w komórce,
- biochemiczny mechanizm – lek może reagować chemicznie z receptorem, którym jest enzym, koenzym lub substrat.



Ryc. 1. Mechanizmy działania leków – typy działania

Źródło: opracowanie własne na podstawie (Mutschler i in. 2016).

Receptory, regulacja receptorowa

Receptor – wyspecjalizowane białko odbierające informacje ze środowiska zewnątrzkomórkowego i przekazujące je do efektorów komórki. Zgodnie z teorią receptorową warunkiem odpowiedzi farmakologicznej leku jest konieczność związania się z receptorem, po połączeniu liganda (związek mający powinowactwo do receptora) dochodzi do interakcji receptora z efekтором (element wykonawczy) (Brunton i in. 2007).

$$L + R = LR = E$$

L – ligand

R – receptor

E – efekt

Receptor pełni podwójną rolę – rozpoznania sygnału przez zmiany działania pod wpływem liganda i tworzenia kompleksu ligand-receptor oraz przenoszenia sygnału (transdukcja) i w konsekwencji wywierania efektu farmakologicznego (Mutschler i in. 2016).

Lek, aby wykazał efekt farmakologiczny, powinien wykazać w tkance efektor odpowiednio wysokie stężenie oraz posiadać zdolność wiązania się z receptorem – *affinity* (powinowactwo do receptora). Aby lek mógł wpłynąć na czynność komórek oprócz powinowactwa do receptora, powinien wykazywać aktywność wewnętrzną (*intrinsic activity*). W wyniku wiązania się liganda z receptorem dochodzi do pobudzenia lub hamowania receptora. Ligandy pobudzające receptory nazwano agonistami (mają powinowactwo i aktywność wewnętrzną), a ligandy blokujące receptor – antagonistami (mają powinowactwo do receptora, ale nie wykazują aktywności wewnętrznej). Badania nad lokalizacją receptorów wykazały istnienie receptorów błonowych i wewnątrzkomórkowych. Występuje wiele rodzajów receptorów, ale można je podzielić na dwie zasadnicze kategorie: wewnątrzkomórkowe i powierzchniowe (Modrzyński i in. 2001, s. 107-108).

Tab. 1. Klasyfikacja receptorów

Wewnątrzkomórkowe – występują w cytoplazmie i w jądrze komórkowym	Powierzchniowe – to białka zakotwiczone w błonie komórkowej, które wiążą się z ligandami na zewnętrznej powierzchni komórki	Receptory jonotropowe – są kanałami jonowymi bramkowanymi ligandem, przez które jony przepływają w odpowiedzi na neuroprzebieżnik
► receptory hormonów steroidowych ► receptory kwasu retinowego ► receptory tarczycy	► receptory związane z enzymami	► komórki nerwowe mają receptory jonotropowe, do których wiążą się neuroprzebieżniki

Źródło: opracowanie własne.

Biorąc pod uwagę budowę oraz biochemiczny mechanizm działania, receptory dzielimy na (Modrzyński i in. 2001, s. 107-108; Katzung i Trevor 2021):

1. Metabotropowe – znajdują się w błonie komórkowej, regulują funkcjonowanie kanałów jonowych przez wiązanie się z białkiem G. Pobudzenie tych receptorów prowadzi do zwiększenia lub zmniejszenia syntezy wtórnego przebieżnika.

Typy receptorów metabotropowych:

- związane są z białkiem G,
- kinazy receptora tyrozynowego,
- przekazujące pobudzenie przez cyklazę guanylową.

Przykłady:

- cholinergiczny receptor muskarynowy,
- receptory α - i β -adrenergiczne,
- dopaminowe – receptory typu D1 D5.

2. Jonotropowe – regulują przepływ jonów przez kanały jonowe, występują w ośrodkowym układzie nerwowym, w płycie nerwowo-mięśniowej, w zwojach układu autonomicznego.

Przykłady:

- cholinergiczny receptor nikotynowy,
- receptor GABA_A,
- receptor NMDA,
- receptor glicynowy,
- receptor serotoninowy 5-HT₃.

Regulacja receptorowa

Receptory oprócz inicjacji procesów biochemicznych i funkcji fizjologicznych kontrolują także homeostazę na zasadzie syntezy i degradacji receptora na drodze różnych mechanizmów, np. wiązania z innymi białkami regulatorowymi.

Stymulacja komórki agonistą skutkuje desensytyzacją, inaczej adaptacją lub down-regulacją (Brunton i in. 2007).

Niektóre receptory poddane ciągłemu działaniu agonisty (leków pobudzających receptory) mogą się stać niewrażliwe lub ich liczba może się zmniejszyć – wtedy występuje down-regulacja. Natomiast przy przewlekłym podaniu antagonisty (leków blokujących receptory) może dojść do zwiększenia wrażliwości receptorów lub ich liczby (*up-regulation*).

Jeżeli bodziec stale pobudza receptor, następuje spadek szybkości potencjałów czynnościowych (przystosowanie do działającego bodźca), mówimy wtedy o adaptacji receptora (Mutschler i in. 2016).

Tolerancja na lek

Zjawisko polegające na coraz słabszym działaniu leku podczas wielokrotnego jego przyjmowania, zmusza do zwiększenia dawki celem uzyskania takiego samego efektu farmakologicznego.

Taki efekt występuje również w przypadku substancji psychoaktywnych, mówimy wtedy o tolerancji funkcjonalnej (https://pl.wikipedia.org/wiki/Tolerancja_farmakologiczna). Przyczyny wytwarzania tolerancji mogą być różne:

- zmniejszone wchłanianie,
- zmiany w układzie receptorowym,
- zaburzenia dotyczące aktywności neuroprzekaźników.

Tachyfilaksja

Występuje podczas częstego przyjmowania leku, w efekcie czego następuje utrata wrażliwości na lek, co skutkuje obniżeniem efektu farmakologicznego. Charakterystyczne jest dla leków o mechanizmie receptorowym (np. opioidy).

Lekozależność

Polega na dłuższym stosowaniu leków o właściwościach uzależniających i manifestuje się pożądaniem zażywania danego leku w celu doznania określonych efektów psychofarmakologicznych lub ucieczki od przykrych doznań.

Bibliografia

- Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (2007), *Farmakologia Goodmana & Gilmana*, red. pol. wyd. W. Buczek, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- https://pl.wikipedia.org/wiki/Tolerancja_farmakologiczna [dostęp 26.08.2024].
- Janiec W. (red.) (2018), *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji*, PZWL, Warszawa.
- Katzung B., Trevor A. (2021), *Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw Hill, San Francisco.
- Modrzyński M., Zawisza E., Rapiejko P., Tarchalska-Kryńska B. (2021), *Receptory komórkowe i zasady komunikacji międzykomórkowej. Część II*, „Medycyna Rodzinna”, 2, s. 107-108.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016), *Farmakologia i toksykologia*, red. pol. wyd. M. Drożdżik, I. Kocic, D. Pawlak, Wydawnictwo MedPharm, Wrocław.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Receptory metabotropowe:
 - a) **związane są z białkiem G**
 - b) to cholinergiczny receptor nikotynowy
 - c) to receptor GABA-A
 - d) to receptor glicynowy
 - e) to receptor 5-HT₃
2. Receptory:
 - a) **to wyspecjalizowane białka**
 - b) to agoniści bez aktywności wewnętrznej
 - c) to antagoniści bez powinowactwa do receptora
 - d) to antagoniści o powinowactwie i aktywności wewnętrznej
 - e) działają tylko powierzchniowo
3. Działanie etioterapeutyczne:
 - a) nasila przyczyny choroby
 - b) znosi towarzyszące chorobie objawy
 - c) **usuwa przyczyny choroby**
 - d) wykazuje działanie na wybrane tkanki
 - e) to działania niepożądane

Rozdział 4

Podstawy farmakokinetyki

Losami leków w ustroju zajmuje się farmakokinetyka, opisując procesy, którym podlega substancja czynna zawarta w leku, po jego wprowadzeniu do organizmu. Farmakokinetyka zajmuje się matematycznym opisem przebiegu zmian stężenia leków w ustroju oraz szybkością, z jaką te procesy zachodzą. Losy leków w ustroju po jego podaniu określa akronim LADME, a skrót pochodzi od nazw angielskich *liberation*, *absrbtion*, *distribution*, *metabolism*, *excretion* (Katzung i Trevor 2021).

Lek z chwilą wprowadzenia do ustroju natychmiast zaczyna podlegać procesom farmakokinetycznym – uwalniania, wchłaniania, rozmieszczenia w ustroju, biotransformacji i wydalania. Procesy te są odpowiedzialne za siłę i czas działania leku.

LIBERATION (uwalnianie)
ABSORBTION (wchłanianie)
DISTIBUTION (rozmieszczenie)
METABOLISM (metabolizm, biotransformacja)
EXCRETION (wydalanie, eliminacja)

Ryc. 1. Losy leków w ustroju

Źródło: opracowanie własne.

Działanie leku jest wynikiem wielu, na ogół bardzo złożonych, procesów, jakim podlega związek leczniczy w organizmie. U ich podłoża leży reakcja łańcuchowa, którą można podzielić na 3 fazy (Mutschler i in. 2016):

- farmaceutyczną,
- farmakokinetyczną,
- farmakodynamiczną.

Faza farmaceutyczna obejmuje w przypadku najczęściej stosowanych stałych postaci leku rozpad tabletki, kapsułki i uwolnienie substancji leczniczej. Do fazy farmakokinetycznej należą takie procesy jak:

- wchłanianie leku,
- dystrybucja,
- metabolizm,
- wydalanie.

Przez pojęcie wchłaniania rozumie się przejście leku z miejsca podania do układu krążenia, dystrybucja to przemieszczanie leków i ich metabolitów z krwi do tkanek, metabolizm to biochemiczny proces przemian leków w organizmie zachodzący w mikrosomach wątroby. Jako wydalanie rozumie się wszystkie procesy prowadzące do zmniejszenia stężenia leku w organizmie; może zachodzić wieloma drogami – przez nerki z moczem, przez przewód pokarmowy, płuca, skórę, z potem, z mlekiem matki, z wydychanym powietrzem.

Faza farmakodynamiczna związana jest z wpływem leku na określony receptor celem spowodowania określonego efektu farmakologicznego (Janiec 2018).

Działanie leku zależy nie tylko od jego parametrów farmakodynamicznych (droga podania leku, wielkość dawki, czas między podaniem kolejnych dawek), ale przede wszystkim od parametrów farmakokinetycznych (stopnia wchłaniania, dystrybucji, rozmieszczenia w tkankach, biotransformacji, drogi i szybkości wydalania). Rozmieszczenie leku w organizmie jest zależne od ukrwienia tkanek i narządów, a także od szybkości przechodzenia leku przez bariery biologiczne (właściwości fizykochemiczne leku). Transport leków przez błony biologiczne odbywa się na zasadzie dyfuzji biernej, dyfuzji ułatwionej (zgodnie z gradientem stężeń, bez nakładu energii) lub transportu czynnego, który polega na przenikaniu substancji przez błony biologiczne wbrew istniejącemu gradientowi stężeń, przy udziale nośników i przy nakładzie energii dostarczanej przez ATP (Rajtar-Cynke 2015).

Uwalnianie substancji leczniczych (L)

Szybkość uwalniania leku zależy od jego postaci. Proces ten polega na rozpadzie lub deformacji postaci leku (tabletki, drażetki, kapsułki), rozpuszczeniu substancji czynnej i dyfuzji tej substancji z miejsca podania do miejsca wchłaniania. Mechanizm uwalniania jest różny i zależy od postaci leku. Proces uwalniania substancji czynnej jest pominięty w przypadku podania dożylnego i dotętniczego. Uwalnianie zależy od:

- rodzaju substancji czynnej i jej rozpuszczalności,
- szybkości rozpuszczania substancji czynnej,
- lipofilności,
- obecności substancji pomocniczych w postaci leku.

Wpływając na proces rozpuszczania substancji leczniczej, można projektować tabletki, kapsułki, które będą modyfikować uwalnianie substancji leczniczej (forma SR ang. *slow release* – leki o spowolnionym uwalnianiu).

Wchłanianie (absorpcja) leku (A)

Absorpcja, czyli przejście leku z miejsca podania do krążenia ogólnego zależy od drogi podania, od właściwości fizykochemicznej leku, od wielkości podanej dawki, od postaci leku oraz od częstotliwości jego podawania. Po dożylnym podaniu lek wprowadzany jest bezpośrednio do krwi. Postać leku wpływa na szybkość jego wchłaniania, lek podany w formie roztworu wchłania się szybciej niż w postaci stałej. O szybkości wchłaniania decyduje szybkość rozpuszczania substancji czynnej, która zależy m.in. od wielkości cząsteczki i od pH środowiska. Aby lek mógł wykazać swoje działanie terapeutyczne, musi być wchłonięty do krążenia ogólnego.

Leki podane drogą doustną ulegają wchłonięciu w górnym odcinku przewodu pokarmowego na drodze dyfuzji biernej. W ten sposób wchłaniają się leki o charakterze kwaśnym, słabo zjonizowane. Leki o charakterze słabych zasad wchłaniają się w jelicie cienkim.

Czynniki wpływające na wchłanianie leków:

- zmiany pH w przewodzie pokarmowym,
- obecność pokarmu w żołądku,
- wzmożona perystaltyka jelit,
- schorzenia przewodu pokarmowego.

Leki po wchłonięciu z przewodu pokarmowego przechodzą żyłą wrotną do wątroby, gdzie ulegają biotransformacji. Ten proces nosi nazwę efektu pierwszego przejścia. Intensywnemu metabolizmowi w wyniku pierwszego przejścia podlega m.in. propranolol. Metabolizm może unieczynnić znaczną część podanego leku, wcześniej nim osiągnie on krążenie ogólne.

Dystrybucja leków (D)

Dystrybucja to rozmieszczenie substancji leczniczej w płynach i tkankach organizmu, w których lek ma wywierać efekt farmakologiczny. Substancja lecznicza po wchłonięciu do krwi (kompartament 1) z bezpośredniego podania dożylnego lub po wchłonięciu z miejsca podania ulega dystrybucji do kompartamentu 2, czyli tkankowego (tkanka wątrobowo, kostna, płyny ustrojowe i inne).

Proces dystrybucji powiązany jest z przenikaniem leków i ich metabolitów przez błony biologiczne na zasadzie biernego i aktywnego transportu. O procesie dystrybucji decyduje:

- szybkość przepływu krwi przez poszczególne tkanki, narządy,
- szybkość transportu przez określone błony biologiczne,
- wiązanie z białkami krwi i tkanek.

Biorąc pod uwagę, że szybkość przepływu krwi przez poszczególne tkanki i narządy (ze względu na ich różne ukrwienie) jest zróżnicowana, rozmieszczenie leków w poszczególnych tkankach i narządach jest różne. Do dobrze ukrwionych narządów

należą: serce, mózg, nerki, płuca oraz gruczoły wydzielania wewnętrzznego; stąd transport leków do tych tkanek następuje szybciej niż np. do tkanki kostnej, która jest słabo ukrwiona. Ważną rolę w rozmieszczeniu leków w organizmie odgrywa bariera krew-mózg, krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, bariera łożyskowa. Znajomość dystrybucji leków do określonych tkanek i narządów jest ważna dla wyrażenia ich skuteczności terapeutycznej i toksyczności (przechodzenie leków do płodu czy mleka matki).

Lek po wchłonięciu z miejsca podania do krwi wiąże się z białkami, głównie z albuminami. Kompleks lek-białko nie może przechodzić przez błony biologiczne (stanowi magazyn leku), nie ulega metabolizmowi ani wydalaniu, tylko frakcja wolna może wywierać efekt farmakologiczny (może ulegać procesowi biotransformacji, wydalaniu). Wiązanie leków z białkami jest odwracalne, zależy od pH środowiska, temperatury oraz właściwości fizykochemicznych leku.

Stopień wiązania leku z białkami osocza jest jednym z podstawowych czynników warunkujących czas działania leku, stanowi także ważny czynnik warunkujący rozmieszczenie leku w organizmie, wpływa na objętość dystrybucji (V_d), która określa zależność między ilością leku w organizmie (A) a stężeniem leku (C) we krwi.

Metabolizm leków (M)

Metabolizm (biotransformacja) leków jest biochemicznym procesem przemian leków w organizmie (Rajtar-Cynke 2015). Proces ten zachodzi głównie w mikrosomach wątroby, które zawierają aktywne układy enzymatyczne, których aktywność zależy od:

- temperatury ciała,
- płci,
- wieku,
- stanów patologicznych ustroju, szczególnie wątroby.

W metabolizmie leków istotną rolę odgrywa cytochrom P-450 i jego izoenzymy, takie jak: CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A.

W 1959 r. Williams odkrył, że metabolizm leków przebiega w dwóch fazach – reakcje I fazy – to procesy rozkładu, do których zalicza się utlenianie, redukcję, hydrolizę.

Procesy rozkładu mogą:

- spowodować unieczynnienie leku,
- stanowić przygotowanie do II fazy biotransformacji,
- zmienić charakter leku – kierunek i siłę działania.

W wyniku zachodzących przemian I fazy powstające metabolity mogą być farmakologicznie nieaktywne i jako takie zostają z organizmu wydalone lub mogą powstać związki o działaniu leczniczym silniejszym niż pierwotnie podany lek.

Reakcje II fazy – to procesy syntezy, do których zalicza się acetylację, sprzęganie z aminokwasami, np. z glicyną, kwasem glukuronowym, z kwasem siarkowym. Sprzęganie polega na łączeniu się leku lub jego metabolitu z endogennym substratem (siar-

czaniem, kwasem octowym, węglowodanem, aminokwasem). W wyniku tych reakcji powstają związki nieczynne, niespolaryzowane, które szybko ulegają eliminacji z ustroju i ograniczają działania niepożądane leków (Srivastava 2003, s. 33-44).

Eliminacja – wydalanie leków (E)

Leki i metabolity mogą być wydalone z ustroju z moczem, żółcią, śliną, potem, mlekiem matki oraz z wydychanym powietrzem. Najważniejszą drogą eliminacji leku z organizmu są nerki. Drugim ważnym narządem odpowiedzialnym za eliminację leku jest wątroba. W przypadku upośledzenia funkcji nerek lub wątroby wskazana jest modyfikacja dawkowania, co pozwala uniknąć kumulacji leku w organizmie. Wydalanie leków drogą układu oddechowego (anestetyki wziewne) zachodzi zgodnie z gradientem stężeń (Mutschler i in. 2015).

Leki stosowane u matek karmiących mogą być wydalone z mlekiem, dlatego w mniejszy lub większy sposób mogą wpływać na ustrój noworodka.

Podstawowe pojęcia farmakokinetyczne

- siła eliminacji K – oznacza szybkość znikania leku z ustroju,
- objętość dystrybucji V_d określa stosunek ilości leku w organizmie do jego stężenia we krwi,
- kompartment – zespół tkanek lub narządów, których wspólną cechą jest zdolność do równoczesnej dystrybucji leku,
- komponent centralny – lek ulega wchłonięciu z miejsca podania do krwi,
- komponent obwodowy (tkankowy) – lek ulega rozmieszczeniu w tkankach i narządach organizmu,
- AUC – powierzchnia pod krzywą (*area under the curve*) – jest to pole pod krzywą stężenia leku we krwi; pole pod krzywą jest miarą dostępności biologicznej leku,
- dostępność biologiczna leku – ułamek (procent) dawki, jaki dociera do krążenia ogólnego i szybkość, z jaką ten proces zachodzi,
- biologiczny okres półtrwania leku $t_{0,5}$ określa czas, po upływie którego stężenie leku we krwi zmniejszy się o połowę.

Parametry farmakokinetyczne określają stężenie leku we krwi po jego wielokrotnym podaniu:

- objętość dystrybucji – V_d ,
- dostępność biologiczna,
- klirens (współczynnik oczyszczania), biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$ (Berson i in. 1956, s. 170).

Znajomość farmakokinetyki pozwala lekarzom przewidywać prawdopodobne różnice w działaniu leków w odniesieniu do poszczególnych pacjentów i modyfikować strategię dawkowania w celu równowagi między korzystnym a niepożądanym działaniem leku.

Badania farmakokinetyczne służą do:

- ustalenia zasad wchłaniania leków,
- określenia uzyskanych stężeń leku w organizmie i ich przebiegu w czasie,
- wyjaśnienia dróg biotransformacji i sposobów wydalania,
- porównania zawierających tę samą substancję czynną różnych postaci i preparatów (badania biodostępności i biorównoważności).

Dostępność biologiczna określa ułamek leku lub substancji leczniczej, która dostaje się do krążenia ogólnego z całej podanej dawki leku. Dostępność biologiczna określana jest przez 3 parametry:

- AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku do czasu,
- $C_{\max}$ – maksymalne stężenie leku,
- $T_{\max}$ – czas, po którym osiągane jest maksymalne stężenie leku ($C_{\max}$).

Biorównoważność to brak znaczącej różnicy w dostępności biologicznej czynnych składników leku ([https://pl.wikipedia.org/wiki/Biorównoważność](https://pl.wikipedia.org/wiki/Biorownowaznosc)).

Badania biorównoważności przeprowadza się w celu porównania leku generycznego i oryginalnego. Zgodnie z regulacjami obowiązującymi w Europejskim Obszarze Gospodarczym 2 produkty lecznicze są biorównoważne, jeżeli ich biodostępność po podaniu w tej samej dawce jest zbliżona w takim stopniu, że ich działanie terapeutyczne w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa będzie takie samo.

Równoważność biologiczna, inaczej zgodność międzylekowa oznacza, że po podaniu tym samym osobnikom, w analogicznym schemacie podania, leki wykazują analogiczną dostępność biologiczną.

Równoważność farmaceutyczna – leki są równoważne farmaceutycznie, jeśli zawierają taką samą ilość tej samej substancji czynnej oraz występują w tych samych postaciach farmaceutycznych.

Równoważność terapeutyczna – leki są równoważne terapeutycznie, jeśli zawierają taką samą substancję czynną warunkującą efekt terapeutyczny.

Bibliografia

- Berson S.A., Yalow R.S., Bauman A., Rothschild M.A., Newerly K. (1956), *Insulin-I131 metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects* „Journal of Clinical Investigation”, 35(2), s. 170-190.
[https://pl.wikipedia.org/wiki/Biorównoważność](https://pl.wikipedia.org/wiki/Biorownowaznosc) [dostęp 26.08.2024].
- Janiec W. (red.) (2018), *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji*, PZWL, Warszawa.
- Katzung B., Trevor A. (2021), *Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw Hill, San Francisco.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016), *Farmakologia i toksykologia*, red. pol. wyd. M. Drożdżik, I. Kocic, D. Pawlak, Wydawnictwo MedPharm, Wrocław.
- Rajtar-Cynke G. (2015), *Farmakologia*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- Srivastava P. (2003), *Drug metabolism and individualized medicine*, „Current Drug Metabolism”, 4(1), s. 33-44.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Biorównoważność to:
 - a) znaczące różnice w dostępności biologicznej czynnych składników leku
 - b) brak różnic w dostępności biologicznej czynnych składników leków**
 - c) godność gatunkowa i rasowa
 - d) brak zgodności dotyczący bezpieczeństwa
 - e) brak zgodności dotyczącej skuteczności terapeutycznej
2. Stała eliminacji K to:
 - a) stosunek ilości leku w organizmie do stężenia we krwi
 - b) szybkość znikania leku z ustroju**
 - c) rozmieszczenie leku w organizmie po jego podaniu
 - d) zależność między ilością leku a jego stężeniem we krwi
 - e) parametr powiązany z AUC
3. Faza farmaceutyczna dotyczy:
 - a) losów leku w ustroju
 - b) rozpadu postaci leku, np. tabletki, i uwolnienia substancji leczniczej**
 - c) dystrybucji
 - d) wchłaniania leku
 - e) eliminacji leku

Rozdział 5

Działania niepożądane leków

Stosowanie leków jest związane z ryzykiem wystąpienia ubocznych czy niepożądanych działań leku. Nie są to pojęcia jednoznaczne.

Niepożądane działanie leku, niepożądana reakcja polekowa – to każda niezamierzona reakcja, występująca po podaniu u pacjenta określonego leku w dawce terapeutycznej w celu profilaktyki, ustalenia rozpoznania lub leczenia, niezależnie od drogi podania (Orzechowska-Juzwenko 2006). Dotyczy także osoby biorącej udział w badaniu klinicznym.

Skutek uboczny lub efekt uboczny to również niezamierzone działanie leku, ale nie musi mieć charakteru niekorzystnego; a więc nie są synonimami działania niepożądanego (Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, Dz.U. z 2022 r., poz. 2301). Występuje działanie uboczne bezpośrednie (wpływ substancji leczniczej na organizm) lub wtórne (następstwo odległych konsekwencji działania leku).

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) niepożądanym działaniem leku (ADR – *adverse drug reaction*), czyli chorobą polekową, jest każdy szkodliwy, niezamierzony wpływ substancji leczniczej na organizm, zastosowanej w dawce terapeutycznej, zgodnie ze wskazaniem lekarza. Część działań niepożądanych wynika z prawidłowo prowadzonej terapii, inne z nieprawidłowego stosowania leków (Maselbas 2008, s. 67-86).

Niespodziewane niepożądane działanie leku – jest to niepożądana reakcja niewymieniona w charakterystyce danej substancji leczniczej. Ciężkie niepożądane działanie leku – jest to niepożądane działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę substancji leczniczej powoduje zgon chorego, zagrożenie życia, trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, trwałe inwalidztwo lub wadę wrodzoną.

Powszechnie jest stosowany podział działań niepożądanych leków na działania niepożądane zależne od dawki – im większa dawka, tym silniejsze działanie toksyczne na określony narząd (leki o działaniu neurotoksycznym, hepatotoksycznym czy

drażniącym przewód pokarmowy), dlatego ważna jest znajomość zasad niełączenia leków o podobnych działaniach niepożądanych. Działania niepożądane niezależne od dawki (reakcje alergiczne) są nieprzewidywalne, występują rzadko, ale mogą prowadzić do śmierci.

Do działań niepożądanych leków należą: efekty uboczne wynikające z działania farmakologicznego, interakcje lekowe (także z substancjami roślinnymi, z żywnością), zaburzenia farmakogenetyczne (zmienione szlaki biotransformacji leków w ustroju), reakcje na lek związane z określoną chorobą (w zakażeniu wirusem Epsteina-Barr), zaburzenia flory bakteryjnej (np. wzrost grzybów z rodzaju *Candida* u chorych leczonych antybiotykami lub glikokortykosteroidami), dodatkowe działania farmakologiczne leku (np. krwawienia z przewodu pokarmowego wywołane stosowaniem preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy).

Do działań niepożądanych leków zaliczamy również polekowe zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia układu krążenia, hematologiczne powikłania polekowe, zaburzenia hormonalne, kolagenozy i uszkodzenia skóry, polekowe zaburzenia psychiczne i neurologiczne, uszkodzenia narządu wzroku, słuchu i równowagi, dysbakteriozy wywołane stosowaniem antybiotyków, polekowe upośledzenia odporności ustroju – taki efekt mogą wywołać antymetabolity i związki alkilujące, hormony kory nadnerczy, antybiotyki, związki o działaniu immunosupresyjnym.

Działania niepożądane leków występują najczęściej u osób, u których stosuje się politerapię, u alkoholików, u zarażonych wirusem HIV, u chorych na AIDS, pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby lub nerek, u dzieci ze względu na niedojrzałość układu immunologicznego. Należy pamiętać, że niepożądane działania mogą wystąpić w przypadku kojarzenia leków z żywnością, np. pokarmy bogate w tłuszcze zwiększają wchłanianie substancji leczniczych o dużej lipofilności.

Wady wrodzone lub choroby nowotworowe mogą ujawnić się jako objaw uboczny stosowanej terapii i występują najczęściej po upływie długiego okresu od zaprzestania podawania leku. Natomiast działaniem niepożądany nie są niepowodzenia lecznicze, efekty celowego przedawkowania leków, nadużywanie leków czy błędy wynikające z niewłaściwego ich stosowania. Rozróżniamy również wtórne niepożądane działania leków – są to niepożądane następstwa działania podanego leku/substancji, takie jak zaburzenia fizjologicznej flory bakteryjnej w następstwie leczenia antybiotykiem o szerokim zakresie działania. Powikłania polekowe mogą być subiektywne, odczuwalne przez pacjenta, oraz obiektywne, które można łatwo wykryć (Wiela-Hejńska i Łapiński 2010, s. 275-288).

Klinicznie działania niepożądane dzielimy na:

1. Typ A (*augmented drug action*) – są to działania uboczne, które można przewidzieć, wynikają one z mechanizmu działania leku, ich nasilenie zależy od zastosowanej dawki. Ten rodzaj działań niepożądanych występuje często, np. krwawienia

po przedawkowaniu leków przeciwzakrzepowych, kaszel po lekach obniżających ciśnienie krwi z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, które ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Do tego typu działań niepożądanych zalicza się także interakcje leków, które da się przewidzieć.

2. Typ B (*bizarre patient reaction*) – to reakcje niezależne od podanej dawki leku, które nie są powiązane z mechanizmem działania leku, dlatego trudno je przewidzieć. Często są wynikiem reakcji immunologicznej na lek. Występują rzadko, np. wstrząs anafilaktyczny, reakcje pseudoalergiczne, kontaktowe zapalenie skóry. Wymagają przerwania podawania leku.
3. Typ C (*chronic use*) – występuje po długotrwałym stosowaniu leku (leczenie chorób przewlekłych). Zależą od dawki i czasu przyjmowania leku. Mechanizm ich powstawania jest znany i powiązany z działaniem farmakologicznym leku, np. uszkodzenie wątroby po przewlekłym stosowaniu paracetamolu. Do tego typu działań zakwalifikować można także choroby polekowe i uzależnienia od leków.
4. Typ D (*delayed*) – działania niepożądane opóźnione w czasie, pojawiają się po długim czasie od zastosowania leku, niezależnie od długości stosowania leku, np. działanie teratogenne po stosowaniu talidomidu.
5. Typ E (*end of use*) – występuje po nagłym odstawieniu leków. Są szczególnie niebezpieczne przy lekach stosowanych przez pacjenta przez dłuższy okres i występują wtedy, gdy nagle je odstawia. Ten typ działania niepożądanego jest obserwowany jako zaostrzenie choroby, po zaniechaniu terapii, np. zwiększenie poziomu gastryny po odstawieniu antagonistów receptorów histaminowych typu H₂ czy nasilenie objawów padaczkowych po nagłym odstawieniu fenytoiny.
Tego rodzaju objawy można zniwelować, odstawiając lek systematycznie lub stopniowo zmniejszając dawkę.
6. Typ F (*failure of therapy*) – gdy leczenie jest nieskuteczne z powodu oporności na lek, np. nieskuteczność antybiotyków w przypadku antybiotykoodporności.

(<https://www.gov.pl/web/gif/dzialania-niepozadane-leku>; https://pl.wikipedia.org/wiki/Niepo%C5%BC%C4%85dane_dzia%C5%82anie_leku; Wiela-Hojeńska i Łapiński 2010, s. 275-288).

Można także dokonać podziału działań niepożądanych ze względu na stopień ich nasilenia (https://pl.wikipedia.org/wiki/Niepo%C5%BC%C4%85dane_dzia%C5%82anie_leku):

- stopień 1 – brakuje objawów lub są łagodne,
- stopień 2 – umiarkowane nasilenie objawów, wskazana nieinwazyjna interwencja,
- stopień 3 – ciężkie lub istotne z medycznego punktu widzenia działanie niepożądane, ale niezagrażające życiu, wskazana jest hospitalizacja,
- stopień 4 – to stan zagrażający życiu wymagający pilnej interwencji,
- stopień 5 – opisany jako zgon spowodowany ciężkim zdarzeniem niepożądanym.

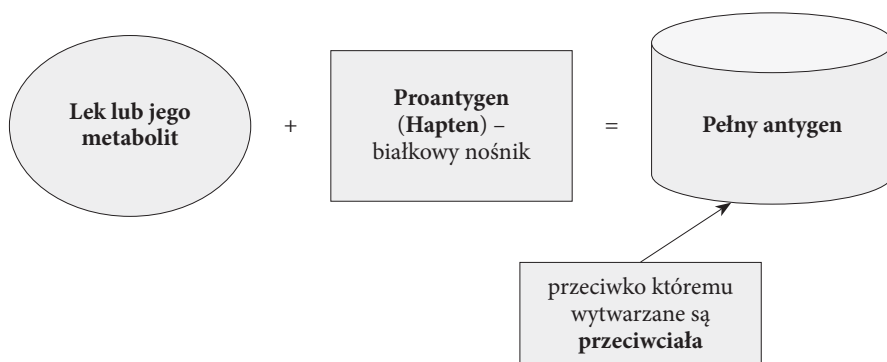
Częstość występowania działań niepożądanych określana jest na podstawie kalkulacji opartej na danych z badań klinicznych, badań porejestracyjnych i danych z monitorowania spontanicznego (https://pl.wikipedia.org/wiki/Niepo%C5%BC%C4%85dane_dzia%C5%82anie_leku).

Szczegółnej uwagi wymagają ciężkie działania niepożądane, które niezależnie od zastosowanej dawki powodują zgon pacjenta, zagrożenie życia (wstrząs anafilaktyczny), konieczność hospitalizacji czy jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, lub inne działania leku, które lekarz uzna za ciężkie, lub wadę wrodzoną, czy uszkodzenie płodu (Wiela-Hojeńska i Łapiński 2010, s. 275-288).

Ciężkie działanie niepożądane należy odróżnić od poważnego działania niepożądanego, które określa stopień nasilenia reakcji (Hall 2009, s. 73-79).

Polekowe odczyny alergiczne są jedną z postaci niepożądanego działania leku, które mają podłoże immunologiczne.

Idiosynkrazja – genetycznie uwarunkowana nieprawidłowa (nadmierna) reakcja organizmu na pewne substancje białkowe lub chemiczne zawarte w lekach (sulfonamidy, kwas acetylosalicylowy), pokarmach, z którymi organizm nigdy wcześniej się nie zetknął. Należy ją odróżnić od objawów uczuleniowych, gdyż ta reakcja nie jest związana z procesami immunologicznymi (nie jest powiązana z uwalnianiem mediatorów). Każdy lek jako substancja obca dla organizmu może wywołać reakcję alergiczną, zwłaszcza że wiele z nich ulega przemianom w ustroju, dając nowe związki chemiczne. Alergia oznacza zmienioną reaktywność organizmu na alergen. Można uznać, że reakcje alergiczne to złożona odpowiedź układu immunologicznego na kontakt z alergenem. U podłoża reakcji alergicznej jest zależność reakcji antygen – przeciwciało. Leki lub ich metabolity jako związki małowcząsteczkowe są niepełnymi antygenami, czyli haptenami, po połączeniu z endogennymi wielkowcząsteczkowymi związkami białkowymi stają się pełnymi antygenami odpowiedzialnymi za odczyn alergiczny.



Ryc. 1. Mechanizm reakcji alergicznej

Źródło: opracowanie własne.

Swoistość tak powstałych przeciwciał skierowana jest przeciwko lekowi.

Siła alergizującego działania leków zależy od ich budowy. Najłatwiej uczulają białka. Większość leków będących związkami chemicznymi prostymi może uczulać na zasadzie haptenu po połączeniu w ustroju z białkowym nośnikiem i utworzeniu alergenów o właściwościach uczulających.

Wstrząs anafilaktyczny to uogólniona forma reakcji anafilaktycznej o charakterze wielonarządowym – stwierdza się w surowicy krwi chorego swoiste przeciwciała typu IgE skierowane przeciw konkretnemu lekowi, którego podanie uruchamia łańcuch reakcji immunoalergiczych. Polekowy wstrząs anafilaktyczny mogą wywołać antybiotyki (penicyliny), sulfonamidy, szczepionki, hormony, witaminy (B₁, B₁₂), kwas foliowy, heparyna, lidokaina. Polekową niedokrwistość hemolityczną mogą wywołać penicyliny, sulfonamidy, metyldopa, erytromycyna, aminofenazon, ibuprofen, insulina, kwas aminosalicylowy, fenylobutazon, diklofenak.

Czynniki wywołujące małopłytkowość – sulfonamidy, paracetamol, propyltiouracyl, cefalotyna, penicylina, ryfampicyna, leki przeciwhistaminowe, kwas acetylosalicylowy, heparyna. Polekową granulocytopenię i agranulocytozę mogą wywołać – aminofenazon, pochodne fenotiazyny, kłozapina, sulfonamidy. Chorobę posurowiczą mogą wywołać surowice obcogatunkowe lub białko, antybiotyki beta-laktamowe (penicylina), streptomycyna, sulfonamidy.

Czynniki odpowiedzialne za występowanie chorób polekowych

Zależne od właściwości leku:

- podobieństwo budowy chemicznej,
- polarność leku,
- szybkość eliminacji leku,
- zależność dawka – efekt,
- sumowanie się działań niepożądanych leków,
- odmienne działanie leku,
- zaburzenia w biodostępności leku,
- interakcje leków.

Zależne od cech osobniczych i stanu fizjologicznego organizmu przyjmującego lek:

- wiek i płeć,
- dieta i wysiłek fizyczny,
- wydolność układów i narządów,
- zmiany działania leków w różnych okresach fizjologicznych,
- podatność na mutagenne działanie,
- struktura psychoemocjonalna.

Zależne od patofizjologii choroby, z powodu której lek jest stosowany:

- zaburzenia wchłaniania,
- zaburzenia transportu i dystrybucji,
- zmiany w reaktywności na lek,
- nabyte zmiany w metabolizmie leku,
- wrodzone lub nabyte zmiany wydalania leku,
- alergia,
- interakcje leku z zaburzeniami homeostazy wywołane chorobą podstawową,
- niepożądane działania typu placebo.

Zależne od czynników środowiskowych:

- palenie tytoniu,
- nadużywanie alkoholu.

Czynniki zależne od właściwości leku

Działanie leku jest wynikiem wielu procesów zachodzących w organizmie, dlatego znajomość tych procesów jest ważna w celu unikania działań niepożądanych. Wielkość i złożoność procesów, którym podlega lek w ustroju żywym, limituje modelowanie farmakokinetyki i farmakodynamiki, zwłaszcza że te procesy nakładają się na siebie w czasie. Każdy lek ma własny szlak biotransformacji. Większość leków jest metabolizowanych przez wątrobę, organ odpowiedzialny za procesy detoksykacji.

Droga i sposób podania leku

Wystąpienie objawów alergii nie zależy od drogi podania, ale:

- po podaniu pozajelitowym reakcje mogą być bardziej niebezpieczne,
- doustne podanie leków jest bezpieczniejsze od podania dożylnego, domięśniowego i miejscowego,
- jednorazowe podanie leku jest lepiej tolerowane niż terapia przedłużona.

Działanie leku zależne od dawki

Działanie leku na organizm zależy głównie od wprowadzonej ilości, czyli od dawki. W miarę zwiększania dawki i związanego z tym wzrostu stężenia leku w ustroju nasila się reakcja organizmu na lek. W ocenie prawdopodobieństwa, że objawy obserwowane u pacjenta są spowodowane działaniem niepożądanym leku, ważna jest: znajomość dawki, czasu jego stosowania, związku czasowego między wystąpieniem objawów a podaniem leku.

Czynniki zależne od cech osobniczych i stanu fizjologicznego organizmu pacjenta przyjmującego lek

Dzieci – obserwowana jest zwiększona wrażliwość na leki związana z niedojrzałością procesów metabolicznych, małą powierzchnią wchłaniania w przewodzie pokarmo-

wym, obniżoną zawartością glikoproteiny (stąd większa toksyczność leków kationowych), poza tym u dzieci potwierdzono większą przepuszczalnością bariery krew-mózg oraz mniejszą eliminację leków przez nerki.

Osoby powyżej 65 roku życia – na skutek często stosowanej polifarmakoterapii występuje ryzyko interakcji leków, obserwowany jest zmniejszony metabolizm wątroby i nerek, większa zawartość tkanki tłuszczowej, obniżona zawartość wody w organizmie, obserwowana jest obniżona perfuzja tkankowa, zmniejszona perystaltyka przewodu pokarmowego, mniejsza powierzchnia wchłaniania w przewodzie pokarmowym. W przebiegu chorób wątroby może się zmniejszyć klirens leków. Te wszystkie parametry narażają osoby starsze na często występujące działania niepożądane.

Płeć – kobiety są bardziej wrażliwe na działanie leków, głównie nasennych, atropiny. Fizjologiczne różnice między kobietami a mężczyznami związane są m.in. z masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej, wpływem hormonów płciowych, które mogą mieć istotny wpływ na odmienne losy i działanie substancji leczniczej w organizmie (biotransformacja leków drogą acetylacji, hydrolizy i oksydacji), co może wpływać na odmienną predyspozycję do ujawnienia się reakcji niepożądanych.

Stany fizjologiczne – napięcie układu autonomicznego zmienia się w ciągu doby. W dzień stwierdza się przewagę układu współczulnego, w nocy przywspółczulnego, dlatego leki sympatykotoniczne (epinefryna) działają silniej w nocy, natomiast parasympatykotoniczne w ciągu dnia.

U kobiet ciężarnych i miesiączkujących zwiększa się siła działania leków. Siła działania leku zależy także od temperatury ciała (epinefryna znacznie podwyższa ciśnienie krwi tylko przy normalnej temperaturze ciała, glikozydy nasercowe wykazują słabsze działanie przy podwyższonej temperaturze ciała).

Uwarunkowania genetyczne – rodzinne polimorfizmy genów układu HLA-DR i genów kodujących enzymy metabolizujące leki mogą wskazywać na reakcje nadwrażliwości na lek. Polimorfizm warunkuje skuteczność terapeutyczną wielu leków, ale także indukuje ich objawy niepożądane. Wyróżniamy 2 fenotypy – osobników wolno i szybko acetylujących. Większość powikłań polekowych związana jest z wolnym fenotypem acetylacji.

Czynniki zależne od patofizjologii choroby – wiele chorób zmienia losy i działanie leków w organizmie. Choroby przewodu pokarmowego zmieniają wchłanianie substancji leczniczych. Choroby wątroby i nerek upośledzają eliminację leków. Hipoalbuminemia zmniejsza stopień wiązania leków z białkami krwi. U chorych na gruźlicę obserwowano w czasie leczenia sulfonamidami występowanie rumienia guzowatego u 40% leczonych. U chorych z AIDS istnieje zwiększone ryzyko występowania skórnych osutek polekowych. Niektóre infekcje wirusowe oraz stosowanie polipragmatyki sprzyjają występowaniu odczynów związanych z przyjmowaniem ampicyliny. Osoby z chorobami alergicznymi są bardziej podatne na występowanie choroby polekowej.

Czynniki zależne od czynników środowiskowych – do czynników przyspieszających metabolizm leków, tym samym osłabiających i skracających ich działanie, zalicza się: przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, narażenie na niektóre insektycydy i herbicydy. Zahamowanie metabolizmu leków może być następstwem zatrucia ołowiem i tlenkiem węgla.

Inne czynniki warunkujące wystąpienie powikłań polekowych – reklama leków w środkach masowego przekazu, powszechna dostępność leków, propagowanie samoleczenia chorych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Ustawa z 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza, ustawa z 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, rozporządzenie Ministra Zdrowia z 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych, dyrektywa Unii Europejskiej 2010/84/UE obliguje każdego pracownika opieki zdrowotnej wykonującego zawód medyczny do zgłaszania niepożądanego reakcji polekowej. Zgłaszać należy reakcje niepożądane niezależnie od tego, czy uważa się je za ciężkie, czy nie. Wszystkie ciężkie i niespodziewane reakcje należy zgłaszać w ciągu 15 dni kalendarzowych od daty otrzymania informacji o ich wystąpieniu. Obejmują one przypadki, np. braku skuteczności działania leku stosowanego w terapii chorób zagrażających życiu, szczepionek, środków antykoncepcyjnych, podejrzenia przeniesienia czynnika infekcyjnego z lekiem czy przedawkowania leku (Wiela-Hojeńska i Łapiński 2010, s. 275-288).

Duże znaczenie ma spontaniczne zgłaszanie ciężkich lub dotychczas nierejestrowanych działań niepożądanych (Poradnik dotyczący interpretacji spontanicznych zgłoszeń przypadków podejrzewanych działań niepożądanych leków 30 styczeń 2017 r. Wydział ds. inspekcji, nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych u ludzi i komisji EMA/749446/2016).

Działania niepożądane można zgłaszać ośrodkom regionalnym, którym można przekazywać raporty opisujące wystąpienie niepożądanego reakcji, można także zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu za wprowadzenie na rynek leku lub bezpośrednio do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych za pomocą formularza elektronicznego lub pocztą tradycyjną. Następnie zgłoszenia działań niepożądanych są przekazywane do międzynarodowej bazy danych mieszczącej się w Uppsali w Szwecji.

Leki dodatkowo monitorowane, które są oznaczone symbolem czarnego odwróconego trójkąta, to leki zawierające nowe substancje czynne (dopuszczone do obrotu w UE), leki biologiczne, leki dopuszczone do obrotu warunkowo oraz leki, w przypadku których podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia dodatkowych badań, podlegają procedurze dodatkowego monitorowania przez okres 5 lat albo do czasu podjęcia przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach nadzoru

nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC) decyzji o usunięciu danego leku z wykazu. Taki wykaz jest weryfikowany co miesiąc i widnieje na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://ema.europa.eu>).

Bibliografia

- Hall J. (2009), *Kryteria oceny pojedynczego zgłaszania niepożądanego działania produktu leczniczego*, „Lek w Polsce”, 19, s. 73-79.
<http://ema.europa.eu> [dostęp 13.10.2024].
https://pl.wikipedia.org/wiki/Niepo%C5%BC%C4%85dane_dzia%C5%82anie_leku [dostęp 13.10.2024].
<https://www.gov.pl/web/gif/dzialania-niepozadane-leku> [dostęp 13.10.2024].
 Maselbas W. (2008), *Działania niepożądane leków: definicje, przyczyny, podział*, [w:] *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pharmacovigilance*, red. I. Łagocka, A. Maciejczyk, OINPHARMA, Warszawa, s. 67-86.
 Orzechowska-Juzwenko K. (2006), *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław.
 Poradnik dotyczący interpretacji spontanicznych zgłoszeń przypadków podejrzewanych działań niepożądanych leków 30 styczeń 2017 r. Wydział ds. inspekcji, nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych u ludzi i komisji EMA/749446/2016.
 Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, Dz.U. z 2022 r., poz. 2301.
 Wiela-Hojeńska A., Łapiński Ł. (2010), *Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne*, „Farmacja Polska”, 66(4), s. 275-288.

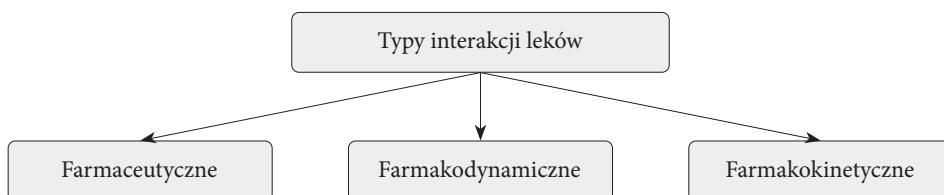
Pytania kontrolne – przykłady

1. Niepożądane działania leków to:
 - a) **niezamierzony wpływ substancji leczniczej na organizm w zastosowanej dawce terapeutycznej zgodnie ze wskazaniami lekarza**
 - b) niezamierzony wpływ substancji leczniczej zastosowanej w dawce dobowej
 - c) niezamierzony wpływ substancji leczniczej zastosowanej w dawce jednorazowej
 - d) wpływ substancji leczniczej, której działanie pojawia się w czasie odległym
 - e) działanie substancji leczniczej, które prowadzi do zgonu pacjenta
2. Działania niepożądane występują najczęściej u pacjentów stosujących:
 - a) monoterapię
 - b) **politerapię**
 - c) leki pochodzenia naturalnego
 - d) nikiel
 - e) leki biologiczne
3. Działaniami niepożądanymi są:
 - a) niepowodzenia lecznicze
 - b) efekty przedawkowania leków
 - c) nadużywanie leków
 - d) błędy pacjentów wynikające ze stosowania leków
 - e) **interakcje leków**

Rozdział 6

Interakcje leków

Interakcje to wzajemne oddziaływanie leków w żywym organizmie, występuje przy równoczesnym stosowaniu dwóch lub więcej leków, którego skutkiem jest zmiana końcowego działania substancji leczniczej (Woroń i Kutaj-Wąsikowska 2020, s. 11-18). Im więcej leków przyjmuje pacjent, tym większe jest ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych. Zakładając, że interakcje dotyczą również współdziałania leku z pożywieniem, z używkami, suplementami diety czy z surowcami naturalnymi, należy przyjąć, że interakcje to fizyczne, chemiczne lub fizjologiczne oddziaływanie dwóch lub więcej substancji, w wyniku którego ulega zmianie ich efekt końcowy (Jachowicz 2016, s. 537-585). Biorąc pod uwagę mechanizm powstawania interakcji, możemy podzielić je na 3 typy (ryc. 1).



Ryc. 1. Typy interakcji leków

Źródło: opracowanie własne.

Interakcje farmaceutyczne – powstają poza organizmem chorego, podczas sporządzania i przechowywania leku recepturowego, zastosowania niewłaściwych substancji pomocniczych lub niewłaściwego łączenia leków przy wlewach kroplowych, pompach infuzyjnych

Interakcje farmakodynamiczne – mogą być pośrednie (gdy jeden z leków wtórnie zmienia działanie drugiego leku) lub bezpośrednie (leki potęgują działanie

na zasadzie synergizmu lub działają antagonistycznie na ten sam punkt uchwytu działania).

Interakcje farmakokinetyczne – występują wtedy, gdy jeden lek zmienia losy drugiego leku w ustroju na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania, doprowadzając do wzrostu lub spadku stężenia leku, który miał wywołać określony efekt terapeutyczny.

Inny podział dzieli interakcje na receptorowe – leki działają na ten sam receptor, lub czynnościowe – leki działają na różne receptory i w efekcie dają takie same lub przeciwne skutki, wynikiem takiego działania jest synergizm lub antagonizm działania.

Interakcje mogą mieć charakter interakcji niekorzystnych, zachodzą w przypadku jednocześnie stosowanych kilku leków, powodują nasilenie objawów ubocznych, zwiększają toksyczność i zmniejszają skuteczność terapeutyczną. Interakcje niekorzystne najczęściej zachodzą na skutek stosowania politerapii. Stosowane w politerapii leki powinny być tak dobierane, aby wzajemnie uzupełniać swoje efekty terapeutyczne i w konsekwencji implikować możliwość zmniejszenia dawek stosowanych leków, przy ograniczeniu ryzyka wystąpienia niekorzystnych interakcji.

Dzięki korzystnym skojarzeniom leków uzyskuje się synergizm działania, który pomaga w leczeniu wielu patologicznych schorzeń. W praktyce klinicznej wykorzystywana jest farmakoterapia wielolekowa jako przykład korzystnych interakcji, której celem jest zwiększenie siły działania farmakologicznego i uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego przy jednoczesnym zmniejszeniu dawek stosowanych jednocześnie leków. Takie postępowanie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (Kostka-Trąbka i Woron 2016).

Przykładem korzystnie występującego synergizmu są leki złożone zawierające paracetamol z kofeiną (preparat Efferalgan Codeine) – w tym przypadku osiągamy silniejsze oraz dłuższe działanie p/bólowe od działania każdego ze składników; korzystnym połączeniem jest także łączenie paracetamolu z tramadolem (preparat Zaldiar). W tych preparatach wchłanianie paracetamolu jest szybkie, a efekt p/bólowy jest wzmacniany przez tramadol. Połączenia dwulekowe wykorzystywane są także w leczeniu nadciśnienia tętniczego; łącząc inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistów wapnia, uzyskuje się skuteczną redukcję ciśnienia tętniczego, zwiększone wydalanie sodu i wody przez nerki, na drodze odmiennych mechanizmów. Następstwem korzystnych interakcji jest skrócenie czasu prowadzonej farmakoterapii, lepszy efekt terapeutyczny oraz zmniejszenie kosztów leczenia.

Natomiast niekorzystnym synergizmem jest łączne stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz niesterydowych leków przeciwzapalnych z glikokortykosteroidami (wzrost ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego).

Podanie werapamilu i leków β -adrenolitycznych zwiększa ryzyko bradykardii, hipotensji.

Uważa się, że istotną rolę w indukowaniu polekowych działań niepożądanych odgrywają niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które zmniejszają efekt działania wielu leków:

- inhibitorów konwertazy angiotensyny (Enarenal),
- sartanów (Lorista),
- leków β -adrenolitycznych (metoprolol),
- diuretyków (furosemid),
- przeciwpłytkowych dawek aspiryny (Acard),

a zwiększają efekt działania:

- doustnych leków przeciwcukrzycowych (Metformax),
- sulfonamidów (sulfacetamid),
- doustnych leków przeciwzakrzepowych (heparyna),
- doustnych leków przeciwpadaczkowych silnie wiążących się z białkami (Depakine).

Tab. 1. Najczęstsze interakcje leków, które mogą być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych w farmakoterapii

Lek / grupa leków	Lek / grupa leków	Wynik interakcji
NLPZ	NLPZ	brak synergizmu efektu przeciwbólowego, wzrost ryzyka wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, hepato- i nefrotoksyczności
NLPZ	leki hipotensyjne – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), sartany, leki β -adrenolityczne, diuretyki	ograniczenie efektu hipotensyjnego, stosowanie NLPZ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest jedną z głównych przyczyn występowania nadciśnienia opornego lub trudnego do kontroli

Źródło: opracowanie własne.

Czynniki zwiększające występowanie interakcji:

- wielochorobowość,
- wiek chorych,
- niewydolność narządów (wątroba, nerki),
- politerapia,
- powszechna dostępność leków z grupy OTC,
- zła komunikacja na drodze chory – osoba ordynująca leki,
- propagowanie samoleczenia,
- adherence (brak),
- reklama w środkach masowego przekazu,
- brak wiedzy na temat stosowanych leków.

Skutkiem zachodzących interakcji może być zmiana siły działania lub czasu działania leku (nasilenie lub osłabienie działania), zmiana skuteczności terapeutycznej lub zwiększona toksyczność leków, częsta hospitalizacja wynikająca z generowania działań niepożądanych i wzrost kosztów leczenia (niekorzystny wpływ na system ochrony zdrowia).

Interakcje lek-żywność

Wiele składników żywności ma znaczny wpływ na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie różnych leków, a tym samym na ich poziom we krwi i może prowadzić do wystąpienia niebezpiecznych działań niepożądanych (Korzeniowska i Jabłecka 2008, s. 24-30).

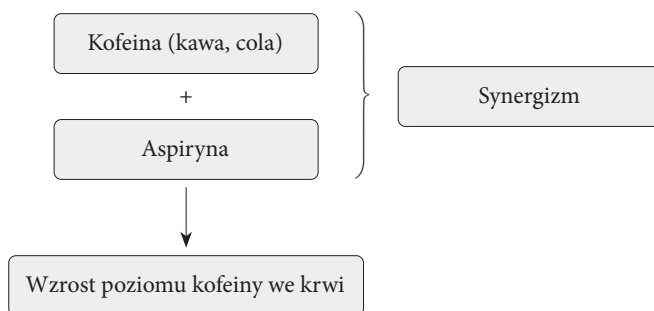
Interakcje leków z żywnością mogą istotnie pogorszyć skuteczność leczenia, wywoływać działania niepożądane, wydłużyć okres hospitalizacji, a w konsekwencji zwiększyć koszty terapii (Korzeniowska i Jabłecka 2008, s. 24-30).

Ważnym zadaniem dietetyków i lekarzy (biorąc pod uwagę zachodzące interakcje leków ze składnikami żywności) jest przekazanie pacjentom informacji o konieczności popijania leków wodą, a nie sokami czy kawą, ponieważ w przypadku soków wchłanianie niektórych leków może być obniżone lub mogą one ulec inaktywacji w kwaśnym środowisku (dotyczy to m.in. niektórych preparatów erytromycyny czy penicyliny popijanych sokami). Zawarte w sokach owocowych (zwłaszcza grejpfrutowym) flawonoidy hamują czynność układu enzymatycznego podgrup enzymów cytochromu P-450 w wątrobie i w jelicie cienkim, co skutkuje wzrostem stężenia we krwi wielu leków, m.in. leków przeciwhistaminowych, benzodiazepin, blokerów kanału wapniowego. Sok grejpfrutowy wchodzi również w interakcje z lekami obniżającymi cholesterol (lowastatyna, simvastatyna).

Należy zauważyć, że kofeina zawarta jest nie tylko w kawie, ale także w napojach energetyzujących czy w niektórych lekach i podana łącznie z substancją leczniczą może prowadzić do niekorzystnych interakcji (synergizm). Kawa zmniejsza wchłanianie żelaza czy neuroleptyków. Spożywanie napojów o dużej zawartości kofeiny razem z lekami może powodować przyspieszenie czynności serca, ból głowy, zaburzenia koncentracji.

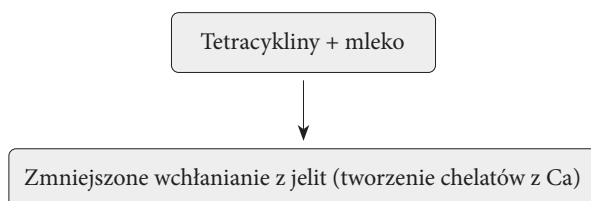
Posiłki obfitujące w błonnik utrudniają wchłanianie trójcyklicznych leków p/depresyjnych, witamin, leków stosowanych w cukrzycy, antybiotyków, a także leków p/padaczkowych (Zachwieja 2008).

Badania kliniczne wykazały, że stosowanie suplementów diety może przyczyniać się do występowania różnego rodzaju interakcji z przepisywanymi przez lekarzy lekami. Jednym z najbardziej znanych przykładów są interakcje pomiędzy jonami wapnia a niektórymi chemioterapeutykami; ich łącznie może prowadzić do obniżenia przyswajania antybiotyków. Leki, które wchodzi w interakcje z wapniem, to także fluorochinolony czy bisakodyl.



Ryc. 2. Interakcje kofeiny i kwasu acetylosalicylowego

Źródło: opracowanie własne.



Ryc. 3. Interakcje niektórych antybiotyków z produktami zawierającymi jony wapnia

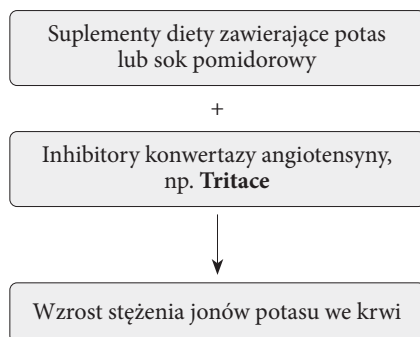
Źródło: opracowanie własne.

Tyramina jest naturalnie występującą aminą sympatykomimetyczną, która powstaje z rozkładu białek długo przechowywanej lub fermentującej żywności, takiej jak ryby solone, wędzone i marynowane, bób, sery dojrzewające, drożdże, salami, wątroba wołowa i drobiowa, wina (Vermouth, Chianti), czekolada, awokado, przejrzyste banany, figi. W metabolizmie tyraminy bierze udział oksydaza monoaminowa. Leki, które hamują działanie tego enzymu, hamują więc również przemianę tyraminy, podnosząc jej poziom we krwi. Tyramina stymuluje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych. Jej nadmiar może prowadzić do gwałtownego wzrostu ciśnienia krwi, kołatania serca, bólu głowy, mdłości, wymiotów, przełomu nadciśnieniowego (groźnego w skutkach wysokiego ciśnienia krwi). Interakcja między tyraminą a lekami może doprowadzić do tak zwanego *cheese effect* objawiającego się gwałtownymi skokami ciśnienia (Gillman 2018, s. 1707-1717).

Do leków wchodzących w interakcje z tyraminą należą inhibitory monoaminooksydazy (MAO) stosowane w leczeniu zespołów depresyjnych (moklobemid), leki przeciwbakteryjne (furazolidon) oraz leki stosowane w terapii gruźlicy płuc (izoniazyd). Żywność mogąca wchodzić w interakcje z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) to awokado, przejrzyste banany, czekolada, figi, kawior, kiełbasa, kofeina (w dużych ilościach).

Przyjmowanie leku w niewłaściwych odstępach czasowych przed spożyciem posiłku i po nim może skutkować brakiem skuteczności terapeutycznej, a także nasilać działania niepożądane, np. przyjęcie L-DOPA po jedzeniu powoduje wydłużenie czasu koniecznego do pojawienia się stężenia terapeutycznego w surowicy krwi, a tym samym opóźnienie odpowiedzi farmakologicznej oraz skrócenie czasu działania leku.

Suplementacja preparatami zawierającymi potas lub spożycie żywności bogatej w ten minerał, np. bananów czy soku pomidorowego, równocześnie z przyjmowaniem leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny może doprowadzić do nadmiernego wzrostu stężenia jonów potasowych we krwi. Zbyt duże stężenie potasu we krwi jest równie groźne jak jego niedobór. Może bowiem powodować groźne konsekwencje kliniczne, takie jak: zatrzymanie czynności serca, zaburzenia rytmu serca, osłabienie mięśni, senność, bóle głowy.

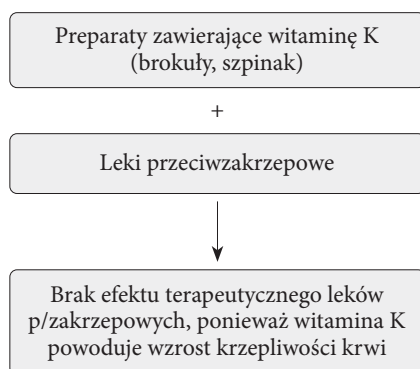


Ryc. 4. Interakcje suplementów diety z lekami

Źródło: opracowanie własne.

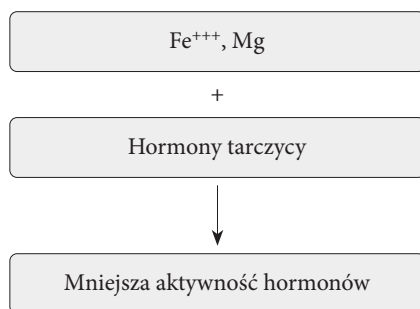
Niebezpieczne mogą być również interakcje preparatów witaminowo-mineralnych z lekami przeciwzakrzepowymi typu warfaryna czy acenokumarol. Osoby przyjmujące te leki nie powinny zażywać równocześnie preparatów z grupy witaminy K oraz spożywać produktów zawierających duże ilości tej witaminy, takich jak brokuły, szpinak czy sałata. Nieprzestrzeganie tych zaleceń grozi brakiem skuteczności leków przeciwzakrzepowych. Witamina K powoduje wzrost krzepliwości krwi, a więc działa odwrotnie niż warfaryna czy acenokumarol.

W badaniach klinicznych wykazano, iż preparaty żelaza, a także magnezu zażywane wraz z hormonami tarczycy zmniejszają aktywność tych ostatnich. Hormony tarczycy, takie jak lewotyroksyna, powinny więc być zażywane co najmniej 2 godziny po przyjęciu jonów żelaza i magnezu. Tyroksyna wykazuje bowiem zdolność tworzenia stabilnych kompleksów z żelazem.



Ryc. 5. Interakcje witaminy K z lekami przeciwzakrzepowymi

Źródło: opracowanie własne.



Ryc. 6. Interakcje żelaza z hormonami tarczycy

Źródło: opracowanie własne.

Aby uniknąć interakcji pomiędzy lekami a żywnością, należy przestrzegać następujących zasad:

- zawsze czytać ulotkę dołączoną do leku,
- popijać leki tylko wodą (pełną szklanką),
- herbata, kawa czy mleko mogą zmniejszać wchłanianie leków,
- sok grejpfrutowy zaburza metabolizm wielu leków,
- obserwuje się zwiększenie resorpcji zwrotnej litu pod wpływem zbyt dużego ograniczenia spożycia soli kuchennej, zwłaszcza u osób po 60 roku życia,
- nasilenie działania teofiliny, leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych (zawierających kofeinę) pod wpływem kofeiny zawartej w herbacie, kawie, napojach typu coca-cola, pepsii, red bull.

Interakcje leków z alkoholem

Alkohol wchodzi w interakcje zarówno farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne z wieloma jednocześnie stosowanymi lekami, a stopień ich szkodliwości zależy nie tylko od rodzaju i dawki zażywanego leku, ale także od wieku, masy ciała, płci, uwarunkowań genetycznych, stanów chorobowych (Rutkowska 2018, s. 107-126).

U osób starszych ze względu na wielochorobowość i politerapię ryzyko i skutki interakcji leków z alkoholem są większe. Poza tym u tych osób stwierdza się upośledzenie procesów eliminacji, a także mniejszą zawartość wody w ustroju, co zwiększa stężenie alkoholu w organizmie, a to prowadzi do nasilenia działań niepożądanych stosowanych leków (Cederbaum 2012, s. 667-685). Etanol nasila hepatotoksyczne działanie paracetamolu, witaminy A, nasila działanie diazepamu, haloperydolu, innych leków działających depresyjnie na OUN, także leków p/cukrzycowych, glikozydów nasercowych.

Alkohol zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej, a zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego przy jednoczesnym stosowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, takich jak kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak.

Przyczyny interakcji leków z alkoholem:

- synergizm (sumowanie się działania) leków i alkoholu,
- wpływ leków na kinetykę alkoholu.

Alkohol zmienia wchłanianie i metabolizm wielu leków.

Przyczyny nasilenia działania leku przez alkohol:

- zahamowanie aktywności enzymów metabolizujących leki pod wpływem jednorazowego spożycia dużej ilości alkoholu,
- nasilenie aktywności enzymów metabolizujących leki pod wpływem regularnego spożywania umiarkowanych ilości alkoholu.

Niektóre leki hamują spalanie alkoholu. W tkankach gromadzi się toksyczny związek – aldehyd octowy. Związek ten powoduje m.in. silne rozszerzenie naczyń twarzy i innych okolic skóry, towarzyszy temu uczucie nieprzyjemnego tętnienia. Występują silne bóle brzucha, głowy, pocenie się, nudności, wymioty, spadek ciśnienia krwi (zapaść) i uczucie przerażającego lęku. Z powodu takich objawów sulfiram/antikol (antabus) jest stosowany w alkoholowej kuracji odwykowej.

Duża liczba leków nie wchodzi w interakcje z alkoholem, stąd całkowita abstynencja nie jest konieczna. Jak wskazują liczne doniesienia, alkohol może także działać korzystnie. Stosowanie umiarkowanych dawek alkoholu (10-30 g) zmniejsza ryzyko zachorowania na zawał serca, udar, cukrzycę, chorobę Alzheimera i demencję, natomiast nadużywanie – zwiększa ryzyko zachorowania na marskość wątroby, nowotwory i może prowadzić do alkoholizmu.

Bibliografia

- Cederbaum A.I. (2012), *Alcohol metabolism*, „Clinical Liver Disease”, 16(4), s. 667-685.
- Gillman P.K. (2018), *A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths*, „Journal of Neural Transmission (Vienna)”, 125(11), s. 1707-1717.
- Jachowicz R. (red.), (2016), *Farmacja praktyczna*, PZWL, Warszawa, s. 537-583.
- Korzeniowska K., Jabłecka A. (2008), *Interakcje leków z żywieniem*, „Farmacja Współczesna”, 1, s. 24-30.
- Kostka-Trąbka E., Woron J. (2016), *Interakcje leków w praktyce klinicznej*, PZWL, Warszawa.
- Rutkowska M. (2018), *Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne interakcje alkoholu etylowego z lekami*, [w:] *Postępy i kontrowersje w farmakoterapii*, red. D. Książczyńska, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław, s. 107-126.
- Woron J., Kutaj-Wąsikowska H. (2020), *Mechanizmy interakcji leków. Czynniki modyfikujące ryzyko wystąpienia interakcji leków w praktyce klinicznej*, [w:] *Niekorzystne interakcje leków: aspekty kliniczne i prawne*, red. R. Tymiński, J. Woron, Medical Tribune Polska, Warszawa, s. 11-18.
- Zachwieja Z. (red.) (2008), *Leki i żywienie – interakcje*, MedPharm, Wrocław.

Pytania kontrolne – przykłady

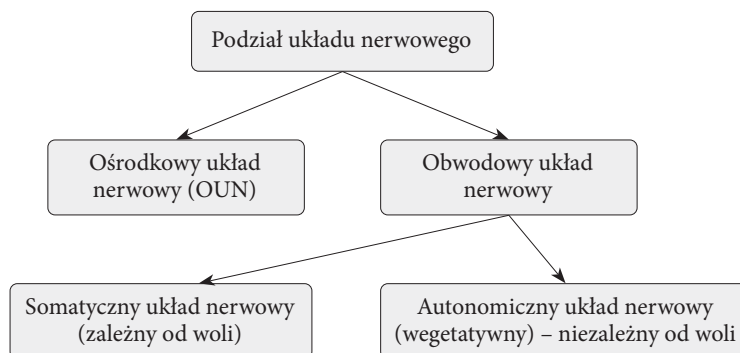
1. Interakcje farmakodynamiczne zachodzą, gdy:
 - a) **jeden z leków wtórnie zmienia działanie drugiego**
 - b) leki wpływają na metabolizm
 - c) jeden z leków zmienia losy leku w ustroju (LADME)
 - d) leki działają na ten sam punkt uchwytu działania
 - e) leki działają na różne receptory
2. Następstwem korzystnych interakcji jest:
 - a) wydłużenie czasu prowadzonej kuracji
 - b) **skrócenie czasu prowadzonej kuracji i lepszy efekt terapeutyczny**
 - c) zwiększenie kosztów terapii
 - d) łączenie NLPZ z innymi NLPZ
 - e) łączenie werapanilu i leków β -adrenolitycznych
3. Pacjentka (52 lata) trafiła do lekarza z powodu niewyjaśnionego bólu i osłabienia mięśni, zmęczenia i ogólnego złego samopoczucia. Z przeprowadzonego wywiadu wynika, że chora przewlekłe stosuje symwastatinę i popija lek sokiem grejpfrutowym:
 - a) **przyczyną dolegliwości była zachodząca interakcja między sokiem grejpfrutowym a symwastatiną**
 - b) przyczyna nie została wyjaśniona
 - c) być może ma objawy depresji
 - d) być może ma objawy schizofrenii
 - e) być może ma objawy migreny

Rozdział 7

Leki układu autonomicznego

Układ nerwowy to skomplikowany i skuteczny system zarządzania i komunikacji, jego zadaniem jest odbieranie i analizowanie bodźców płynących z otoczenia i wywołanie odpowiednich reakcji organizmu. Układ nerwowy zbudowany jest z dwóch układów współpracujących ze sobą i z resztą organizmu (Bullock i in. 1977). Topograficznie układ nerwowy (ryc. 1) dzielimy na:

- ośrodkowy układ nerwowy (OUN), inaczej centralny układ nerwowy (CNS),
- obwodowy układ nerwowy.



Ryc. 1. Podział układu nerwowego

Źródło: opracowanie własne.

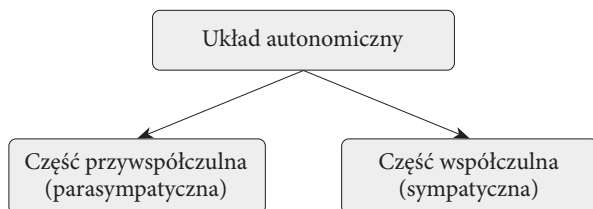
Czynnościowo układ nerwowy dzielimy na:

- somatyczny układ nerwowy – odpowiada za kontakt ze środowiskiem zewnętrznym i za szybką reakcję na bodźce,
- autonomiczny (wegetatywny) układ nerwowy – kontroluje procesy fizjologiczne, odpowiada za utrzymanie homeostazy.

W somatycznym układzie nerwowym efektorami są mięśnie szkieletowe, mięśnie poprzecznie prążkowane, w autonomicznym (wegetatywnym) układzie nerwowym efektorami są mięśnie gładkie, mięsień poprzecznie prążkowany serca, gruczoły wydzielania wewnętrznego.

Układ autonomiczny (ryc. 2) składa się z dwóch antagonistycznie działających części:

- z części przywspółczulnej (parasympatycznej) – *parasympathetic nervous system*,
- z części współczulnej (sympatycznej) – *sympathetic nervous system*.



Ryc. 2. Układ autonomiczny

Źródło: opracowanie własne.

Podstawą wymienionego podziału jest rodzaj neuroprzekaźnika uwalnianego przez neurony pozazwojowe:

- w części współczulnej przekaźnikiem jest noradrenalina (NA),
- w części przywspółczulnej – acetylocholina (Ach).

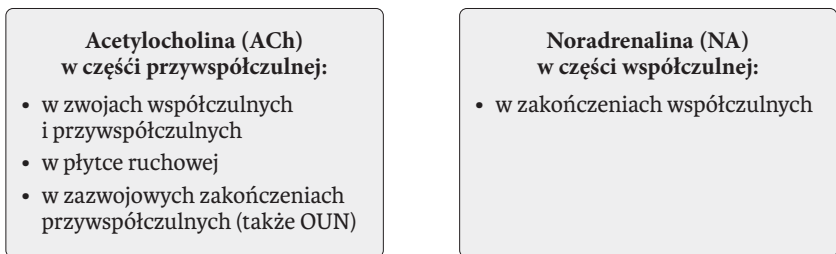
Natomiast z anatomicznego i funkcjonalnego punktu widzenia wyróżniamy:

- centralny układ nerwowy (CNS) – składa się z mózgowia występującego w jamie czaszki i rdzenia kręgowego znajdującego się w kanale kręgowym, który jest odpowiedzialny za sterowanie funkcjami ciała,
- obwodowy system nerwowy – obejmuje drogi przewodzące bodźce z obwodu do CNS i z CNS na obwód. W skład obwodowego układu nerwowego wchodzi nerwy czuciowe i ruchowe, które odchodzą od mózgowia i rdzenia kręgowego (Sylwanowicz 1980).

Układ nerwowy somatyczny jest zależny od naszej woli, kontroluje funkcje motoryczne (ruch, oddychanie), unerwia mięśnie szkieletowe. Autonomiczny układ nerwowy unerwia serce, naczynia krwionośne, narządy wewnętrzne, mięśnie gładkie. Ten układ jest niezależny od naszej woli, kontroluje funkcje narządów wewnętrznych.

W OUN znajdują się ośrodki układu autonomicznego, z których włókna nerwowe znajdujące się w rdzeniu kręgowym przewodzą impulsy do poszczególnych narządów (Narkiewicz i Moryś 2013). Włókna układu współczulnego kończą się w zwojach przykręgowych. Włókna układu przywspółczulnego – w zwojach położonych w narządach.

Neuroprzekaznikiem uwalnianym na zakończeniach włókien przedzwojowych układu autonomicznego jest acetylocholina (ACh), która jest też przekaznikiem w zakończeniach włókien pozazwojowych układu przywspółczulnego. ACh jest syntetyzowana w neuronach cholinergicznym z cholicy i acetylokoenzymu A przy udziale acetylotransferazy cholinowej. W przestrzeni synaptycznej ACh jest rozkładana przez acetylocholinoesterazę (AChE). W zakończeniach pozazwojowych układu współczulnego uwalniana jest noradrenalina (NE) (ryc. 3).



Ryc. 3. Neuroprzekazniki układu autonomicznego

Źródło: opracowanie własne.

Receptory układu autonomicznego (Jankowska 2005, s. 33-38)

Rozróżniamy receptory cholinergiczne pobudzane przez acetylocholinę (ACh) i receptory adrenergiczne pobudzane przez noradrenalinę (NE) i adrenalinę (A).

Układ cholinergiczny – przywspółczulny

Układ cholinergiczny dominuje w czasie snu, trawienia i odpoczynku, działa antagonistycznie do układu współczulnego (tab. 1 i 2).

Tab. 1. Działanie układu przywspółczulnego i współczulnego

Układ przywspółczulny	Układ współczulny
• aktywuje się w stanie odpoczynku i relaksu	• aktywuje się w stanie aktywności fizycznej, stresu, strachu

Źródło: opracowanie własne.

Ośrodki układu przywspółczulnego znajdują się w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego oraz w jądrach przywspółczulnych nerwów czaszkowych.

Objawy pobudzenia układu przywspółczulnego (cholinergicznego):

- bradykardia, hipotensja, rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych,
- zwiększenie perystaltyki jelit,
- skurcz mięśni gładkich oskrzeli,

- zwiększenie wydzielania soku żołądkowego i trzustkowego,
- zwiększenie wydzielania gruczołów egzokrynnych (ślinowych, potowych),
- zwężenie źrenicy (Mączewski 2014, s. 447-452).

Tab. 2. Objawy pobudzenia układu przywspółczulnego i współczulnego – wpływ na narządy

Układ przywspółczulny	Narząd	Układ współczulny
pobudzenie perystaltyki jelit	przewód pokarmowy	hamowanie perystaltyki jelit
skurcz oskrzeli	oskrzela	rozszerzenie oskrzeli
zwężenie źrenicy	oko	rozszerzenie źrenicy
zmniejszenie częstości skurczów i szybkości przewodzenia	serce	zwiększenie częstości skurczów i siły skurczów

Źródło: opracowanie własne.

Typy receptorów cholinergiczných

Receptor cholinergiczny N-nikotynowy (jonotropowy):

- zwoje autonomiczne, płytki motoryczne, rdzeń nadnerczy, OUN.

Receptor cholinergiczny M-muskarynowy (metabotropowy):

- OUN, w zakończeniach pozazwojowych cholinergiczných większości tkanek i narządów.

Podtypy receptora cholinergicznego N (nikotynowego):

- receptory nikotynowe neuronalne Nn występują w rdzeniu nadnerczy, w OUN,
- nikotynowe mięśniowe Nm – w połączeniach nerwowo-mięśniowych.

Podtypy receptora cholinergicznego M (muskarynowego):

- receptory M1 występują w OUN, w komórkach okładzinowych żołądka,
- receptory M2 – w sercu, w OUN,
- receptory M3 – w mięśniach gładkich oskrzeli, przewodu pokarmowego i moczowego, gruczołach wydzielniczych,
- receptory M4 – w OUN,
- receptory M5 – w OUN.

Leki, które pobudzają zakończenia przywspółczulne, nazwano parasympatykotnikami, inaczej parasympatykomimetykami lub cholinomimetykami.

Leki hamujące zakończenia układu przywspółczulnego to parasympatykolityki, inaczej cholinolityki.

Antagoniści receptora nikotynowego:

- D-tubokuraryna – w synapsach nerwowo-mięśniowych,
- heksametonium – w zwojach.

Antagoniści receptora muskarynowego:

- ▶ nieswoiste – atropina,
- ▶ swoiste:
 - receptor M1 i M4 pirenzepina,
 - receptor M2 skopolamina,
 - receptor M3 daryfenacyna.

Leki układu przywspółczulnego (Janiec i in. 2016, s. 18-28)

Leki bezpośrednio pobudzające czynność układu przywspółczulnego (parasympatykomimetyki) dzielimy na dwie grupy:

1. Leki bezpośrednio pobudzające układ przywspółczulny (rzadko stosowane):
 - acetylocholina i estry choliny (karbachol, betanechol),
 - alkaloidy cholinomimetyczne (pilocarpina, muskaryna).
2. Leki pośrednio pobudzające układ przywspółczulny – inhibitory acetylocholinesterazy (IAChE) – odwracalne (fizostygmina, neostygmina, pirydostygmina); nasilają działanie endogennej acetylocholine w wyniku zahamowania acetylocholinesterazy, enzymu rozkładającego ACh.

Acetylocholina nie jest stosowana w medycynie ze względu na krótki czas działania (jest rozkładana przez AChE) i wykazuje liczne działania niepożądane. Częściej stosowane są leki o zbliżonym działaniu do ACh – alkaloidy cholinomimetyczne, takie jak pilokarpina, która jest stosowana w okulistyce (jaskra pierwotna z otwartym i zamkniętym się kątem przesączania), a także w zatruciu atropiną.

Zastosowanie lecznicze cholinomimetyków (Rajtar-Cynke 2015):

- atonia pooperacyjna przewodu pokarmowego i dróg moczowych,
- *myasthenia gravis*,
- jaskra,
- zanikowy nieżyt błony śluzowej nosa,
- zatrucia lekami p/histaminowymi, atropiną,
- zespoły otępienne – choroba Alzheimera,
- stany skurczowe obwodowych naczyń krwionośnych,
- zaburzenia rytmu serca.

Działania niepożądane:

- zaburzenia widzenia, trudność w zaadaptowaniu się do ciemności (należy unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych nocą),
- ślinotok, wzmożona potliwość, łzawienie,
- duszność,
- bradykardia,
- bóle brzucha, biegunki, wymioty,
- drgawki (działanie ośrodkowe).

Przeciwwskazania do stosowania parasympatykomimetyków:

- dychawica oskrzelowa,
- jaskra wtórna, gdy nie jest wskazane zwężenie źrenicy,
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy oraz zwężenie odźwiernika,
- zaparcia spastyczne,
- mechaniczna niedrożność jelit, dróg moczowych i żółciowych,
- padaczka,
- nadczynność tarczycy,
- padaczka, choroba Parkinsona.

Interakcje parasympatykomimetyków z innymi lekami:

- osłabiają działanie środków zwiotczających mięśnie z grupy pochodnych kurary,
- nasilają bradykardię w czasie stosowania z glikozydami naparstnicy,
- nasilają depresyjne działanie opioidowych leków przeciwbólowych oraz leków nasennych.

Preparaty:

- betanecchol (Urecholine) – tabl., amp.,
- karbachol – krople do oczu,
- Isopto Carbachol – krople do oczu,
- pilokarpina (Pilocarpinum hydrochloricum) – krople, maść; stosowany w zatruciach cholinolitykami, pochodnymi fenotiazyny, trójpierścieniowymi lekami p/depresyjnymi,
- Salagen – tabl.; stosowany w łagodzeniu objawów suchości w ustach,
- Pilogel – żel do oczu,
- fizostygmina (Physostigminum salicylicum) – amp.,
- neostygmina – w leczeniu miastemii, atonii jelit i pęcherza moczowego,
- Polstigminum – tabl.,
- Ambenonii chloridum (Mytelase) – tabl. w leczeniu miastemii,
- donepezil (Aricept) – tabl.; stosowany w otępieniu (choroba Alzheimera),
- rywastygmina (Exelon) – kaps., amp.; stosowany w otępieniu,
- galantamina (Nivalin) – amp. 0,0025 g/1 ml; 0,005 g/1 ml; stosowany w anestezjologii celem uniknięcia działania środków wywołujących blok depolaryzacyjny (kurara), leczenie choroby Alzheimera.

Leki hamujące czynność układu przywspółczulnego – cholinolityki, parasympatykolityki (Rajtar-Cynke 2015)

Leki te są kompetycyjnymi antagonistami receptora M, znoszą objawy pobudzenia układu cholinergicznego. Podział parasympatykolityków:

1. Cholinolityki naturalne – alkaloidy tropanowe i ich pochodne:

- atropina,
- skopolamina (hioscyna), preparat Scopolan, Buscopan.

Atropina jest antagonistą receptorów cholinergiczych M1, M2, działa rozkurczowo na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, pęcherza moczowego, zwiększa częstotliwość rytmu serca, działa przeciwwymiotnie, zmniejsza wydzielanie łez, potu, śliny. Stosowana w kolce żółciowej, jelitowej, nerkowej, w wymiotach i bieguncie. Jest odtrutką w przypadku zatruc spowodowanych inhibitorami acetylocholinesterazy (związki fosforoorganiczne), w dużych dawkach działa pobudzająco na OUN, przechodzi do mleka matki. W okulistyce stosowana w celach diagnostycznych (homatropina) – powoduje rozszerzenie źrenicy, porażenie akomodacji, wzrost ciśnienia śródgałkowego także w zapaleniu tęczówki. Wykazuje synergizm działania w połączeniu z lekami p/bólowymi, spazmolytycznymi i o działaniu uspokajającym z lekami p/depresyjnymi.

Przeciwdziałyania do stosowania atropiny:

- jaskra,
- niedrożność przewodu pokarmowego.

Skopolamina (hioscyna) – różni się istotnie od atropiny silnym działaniem depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy. Jest antagonistą ośrodkowych i obwodowych receptorów muskarynowych mięśni gładkich, mięśnia sercowego, zmniejsza napięcie mięśni gładkich, stosuje się w kolce wątrobowej, nerkowej, w bolesnym miesiączkowaniu. Bromowodurek hioscyny – blokuje receptory M, przenika do mózgu, słabiej działa od atropiny w zakresie wpływu na układ krążenia oraz działania spazmolytycznego. Butyrobromek hioscyny – nie przenika do mózgu, działa silnie spazmolytycznie

2. Syntetyczne związki o działaniu atropinopodobnym. Rozróżniamy dwie grupy:
 - 2.1. Syntetyczne związki nieprzenikające do mózgu o działaniu spazmolytycznym na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, dróg moczowych, żółciowych. Poza działaniem antagonistycznym na receptory muskarynowe wykazują działanie kuraropodobne i ganglioplegiczne. Należą do nich:
 - adifenina (Vegantin),
 - pirenzepina,
 - oksyfenonium.
 - 2.2. Cholinolityki syntetyczne przenikające do OUN stosowane w chorobie Parkinsona:
 - biperyden – zwiększa ilość DA w układzie nerwowym,
 - benzatropina.

Wskazania do stosowania cholinolityków (Rajtar-Cynke 2015):

- zawroty głowy,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- dychawica oskrzelowa,
- zaburzenia układu moczowo-płciowego,

- bezsenność,
- bradykardia zatokowa,
- zatrucie glikozydami nasercowymi i inhibitorami AChE,
- zatrucie środkami fosforoorganicznymi i niektórymi grzybami,
- choroba i zespół Parkinsona (tylko niektóre cholinolityki),
- biegunki, diagnostyka okulistyczna, premedykacja przedoperacyjna.

Działania niepożądane:

- zaburzenia widzenia, wzrost ciśnienia śródgałkowego,
- suchość skóry i błon śluzowych,
- zaczerwienienie skóry,
- hipertermia,
- zaburzenia połykania i zaparcia,
- tachykardia,
- zawroty głowy,
- pobudzenie psychoruchowe lub depresja.

Przeciwwskazania do stosowania cholinolityków:

- jaskra,
- zaburzenia rytmu serca,
- niedrożność porażenna przewodu pokarmowego,
- *myasthenia gravis*,
- atonia pęcherza i dróg moczowych, przerost gruczołu krokowego.

Interakcje (Rajtar-Cynke 2015):

- leki o dodatkowym działaniu cholinolitycznym, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki fenotiazynowe, leki przeciwhistaminowe – nasilają działanie cholinolityków,
- cholinolityki osłabiają działanie leków pobudzających perystaltykę przewodu pokarmowego,
- zmniejszają wchłanianie w przewodzie pokarmowym cymetydyny, lewodopy.

Preparaty:

- atropina (*Atropinum sulfuricum*) – amp., krople oczne,
- atropina + papaweryna + metamizol (*Tolargin*) – czopki; preparat o dodatkowym działaniu spazmolitycznym i przeciwbólowym,
- atropina jako ciało czynne występuje także w preparatach galenowych używanych jako substancje do receptury,
- *Extractum Belladonnae siccum*,
- *Extractum Belladonnae fluidum*,
- *Tinctura Belladonnae*,
- homatropina (*Homatropin*) – krople i maść do oczu, rozszerza źrenicę (po 15-30 min), prawie nieporażając akomodacji,

- hioscyna bromowoderek (Scopolaminum hydrobromicum) – amp. 0,5 mg,
- oksyfenonium (Spasmophen, Spasmophen duplex),
- adifenina (Vegantin) – antagonist receptoru N,
- pirenzepina (Gastrozepin),
- tropikamid,
- biperyden (Akineton).

Układ współczulny (sympatyczny)

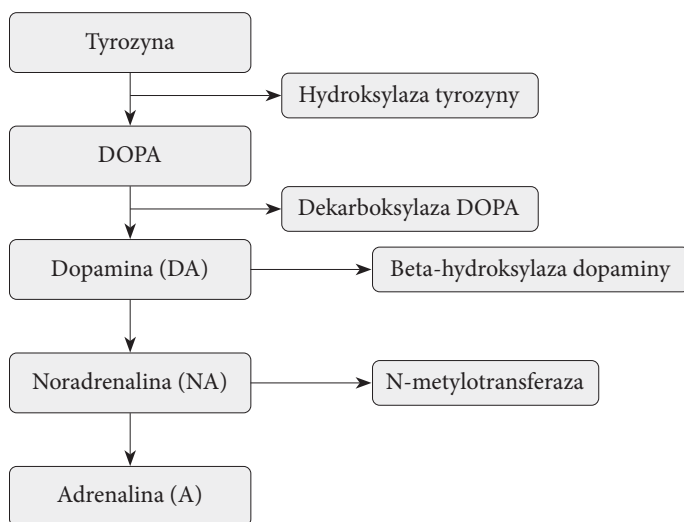
Jest jednym z dwóch układów autonomicznego układu nerwowego. Przewaga układu współczulnego występuje w dzień i przygotowuje organizm do wzmożonej aktywności psychofizycznej. Jego najważniejsze ośrodki odpowiedzialne za pełnienie wielu funkcji w organizmie człowieka (moduluje funkcje mięśni gładkich, mięśnia sercowego oraz gruczołów wydzielania wewnętrznego) zlokalizowane są w rdzeniu kręgowym. Objawy pobudzenia układu współczulnego (Rajtar-Cynke 2015):

- pobudzenie ośrodkowe,
- wzmożona potliwość, drżenie mięśniowe,
- przyspieszenie akcji serca,
- potliwość,
- wzrost ciśnienia tętniczego,
- przyspieszenie oddechu,
- wzrost kurczliwości serca,
- wzrost wydzielania hormonów,
- rozszerzenie źrenic,
- zaburzenia snu.

W układzie współczulnym neuroprzekaźnikiem jest noradrenalina (NA), adrenalina (A), dopamina (DA). Biosynteza amin katecholowych zachodzi w neuronach adrenergicznych oraz w rdzeniu nadnerczy (ryc. 4).

Receptory w układzie współczulnym (Rajtar-Cynke 2015)

1. Receptory adrenergiczne α zlokalizowane w naczyniach krwionośnych, w płytkach krwi, w OUN (<https://pl.wikipedia.org/wiki/OUN>). Wśród receptorów adrenergicznych α rozróżniamy:
 - receptory α_1 rozmieszczone głównie w mięśniach gładkich naczyń, wybiórczym agonistą jest fenylefryna, antagonistą prazosyna,
 - receptory α_2 – receptor presynaptyczny – zlokalizowane w miejscu sinawym, agonistą jest klonidyna, antagonistą johimbina.
2. Receptory adrenergiczne β – zlokalizowane w licznych tkankach i narządach. Wśród receptorów β -adrenergicznych rozróżniamy:
 - receptor β_1 -adrenergiczny – receptor sercowo-metaboliczny zlokalizowany głównie w mięśniu sercowym,



Ryc. 4. Biosynteza amin katecholowych

Źródło: opracowanie własne.

- receptor β_2 -adrenergiczny – oskrzelowo-naczyniowy zlokalizowany w oskrzelach, naczyniach krwionośnych,
- receptor β_3 -adrenergiczny – zlokalizowany w tkance tłuszczowej.

Leki pobudzające układ współczulny (sympatykomimetyki)

Leki te zwiększają aktywność układu współczulnego.

Podział:

1. Leki o działaniu bezpośrednim

- pobudzające głównie receptory α -adrenergiczne (fenylefryna, nafazolina),
- pobudzające głównie receptory β -adrenergiczne (izoprenalina, orcyprenalina),
- pobudzające receptory α - i β -adrenergiczne (epinefryna).

2. Leki o pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (efedryna)

Leki pobudzające receptory α -adrenergiczne (α -adrenomimetyki) dzielimy na:

- pobudzające wybiórczo receptory α_1 -adrenergiczne (fenylefryna),
- pobudzające receptory α_2 -adrenergiczne (klonidyna),
- pobudzające receptory α_1 - i α_2 -adrenergiczne – aminy katecholowe – norepinefryna (noradrenalina), epinefryna (adrenalina) oraz nafazolina.

Zastosowanie leków α -adrenomimetycznych:

- w zapaści naczyniowej celem podwyższenia ciśnienia krwi (epinefryna, norepinefryna),
- miejscowo w celu zmniejszenia przekrwienia błony śluzowej nosa, w nieżyty nosa, zapaleniu błony śluzowej nosa oraz zatok przynosowych (nafazolina),

- klonidyna stosowana w nadciśnieniu, w bolesnym miesiączkowaniu, leczeniu objawów abstynencji alkoholowej.

Endogenne aminy katecholowe

Adrenalina, noradrenalina, dopamina – to neuroprzekaźniki, które pobudzają receptory α -adrenergiczne w naczyniach – noradrenalina, α - i β -adrenergiczne – adrenalina, a dopamina pobudza receptory dopaminergiczne głównie w mózgu, także w naczyniach wieńcowych i nerkowych (https://myhealth.ucsd.edu/167,catecholamines_blood).

Adrenalina (epinefryna) – działanie:

Jako hormon pobudza cyklazę adenylową, zwiększając przemiany metaboliczne i zużycie tlenu:

- wykazuje działanie chronotropowe dodatnie (zwiększenie częstości skurczów serca) i inotropowe dodatnie (zwiększenie siły skurczu mięśnia sercowego),
- powoduje skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych skóry, płuc, nerek,
- wywołuje rozkurcz mięśni gładkich naczyń mięśni szkieletowych i mięśni gładkich oskrzeli, rozkurcz mięśni gładkich przewodu pokarmowego, rozszerzenie oskrzeli.

Zastosowanie:

- wstrząs anafilaktyczny,
- anemizacja błon śluzowych,
- stosowana w przypadku zatrzymania czynności serca (podanie dożylnie).

Działania niepożądane – mogą wystąpić nawet po podaniu małych dawek:

- kołatanie serca,
- pocenie się,
- trudności w oddychaniu,
- zawroty głowy,
- niepokój.

Noradrenalina (norepinefryna)

Działa agonistycznie na receptory α w naczyniach, wywołując skurcz, wzrost oporu naczyniowego, wzrost ciśnienia krwi, spadek przepływu obwodowego.

Wskazania do stosowania:

- wstrząs (neurogeny, septyczny),
- podana z lekami miejscowo znieczulającymi opóźnia ich wchłanianie.

Przeciwwskazania:

- ciąża,
- choroba wieńcowa,
- nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia rytmu serca.

Dopamina

W małych dawkach (1-2 $\mu\text{g/kg/min}$) pobudza receptory dopaminowe (zwiększa ukrwienie nerek, serca, mózgu), w większych dawkach (2-10 $\mu\text{g/kg/min}$) pobudza receptory α -adrenergiczne (skurcz naczyń i wzrost ciśnienia krwi) oraz β -adrenergiczne (zwiększenie częstości i siły skurczu serca). Dopamina pobudza receptory dopaminergiczne w tętnicach nerkowych.

Zastosowanie:

- niewydolność krążenia,
- wstrząs kardiogeny.

Działania niepożądane:

- zwiększa zapotrzebowanie serca na tlen (ból wiecowy),
- może wywoływać dodatkowe skurcze nadkomorowe i komorowe.

Izoprenalina – syntetyczna pochodna adrenaliny, pobudza receptory α -adrenergiczne, powodując wzrost tętna, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zmniejsza opór naczyń obwodowych. Izoproterenol – preparat izoprenaliny w leczeniu bradykardii, w leczeniu niewydolności serca. Najczęściej stosowane leki z tej grupy to adrenalina (epinefryna), noradrenalina (norepinefryna) i fenylefryna.

Wskazania:

- wstrząs anafilaktyczny,
- anemizacja przekrwionych błon śluzowych,
- dożylnie – adrenalina podawana w zatrzymaniu czynności serca.

Działania niepożądane:

- stany splątania, euforia,
- silne bóle i zawroty głowy,
- ból wiecowy i uczucie nierównej pracy serca,
- lęk,
- wzrost ciśnienia tętniczego,
- nudności, wymioty,
- wylewy mózgowe.

Preparaty i dawkowanie:

- norepinefryna – Levonor – amp. 0,001 g/ml, 0,004 g/ml we wlewie dożylnym,
- epinefryna – 0,1% roztwór do wstrzyknięć amp. 1 mg/ml,
- Anapen,
- EpiPen,
- fenylefryna, Neo-Synephrine – amp. 5 mg, 10 mg,
- Dopaminum hydrochloricum – roztwór do wlewów i.v. amp. 50 mg lub 200 mg/5 ml.

Leki β -adrenomimetyczne (tab. 3)Tab. 3. Podział leków β -adrenomimetycznych

	Leki	Wskazania do stosowania	Działania niepożądane
Nieselektywne – pobudzające receptory β_1 i β_2 (β_1- i β_2-adrenomimetyki)	Izoprenalina Orcyprenalina	Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego Stany spastyczne oskrzeli	Bóle wieńcowe Nadciśnienie tętnicze Bóle i zawroty głowy
Selektywne β_1-adrenomimetyki	Dobutamina (Dobutrex) stosowana w lecnictwie zamkniętym	Wstrząs z objawami niewydolności krążenia	Bóle głowy Kołatanie serca Obniżenie ciśnienia tętniczego
Selektywne β_2-adrenomimetyki	Salbutamol Salmeterol	Dychawica oskrzelowa Zapobieganie przedwczesnym porodom	Tachykardia Zaburzenia rytmu serca Zaburzenia metabolizmu

Źródło: opracowanie własne.

Leki adrenomimetyczne – stosowane preparaty:

Leki α_1 - i α_2 -adrenomimetyczne:

- Rhinazin,
- Thymazen,
- Xylometazolin – nieżyt nosa (3-5 dni).

Leki β_1 -adrenomimetyczne:

- dobutamina (Dobutrex) – niewydolność serca, zabiegi kardiochirurgiczne.

Leki β_2 -adrenomimetyczne:

- Berotec – Partusisten – fenoterol – zagrażające poronienie, poród przedwczesny,
- Salbutamol – dychawica oskrzelowa.

Leki β_1 - i β_2 -adrenomimetyczne:

- izoprenalina,
- Alupent – Astropent – dychawica oskrzelowa, zaburzenia przewodnictwa.

Leki sympatykomimetyczne o działaniu pośrednim

Efedryna – uwalnia noradrenalinę z presynaptycznych zakończeń nerwowych, zmniejsza jej wychwyt zwrotny do neuronu, działa obwodowo i ośrodkowo. Zwiększa częstość i siłę pracy serca, rozszerza oskrzela. Wywołuje zjawisko tachyfilaksji (osłabienie działania preparatu przy kolejnych dawkach). Do tej grupy należą także: pseudoefedryna, amfetamina, kokaina (działanie euforyzujące), metylofenidat (leczenie ADHD i narkolepsji).

Działanie efedryny:

- podwyższenie ciśnienie krwi,
- przyspieszenie akcji serca,
- rozszerzenie oskrzeli,
- pobudzenie OUN.

Zastosowanie efedryny:

- podciśnienie, omdlenia, dychawica oskrzelowa, zespół bezdechu, narkolepsja (efedryna), choroby zapalne górnych dróg oddechowych (pseudoefedryna).

Objawy niepożądane:

- zaburzenia rytmu serca,
- tachykardia,
- zawroty głowy,
- duszność, obrzęk płuc,
- pobudzenie,
- zaburzenia snu.

Interakcje:

Nie należy stosować efedryny z substancjami o działaniu sympatykomimetycznym, ponieważ efekt może prowadzić do wystąpienia ostrego nadciśnienia, poza tym nasila ośrodkowe objawy niepożądane teofiliny (nudności, wymioty, bezsenność).

Leki hamujące czynność układu współczulnego

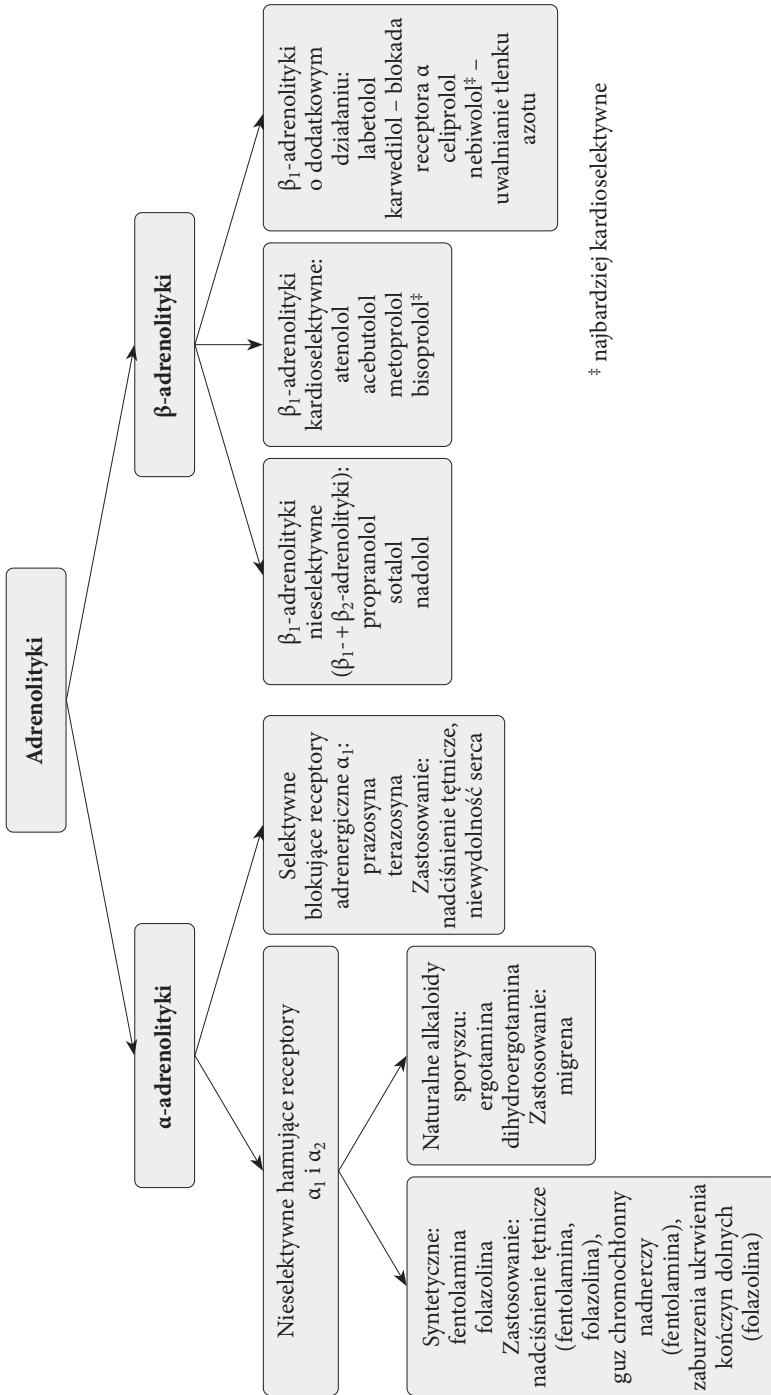
Leki blokujące receptory adrenergiczne – leki adrenolityczne, adrenolityki – dzielimy na grupy:

- leki α -adrenolityczne,
- α - i β -adrenolityki, które blokują kompetycyjnie postsynaptyczne receptory α i β ,
- leki sympatolityczne, które hamują czynność presynaptycznych neuronów adrenergicznych, zmniejszają biosyntezę, magazynowanie lub uwalnianie NE z zakończeń adrenergicznych, zakłócają syntezę katecholamin.

Leki hamujące czynność układu współczulnego – ich podział został przedstawiony na ryc. 5.

Podział leków α_1 - i α_2 -adrenolitycznych

1. Leki nieselektywne – blokują receptor α_1 i α_2
 - naturalne (alkaloidy sporyszu),
 - syntetyczne (fentolamina – stosowana w nadciśnieniu, tolazolina – stosowana w zaburzeniach ukrwienia kończyn dolnych).
2. Leki selektywne – blokują receptory adrenergiczne α_1 – prazosyna, terazosyna.



Ryc. 5. Leki hamujące czynność układu współczulnego
Źródło: opracowanie własne.

Alkaloidy sporyszu

- dihydroergotamina – krople, amp. 1 mg, dawka podtrzymująca 5 mg – napady migreny,
- dihydroergotoksyna (Hydergin) – tabl. 0,25 mg, 0,5 mg, amp. 0,1 mg, krople – jest to mieszanina 3 uwodornionych alkaloidów sporyszu,
- ergotamina – draż. 1 mg, Coffecorn – draż. 1 mg i 1 mg z kofeiną – kurczy mięśnie gładkie.

Zastosowanie:

- bóle głowy – migrena,
- krwawienia połogowe.

Leki α -adrenolityczne

- prazosyna (Minipress, Polpressin) – tabl. 1 mg, 2 mg, 5 mg i 20 mg – selektywny wpływ na receptor α_1 – zastosowanie lecznicze: nadciśnienie tętnicze o różnych stopniach zaawansowania często w skojarzeniu z diuretykami i β -adrenolitykami,
- fentolamina (Regitin) – amp. 10 mg i 50 mg – blokuje receptory α_1 - i α_2 -adrenergiczne – stosowana w diagnostyce guza chromochłonnego nadnerczy.

Leki α_1 -adrenolityczne – działania niepożądane:

- hipotonia artostatyczna.

Leki blokujące receptory β -adrenergiczne – podział

Leki β -adrenolityczne (leki β -sympatykolytyczne, β -adrenolityki, potocznie nazwane beta-blokerami) hamują czynność układu współczulnego, działają antagonistycznie na receptory β_1 -, β_2 -adrenergiczne, które są odpowiedzialne za odbiór bodźców z części współczulnej układu autonomicznego.

Leki β -adrenolityczne dzielimy na (Łukasiewicz i Mamcarz 2019, s. 1-10):

- β -adrenolityki nieselektywne – propranolol, pindolol, nadolol, oksprenolol, sotalol, tymolol,
- β_1 -adrenolityki (kardioselektywne) – acebutolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol,
- β -adrenolityki nieselektywne z dodatkowym działaniem – labetalol, karwedilol,
- β_1 -adrenolityki (kardioselektywne) z dodatkowym działaniem – celiprolol, betaxolol.

Poszczególne generacje β -adrenolityków różnią się między sobą kardioselektywnością, farmakokinetyką, obecnością lub brakiem efektu wazodylatacyjnego (Filipiak i Sokółski 2017, s. 291-293).

Działanie leków β -adrenolitycznych związane jest z zablokowaniem receptora β -adrenergicznego, czego efektem są następujące objawy:

- serce – zmniejszenie częstości pracy serca, spadek przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca, zmniejszenie zużycia tlenu, zwiększenie przepływu wieńcowego,

Tab. 4. Leki β -adrenolityczne – klasyfikacja

Generacje	Grupy	Charakterystyka	Przykłady
I generacja (nieselektywne)	IA	niekardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	oksiprenolol (ns) pindolol (ns)
	IB	niekardioselektywne, bez wewnętrżnej aktywności sympatykomimetyczną	propranolol (ns) nadolol (ns)
II generacja (selektywne)	IIA	kardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością	acebutolol (s) celiprolol (s)
	IIB	kardioselektywne, bez wewnętrżnej aktywności	atenolol (s) metoprolol (s)
	IIC	wysoce kardioselektywne, bez wewnętrżnej aktywności	metoprolol (s) betaksolol (s) bisoprolol (s)
III generacja (hybrydowe)	IIIA	niekardioselektywne	karwedilol sotalol
	IIIB	kardioselektywne	nebiwolol ($\uparrow$ tlenek azotu) celiprolol (+ antagonist α_1 + wpływ na receptor β_2)

Źródło: Filipiak i Sokółski 2017, s. 291-293.

- naczynia krwionośne – następuje skurcz i zwiększenie oporu obwodowego,
- mięśnie gładkie – skurcz,
- oko – obniżenie ciśnienia śródgałkowego,
- układ renina-angiotensyna-aldosteron – β -adrenolityki hamują wydzielanie reniny i obniżają ciśnienie krwi.

Wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych:

- nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroba wieńcowa,
- zespół Marfana,
- odruchowe omdlenia,
- prewencja zawału serca, profilaktyka wtórnego zawału serca,
- profilaktyka stanów stresowych,
- abstynencja alkoholowa (łagodzenie objawów psychosomatycznych).

Działania niepożądane β -adrenolityków:

- rzadkoskurcz,
- podciśnienie,
- niewydolność krążenia,
- zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego,
- skurcz naczyń obwodowych.

Przeciwwskazania do stosowania β -adrenolityków:

- blok przedsionkowo-komorowy,
- bradykardia zatokowa,
- wstrząs kardiogeny,
- hipotonia,
- astma oskrzelowa,
- niewydolność krążenia.

Nowoczesne leki β -adrenolityczne

Karwedilol jest niekardioselektywnym β -blokerem o dodatkowej zdolności antagonizowania receptorów α_1 , co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, stabilizuje błony komórkowe i nie wykazuje aktywności sympatykomimetycznej, poza tym ma działanie przeciwutleniające, antyproliferyjne, hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (Łukasiewicz i Mamcarz 2019, s. 1-10).

Ma szerokie zastosowanie lecznicze – choroby układu sercowo-naczyniowego, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, stabilną chorobą wieńcową, niewydolnością serca. Jest skuteczny w leczeniu dławicy wywołanej wysiłkiem, w chorobie niedokrwiennej serca, chromanie przystankowej, migotaniu przedsionków, w leczeniu nadciśnienia tętniczego (Sakiewicz i Szczęch 2005, s. 140-144).

Nebiwołol jest β -adrenolitykiem kardioselektywnym z dodatkową zdolnością aktywacji syntezy tlenku azotu i przez zwiększenie stężenia tlenku azotu prowadzi do wazodylatacji. Nie wykazuje aktywności sympatykomimetycznej i nie ma zdolności stabilizacji błon komórkowych.

Wskazania do stosowania karwedilolu i nebiwołolu

Wskazania kardiologiczne: karwedilol jest skuteczny u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością serca.

Nebiwołol korzystny u chorych z obturacją dróg oddechowych

Działania niepożądane karwedilolu:

- podciśnienie,
- uczucie zmęczenia,
- zawroty głowy,
- bradykardia,
- niedokrwistość,
- zwiększenie masy ciała.

Działania niepożądane nebiwołolu:

- bóle głowy,
- zawroty głowy,
- duszność,
- zaparcia,

- nudności,
- biegunka,
- zmęczenie.

Preparaty:

β_1 -adrenolityki nieselektywne:

- propranolol – tabl.,
- Propranololum prolongatum – tabl.,
- pindolol (Visken) – tabl.,
- nadolol (Apo Nadolol),
- sotalol – 40, 80, 160 tabl.,
- tymolol (Oftensin 0,25% – krople do oczu).

β_1 -adrenolityki kardioselektywne:

- atenolol – tabl.,
- acebutolol (Sectral) – tabl.,
- metoprolol – tabl., Betaloc ZOK – tabl.,
- bisoprolol (Bisocard) – tabl.

Leki sympatolityczne

Mają silne działanie blokujące transmisję adrenergiczną – wypłukują NE z jej magazynów lub zakłócają syntezę katecholamin. Hamują działanie układu współczulnego.

Do leków sympatolitycznych należą:

- alkaloidy rauwolfii – obecnie dostępny preparat złożony – Normatens (rezerpina, dihydroergotoksyna, klopamid),
- pochodne fenyloalaniny (metyldopa),
- pochodne 2-imidazoliny (klonidyna),
- pochodne guanidyny (guanetydyna).

Wskazania do stosowania:

- nadciśnienie tętnicze w ciąży (Dopegyt).

Działania niepożądane:

- bradykardia zatokowa,
- hipotonia ortostatyczna,
- zapalenie mięśnia sercowego,
- zapalenie wątroby,
- zapalenie trzustki.

Bibliografia

- Bullock T.H., Orkand R., Grinnell A. (1977), *Introduction to nervous systems*, W.H. Freeman, San Francisco.
- Filipiak K.J., Sokółski M. (2017), *Leki beta-adrenolityczne – klasyfikacja i wskazania terapeutyczne*, „Choroby Serca i Naczyń”, 14(5), s. 291-293.

https://myhealth.ucsd.edu/167,catecholamines_blood [dostęp 25.09.2024].

<https://pl.wikipedia.org/wiki/OUN> [dostęp 25.09.2024].

Janiec W., Folwarczna J., Kaczmarczyk-Sedlak I. (2016), *Leki wpływające na autonomiczny układ nerwowy*, [w:] *Kompendium farmakologii*, red. W. Janiec, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, s. 18-28.

Jankowska E. (2005), *Autonomiczny układ nerwowy*, [w:] *Fizjologia człowieka dla licealistów*, red. L. Borodulin-Nadzieja, Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Katowice, s. 33-38.

Łukasiewicz M., Mamcarz A. (2019), *Nowoczesne beta-adrenolityki – nebiwolol i karwedilol, który dla kogo?*, „Kardiologia i Diabetologia”, 184(9), s. 1-10.

Mączewski M. (2014), *Interwencyjne metody modulacji równowagi współczulno-przywspółczulnej w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego*, „Postępy Nauk Medycznych”, 7, s. 447-452.

Narkiewicz O., Moryś J. (2013), *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.

Rajtar-Cynke G. (2015), *Farmakologia*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.

Łukiewicz W., Szczęch R. (2005), *Beta-adrenolityki u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 – korzystny wpływ karwedilolu na profil metaboliczny*, „Przewodnik Lekarza”, 3, s. 140-144.

Sylwanowicz W. (1980), *Anatomia i fizjologia człowieka*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Wskaż nieprawidłową odpowiedź. U pacjenta po przeszczepie serca w celu leczenia bradykardii należy podać:
 - a) adrenalinę
 - b) dopaminę
 - c) dubutaminę
 - d) izoprenalinę
 - e) **atropinę**
2. W układzie przywspółczulnym neuroprzekaznikiem jest:
 - a) adrenalina
 - b) **acetylocholina**
 - c) noradrenalina
 - d) dopamina
 - e) serotonina
3. Tolargin to preparat złożony, w skład którego wchodzi:
 - a) atropina plus papaweryna
 - b) **atropina plus papaweryna plus pyralgina**
 - c) papaweryna plus atropina
 - d) homoatropina plus efedryna
 - e) atropina plus pyralgina

Leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) obejmują leki stosowane w leczeniu szerokiego zakresu schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych, a także leki łagodzące ból, hamujące nudności i obniżające gorączkę, jak również inne objawy. Ponadto wiele leków działających na OUN jest stosowanych bez recepty w celu poprawy samopoczucia.

Ze względu na ich złożoność mechanizmy działania różnych leków w OUN nie zawsze były jasno zrozumiane. Jednak w ostatnich dekadach dokonano ogromnych postępów w metodologii farmakologii OUN. Obecnie możliwe jest badanie działania leku na pojedyncze neurony, a nawet na pojedyncze receptory w synapsach. Prawie wszystkie leki działające na OUN oddziałują na specyficzne receptory, które modulują transmisję synaptyczną. Chociaż kilka środków, takich jak ogólne środki znieczulające i alkohol, może działać niespecyficycznie na błony, nawet te działania niezwiązane z receptorami prowadzą do wykrywalnych zmian w transmisji synaptycznej (Kostowski i Herman 2007; Janiec 2012).

Zarówno agoniści, którzy naśladują naturalne przekaźniki (i w wielu przypadkach są bardziej selektywni niż substancje endogenne), jak i antagoniści są niezwykle przydatni w takich badaniach. Ponadto analiza działania leków o znanej skuteczności klinicznej doprowadziła do powstania niektórych hipotez dotyczących mechanizmów chorób. Na przykład informacje na temat działania leków przeciwpsychotycznych na receptory dopaminowe stały się podstawą ważnych hipotez dotyczących patofizjologii schizofrenii. Badania nad wpływem różnych agonistów i antagonistów na receptory kwasu γ -aminomasłowego (GABA) zaowocowały nowymi koncepcjami dotyczącymi patofizjologii kilku chorób, w tym łęku i padaczki (Griffin i in. 2013, s. 214-223).

Pełne zrozumienie działania leku na OUN wymaga znajomości wielu poziomów organizacji mózgu, od genów po obwody. Nie bez znaczenia pozostają także kwestie związane z barierą krew-mózg oraz zagadnienia dotyczące neuroprzekąźnictwa. W związku z tym, aby zrozumieć działanie leków w OUN, wcześniej należy poznać wspomniane kwestie, prezentowany bowiem rozdział jedynie do nich nawiązuje, celem wprowadzenia.

Neuroprzekąźnictwo

W mózgu występuje wiele neuroprzekąźników i neuromodulatorów. Wśród nich można wymienić aminy, takie jak acetylocholina (ACh), noradrenalina (NRI), dopamina (DA), 5-hydrokсыtryptamina (5-HT), a także w mniejszym stopniu adrenalina (A) i histamina. Do tego dochodzą aminokwasy, takie jak GABA, glicyna i kwas glutaminowy, oraz peptydy, w tym enkefaliny, endorfiny, substancja P, neurotensyna, somatostatyna i inne (Kostowski i Herman 2007). Zmiany w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynikają z zaburzeń w przekazywaniu impulsów nerwowych, co może prowadzić do nierównowagi neuroprzekąźników. Osoba z takim zaburzeniem może doświadczać objawów związanych z dysfunkcją OUN. Leki stosowane w terapii tych zaburzeń mają na celu naśladowanie lub blokowanie działania neuroprzekąźników, w zależności od rodzaju nierównowagi. Mogą one stymulować bądź hamować aktywność neuroprzekąźników. Na przykład leki hamujące OUN zmniejszają aktywność neuroprzekąźników pobudzających, poprzez blokowanie ich receptorów, lub nasilają działanie hamujących neuroprzekąźników, jak GABA. Z kolei środki pobudzające OUN zwiększają aktywność neuroprzekąźników pobudzających, redukując działanie hamujące lub blokując receptory neuroprzekąźników hamujących. Noradrenalina (NRI) jest często związana z reakcją walki lub ucieczki, a jej zaburzony poziom może powodować depresję, zmniejszoną czujność, palpacje serca, lęk i ataki paniki. Dopamina, odpowiedzialna za kontrolę ruchu i funkcje poznawcze, odgrywa rolę w schorzeniach takich jak ADHD, paranoja czy schizofrenia. Serotonina bierze udział w regulacji snu, libido, nastroju i temperatury ciała, a jej nieprawidłowy poziom wiąże się z depresją, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, lękami oraz innymi problemami psychicznymi. GABA, jako neuroprzekąźnik hamujący, pomaga w komunikacji w mózgu; jego niski poziom może powodować lęki, drgawki, manię i trudności w kontroli impulsów. Glutaminian z kolei działa pobudzająco i współpracuje z GABA w regulacji różnych funkcji mózgu (Kostowski i Herman 2007; Janiec 2012; Mutschler 2013).

Bariera krew-mózg

Kolejnym kluczowym zagadnieniem w farmakologii ośrodkowego układu nerwowego jest obecność bariery krew-mózg, która ogranicza przenikanie substancji do mózgu. Bariera ta składa się z komórek śródbłonna naczyń krwionośnych, przez które substancje muszą przenikać, zamiast przemieszczać się pomiędzy nimi. W zasadzie jedynie

małe i niepolarne cząsteczki mogą swobodnie przenikać przez błony komórkowe. Niektóre leki psychoaktywne wykorzystują ten mechanizm, ale wiele z nich korzysta z białek transportowych, które albo ułatwiają ich przenikanie do mózgu, albo utrudniają, usuwając je z powrotem do krwiobiegu. Przykłady leków przenikających przez barierę krew-mózg to L-dopa, walproinian oraz niektórzy uspokajający antagoniści receptorów histaminowych. Aktywne usuwanie leków z mózgu odbywa się dzięki działaniu glikoproteiny P, białka transportującego zależnego od adenozynt trifosforanu (ATP), oraz innych białek transportowych. W ten sposób z mózgu są usuwane niektóre leki przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe, podczas gdy stężenie pewnych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – jak opioidy, leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i przeciwpadaczkowe – może być ograniczane przez ten aktywny mechanizm usuwania (Mutschler 2013).

Klasyfikacja leków działających na ośrodkowy układ nerwowy

Leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy można podzielić na te, które stymulują oraz hamują różne procesy zachodzące w mózgu. Część z nich zalicza się do leków psychotropowych, ze względu na ich istotny wpływ na funkcje psychiczne i zdolność do leczenia lub łagodzenia zaburzeń psychicznych. Inne leki wykazują działanie nasenne, silnie oddziałują na procesy aktywacyjne, a także mogą powodować utratę świadomości. Są również leki stosowane głównie w celu kontrolowania zaburzeń bioelektrycznych neuronów, które prowadzą do napadów drgawkowych, oraz takie, które redukują zaburzenia ruchowe związane z uszkodzeniami układu pozapiramidowego (Hartshorn 1972, s. 130-137). Trudno dokładnie określić, które leki należą do psychotropowych, a które nie. W szerszym ujęciu do tej grupy zalicza się leki nasenne, takie jak barbiturany, leki przeciwpadaczkowe oraz silne środki przeciwbólowe o działaniu narkotycznym. W węższym sensie psychotropami są jedynie te, które stosuje się w leczeniu chorób psychicznych, ponieważ działają one selektywnie na określone zaburzenia, wpływając w mniejszym stopniu na inne obszary mózgu. Do psychotropów w ścisłym znaczeniu należą leki przeciwłękowe (anksjolityczne), neuroleptyki i leki przeciwdepresyjne. Można tu także zaliczyć psychostymulanty oraz związki psychodysleptyczne. Leki prokognitywne stosowane w leczeniu otępienia również należą do grupy leków psychotropowych (Kostowski i Herman 2007). Dalej przedstawiono podsumowanie najistotniejszych informacji na temat poszczególnych leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy.

Leki uspokajające (anksjolityki) i nasenne

Barbiturany, benzodiazepiny, antyhistaminiki, wodzian chloralu, substancje działające na pozasynaptyczne receptory GABA-A, leki działające wybiórczo na niektóre podjednostki tworzące receptor GABA-A, agoniści receptorów melatoninowych.

Leki o działaniu uspokajającym pomagają kontrolować lęk oraz wewnętrzne napięcie, a także poprawiają zdolność koncentracji. Mają również działanie nasenne, przeciwdrgawkowe oraz rozluźniają mięśnie. Główną grupą w tej kategorii są benzodiazepiny, ale warto pamiętać, że ich działanie uspokajające to tylko jedno z wielu efektów. W małych dawkach stosuje się także neuroleptyki, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Coraz częściej wybiera się również środki naturalne, takie jak melisa, kozłek lekarski, szyszki chmielu czy ziele dziurawca (Janiec 2012; Mutschler 2013).

Barbiturany

Pochodne kwasu barbiturowego klasyfikowane są ze względu na czas działania, determinowany strukturą chemiczną cząsteczki:

- krótko działające – do 2 godzin, stosowane w celu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego oraz podtrzymania znieczulenia w połączeniu z innymi lekami lub do krótkotrwałego znieczulenia ogólnego (do 15 min), np. tiopental, heksobarbital, metohexital,
- o średnim czasie działania – 5-6 godzin, wykorzystywane jako środki uspokajająco-nasenne, np. allobarbital, amylobarbital, butobarbital, cyklobarbital,
- o długim czasie działania – średnio 8-10 godzin, stosowane rzadko jako leki nasenne i uspokajające oraz przeciwdrgawkowe, np. barbital, metylofenylobarbital, fenobarbital (Kostowski Herman 2007; Löscher i Rogawski 2012, s. 12-25).

Pochodne kwasu barbiturowego wiążą się z allosterycznymi miejscami na kompleksie receptorowym GABAA, co prowadzi do wydłużenia czasu i zwiększenia częstotliwości otwierania kanałów chlorkowych. W efekcie jony chlorkowe napływają do neuronów, powodując hiperpolaryzację błony komórkowej i hamując aktywność neuronów tworzących siatkowatego, układu limbicznego oraz podwzgórza.

Barbiturany hamują także transmisję nikotynową w zwojach nerwowych autonomicznego układu nerwowego oraz mają działanie depresyjne na ośrodki oddechowe i naczynioruchowe. Zmniejszają kurczliwość oraz przewodnictwo w mięśniu sercowym poprzez stabilizację błony komórkowej, a także hamują perystaltykę jelit. W wysokich stężeniach zaburzają uwalnianie acetylocholinę z zakończeń przedzwojowych, co ogranicza jej wpływ m.in. na mięśnie gładkie jelit i gruczoły ślinowe (Smith i Riskin 1991, s. 365-378; Wichniak i in. 2006, s. 563-577).

Pochodne kwasu barbiturowego wykazują działanie przeciwdrgawkowe, tłumiąc aktywność ośrodków wegetatywnych pnia mózgu i kory, jednocześnie podnosząc próg pobudliwości drgawkowej poprzez obniżenie pobudzenia postsynaptycznego. Ponadto zwiększają wydzielanie hormonu antydiuretycznego z przysadki mózgowej i hamują wchłanianie sodu i glukozy w kanalikach nerkowych.

Barbiturany są silnymi induktorami enzymów mikrosomalnych wątroby, co przyspiesza ich własny metabolizm oraz biotransformację substancji endogennych i kseno-

biotyków. Ten proces wyjaśnia, dlaczego u osób długo stosujących barbiturany rozwija się specyficzna tolerancja. Indukcja enzymów mikrosomalnych prowadzi także do interakcji z innymi lekami, zmniejszając ich skuteczność, w tym leków hipoglikemicznych, przeciwniekrzepiających, środków antykoncepcyjnych, β -adrenolityków oraz cyklosporyn (Kostowski i Herman 2007; Janiec 2012).

Benzodiazepiny

Wiązanie z miejscem modulującym działanie receptora GABA. Wykazują działanie przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe, detoksyfikacyjne, obniżające napięcie mięśni prężkowanych. Szybki początek działania (Wichniak i in. 2006, s. 563-577; Janiec 2012; Mutschler 2013).

Czas trwania aktywności uzależniony od metabolizmu; powstające metabolity zachowują często działanie benzodiazepin (Kostowski i Herman 2007).

Obecnie dostępnych jest wiele leków z tej grupy, różnią się budową, właściwościami farmakokinetycznymi i działaniem klinicznym. Klasyfikacja benzodiazepin jest najczęściej oparta na okresie półtrwania leku. Do benzodiazepin krótkodziałających zalicza się brotizolam, loprazolam, triazolam. Benzodiazepiny średniodługodziałające to alprazolam, bromazepam, klotiazepam, lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, oksazepam, temazepam. Do benzodiazepin długodziałających zalicza się chlordiazepoksyd, diazepam, florzepam, ketazolam, klobazam, klorazepat, metaklozepam, oksazolam (Srinivas i in. 2018, s. 1059-1074).

Działania niepożądane: depresja funkcjonowania układu oddechowego, arytmia serca, spadki ciśnienia tętniczego, uzależnienia psychiczne i fizyczne. Przy krótkim okresie stosowania u większości pacjentów nie występują działania niepożądane. Ważne jest jednak, aby nie przyjmować tych leków dłużej niż 4 tygodnie, ponieważ może to prowadzić do rozwoju tolerancji i uzależnienia. Kiedy pojawia się tolerancja, która zwykle poprzedza uzależnienie, pacjent musi zwiększać dawkę leku, aby uzyskać ten sam efekt terapeutyczny (Griffin i in. 2013, s. 214-223) benzodiazepines (BZDs).

Antyhistaminiki

Antagoniści receptorów histaminowych H1 mają zdolność do przekraczania bariery krew-mózg, wywołują efekt sedacyjny i nasenny, wykazują słabsze działanie uspokajające i nasenne niż barbiturany i benzodiazepiny. Nie wywołują tolerancji i uzależnienia.

Leki przeciwdrgawkowe

Zadaniem leków jest zminimalizowanie prawdopodobieństwa wystąpienia napadu padaczkowego lub zmniejszenie ich intensywności (Perucca 2005, s. 31-37).

Blokada zależnych od potencjału kanałów sodowych jest najczęściej i najlepiej poznanym mechanizmem działania obecnie dostępnych leków przeciwpadaczkowych. Zależne od napięcia kanały sodowe są białkami błonowymi zbudowanymi z dużej podjednostki α i jednej lub dwóch podjednostek β . Skutkiem pobudzenia kanału sodowego

jest nagły skokowy napływ jonów Na^+ do wnętrza komórki oraz depolaryzacja błony komórkowej. Działanie leków przeciwpadaczkowych polega na stabilizacji nieaktywnej formy kanału sodowego i przez to zapobieganiu kolejnemu pobudzeniu neuronu. Szybka inaktywacja kanałów sodowych jest niezbędna do utrzymania normalnej aktywności elektrycznej pobudliwych komórek. Kanały sodowe są miejscem działania wielu skutecznych leków przeciwpadaczkowych (m.in. lamotrygina, okskarbazepina) (Sankaraneni i Lachhwani 2015, s. e36-e42).

Leki przeciwpadaczkowe możemy podzielić na klasyczne, do których należą m.in. karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, benzodiazepiny, etosuksymid oraz nowsze, m.in. gabapentyna, okskarbazepina, lamotrygina, tiagabina, wiga-batryna, topiramet, lewetiracetam. Mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych polega na:

- hamowaniu napięciowym zależnych kanałów sodowych (fenytoina, fosfenytoina),
- nasileniu efektów GABA-ergicznych (barbiturany, beznodiazepiny),
- hamowaniu napływu jonów Ca^{++} (karmazepina, zonisamid),
- hamowaniu syntezy i uwalnianiu aminokwasów pobudzających (gabapentyna) (White i in. 2007, s. 85-110; Ali i in. 2023, s. 177-193).

Leki znieczulenia ogólnego

Zadaniem znieczulenia ogólnego jest uzyskanie utraty świadomości, zniesienie uczucia bólu (analgezji), zwiotczenie mięśni, zniesienie odruchów oraz niepamięci wstecznej. Aktualnie nie jest możliwe uzyskanie powyższych celów, stosując jeden lek, dlatego stosuje się kombinację leków – anestezję zbalansowaną.

Wszystkie leki znieczulenia ogólnego powodują hamowanie aktywności CNS z depresją oddychania, depresję układu sercowo-naczyniowego (z wyjątkiem ketaminy i podtlenku azotu) (Kostowski i Herman 2007).

Leki znieczulenia ogólnego – wziewne

Mechanizm działania polega na hiperpolaryzacji neuronów przez otwarcie kanałów potasowych, aktywację receptorów GABA-A oraz glicynowych. Przykładowe leki: tlenek diazotu, halotan, izofluran, enfluran.

Działania niepożądane: nudności, wymioty, depresja układu krążenia i OUN, ryzyko uszkodzenia nerek i wątroby.

Aby zadziałać na OUN, wziewny lek znieczulenia ogólnego musi osiągnąć odpowiednie ciśnienie parcjale we krwi, im mniejsza rozpuszczalność we krwi, tym szybsza indukcja znieczulenia.

Leki znieczulenia ogólnego – dożylne

Barbiturany – prawie natychmiastowe, choć krótkie działanie nasenne, stosowane do indukcji znieczulenia ogólnego.

Benzodiazepiny – składnik premedykacji, leki indukujące znieczulenie ogólne.

Opioidy – silne działanie przeciwbólowe, stosowane w celu podtrzymania znieczulenia, zachowania analgezji pooperacyjnej.

Ketamina – działanie przeciwbólowe, nie powoduje utraty świadomości, ma działanie halucynogenne.

Propofol – szybkie działanie, krótki czas wybudzenia.

Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki)

Leki stosowane w leczeniu schizofrenii, są antagonistami receptorów dopaminowych. Dzielimy je na „typowe” (chlorpromazyna, haloperydol, tiorydazyna) i „atypowe” (sulpiryd, kłozapina, kwetiapina). „Atypowe” neuroleptyki wywołują mniej działań niepożądanych, mają większą skuteczność u pacjentów opornych na leczenie lekami „typowymi”. Efekt kliniczny rozwija się po kilku dniach, a nawet tygodniach.

Do neuroleptyków typowych o budowie trójcyklicznej zalicza się fenotiazyny i pochodne fenotiazyny, pochodne tioksantenów, natomiast do neuroleptyków o innej budowie wielopierścieniowej należą pochodne butyrofenonów i difenylobutylopiperydydy. Głównym reprezentantem pochodnych fenotiazyny jest chlorpromazyna, pierwszy neuroleptyk stosowany w leczeniu schizofrenii (Mutschler 2013). Oprócz blokowania receptorów dopaminergicznych D2 i D1 działa także antagonistycznie na receptory adrenergiczne α_1 , histaminowe H1 oraz muskarynowe M1, co przyczynia się do występowania zarówno ośrodkowych, jak i obwodowych skutków ubocznych. Blokowanie receptorów α_1 prowadzi do nadmiernej sedacji, spadku ciśnienia krwi, tachykardii, suchości w ustach oraz uczucia zatkanego nosa. Z kolei hamowanie receptorów M1 może powodować drgawki, majaczenie, problemy z pamięcią, zaparcia, zatrzymanie moczu, zaburzenia widzenia oraz problemy z układem krążenia. Antagonizm w stosunku do receptorów H1 skutkuje nadmierną sennością, wzrostem masy ciała, zaburzeniami ejakulacji oraz hipotonią ortostatyczną.

Do pochodnych tioksantenów, które mają strukturę trójcykliczną, należą chlorpromaksen, flupentiksol i zyklopentiksol. Z kolei haloperydol, pochodna butyrofenonu, jest silnym lekiem przeciwpsychotycznym, stosowanym także w leczeniu wymiotów opornych na inne metody terapii (np. w trakcie chemioterapii, po operacjach), w stanach przedoperacyjnych w celu zmniejszenia lęku i niepokoju, a także jako wsparcie w bólu przewlekłym oraz chorobach neurologicznych, takich jak płasowica Huntingtona, tiki czy zespół Tourette’a (Wichniak i in. 2006, s. 563-577; Kostowski i Herman 2007).

Najpoważniejsze skutki uboczne klasycznych neuroleptyków wynikają z blokowania neuroprzebiegu dopaminergicznego poza układem mezolimbicznym. Hamowanie receptorów D2 w szlaku nigrostriatalnym może prowadzić do polekowego parkinsonizmu, akatyzji, ostrych i późnych dyskinez oraz katepsji. Szczególnie niebezpiecznym powikłaniem jest złośliwy zespół neuroleptyczny, który charakteryzuje się poważnymi zaburzeniami pozapiramidowymi, utratą świadomości i problemami z układem krążenia. Ponadto blokowanie receptorów D2 w szlaku guzkowo-przysadkowym może

powodować zaburzenia hormonalne, takie jak hiperprolaktynemia, brak miesiączki, zahamowanie owulacji, ginekomastia, osłabienie libido i potencji (Janiec 2012).

Do neuroleptyków atypowych, czyli leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPPIIG) o trójkcyjcklicznej budowie, zalicza się klozapinę, kwetiapinę, olanzapinę i zotepinę.

Inne leki o wielopierścieniowej strukturze to amperozyd, aripiprazol, risperidon, sertindol, sulpiryd i ziprazidon (Janiec 2012; Mutschler 2013).

W przeciwieństwie do leków I generacji neuroleptyki atypowe silniej blokują receptory 5-HT₂, a także wpływają na receptory D₂, ale ich działanie na te receptory trwa krócej niż w przypadku klasycznych neuroleptyków. Charakteryzują się silnym działaniem przeciwpsychotycznym, przeciwautystycznym oraz aktywizującym. Są stosowane głównie w leczeniu schizofrenii z przewagą objawów negatywnych.

W porównaniu z neuroleptykami typowymi leki II generacji rzadziej powodują działania niepożądane ze strony układu pozapiramidowego, a także rzadziej wywołują zaburzenia hormonalne, spadki ciśnienia krwi, bezsenność i zawroty głowy. Jednak jednym z często występujących i utrudniających długotrwałe leczenie skutków ubocznych jest znaczny przyrost masy ciała (Heitzman 2011, s. 37-42).

Stosowanie klozapiny wiąże się z ryzykiem wystąpienia groźnej dla życia agranulocytozy, dlatego jest ona zalecana jedynie w przypadkach, gdy inne neuroleptyki są nieskuteczne (Meder i in. 2008, s. 859-873).

Leki przeciwdepresyjne

Główne grupy leków:

Inhibitory wychwyty monamin:

- antydepresanty o budowie trójkcyjcklicznej,
- wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny,
- wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny,
- wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny,
- noradrenergiczne i specyficznie serotoninerigiczne leki p/depresyjne,
- podwójnie serotoninerigiczne leki p/depresyjne.

Inhibitory rozkładu monoamin:

- inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (Mutschler 2013).

Trójkcyjckliczne antydepresanty

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) obejmują takie substancje jak imipramina, dezipramina, trimipramina, klomipramina, opipramol, amitryptylina, amitryptylinoxyd, nortryptylina i doksepina (Janiec 2012; Mutschler 2013).

Ta różnorodna grupa leków, która oddziałuje na kilka układów neuroprzeźnikowych, w tym noradrenergiczny (NA), serotoninerigiczny (5-HT), cholinergiczny (ACh), dopaminergiczny (DA), oraz wykazuje działanie przeciwhistaminowe (na receptory

H1 i H2). Ich efekt terapeutyczny polega na zwiększeniu transmisji w układach NA i 5-HT poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. Wpływ na układ NA wzmacnia działanie przeciwdepresyjne, natomiast wpływ na receptory histaminowe ma działanie uspokajające. Skuteczność przeciwdepresyjna TLPD pojawia się zazwyczaj po 2-4 tygodniach stosowania (Grundmann i in. 2015, s. 35-43).

TLPD są stosowane głównie w leczeniu depresji endogennej, psychogennej, dystymii, depresji związanej z chorobami somatycznymi lub zaburzeniami neurologicznymi oraz w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej jednobiegunowej. Mimo wprowadzenia nowoczesnych leków przeciwdepresyjnych TLPD są nadal stosowane w pierwszej linii leczenia ciężkiej depresji i depresji opornej na leczenie. Imipramina jest uważana za punkt odniesienia przy ocenie nowych leków przeciwdepresyjnych.

Skutki uboczne TLPD są związane z ich wpływem na układ cholinergiczny, adrenergiczny i noradrenergiczny. Najczęściej występują na początku leczenia lub przy maksymalnych dawkach i obejmują suchotę w ustach, zatłoczony nos, niewyraźne widzenie, zaparcia, zatrzymanie moczu, zwiększony apetyt i przyrost masy ciała, a także nudności i wymioty. Mogą również wystąpić problemy z układem krążenia, takie jak tachykardia, spadek ciśnienia ortostatycznego i zaburzenia przewodnictwa serca, a także zaburzenia neurologiczne, np. splątanie, majaczenie, drżenie mięśni, nadmierne zmęczenie, mioklonie i drgawki (Grundmann i in. 2015, s. 35-43).

TLPD nie powinny być stosowane u osób z majaczeniem, zatruciami alkoholem lub lekami nasennymi, a także u pacjentów z jaskrą czy problemami z oddawaniem moczu.

Wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Do selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) należą citalopram, escitalopram (lewoskrętny enancjomer citalopramu), fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina (Mutschler 2013). SSRI działają poprzez blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, co zwiększa jej dostępność w mózgu. Nie mają istotnego wpływu na wychwyt noradrenaliny i dopaminy ani nie wykazują działania cholinolitycznego czy przeciwhistaminowego (Fitzgerald i Bronstein 2013, s. 13-17).

Mają działanie aktywizujące, a wyraźne efekty przeciwdepresyjne pojawiają się po 2-3 tygodniach stosowania.

Ze względu na korzystny profil działania SSRI są często wybierane w leczeniu zaburzeń depresyjnych (szczególnie fluoksetyna). Są także stosowane w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, lękowych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, bulimii, anoreksji, zespołu stresu pourazowego, przedwczesnego wytrysku oraz uzależnienia od alkoholu (Sproule i in. 1997, s. 454-471; Hiemke i Härtter 2000, s. 11-28; Mandrioli i in. 2012, s. 1846-1863).

Podczas stosowania SSRI mogą wystąpić skutki uboczne, takie jak nudności, wymioty, zaburzenia snu, zawroty głowy, drżenie mięśni, nadmierne pocenie się czy

zmiana fazy depresyjnej w maniakalną. W porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) – SSRI rzadziej powodują niepożądane efekty związane z układem krążenia (Janiec 2012; Mutschler 2013).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny

Reboksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI), który w minimalnym stopniu wpływa na wychwyt serotoniny. Efekt przeciwdepresyjny tego leku pojawia się po około 2-6 tygodniach stosowania. Reboksetyna jest zalecana w początkowej fazie depresji oraz w leczeniu podtrzymującym (Janiec 2012).

Nie powinna być stosowana u osób starszych oraz pacjentów poniżej 18 roku życia. U osób z chorobą afektywną dwubiegunową może dojść do przejścia z fazy depresyjnej w maniakalną lub hipomaniakalną (Whiskey i Taylor 2013, s. 732-739).

Do działań niepożądanych reboksetyny należą suchość w ustach, zaparcia, bezsenność, nadmierne pocenie się, zawroty głowy, problemy z akomodacją wzroku, tachykardia, zaburzenia erekcji i trudności w oddawaniu moczu. Zauważono również zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych (Whiskey i Taylor 2013, s. 732-739).

Inhibitory monoaminoooksydazy

Monoaminoooksydaza (MAO) to enzym, który rozkłada aminy poprzez oksydacyjną deaminację. Występuje w dwóch formach: MAO-A, który rozkłada adrenalinę, noradrenalinę, serotoninę i tyraminę w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), oraz MAO-B, odpowiedzialny głównie za rozkład dopaminy. Zablokowanie enzymu MAO powoduje wzrost poziomu noradrenaliny, adrenaliny, serotoniny i dopaminy w OUN, co zwiększa przewodnictwo monoaminowe, które jest osłabione w depresji (Leppik 2000, s. 25-29; Edmondson i Binda 2018, s. 117-139).

Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) dzielą się na:

- nieselektywne, takie jak fenelzyna, iproniazyd, izokarboksazyd, tranilcypromina,
- selektywne, m.in. II generacji (selektywne i nieodwracalne IMAO-A, np. klogilina; selektywne i nieodwracalne IMAO-B, np. selegilina) oraz III generacji (selektywne i odwracalne IMAO-A, np. moklobemid; selektywne i odwracalne IMAO-B, np. lazabemid) (Robakis i Fahn 2015, s. 433-441).

Nieselektywne inhibitory MAO (I generacji) blokują zarówno MAO-A, jak i MAO-B w sposób nieodwracalny. Choć mają podobną skuteczność do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), ich stosowanie jest ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane i interakcje z innymi lekami.

Selektywne inhibitory MAO-A zwiększają poziom serotoniny i noradrenaliny w OUN, łagodząc objawy depresji. Natomiast selektywne inhibitory MAO-B podnoszą poziom dopaminy w OUN, nie wykazują działania przeciwdepresyjnego i są stosowane w leczeniu choroby Parkinsona (selegilina) (Janiec 2012).

Leki stabilizujące nastrój

Podawane przewlekłe w remisji, ich celem jest zniwelowanie szybkich zmian nastroju. Podawane w fazie ostrej choroby są skuteczne tylko w redukcji manii. Przykłady: sole litu, karbamazepina, tianeptyna.

Działania niepożądane: nudności, uczucie pragnienia, wielomocz, niedoczynność tarczycy, drżenie i słabość mięśni.

Leki stosowane w zespołach otępiennych

Główne grupy leków to:

- leki stosowane w chorobie Alzheimera,
- leki prokognitywne (nootropowe), których zadaniem jest poprawa funkcji poznawczych oraz pozytywny wpływ na pamięć i koncentrację.

Leki stosowane w chorobie Alzheimera

Grupa leków: takryna, donepezyl, rywastygmina, galantamina, memantyna.

Główny mechanizm: astymulacja aktywności neuronów cholinergiczných poprzez zahamowanie cholinesterazy (enzymu rozkładającego acetylocholinę).

Wywołują spowolnienie postępów choroby, jednak ta zmiana jest niewielka. Inhibitory cholinesterazy mają za zadanie przede wszystkim spowolnić proces choroby, jednak nie są w stanie odwrócić przebiegu choroby Alzheimera.

Działania niepożądane: biegunka, nudności, ból głowy, wymioty, omdlenia, zaburzenia jelitowo-żołądkowe, zawroty głowy, utrata apetytu, lęk, senność, nadmierne pocenie się, wzrost ciśnienia tętniczego krwi (Yiannopoulou i Papageorgiou 2020, s. 1-12; Singh i in. 2024, s. 402-424).

Leki prokognitywne – piracetam

Lek nootropowy z grupy piroolidonów, pochodna GABA. Mechanizm działania: odtwarza strukturę błony komórkowej, oddziałuje na komórki nerwowe i układ naczyniowy. Wzmaga procesy przekazywania sygnałów przez neurony, głównie moduluje gęstość i czynność receptorów postsynaptycznych. Wpływa na przemiany energetyczne w komórkach OUN, zwiększa wykorzystywanie tlenu i glukozy, przyspiesza syntezę neuroprzekazników. Nasila metabolizm w neuronach OUN, usprawnia procesy poznawcze. Zapobiega zmianom czynności mózgu powstałym na skutek niedotlenienia (Małykh and Sadaie 2010, s. 287-312; Singh i in. 2024, s. 402-424).

Wskazanie do stosowania: zaburzenia procesów poznawczych w zespołach otępiennych, z wyjątkiem choroby Alzheimera, w leczeniu mioklonii pochodzenia korowego, przy zawrotach głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego.

Przeciwwskazania do stosowania: nadwrażliwość na składnik preparatu, krwawienie śródmózgowe, ciężka niewydolność nerek, płasawica Huntingtona, pobudzenie psychoruchowe znacznego stopnia.

Działania niepożądane: hiperkineza, zwiększenie masy ciała, nerwowość, zawroty głowy, ból w obrębie jamy brzusznej, biegunka, nudności, wymioty, nadwrażliwość, ataksja, zaburzenia równowagi (Malykh i Sadaie 2010, s. 287-312).

Winpocetyna

Pochodna eburnameniny.

Mechanizm działania: rozszerza naczynia krwionośne, zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowe, naczynia siatkówki oraz w uchu wewnętrznym. Łagodzi objawy neurologiczne spowodowane niedostatecznym ukrwieniem OUN. Poprawia metabolizm i moduluje uwalnianie neuroprzekazników w OUN. Zwiększa produkcję wysokoenergetycznych fosforanów i stężenie cAMP.

Wskazanie do stosowania: neurologiczne i psychiczne objawy zaburzeń krążenia mózgowego na skutek udaru, miażdżycy, skurczu naczyń krwionośnych mózgu, stanów niedokrwiennych mózgu, encefalopatii pourazowej i nadciśnieniowej, retinopatia w przebiegu miażdżycy, retinopatia cukrzycowa i nadciśnieniowa, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Przeciwwskazania do stosowania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, nie powinno się podawać w przypadku niektórych chorób serca (np. ciężkie zaburzenia rytmu lub ciężka choroba niedokrwienna) oraz w ostrej fazie udaru krwotocznego. Leku nie stosuje się u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (Zhang i in. 2018, s. 30-34).

Działania niepożądane: zaburzenia snu, zawroty głowy, osłabienie, zmiany ciśnienia tętniczego, nudności, zgaga, suchota w jamie ustnej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, alergiczne odczyny skórne, obniżenie odcinka ST, wydłużenie odcinka QT, częstoskurcz.

Leki stosowane w chorobie Parkinsona i innych zaburzeniach układu pozapiramidowego

- leki stosowane w chorobie Parkinsona,
- leki stosowane w chorobie Huntingtona,
- leki stosowane w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego,
- leki stosowane w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni,
- leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Leki stosowane w chorobie Parkinsona

- prekursorzy dopaminy,
- agoniści receptorów dopaminowych,
- inhibitory metabolizmu lewodopy i dopaminy,
- leki cholinolityczne,
- inne leki (amantadyna, fipamezol, walbenazyna, preladenant, pimawanseryna) (Connolly i Lang 2014, s. 1670-1683; Rizek i in. 2016, s. 1157-1165).

Prekursory dopaminy

Sama dopamina jest związkiem polarnym i po podaniu nie przenika bariery krew-mózg. Nie może być więc wykorzystywana w leczeniu choroby Parkinsona. Możliwe jest stosowanie jej bezpośredniego prekursora – lewodopy (L-DOPY), która wnika do mózgu i metabolizowana jest przez dekarboksylazę aminokwasów aromatycznych do dopaminy. Lewodopa to najskuteczniejszy lek w chorobie Parkinsona, dający czasem spektakularną poprawę u pacjentów. Niestety jej stosowanie wiąże się także z problemami, z których najistotniejszy dotyczy skuteczności, tj. po kilku latach przyjmowania jej skuteczność spada. Lewodopa ulega metabolizmowi do dopaminy nie tylko w OUN, ale również na obwodzie. Jest to źródłem działań niepożądanych, takich jak hipotonia ortostatyczna oraz nudności. Lewodopa wywołuje działania niepożądane także w OUN, tzw. ataki psychozy oraz pojawienie się dyskinez (Kostowski i Herman 2007).

Agoniści receptorów dopaminowych

Do tych leków zalicza się pochodne alkaloidów sporyszu: bromokryptynę oraz pergolid, a także związki niewywodzące się z alkaloidów sporyszu, tj. pramipeksol, ropinirol, pirybedyl i rotygotynę. Korzyści ze stosowania agonistów receptorów dopaminowych polegają na braku oddziaływania z systemem wchłaniania i lewodopy. Dzięki niezależności od dekarboksylazy leki te mogą być podawane także w późnych stadiach choroby.

Apomorfina (agonista receptorów dopaminowych) jest stosowana w iniekcjach w celu szybkiego zniesienia silnych objawów hipokinezy, towarzyszących czasem w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

Działania niepożądane: niedociśnienie, nudności, obrzęki. Wszyscy agoniści mogą ponadto wywołać sedację oraz halucynacje (Connolly i Lang 2014, s. 1670-1683).

Inhibitory metabolizmu lewodopy i dopaminy

W tej grupie wyróżniamy:

- inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B),
- inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (COMT).

MAO-B uczestniczy w rozkładzie dopaminy, a COMT w rozkładzie lewodopy.

Inhibitorem MAO-B jest selegilina; może być podawana samodzielnie w początkowej fazie choroby Parkinsona lub jako dodatek do lewodopy w późniejszych stadiach. Metabolitem selegiliny jest amfetamina mogąca wywołać bezsenność i niepokój, dlatego chętnie stosowana jest rasagilina, która nie jest metabolizowana do amfetaminy.

Inhibitorami COMT są tolkapon i entakapon. Tolkapon przechodzi przez barierę krew-mózg i działa zarówno w mózgu, jak i na obwodzie. Entakapon przejawia swoją aktywność wyłącznie na obwodzie, gdyż nie przenika do bariery krew-mózg (Rizek i in. 2016, s. 1157-1165).

Działania niepożądane: nudności i biegunka.

Leki cholinolityczne

Należą do nich: benzatropina, triheksyfenidyl i biperiden.

Mają strukturę chemiczną, która pozwala na przenikanie bariery krew-mózg. Hamują receptory muskarynowe. Zazwyczaj nie nadają się do samodzielnej terapii choroby Parkinsona, ale wykorzystywane są jako leki wspomagające. Znoszą drżenie mięśniowe, natomiast sztywność mięśniową i hipokinezę w mniejszym stopniu. Mogą być stosowane w parkinsonizmie polekowym wywołanym przez neuroleptyki podawane pacjentom leczonym z powodu schizofrenii (Kostowski i Herman 2007). Działania niepożądane cholinolityków obejmują, m.in.: zaleganie moczu, splątanie, suchość w jamie ustnej, zaparcia.

Leki stosowane w chorobie Huntingtona

Leczenie choroby Huntingtona jest przede wszystkim objawowe i obejmuje stosowanie haloperydolu w celu przeciwdziałania efektom dopaminy oraz kontroli psychozy, a także podawanie diazepam w celu stymulowania sygnalizacji GABA-ergicznej. Gdy płasawica staje się dużym problemem i prowadzi do częstych upadków i urazów u pacjentów, można zastosować tetrabenazynę oraz rezerpinę (Frank 2014, s. 153-160). Działania niepożądane: depresja, nadciśnienie tętnicze.

Leki stosowane w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (ALS)

Lekiem skutecznym w leczeniu ALS jest ryluzol, który niestety wydłuża życie chorych jedynie o kilka miesięcy. Presynaptycznie blokuje uwalnianie kwasu glutaminowego, postsynaptycznie jest antagonistą receptorów glutaminowych typu NMDA oraz kwasu kainowego. Ponadto hamuje przewodnictwo w napięciowo zależnych kanałach sodowych. Dodatkowo w leczeniu objawowym ALS wykorzystywany jest również agonista receptorów GABA-baklofen w celu zniesienia bolesnej spastyczności mięśni (Johnson i in. 2022, s. 1367-1388).

Leki stosowane przy leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)

Lekiem zarejestrowanym w SMA jest nusinersen, antysensowny oligonukleotyd, który zmienia alternatywne przycinanie homologicznego genu SMN2, sprawiając, że tak zmieniony produkt zaczyna zachowywać się funkcjonalnie jak gen SMN1. Lek jest podawany bezpośrednio do OUN, we wstrzyknięciach dokanałowych co 4 miesiące (Wichniak i in. 2006, s. 563-577; Antonaci i in. 2023, s. 2935-2942).

Leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego

Leczenie przyczynowe nie jest dostępne; celem leczenia jest przede wszystkim spowolnienie postępów choroby. Jednym z niewielu dostępnych leków jest chemioterapeutyk przeciwnowotworowy, należący do kardiotoksycznych antybiotyków antracyklinowych – mitoksantron. Ostre rzuty choroby są leczone wysokimi dawkami glikokortykosteroidów, np. triamcynolonu (Kostowski i Herman 2007; Graf i in. 2024, s. 100667).

Bibliografia

- Ali H., Khan N.A., Beg M.M.A., Sarwar M.Z., Kyzy N.K., Muktarovna T.U., Osmonaliev K., Khan F.I., Ay M.B. (2023), *Chapter 8 – Mechanism of action of antiepileptic drugs*, [w:] *How Synthetic Drugs Work*, red. I. Kazmi, S. Karmakar, M.A. Shaharyar, M. Afzal, F.A. Al.-Abbasi, Academic Press, Cambridge, Massachusetts, USA, s. 177-193.
- Antonaci L., Pera M.C., Mercuri E. (2023), *New therapies for spinal muscular atrophy: where we stand and what is next*, „European Journal of Pediatrics”, 182(7), s. 2935-2942.
- Connolly B.S., Lang A.E. (2014), *Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review*, „JAMA”, 311(16), s. 1670-1683.
- Edmondson D.E., Binda C. (2018), *Monoamine Oxidases*, [w:] *Membrane Protein Complexes: Structure and Function*, red. J.R. Harris, E.J. Boekema, Springer, Singapore, s. 117-139.
- Fitzgerald K.T., Bronstein A.C. (2013), *Selective serotonin reuptake inhibitor exposure*, „Topics in Companion Animal Medicine”, 28(1), s. 13-17.
- Frank S. (2014), *Treatment of Huntington's Disease*, „Neurotherapeutics”, 11(1), s. 153-160.
- Graf J., Hg H.S., Zhu F., Zhao Y., Wijnands J.M., Evans C., Fisk J.D., Marrie R.A., Tremlett H. (2024), *Disease-modifying drugs, multiple sclerosis and infection-related healthcare use in British Columbia, Canada: a population-based study*, „The Lancet Regional Health – Americas”, 6, 29, s. 100667.
- Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. (2013), *Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects*, „The Ochsner Journal”, 13(2), s. 214-223.
- Grundmann M., Kacirova I., Urinovska R. (2015), *Therapeutic monitoring of psychoactive drugs – antidepressants: a review*, „Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic”, 159(1), s. 35-43.
- Hartshorn E.A. (1972), *Drug Interactions Central Nervous System Drugs: Anticonvulsants*, „Drug Intelligence & Clinical Pharmacy”, 6(4), s. 130-137.
- Heitzman J. (2011), *Zaburzenia metaboliczne w psychiatrii. Leki przeciwpyschotyczne a zaburzenia metaboliczne*, „Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii”, 27(1), s. 37-42.
- Hiemke C., Härtter S. (2000), *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors*, „Pharmacology & Therapeutics”, 85(1), s. 11-28.
- Janiec W. (red.) (2012), *Kompendium farmakologii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Johnson S.A., Fanf T., De Marchi F., Neel D., Van Weehaeghe D., Berry J.D., Paganoni S. (2022), *Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents*, „Drugs”, 82(13), s. 1367-1388.
- Kostowski W., Herman Z.S. (2007), *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Stryków.
- Leppik I.E. (2000), *Monotherapy and polypharmacy*, „Neurology”, 55(11 Suppl 3), s. 25-29.
- Löscher W., Rogawski M.A. (2012), *How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates*, „Epilepsia”, 53(8), s. 12-25.
- Malykh A.G., Sadaie M.R. (2010), *Piracetam and Piracetam-Like Drugs*, „Drugs”, 70(3), s. 287-312.
- Mandrioli R., Mercolini L., Saracino M.A., Raggi M.A. (2012), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions*, „Current Medicinal Chemistry”, 19(12), s. 1846-1863.
- Meder J., Tyszkowska M., Jarema M., Araszkiewicz A., Szafranski T. (2008), *Antipsychotics in clinical practice. The refractory schizophrenic patients treatment*, „Psychiatria Polska”, 42(6), s. 859-873.
- Mutschler E. (2013), *Farmakologia i toksykologia*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław.
- Perucca E. (2005), *An Introduction to Antiepileptic Drugs*, „Epilepsia”, 46(4), s. 31-37.
- Rizek P., Kumar N., Jog M.S. (2016), *An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease*, „CMAJ”, 188(16), s. 1157-1165.

- Robakis D., Fahn S. (2015), *Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease*, „CNS Drugs”, 29(6), s. 433-441.
- Sankaraneni R., Lachhwani D. (2015), *Antiepileptic Drugs – A Review*, „Pediatric Annals”, 44(2), s. e36-e42.
- Singh B., Day C.M., Abdella S., Garg S. (2024), *Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management*, „Journal of Controlled Release”, 367, s. 402-424.
- Smith M.C., Riskin B.J. (1991), *The Clinical Use of Barbiturates in Neurological Disorders*, „Drugs”, 42(3), s. 365-378.
- Sproule B.A., Naranjo C.A., Brenner K.E., Hassan P.C. (1997), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and CNS Drug Interactions*, „Clinical Pharmacokinetics”, 33(6), s. 454-471.
- Srinivas N., Maffuid K., Kashuba A.D. (2018), *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in the Central Nervous System*, „Clinical pharmacokinetics”, 57(9), s. 1059-1074.
- Whiskey E., Taylor D. (2013), *A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants*, „Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)”, 27(8), s. 732-739.
- White H.S., Smith M.D., Wilcox K.S. (2007), *Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs*, „International Review of Neurobiology”, 81, s. 85-110.
- Wichniak A., Murawiec S., Jernajczyk W. (2006), *Pharmacological treatment of insomnia*, „Psychiatria Polska”, 40(3), s. 563-577.
- Yiannopoulou K.G., Papageorgiou S.G. (2020), *Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update*, „Journal of Central Nervous System Disease”, 12, s. 1-12.
- Zhang Y., Li J., Yan C. (2018), *An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications*, „European Journal of Pharmacology”, 819, s. 30-34.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Klasyczny neuroleptyk to:
 - a) **pochodna fenotiazyny**
 - b) olanzapina
 - c) risperidon
 - d) amitryptylina
 - e) lit
2. Neuroleptyk atypowy to:
 - a) haloperydol
 - b) Tisercin
 - c) **ziprazidon**
 - d) flupentiksol
 - e) zuklopentiksol
3. Lek stabilizujący nastrój to:
 - a) **sole litu**
 - b) fenotiazyn
 - c) diazepam
 - d) olanzapina
 - e) risperidon

Rozdział 9

Farmakoterapia padaczki

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym, charakteryzującym się nieprzewidywalnym występowaniem napadów padaczkowych. Pojedynczy napad padaczkowy nie przesądza o rozpoznaniu padaczki, gdyż w większości takich przypadków kolejne napady padaczkowe nie będą występowały (25% ryzyko w okresie kolejnych 3 lat, 33% całkowite ryzyko). Pojedyncze napady padaczkowe mogą być spowodowane przez czynniki środowiskowe, takie jak infekcja, toksyczność leków, alkohol, deprywacja snu. W takich sytuacjach nie rozpoznajemy padaczki i przewlekłe leczenie nie jest włączane. Napady padaczkowe powstają w wyniku nadmiernych, synchronicznych wyładowań elektrycznych w mózgu. Padaczka występuje u około 0,8% populacji, może się pojawić w każdym wieku, ale najczęściej u dzieci poniżej 10 roku życia, a u dorosłych powyżej 50 roku życia. Szacuje się, że na całym świecie na padaczkę choruje aż 50 milionów osób. Schorzenie najczęściej ma podłoże idiopatyczne, czyli nie udaje się ustalić konkretnego czynnika wywołującego chorobę. Może ona pojawić się także wskutek, np. uwarunkowań i wad genetycznych, zaburzeń neurorozwojowych, przebytego udaru mózgu, guza, malformacji naczyniowej, urazu czy też zmian poza-palnych mózgu. Występowanie napadów padaczkowych w znacznym stopniu wpływa na codzienne funkcjonowanie osób dotkniętych tą chorobą, dlatego stosowanie leków przeciwpadaczkowych (LPP) odgrywa tak ważną rolę. Dzięki tym lekom około 70% osób z padaczką funkcjonuje bez napadów. Niestety nadal u 20-30% pacjentów nie udaje się uzyskać uwolnienia od napadów padaczkowych i wówczas mówimy o lekooporności (Rogawski 2025, s. 192-206).

Dla studentów pielęgniarstwa niezwykle istotne jest zrozumienie farmakologii, mechanizmów działania, skutków ubocznych, interakcji oraz aspektów opieki nad pacjentem związanych z lekami przeciwpadaczkowymi. Niniejszy rozdział dostarcza informacji na temat poszczególnych grup leków przeciwpadaczkowych, pomagając

studentom w zdobyciu niezbędnych kompetencji do skutecznego zarządzania opieką nad pacjentami z tą chorobą (Bentley i Sharma 2019, s. 365-389).

W diagnostyce padaczki zastosowanie mają m.in. badania, takie jak EEG i rezonans magnetyczny.

Napady padaczkowe można podzielić na 2 główne rodzaje:

1. Napady o ogniskowym początku (dawniej zwane „częściowe”) – rozpoczynają się w jednym, konkretnym obszarze mózgu i można je podzielić na:
 - napady bez zaburzeń świadomości (dawniej zwane „proste”) – pacjent zachowuje świadomość, a objawy mogą obejmować drgania lub dziwne doznania,
 - napady z zaburzeniami świadomości (dawniej zwane „złożone”) – występuje zaburzenie świadomości, często z towarzyszącymi powtarzalnymi ruchami,
 - napady przechodzące w uogólniony napad toniczno-kloniczny (dawniej zwane „wtórnie uogólnione”).
2. Napady o uogólnionym początku – obejmują obie półkule mózgu od początku i można je podzielić na:
 - napady toniczno-kloniczne – charakteryzują się sztywnością mięśni (faza toniczna) oraz rytmicznymi drganiami (faza kloniczna),
 - napady nieświadomości – krótkotrwałe utraty świadomości,
 - napady miokloniczne – nagłe, krótkie drgania lub szarpnięcia kończyn,
 - napady toniczne – nagłe zeszywnienie mięśni,
 - napady atoniczne – nagła utrata napięcia mięśniowego powodująca upadki.

Stan padaczkowy stanowi odrębną jednostkę kliniczną, związaną z przedłużonym czasem występowania (> 30 min) aktywności padaczkowej lub napadów padaczkowych bez powrotu świadomości pomiędzy nimi. Obecnie uznaje się ten czas za długi, dlatego występowanie ciągłego napadu powyżej 5 min uznaje się za stan padaczkowy, aby jak najszybciej włączyć postępowanie terapeutyczne. Stan padaczkowy niesie ze sobą ryzyko niedotlenienia i zapaści krążeniowej, dlatego wymaga kompleksowego, niezwłocznego leczenia.

Wprowadzenie do leków przeciwpadaczkowych

Leki przeciwpadaczkowe stanowią podstawę leczenia padaczki, a ich celem jest zmniejszenie częstości i nasilenia napadów. Wybór LPP zależy od rodzaju napadu, wieku pacjenta, chorób współistniejących oraz potencjalnych interakcji lekowych. Napady padaczkowe powstają w wyniku zmniejszonego hamowania lub zwiększonego pobudzenia neuronów, dlatego leki przeciwpadaczkowe wykorzystują różne mechanizmy wpływające na czynność elektryczną neuronów. LPP wykazują pojedynczy lub złożony mechanizm działania, wpływając na różne kanały jonowe.

Żaden pojedynczy LPP nie jest skuteczny dla wszystkich pacjentów, a terapia musi być indywidualizowana. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować monoterapii, podczas gdy inni odnoszą korzyści z terapii skojarzonej (politerapii), czyli jednoczesnego

stosowania 2-3 leków. Pacjenci wymagają stosowania leków przeciwpadaczkowych przewlekłe, co wpływa na konieczność monitorowania interakcji i działań niepożądanych. Stosowanie klasycznych, starszej generacji LPP związane jest z częstszym występowaniem działań niepożądanych, natomiast nowa generacja leków jest często bezpieczniejsza w stosowaniu.

Główne mechanizmy działania LPP są następujące: blokery kanałów sodowych (fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina, lakozamid), blokery kanałów wapniowych (etosuksymid, gabapentyna, pregabalina), wpływające na receptory GABA (fenobarbital, primidon, diazepam, lorazepam, klonazepam, klobazam, stiripentol, tiagabina, wigabatryna), antagonist receptoru AMPA (perampanel), ligandy SV2A (lewetyracetam, brywaracetam), mieszany lub nieznany mechanizm działania (walproinian, topiramat, zonisamid, felbamat, rufinamid, cenobamat, kanabidiol, fenfluramina, adrenokortykotropina).

W zależności od rodzaju napadów padaczkowych w terapii podstawowej (monoterapia lub terapia dodana) zgodnie z rekomendacjami Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecane jest stosowanie następujących leków:

- uogólnione napady toniczno-kloniczne: fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramat, walproinian,
- napady nieświadomości: etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramat, walproinian,
- napady miokloniczne: lewetyracetam, topiramat, walproinian,
- napady ogniskowe: fenytoina, gabapentyna, karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, pregabalina, topiramat, walproinian, zonisamid, brywaracetam, cenobamat, eslikarbazepina,
- napady toniczne lub atoniczne: lamotrygina, lewetyracetam, topiramat, walproinian,
- stan padaczkowy: diazepam, lorazepam, midazolam, fosfenytoina, walproinian, lewetyracetam, fenobarbital. W pierwszej kolejności stosowane są 2 dawki dożylnie leku z grupy benzodiazepin, następnie w razie braku poprawy podawany jest dożylny lek przeciwpadaczkowy z poniższych: lewetyracetam, fenytoina, kwas walproinowy. W razie braku ustąpienia stanu padaczkowego w trzecim kroku pacjent wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii (Rejda i in. 2022, s. 201-219; Stevens 2023, s. 221-232; Meierkord i in. 2010, s. 348-355).

Charakterystyka najważniejszych leków przeciwpadaczkowych

Do najczęściej stosowanych obecnie leków przeciwpadaczkowych należą leki starszej oraz nowej generacji. Wśród nich znajdujemy zarówno klasyczne leki, takie jak karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, jak i nowsze lewetyracetam, lamotrygina, topiramat, gabapentyna, pregabalina, okskarbazepina. Najnowsze leki, które zostały wprowadzone do użycia w ostatnich latach, to brywaracetam, lakozamid i cenobamat.

Istotnym elementem prowadzenia leczenia przeciwpadaczkowego są działania niepożądane. Leki przeciwpadaczkowe wywołują skutki uboczne, które mogą obejmować zawroty głowy, senność, zmęczenie, zaburzenia równowagi oraz zaburzenia poznawcze. LPP wykazują zależne od dawki działania niepożądane, które można zniwelować, redukując dawkę leku. Tak zwane reakcje idiosynkratyczne (alergiczne) są natomiast niezależne od dawki leku i mogą one zagrażać życiu. Większość leków przeciwpadaczkowych powinna być włączana powoli, stopniowo, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Leków przeciwpadaczkowych nie można również gwałtownie odstawiać, gdyż może to spowodować wystąpienie napadu padaczkowego, a nawet stanu padaczkowego, który jest schorzeniem bezpośrednio zagrażającym życiu.

Poważne skutki uboczne mogą obejmować reakcje skórne, leukopenię, trombocytopenię. Na uwagę zasługuje również teratogenność, która jest szczególnie wysoka w przypadku stosowania walproinianu i topiramatu.

Karbamazepina to lek chemicznie zbliżony do trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, jest szczególnie skuteczna w leczeniu napadów ogniskowych. Znajduje ona również zastosowanie w leczeniu innych schorzeń, takich neuralgia trójdzielną, inne bóle neuropatyczne, choroba afektywna dwubiegunowa. Karbamazepina jest lekiem silnie indukującym enzymy wątrobowe cytochromu P450, dlatego nasila metabolizm wielu leków, takich jak doustnych leków antykoncepcyjnych, warfaryny czy też glikokortykosteroidów. Okskarbazepina i eslikarbazepina są lekami o działaniu zbliżonym do karbamazepiny, przy czym w mniejszym stopniu wpływają one na aktywność metaboliczną enzymów wątrobowych.

Działania niepożądane karbamazepiny: nudności, zawroty głowy, rozmazane widzenie, ataksja (objawy mózdkowe), wysypka, rzadko zespół Stevensa-Johnsona, hiponatremia, leukopenia, anemia aplastyczna, niewydolność wątroby. Szczególnie często występujące w początkowym okresie leczenia nudności i zaburzenia widzenia mogą być minimalizowane poprzez powolne zwiększanie dawki leku. W przypadku stosowaniu wysokich dawek od początku leczenia często może wystąpić wysypka lub nawet zespół Stevensa-Johnsona (groźne schorzenie przebiegające z martwicą skóry). Leukopenia występuje u 12% dzieci i u 7% dorosłych, ale zwykle nie wymaga odstawienia leku. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym w zakresie objawów hematologicznych jest anemia aplastyczna, która występuje jednak stosunkowo rzadko (mniej niż 1/50 000).

Działania niepożądane okskarbazepiny: nudności, wymioty, zawroty głowy, zamazane widzenie, ataksja, wysypka, hiponatremia (występuje częściej niż w przypadku karbamazepiny), leukopenia, anemia aplastyczna.

Fenytoina to lek zbliżony budową do barbituranów, jednak ze względu na nieliניowy metabolizm i działania niepożądane jest ona coraz rzadziej stosowana. Aktualnie najczęściej używana jest dożylnie w formie proleku (fosfenytoina) w leczeniu stanu

padaczkowego. Podczas stosowania fenytoiny istnieje ryzyko szybkiego wystąpienia efektu toksycznego, dlatego wymaga ona oznaczania stężenia we krwi. Działania niepożądane obejmują: oczopląs, podwójne widzenie, ataksję, sedację, przerost dziąseł, hirsutyzm, zgrubienie rysów twarzy, neuropatię, osteomalację, gorączkę, zmiany skórne, limfadenopatię, zaburzenia poznawcze, anemię megaloblastyczną (zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego).

Kwas walproinowy jest zwykle stosowany jako sól sodowa (lub magnezowa) walproinianu lub połączenie kwasu i soli – w zależności od preparatu. Po raz pierwszy został stworzony w 1963 r. i od tego czasu jest on wciąż stosowany dzięki swojej wysokiej skuteczności w leczeniu różnego rodzaju napadów padaczkowych. Znajduje on również zastosowanie w leczeniu niektórych schorzeń psychicznych. Stosowany może być w formie doustnej jako tabletki, zawiesina oraz w formie dożylniej.

Działania niepożądane: nudności, wymioty, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, drżenie, łysienie, wzrost masy ciała, trombocytopenia, niewydolność wątroby, zapalenie trzustki, hiperamonemia, anemia aplastyczna, liczne interakcje lekowe, teratogenność (w tym rozszczep kanału kręgowego i upośledzenie umysłowe).

Benzodiazepiny są stosowane głównie w celu przerwania napadu padaczkowego, napadów padaczkowych gromadnych, jak również stanu padaczkowego. Z wyjątkiem klobazamu ta grupa leków nie jest stosowana przewlekłe w leczeniu padaczki, gdyż wykazuje ona potencjał uzależniający oraz działania niepożądane. Najczęściej stosowany jest diazepam w formie doustnej, iniekcji i wlewów doodbytniczych, klonazepam w formie doustnej i iniekcji, lorazepam w postaci iniekcji oraz midazolam w formie podawanej na błonę śluzową policzka lub iniekcji. Działania niepożądane: senność, sedacja, letarg, depresja układu oddechowego, śpiączka. Niektóre działania niepożądane mogą wywołać nawet zgon pacjenta.

Lewetyracetam i brywaracetam są lekami o zbliżonym mechanizmie działania. Należą one do grupy leków, które wykazują mniej działań niepożądanych i mało interakcji z innymi lekami. Jako nieliczne leki przeciwpadaczkowe, mogą one być włączane do leczenia w szybszym tempie. Lewetyracetam dostępny jest w formie doustnej, w tym także jako syrop, a także dożylniej, przez co znajduje zastosowanie w leczeniu stanu padaczkowego. Działania niepożądane lewetyracetamu: sedacja, zawroty głowy, ataksja, zaburzenia zachowania, zaburzenia pamięci, zaburzenia psychotyczne, rozdrażnienie, agresja.

Działania niepożądane brywaracetamu: senność, drażliwość, zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia pamięci, agresja, lęk, ból głowy, bezsenność, depresja.

Lamotrygina należy do nowszych leków przeciwpadaczkowych, cechuje się długim okresem półtrwania (24-35 godzin), dlatego wymaga szczególnie powolnego włączania. Stosowana jest zarówno w napadach uogólnionych, ogniskowych, jak i w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Działania niepożądane lamotryginy:

zawroty głowy, ból głowy, podwójne widzenie, nudności, senność, wysypka, zaburzenia mózdkowe. W przypadku lamotryginy istotne jest powolne zwiększanie dawki, aby zminimalizować ryzyko występowania działań niepożądanych, w szczególności wysypki. Zespół Stevensa-Johnsona występuje częściej przy jednoczesnym stosowaniu lamotryginy i walproinianu.

Topiramát wykazuje szeroki mechanizm działania obejmujący hamowanie kanałów sodowych, aktywowanie hiperpolaryzacji kanałów potasowych, modyfikowanie działania GABA-zależnego oraz zmniejszanie pobudzenia wywołanego przez glutaminian poprzez receptory AMPA. Interesujące, że topiramát wchodzi w interakcję z kompleksem receptorów GABA_A w miejscu innym niż miejsca wiązania barbituranów lub benzodiazepin. Lek ten jest również słabym inhibitorem anhidrazy węglanowej (Lasoń i in. 2011, s. 279-280). Cechuje się wysoką skutecznością na poziomie podobnym do fenytoiny, przy czym obciążony jest mniejszą liczbą działań niepożądanych. Stosowany jest głównie jako lek dodatkowy przy braku skuteczności monoterapii. Działania niepożądane: senność, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia funkcji językowych i poznawczych, spowolnienie procesów poznawczych, parestezje, anoreksja, utrata masy ciała, kamica nerkowa, udar cieplny (u dzieci), kwasica metaboliczna, jaskra zamkniętego kąta przesączania, krótkowzroczność, teratogenność.

Gabapentyna i pregabalina są lekami skutecznymi w leczeniu napadów ogniskowych. Ze względu na krótki okres półtrwania wymagają stosowania nawet do 3 razy dziennie (gabapentyna). Znajdują one zastosowanie w leczeniu bólu przewlekłego oraz jako leki anksjolityczne. Wydalane są w niezmienionej formie w moczu, nie wchodzi w istotne interakcje lekowe oraz mogą być wprowadzane do użycia w szybszym tempie. Działania niepożądane: sedacja, zmęczenie, zawroty głowy, ataksja.

Lakozamid i cenobamat należą do nowszych leków w leczeniu napadów ogniskowych cechujących się stosunkowo wysoką skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Lakozamid jako jedyny lek zwiększa wolną inaktywację kanałów sodowych, natomiast cenobamat wykazuje podwójny mechanizm działania (modulator GABA i nasilenie inaktywacji kanałów sodowych). Działania niepożądane lakozamidu: zawroty głowy, ból głowy, nudności, wymioty, podwójne widzenie, wydłużony odstęp PR. Działania niepożądane cenobamatu: senność, zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, splątanie, oczopląs, podwójne widzenie, skrócenie odstępu QT, reakcja eozynofilowa (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS).

Perampanel należy do nowszych leków. Znajduje on zastosowanie jako leczenie dodatkowe w napadach ogniskowych oraz uogólnionych. Działania niepożądane: rozdrażnienie, agresja, wrogość, złość, zawroty głowy, senność, ból głowy, upadki.

Etosuksymid wykorzystywany jest do leczenia napadów nieświadomości. Działania niepożądane: ból brzucha, wymioty; nagłe odstawienie leku może wywołać stan padaczkowy napadów nieświadomości.

Tiagabina wykorzystywana jest jako lek dodatkowy w napadach ogniskowych. Ze względu na krótki czas półtrwania wymagane jest dawkowanie 3 razy na dobę. Działania niepożądane: zmęczenie, zawroty głowy, senność, rozdrażnienie.

Kannabidiol to fitokannabinoid pozbawiony działania psychostymulującego. Zarejestrowany jest do stosowania w opornych zespołach padaczkowych, takich jak zespół Dravet, Lennoxa-Gastauta oraz w przypadku padaczki w przebiegu stwardnienia guzowego, które jest rzadkim zespołem genetycznym. Działania niepożądane: senność, zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunka, podwyższenie poziomu transaminaz (Ritter i in. 2024, s. 613-625.e2; Porter i Meldrum 2012, s. 427-483; Stevens 2023, s. 221-232).

Leki przeciwpadaczkowe w ciąży

Niektóre leki (np. karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina, pregabalina, topiram, cenobamat) poprzez indukcję enzymów wątrobowych zmniejszają skuteczność środków antykoncepcyjnych, co może powodować konieczność zwiększenia dawek hormonów lub stosowanie preparatów łączonych. Poprzez indukcję enzymów wątrobowych wpływają one również na niedobór witaminy K u noworodków. Do leków, które nie wpływają na skuteczność środków antykoncepcyjnych, należą m.in. lakoamid, lewetyracetam, pregabalina, brywaracetam.

Optymalną opcją leczenia padaczki w okresie ciąży jest monoterapia w najniższej skutecznej dawce, przy czym najważniejsze jest uzyskanie dobrej kontroli napadów jeszcze przed zajściem w ciążę. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w ciąży niesie ze sobą ryzyko teratogenności dla płodu, ale także występowanie napadów padaczkowych w okresie ciąży powoduje poważniejsze ryzyko związane ze skurczami mięśni tłoczni brzusznej i niedotlenienia płodu. Lekami w największym stopniu zwiększającymi ryzyko wad wrodzonych płodu są walproinian i topiram – w przypadku tych leków należy uzyskać pisemną zgodę na ich stosowanie przez pacjentki w wieku rozrodczym oraz w ciąży, jeśli występuje konieczność ich stosowania. Częstość występowania wad wrodzonych płodu można zmniejszyć, stosując suplementację kwasu foliowego w wyższej ilości (5 mg/d.) niż standardowa dawka (0,4 mg/d.) przez okres kilku miesięcy przed zajściem w ciążę. Ryzyko wad wrodzonych wynosi około 2% przy stosowaniu lamotryginy w dawce dobowej poniżej 300 mg, około 2,4% podczas stosowania lewetyracetamu, około 3% w przypadku okskarbazepiny, 3,4% w przypadku dawki karbamazepiny < 400 mg/dobę, podczas gdy ryzyko wad wrodzonych walproinianu wynosi około 10%, a ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych sięga aż 40%. W ostatnim czasie zwraca się również uwagę na potencjalne ryzyko teratogenności podczas stosowania walproinianu przez mężczyznę. Poza ryzykiem teratogenności przy stosowaniu leków przeciwpadaczkowych obserwuje się także zwiększoną chorobowość i śmiertelność u matek, która jest najwyższa w przypadku stosowania walproinianu, karbamazepiny i okskarbazepiny, a najniższa w przypadku lamotryginy i lewetyracetamu (Razai i in. 2024, s. 985-995).

Ze względu na zmieniony metabolizm u kobiety ciężarnej stężenie okskarbazepiny spada najbardziej w trzecim trymestrze ciąży, co może wymagać zwiększenia dawki leku. Stężenie lamotryginy w III trymestrze ciąży spada aż o 50-70%, a lewetyracetamu aż o 60%, co powoduje konieczność dostosowania dawki leku. Z tego powodu wskazane jest również oznaczanie poziomu leku w surowicy na początku każdego trymestru ciąży (Porter i Meldrum 2012, s. 427-483).

Rola pielęgniarki w opiece nad pacjentami z padaczką

Pielęgniarki odgrywają kluczową rolę w rozpoznawaniu napadów oraz wspieraniu emocjonalnym pacjentów. Powinny upewnić się, że pacjenci i ich rodziny rozumieją naturę choroby oraz metody jej leczenia, szczególnie że rozpoznanie padaczki niesie ze sobą pewien ciężar w zakresie funkcjonowania społecznego i zawodowego. Pacjenci wymagają regularnego monitorowania pod kątem objawów toksyczności leków i ich działań niepożądanych. Niezwykle istotne jest również edukowanie pacjentów w zakresie regularnego przyjmowania leków przeciwpadaczkowych. Nieprzestrzeganie zaleceń związanych z LPP jest główną przyczyną niekontrolowanych napadów, co może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak stan padaczkowy. Zachęcanie pacjentów do prowadzenia dzienniczka napadów i leków może pomóc w ocenie skuteczności leczenia oraz poprawić przestrzeganie zaleceń. Rola pielęgniarki w prowadzeniu pacjentów z padaczką jest również istotna przy planowaniu rodziny podczas leczenia przeciwpadaczkowego oraz podczas opieki nad pacjentami z padaczką podczas hospitalizacji. W tym drugim przypadku szczególnie ważne jest zebranie wywiadu od pacjenta lub opiekuna co do przyjmowanych leków padaczkowych i zapewnienie ich dostępności w ramach oddziału (Karch 2010, s. 305-320).

Bibliografia

- Bentley P., Sharma P. (2019), *Neurological disorders – epilepsy, Parkinson's disease and multiple sclerosis*, [w:] *Clinical Pharmacology*, red. M.J. Brown, P. Sharma, F. Mir *et al.*, Elsevier, Edinburgh, s. 365-389.
- Karch A. (2010), *Focus on nursing pharmacology*, Lippincott Williams & Wilkins, s. 305-320.
- Lasoń W., Dudra-Jastrzębska M., Rejdak K., Czuczwar S.J. (2011), *Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update*, „Pharmacological Reports”, 63, s. 271-292.
- Meierkord H., Boon P., Engelsen B., Gocke K., Shorvon S., Tinuper P., Holtkamp M. (2010), *EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults*, „European Journal of Neurology”, 17, s. 348-355.
- Porter R.J., Meldrum B.S. (2012), *Antiseizure Drugs*, [w:] *Basic and Clinical Pharmacology*, red. B. Katzung, S. Masters, A. Trevor, The McGraw-Hill Companies, New York, s. 427-483.
- Razaz N., Iglan J., Bjork M., Joseph K.S., Werenberg Dreier J., Gilhus N.E., Gissler M., Leinonen M.K., Zoega H., Alvestad S., Christensen J., Tomson T. (2024), *Risk of Perinatal and Maternal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With Epilepsy*, „JAMA Neurology”, 81, s. 985-995.

- Rejdak K., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Błaszczyk B., Halczuk I., Rysz A., Rola R., Sienkiewicz-Jaros H., Ryglewicz D. (2022), *Diagnostyka i leczenie padaczki – wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, „Polski Przegląd Neurologiczny”, 18, s. 201-219.
- Ritter J.M., Flower R., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Rang H.P. (2024), *Antiepileptic drugs*, [w:] *Rang & Dale's Pharmacology*, red. J.M. Ritter, R. Flower, G. Henderson et al., Elsevier, London, 42, s. 613-625.e2.
- Rogawski M. (2025), *Treatment of Seizure Disorders*, [w:] *Brody's Human Pharmacology*, red. L. Wecker, S. Ingram, Elsevier, Philadelphia, s. 192-206.
- Stevens C.W. (2023), *Antiepileptic Drugs*, [w:] *Brenner and Stevens' pharmacology*, red. C.W. Stevens, Elsevier, Philadelphia, s. 221-232.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Lek, który wykazuje najwyższy odsetek teratogenności, to:
 - a) lewetyracetam
 - b) lamotrygina
 - c) karbamazepina
 - d) okskarbazepina
 - e) **kwas walproinowy**
2. W leczeniu stanu padaczkowego w formie dożylnej stosujemy następujące leki z wyjątkiem:
 - a) diazepam
 - b) fosfenytoiny
 - c) kwasu walproinowego
 - d) lewetyracetamu
 - e) **morfiny**
3. Nowe leki przeciwpadaczkowe stanowią poniższe z wyjątkiem:
 - a) brywaracetamu
 - b) lewetyracetamu
 - c) lakoamidu
 - d) cenobamatu
 - e) **kwasu walproinowego**

Leczenie farmakologiczne schorzeń układu pozapiramidowego

Schorzenia układu pozapiramidowego to grupa chorób powstałych wskutek zaburzeń funkcji lub uszkodzenia strukturalnego w obrębie układu pozapiramidowego, czyli jąder podstawy mózgu. Charakteryzują się one nieprawidłową funkcją ruchową, a nie w zakresie siły mięśniowej, gdyż układ ten odpowiada za koordynację i modulację aktywności ruchowej. Za wygenerowanie siły mięśniowej odpowiedzialna jest droga piramidowa, czyli tzw. górny neuron ruchowy. Objawy uszkodzenia układu pozapiramidowego to m.in. drżenie, parkinsonizm, ruchy dystoniczne, płasawica, tiki, ruchy atetotyczne, balizm. Powyższe objawy mogą występować w różnych chorobach układu pozapiramidowego, takich jak: choroba Parkinsona, dystonie, drżenie samoistne, czy też choroba Huntingtona. Zaburzenia funkcji układu pozapiramidowego mogą dotyczyć różnych struktur i ich połączeń. W chorobie Parkinsona (*Parkinson's disease* – PD) objawy powstają wskutek niedoboru neuroprzekąźnictwa dopaminergicznego w prążkowie w wyniku zwyrodnienia neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej. Ruchy płasawicze w chorobie Huntingtona są związane ze zwyrodnieniem neuronów w jądrze ogoniastym i skorupie. Hemibalizm jest zazwyczaj związany z uszkodzeniami strukturalnymi w przeciwnym jądrze wzgórza lub jego połączeniach. Zmiany w neuroprzekąźnictwie jąder podstawnych są dobrze opisane w wielu zaburzeniach ruchowych, a coraz lepsze zrozumienie tych procesów przekłada się na powstawanie nowych terapii lekowych (Jankovic 2022, s. 1498-1534).

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona to postępujące zaburzenie neurodegeneracyjne spowodowane utratą neuronów produkujących dopaminę w istocie czarnej oraz obecnością ciał Lewy'ego (eozynofilnych inkluzji cytoplazmatycznych) w ocalałych neuronach. Choroba Parkinsona jest chorobą pierwotnie neurozwyrodnieniową, czyli tzw. idiopatyczną.

Podobne objawy mogą występować w innych schorzeniach, lecz wówczas używamy określenia „zespół parkinsonowski” lub nazywając wyłącznie objawy jako „parkinsonizm”. Przyczyny zespołów parkinsonowskich mogą być różne, tak jak choćby stosowanie niektórych leków przeciwwymiotnych lub neuroleptyków, zmiany pourazowe lub pozapalne mózgu, zaburzenia metaboliczne, tło niedoborowe lub poudarowe.

Główne objawy PD stanowią objawy ruchowe, takie jak: drżenie spoczynkowe, bradykinezja (spowolnienie ruchowe), sztywność oraz niestabilność postawy (zaburzenia równowagi).

W ostatnim czasie coraz większą wagę przykładą się do objawów pozaruchowych:

- objawy neuropsychiatryczne (depresja, zaburzenia poznawcze, lęk, apatia, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania),
- objawy autonomiczne (zaburzenia seksualne, zaparcia, zaburzenia oddawania moczu – nocturia, hipotonia ortostatyczna, nadpotliwość),
- zaburzenia snu,
- inne (ból, zaburzenia węchu, nadmierne ślinienie i nadmierna aktywność gruczołów łojowych) (Sławek 2014, s. 281-291).

Część objawów pozaruchowych wynika z faktu, że osoby z PD wykazują również niższy poziom noradrenaliny, która jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania współczulnego układu nerwowego kontrolującego trawienie, tętno, ciśnienie krwi i oddychanie. Wymienione powyżej objawy wpływają w znacznym stopniu na komfort życia, prowadząc do unieruchomienia i zwiększając ryzyko wystąpienia takich powikłań jak zatorowość płucna i zachłystowe zapalenie płuc. Stosowane leki zmniejszają nasilenie objawów, poprawiając komfort funkcjonowania.

Leki zwiększające syntezę dopaminy

Zwiększenie poziomu dopaminy w mózgu można osiągnąć poprzez zwiększenie syntezy dopaminy lub zapobieganie jej katabolizmowi. W związku z tym, że dopamina nie przechodzi przez barierę krew-mózg (*blood-brain barrier* – BBB), w leczeniu stosuje się preparaty lewodopy. Leki te jednak wymagają podawania łącznie z inhibitorem obwodowej dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AAAD) lub katecholo-O-metylotransferazą (COMT), gdyż przy podawaniu samej lewodopy docierałaby ona do mózgu jedynie w około 1-3% zastosowanej dawki. Łączne stosowanie z inhibitorem dekarboksylazy obwodowej zmniejsza również częstość występowania działań niepożądanych lewodopy. Inhibitory COMT są zatwierdzone zarówno jako monoterapia, jak i leczenie wspomagające dla pacjentów doświadczających pogorszenia stanu klinicznego i wahań motorycznych podczas terapii lewodopą (Reddy i Sanchez-Ramos 2018, s. 136-144).

Lewodopa zwiększa syntezę dopaminy, co prowadzi do aktywacji receptorów postsynaptycznych D2. Wyżej wymienione substancje nie wykazują działania w leczeniu

choroby Parkinsona, dlatego należy je podawać łącznie z lewodopą. Z tego powodu dostępne na rynku leki zawierają już w swoim składzie połączenie lewodopy i tych dodatkowych substancji (np. karbidopa, benserazyd, tolkapon, entakapon). Lewodopa dostępna jest w formie kapsułek standardowych o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletek rozpuszczalnych o szybkim początku działania. Ponadto w leczeniu zaawansowanej postaci PD stosuje się ją także w formie żelu dodwunastniczego (Duodopa). Aktualnie w Polsce dostępny jest też preparat lewodopy w formie infuzji podskórnej za pomocą pompy (Produodopa). Podczas wykonywania obowiązków zawodowych należy zatem zwrócić uwagę, jaki dokładnie preparat należy podać pacjentowi (Bogucki i in. 2023, s. 259-267).

Ze względu na konkurencję o przekazniki błonowe w jelicie cienkim posiłki białkowe zmniejszają stężenie lewodopy w osoczu i jej dostępność w krążeniu mózgowym. Z tego względu lewodopę powinno się przyjmować 30-60 min przed posiłkiem lub 1,5-2 godziny po nim.

Typowe objawy niepożądane stosowania lewodopy obejmują bóle i zawroty głowy, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej), zaburzenia sercowo-naczyniowe (tachyarytmie, zaburzenia ortostatyczne prowadzące do hipotonii), zaburzenia psychiczne (bezsenna, niepokój, pobudzenie, omamy). Lewodopa przeciwwskazana jest w niewyrównanych zaburzeniach endokrynologicznych (guz chromochłonny nadnerczy, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga), niewydolności nerek, ciężkich arytmiiach, zaburzeniach psychotycznych, jaskrze z zamkniętym kątem przesączania. Przy łącznym stosowaniu z inhibitorami COMT należy również wziąć pod uwagę ich działania niepożądane, takie jak nudności, bóle brzucha, suchość w ustach, niewydolność wątroby, dlatego ważne jest, aby okresowo kontrolować parametry wątrobowe. Inhibitory COMT przeciwwskazane są dlatego w przypadku stwierdzenia niewydolności wątroby.

Po włączeniu leczenia lewodopą około 80% pacjentów w początkowym okresie odczuwa wyraźną poprawę w zakresie poruszania się (szczególnie redukcja sztywności i spowolnienia), natomiast około 20% pacjentów wraca do praktycznie normalnego funkcjonowania. W trakcie postępu choroby skuteczność lewodopy jednak ulega zmniejszeniu. Związane jest to zarówno z postępem choroby i utratą neuronów dopaminergicznych, zwyrodnieniem i tzw. regulacją w dół (*down-regulation*) receptorów dopaminergicznych, jak i zmniejszeniem możliwości magazynowania egzogennej lewodopy. W początkowym okresie ze względu na bardzo dobrą reakcję na to leczenie używamy określenia „miesiąc miodowy”, który trwa zwykle 12-24 miesiące. W miarę upływu czasu i stosowania lewodopy u wielu pacjentów z chorobą Parkinsona pojawiają się działania niepożądane związane z tym leczeniem. Pierwsze z nich polegają na wystąpieniu dodatkowych ruchów mimowolnych (dyskinezy) o charakterze pływawym i dystonicznym. Ruchy pływawcze obejmują głównie kończyny i mięśnie twarzy.

Pojawiają się w momencie rozpoczęcia działania kolejnej dawki lewodopy, największe ich nasilenie występuje podczas osiągnięcia szczytu stężenia lewodopy we krwi. Gdy stężenie leku ulega obniżeniu, dyskinezy ustępują, przy czym na ich miejsce wracają podstawowe objawy chorobowe, czyli sztywność, spowolnienie i drżenie. Po kilku latach leczenia tego typu ruchy płasawicze i dystoniczne pojawiają się zatem kilkukrotnie w ciągu dnia wraz ze stosowaniem kilku dawek lewodopy. Drugim rodzajem działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem lewodopy są tzw. fluktuacje. Mogą one polegać na gwałtownych zmianach stanu klinicznego pacjentów nawet w ciągu minut, kiedy to lewodopa nagle przestaje działać i możliwość poruszania się ulega pogorszeniu w znacznym stopniu. Mówimy wówczas o fluktuacjach „on-off”, gdyż okres działania lewodopy w ciągu dnia po zażyciu leku nazywany jest fazą „on”, a okres, podczas którego lek nie działa i pojawiają się objawy parkinsonowskie, nazywamy fazą „off”. Lewodopa z czasem zaczyna działać po coraz dłuższym czasie od zażycia ostatniej dawki oraz działa krócej, przez co wymagane jest stosowanie coraz wyższych dawek oraz częściej w ciągu dnia. O leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona mówimy w momencie wyczerpania możliwości leczenia lewodopą, tzn. kiedy musi być ona zażywana co najmniej 5 razy w ciągu dnia, przez co najmniej 2 godziny w ciągu dnia występuje faza „off”, czyli bez wystarczającego działania leku oraz przez co najmniej godzinę w ciągu dnia obecne są uciążliwe dyskinezy w postaci ruchów płasawicznych. W takiej sytuacji ocenia się pacjenta pod kątem leczenia za pomocą operacji (głęboka stymulacja mózgu, *deep brain stimulation* – DBS) lub szczególnych form leków: pompa z apomorfina (*continuous subcutaneous apomorphine infusions* – CSAI) lub dodwunastniczy ciągły wlew z lewodopą (*levodopa/carbidopa intrajejunal gel* – LCIG) (Jankovic 2022, s. 1498-1534).

Leki zmniejszające katabolizm dopaminy

Kolejny mechanizm umożliwiający zwiększenie poziomu dopaminy w mózgu polega na zmniejszeniu katabolizmu dopaminy w neuronach dopaminergicznych. Leki mające taki mechanizm działania to inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B) – selegilina, rasagilina, safinamid, który jest zarówno inhibitorem MAO-B, jak i wychwyty dopaminy. Do najczęstszych działań niepożądanych tej grupy leków należą suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, zaburzenia snu, arytmie, hipotonia. Przeciwwskazania obejmują zaburzenia funkcji wątroby, nerek, chorobę wrzodową oraz stosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i opioidów.

Agoniści receptorów dopaminowych

Leki z tej grupy bezpośrednio stymulują receptory dopaminowe w prądkowiu. Aktualnie stosowane są nowsze leki z tej grupy, takie jak ropinirol i pramipeksol (aktywują receptory D2 i D3), rotygotyna (aktywuje receptory D1, D2 i D3) i apo-

morfina (aktywuje receptory D1 i D2). Pramipeksol jest jedynym lekiem z tej grupy wykazującym działanie przeciwdepresyjne, natomiast rotygotyna jako jedyna jest dostępna w formie przezskórnej. Apomorfina jest zarezerwowana dla zaawansowanego stadium choroby jako lek ostatniego rzutu, a jej kłopotliwe działanie niepożądane to częste nudności, które są najbardziej nasilone podczas początkowego etapu leczenia (Aminoff 2012, s. 483-500). Leki starszej generacji, takie jak bromokryptyna, lizuryd, pergolid, nie są obecnie stosowane w leczeniu choroby Parkinsona ze względu na częstość występowania działań niepożądanych. Stosowane aktualnie leki z grupy agonistów nowej generacji wykazują również pewne działania niepożądane, takie jak: nudności, wymioty, napady snu, hipotonia, omamy, zawroty głowy, obrzęki, nudności, omdlenia, zaburzenia rytmu serca. Do szczególnych działań niepożądanych tej grupy leków należą zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (*obsessive-compulsive disorder* – OCD), które mogą powodować zachowania o typie hazardu, zakupoholizmu, nadmiernej aktywności społecznej czy też hiperseksualizmu. Przeciwwskazania do stosowania tych leków to: ciężka niewydolność wątroby, nerek oraz ciężkie psychozy w wywiadzie.

Inne leki

Dodatkowe grupy leków obejmują antagonistów receptorów muskarynowych (trihexyfenidyl, biperiden, pridinol, procyklidyna, benztropina), które hamują receptory cholinergiczne w prążkowie. Wynika to z faktu, że normalnie neuroony dopaminergiczne w układzie nigrostriatalnym hamują uwalnianie acetylocholin z neuronów prążkowie. W chorobie Parkinsona utrata neuronów dopaminergicznych prowadzi do zwiększonego wyładowania neuronów cholinergicznych prążkowie. Leki z tej grupy mogą jednak powodować występowanie cholinergicznych działań niepożądanych, takich jak suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia widzenia, zatrzymanie moczu oraz zaburzenia psychiatryczne.

Kolejny lek stosowany w leczeniu PD to amantadyna, która umiarkowanie zwiększa uwalnianie dopaminy, ma działanie antycholinergiczne oraz jest antagonistą receptorów glutaminianowych NMDA, co może chronić neurony przed ekscytotoksycznym działaniem nadmiaru glutaminianu. Jest ona mniej skuteczna niż lewodopa, ale pomocna w leczeniu dyskinez, które jak wspomniano wcześniej, pojawiają się wskutek stosowania lewodopy. Działania niepożądane amantadyny obejmują: obrzęki, ból głowy, niewydolność serca, hipotonię ortostatyczną, zatrzymanie moczu, nudności, zaparcia, suchość w ustach.

Pimawanseryna to odwrrotny agonista receptora serotoninowego typu 2A (5-HT_{2A}), zatwierdzony do leczenia urojeń i halucynacji, które pojawiają się u niektórych pacjentów z chorobą Parkinsona. Ponadto w przypadku objawów psychiatrycznych stosuje się atypowe leki przeciwpyschotyczne, takie jak kłozapina i kwetiapina, które blokują zarówno receptory D₂, jak i 5-HT_{2A}.

Poza zaburzeniami psychotycznymi w leczeniu innych objawów pozaruchowych stosuje się następujące leki:

- zaburzenia poznawcze: rywastygmina, donepezil,
- bezsenność: melatonina, nadmierna senność w ciągu dnia: modafinil,
- hipotonia ortostatyczna: midodryna, fludrokortyzon,
- zaburzenia pęcherzowe: oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna, mirabergon, trospium,
- zaburzenia erekcji: sildenafil (Reddy i Sanchez-Ramos 2018, s. 136-144; Ritter i in. 2024, s. 539-556; Stevens 2023, s. 273-284).

Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona (*Huntington's disease* – HD) to dziedziczna choroba neurodegeneracyjna, wynikająca z mutacji genu HTT. Neurony prążkowania ulegają zwyrodnieniu wcześniej w chorobie, co powoduje mimowolne ruchy zwane płasawicą. W miarę postępu choroby degenerują populacje neuronów w korze mózgowej i pniu mózgu, co prowadzi do spektrum klinicznego objawów ruchowych, poznawczych i behawioralnych (emocjonalnych). Najczęstszym objawem ruchowym w HD o późnym początku jest płasawica (u osób młodych może to być parkinsonizm). Objawy poznawcze i psychiatryczne występują w 98% przypadków i najczęściej są to: rozdrażnienie, niepokój, lęk, zaburzenia nastroju, agresja, depresja. W miarę postępu choroby cechy dystoniczne zaczynają dominować, a płasawica zmniejsza się, co pozostawia pacjenta w zaawansowanym stadium choroby w stanie sztywności i braku ruchu. Inne cechy choroby to utrata masy ciała, zaburzenia snu i rytmu okołodobowego oraz dysfunkcje autonomicznego układu nerwowego. Średni wiek wystąpienia choroby to od 30 lat do 50 lat, a czas trwania choroby wynosi od 17 lat do 20 lat. Postęp choroby prowadzi do większej zależności w codziennym życiu i w końcu do śmierci, najczęściej z powodu zatorowości płucnej lub zachyłstowego zapalenia płuc. Drugą najczęstszą przyczyną śmierci jest samobójstwo (Jankovic 2022, s. 1498-1534).

Obecne leczenie farmakologiczne w celu zmniejszenia płasawicy obejmuje inhibitory transportera monoamin pęcherzykowych 2 (VMAT2), takie jak tetrabenzyna, która hamuje transport dopaminy w zakończeniach i szczelinie synaptycznej. Leczenie tym lekiem przeciwwskazane jest jednak w przypadku rozpoznania depresji, wystąpienia próby samobójczej, a także w przypadku objawów parkinsonowskich, guza przysadki mózgowej, guza chromochłonnego nadnerczy i raka piersi. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: sedacja, depresja, parkinsonizm. Ze względu na powyższe należy uważnie monitorować zmiany nastroju oraz myśli samobójcze, szczególnie u pacjentów z historią depresji.

W leczeniu stosować można również neuroleptyki, czyli antagonistów receptorów dopaminergicznych, takich jak haloperidol. Zaburzenia neuropsychiatryczne moż-

na leczyć atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwlękowymi (Armstrong i Miyasaki 2012, s. 597-603; Reddy i Sanchez-Ramos 2018, s. 136-144).

Dystonia

Dystonia charakteryzuje się długotrwałymi lub przerywanymi skurczami mięśni, powodującymi nieprawidłowe, często bolesne postawy lub ruchy. Objawy mogą obejmować pojedyncze partie mięśni (dystonia ogniskowa) lub rzadziej większe partie mięśni (dystonia uogólniona). Leczenie farmakologiczne obejmuje leki przeciwocholinergiczne, środki rozluźniające mięśnie (baklofen) i zastrzyki z toksyny botulinowej typu A, które powtarza się co mniej więcej 3 miesiące. Toksyna botulinowa hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznych z pęcherzyków zakończeń nerwowych. Jeden rodzaj dystonii uwarunkowany mutacją genu DYT5a dobrze reaguje na leczenie lewodopą. W przypadku niepowodzenia farmakoterapii stosuje się leczenie operacyjne (Jankovic 2022, s. 1498-1534).

Zespół niespokojnych nóg

Schorzenie to jest najczęstszą chorobą układu pozapiramidowego z częstością występowania pomiędzy 7,1% a 23% osób dorosłych. Objawy zespołu niespokojnych nóg (*restless legs syndrome* – RLS) polegają na występowaniu przymusu poruszania kończynami dolnymi w godzinach nocnych. W pierwszej kolejności w leczeniu stosuje się pramipeksol, ropinirol oraz rotygotynę. W drugiej kolejności zalecana jest lewodopa, przy czym w przypadku stosowania jej w tej chorobie obserwuje się niekorzystne działanie niepożądane polegające na nasileniu się objawów RLS. W łagodzeniu objawów RLS skuteczna jest też gabapentyna i pregabalina. W przypadku stwierdzenia niedoboru żelaza wskazana jest jego suplementacja z utrzymaniem poziomu ferrytyny w surowicy > 75 ng/ml (Bonasera 2022, s. 306-319).

Bibliografia

- Aminoff M.J. (2012), *Pharmacologic Management of Parkinsonism & Other Movement Disorders*, [w:] *Basic and Clinical Pharmacology*, red. B. Katzung, S. Masters, A. Trevor, The McGraw-Hill Companies, New York, s. 483-500.
- Armstrong M.J., Miyasaki J.M. (2012), *Evidence-based Interventions in Huntington's Disease*, „*Neurology*”, 79(6), s. 597-603.
- Bogucki A., Budrewicz S., Gajos A., Koziorowski D., Rudzińska-Bar M., Sławek J. (2023), *Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych*, „*Polski Przegląd Neurologiczny*”, 19, s. 259-267.
- Bonasera S.J. (2022), *Sleep Disorders in Older Individuals*, [w:] *Ham's Primary Care Geriatrics*, red. R.J. Ham, G.A. Warshaw, E. Flaherty, J.F. Potter, M.K. McNabney, M.T. Helfin, Elsevier, Philadelphia, 31, s. 306-319.

- Jankovic J. (2022), *Parkinson Disease and Other Movement Disorders*, [w:] *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*, red. J. Jankovic, J.C. Mazziotta, S.L. Pomeroy, N.J. Newman, Elsevier, Amsterdam, 96, s. 1498-1534.e5.
- Reddy D.S., Sanchez-Ramos J.R. (2018), *Pharmacotherapy of Basal Ganglia Disorders: Parkinson Disease and Huntington Disease*, [w:] *Brody's Human Pharmacology*, red. L. Wecker, S. Ingram, Elsevier, Philadelphia, 15, s. 136-144.
- Robinson E., Fullerton J. (2024), *Neurodegenerative diseases*, [w:] *Rang & Dale's Pharmacology*, red. J.M. Ritter, R. Flower, G. Henderson et al., Elsevier, London, 40, s. 539-556.e2.
- Sławek J. (2014), *Choroba Parkinsona – jak właściwie rozpoznawać, skutecznie i bezpiecznie leczyć? Parkinson's disease – how to properly diagnose and efectively and safely treat?*, „Forum Medycyny Rodzinnej”, 8, s. 281-291.
- Stevens C.W. (2023), *Drugs for Neurodegenerative Diseases*, [w:] *Brenner and Stevens' pharmacology*, red. C. Stevens, W. Elsevier, Philadelphia, 24, s. 273-284.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Lek, który podawany jest w postaci preparatów łączonych, to:
 - a) ropinirol
 - b) pramipeksol
 - c) **lewodopa**
 - d) amantadyna
 - e) apomorfina
2. Lek, który stosuje się w leczeniu zespołu niespokojnych nóg, to:
 - a) apomorfina
 - b) ropinirol
 - c) selegilina
 - d) pramipeksol
 - e) **ropinirol, pramipeksol**
3. Do grupy agonistów receptorów dopaminergicznych należy:
 - a) selegilina
 - b) **pramipeksol**
 - c) rasagilina
 - d) lewodopa
 - e) biperiden

Farmakoterapia migreny

Migrena należy do grupy bólu głowy samoistnego. Objawia się napadowo występującym bólem głowy o natężeniu do silnego, zwykle jednostronnym, przebiegającym często z wymiotami, nadwrażliwością na światło, dźwięki, zapachy, nadwrażliwością skóry na dotyk. Ze względu na powyższe objawy u około 90% pacjentów stwierdza się upośledzenie codziennego funkcjonowania, a 53% osób określa to ograniczenie jako znaczne. Migrena występuje z częstością 6% u mężczyzn i 18% u kobiet, ogranicza funkcjonowanie zawodowe i społeczne. U 2% osób migrena może występować z częstością co najmniej przez 15 dni w miesiącu – określamy ją wówczas migreną przewlekłą. U około 1/3 osób atak migreny jest poprzedzony aurą, czyli charakterystyczną konstelacją objawów poprzedzających wystąpienie ataku, trwających do 60 min. Aura może przybierać formę zaburzeń widzenia (aura wzrokowa), objawów czuciowych (aura czuciowa), językowych lub ruchowych przebiegających z niedowładem połowicznym (Jankovic 2022, s. 1745-1782). W patogenezie migreny biorą udział neuroprzekazniki takie jak białko zależne od genu kalcitoniny (*calcitonin gene-related peptide* – CGRP) oraz 5-hydroksytryptamina (Ritter i in. 2024, s. 568-574).

Leczenie ostrego ataku migreny

Leczenie ataku migreny polega najczęściej na stosowaniu standardowych leków przeciwbólowych i przeciwwymiotnych. W razie ich nieskuteczności lub przeciwwskazań stosuje się specyficzne, ukierunkowane na działanie przeciwmigrenowe, takie jak tryptany, pochodne ergotaminy i antagoniści CGRP.

Najczęściej stosuje się niesterydowe leki przeciwzapalne, takie jak kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen oraz paracetamol. Leki przeciwwymiotne to zwykle antagoniści receptora dopaminergicznego (metoklopramid, tietylperazyna).

Starsza generacja leków przeciwmigrenowych, czyli pochodne ergotaminy stosowane są obecnie rzadziej ze względu na większą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu z tryptanami. Wykazują one działanie naczyniokurczące oraz naczyniorozszerzające, działając nieselektywnie na receptory serotoninergriczne. Działania niepożądane: nudności i wymioty, bóle brzucha, bóle i zawroty głowy, drażliwość, senność, przerost dziąseł, skoki ciśnienia tętniczego, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca. Przeciwwskazania do stosowania ergotaminy stanowią: choroby naczyń obwodowych, choroba niedokrwienna serca, ciężkie nadciśnienie tętnicze, niedawno przebyte zabiegi angiochirurgiczne, zażycie tryptanów w okresie ostatnich 24 godzin, łączne stosowanie z dopaminą i dobutaminą. Łączne stosowanie z tryptanami jest przeciwwskazane ze względu na działanie naczyniokurczące i związane z tym ryzyko powikłań naczyniowych. Nie należy ich również stosować w przypadku występowania aury w postaci wyraźnych ogniskowych objawów neurologicznych, które podczas aury powstają wskutek skurczu tętnic mózgowych.

Tryptany stanowią powszechną grupę leków przeciwmigrenowych o selektywnym mechanizmie działania na receptory serotoninergriczne (5-HT). Wykazują one działanie naczyniokurczące oraz hamują uwalnianie neuropeptydów z zakończeń nerwu trójdzielnego. Leki z tej grupy mogą być podawane doustnie, donosowo oraz w postaci iniekcji podskórnych. W zależności od formy podania obserwuje się różnice w szybkości działania i skuteczności. Po 2 godzinach od podania sumatryptanu obserwowano znaczną redukcję intensywności bólu głowy u 60% osób po podaniu donosowym, u 75% po iniekcji podskórnej oraz u 50-56% osób po podaniu doustnym. Formy w postaci iniekcji są szczególnie przydatne w przypadku występowania wymiotów. W świetle najnowszych analiz najskuteczniejsze w łagodzeniu bólu w okresie 2 godzin od przyjęcia leku są takie tryptany, jak: eletriptan, rizatriptan, sumatryptan i zolmitriptan. Pomimo skuteczności tryptany wykazują jednak działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy, parestezje, skoki ciśnienia tętniczego, zaczerwienienie twarzy, duszność, uczucie ciężkości, bóle mięśni, uczucie ciepła, zimna, ucisku w klatce piersiowej i gardle, uczucie słabości, zmęczenia. Poważniejsze działania niepożądane, które występują rzadko, to zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, dławica, drgawki. Tryptany charakteryzujące się mniejszą częstością występowania działań niepożądanych to naratriptan, almotriptan, frowatriptan.

Przeciwwskazania do stosowania tryptanów: przebyty zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala, choroba naczyń obwodowych, przebyty udar mózgu/TIA, niewyrównane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka niewydolność wątroby, łączne stosowanie z pochodnymi ergotaminy i inhibitorami MAO (selegilina), migrena hemiplegiczna (z objawami ogniskowymi), migrena podstawna i oftalmoplegiczna (Karlsson i in. 2024, s. e080107; Garza i in. 2022, s. 1745-1782).

Przedstawicielem nowej grupy leków stosowanych w przerywaniu ataku migreny, tzw. Dityany, jest lasmiditan będący selektywnym agonistą receptora serotoninergicznego 5HT_{1F} w obrębie neuronów nerwu trójdzielnego. Lek ten w przeciwieństwie do tryptanów jest pozbawiony działania naczyniokurczącego, dlatego może być stosowany u osób z chorobami naczyń. Może jednak powodować zawroty głowy, zaburzenia czucia, zamęcenie, senność, nudności, trudności w kierowaniu pojazdami (Murinova 2024, s. 766-770).

Leczenie profilaktyczne migreny

W przypadku występowania więcej niż 4 ataków migreny w miesiącu należy rozważyć włączenie leczenia profilaktycznego migreny, które stosowane jest codziennie przez okres kilku miesięcy do roku. Dzięki takiemu leczeniu udaje się uzyskać redukcję częstości występowania ataków o ponad 50% u ponad 50% pacjentów. Migrenę przewlekłą rozpoznajemy wówczas, gdy ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu. Najczęściej stosowane leki w tym wskazaniu to propranolol, metoprolol, topiramata, amitryptylina, kwas walproinowy, flunaryzyna, które należą do różnych grup leków. Inne zalecane leki w leczeniu profilaktycznym lub w migrenie przewlekłej to bisoprolol, toksyna botulinowa typu A, gabapentyna (Garza i in. 2022, s. 1745-1782; Roźniecki i in. 2018, s. 60-66).

Z grupy antagonistów receptora β -adrenergicznego (β -blokery) głównym lekiem stosowanym w profilaktycznym leczeniu migreny jest propranolol, pozostałe z udokumentowaną skutecznością to metoprolol, bisoprolol, atenolol i nadolol. Typowe działania niepożądane to letarg, depresja, hipotensja, bradykardia, impotencja, bezsenność, koszmary senne.

Z grupy antagonistów kanałów wapniowych głównym lekiem stosowanym w leczeniu profilaktycznym migreny jest flunaryzyna. Główne działania niepożądane tego leku stanowią: senność, zmęczenie, bezsenność, niepokój, zwiększenie apetytu i masy ciała, nudności, zgaga, bóle brzucha, bóle mięśniowe, wysypka, depresja. Przeciwwskazania to: choroba Parkinsona i zespoły parkinsonowskie, zaburzenia depresyjne.

Kolejną grupą leków stosowanych w leczeniu profilaktycznym migreny są leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, nortryptylina, imipramina, dezypramina, wenlafaksyna. Typowe działania niepożądane tych leków to zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, wzrost masy ciała, tachykardia, zaparcia (Ritter i in. 2024, s. 568-574).

Toksyna botulinowa typu A została zatwierdzona do leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej w postaci wstrzyknięć do określonych grup mięśniowych wokół głowy i szyi. Wykazuje działanie poprzez blokowanie uwalniania neuroprzekazników. Iniekcje stosowane są co około 12 tygodni. Działania niepożądane obejmują: ból w miejscu wstrzyknięcia, sztywność karku i objawy grypopodobne, miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, zaburzenia czucia, tkliwość uciskową, obrzęk, rumień, krwawienie, zasinienie, opadnięcie powieki (Roźniecki i in. 2018, s. 60-66).

Leki wpływające na CGRP

Aktualnie dostępne są 2 grupy leków wykazujących działanie na CGRP. Pierwszą z nich stanowią antagoniści receptora CGRP, tzw. gepanty. W leczeniu ostrego ataku migreny stosowany jest najnowszy z tej grupy zavegepant, który podawany jest w formie sprayu donosowego, oraz ubrogepant (w formie doustnej). Rimegepant zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu ostrego ataku migreny oraz w leczeniu profilaktycznym (forma liofilizatu doustnego). Z kolei atogepant zarejestrowany jest w leczeniu profilaktycznym (forma doustna). Działania niepożądane tych leków stanowią zawroty głowy, nudności, suchość w ustach, zaparcia. Należy unikać jednoczesnego stosowania gepantów razem z lekami aktywującymi enzymy wątrobowe (Murinova 2024, s. 766-770; Li i in. 2023, s. 479-488).

Drugą grupę leków wpływających na CGRP reprezentują przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi lub białku CGRP, takie jak: erenumab, galkanezumab, fremanezumab oraz eptinezumab. Pierwsze 3 leki podaje się w formie samodzielnych wstrzyknięć podskórnych co miesiąc, natomiast ostatni z nich w formie 30-minutowych wlewów dożylnych podawanych co 3 miesiące. Przeciwciała zarejestrowane są do leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej oraz przewlekłej. Działania niepożądane to: nadwrażliwość skórna, zaparcia, zawroty głowy, obrzęk i skurcze mięśniowe (Murinova 2024, s. 766-770).

Bibliografia

- Garza I., Robertson C.E., Smith J.H., Whealy M.A. (2022), *Headache and Other Craniofacial Pain*, [w:] *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*, red. J. Jankovic, J.C. Mazziotta, S.L. Pomeroy, N.J. Newman, Elsevier, Amsterdam, 102, s. 1745-1782.e7.
- Karlsson W.K., Ostinelli E.G., Zhuang Z.A., Kokoti L., Christensen R.H., Al-Khazadi H.M., Deligianis C.I., Tomlinson A., Ashina H., de la Torre E.R., Diener H.C., Cipriani A., Ashina M. (2024), *Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis*, „BMJ”, 386, s. e080107.
- Li D., Abreu J., Tepper S.J. (2023), *A Brief Review of Gepants*, „Current Pain in Headache Reports”, 27, s. 479-488.
- Murinova N. (2024), *Migraine*, [w:] *Conn's Current Therapy*, red. R.D. Kellerman, D.P. Rakel, J.J. Heidelbaugh, Elsevier, Philadelphia, s. 766-770.
- Robinson E., Fullerton J. (2024), *Headache*, [w:] *Rang & Dale's Pharmacology*, red. J.M. Ritter, R. Flower, G. Henderson et al., Elsevier, London, 42, s. 568-574.e2.
- Rożniński J.J., Stępień A., Domitrz I. (2018), *Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury*, „Polski Przegląd Neurologiczny”, 14, s. 60-66.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Leki stosowane w leczeniu ostrego ataku migreny:
 - a) amitryptylina
 - b) flunaryzyna
 - c) **rimegepant**
 - d) propranolol
 - e) żadne z powyższych
2. Leki wpływające na CGRP:
 - a) sumatryptan
 - b) zolmitryptan
 - c) ibuprofen
 - d) amitryptylina
 - e) **fremanezumab**
3. Leki stosowane w leczeniu profilaktycznym migreny to wszystkie z wyjątkiem:
 - a) flunaryzyny
 - b) rimegepantu
 - c) amitryptyliny
 - d) **sumatryptanu**
 - e) galkanezumabu

Rozdział 12

Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca

Choroba niedokrwienności serca obejmuje wszelkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego, niezależnie od ich przyczyny. Występuje, gdy podaż tlenu i substratów energetycznych jest niewystarczająca w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego. Najczęściej choroba ta spowodowana jest miażdżycą tętnic wieńcowych, co nazywane jest chorobą wieńcową, która stanowi około 98% przypadków niedokrwienia serca. Oprócz miażdżycy, istnieją także inne czynniki, które mogą prowadzić do niedokrwienia mięśnia serca, np. nadczynność tarczycy, anemia, mostki mięśniowe, skurcz naczyń tętniczych oraz choroby zapalne, takie jak choroba Kawasaki.

Choroba wieńcowa dzieli się na dwie główne grupy: przewlekłą chorobą wieńcową (ang. *chronic coronary syndrome* – CCS) oraz ostre zespoły wieńcowe (ang. *acute coronary syndromes* – ACS).

Przewlekła choroba wieńcowa obejmuje dławicę piersiową stabilną, dławicę mikronaczyniową, dławicę związaną z mostkami mięśniowymi oraz dławicę naczynio-skurczową, znaną również jako dławica Prinzmetal'a. Z kolei ostre zespoły wieńcowe składają się z niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-elevation myocardial infarction* – NSTEMI) oraz zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). W tej kategorii znajduje się także zawał serca nieokreślony oraz nagły zgon sercowy.

Leczenie przewlekłej choroby wieńcowej

W leczeniu CCS stosuje się wiele leków, które można podzielić na 2 grupy: leki przeciwdławicowe (inaczej nazywane przeciwniedokrwinnymi), które zmniejszają objawy choroby wieńcowej, takie jak bóle zamostkowe czy duszność, oraz leki zapobiegające incydentom niedokrwinnym serca (Vrints i in. 2024, s. 3457-3460). Zapobieganie tym incydentom opiera się na zmniejszaniu ryzyka zamknięcia tętnic wieńcowych

i w konsekwencji wystąpienia ACS. Każdy pacjent z CCS powinien otrzymać leki z tej grupy, jeśli tylko je toleruje, oraz dodatkowo 1 lub 2 leki przeciwdławicowe. Należy zaznaczyć, że leki blokujące receptory adrenergiczne zaliczane są zarówno do leków zmniejszających objawy, jak i wpływających na rokowanie pacjenta z CCS.

Oprócz leczenia farmakologicznego istnieją metody inwazyjne poprawiające ukrwienie mięśnia sercowego. Najczęściej stosowana jest przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention* – PCI), która polega na poszerzeniu zwężonych tętnic wieńcowych za pomocą narzędzi wprowadzanych przez skórę, a czasem też umieszczeniu stentu wewnątrz naczynia. Stent to medyczny implant w kształcie walca, wykonany z cienkiej siateczki, zwykle ze stali nierdzewnej, stosowany do podtrzymywania rozszerzanych naczyń krwionośnych. Inną metodą jest pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting* – CABG), które polega na tworzeniu nowych dróg dla krwi, aby obejść zwężone tętnice wieńcowe. Kolejnym sposobem jest fibrynoliza, która polega na rozpuszczeniu skrzepów blokujących przepływ krwi w naczyniach wieńcowych. Istotnym elementem terapii choroby wieńcowej jest również edukacja pacjentów dotycząca choroby, czynników ryzyka i strategii leczenia oraz zmiany stylu życia.

Leki przeciwdławicowe:

- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-blokery),
- blokery kanału wapniowego,
- azotany,
- iwabradyna,
- nikorandyl,
- ranolazyna,
- trimetazydyna.

Leki zapobiegające incydentom niedokrwinnym:

- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne,
- leki wpływające na układ krzepnięcia:
 - leki przeciwplatekcyjne,
 - leki przeciwkrzepliwe,
- leki hipolipemizujące:
 - statyny,
- leki wpływające na układ RAA (renina-angiotensyna-aldosteron):
 - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI),
 - antagoniści receptora angiotensyny II (sartany),
 - sakubitryl/walsartan,
- leki przeciwzapalne:
 - kolchicina.

Leki przeciwdławicowe

Lekami przeciwdławicowymi pierwszego wyboru są beta-blokery oraz blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers* – CCB). W przypadkach, gdy leczenie pierwszej linii nie jest wystarczające, stosuje się leki drugiej linii, takie jak długo działające azotany, nikorandil, ranolazynę, iwabradynę czy trimetazydynę. Wybór terapii powinien być dostosowany do specyficznych cech hemodynamicznych pacjenta, takich jak wartość ciśnienia tętniczego i częstość akcji serca, a także do obecności współistniejących chorób, np. niewydolności serca. Dodatkowo, przy wyborze terapii należy uwzględniać możliwe interakcje z innymi stosowanymi lekami, preferencje pacjenta, jak i również patofizjologiczne mechanizmy niedokrwienia mięśnia sercowego charakterystyczne dla danego pacjenta. Warto także wziąć pod uwagę dostępność leków oraz ich cenę (Vrints i in. 2024, s. 3457-3458).

Większość z wymienionych grup leków została już opisana we wcześniejszych rozdziałach podręcznika dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego, leków hipolipemizujących oraz układu krzepnięcia. Z tego powodu w tym rozdziale opisane będą szczegółowo tylko te grupy leków, które nie były prezentowane wcześniej, natomiast leki omawiane w innych częściach podręcznika zostaną opisane tylko w kontekście choroby wieńcowej.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (inaczej nazywane beta-adrenolitykami lub beta-blokerami), które są najbardziej pożądane w leczeniu choroby wieńcowej to te, które są kardioselektywne i pozbawione wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (metoprolol, bisoprolol), oraz beta-blokery mające właściwości wazodylatacyjne. Leki kardioselektywne wykazują większe powinowactwo do receptorów beta₁, znajdujących się głównie w sercu niż do beta₂, które są obecne np. w płucach czy naczyniach krwionośnych. Selektowność beta-blokerów jest szczególnie istotna we współistniejącej astmie oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Beta-blokery pozbawione wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *intrinsic sympathomimetic activity* – ISA) to takie, które nie wykazują częściowej aktywności agonistycznej wobec receptorów beta-adrenergicznych. Oznacza to, że w pełni blokują te receptory, nie stymulując ich jednocześnie. Są one preferowane u pacjentów z chorobą wieńcową, niewydolnością serca lub po zawale serca, ponieważ skutecznie zmniejszają częstość akcji serca i obciążenie serca, nie wywołując pobudzenia receptorów beta. Do beta-blokerów mających właściwości wazodylatacyjne możemy zaliczyć karwedilol i nebiwolol. Karwedilol działa wazodylatacyjnie poprzez receptor alfa₁, natomiast nebiwolol poprzez uwalnianie tlenu azotu (Frishman 2013, s. 311-313).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych beta-adrenolityków zalicza się: spowolnioną akcję serca (bradykardię), blok przedsionkowo-komorowy, skurcz oskrzeli, zwężenie naczyń obwodowych, niedociśnienie ortostatyczne oraz zaburzenia

potencji. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zaburzenia snu oraz objawy depresji. Pacjenci z cukrzycą mogą w mniejszym stopniu odczuwać dolegliwości związane ze spadkami glukozy, przez co może dochodzić do groźnych hipoglikemii (Knuuti i in. 2020, s. 37).

Reaktywność na beta-blokery jest oceniana na podstawie częstości akcji serca. Docelowa spoczynkowa częstość akcji serca powinna wynosić od 55 do 60 uderzeń na minutę (Knuuti i in. 2020, s. 37). Ważne jest stopniowe zwiększanie dawek leku, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych. Należy też unikać nagłego odstawienia beta-blokerów, ponieważ może to doprowadzić do zaostrzenia choroby wieńcowej.

Leczenie beta-blokerami jest korzystne w połączeniu z azotanami (zmniejsza się wówczas ryzyko tachykardii po azotanach) oraz blokerami kanałów wapniowych z grupy dihydropirydyn (synergia w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu objawów dławicy piersiowej). Istnieje również możliwość łączenia beta-blokerów z iwabradyną w przypadku, gdy nie uda się uzyskać spadku częstości akcji serca poniżej 70 uderzeń na minutę. Ze względu na ryzyko bloku przedsionkowo-komorowego, bradykardii i niewydolności serca nie zaleca się łączenia beta-adrenolityków z werapamillem i diltiazemem, choć w niektórych sytuacjach klinicznych takie połączenie jest stosowane. Wówczas jednak konieczne jest ściśle monitorowanie pacjenta (Knuuti i in. 2020, s. 38).

Blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers* – CCB) można podzielić na dwie grupy: pochodne dihydropirydyny (DHP-CCB, np. amlodypina, lacydypina, nitrendypina) oraz leki niedihydropirydynowe (NDHP-CCB, czyli werapamil, diltiazem). Obie grupy, działając na kanały wapniowe typu L, znajdujące się w mięśniach gładkich naczyń, powodują ich rozkurcz. NDH-CCB dodatkowo wykazują działanie inotropowe, chronotropowe, batmotropowe oraz dromotropowe ujemne. Przez te właściwości to DHP-CCB oprócz beta-blokerów są najważniejszą grupą leków przeciwdławicowych. Natomiast NDHP-CCB są stosowane w CCS w przypadku przeciwwskazań lub działań niepożądanych beta-blokerów oraz w dławicy naczynioskurczowej. Werapamil charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, choć może wiązać się z ryzykiem wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego, bradykardii oraz niewydolności serca. Diltiazem rzadziej wywołuje działania niepożądane i jest chętniej stosowany w CCS. Nie zaleca się stosowania NDHP-CCB u pacjentów z niewydolnością serca, co jest związane z ich działaniem inotropowym ujemnym, czyli zmniejszaniem siły skurczu mięśnia serca (Knuuti i in. 2020, s. 38).

Azotany, takie jak nitrogliceryna, monoazotan izosorbidu czy diazotanu izosorbidu, są lekami objawowymi stosowanymi w chorobie wieńcowej, które działają poprzez rozszerzenie łóżyska żylnego i tętniczego. W wyniku ich działania występuje spadek powrotu żylnego do serca, obniżenie obciążenia wstępnego oraz spadek obciążenia następczego, co zmniejsza zapotrzebowanie serca na tlen. Leki te zapobiegają także

skurczom naczyń wieńcowych. Nitraty są prolekami biotransformowanymi do tlenku azotu (NO). NO stymuluje cyklazę guanylową, co prowadzi do wzrostu stężenia cyklicznego GMP (cGMP) w komórkach. Zwiększenie poziomu cGMP powoduje zmniejszenie stężenia jonów wapnia wewnątrz komórek, co skutkuje obniżeniem napięcia mięśni ściany naczyń i ich rozkurczem (Ritter i in. 2020, s. 306; Nitrogliceryna (glyceryl trinitrate) opis substancji – Indeks Leków MP 2024).

W leczeniu napadów dławicy stosowana jest nitrogliceryna w postaci aerozolu lub tabletek podjęzykowych. Nitrogliceryna może być również podawana dożylnie przy nasilonych objawach dławicy piersiowej, w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej (w tym dławicy naczynioskurczowej typu Prinzmetal), w świeżym zawale serca, ostrej lewokomorowej niewydolności serca oraz przełomie nadciśnieniowym z zastoinową niewydolnością serca.

Monoazotan izosorbidu oraz diazotan izosorbidu należą do dłużej działających azotanów i podawane są głównie doustnie w celu zapobiegania objawom dławicy piersiowej.

Do przeciwwskazań do stosowania nitratów możemy zaliczyć: ciężką hipotonię, hipowolemię, wstrząs kardiogeny (z wyjątkiem określonych sytuacji klinicznych), ostrą niewydolność krążenia (ze wstrząsem, zapaścią naczyniową), zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. w kardiomiopatii przerostowej lub zaciskającym zapaleniu osierdza), lewokomorową niewydolność serca (w tym przy zwężeniu zastawki aortalnej lub mitralnej), tamponadę serca, znaczne niedociśnienie tętnicze (gdy ciśnienie skurczowe wynosi < 90 mm Hg), ciężką niedokrwistość czy choroby przebiegające ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego.

Do najczęstszych działań niepożądanych nitratów należą bóle głowy, które występują wskutek rozszerzenia naczyń krwionośnych. Pacjenci mogą również doświadczać tachykardii oraz hipotensji, co może prowadzić do osłabienia i zawrotów głowy. Dodatkowo nitraty mogą powodować wzrost ciśnienia śródczaszkowego oraz w rzadkich przypadkach methemoglobinemię, czyli stan, w którym hemoglobina traci zdolność do transportowania tlenu (Nitrogliceryna (glyceryl trinitrate) opis substancji – Indeks Leków MP 2024).

W czasie stosowania nitratów może dojść do tolerancji, inaczej tachyfilaksji, kiedy mimo stosowania takiej samej dawki leku jego efekt się zmniejsza. Aby przełamać tolerancję na nitraty, zaleca się stosowanie przerw w przyjmowaniu leku, wprowadzanie zmian w dawkowaniu oraz podawanie preparatów o przedłużonym działaniu. Nitratów nie należy też nagle odstawiać, ponieważ może wystąpić efekt z odbicia, czyli nasilenie objawów po odstawieniu leku.

Powinno się unikać stosowania nitratów, jeśli w ciągu ostatnich 24 godzin przyjęto leki stosowane w terapii impotencji – inhibitory 5-fosfodiesterazy, takie jak sildenafil lub wardenafil, a w przypadku tadalafilu – w ciągu ostatnich 48 godzin.

Ranolazyna to lek zmniejszający częstość napadów dławicowych oraz zwiększający tolerancję wysiłku (Vrints i in. 2024, s. 3430). Jego mechanizm działania nie jest w pełni poznany, ale istnieją przypuszczenia, że może wykazywać działanie przeciwdławicowe poprzez blokowanie późnego prądu sodowego w komórkach mięśnia sercowego. Zmniejszenie tego prądu prowadzi do obniżenia poziomu sodu wewnątrzkomórkowego, co z kolei zmniejsza nadmierne gromadzenie się wapnia wewnątrz komórek. To może prowadzić do redukcji przeładowania wapniem w komórkach, co wspomaga relaksację mięśnia sercowego i zmniejsza sztywność lewej komory w fazie rozkurczu. Efekty ranolazyny występują niezależnie od zmian częstości akcji serca, ciśnienia krwi czy rozszerzenia naczyń (Ranolazyna (ranolazine) opis substancji – Indeks Leków MP 2024; Ritter i in. 2020, s. 305).

Ranolazyna jest stosowana jako lek drugiego rzutu przy objawowym leczeniu choroby wieńcowej, gdy inne metody leczenia nie były wystarczająco skuteczne, powodowały znaczące skutki uboczne lub były przeciwwskazane (Vrints i in. 2024, s. 3430).

Przeciwwskazania do stosowania ranolazyny obejmują umiarkowaną i ciężką niewydolność wątroby oraz niewydolność nerek z filtracją poniżej 30 ml/min/1,73 cm³.

Do objawów niepożądanych należą zawroty i bóle głowy, nudności oraz zaparcia, które najczęściej jednak są łagodne i ustępują po paru tygodniach stosowania leku. Z powodu wydłużającego działania ranolazyny na odstęp QT przypuszcza się, że może ona też powodować wystąpienie zaburzeń rytmu typu torsades de pointes

Ranolazyna jest metabolizowana przez enzymy CYP3A, dlatego nie powinna być łączona z lekami będącymi silnymi inhibitorami izoenzymów z tej grupy, np. ketokonazolem, klarytromycyną czy werapamilem. Należy też unikać soku grejpfrutowego, który jest silnym inhibitorem enzymu CYP3A4. Ranolazyna jest także inhibitorem glikoproteiny P oraz słabym inhibitorem enzymu CYP3A4, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych, równocześnie podawanych leków, będących substratami tych białek. W związku z tym, w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym, które są metabolizowane przez CYP3A4 (takich jak simwastatyna, cyklosporyna), może być konieczna modyfikacja dawkowania. Ranolazyna stosowana razem z metforminą zwiększa ekspozycję na ten drugi lek, co jest związane z przenośnikiem kationów organicznych-2 (OCT2). Ze względu na ryzyko wydłużania odstępu QT powinno się zachować szczególną ostrożność u osób z wrodzonym zespołem wydłużonego QT oraz przy stosowaniu jej razem z innymi lekami mającymi takie działanie, np. z niektórymi lekami antyarytmicznymi (Knuuti i in. 2020, s. 39; Ranolazyna (ranolazine) opis substancji – Indeks Leków MP 2024).

Iwabradyna działa poprzez blokowanie prądu I_f w węźle zatokowo-przedsionkowym, co powoduje wydłużenie czasu depolaryzacji mięśnia sercowego. Zmniejsza to częstość rytmu serca, jednocześnie nie wpływając niekorzystnie na siłę skurczu, relaksację czy przewodzenie w mięśniu sercowym. Siła wiązania iwabradyny z kanałem I_f zwiększa

się wraz z częstością depolaryzacji, co oznacza, że silniej działa u pacjentów z wyjściowym szybszym rytmem serca, a słabiej – z wolnym. Nie niweluje to całkowicie ryzyka bradykardii, ale istotnie je zmniejsza (Iwabradyna (ivabradine) opis substancji – Indeks Leków MP 2024; Ritter i in. 2020, s. 305).

Iwabradyna jest wskazana jako lek drugiego rzutu w leczeniu objawowym dławicy piersiowej, kiedy beta-adrenolityki, antagoniści kanałów wapniowych lub azotany są przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczające (Knuuti i in. 2020, s. 41).

Do najważniejszych przeciwwskazań należą nadwrażliwość na lek, niska częstotliwość rytmu serca, arytmie oraz ciężka niewydolność wątroby.

Oprócz wspomnianej już wcześniej bradykardii jako działania niepożądane mogą również wystąpić zaburzenia widzenia, bóle i zawroty głowy, migotanie przedsionków oraz blok przedsionkowo-komorowy I stopnia.

Iwabradyna jest metabolizowana przez CYP3A4, przez co należy zachować ostrożność przy lekach wpływających na ten izoenzym. Sama jest jego słabym inhibitorem i nie ma wpływu na metabolizm innych substratów CYP3A4, ale leki pobudzające lub hamujące ten izoenzym mogą kolejno zmniejszać lub zwiększać stężenie iwabradyny, jednocześnie zwiększając ryzyko działań niepożądanych. Oprócz tego powinno się unikać stosowania iwabradyny z lekami wydłużającymi odstęp QT (np. sotalol, amiodaron), ponieważ bradykardia może nasilić ten efekt, oraz z lekami moczopędnymi zwiększającymi wydalanie potasu (tiazydowe i pętłowe leki moczopędne), gdyż zwiększa to ryzyko arytmii (Iwabradyna (ivabradine) opis substancji – Indeks Leków MP 2024).

Trimetazydyna to lek regulujący metabolizm komórki i mający działanie cytoprotekcyjne. Hamuje β -oksydację kwasów tłuszczowych, co z kolei wtórnie nasila oksydację glukozy (proces ten wymaga mniejszej ilości tlenu niż β -oksydacja), zapobiega również niedoborom adenozy-5'-trifosforanu (ATP) i zmniejsza komórkową kumulację sodu i wapnia.

Lek ten wskazany jest w terapii skojarzonej przy objawowym leczeniu u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (Vrints i in. 2024, s. 3430).

Przeciwwskazania do stosowania trimetazydyny obejmują nadwrażliwość, ciężką niewydolność nerek oraz chorobę Parkinsona, zespół niespokojnych nóg i inne powiązane zaburzenia ruchowe.

Do działań niepożądanych możemy zaliczyć astenię, bóle i zawroty głowy, pokrzywkę czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Mogą również wystąpić objawy parkinsonizmu, ale są rzadkie i ustępują po odstawieniu leku (Trimetazydyna (trimetazidine) opis substancji – Indeks Leków MP 2024).

Nikorandyl rozszerza naczynia krwionośne, a jego mechanizm opiera się na zdolności dostarczania tlenu azotu (NO) oraz aktywacji kanałów potasowych w komórkach mięśni gładkich naczyń. NO uwalniany przez ten lek stymuluje otwarcie kanałów

potasowych, co powoduje wypływ jonów potasu z wnętrza komórki, prowadząc do hiperpolaryzacji błony komórkowej. W wyniku tego następuje zamknięcie potencjało-zależnych kanałów wapniowych, co obniża poziom wapnia w komórkach mięśni gładkich, skutkując rozkurczem naczyń i poprawą przepływu krwi. Oprócz rozszerzania naczyń krwionośnych niektóre prace naukowe wskazują na możliwe efekty kardioprotekcyjne, przeciwmiażdżycowe oraz pozytywny wpływ na śródbłonek naczyń powodowane przyjmowaniem nikorandylu (Cheng i in. 2021, s. 930-931).

Nikorandyl może być rozważany przy prewencji i leczeniu dławicy jako lek drugiego rzutu (Vrints i in. 2024, s. 3430).

Przeciwwskazania do jego stosowania obejmują wstrząs kardiogeny, niewydolność serca oraz niskie ciśnienie tętnicze.

Do możliwych działań niepożądanych nikorandylu należą owrzodzenia w jamie ustnej, jelicie i okolicach odbytu oraz nudności i wymioty.

Nie należy go stosować razem z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), np. sildenafilem, ponieważ grozi to wystąpieniem ciężkiego niedociśnienia (Cheng i in. 2021, s. 941-942).

Leki zapobiegające incydentom sercowo-naczyniowym i śmierci w CCS
Leczenie przeciwkrzepliwe dla pacjentów z CCS polega zwykle na stosowaniu pojedynczej terapii przeciwplatekowej najczęściej w postaci kwasu acetylosalicylowego (ASA) w niskiej dawce (75-100 mg) raz dziennie. U pacjentów po ACS lub po zabiegach PCI zazwyczaj stosuje się podwójną terapię przeciwplatekową, łącząc ASA z doustnym inhibitorem receptora P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel lub tikagrelor). Leczenie klopidogrelem wiąże się z dużą zmiennością międzyosobniczą skuteczności terapii, ponieważ u części pacjentów będących nosicielami allelu utraty funkcji jednego z enzymów cytochromu P450 (CYP2C19) klopidogrel w mniejszym stopniu hamuje funkcje płytek krwi i istnieje większe ryzyko zdarzeń niedokrwienych w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami takiego allelu. W przypadku tikagreloru czy prasugrelu nie ma takiego ryzyka (Vrints i in. 2024, s. 3463-3464).

Rywaroksaban, bezpośredni doustny środek przeciwzakrzepowy, jest czasami stosowany w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową u pacjentów z CCS, szczególnie gdy występuje wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowych. Lek ten jest często rozważany u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub u pacjentów poddawanych PCI, którzy są bardziej narażeni na nawracające zdarzenia niedokrwienne i mają niskie ryzyko krwawienia. Dawkowanie rywaroksabanu w kontekście CCS jest zwykle niższe niż w innych wskazaniach, takich jak migotanie przedsionków (Vrints i in. 2024, s. 3464-3466).

Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywają kluczową rolę w regulacji ciśnienia krwi, pracy mięśnia sercowego oraz w utrzyma-

niu równowagi wodno-elektrolitowej, co sprawia, że są szeroko stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz choroby wieńcowej.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors* – ACEI) wykazują zdolność do zmniejszenia ryzyka zgonu, zawału serca, udaru i niewydolności serca u pacjentów z dysfunkcją lewej komory, chorobą naczyniową czy cukrzycą wysokiego ryzyka. Z tego powodu zaleca się ich stosowanie u pacjentów z CCS wraz ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek, o ile nie ma przeciwwskazań (Vrints i in. 2024, s. 3467-3468).

Antagoniści receptora angiotensyny II (z ang. *angiotensin receptor blockers* – ARB), nazywani inaczej sartanami, stosowani są w CCS zazwyczaj przy nietolerancji ACEI.

Inny lek wpływający na układ RAA, czyli sakubitryl/walsartan (np. preparat Entresto), to połączenie sartanu z inhibitorem neprylizyny, który działa poprzez hamowanie rozkładu peptydów natriuretycznych. Dodatkowo, może też łagodzić niedokrwienie mięśnia sercowego, redukując naprężenie ścian lewej komory i poprawiając przepływ krwi w tętnicach wieńcowych. Sakubitryl/walsartan zalecany jest zamiast ACEI u pacjentów z istotną niewydolnością serca, u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia za pomocą ACEI, beta-blokerów i antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA). Lek ten ma na celu dalsze zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka zgonu u pacjentów ambulatoryjnych (Vrints i in. 2024, s. 3467-3468).

Leki hipolipemizujące, zwłaszcza silne statyny, takie jak atorwastatyna czy rozuwastatyna, stosowane w wysokich dawkach stanowią standardowy element terapii pacjentów z CCS. Szereg badań klinicznych, genetycznych i epidemiologicznych potwierdziło kluczową rolę cholesterolu LDL (LDL-C) i innych lipoprotein zawierających apo-B w rozwoju miażdżycy. Pacjenci z CCS są uważani za grupę o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, przez co jednym z głównych celów terapii jest obniżenie poziomu LDL-C. Można to zrobić za pomocą leczenia farmakologicznego oraz zmiany stylu życia, czyli wprowadzenia regularnych ćwiczeń, odpowiedniej diety i kontroli masy ciała. Terapia statynami wykazała zdolność do redukcji ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych, śmiertelności ogólnej oraz śmiertelności z powodu choroby wieńcowej. Wielu pacjentów z CCS nie osiąga docelowego poziomu LDL-C przy samym stosowaniu statyn, dlatego często konieczne jest dodanie innych leków, np. ezetymibu czy inhibitorów PCSK9. Ezetymib jest zalecany jako opcja pierwszego wyboru przy nietolerancji statyn lub jako terapia drugiej linii, gdy statyny nie są wystarczająco skuteczne – dodanie ezetymibu może dodatkowo obniżyć LDL-C i przyczynić się do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Inhibitory PCSK9, takie jak aliroku-

maab i ewolokumab, mogą w znacznym stopniu zredukować LDL-C, jeśli nie udaje się tego osiągnąć za pomocą innych leków (Vrints i in. 2024, s. 3467).

Leki przeciwzapalne w terapii CCS to stosunkowo nowe podejście do leczenia, na razie w trakcie badań klinicznych. Podejmowane są próby zmniejszenia np. stężenia interleukiny-6 i białka C-reaktywnego za pomocą przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko cytokinom. Bezpieczeństwo takiej terapii nie jest jednak w pełni poznane. Innym lekiem przeciwzapalnym jest kolchicina, standardowo używana w terapii ostrych objawów dny moczanowej. U pacjentów z CCS i po zawale mięśnia serca leczonych kolchiciną w małych dawkach udokumentowano zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu czy konieczności wykonania pilnej rewaskularyzacji (Vrints i in. 2024, s. 3468-3469).

Leczenie ostrych zespołów wieńcowych (ACS)

Leczenie ACS obejmuje okres przedszpitalny oraz w trakcie hospitalizacji (Byrne i in. 2023, s. 32-53). W terapii przedszpitalnej stosuje się azotany (nitroglicerynę), leki przeciwplatekcyjne, morfinę, a w przypadku hipoksji (saturacja < 90%) wdraża się tlenoterapię.

Nitrogliceryna podawana podjęzykowo lub w postaci doustnego aerozolu łagodzi objawy dławicowe, ale w przypadku nasilonego bólu konieczny może być dodatkowo silny opioid, np. morfina, zwykle podawany dożylnie (Byrne i in. 2023, s. 32-33). Pacjent z podejrzeniem ACS powinien niezwłocznie przyjąć kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 150-300 mg, o ile nie występują przeciwwskazania do tego leku. Podanie inhibitorów receptora P2Y₁₂ zależy natomiast od wstępnej diagnozy pacjenta. Jeżeli podejrzewa się STEMI, można wtedy rozważyć podanie tego leku w okresie przedszpitalnym, natomiast przy NSTEMI nie zaleca się tego, aż do ustalenia anatomii naczyń wieńcowych pacjenta, chyba że dojdzie do opóźnienia w wykonaniu koronarografii. Jeżeli inhibitor receptora P2Y₁₂ nie zostanie podany w fazie leczenia wstępnego, należy go zastosować w dawce uderzeniowej podczas wykonywania PCI (Byrne i in. 2023, s. 38-41)

W okresie okołozabiegowym PCI stosuje się kombinację leków przeciwplatekcyjnych oraz przeciwkrzepliwych. Zwykle podaje się inhibitor receptora P2Y₁₂ (jeżeli nie został on podany w fazie leczenia wstępnego), niekiedy dodatkowo także inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa (np. eptifibatyd). Z leków przeciwkrzepliwych preferowana jest heparyna niefrakcjonowana, natomiast stosowane są także enoksaparyna, biwalirudyna czy fondaparinux (Byrne i in. 2023, s. 41-43).

Do leczenia reperfuzyjnego, czyli przywracania przepływu krwi do tkanek mięśnia serca w ACS zaliczamy PCI, leczenie fibrynolityczne oraz CABG. PCI jest stosowana rutynowo i zwykle wiąże się z wszczepieniem stentów uwalniających leki (ang. *drug eluting stent* – DES). Lekiem stosowanym w DES jest obecnie sirolimus, który zapobiega

restenozie, czyli ponownemu zwężeniu światła naczynia krwionośnego. U pacjentów ze STEMI, gdy pilne PCI nie jest możliwe, wykonuje się fibrynolizę, czyli leczenie trombolityczne, które powinno być łączone z podawaniem leków przeciwplatek. Lekami fibrynolitycznymi są tkankowe aktywatory plazminogenu, takie jak alteplaza, tenekteplaza i reteplaza. Wskazaniami do CABG według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) są z kolei: choroba wieńcowa trójnaczyniowa, istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, choroba wielonaczyniowa u pacjentów z cukrzycą, nawracająca dławica piersiowa, dysfunkcja lewej komory serca oraz nieskuteczność PCI.

Po rewaskularyzacji należy kontynuować leczenie przeciwplatekowe według schematu DAPT (*dual antiplatelet therapy*), czyli podwójnej terapii przeciwplatekowej, na którą składają się kwas acetylosalicylowy i inhibitor receptora P2Y₁₂.

Po przebytym ostrym zespole wieńcowym wdraża się prewencję wtórną, na którą składają się zmiana stylu życia oraz leczenie farmakologiczne. Do grup leków stosowanych u pacjentów po zawale należą:

- leki przeciwplatekowe, czasem także przeciwkrzepliwe,
- leki hipolipemizujące (najczęściej statyny),
- leki beta-adrenolityczne,
- azotany,
- antagoniści kanałów wapniowych,
- inhibitory układu RAA.

U pacjentów z cukrzycą po zawale mięśnia serca w terapii zaleca się zwłaszcza inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (flozyny) i agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (analogi GLP1), ponieważ leki te zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Inhibitory pompy protonowej zmniejszają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, dlatego są zwykle dodawane do terapii. W ostatnich latach wśród leków możliwych do stosowania po zawale mięśnia serca wymieniana jest również kolchicina (Vrints i in. 2024, s. 3468-3469). Dodatkowo, elementem farmakoterapii po ACS są szczepienia, zwłaszcza coroczne przeciwko grypie (Byrne i in. 2023, s. 78-84).

Bibliografia

- Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M.J., Dan G-A., Dweck M.R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E.A., Jüni P., Kimura T., Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R.F.E., Rigopoulos A.G., Gimenez M.R., Thiele H., Vranckx P., Wassmann S., Wenger N.K., Ibanez B. (2023), *Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych*, „Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)”, 81(III), s. 1-102.
- Cheng K., Alhumood K., El Shaer F., De Silva R. (2021), *The Role of Nicorandil in the Management of Chronic Coronary Syndromes in the Gulf Region*, „Advances in Therapy”, 38(2), s. 925-948.

- Frishman W.H. (2013), *β -Adrenergic blockade in cardiovascular disease*, „Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics”, 18(4), s. 310-319.
- Ivabradyna (ivabradine) opis substancji – Indeks Leków MP, <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=5586> [dostęp 13.10.2024].
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilar M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J. (2020), *Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Dane uzupełniające*, „Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)”, 78(I), s. 10-87.
- Nitrogliceryna (glyceryl trinitrate) opis substancji – Indeks Leków MP, <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=601> [dostęp 13.10.2024].
- Ranolazyna (ranolazine) opis substancji – Indeks Leków MP, <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13109> [dostęp 12.10.2024].
- Ritter J.M., Flower R., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Rang H.P. (2020), *Rang i Dale Farmakologia*, Edra Urban & Partner, Wrocław.
- Trimetazydyna (trimetazidine) opis substancji – Indeks Leków MP, <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=793> [dostęp 13.10.2024].
- Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., Rossello X., Adamo M., Ainslie J., Banning A.P., Budaj A., Buechel R.R., Chiariello G.A., Chieffo A., Christodorescu R.M., Deaton C., Doenst T., Jones H.W., Kunadian V., Mehilli J., Milojevic M., Piek J.J., Pugliese F., Rubboli A., Semb A.G., Senior R., Ten Berg J.M., Van Belle E., Van Craenenbroeck E.M., Vidal-Perez R., Winther S., ESC Scientific Document Group (2024), *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes*, „European Heart Journal”, 45(36), s. 3415-3537.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Zaznacz lek, który nie jest zaliczany do leków zapobiegających incydentom sercowo-naczyniowym:
 - a) metoprolol
 - b) atorwastatyna
 - c) kwas acetylosalicylowy
 - d) nitrogliceryna**
 - e) enalapryl
2. Nitrogliceryna może być podawana dożylnie przy:
 - a) świeżym zawale serca
 - b) dławicy naczynioskurczowej typu Prinzmetal
 - c) ostrej lewokomorowej niewydolności serca
 - d) niestabilnej dławicy piersiowej
 - e) wszystkie odpowiedzi są poprawne**
3. Przeciwwskazania do przyjmowania trimetazydyny nie obejmują:
 - a) zespołu niespokojnych nóg
 - b) ciężkiej niewydolności nerek
 - c) choroby Parkinsona
 - d) nadwrażliwości
 - e) podwyższonych nieznacznie prób wątrobowych**

Leki stosowane w przewlekłej niewydolności serca

W wytycznych ESC (ang. European Society of Cardiology – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) z 2021 r. dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca przedstawiono uniwersalną definicję niewydolności serca (HF – ang. *heart failure* – niewydolność serca). Zgodnie z nową definicją niewydolnością serca nazywamy zespół kliniczny manifestujący się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi (np. duszność, męczliwość i obrzęk kostek), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy podwyższonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest spowodowany zaburzeniami budowy i/lub czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku (McDonagh i in. 2021).

Określenie etiologii dysfunkcji serca leżącej u podłoża niewydolności serca ma zasadnicze znaczenie w diagnostyce, ponieważ określone patologie mogą determinować późniejsze leczenie. Niewydolność serca wynika najczęściej z dysfunkcji mięśnia sercowego, która może być skurczowa i/lub rozkurczowa. Przyczyną lub czynnikiem mającym udział w niewydolności serca mogą być również nieprawidłowości w obrębie zastawek serca, choroby osierdzia, wsierdzia, a także zaburzenia rytmu i przewodzenia mięśnia sercowego.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne postanowiło wprowadzić następującą klasyfikację niewydolności serca (tab. 1):

- z obniżoną LVEF (ang. *left ventricular ejection fraction* – frakcja wyrzutowa lewej komory) definiuje się jako wartości $\leq 40\%$, tj. istotne pogorszenie czynności skurczowej LV (ang. *left ventricular*); stan ten określa się jako HFrEF (ang. *heart failure with reduced ejection fraction* – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową);

- LVEF z wartościami od 41% do 49% (czynność skurczowa LV jest łagodnie obniżona); stan ten określa się jako HFmrEF (ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction* – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową);
- LVEF z wartościami $\geq 50\%$, u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi HF, u których stwierdza się nieprawidłowości strukturalne i/lub czynnościowe w sercu oraz/lub zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych; stan ten określa się jako HFpEF (ang. *heart failure with preserved ejection fraction* – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową) (McDonagh i in. 2021).

Tab. 1. Definicja niewydolności serca z obniżoną, łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową

Kryteria	Typ HF		
	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Objawy podmiotowe $\pm$ przedmiotowe	Objawy podmiotowe $\pm$ przedmiotowe	Objawy podmiotowe $\pm$ przedmiotowe
2	LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41%–49%	LVEF $\geq 50\%$
3	—	—	Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV / zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych

HF – niewydolność serca; HFmrEF (ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*) – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*) – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LV (ang. *left ventricular*) – lewa komora; LVEF (ang. *left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

Źródło: Gajewski 2021, s. 1414–1448.

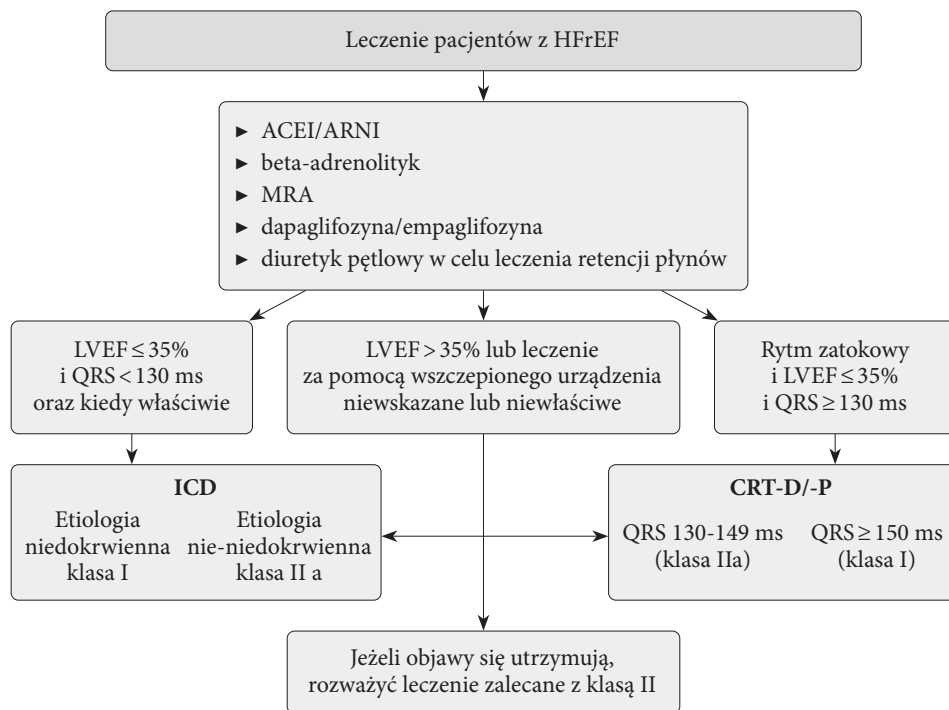
Klasyfikacja kliniczna niewydolności serca została opracowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. NYHA – New York Heart Association) na podstawie obecności nasilenia objawów oraz aktywności fizycznej pacjenta (tab. 2).

Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową
Podstawą leczenia HFrEF jest farmakoterapia. Powinna ona być zastosowana razem z metodami niefarmakologicznymi przed decyzją leczenia za pomocą urządzeń wszczepialnych. Algorytm leczenia HFrEF przedstawiono na rycinie 1.

Tab. 2. Klasyfikacja NYHA

Klasa I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności, zmęczenia ani kołatania serca.
Klasa II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
Klasa III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
Klasa IV	Nieemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy podmiotowe serca mogą występować w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu ulega zwiększeniu.

Źródło: Gajewski 2021, s. 1414-1448.



ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI – antagonistą receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CRT-D – terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; CRT-P – terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD – wszczepialny kardiowerter – defibrylator; MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego

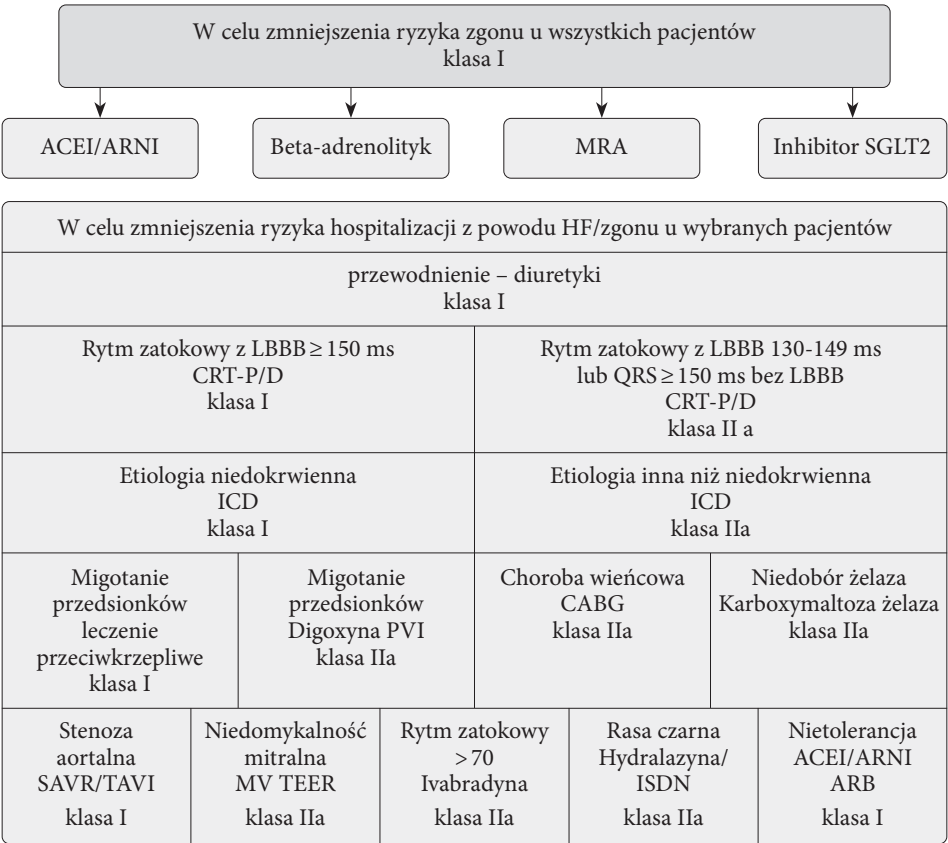
Ryc. 1. Algorytm postępowania obejmujący leczenie pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Źródło: McDonagh i in. 2021.

Można wyróżnić 3 główne cele leczenia:

- zmniejszenie umieralności,
- zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu nasilenia HF (ang. *heart failure* – niewydolność serca),
- poprawa stanu klinicznego i wydolności fizycznej.

Strategię leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową przedstawiono na rycinie 2.



ACEI – enzym konwertujący angiotensynę; ARB – antagonistą receptora angiotensynowego; ARNI – antagonistą receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CABG – pomostowanie tętnic wieńcowych; CRT-D – terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; CRT-P – terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; HF – niewydolność serca; ICD – wszczepialny kardiowerter – defibrylator; ISDN – diazotan izosorbidu; LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa; MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego; MV – zastawka mitralna; PVI – izolacja żył płucnych; QOL – jakość życia; SAVR – chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej; SGLT2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; TAVI – przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej; TEE – przezcewnikowa naprawa zastawki sposobem „brzeg do brzegu”

Ryc. 2. Przegląd strategii leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Źródło: McDonagh i in. 2021.

Leki zalecane w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową:

- 1) inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę,
- 2) antagonistę receptora angiotensyny – inhibitor neprylizyny,
- 3) beta-adrenolityki,
- 4) antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA),
- 5) inhibitory kotransportera sodowoglukozowego typu 2 (SGLT2),
- 6) diuretyki pętlowe.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę były pierwszą klasą leków, dla których wykazano korzystny wpływ na umieralność i chorobowość wśród pacjentów z HFrEF. Stwierdzono również zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca. Są one zalecane u wszystkich pacjentów, chyba że są przeciwwskazane lub źle tolerowane. Ich dawki należy sukcesywnie zwiększać do maksymalnych tolerowanych/zalecanych dawek.

Mechanizm działania: zahamowanie aktywności enzymu konwertującego przejście angiotensyny I w angiotensynę II.

Wskazania: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, po zawale serca, dysfunkcja lewej komory, przerost lewej komory, migotanie przedsionków, miażdżyca tętnic szyjnych, nefropatia cukrzycowa i niecukrzycowa, białkomocz/mikroalbuminuria, zespół metaboliczny.

Działania niepożądane: spadek ciśnienia tętniczego, niewydolność nerek, wzrost stężenia potasu, działanie teratogenne, kaszel, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na lek.

Przeciwwskazania: obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, obustronne zwężenie tętnic nerkowych, stężenie kreatyniny $> 220 \mu\text{mol/l}$ (ok. 2,5 mg/dl), stężenie potasu $> 5,0 \text{ mmol/l}$, ciężkie zwężenie zastawki aortalnej, ciąża.

Antagonista receptora angiotensyny – inhibitor neprylizyny (sakubitryl z walsartanem) zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu nasilenia objawów niewydolności serca, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF i $\text{LVEF} \leq 40\%$. Do dodatkowych korzyści ze stosowania sakubitrylu z walsartanem należą: zmniejszenie objawów niewydolności serca, zmniejszenie częstości występowania nowych przypadków cukrzycy wymagającej leczenia insuliną, zmniejszenie tempa spadku eGFR oraz zmniejszenie częstości występowania hiperkaliemii.

Mechanizm działania: neprylizyna – endopeptydaza, która powoduje degradację ANP (przedsionkowy peptyd natriuretyczny) i BNP (peptyd natriuretyczny typu B) oraz bradykininy, adrenomoduliny i angiotensyny II. Hamowanie aktywności neprylizyny powoduje wzrost stężenia cANP i BNP, mających działanie natriuretyczne oraz

naczyniorozkurczające. Działanie sartanu powoduje zmniejszenie aktywności układu RAA.

Zaleca się, aby zastępować ACEI lub ARB połączeniem sakubitrilu z walsartanem u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, którzy pozostają objawowi pomimo optymalnego leczenia.

Działania niepożądane: spadek ciśnienia tętniczego, niewydolność nerek, wzrost stężenia potasu, działanie teratogenne, nadwrażliwość na lek.

Przeciwwskazania: obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, obustronne zwężenie tętnic nerkowych, stężenie potasu $> 5,4$ mmol, stężenie kreatyniny > 220 $\mu\text{mol/l}$ (ok. 2,5 mg/dl), wyjściowe RR < 100 mm Hg, ciąża oraz jednoczesne stosowanie ACEI.

Beta-adrenolityki. Wykazano, że beta-adrenolityki zmniejszają umieralność i chorobowość u pacjentów z HFrEF, kiedy stosowano je w połączeniu z ACEI i diuretykiem. Leki te zmniejszają również objawy niewydolności serca. Uważa się, że można rozpocząć podawanie ACEI i beta-adrenolityków jednocześnie, kiedy tylko zostanie rozpoznana objawowa HFrEF. Podawanie beta-adrenolityku należy rozpoczynać w małej dawce u klinicznie stabilnych pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową, a następnie stopniowo zwiększać dawkę do dawki maksymalnej dobrze tolerowanej.

Mechanizm działania: ochrona serca przed niekorzystnym wpływem amin ketocholowych, zwolnienie akcji serca, zwolnienie mechanizmu „down regulation” receptorów b-adrenergicznych, działanie chrono-, ino-, dromo-, batmotropowo ujemnie.

Wskazania: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa, po zawale serca, tachyarytmie komorowe i nadkomorowe, tętniak aorty, jaskra.

Działania niepożądane: skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia tętniczego, nasilenie niewydolności serca, objawowa bradyarytmia, bloki I, II i III stopnia, pogorszenie potencji, chromania przestankowego, depresja, nasilenie objawów łuszczycy, osłabienie siły mięśni, nadwrażliwość na lek.

Przeciwwskazania: astma oskrzelowa, objawowa bradyarytmia (AS $< 50/\text{min}$), bloki II i III stopnia, zespół chorego węzła zatokowego.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA). Zaleca się stosowanie MRA (spironolaktonu lub eplerenonu) w połączeniu z ACEI i beta-adrenolitykiem u wszystkich pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia umieralności oraz ryzyka hospitalizacji z powodu HF. Leki te zmniejszają również objawy HF.

Mechanizm działania: antagoniści receptora mineralokortykoidowego blokują receptory wiążące aldosteron oraz z różnym powinowactwem receptory innych hormonów steroidowych (np. kortykosteroidów i androgenów). Eplerenon, w porównaniu ze spironolaktonem, bardziej swoiście blokuje działanie aldosteronu i w związku z tym rzadziej wywołuje objawy ginekomastii.

Wskazania: niewydolność serca, po zawale, przerost mięśnia lewej komory, nadciśnienie oporne, niski poziom potasu z powodu hiperaldosteronizmu.

Działania niepożądane: niewydolność nerek, wzrost stężenia potasu, kwasica metaboliczna, ginekomastia, nadwrażliwość na lek.

Przeciwwskazania: stężenie potasu $> 5,0$ mmol/l, stężenie kreatyniny > 220 μ mol/l (ok. 2,5 mg/dl), równoczesne podawanie leku oszczędzającego potas i suplementów zawierających potas, połączenie ACEI i ARB.

Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego typu 2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna) zaleca się stosować w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym obejmującym ACEI/ARNI, beta-adrenolityk i MRA u pacjentów z HFrEF niezależnie od występowania u nich cukrzycy. Leczenie dapagliflozyną zmniejsza częstość hospitalizacji oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 26%). Ponadto leczenie dapagliflozyną wiązało się ze zmniejszeniem umieralności ogólnej i objawów HF, a także z poprawą tolerancji wysiłku fizycznego u pacjentów z objawową HFrEF. Obserwowano taki sam korzystny wpływ na przeżywalność u pacjentów z HFrEF z cukrzycą lub bez niej, a także w całym spektrum stężenia HbA1c.

Mechanizm działania: inhibitor kotransportera sodowoglukozowego typu 2 ma działanie diuretyczne i natriuretyczne, co może przynosić dodatkowe korzyści, zmniejszając zastój oraz zapotrzebowanie pacjenta na leki moczopędne.

Wskazania: niewydolność serca, cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek.

Działania niepożądane: infekcje układu moczowo-płciowego, uczucie pragnienia, zaburzenia elektrolitowe, zagrożenie odwodnieniem w przypadku biegunki oraz intensywnego leczenia diuretykami.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na lek.

Diuretyki pętlowe zaleca się stosować w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych zastój u pacjentów z HFrEF. W porównaniu z aktywnie leczoną grupą kontrolną diuretyki poprawiają wydolność fizyczną.

Mechanizm działania: celem leczenia diuretycznego jest uzyskanie i utrzymanie stanu normowolemii z użyciem jak najmniejszych dawek dietetyków. U niektórych pacjentów w stanie normowolemii można zmniejszyć dawkę diuretyku lub przerwać podawanie tego leku.

Wskazania: niewydolność serca, obrzęki pochodzenia sercowego, nerkowego, wątrobowego, schyłkowa niewydolność nerek.

Działania niepożądane: odwodnienie, hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, hiperlipidemia. Ponadto opisano epizody zapalenia wątroby, pęcherzyka żółciowego, trzustki, odczyny alergiczne, śródmiąższowe zapalenia nerek, zahamowanie czynności szpiku oraz uszkodzenie słuchu.

Przeciwwskazania: stany odwodnienia, niedociśnienie tętnicze.

Leki stosowane w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową:

- 1) antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ARB),
- 2) połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu,
- 3) digoksylna.

Antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ARB) – zaleca się stosowanie u pacjentów, którzy nie tolerują ACEI lub ARNI z powodu poważnych działań niepożądanych.

Wskazania: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory, migotanie przedsionków, nefropatia cukrzycowa, białkomocz/mikroalbuminuria, zespół metaboliczny, kaszel po ACEI.

Działania niepożądane: spadek ciśnienia tętniczego, niewydolność nerek, wzrost stężenia potasu, działanie teratogenne, nadwrażliwość na lek.

Przeciwwskazania: obustronne zwężenie tętnic nerkowych, stężenie potasu $> 5,0$ mmol/l, stężenie kreatyniny > 220 μ mol/l (ok. 2,5 mg/dl), ciężkie zwężenie zastawki aortalnej, ciąża, chorzy leczeni ACEI i inhibitorami aldosteronu.

Inhibitor kanału I_f (iwabradyna) zwalnia czynność serca poprzez hamowanie kanałów I_f w węźle zatokowym i dlatego jest skuteczna jedynie u pacjentów z rytmem zatokowym. Iwabradyna zmniejsza umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu HF u pacjentów z objawową HFrEF, LVEF $\leq 35\%$, z rytmem zatokowym i częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń na minutę, którzy otrzymywali leczenie oparte na dowodach z badań naukowych, w tym ACEI (lub ARB), beta-adrenolityk, MRA oraz byli hospitalizowani z powodu HF w ciągu poprzedzających 12 miesięcy. Zanim rozważy się zastosowanie iwabradyny, należy rozpocząć leczenie beta-adrenolitykiem i zwiększyć jego dawkę do dawki zalecanej w wytycznych lub maksymalnej tolerowanej.

Działanie niepożądane: objawowa bradyarytmia, bloki I, II i III stopnia, spadek ciśnienia tętniczego, nasilenie niewydolności serca, nadwrażliwość na lek.

Przeciwwskazania: częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę, niedociśnienie ($< 90/50$ mm Hg), niestabilna lub ostra niewydolność serca, blok zatokowo-predsionkowy, blok p-k II, III stopnia, ciężka niewydolność wątroby, ciąża i laktacja.

Połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu. Nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za stosowaniem tego preparatu złożonego u wszystkich pacjentów z HFrEF. Połączenie hydralazyny i diazotanu izosorbidu można rozważać w celu zmniejszenia umieralności u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują ACEI, ARNI oraz ARB (lub u których wszystkie te leki są przeciwwskazane).

Działania niepożądane: bóle i zawroty głowy, niedociśnienie, nudności.

Przeciwwskazania: objawowe niedociśnienie, toczeń, ciężka niewydolność nerek.

Digoksynę można rozważać u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji. Wśród pacjentów z objawową HF i migotaniem przedsionków digoksyna może być przydatna w leczeniu pacjentów z HFrEF oraz AF z szybką czynnością komór.

Działania niepożądane: bradyarytmia, blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy, przedsionkowe lub komorowe zaburzenia rytmu serca, objawy przedawkowania (dezorientacja, halucynacje u osób starszych, kolorowe widzenie – zaburzenia widzenia barwy żółtej, zielonej), nudności, u mężczyzn ginekomastia (budowa zbliżona do steroidów, obwodowe działanie estrogenowe).

Przeciwwskazania: bradyarytmia, blok II i III stopnia, zespół chorego węzła zatokowego, zespoły preekscytacji, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z mięśnia lewej komory, hipokaliemia i hiperkalcemia.

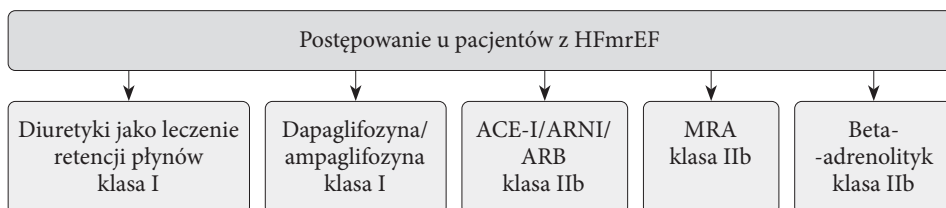
Nowe leki ocenione ostatnio w próbach klinicznych w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową: stymulator receptora rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (wericiguat).

Można rozważać zastosowanie wericiguatu w połączeniu ze standardowym leczeniem HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF.

Leczenie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową
Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFmrEF (ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction* – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową) w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego typu 2 (SGLT2), dapagliflozyna lub empagliflozyna, są zalecane u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (McDonagh i in. 2023).

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB), antagonistę receptora angiotensyny – inhibitor neprylizyny, b-adrenolityki, antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA) można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu. Algorytm postępowania u pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową przedstawiono na rycinie 3.



ACE-I – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB – antagonistę receptora angiotensynowego; ARNI – antagonistę receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; MRA – antagonistę receptora mineralokortykoidowego

Ryc. 3. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

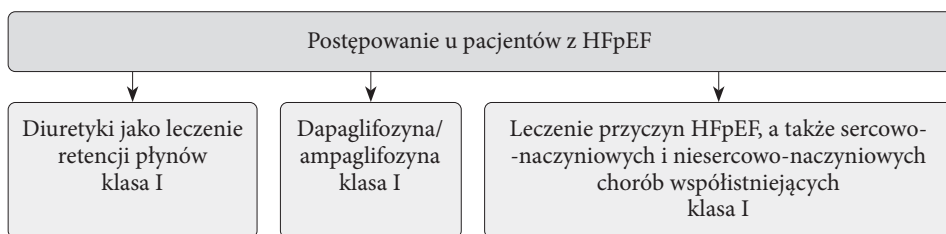
Źródło: McDonagh i in. 2021.

Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Inhibitor SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową powinno być ukierunkowane na identyfikację i leczenie czynników ryzyka chorób układu krążenia oraz leczenie chorób współistniejących, np. nadciśnienia tętniczego (zwłaszcza z przerostem lewej komory), choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy, wad zastawkowych, kardiomiopatii przerostowej, kardiomiopatii restrykcyjnej (np. w amyloidozie serca), zaciskającego zapalenia osierdza, migotania przedsionków. Algorytm postępowania u pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową przedstawiono na rycinie 4.



HF – niewydolność serca; HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; dapagliflozyna/ampagliflozyna – kotransportery sodowo-glukozowe typu 2

Ryc. 4. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Źródło: McDonagh i in. 2021.

Bibliografia

- Gajewski P. (red.) (2021), *Interna Szczeklika 2021*, Medycyna Praktyczna, Kraków, s. 1414-1448.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri M., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.L., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibelund A.K. (2021), Grupa np. dokumentów naukowych ESC (ESC Scientific Document Group), *Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca*.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., R. Lyon A.L., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibelund A.K. (2023), Grupa np. dokumentów naukowych ESC (ESC Scientific Document Group), *Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca – rok 2023*.

Pytania kontrolne – przykłady

- Klasyfikacja kliniczna niewydolności serca opracowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. NYHA – New York Heart Association):
 - określa szybkość chorego wchodzenia na piętro
 - określa dynamikę zaostrzenia się niewydolności serca
 - kwalifikuje chorych do leczenia paliatywnego
 - klasyfikuje chorych zależnie od ich objawów oraz aktywności fizycznej**
 - jest to klasyfikacja, którą stosuje się u chorych z niestabilnymi objawami HF
- Do grupy leków zalecanych jako z wyboru w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową należą:
 - Ca-blokery
 - antagonista receptora angiotensyny – inhibitor neprylizyny**
 - nitraty
 - antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ARB)
 - digoksyna
- Do grupy leków zalecanych jako z wyboru w leczeniu niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową należą:
 - diuretyki oraz inhibitory kotransportera sodowoglukozowego typu 2 (SGLT2)**
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI)
 - antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ARB)
 - antagoniści receptora angiotensyny – inhibitor neprylizyny
 - beta-adrenolityki

Leki w terapii nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest rozpoznawane zarówno w Polsce, jak i w całej Europie, gdy wartości ciśnienia krwi są równe lub wyższe niż 140/90 mm Hg na podstawie pomiarów dokonanych w warunkach gabinetowych, podczas co najmniej dwóch różnych wizyt (McEvoy i in. 2024, s. 3933; Mancina i in 2023, s. 18-25). Natomiast amerykańskie zalecenia American Heart Association (AHA) oraz American College of Cardiology (ACC) definiują NT jako wartości ciśnienia równe 130/80 mm Hg lub wyższe (Whelton i in 2018, s. e21). Należy liczyć się z sytuacją, że definicja nadciśnienia tętniczego w kolejnych latach może ulec zmianie. W sytuacji, gdy wyniki pomiarów gabinetowych budzą wątpliwości lub istnieje podejrzenie „syndromu białego fartucha”, zaleca się wykonanie 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi (ABPM) lub samodzielnego pomiaru ciśnienia krwi przez pacjenta w warunkach domowych.

Najczęstszą postacią nadciśnienia tętniczego jest nadciśnienie samoistne, inaczej pierwotne, które nie ma określonej i jednoznacznej przyczyny. Zwykle rozwija się wskutek wielu czynników genetycznych i środowiskowych, takich jak styl życia, dieta czy stres. Nadciśnienie wtórne występuje znacznie rzadziej i jest następstwem określonych schorzeń, takich jak choroby nerek, zaburzenia hormonalne (np. zespół Cushinga, hiperaldosteronizm), wady serca lub jako skutek uboczny niektórych leków (np. doustnych środków antykoncepcyjnych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów).

Nieleczone NT prowadzi do szeregu poważnych problemów zdrowotnych, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Długotrwałe nadciśnienie może prowadzić do przerostu mięśnia sercowego, niewydolności serca, uszkodzeń nerek, retinopatii oraz może zwiększać ryzyko wystąpienia demencji. Z tego powodu wczesna diagnoza i skuteczne leczenie są kluczowe w zapobieganiu tym powikłaniom.

Klasyfikacja leków przeciwnadciśnieniowych ze względu na ich podstawowy mechanizm działania (Katzung i in. 2012, s. 192-193) obejmuje:

- leki blokujące produkcję lub działanie angiotensyny,
- leki naczyniorozszerzające,
- leki moczopędne,
- leki sympatoplegiczne (wpływające na funkcje współczulnego układu nerwowego).

Leki blokujące produkcję lub działanie angiotensyny

Do grupy leków wpływających na angiotensynę należą: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, leki blokujące receptor angiotensyny II oraz bezpośrednie inhibitory reniny, choć te ostatnie mają małe znaczenie kliniczne. Zmniejszenie aktywności angiotensyny II jest kluczowe w terapii nadciśnienia tętniczego, ponieważ jest ona silnym mediatorem powodującym skurcz naczyń. Hamowanie jej działania prowadzi do rozszerzenia naczyń i spadku ciśnienia. Ponadto angiotensyna II stymuluje wydzielanie aldosteronu, który zwiększa zatrzymywanie sodu i wody, powodując wzrost objętości krwi oraz wywołuje włóknienie i przerost mięśni gładkich naczyń oraz serca. Blokowanie angiotensyny II zmniejsza oba zjawiska.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors* – ACEI) są kluczowymi lekami stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i niewydolności serca. Dzieli się one na dwie główne kategorie w zależności od miejsca działania: ACEI „osoczowe”, do których należą enalapril, kaptopril i lisinopril oraz ACEI „tkankowe”, takie jak ramipril, perindopril i trandolapril. Tkankowe ACEI charakteryzują się korzystniejszymi właściwościami farmakokinetycznymi. Oprócz obniżania stężenia angiotensyny II, co skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego, leki te przyczyniają się do wzrostu uwalniania bradykininy, która ma działanie rozkurczowe na naczynia krwionośne. Wspiera to dalsze obniżenie ciśnienia oraz zapobiega uszkodzeniom naczyń.

Efekt bradykininowy mimo korzystnego wpływu na układ krążenia jest związany także z działaniami niepożądanymi takimi jak kaszel czy obrzęk naczynioruchowy. Do pozostałych działań niepożądanych ACEI zalicza się hiperkaliemię, zaburzenia smaku i leukopenię. Stosowanie leków z tej grupy wymaga kontroli jonogramu oraz funkcji nerek.

Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania ACEI obejmują ciążę i okres karmienia, obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie jednostronne przy obecności tylko jednej nerki, hiperkaliemię oraz obrzęk naczynioruchowy.

ACEI, pomimo udokumentowanej skuteczności w wielu chorobach układu krążenia, mogą niekorzystnie wpływać na funkcję nerek poprzez zmniejszanie produkcji angiotensyny II. Angiotensyna II odpowiada za skurcz tętniczki odprowadzającej w kłębuszkach nerkowych, co utrzymuje odpowiednie ciśnienie filtracyjne (GFR).

Hamowanie jej produkcji przez ACEI powoduje rozszerzenie tętniczek, jednocześnie obniżając GFR, co może prowadzić do pogorszenia funkcji nerek, szczególnie u pacjentów z obniżonym przez nie przepływem krwi (np. zwężenie tętnic nerkowych, niewydolność serca).

Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers* – ARB), zwani również sartanami, do których należą telmisartan i walsartan, blokują receptory AT1 dla angiotensyny II. Efektem tego działania jest zapobieganie skurczowi naczyń i retencji sodu oraz wody, co przyczynia się do obniżenia ciśnienia krwi. Dodatkowo angiotensyna II jest kierowana na nieblokowany receptor AT2, co jeszcze zwiększa efekt hipotensyjny.

Wśród działań niepożądanych sartanów można wymienić bóle głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, a także uczucie zmęczenia lub osłabienia. Pomimo tego, są to leki dobrze tolerowane, chętnie stosowane i obok ACEI należą do najczęściej stosowanych leków w nadciśnieniu tętniczym. W przeciwieństwie do ACEI przy stosowaniu sartanów kaszel występuje znacznie rzadziej, choć istnieje ryzyko hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.

Sartany są przeciwwskazane w przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub jednostronnego zwężenia przy obecności tylko jedynej nerki, a także w hiperkaliemii, ciąży i okresie laktacji.

Leki naczyniorozszerzające

Leki z tej grupy obniżają ciśnienie tętnicze poprzez rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, a tym samym rozszerzenie naczyń oporowych, co w różnym stopniu zwiększa objętość naczyniową. Do grupy tej należą:

- blokery kanału wapniowego,
- leki rozszerzające tętnice,
- leki rozszerzające tętnice i żyły.

Blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers* – CCB), zwane również antagonistami wapnia, dzieli się na pochodne dihydropirydyny – DHP-CCB (np. amlodypina, felodypina) oraz leki niedihydropirydynowe – NDHP-CCB (werapamil, diltiazem). Mechanizm działania CCB polega na blokowaniu kanałów wapniowych typu L w mięśniach gładkich naczyń, prowadząc do zmniejszenia stężenia Ca^{2+} we wnętrzu komórek. Uniemożliwia to ich kurczenie się i w efekcie powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. Werapamil i diltiazem dodatkowo wpływają na węzeł zatokowo-przedsionkowy oraz przedsionkowo komorowy i mają działanie:

- inotropowe ujemne, co oznacza, że zmniejszają siłę skurczu serca,
- chronotropowe ujemne, czyli obniżają częstość akcji serca,
- dromotropowe ujemne, co wpływa na spowolnienie przewodzenia impulsów elektrycznych w układzie przewodzącym serca.

Leki te, zwłaszcza DHP-CCB są stosowane w nadciśnieniu tętniczym oraz chorobie niedokrwiennej serca.

Przeciwwskazane są przy niewydolności serca (szczególnie NDHP-CCB) oraz bradykardii (zwłaszcza werapamil).

Do działań niepożądanych DHP-CCB należą: spadki ciśnienia tętniczego, odruchowa tachykardia, zaczerwienienie twarzy oraz obrzęki w okolicy stawów skokowych. Z kolei stosowanie NDHP-CCB może wiązać się z zaburzeniami przewodnictwa w mięśniu sercowym, bradykardią, nasileniem niewydolności serca, zaparciami i zaczerwienieniem skóry.

Antagoniści wapnia zwiększają stężenie leków metabolizowanych przez CYP3A4, np. statyn.

Leki rozszerzające tętnice i żyły, takie jak nitrogliceryna, działają poprzez uwalnianie tlenku azotu (NO). Proces ten prowadzi do silnego rozkurczu naczyń krwionośnych, co może znacząco obniżyć ciśnienie tętnicze oraz zmniejszyć obciążenie serca.

Nitrogliceryna jest najczęściej stosowana w chorobie wieńcowej, natomiast w nadciśnieniu tętniczym podaje się ją głównie dożylnie w stanach nagłych, takich jak przełom nadciśnieniowy z zastoinową niewydolnością serca. Czasem jest także stosowana do kontrolowania ciśnienia tętniczego podczas zabiegów operacyjnych. Szerzej lek ten został opisany w rozdziale dotyczącym leczenia choroby wieńcowej.

Leki rozszerzające tętnice, której przedstawicielem jest hydrałazyna, obniżają ciśnienie tętnicze krwi poprzez bezpośredni rozkurcz mięśni gładkich tętnic, związany z uwalnianym tlenkiem azotu.

Hydrałazyna zalecana jest w przypadku nadciśnienia tętniczego, w stanach nagłych, w ciąży i gdy inne leki przeciwnadciśnieniowe są niewystarczające lub przeciwwskazane.

Przeciwwskazaniami do stosowania hydrałazyny są choroba wieńcowa, gdyż może ona zaostrzać objawy dławicy piersiowej, ciężka tachykardia oraz zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Nie powinna być też stosowana u pacjentów z nadwrażliwością na lek lub inne składniki preparatu.

Leki moczopędne

Leki moczopędne, zwane również diuretykami, dzielą się na kilka głównych kategorii w zależności od mechanizmu i miejsca działania w nerkach. Diuretyki obniżają ciśnienie głównie poprzez wzrost wydalania sodu z organizmu, a tym samym zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca. W nadciśnieniu tętniczym stosowane są następujące grupy leków:

- tiazyny i leki tiazydopodobne,
- diuretyki oszczędzające potas (antagoniści receptorów mineralokortykoidów oraz pochodne cykloamidyny),
- pętlowe leki moczopędne.

Oprócz obniżania ciśnienia tętniczego leki moczopędne mają również inne zastosowania. Inhibitory anhidrazy węglanowej, takie jak acetazolamid, są stosowane w leczeniu jaskry, jako że zmniejszają produkcję cieczy wodnistej w oku, co pomaga obniżyć ciśnienie wewnątrzgałkowe. Osmodiuretyki, takie jak mannitol, są wykorzystywane w leczeniu obrzęku mózgu, ponieważ zwiększają ciśnienie osmotyczne osocza, co prowadzi do przemieszczenia płynów z tkanek do krwiobiegu, redukując w ten sposób obrzęk i ciśnienie śródczaszkowe.

Tiazydy, takie jak hydrochlorotiazyd oraz leki tiazydopodobne, takie jak indapamid, działają poprzez blokowanie transportera Na^+/Cl^- w dystalnym kanalikule nerkowym. Działanie to hamuje wchłanianie zwrotne sodu (Na^+), potasu (K^+), chloru (Cl^-), magnezu (Mg^{2+}) i węglanów, a wtórnie również wody, co prowadzi do zmniejszenia objętości krwi krążącej. Leki te wykazują również nieznaczne działanie naczyniowe związane ze zmniejszeniem oporu i podatności naczyń na skurcz. Leki z tej grupy to najważniejsze leki moczopędne stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego. Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia (Ca^{2+}), co czyni je też przydatnymi w leczeniu niedoczynności przytarczyc.

Do najczęstszych działań niepożądanych należą zaburzenia elektrolitowe, takie jak hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiperkalcemia i hiperurykemia. Mogą także prowadzić do nietolerancji węglowodanów, wzrostu stężenia LDL oraz spadku HDL, jak i również do kwasowicy metabolicznej. Inne, rzadsze działania niepożądane obejmują reakcje alergiczne, zwiększoną krzepliwość krwi, ostre zapalenie trzustki, małopłytkowość, leukopenię oraz zaburzenia potencji. Należy również zwrócić uwagę na nieco zwiększone ryzyko nowotworów skóry (z wyjątkiem czerniaka) podczas długotrwałego stosowania hydrochlorotiazydu. Obecnie nie jest jasne, czy ten efekt dotyczy również innych diuretyków tiazydowych, co wskazuje na potrzebę dalszych badań w tym zakresie. Trzeba pamiętać, że diuretyki oprócz beta-blokerów czy statyn mogą zwiększać ryzyko cukrzycy u pacjentów zagrożonych tą chorobą (McEvoy i in. 2024, s. 3958-3959).

Leki moczopędne tiazydowe i tiazydopodobne są preferowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT) u osób w podeszłym wieku, a indapamid jest z tej grupy pierwszym wyborem. Medykamenty są także skuteczne w przypadkach izolowanego nadciśnienia skurczowego oraz u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu. Tiazydy są często stosowane w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego, w tym w preparatach złożonych dwulekowych i trójkowych, co pozwala na lepszą kontrolę ciśnienia krwi dzięki synergicznemu działaniu leków o różnych mechanizmach.

Diuretyki oszczędzające potas obejmują dwie główne grupy: antagonistów receptorów mineralokortykoidów, takich jak spironolakton i eplerenon, oraz pochodne cykloamidyny, takie jak amilorid i triamteren.

Antagoniści receptorów mineralokortykoidów (ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonists – MRA) działają poprzez blokowanie receptorów dla aldosteronu w zbiorczym kanaliku nerkowym oraz końcowym odcinku kanalika dystalnego. Prowadzi to do zwiększonego wydalania jonów Na^+ i Cl^- oraz zmniejszonego wydalania K^+ i Mg^{2+} , co pomaga w zachowaniu równowagi elektrolitowej i zapobiega hipokaliemii.

Pochodne cykloamidyny działają jako inhibitory nerkowych nabłonkowych kanałów sodowych, co prowadzi do podobnych efektów jak w przypadku antagonistów mineralokortykoidów.

Do działań niepożądanych tych leków należą: hiperkaliemia, która może skutkować zaburzeniami pracy serca, a także inne zaburzenia elektrolitowe. Ponadto niektóre z tych leków, zwłaszcza spironolakton, mogą powodować zaburzenia hormonalne skutkujące ginekomastią u mężczyzn czy zaburzeniami miesiączkowania u kobiet.

Finerenon to nowy lek z tej grupy będący niesteroidowym MRA o wysokiej selektywności dla receptorów MR. Mimo że ma słabe działanie hipotensyjne, to wykazuje właściwości przeciwzapalne oraz zmniejszające procesy włóknienia tkanek, co wywołuje efekty renoprotekcyjne i kardioprotekcyjne. Z tego powodu finerenon jest stosowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i albuminurią związaną z cukrzycą typu 2 (Piko i in. 2024, s. 5-6).

Pętlowe leki moczopędne, takie jak furosemid i torasemid, działają poprzez blokowanie transportera $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ w części wstępującej pętli Henlego w nerkach. Leki te są najsilniejszymi lekami moczopędnymi, powodującymi znaczny wzrost wydalania sodu (Na^+), chloru (Cl^-), ale także potasu (K^+), magnezu (Mg^{2+}) oraz wapnia (Ca^{2+}). W rezultacie są lekami objawowymi w terapii niewydolności serca, natomiast w nadciśnieniu tętniczym stosowane głównie w nadciśnieniu opornym (McEvoy i in. 2024, s. 3927). Ponadto pętlowe diuretyki są skuteczne w leczeniu obrzęków związanych z chorobami wątroby (marskość), nerek (zespół nerczycowy) oraz obrzęków idiopatycznych.

Pętlowe leki moczopędne mogą powodować szereg działań niepożądanych. Często występują zaburzenia elektrolitowe, takie jak hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz, w przeciwieństwie do tiazydów, hipokalcemia. Ponadto mogą powodować hiperurykemię, co zwiększa ryzyko wystąpienia dny moczanowej. Istnieje również możliwość wystąpienia nietolerancji węglowodanów, co może wpływać negatywnie na kontrolę poziomu cukru we krwi. U pacjentów stosujących pętlowe diuretyki można zaobserwować wzrost stężenia LDL i spadek HDL, co niekorzystnie zmienia profil lipidowy krwi. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi są reakcje alergiczne, zwiększona krzepliwość krwi, uszkodzenie słuchu, osteomalacja, małopłytkowość oraz leukopenia.

Leki sympatoplegiczne

Ta duża grupa leków hamuje układ współczulny, co powoduje zmniejszenie oporu naczyniowego oraz rzutu serca, to z kolei prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Możemy wyróżnić:

- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne,
- leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne,
- leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne,
- leki centralnie działające,
- agonistów receptorów imidazolowych I₁ w rdzeniu przedłużonym,
- leki blokujące neurony adrenergiczne.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-blokery), np. metoprolol i nebiwolol, działają poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych, co prowadzi do zmniejszania uwalniania noradrenaliny. Beta-blokery, działając na receptory beta₁ w sercu, wykazują działanie chronotropowe, inotropowe i dromotropowe ujemne. Oznacza to, że powodują zwolnienie czynności serca (działanie chronotropowe ujemne), zmniejszenie częstości skurczów i jednocześnie obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez redukcję siły skurczów mięśnia sercowego (działanie inotropowe ujemne). Działanie dromotropowo ujemne polega na spowalnianiu przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu, szczególnie w węźle przedsionkowo-komorowym (AV). Dzięki temu beta-blokery wykazują działanie przeciawarytmiczne, pomagają w regulacji i zapobiegają zaburzeniom rytmu serca. Ponadto leki te zmniejszają wydzielanie reniny przez nerki, co z kolei redukuje produkcję angiotensyny II i aldosteronu – hormonów zaangażowanych w regulację objętości krwi oraz ciśnienia tętniczego. Beta-blokery wywierają również bezpośredni wpływ na naczynia krwionośne, działając rozkurczowo, co dodatkowo przyczynia się do obniżenia oporu naczyniowego. Mogą także modulować aktywność układu współczulnego w mózgu, co pomaga w dalszej kontroli ciśnienia krwi. Ponadto karwedilol i nebiwolol wykazują dodatkowe właściwości rozszerzające naczynia krwionośne. Karwedilol blokuje dodatkowo receptor alfa₂, a nebiwolol zwiększa syntezę tlenu azotu (NO).

Beta-blokery stanowią podstawową grupę leków hipotensyjnych i zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi powinny być stosowane zwłaszcza w przypadku współistnienia schorzeń, takich jak niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HfrEF), przewlekła choroba niedokrwienna serca, stan po zawale mięśnia sercowego oraz migotanie przedsionków. Beta-blokery są także zalecane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których współwystępuje tachykardia lub przyspieszona częstość rytmu serca (> 80 uderzeń na minutę) czy przy obecności objawów krążenia hiperkinetycznego, charakteryzujących się nadmierną reaktywnością układu krążenia na wysiłek czy stres emocjonalny. Beta-blokery mają także zastosowanie w kontroli nadciśnienia

tętniczego w obecności guzów chromochłonnych, gdzie stosuje się je łącznie z alfa-blokerami. Ponadto beta-blokery są stosowane w terapii jaskry, migreny, drżenia oraz leczenia objawowego nadczynności tarczycy.

Stosowanie beta-blokerów wiąże się z pewnymi przeciwwskazaniami. Nie powinny być one podawane w przypadku wstrząsu, hipotonii, znacznej bradykardii (mniejszej niż 50 uderzeń na minutę) oraz bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia. Dodatkowo, beta-blokery są przeciwwskazane w chorobie węzła zatokowego, ciężkiej zdekompensowanej niewydolności lewokomorowej, astmie oskrzelowej, stanach skurczowych oskrzeli, ciężkiej depresji oraz w chorobach tętnic obwodowych.

Beta-blokery mogą powodować działania niepożądane, takie jak bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia czy hipotensja. W przypadku pacjentów z astmą oskrzelową i POChP mogą wywołać skurcz oskrzeli poprzez blokowanie receptorów beta₂ znajdujących się w oskrzelach. Dodatkowo, beta-blokery mogą upośledzać insulinowrażliwość i zwiększać ryzyko hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą ze względu na osłabienie przeciwregulacji adrenergicznej. Pacjenci z chorobami naczyń mogą doświadczyć pogorszenia przepływu krwi przez naczynia obwodowe, co nasila chromanie przestankowe. Beta-blokery mogą również powodować wzrost stężenia triglicerydów i spadek stężenia HDL w surowicy, ale nie wpływają na poziom LDL. Niekardioselektywne beta-blokery mogą przyczyniać się do zaburzeń erekcji, a lipofilne beta-blokery – do zaburzeń snu i depresji.

Beta-blokery mają istotne interakcje z innymi lekami. Mogą spowolnić efekt insuliny lub leków przeciwcukrzycowych oraz tłumić objawy ostrzegawcze hipoglikemii, co może być niebezpieczne dla pacjentów z cukrzycą. W połączeniu z azotanami występuje synergizm terapeutyczny, prowadzący do zmniejszenia zużycia tlenu oraz zniesienia odruchowej tachykardii po zastosowaniu azotanów. Beta-blokery wykazują antagonizm kompetycyjny w przypadku agonistów receptorów beta-adrenergicznych, które są stosowane w astmie oskrzelowej. Dodatkowo, gdy stosowane są z lekami antyarytmicznymi lub blokerami kanałów wapniowych, takimi jak werapamil czy diltiazem, nasila się ich działanie ino-, chrono- i dromotropowe ujemne.

Szczegółowe informacje na temat beta-blokerów zawarte są w rozdziale dotyczącym leków układu autonomicznego.

Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne (alfa-blokery), np. prazosyna, doksazosyna i terazosyna, działają poprzez selektywne blokowanie receptorów alfa₁-adrenergicznych, co skutecznie zapobiega skurczowi naczyń krwionośnych, który jest zależny od układu współczulnego. W rezultacie dochodzi do rozszerzenia naczyń i zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego oraz prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi. Dodatkowo, alfa-blokery zmniejszają napięcie mięśni gładkich w obrębie gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Dzięki temu pomagają łagodzić objawy związane z łagodnym

rozrostem gruczołu krokowego, takie jak trudności w oddawaniu moczu i częstomocz nocny. Alfa-blokery nie są lekami pierwszego wyboru w terapii nadciśnienia tętniczego, natomiast są dodawane jako kolejna grupa w razie nieskuteczności terapii.

Do przeciwwskazań do stosowania alfa-blokerów należą nadwrażliwość na składniki leku, ciężkie choroby wątroby oraz hipotonia ortostatyczna. Działania niepożądane mogą obejmować zawroty głowy, senność, suchość w jamie ustnej oraz przyspieszenie akcji serca.

Podstawowe interakcje występują z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi, lekami stosowanymi w depresji, a także z alkoholem.

Leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne (alfa- i beta-blokery), takie jak karwedilol i labetalol, działają jednocześnie na receptory beta1-adrenergiczne oraz receptory alfa-adrenergiczne, co sprawia, że mają zastosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Blokując receptory beta1, leki te zmniejszają częstość skurczów serca i jego siłę, co prowadzi do obniżenia pojemności minutowej serca oraz zmniejszenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Jest to szczególnie korzystne w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną oraz przewlekłą niewydolnością serca, gdzie zredukowane zapotrzebowanie na tlen może chronić przed dalszym uszkodzaniem tego narządu. Jednocześnie blokowanie receptorów alfa-adrenergicznych skutkuje rozszerzeniem naczyń krwionośnych, co prowadzi do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Ten efekt naczyniorozszerzający pomaga w dalszym obniżaniu ciśnienia krwi i poprawie przepływu krwi przez tkanki obwodowe. Dzięki kombinacji tych mechanizmów alfa- i beta-blokery skutecznie redukują ciśnienie tętnicze i opór naczyniowy, co daje im przewagę w leczeniu pacjentów ze złożonymi problemami sercowo-naczyniowymi.

Przeciwwskazaniami w tej grupie leków są nadwrażliwość na substancje czynne, astma oskrzelowa oraz ciężka choroba wątroby.

Działania niepożądane mogą obejmować zawroty głowy, zmęczenie, hipotonię, a także zaburzenia rytmu serca.

Podstawowe interakcje występują z innymi lekami hipotensyjnymi, lekami przeciwdepresyjnymi oraz alkoholem, poprzez wzajemne zwiększanie ryzyka działań niepożądanych.

Leki centralnie działające, takie jak metyldopa i klonidyna, aktywując receptory alfa2 w pniu mózgu, zmniejszają uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwów noradrenergicznych, co przyczynia się do obniżenia ciśnienia krwi poprzez redukcję skurczu naczyń i zmniejszenie czynności serca stymulowanej przez układ współczulny. Klonidyna dodatkowo pobudza receptory imidazolowe.

Metyldopa jest szczególnie ważna jako lek pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, dzięki swojemu znanemu profilowi bezpieczeństwa w tej

grupie pacjentów. Metyldopy nie należy stosować u osób z nadwrażliwością na ten lek, ciężką chorobą wątroby ani u pacjentów z aktywną chorobą psychiczną. W trakcie leczenia mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak senność, osłabienie, suchość w ustach oraz zmiany w obrazie krwi, takie jak leukopenia czy trombocytopenia. Dodatkowo, metyldopa może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych, a jej stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi, szczególnie z inhibitorami MAO, może prowadzić do niepożądanych efektów hipotensyjnych.

Klonidyna to lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jednak tylko w terapii uzupełniającej, kiedy pacjent przyjmuje już inne leki obniżające ciśnienie tętnicze. Przeciwwskazania do jej stosowania obejmują ciężką bradykardię, hipotonię oraz choroby wątroby. Do działań niepożądanych zaliczamy senność, suchość w jamie ustnej oraz zawroty głowy.

Agoniści receptorów imidazolowych I_1 , np. moksonidyna i rilmenidyna, działają głównie na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, wpływając na receptory w rdzeniu przedłużonym, co prowadzi do zmniejszenia aktywności współczulnej i obniżenia ciśnienia krwi. Wykazują skuteczność w redukcji ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym zminimalizowaniu niepożądanych efektów ubocznych, często występujących przy innych działających na ośrodkowy układ nerwowy lekach przeciwnadciśnieniowych, takich jak senność czy suchość w ustach.

Leki blokujące neurony adrenergiczne, takie jak rezerpina, działają poprzez zmniejszanie aktywności układu współczulnego. Rezerpina powoduje wyczerpywanie zapasów neurotransmiterów, takich jak noradrenalina, w zakończeniach nerwowych, co prowadzi do zmniejszenia napięcia naczyniowego i obniżenia ciśnienia krwi.

Stosowanie rezerpiny wiąże się z potencjalnymi działaniami niepożądanymi, w tym depresją, sennością oraz objawami ze strony układu pokarmowego. Ze względu na profil działań niepożądanych lek ten jest obecnie rzadziej stosowany i zwykle nie sam, a w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Przeciwwskazania do stosowania rezerpiny obejmują nadwrażliwość na składniki leku oraz choroby serca, takie jak bradykardia lub blok serca.

Do działań niepożądanych możemy zaliczyć senność, zawroty głowy, osłabienie i objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności.

Interakcje z innymi lekami, np. hipotensyjnymi czy nasennymi, mogą nasilać działanie tych leków i prowadzić do większego ryzyka działań niepożądanych.

Dobór leków oraz terapia łączona nadciśnienia tętniczego

Dobór leków w terapii nadciśnienia tętniczego zależy od wielu czynników, takich jak wyniki badań klinicznych i rekomendacje towarzystw naukowych, wiek pacjenta, obecność chorób współistniejących, tolerancja leków czy koszty terapii. Do najczęściej

stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych oraz takich, które zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, należą: ACEI, ARB, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, blokery kanału wapniowego z grupy dihydropirydyn. Beta-blokery również wpływają na rokowanie pacjentów, ale ze względu na dość liczne działania niepożądane stosowane są zwykle w nadciśnieniu tętniczym przy towarzyszącej chorobie wieńcowej czy niewydolności serca. Dodatkowo, spironolakton jest dokładany do wcześniej wymienianych leków w razie braku skuteczności leczenia. Dopiero w następnej kolejności podawane są takie leki, jak: alfa-blokery, hydralazyna, minoksydył, diuretyki pętlowe czy inne leki centralnie działające (McEvoy i in. 2024, s. 3958-3959).

Single-pill combination (SPC) to podejście, w którym dwa leki przeciwnadciśnieniowe (lub więcej) są łączone w jednej tabletkę. Takie łączenie leków jest powszechną strategią w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ma na celu zwiększenie skuteczności terapii poprzez działanie na różne mechanizmy regulujące ciśnienie krwi, co pozwala na lepszą kontrolę nadciśnienia przy niższych dawkach poszczególnych leków, równocześnie zmniejszając ryzyko działań niepożądanych. W leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się stosowanie podstawowych połączeń dwu- lub trójkowych. Do połączeń dwulekowych należą:

- ACEI z antagonistą wapnia z grupy dihydropirydyn,
- ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym lub tiazydowym,
- sartan z diuretykiem tiazydowym,
- sartan z antagonistą wapnia,
- beta-bloker z antagonistą wapnia,
- beta-bloker z ACEI.

Te kombinacje leków oferują skuteczną kontrolę ciśnienia krwi i są dostosowane do różnych potrzeb klinicznych pacjentów. Należy również pamiętać, że niewskazane jest połączenie dwulekowe ACEI z sartanem ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści.

Podstawowymi połączeniami trójkowymi wykorzystywanymi w algorytmie terapii hipotensyjnej i jednocześnie dostępnymi w Polsce w postaci trójkowego SPC są (Tykarski i in. 2017, s. 1-10):

- inhibitory ACE z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym i antagonistą wapnia,
- sartan z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym i antagonistą wapnia.

Należy się spodziewać, że w przyszłości powstaną kolejne złożone leki, także połączenia czterolekowe.

W terapii nadciśnienia tętniczego istotną rolę odgrywają również metody niefarmakologiczne. Zmniejszenie masy ciała, a w szczególności redukcja tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha, jest jednym z najważniejszych elementów postępowania. Dieta ze zwiększonym spożyciem produktów pochodzenia roślinnego, szczególnie warzyw (4-5 porcji po 300-400 g każda), jedzenie produktów pełnoziarnistych oraz chudego

białka przy jednoczesnym ograniczeniu soli (poniżej 2 g dziennie), słodczy i tłuszczów nasyconych jest drugim kluczowym elementem terapii. Regularna aktywność fizyczna, obejmująca 5-7 serii ćwiczeń aerobowych tygodniowo, takich jak szybki marsz, jogging czy pływanie, co najmniej 30 min, ma pozytywny wpływ na zdrowie sercowo-naczyniowe. Ważne jest także ograniczenie spożycia alkoholu oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Zarządzanie stresem poprzez techniki relaksacyjne czy głębokie oddychanie może dodatkowo wspierać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Leki przeciwnadciśnieniowe w ciąży i w okresie laktacji

Dobór leków w ciąży i w okresie karmienia piersią należy zawsze weryfikować z aktualnymi wynikami badań naukowych, rekomendacjami towarzystw naukowych oraz zapisami charakterystyk produktu leczniczego.

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży na podstawie aktualnych wytycznych (McEvoy i in. 2024, s. 3971) są: metyldopa, labetalol i DHP-CCB. Z tej ostatniej grupy leków preferowana jest nifedipina o przedłużonym uwalnianiu (która niestety nie zawsze jest dostępna w Polsce), ale możliwe jest także podawanie amlodypiny, nitrendypiny czy felodypiny. Kardioselektywny beta-adrenolityk, np. metoprolol, również może być rozważany w czasie ciąży. Natomiast w stanach nagłych w ciąży stosuje się labetalol, nifedipinę i hydralazynę.

Nie zaleca się stosowania ACEI oraz sartanów. Unika się również podawania diltiazemu, diuretyków i spironolaktonu, z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych.

U kobiet w okresie rozrodczym z nadciśnieniem tętniczym zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub antagonistów wapnia.

Większość leków obniżających ciśnienie tętnicze jest wydzielana do mleka kobiecego, jednak zazwyczaj w bardzo małych stężeniach, co minimalizuje ich wpływ na dziecko. Wyjątkiem są leki, takie jak propranolol, atenolol, acebutolol i nifedypina, które mogą przenikać do mleka w większych ilościach.

Nowe terapie

W ostatnich latach prowadzone są badania nad nowymi lekami w terapii nadciśnienia tętniczego, takimi jak:

- ARNI (ang. *angiotensin receptor – neprilysin inhibitor*),
- inhibitory SGLT2,
- agoniści GLP-1,
- aprocitentan,
- zilebesiran.

Na szczególną uwagę zasługują pierwsze z trzech wymienianych leków, które były początkowo stosowane w innych niż nadciśnienie tętnicze chorobach, np. w cukrzycy (inhibitory SGLT2, agoniści GLP-1) czy niewydolności serca (ARNI), i zostały dokładnie opisane w odpowiednich rozdziałach podręcznika.

Bibliografia

- Katzung B., Masters S., Trevor A. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, t. I i II, wyd. 1, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L., Tsoufis K., Agabiti-Rosei E., Algharably E.A.E., Azizi M., Benetos A., Borghi C., Hitij J.B., Cifkova R., Coca A., Cornelissen V., Cruickshank J.K., Cunha P.G., Danser A.H.J., Pinho R.M. de Delles, C., Dominiczak A.F., Dorobantu M., Doumas M., Fernández-Alfonso M.S., Halimi J.-M., Járαι Z., Jelaković B., Jordan J., Kuznetsova T., Laurent S., Lovic D., Lurbe E., Mahfoud F., Manolis A., Miglinas M., Narkiewicz K., Niiranen T., Palatini P., Parati G., Pathak A., Persu A., Polonia J., Redon J., Sarafidis P., Schmieder R., Spronck B., Stabouli S., Stergiou G., Taddei S., Thomopoulos C., Tomaszewski M., Van de Borne P., Wanner C., Weber T., Williams B., Zhang Z.Y., Kjeldsen S.E. (2023), *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)*, „Journal of Hypertension”, 41(12), s. 1874-2071.
- McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., Brouwers S., Canavan M.D., Ceconi C., Christodorescu R.M., Daskalopoulou S.S., Ferro C.J., Gerdtz E., Hanssen H., Harris J., Lauder L., McManus R.J., Molloy G.J., Rahimi K., Regitz-Zagrosek V., Rossi G.P., Sandset E.C., Scheenaerts B., Staessen J.A., Uchmanowicz I., Volterrani M., Touyz R.M., ESC Scientific Document Group 2024. (2024), *ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO)*, „European Heart Journal”, 45(38), s. 3912-4018.
- Piko N., Bevc S., Hojs R., Ekart R. (2024), *Finerenone: From the Mechanism of Action to Clinical Use in Kidney Disease*, „Pharmaceuticals”, 17(4), 418, s. 1-14.
- Tykowski A., Widecka K., Narkiewicz K., Woźakowska-Kapłon B., Gaciong Z., Grajek S., Grodzicki T., Januszewicz A., Wolf J., Prejbisz A., Kostka-Jeziorny K., Filipiak K.J. (2017), *Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*, „Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce”, 3(1-2), s. 1-12.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Oviagele B., Smith S.C., Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A., Williamson J.D., Wright J.T. (2018), *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/Apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*, „Hypertension”, 71(6), s. e13-e115.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Które połączenie leków nadciśnieniowych jest przeciwwskazane:
 - a) inhibitor konwertazy angiotensyny z antagonistą kanałów wapniowych
 - b) sartan z diuretykiem tiazydopodobnym
 - c) **inhibitor konwertazy angiotensyny z sartanem**
 - d) inhibitor konwertazy angiotensyny z diuretykiem tiazydopodobnym
 - e) sartan z antagonistą kanałów wapniowych

2. Diuretyki pętlowe, np. furosemid, torasemid, zwiększają wydalanie Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Leki te podaje się w leczeniu obrzęków, w tym obrzęku płuc:
- a) **oba zdania prawdziwe**
 - b) pierwsze zdanie fałszywe, drugie prawdziwe
 - c) oba zdania fałszywe
 - d) pierwsze zdanie prawdziwe, drugie fałszywe
 - e) pierwsze zdanie fałszywe, drugie niepełne
3. Wybierz zestaw, w którym znajdują się tylko „tkankowe” inhibitory ACE:
- a) enalapril, kaptopril, ramipril
 - b) lisinopril, perindopril, ramipril
 - c) kaptopril, trandolapril, enalapril
 - d) **perindopril, ramipril, trandolapril**
 - e) enalapril, kaptopril, lisinopril

Leki w terapii niedokrwistości

Niedokrwistość to stan charakteryzujący się obniżeniem stężenia hemoglobiny i erytrocytów w jednostce objętości krwi, gdy wartości te spadają poniżej normy, która jest uzależniona od wieku i płci. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), żeby zdiagnozować anemię u dorosłego mężczyzny, wartości hemoglobiny (Hb) muszą wynieść mniej niż 13 g/dl, natomiast u dorosłej kobiety – mniej niż 12 g/dl. U kobiet w ciąży uznaje się, że stężenie Hb powinno być poniżej 11 g/dl, aby zdiagnozować anemię.

Niedokrwistość jest dzielona na różne stopnie zaawansowania w zależności od stężenia Hb. Niedokrwistość lekką definiuje się, gdy poziom Hb spada do 10 g/dl. Umiarkowana anemia występuje przy stężeniu Hb od 8 g/dl do 9,9 g/dl. Ciężką niedokrwistość rozpoznaje się, gdy Hb wynosi od 7,9 g/dl do 6,5 g/dl. Natomiast do bardzo ciężkiej anemii dochodzi, gdy stężenie Hb spada poniżej 6,5 g/dl (Gajewski i in. 2024, s. 1817).

Niedokrwistość występuje u około 30% populacji ludzi całego świata, a niedobór żelaza jest najczęstszą przyczyną anemii. Częściej występuje u kobiet w wieku rozrodczym oraz u dzieci do 5 roku życia (Kassebaum i in. 2014, s. 615). Anemia powoduje wiele objawów klinicznych, ma negatywny wpływ na rozwój fizyczny i śmiertelność dzieci (Scott i in. 2014, s. 5915). Niedokrwistość pogarsza przebieg większości schorzeń, zwłaszcza układu krążenia u osób dorosłych. Ma też negatywny wpływ na przeżycie osób w podeszłym wieku (Michalak i in. 2018, s. 1337).

Istnieje kilka klasyfikacji niedokrwistości, w tym morfologiczna i patofizjologiczna. Klasyfikacja morfologiczna opiera się na objętości czerwonych krwinek (MCV). Niedokrwistość mikrocytowa, z MCV poniżej 80 fl, często wynika z niedoboru żelaza lub talasemii. Niedokrwistość normocytowa, z MCV w przedziale 80-100 fl, często występuje w przypadku anemii chorób przewlekłych. Natomiast niedokrwistość makrocytowa, z MCV powyżej 100 fl, może wynikać z niedokrwistości megaloblastycznych, polekowych lub chorób wątroby. Z kolei klasyfikacja patofizjologiczna skupia się na mechanizmach prowadzących do obniżenia poziomu hemoglobiny. Niedokrwistość

może wynikać z zaburzonej produkcji erytrocytów z powodu niedoborów składników odżywczych czy chorób szpiku kostnego. Może także występować w wyniku zwiększonego niszczenia erytrocytów (hemolizy) lub utraty krwi.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Anemia z niedoboru żelaza (ang. *iron deficiency anemia* – IDA) może mieć różnorodne przyczyny. Jedną z nich jest zwiększone zapotrzebowanie na żelazo, co może wystąpić w okresach wzmożonego wzrostu, ciąży lub aktywności fizycznej. Inną przyczyną jest niedostateczna podaż żelaza w diecie, wynikająca z niedożywienia lub niewłaściwego odżywiania. Zaburzenia wchłaniania żelaza także mogą prowadzić do anemii i być spowodowane obniżeniem kwasowości soku żołądkowego, zespołami złego wchłaniania, stanami po operacjach żołądkowo-jelitowych czy biegunkami. Utrata żelaza może wynikać z przewlekłych lub ostrych krwawień, co nierzadko występuje u osób powyżej 50 roku życia i powinno skłaniać do szczegółowej diagnostyki i czujności onkologicznej. Zaburzenia gospodarki żelaza mogą również występować w przebiegu przewlekłych chorób o podłożu zapalnym czy chorób nerek.

Objawy kliniczne anemii z niedoboru żelaza obejmują osłabienie, zmęczenie oraz bladłość skóry i błon śluzowych. Pacjenci mogą również doświadczać duszności, zawrotów głowy oraz kołatania serca, zwłaszcza podczas wysiłku fizycznego. W niektórych przypadkach mogą występować też takie objawy jak łamliwość paznokci, zespół niespokojnych nóg czy trudności w koncentracji.

Terapia IDA składa się z 3 kluczowych elementów. Po pierwsze, istotne jest poszukiwanie i eliminacja przyczyn anemii. Po drugie, ważna jest dieta bogata w żelazo. Pokarmy pochodzenia zwierzęcego, takie jak mięso wołowe, wątróbka cielęca oraz ryby zawierają hemowe żelazo, które jest lepiej przyswajalne przez organizm. W pokarmach pochodzenia roślinnego znaczną ilość żelaza zawierają soja, czarna fasola, zboża oraz kukurydza. Trzecim ważnym elementem terapii IDA jest leczenie farmakologiczne. Najczęściej stosowane są doustne preparaty żelaza, a w przypadkach cięższych niedoborów – preparaty pozajelitowe. W określonych sytuacjach klinicznych stosuje się też koncentraty krwinek czerwonych (KKCz).

Doustne preparaty żelaza wchłaniają się głównie w dwunastnicy oraz w początkowym odcinku jelita cienkiego. Najlepsze wchłanianie występuje w przypadku soli, które dysocjują do kationu żelazowego (Fe^{2+}) w lekko kwaśnym środowisku.

Doustne preparaty żelaza:

- dwuwartościowe (Fe^{2+}) sole żelaza: siarczan żelaza, fumaran żelaza, glukonian żelaza,
- trójwartościowe (Fe^{3+}) sole żelaza: wodorotlenek żelaza w kompleksie z polimaltozą, pirofosforan żelaza, maltol żelaza, kompleksy cytrynianu żelaza.

Dwuwartościowe sole żelaza są rekomendowane jako leki pierwszej linii leczenia anemii z niedoboru żelaza. Siarczan żelaza jest jednym z najczęściej stosowanych preparatów. Pozytywna ocena skuteczności leczenia jest możliwa już po 1-2 tygodniach na podstawie wzrostu retikulocytów w badaniach krwi obwodowej. Natomiast wzrost Hb jest widoczny po mniej więcej 3-4 tygodniach. Średni miesięczny przyrost Hb przy dobrym wchłanianiu żelaza wynosi około 2 g/dl. W celu uzupełnienia zapasów żelaza w organizmie zaleca się kontynuowanie jego suplementacji przez około 3-6 miesięcy.

Nowe doustne preparaty żelaza obejmują kilka różnych form, które mają na celu skuteczne leczenie niedoboru żelaza w szczególnych sytuacjach klinicznych. Kompleks cytrynianu żelaza (Fe^{3+}) jest najbardziej wskazany w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PCHN). Maltol żelaza to połączenie żelaza trójwartościowego z maltolem, które charakteryzuje się dobrą przyswajalnością i mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. Natomiast pirofosforan żelaza (Fe^{3+}) w preparacie Sideral forte jest chroniony podwójną warstwą fosfolipidów oraz otoczką sukrosomalną. Ta innowacyjna forma żelaza zapewnia lepszą stabilność i biodostępność, zmniejsza częstość działań niepożądanych i wpływa na możliwość wchłaniania żelaza różnymi drogami: przez endocytozę mikrokapsulek przez enterocyty nabłonka jelitowego, wchłanianie drogą międzykomórkową oraz wchłanianie przez komórki M. Żelazo trójwartościowe jest częściowo redukowane do żelaza dwuwartościowego. Warto zauważyć, że wchłanianie żelaza w tym preparacie nie jest zależne od transportera dwuwartościowych jonów metali DMT1 (ang. *divalent metal transporter 1*), czyli dróg wchłaniania innych preparatów żelaza (Fabiano i in. 2018, s. 425; Michalak 2020a, s. 213-215).

Przeciwwskazania do leczenia preparatami doustnymi żelaza obejmują ostre stany zapalne przewodu pokarmowego, niedrożność jelit oraz nadmiar żelaza w organizmie (np. w hemochromatozie, hemolizie czy zespole mielodysplastycznym (MDS) – zwłaszcza po przetaczaniu KKCz). Zaburzenia metabolizmu żelaza, takie jak talasemia i niedokrwistości syderoblastyczne, również stanowią przeciwwskazanie do stosowania doustnych preparatów żelaza.

Do działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatów żelaza należą: nudności, wymioty, zaparcia, biegunki, metaliczny posmak w ustach oraz zabarwienie na czarno stolce.

Preparaty żelaza dwuwartościowego należy przyjmować na czczo, co najmniej 30 min przed posiłkiem, aby zapewnić ich optymalne wchłanianie. Dodatkowo, obecność kwaśnego środowiska, np. po dodaniu kwasu askorbinowego, znacznie poprawia wchłanianie tych związków żelaza. Preparaty żelaza trójwartościowego można przyjmować razem z posiłkiem, ponieważ składniki diety w niewielkim stopniu wpływają na ich wchłanianie. W porównaniu z nimi preparaty żelaza dwuwartościowego czę-

ściej powodują objawy niepożądane. Poza tym preparaty żelaza trójwartościowego gorzej się wchłaniają, co często wymaga przyjmowania większej liczby tabletek, aby osiągnąć pożądaną efekt terapeutyczny. Przed zażyciem żelaza należy unikać pokarmów o dużej zawartości fitynianów (takich jak herbata i kawa), fosforanów (obecnych w mleku i białkach jaj) oraz taninianów (np. w płatkach zbożowych i fasoli). Ważne jest również unikanie stosowania inhibitorów pompy protonowej, ponieważ leki te zmniejszają wytwarzanie kwasu żołądkowego, co utrudnia wchłanianie jonów żelaza poprzez zaburzenie konwersji żelaza Fe^{3+} do żelaza Fe^{2+} . Ponadto wiele innych leków, takich jak tetracykliny, chinolony oraz preparaty zawierające wapń, może hamować wchłanianie żelaza.

Najczęstszą drogą pozajelitową podawania żelaza jest podaż dożylna i zalecane są preparaty zawierające żelazo trójwartościowe. Dożylne preparaty żelaza:

- kompleks wodorotlenku żelaza (Fe^{3+}) i sacharozy,
- kompleks wodorotlenku żelaza (Fe^{3+}) i dekstranu,
- kompleks wodorotlenku żelaza (Fe^{3+}) i karboksymaltozy,
- izomaltozyd 1000 żelaza (Fe^{3+}).

Preparaty te stosowane są w terapii niedoborów żelaza, gdy podawanie doustne jest niewystarczające lub niemożliwe. Kompleks wodorotlenku żelaza (Fe^{3+}) z karboksymaltozą oraz izomaltozyd 1000 żelaza (Fe^{3+}) umożliwiają szybkie podanie dużej dawki żelaza, np. do 1000 mg w ciągu 15 min. Pozwala to na efektywne uzupełnienie niedoborów żelaza w krótkim czasie, co jest szczególnie istotne w nagłych przypadkach lub w terapii pacjentów z poważnymi niedoborami.

Stosowanie preparatów dożylnych żelaza może się wiązać z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej i choć ryzyko to jest małe, wzrasta u osób z rozpoznaną alergią, chorobami immunologicznymi czy zapalnymi. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są rzadkie, ale mogą wystąpić. Dodatkowo możliwa jest hipofosfatemia.

Żelazo dożylnie należy podawać tylko wtedy, gdy dostępny jest wykwalifikowany personel oraz sprzęt do resuscytacji. Należy również zaznaczyć, że podanie dawki próbnej nie jest wymagane. Przyjmowanie przez pacjenta beta-blokerów lub inhibitorów konwertazy angiotensyny może pogorszyć przebieg reakcji anafilaktycznej. W I trymestrze ciąży występuje ryzyko uszkodzenia płodu przy podawaniu żelaza dożylnie.

Przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) w przypadku niedokrwistości jest wskazane w kilku sytuacjach. Przede wszystkim jest to brak stabilności hemodynamicznej pacjenta z niedokrwistością oraz aktywne krwawienie. Obecność cech niedotlenienia narządów również stanowi istotny sygnał do interwencji. Bezwzględnym wskazaniem do zastosowania KKCz jest stężenie hemoglobiny poniżej 5 g/dl.

Niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂

Niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂ podobnie jak niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego należy do anemii megaloblastycznych i charakteryzuje się makrocytozą, ze średnią objętością krwinki czerwonej (MCV) wynoszącą ponad 100 fl. Do najważniejszych przyczyn niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ należą zaburzenia wchłaniania spowodowane np.: chorobą Addisona-Biermera, resekcją części lub całkowitą żołądka, zapaleniem błony śluzowej żołądka wywołanym przez *Helicobacter pylori*, zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego oraz innymi zespołami złego wchłaniania (np. w celiakii). Niedostateczna podaż witaminy B₁₂ w diecie, szczególnie w przypadku ścisłego wegetarianizmu, może również przyczynić się do wystąpienia tej anemii. Rzadszymi przyczynami mogą być genetycznie uwarunkowane zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂ czy zakażenie tasiemcem, zwłaszcza bruzdogłowcem szerokim. Polekowe niedobory witaminy B₁₂ mogą wystąpić w wyniku stosowania metforminy, inhibitorów pompy protonowej czy blokerów receptora histaminowego H1. Do niedoboru witaminy B₁₂ i anemii może także doprowadzić nadużywanie alkoholu (Jajoo i in. 2024, s. 2).

Niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂ objawia się zmęczeniem, osłabieniem, objawami neurologicznymi, takimi jak drętwienia i mrowienia kończyn, zaburzeniami depresyjnymi oraz zaburzeniami pamięci. W obrazie krwi oprócz spadku Hb możliwe są: spadek liczby płytek krwi, leukopenia, a nawet pancytopenia. Mogą również wystąpić zaburzenia smaku oraz zapalenie języka.

W przypadku niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ stosuje się najczęściej leczenie pozajelitowe (domięśniowo lub głęboko podskórnie), choć możliwe jest także leczenie doustne. Dostępne są preparaty cyjanokobalaminy oraz hydroksykobalaminy. Pozajelitowe leczenie jest zalecane przy obecności ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych czy psychiatrycznych oraz w przypadku konieczności szybkiego uzupełnienia niedoborów witaminy B₁₂, np. w ciąży. W chorobie Addisona-Biermera leczenie musi być stosowane przez całe życie pacjenta. Preparaty doustne witaminy B₁₂ są używane w dużych dawkach (1000-2000 µg/dobę) i zalecane zwłaszcza w profilaktyce jej niedoboru w diecie wegetariańskiej, przy leczeniu metforminą, a także u pacjentów po gastrektomii czy operacjach bariatrycznych. Oprócz leczenia farmakologicznego konieczne jest poszukiwanie i eliminacja przyczyn niedoboru witaminy B₁₂, a w ciężkiej niedokrwistości może być konieczne podanie KKCz (Gajewski i in. 2024, s. 1832).

Do przeciwwskazań do leczenia witaminą B₁₂ pozajelitowo należą reakcje alergiczne na witaminę B₁₂ lub jakiekolwiek składniki preparatu, a także ciężkie zaburzenia neurologiczne, w których niewskazane jest podawanie tej witaminy bez wcześniejszej oceny stanu pacjenta i wykluczenia innych przyczyn. Przy stosowaniu doustnym przeciwwskazania obejmują ciężkie zaburzenia wchłaniania, takie jak zespół złego wchłaniania, choroby jelit czy ciężkie choroby wątroby, które mogą ograniczać skuteczność takiej

formy leczenia. Poza tym, tak jak w przypadku leczenia pozajelitowego, nie zaleca się jej stosowania u pacjentów z alergiami na składniki preparatu.

Możliwe działania niepożądane leczenia witaminą B₁₂ obejmują: reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, ból w miejscu wstrzyknięcia przy podawaniu pozajelitowym, siniaczenie oraz obrzęki. Rzadziej mogą wystąpić reakcje ogólne, takie jak zawroty głowy, ból głowy. Możliwa jest hipokaliemia w pierwszych dobach terapii.

Niektóre antybiotyki, takie jak metotreksat i pirymetamina, wpływają na oznaczanie stężenia witaminy B₁₂ we krwi. Dodatkowo, niektóre leki (np. metformina, kolchicina, leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego) mogą utrudniać wchłanianie witaminy B₁₂. Takie działanie wykazuje również długotrwałe spożywanie alkoholu.

W przypadku niedoboru witaminy B₁₂ zawsze należy sprawdzić, czy nie jest obecny jednoczesny niedobór kwasu foliowego.

Niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego

Niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego wynika z kilku przyczyn. Można wśród nich wyróżnić alkoholizm, który negatywnie wpływa na metabolizm kwasu foliowego, zbyt małe spożycie zielonych warzyw oraz stosowanie niektórych leków (np. metotreksatu, trimetoprimu, sulfonamidów, tetracyklin, leków przeciwpadaczkowych, takich jak fenytoina czy fenobarbital, doustnych leków antykoncepcyjnych i niektórych leków używanych w terapii gruźlicy). Ponadto osoby poddawane hemodializie i pacjenci z upośledzonym wchłanianiem również są narażeni na niedobór kwasu foliowego.

Leczenie niedokrwistości z niedoboru kwasu foliowego polega na wprowadzeniu diety bogatej w foliany (zielone warzywa, owoce i produkty pełnoziarniste) oraz stosowaniu kwasu foliowego (*Acidum folicum*) w dawce 1-5 mg dziennie przez mniej więcej 4 miesiące lub do momentu normalizacji wyników morfologii krwi (Gajewski i in. 2024, s. 1833-1834).

Przeciwwskazania do leczenia kwasem foliowym obejmują przede wszystkim nadwrażliwość na kwas foliowy lub jakikolwiek inny składnik preparatu. Dodatkowo, nie zaleca się stosowania kwasu foliowego w sytuacjach, w których obecna jest niedokrwistość spowodowana niedoborem witaminy B₁₂, ponieważ podawanie kwasu foliowego może maskować objawy tego niedoboru i prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia pacjenta.

Działania niepożądane kwasu foliowego są zazwyczaj rzadkie. Mogą obejmować reakcje alergiczne, takie jak wysypki skórne i świąd oraz objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, wzdęcia lub biegunka. W rzadkich przypadkach można zaobserwować nadmierną pobudliwość nerwową lub reakcje anafilaktyczne.

Wskazania do podaży kwasu foliowego oprócz anemii obejmują planowanie ciąży, ciążę oraz laktację. Suplementacja małymi dawkami kwasu foliowego zmniejsza ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej dziecka (Anon 1991, s. 131). Profilaktyczna podaż

kwasy foliowe jest także zalecana dla osób leczonych fenytoiną i fenobarbitaliem, pacjentów poddawanych hemodializie oraz w przypadku niedokrwistości hemolitycznej.

Niedokrwistość chorób przewlekłych

Niedokrwistość chorób przewlekłych (ang. *anemia of chronic disease* – ACD) jest złożonym zespołem objawów hematologicznych, który występuje w przebiegu przewlekłych procesów zapalnych, takich jak zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pasożytnicze, w chorobie nowotworowej, chorobach autoimmunologicznych, zwłaszcza w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów czy układowego tocznia rumieniowatego. ACD jest szczególnie częsta u osób w podeszłym wieku, co jest związane z większą częstotliwością występowania przewlekłych schorzeń (takich jak przewlekła choroba nerek (PChN), niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) czy otyłość), w przebiegu których występuje zapalenie o różnym stopniu nasilenia. Mechanizmy patofizjologiczne ACD są związane ze wzrostem cytokin prozapalnych, które modulują odpowiedź szpiku kostnego, prowadzą do zaburzeń w produkcji erytropoetyny oraz zwiększenia produkcji hepcydyny przez wątrobę. Hepcydyna odpowiada za zmiany w metabolizmie żelaza – zmniejsza zarówno jego wchłanianie z przewodu pokarmowego, jak i uwalnianie z magazynów. Oba mechanizmy prowadzą do zmniejszenia dostępności żelaza dla erytropoezy (nawet pomimo dużych zapasów żelaza w organizmie), co skutkuje obniżoną produkcją Hb i w efekcie anemią (Michalak 2020b, s. 125).

Leczenie ACD koncentruje się aktualnie na terapii choroby podstawowej, która jest główną przyczyną stanu zapalnego. W przypadku ciężkiej niedokrwistości możliwe jest przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) w celu szybkiego uzupełnienia poziomu Hb. W sytuacji, gdy występuje jednoczesny niedobór żelaza, zaleca się stosowanie pozajelitowe preparatów żelaza, ponieważ stan zapalny blokuje wchłanianie żelaza podawanego doustnie. Dodatkowo może być konieczne zastosowanie leków stymulujących erytropoezę, takich jak rekombinowana erytropoetyna (Gajewski i in. 2024, s. 1829-1830). Od niedawna stosowane są także leki z grupy inhibitorów hydroksylazy prolilowej (np. roksadustat) (Gajewski i in. 2024, s. 1660).

Rekombinowana erytropoetyna alfa jest stosowana w leczeniu anemii spowodowanej przewlekłą chorobą nerek oraz w przebiegu choroby nowotworowej.

Do działań niepożądanych związanych z zastosowaniem rekombinowanej erytropoetyny należą objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, zmęczenie oraz wzrost ciśnienia krwi i trombocytoza, która zwiększa ryzyko choroby zakrzepowozatorowej. Rzadko może również wystąpić wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (*pure red cell aplasia*), która jest spowodowana powstawaniem przeciwciał przeciwko erytropoetynie, co prowadzi do zahamowania produkcji krwinek czerwonych w szpiku kostnym.

Leczenie ACD nie zawsze jest skuteczne, dlatego wciąż trwają badania nad nowymi terapiami. Testowane są różne substancje hamujące produkcję oraz efekty działania hepcydyny oraz jej neutralizatory, w tym m.in. przeciwciała monoklonalne.

Pewne neutralizatory hepcydyny mają interesujące struktury – są nimi aptamery oraz antikaliny. Aptamery to krótkie fragmenty DNA lub RNA, które wykazują specyficzne powinowactwo do określonej cząsteczki. Z kolei antikaliny to klasa zaprojektowanych białek wiążących ligandy, które opierają się na rusztowaniu z lipokaliną.

Oprócz badań nad lekami związanymi z hepcydyną trwają też badania dotyczące leków zwiększających erytropoezę poprzez wzrost poziomu erytropoetyny (EPO) oraz blokadę cytokin prozapalnych.

Niedokrwistości hemolityczne

Niedokrwistości hemolityczne to zróżnicowana grupa chorób charakteryzująca się skróconym czasem przeżycia krwinek czerwonych oraz ich zwiększonym rozpadem. Jednym z przykładów jest anemia autoimmunohemolityczna (AIHA), w której dochodzi do destrukcji erytrocytów w wyniku obecności autoprzeciwciał i/lub depozycji komplementu na ich powierzchni. W AIHA stosuje się wiele różnych leków wpływających na różne komórki układu immunologicznego, takie jak limfocyty B, limfocyty T, makrofagi czy komórki plazmatyczne. Przykładem leku stosowanego w AIHA jest rytuksymab – przeciwciało monoklonalne, które specyficznie wiąże się z antygenem CD20 znajdującym się na powierzchni limfocytów B, co prowadzi do ich destrukcji. W przypadku anemii autohemolitycznej limfocyty B produkują auto-przeciwciała, które niszczą erytrocyty. Rytuksymab, poprzez eliminację limfocytów B, zmniejsza produkcję tych autoprzeciwciał, co z kolei prowadzi do ograniczenia hemolizy i poprawy parametrów hematologicznych u pacjentów. Ponadto zmniejszenie liczby limfocytów B wpływa na regulację cytokin prozapalnych, co może dodatkowo redukować stan zapalny związany z procesami autoimmunologicznymi (Michalak i in. 2020c, s. 2-4).

Innym przykładem niedokrwistości hemolitycznych jest niedokrwistość hemolityczna wywołana lekami (*drug-induced immune hemolytic anemia* – DIIHA). DIIHA jest rzadkim, ale potencjalnie groźnym dla życia schorzeniem, które występuje u około 1 osoby na milion. Stan ten może prowadzić do niewydolności szpiku kostnego, manifestującej się hipoplazją lub aplazją, a także pancytopenią w krwi obwodowej. Najczęściej DIIHA jest wywoływana przez antybiotyki cefalosporynowe, takie jak cefotetan i ceftriakson, oraz inhibitory beta-laktamazy. Kolejne leki, które mogą prowadzić do tego rodzaju anemii, to metyldopa oraz preparaty stosowane podczas procedur transplantacyjnych czy chemioterapii nowotworów, w tym karboplatyna i oksaliplatyna. W pojedynczych przypadkach DIIHA zgłaszano po zastosowaniu innych leków, takich jak trimetoprim czy sulfametoksazol (Michalak 2020c, s. 2-3).

Inne polekowe przyczyny niedokrwistości

Toksyczne uszkodzenie szpiku kostnego prowadzące m.in. do anemii, ale także leukopenii czy trombocytopenii powodują różne grupy leków w rozmaitych mechanizmach. Leki alkilujące, takie jak busulfan, melfalan oraz cyklofosfamid, działają poprzez uszkodzenie DNA komórek szpiku kostnego. Antymetabolity, w tym analogi nukleotydów i antagoniści kwasu foliowego oraz antybiotyki antracyklinowe, takie jak daunorubicyna i doksorubicyna, również mają toksyczny wpływ na szybko dzielące się komórki szpiku. Inhibitory mitozy, takie jak winkrystyna i winblastyna, hamują proces podziału komórkowego, co również przyczynia się do uszkodzenia szpiku kostnego.

Bibliografia

- Anon (1991), *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group*, „Lancet”, 338(8760), s. 131-137.
- Fabiano A., Brilli E., Fogli S., Beconcini D., Carpi S., Tarantino G., Zambito Y. (2018), *Sucrosomial® iron absorption studied by in vitro and ex-vivo models*, „European Journal of Pharmaceutical Sciences”, 111, s. 425-431.
- Gajewski P., Jaeschke R. (2024), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków.
- Jajoo S.S., Zamwar U.M., Nagrale P. (2024), *Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency*, „Cureus”, 16(1), s. e52153.
- Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf S.K., Johns N., Lozano R., Regan M., Weatherall D., Chou D.P., Eisele T.P., Flaxman S.R., Pullan R.L., Brooker S.J., Murray C.J.L. (2014), *A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010*, „Blood”, 123(5), s. 615-624.
- Michalak S.S. (2020a), *Iron deficiency anemia – new possibilities of iron supplementation in various clinical conditions*, „Acta Haematologica Polonica”, 51(4), s. 212-219.
- Michalak S.S. (2020b), *Perspectives for the therapy of anemia of chronic diseases*, „Acta Haematologica Polonica”, 51(3), s. 125-132.
- Michalak S.S., Olewicz-Gawlik A., Rupa-Matysek J., Wolny-Rokicka E., Nowakowska E., Gil L., (2020c), *Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives*, „Immunity & Ageing”, 17(1), s. 38.
- Michalak S.S., Rupa-Matysek J., Gil L. (2018), *Comorbidities, repeated hospitalizations, and age ≥ 80 years as indicators of anemia development in the older population*, „Annals of Hematology”, 97(8), s. 1337-1347.
- Scott S.P., Chen-Edinboro L.P., Caulfield L.E., Murray-Kolb L.E. (2014), *The impact of anemia on child mortality: an updated review*, „Nutrients”, 6(12), s. 5915-5932.

Pytania kontrolne – przykłady

- Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza – znajdź nieprawidłowe stwierdzenia:
 - inhibitory pompy protonowej zmniejszają wchłanianie żelaza
 - wodorotlenek żelaza w kompleksie z polimaltozą rzadziej wywołuje działania niepożądane niż siarczany żelaza
 - żelazo trójwartościowe jest rekomendowane w pierwszej linii leczenia**
 - KKCz stosowany jest w przypadku znacznej utraty krwi i niestabilności hemodynamicznej
 - preparaty żelaza podawane pozajelitowo zawierają żelazo trójwartościowe

2. Który z poniższych czynników NIE jest związany z niedokrwistością z niedoboru kwasu foliowego:
- a) alkoholizm
 - b) zbyt małe spożycie zielonych warzyw
 - c) stosowanie fenytoiny
 - d) hemodializa
 - e) **nadciśnienie tętnicze**
3. Jakie jest główne działanie leku roksadustat w leczeniu niedokrwistości chorób przewlekłych w przebiegu PCHN:
- a) zwiększanie aktywności hydroksylazy prolilowej
 - b) **zwiększanie poziomu endogennej erytropoetyny (EPO)**
 - c) hamowanie wchłaniania żelaza
 - d) zwiększanie wchłaniania wit. B₁₂
 - e) zwiększanie poziomu hepcydyny

Leki hipolipemizujące

Zaburzenia lipidowe, często określane jako dyslipidemie, obejmują różnorodne nieprawidłowości w metabolizmie lipidów, które prowadzą do podwyższenia poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu z frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein* – LDL), trójglicerydów (TG) oraz obniżonego poziomu lipoprotein o wysokiej gęstości, czyli HDL (ang. *high-density lipoprotein*). Wśród zaburzeń lipidowych wyróżniamy klinicznie:

- hipercholesterolemię,
- hipertriglicydemię,
- dyslipidemię mieszaną.

Rozpoznanie dyslipidemii opiera się na badaniach laboratoryjnych, które oceniają poziom lipidów we krwi, w połączeniu z analizą czynników ryzyka indywidualnego pacjenta, takich jak wiek, płeć, palenie tytoniu, wywiad chorób sercowo-naczyniowych pacjenta i jego rodziny. Ważne są także dieta oraz aktywność fizyczna.

Główne grupy leków stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych

- 1) inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny),
- 2) ezetymib,
- 3) inhibitory PCSK9,
- 4) fibraty,
- 5) żywice wiążące kwasy żółciowe,
- 6) kwas nikotynowy (niacyna),
- 7) kwasy tłuszczowe omega-3.

Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA), takie jak: atorwastatyna, rosuvastatyna, pitawastatyna, simwastatyna, to inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Blokowanie reduktazy HMG-CoA zmniejsza wątrobową produkcję kwasu mewalonowego, który jest prekursorem cholesterolu.

W odpowiedzi na obniżony wewnątrzkomórkowy poziom cholesterolu zwiększa się ekspresja receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do większego wychwytu LDL-C i innych lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (ApoB), w tym cząstek bogatych w TG z krwioobiegu i obniżenia ich poziomu we krwi. Oprócz tego statyny mogą nieznacznie zwiększać poziom HDL, co również obniża poziom cholesterolu we krwi, ponieważ HDL pomaga w transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, gdzie jest on metabolizowany i usuwany z organizmu. Mechanizm wzrostu HDL jest złożony i nie w pełni poznany (Sirtori 2014, s. 3-11; Barter i in. 2010, s. 1546-1553). Statyny, hamując także inne pochodne szlaku mewalonowego, wykazują szereg plejotropowych efektów, czyli dodatkowych skutków na organizm, niezwiązanych bezpośrednio z ich podstawowym działaniem (Wasim i in. 2022, s. 477-486). Dzięki temu statyny:

- wykazują działanie przeciwzapalne, co prowadzi do redukcji stanów zapalnych w ścianach naczyń krwionośnych, obniżając ryzyko destabilizacji blaszki miażdżycowej;
- poprawiają funkcje śródbłonna;
- zwiększają produkcję tlenku azotu – substancji odgrywającej kluczową rolę w rozszerzaniu naczyń krwionośnych i utrzymaniu prawidłowego przepływu krwi;
- wykazują działanie przeciwnaczyniowe;
- stabilizują blaszki miażdżycowe.

Wskazaniami do stosowania statyn są: hipercholesterolemia, w tym również formy heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, hiperlipidemia mieszana. Ponadto statyny odgrywają kluczową rolę w pierwotnej i wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia serca.

Statyny mogą wywoływać różnorodne działania niepożądane, takie jak: zwiększenie aktywności transaminaz i możliwe uszkodzenie wątroby, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym wzrost stężenia glukozy we krwi oraz miopatię i rhabdomiolizę, co objawia się podwyższonym poziomem kinazy kreatynowej (CPK) i haptoglobiny we krwi. Dodatkowo pacjenci mogą doświadczać zaburzeń żołądkowych oraz objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak bóle głowy czy bezsenność. W niektórych przypadkach mogą również wystąpić wysypki skórne.

Stosowanie statyn jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną lub przewlekłą chorobą wątroby, miopatią, a także w ciąży i podczas karmienia piersią.

Statyny mogą wchodzić w interakcje z różnymi lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450, szczególnie CYP3A4. Leki hamujące te enzymy, np. klarytromycyna czy ketokonazol, mogą zwiększać stężenie statyn we krwi, a tym samym zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Mogą również wystąpić interakcje z lekami wpływającymi na inne szlaki metabolizmu, takimi jak inhibitory proteazy stosowane w terapii HIV. Ponadto spożywanie dużych ilości soku

grejpfrutowego może zwiększać poziom statyn, ponieważ jest on silnym inhibitorem enzymów cytochromu CYP 3A4, a w mniejszym stopniu także cytochromu CYP 1A2.

Atorwastatyna i rosuwastatyna są uważane za jedne z najsilniejszych statyn dostępnych na rynku. Natomiast pitawastatyna wyróżnia się unikalnym profilem farmakokinetycznym – jest metabolizowana w mniejszym stopniu przez cytochrom P450, co zmniejsza ryzyko interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez ten sam enzym. Wykazuje też względnie silne działanie obniżające stężenie LDL-C przy stosunkowo niskich dawkach, a także ma mniejszy wpływ na poziom glukozy we krwi, co może być korzystne dla pacjentów z predyspozycją do cukrzycy. Stosowanie jej wiąże się też z nieco niższym ryzykiem bólów mięśniowych w porównaniu z innymi statynami (Tsujita i in. 2023, s. 1580-1600).

Ezetymib działa poprzez selektywne hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim. Głównym celem jego działania jest białko NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), które odpowiada za transport cholesterolu do enterocytów w jelicie. Hamując to białko, ezetymib zmniejsza ilość cholesterolu dostarczanego do wątroby z jelit, co prowadzi do spadku ogólnej jego ilości w organizmie. W odpowiedzi na zmniejszone dostawy cholesterolu z jelita wątroba zwiększa wychwyt LDL-C z krwiobiegu poprzez zwiększenie liczby receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do obniżenia poziomu LDL-C cholesterolu we krwi (Tsujita i in. 2023, s. 1580-1600).

Ezetymib jest wskazany do stosowania głównie w leczeniu różnych postaci hipercholesterolemii, zwłaszcza jako terapia wspomagająca razem ze statynami lub samodzielnie, gdy statyny są przeciwwskazane czy źle tolerowane. Ponadto ezetymib jest zalecany w terapii homozygotycznej sitosterolemii (Williams i in. 2021, s. 2641) – rzadkiego zaburzenia genetycznego prowadzącego do zwiększonego wchłaniania steroli roślinnych oraz w homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Ezetymib jest na ogół dobrze tolerowany, ale jak każdy lek może powodować działania niepożądane. Do najczęstszych działań niepożądanych należą bóle głowy, bóle brzucha i biegunka. Niektórzy pacjenci mogą doświadczać także zmęczenia lub bólu mięśni.

Przeciwwskazania do stosowania ezetymibu obejmują: znaną nadwrażliwość na ten lek, czynną chorobę wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności transaminaz. Kobiety w ciąży i karmiące piersią również powinny unikać terapii ezetymibem, szczególnie w połączeniu ze statynami, ze względu na brak wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa terapii w tych grupach.

Inhibitory PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) działają poprzez neutralizację działania białka subtylizyny/keksyny typu 9 konwertazy proproteinowej. W grupie inhibitorów PCSK9 są przeciwciała monoklonalne (np. alirokumab i ewolokumab), które blokują działania enzymu PCSK9 (Roth i Davidson 2018, s. 31-46),

oraz lek inkisiran, który hamuje wątrobową syntezę PCSK9 przy użyciu małych interferujących RNA (siRNA) (Wilkinson i in. 2024, s. e032031). PCSK9 odgrywa istotną rolę w regulacji poziomu cholesterolu LDL-C w organizmie. W komórkach wątroby PCSK9 wiąże się z receptorami LDL, co prowadzi do internalizacji tych receptorów i skierowania ich do lizosomów, gdzie ulegają degradacji. W wyniku tego procesu liczba receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów zmniejsza się, a poziom cholesterolu LDL-C we krwi – zwiększa. Gdy PCSK9 jest zablokowany, receptory LDL nie są już oznaczane do degradacji i mogą być ponownie wykorzystane na powierzchni komórek wątroby. Zwiększenie liczby receptorów LDL przez inh. PCSK 9 na hepatocytach prowadzi do skuteczniejszego usuwania cholesterolu LDL z krwiobiegu, co w konsekwencji obniża jego stężenie we krwi (Roth i Davidson 2018, s. 31-46).

Inhibitory PCSK9 są głównie dodawane do terapii u pacjentów z hipercholesterolemią, którzy nie osiągnęli docelowych wartości LDL-C przy użyciu standardowych metod leczenia, takich jak statyny i/lub ezetymib oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem kardiologicznym. Także nietolerancja statyn może być wskazaniem do stosowania tych leków (Khan i in. 2022, s. e069116).

Do działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem należą powikłania skórne wynikające z podskórnego podawania, a także bóle mięśni, zapalenia błony śluzowej części nosowej gardła, bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, objawy grypopodobne oraz bóle stawów. Możliwy jest także wzrost aktywności enzymów wątrobowych, takich jak ASPAT i ALAT. Istnieje również potencjalne ryzyko powstawania autooprzeciwciał w odpowiedzi na terapię.

Fibraty, czyli pochodne kwasu fibrynowego, takie jak fenofibrat i gemfibrozyl, działają poprzez wiązanie się z receptorami jądrowymi PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), które należą do rodziny receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów. Indukuje to ekspresję genów zaangażowanych w metabolizm kwasów tłuszczowych oraz genów kontrolujących syntezę apolipoprotein oraz enzymów związanych z metabolizmem lipidów i lipoprotein.

Kluczowe mechanizmy działania fibratów to (Katzung i in. 2012):

1. Zwiększenie lipolizy poprzez zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej, co przyczynia się do nasilonej lipolizy trójglicerydów. Dodatkowo, zmniejszenie produkcji apoproteiny C III w wątrobie, która hamuje działanie lipazy lipoproteinowej, co jeszcze bardziej wspomaga proces lipolizy.
2. Nasilenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie. W wyniku tego procesu zmniejsza się ilość prekursorów (kwasów tłuszczowych) do produkcji trójglicerydów, co prowadzi do mniejszej produkcji VLDL.
3. Zwiększone usuwanie LDL poprzez to, że fibraty sprzyjają tworzeniu się lipoprotein LDL o zwiększonym powinowactwie do receptora LDL, co przyspiesza ich katabo-

lizm. W tym przypadku dochodzi do redukcji małych, gęstych lipoprotein LDL, podczas gdy subfrakcje o większych rozmiarach rosną.

4. Zmniejszenie powstawania lipoprotein bogatych w TG poprzez zmniejszenie wymiany TG oraz estrów cholesterolu między HDL a VLDL, co przyczynia się do redukcji liczby lipoprotein bogatych w TG.
5. Zwiększenie produkcji HDL poprzez stymulację produkcji apoprotein A-I i A-II w wątrobie, co prowadzi do zwiększenia stężenia HDL w osoczu. To z kolei wspomaga skuteczniejszy transport cholesterolu z tkanek obwodowych i wiąże się z redukcją lipoprotein A-I oraz zwiększeniem stosunku lipoprotein A-I:A-II.

Skutkiem tych mechanizmów działania jest obniżenie poziomu trójglicerydów oraz cholesterolu LDL-C we krwi, przy jednoczesnym nieznacznym zwiększeniu stężenia HDL cholesterolu.

Fibraty są wskazane przede wszystkim w leczeniu hipertrójglicydemii oraz w terapii hiperlipidemii mieszananej, zwłaszcza gdy występuje podwyższony poziom TG, co jest często obserwowane w zespole metabolicznym i cukrzycy.

Leki te mogą powodować działania niepożądane, takie jak: dolegliwości gastryczne, pokrzywka, miopatia, wzrost aktywności transaminaz oraz impotencja.

Przeciwwskazania do stosowania fibratów obejmują: uszkodzenie wątroby czy nerek oraz zespół nerczycowy.

Fibraty mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, co wymaga ostrożności i regularnego monitorowania parametrów krzepnięcia u pacjentów przyjmujących jednocześnie te leki.

Żywiec wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, kolestypol, kolesewelam działają poprzez wiązanie kwasów żółciowych w jelicie w nierozpuszczalne kompleksy, które są następnie wydalone z kałem, co przerywa krążenie wątrobowo-jelitowe kwasów żółciowych. Zmniejszenie powrotu kwasów żółciowych do wątroby prowadzi do zwiększonej produkcji kluczowych enzymów zaangażowanych w syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu, w szczególności enzymu CYP7A1 z rodziny cytochromów P450. Wzrost katabolizmu cholesterolu do kwasów żółciowych indukuje kompensacyjne zwiększenie ekspresji receptora LDL w wątrobie, co skutkuje zwiększonym usuwaniem cholesterolu frakcji LDL z krwi, a w efekcie prowadzi do jego obniżenia. Kwasy żółciowe działają jako cząsteczki sygnalizacyjne poprzez wiązanie się z receptorami, takimi jak receptor farnezoidu X (FXR) i TGR5. Receptory te biorą udział w regulacji metabolizmu nie tylko lipidów, ale także glukozy. Wykazano, że aktywacja TGR5 poprawia tolerancję glukozy, natomiast zależne od FXR szlaki sygnałowe regulują enzymy zaangażowane w glukoneogenezę wątrobową. Kwasy żółciowe mogą również wywierać inne działanie, takie jak poprawa odpowiedzi na stres retikulum endoplazmatycznego, która jest związana z insulinoopornością i cukrzycą typu 2 (Staels i in. 2010, s. 70-77).

Kwasy żółciowe, zmniejszając aktywację FXR, mogą jednak przyczyniać się do podwyższania poziomu TG w osoczu, co wynika głównie z dwóch przyczyn. Zmniejszenie dostępności cholesterolu w wątrobie prowadzi do wzrostu syntezy lipoprotein VLDL, które są bogate w TG. Dodatkowo, niedobór cholesterolu stymuluje enzymy odpowiedzialne za produkcję TG (Katzung i in. 2012).

Żywyce wiążące kwasy żółciowe nie są powszechnie stosowane, ale mogą być używane w leczeniu hipercholesterolemii, szczególnie gdy statyny są przeciwwskazane lub niewystarczająco skuteczne. Oprócz tego znajdują zastosowanie w leczeniu świądu i żółtaczki spowodowanych cholestazą czy biegunki wywołanej solami żółciowymi.

Przeciwwskazania do terapii za pomocą żywic wiążących kwasy żółciowe obejmują: niedrożność dróg żółciowych, ciężkie zaparcia, hipertrójglicerydemia, zaburzenia wchłaniania substancji odżywczych i niewydolność wątroby.

Do działań niepożądanych żywic jonowymiennych należą: zaburzenia gastryczne, takie jak zaparcia, wzdęcia i dyskomfort w jamie brzusznej. Ponadto mogą one prowadzić do zaburzeń wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witaminy A, D, E i K oraz kwasu foliowego.

Kwas nikotynowy, znany również jako niacyna, obniża poziom cholesterolu LDL-C poprzez zmniejszenie syntezy jego prekursora, czyli VLDL. Osiąga się to poprzez zmniejszenie mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co z kolei zmniejsza syntezę wątrobową i zawartość TG w VLDL. Dodatkowo niacyna hamuje syntezę apolipoproteiny B-100, niezbędnej do składania cząstek VLDL, i wzmacnia katabolizm VLDL poprzez indukcję lipazy lipoproteinowej. Niacyna skutecznie obniża także poziom TG, co wynika przede wszystkim z jej zdolności do zmniejszania mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych, co redukuje ilość substratu dostępnego do syntezy TG w wątrobie (McKenney 2004, s. 697-705).

Głównym wskazaniem do stosowania kwasu nikotynowego jest hiperlipidemia mieszana.

Do częstych działań niepożądanych kwasu nikotynowego należą: rumień, uczucie gorąca i świąd, które wynikają z rozszerzenia naczyń krwionośnych. Stosowanie niacyny może również prowadzić do hiperurykemii, zwiększając ryzyko dny moczanowej, acanthosis nigricans, czyli rogowacenia ciemnego oraz obrzęku siatkówki. Pacjenci mogą doświadczać też wysypek skórnych, biegunki i nudności, a także zaostżenia choroby wrzodowej czy zapalenia jelita grubego. Kwas nikotynowy może powodować zaburzenia tolerancji glukozy, a także wpływać na układ krążenia poprzez nasilenie fibrynolizy, zmniejszenie agregacji płytek i zaburzenia rytmu serca. Jednym z poważniejszych działań niepożądanych jest uszkodzenie wątroby, co wymaga regularnego monitorowania parametrów wątrobowych podczas terapii (Katzung i in. 2012).

Kwasy tłuszczowe omega-3, takie jak kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA), mają wpływ na stężenie lipidów i lipoprotein w surowicy. Choć mechanizm tego efektu jest złożony i nie jest w pełni poznany, uważa się, że kwasy omega-3 mogą zmniejszać syntezę TG w wątrobie i zwiększać ich rozkład, co prowadzi do obniżenia poziomu TG we krwi. Pomimo pewnych niejasności co do dokładnych ścieżek biochemicznych kwasy omega-3 są stosowane jako terapia wspomagająca leczenie dyslipidemii, szczególnie u pacjentów z hipertriglicerydemią. Kwasy tłuszczowe omega-3, zwłaszcza kwas eikozapentaenowy (EPA), mają wpływ na zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez stabilizację blaszek miażdżycowych i zmniejszanie stanu zapalnego (Sherratt i in. 2023, s. 1-17).

Bibliografia

- Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K., Nicholls S.J. (2010), *Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database*, „Journal of Lipid Research”, 51(6), s. 1546-1553.
- Katzung B., Masters S., Trevor A. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, t. I i II, wyd. 1, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Khan S.U., Yedlapati S.H., Lone A.N., Hao Q., Guyatt G., Delvaux N., Bekkering G.E.T., Vandvik P.O., Riaz I.B., Li S., Aertgeerts B., Rodondi N. (2022), *PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis*, „BMJ (Clinical research ed.)”, 377, s. e069116.
- McKenney J. (2004), *New Perspectives on the Use of Niacin in the Treatment of Lipid Disorders*, „Archives of Internal Medicine”, 164(7), s. 697-705.
- Roth E.M., Davidson M.H. (2018), *PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety*, „Reviews in Cardiovascular Medicine”, 19(S1), s. 31-46.
- Sherratt S.C.R., Libby P., Budoff M.J., Bhatt D.L., Mason, R.P. (2023), *Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues*, „Current Atherosclerosis Reports”, 25(1), s. 1-17.
- Sirtori C.R. (2014), *The pharmacology of statins*, „Pharmacological Research”, 88, s. 3-11.
- Staels B., Handelsman Y., Fonseca V. (2010), *Bile Acid Sequestrants for Lipid and Glucose Control*, „Current Diabetes Reports”, 10(1), s. 70-77.
- Tsujita K., Yokote K., Ako J., Tanigawa R., Tajima S., Suganami H. (2023), *Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial*, „Journal of Atherosclerosis and Thrombosis”, 30(11), s. 1580-1600.
- Wasim R., Ansari T.M., Ahsan F., Siddiqui M.H., Singh A., Shariq M., Parveen S. (2022), *Pleiotropic Benefits of Statins in Cardiovascular Diseases*, „Drug Research”, 72(9), s. 477-486.
- Wilkinson M.J., Bajaj A., Brousseau M.E., Taub P.R. (2024), *Harnessing RNA Interference for Cholesterol Lowering: The Bench-to-Bedside Story of Inclisiran*, „Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease”, 13(6), s. e032031.
- Williams K., Segard A., Graf, G.A. (2021), *Sitosterolemia: Twenty Years of Discovery of the Function of ABCG5/ABCG8*, „International Journal of Molecular Sciences”, 22(5), s. 2641.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Który z poniższych efektów NIE jest plejotropowym działaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn):
 - a) działanie przeciwzapalne
 - b) stabilizacja blaszek miażdżycowych
 - c) zwiększenie produkcji tlenu azotu
 - d) obniżenie poziomu trójglicerydów poprzez hamowanie lipolizy**
 - e) poprawa funkcji śródbłonna
2. Jakie białko jest głównym celem działania ezetymibu:
 - a) ApoB-100
 - b) NPC1L1**
 - c) HMG-CoA reduktaza
 - d) PCSK9
 - e) LDL receptor
3. Który lek wśród inhibitorów PCSK9 działa poprzez mechanizm siRNA:
 - a) atorwastatyna
 - b) ezetymib
 - c) ewolokumab
 - d) alirokumab**
 - e) inkilisiran

Krew, preparaty krwiopochodne i krwiozastępcze

Krew i produkty krwiopochodne odgrywają fundamentalną rolę w medycynie, szczególnie w sytuacjach krytycznych, takich jak urazy czy poważne operacje. Szybkie uzupełnienie utraconej krwi może być kluczowe dla ratowania życia, gdyż pozwala na utrzymanie prawidłowego krążenia i dotlenienia narządów. Transfuzje są również niezbędne w leczeniu chorób krwi, jak hemofilia czy białaczka, gdzie produkty krwiopochodne, takie jak osocze czy płytki krwi, zapobiegają krwawieniom i wspierają regenerację. Krew pomaga także osobom z ciężką anemią, przywracając zdrowy poziom hemoglobiny i poprawiając ogólne samopoczucie. W ten sposób transfuzje stają się nie tylko środkiem ratunkowym, ale też kluczowym wsparciem terapeutycznym w medycynie (WHO 2001, s. 80; Ustawa z 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi).

Krew i jej składniki

Krew to płyn krążący w naszym organizmie, która składa się z osocza i trzech głównych składników: czerwonych krwinek (erytrocytów), białych krwinek (leukocytów) oraz płytek krwi. Każdy z tych elementów pełni istotną rolę w organizmie i może być przetworzony w specjalne preparaty wykorzystywane w leczeniu różnych schorzeń.

Preparaty krwiopochodne

Preparaty krwiopochodne to produkty otrzymywane z krwi, które obejmują m.in. koncentraty czerwonych krwinek, osocze i płytki krwi. Dzięki tym preparatom możliwe jest uzupełnienie brakujących składników krwi i wsparcie organizmu w powrocie do zdrowia.

Krew pełna – wykorzystywana głównie w sytuacjach nagłych, takich jak masywne krwotoki. Zawiera wszystkie naturalne składniki krwi – czerwone i białe krwinki, płytki krwi oraz osocze. Ze względu na ryzyko powikłań, takich jak reakcje przetoczeniowe

(Tomasiewicz 2007, s. 481) czy przeciążenie układu krążenia, jej stosowanie jest ograniczone do specyficznych przypadków.

Koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) – to preparat zawierający skoncentrowane czerwone krwinki, który jest powszechnie stosowany w leczeniu niedokrwistości i podczas operacji, aby poprawić transport tlenu we krwi. Jest to najczęściej przetaczany preparat krwiopochodny.

Koncentrat krwinek płytkowych (KKP) – wykorzystywany w leczeniu stanów związanych z niskim poziomem płytek krwi, takich jak trombocytopenia, oraz w zaburzeniach funkcji płytek. Można go pozyskać z jednej jednostki krwi pełnej lub poprzez metodę aferezy, dzięki której uzyskuje się większą ilość płytek od jednego dawcy.

Osocze świeżo mrożone (FFP) – zawiera ważne czynniki krzepnięcia i białka, takie jak albuminy i immunoglobuliny. Jest stosowane w leczeniu zaburzeń krzepnięcia, w tym koagulopatii i DIC (rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), a także podczas masowych przetoczeń. Pomaga w przywróceniu równowagi hemostatycznej.

Krioprecypitat – to koncentrat bogaty w fibrynogen i inne czynniki krzepnięcia, takie jak: czynnik VIII, czynnik von Willebranda (vWF) czy fibronektyna. Jest stosowany w sytuacjach wymagających natychmiastowego uzupełnienia poziomu fibrynogenu, takich jak masywne krwotoki czy leczenie hemofilii A (Narodowe Centrum Krwi 2024, s. 10).

Preparaty krwiozastępcze

Preparaty krwiozastępcze to substytuty krwi, które mogą zastępować niektóre jej funkcje, zwłaszcza w przypadkach, gdy nie ma wskazań do pełnego przetoczenia. Nie zawierają komórek krwi, ale pomagają w utrzymaniu odpowiedniej objętości i ciśnienia krwi.

Koloidy (np. albumina, hydroksyetyloskrobia, żelatyny) – zwiększają objętość krwi, pomagając utrzymać ciśnienie tętnicze. Albumina jest naturalnym białkiem osocza, a hydroksyetyloskrobia i żelatyny to syntetyczne środki używane, gdy konieczne jest szybkie zwiększenie objętości krwi.

Krystaloidy (np. roztwór soli fizjologicznej, płyn Ringera) – szybko uzupełniają płyny w organizmie i są stosowane w celu nawodnienia oraz utrzymania objętości krwi krążącej (WHO 2001, s. 9).

Roztwory koloidalne

Roztwory koloidalne to specjalne płyny zawierające duże cząsteczki, które nie przenikają łatwo przez ściany naczyń krwionośnych, dzięki czemu dłużej pozostają w krwioobiegu i pomagają utrzymać ciśnienie krwi. Są szczególnie przydatne w sytuacjach, gdy pacjent traci dużo krwi, co może prowadzić do wstrząsu hipowolemicznego. Oto kilka przykładów roztworów koloidalnych, które są najczęściej stosowane:

1. Albuminy to naturalne białka występujące w osoczu krwi, które odgrywają ważną rolę w utrzymaniu objętości krwi i ciśnienia osmotycznego. Roztwory albuminy są

stosowane głównie w przypadku hipoalbuminemii wynikającej z marskości wątroby, zespołu nerczycowego, oparzeń lub ciężkich zakażeń. Albuminy należy podawać w określonych sytuacjach klinicznych, gdy krystaloidy są niewystarczające, a ich podanie jest wskazane do poprawy hemodynamiki, np. u pacjentów z sepsą.

2. Hydroksyetyloskrobia (HES) to syntetyczny roztwór koloidalny, który służy do zwiększenia objętości osocza. HES działa poprzez naśladowanie funkcji albuminy, jednak jego cząsteczki są większe i dłużej utrzymują się w krwiobiegu. Aktualne komunikaty bezpieczeństwa dotyczące hydroksyetyloskrobi (HES) koncentrują się na ograniczeniu jej stosowania ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych. Zastosowanie HES u pacjentów w stanie krytycznym, szczególnie z sepsą lub poważnymi oparzeniami, jest związane ze zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek oraz może prowadzić do zaburzeń krzepnięcia. W związku z powyższym w 2013 r. Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency – EMA) ograniczyła stosowanie HES wyłącznie do leczenia hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy inne metody są niewystarczające (Schmidt i Bilotta 2023, s. 529-531).
3. Dekstrany to kolejna grupa syntetycznych roztworów koloidalnych pochodzenia roślinnego, które pomagają zwiększyć objętość krwi w organizmie. Powstają z dużych cząsteczek polisacharydów, które najczęściej pozyskuje się z glukozy. Dzięki swojej budowie zatrzymują płyny w naczyniach krwionośnych, co poprawia krążenie i pomaga utrzymać odpowiednie ciśnienie krwi. Stosowane są głównie w leczeniu hipowolemii oraz jako środki przeciwzakrzepowe, ponieważ mogą zmniejszać lepkość krwi. Wysokie dawki mogą jednak zwiększać ryzyko reakcji alergicznych.
4. Żelatyny są to roztwory na bazie zwierzęcego białka żelatynowego, które pomagają utrzymać ciśnienie krwi, choć działają krócej niż albumina czy HES. Żelatyny są często stosowane w stanach nagłych, ponieważ działają szybko, ale ich efekt nie trwa długo. Jednak ze względu na ryzyko reakcji alergicznych i wpływ na krzepnięcie krwi ich stosowanie wymaga ostrożności. Są dobrym rozwiązaniem, gdy inne płyny nie są wystarczająco skuteczne w szybkim zwiększeniu objętości krwi krążącej. Mają mniejsze ryzyko reakcji alergicznych niż dekstrany.

Roztwory krystaloidowe

Roztwory krystaloidowe to płyny używane w medycynie do nawadniania pacjentów oraz uzupełniania objętości krwi krążącej. Składają się z wody i rozpuszczonych w niej elektrolitów, takich jak sód, potas, chlorki czy wapń, które są podobne do naturalnych składników płynów ustrojowych. Dzięki swojej budowie łatwo przenikają przez ściany naczyń krwionośnych, rozprowadzając się szybko w całym organizmie. Stosowane są w leczeniu odwodnienia, wstrząsu hipowolemicznego, po operacjach, a także w sytuacjach wymagających szybkiego uzupełnienia utraconych płynów, np. przy dużych krwotokach. Najpopularniejsze rodzaje krystaloidów to:

1. Sól fizjologiczna jako najprostszy roztwór krystaloidowy, składający się z chlorku sodu rozpuszczonego w wodzie, w stężeniu odpowiadającym stężeniu soli w płynach ustrojowych. Jest szeroko stosowana do nawadniania pacjentów, płukania ran, rozcieńczania leków dożylnych oraz w leczeniu hipowolemii, gdy pacjent traci dużo płynów. Choć jest dobrze tolerowana, długotrwałe stosowanie soli fizjologicznej może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych, takich jak hiperchloremiczna kwasica metaboliczna, ponieważ zawiera tylko sód i chlorki, bez innych ważnych elektrolitów.
2. Płyn Ringera zawiera nie tylko chlorek sodu, ale także potas, wapń oraz chlorki w stężeniach zbliżonych do naturalnych płynów ustrojowych, co czyni go bardziej zrównoważonym w porównaniu z solą fizjologiczną. Jest stosowany w przypadkach odwodnienia, hipowolemii oraz podczas operacji, gdy potrzebne jest szybkie uzupełnienie utraconych płynów. Płyn Ringera lepiej naśladuje skład elektrolitowy osocza, dzięki czemu może być bardziej efektywny w przywracaniu równowagi wodno-elektrolitowej.
3. Dodatkowo istnieje zmodyfikowana wersja płynu Ringera z dodatkiem mleczanów. Mleczany odgrywają rolę buforu, który pomaga w neutralizacji kwasicy metabolicznej, co jest przydatne w stanach, takich jak wstrząs, sepsa czy intensywne ćwiczenia fizyczne. Płyn Ringera z mleczanami jest często stosowany w intensywnej terapii oraz w chirurgii jako płyn do przetoczeń, który pomaga stabilizować równowagę kwasowo-zasadową.
4. Roztwory wieloelektrolitowe także naśladują skład osocza krwi jeszcze bardziej niż płyn Ringera. Zawierają nie tylko sód, potas, wapń i magnez, ale także octany, cytryniany sodu i glukoniany jako substancje buforujące, które pomagają w utrzymaniu odpowiedniego pH krwi. Stosowane do leczenia zaburzeń wodno-elektrolitowych, zwłaszcza przy odwodnieniu spowodowanym biegunką, wymiotami lub w okresie okołoperacyjnym. Są szczególnie przydatne w intensywnej terapii oraz u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, ponieważ lepiej naśladują naturalną równowagę elektrolitową organizmu.

Roztwory krystaloidowe są pierwszym wyborem w płynoterapii, ponieważ są dobrze tolerowane i szybko działają, choć w dużych ilościach mogą prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej, dlatego ich stosowanie wymaga monitorowania stanu pacjenta. Każdy z tych roztworów ma swoje specyficzne zastosowania i zalety, a wybór odpowiedniego płynu zależy od stanu pacjenta oraz konkretnej sytuacji klinicznej (WHO 2001, s. 21-35).

Organizacja krwiolecznictwa w szpitalu obejmuje kompleksowy system zarządzania poborem, przechowywaniem, wydawaniem i bezpiecznym stosowaniem krwi oraz jej składników. Oto główne elementy organizacyjne:

1. Komitet Transfuzjologiczny, który odpowiada za nadzór nad bezpieczeństwem i prawidłowością procedur związanych z przetaczaniem krwi. Komitet ten jest złożony z lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów oraz specjalistów ds. jakości i transfuzjologii (Narodowe Centrum Krwi 2024, s. 15).
2. Bank krwi ma każdy szpital dla oddziałów, które mogą potrzebować przetoczenia krwi. Zajmuje się przechowywaniem i dystrybucją produktów krwiopochodnych. Bank krwi współpracuje z regionalnymi centrami krwiodawstwa, które dostarczają odpowiednie preparaty.
3. Procedury zamawiania i przechowywania – produkty krwiopochodne są zamawiane w zależności od zapotrzebowania oddziałów i przechowywane zgodnie z wymaganiami temperaturowymi.
4. Monitorowanie i dokumentacja – proces przetoczenia jest ściśle monitorowany i dokumentowany. Każda transfuzja jest odnotowywana w dokumentacji pacjenta, co pozwala na pełne śledzenie historii transfuzji oraz zapewnia możliwość analizy leczenia (WHO 2001, s. 56).
5. Pracownia Immunologii Transfuzjologicznej to specjalistyczne laboratorium w szpitalach lub centrach krwiodawstwa, które zajmuje się analizą immunologiczną krwi i przygotowaniem do transfuzji. Jest to miejsce, w którym wykonywane są szczegółowe badania zgodności krwi dawcy i biorcy, co ma kluczowe znaczenie dla bezpiecznego przeprowadzenia transfuzji krwi (Narodowe Centrum Krwi 2024, s. 14-18).

Zasady przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych

Przetaczanie krwi i preparatów krwiopochodnych jest procedurą medyczną obciążoną ryzykiem powikłań, dlatego konieczne jest przestrzeganie ścisłych zasad, zarówno medycznych, jak i prawnych. Wskazania do przetaczania krwi obejmują:

1. Znaczną utratę krwi – transfuzje ratują życie w przypadku dużych krwotoków, które mogą się zdarzyć np. podczas urazów, operacji lub krwawień wewnętrznych.
2. Ciężką anemię – kiedy poziom hemoglobiny spada poniżej 8 g/dl, a inne metody, takie jak suplementacja żelaza, są niewystarczające lub niewskazane.
3. Problemy z krzepiwością – osoby z zaburzeniami krzepnięcia, jak np. hemofilia, mogą potrzebować składników krwi (np. osocza lub czynników krzepnięcia), aby zapobiec nadmiernym krwawieniom.
4. Choroby krwi – w chorobach, takich jak białaczka czy zespoły mielodysplastyczne, które powodują niedobory krwinek, przetaczanie czerwonych krwinek lub płytek bywa konieczne.
5. Przygotowanie do operacji – przy operacjach z wysokim ryzykiem krwawienia czasem konieczne jest wcześniejsze przetoczenie krwi, aby ustabilizować wyniki badań.

6. Osłabioną odporność – pacjenci z silnymi niedoborami odporności mogą potrzebować przetoczenia składników krwi, aby wesprzeć swoją odporność.

Decyzję o przetoczeniu podejmuje lekarz i powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta, z uwzględnieniem wyników badań laboratoryjnych oraz stanu klinicznego (Narodowe Centrum Krwi 2024, s. 63; WHO 2001, s. 80).

Procedury bezpieczeństwa przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych

1. Przed przetoczeniem należy dokładnie zweryfikować tożsamość pacjenta oraz zgodność grupy krwi, aby zminimalizować ryzyko niezgodności serologicznych.
2. Konieczne jest szczegółowe prowadzenie dokumentacji przetaczania, która powinna zawierać informacje o wskazaniach do przetoczenia, zgodności grup krwi, wyniki testów serologicznych oraz szczegóły dotyczące samej procedury (czas przetoczenia, rodzaj i ilość przetoczonego preparatu).
3. Obowiązkiem lekarza jest poinformowanie pacjenta o potencjalnych zagrożeniach i uzyskania jego świadomej zgody na przetoczenie, co musi być odnotowane w dokumentacji medycznej.
4. Podczas przetoczenia niezbędne jest ciągle monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia reakcji przetoczeniowych (Tomasiewicz 2007, s. 481), takich jak gorączka, dreszcze, duszność czy bóle w klatce piersiowej. Każde podejrzenie powikłania powinno skutkować natychmiastowym przerwaniem transfuzji i podjęciem odpowiednich działań ratunkowych.
5. Każda reakcja niepożądana powinna być niezwłocznie zgłaszana do zespołu odpowiedzialnego za przetaczanie krwi oraz odnotowana w dokumentacji pacjenta.
6. W dokumentacji należy również odnotować stan pacjenta przed przetoczeniem krwi, w jego trakcie i po nim oraz wszystkie działania podjęte w przypadku wystąpienia reakcji niepożądaney.
7. Krew i preparaty krwiopochodne muszą być przechowywane i transportowane zgodnie z wytycznymi dotyczącymi odpowiednich warunków temperaturowych, aby zapewnić ich skuteczność i bezpieczeństwo (WHO 2001, s. 38; Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 stycznia 2024 r. w sprawie szczegółowych warunków przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych).

Dawcy muszą przejść odpowiednie badania kwalifikacyjne, aby zapewnić bezpieczeństwo przetaczanej krwi. Biorcy z kolei mają prawo do otrzymania szczegółowych informacji na temat ryzyka związanego z transfuzją oraz przysługuje im prawo do wyrażenia świadomej zgody na zabieg.

Powikłania po przetoczeniu krwi

Powikłania po przetoczeniu krwi mogą być bardzo różnorodne i niekiedy stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia pacjenta. Oto najczęstsze:

1. Reakcja hemolityczna – pojawia się, gdy krew dawcy jest niezgodna z grupą krwi pacjenta. W takiej sytuacji organizm atakuje obce krwinki czerwone, co prowadzi do ich rozpadu (hemolizy). Objawia się to gorączką, dreszczami, bólem w klatce piersiowej i plecach, a reakcja ta może być bardzo groźna.
2. Reakcje alergiczne – niektórzy pacjenci mogą mieć alergię na składniki przetaczanej krwi, co objawia się wysypką, świądem, a w cięższych przypadkach nawet anafilaksją. Chociaż najczęściej są one łagodne, czasem wymagają natychmiastowej interwencji, np. ciężka reakcja alergiczna.
3. TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) – to ostra reakcja płucna po przetoczeniu, która objawia się nagłą dusznością i obrzękiem płuc. Jest rzadka, ale groźna, i zazwyczaj występuje w ciągu kilku godzin po zabiegu.
4. Gorączkowa reakcja niehemolityczna – jest spowodowana obecnością przeciwciał przeciwko białym krwinkom dawcy, objawia się gorączką i dreszczami. Zazwyczaj nie jest poważna i ustępuje po podaniu leków przeciwgorączkowych.
5. Przeciążenie krążenia (TACO) – gdy zbyt duża ilość krwi zostanie przetoczona zbyt szybko, układ krążenia może nie nadążyć z pracą serca, co prowadzi do duszności, wzrostu ciśnienia i obrzęków, szczególnie u pacjentów z chorobami serca.
6. Przeniesienie zakażenia – mimo że krew jest dokładnie badana, istnieje ryzyko przeniesienia infekcji, takich jak HIV czy wirusy zapalenia wątroby, choć dzięki współczesnym metodom kontroli jest ono minimalne (Narodowe Centrum Krwi 2024, s. 199; Olszanecki i in. 2023 s. 482-487).

Każde z tych powikłań wymaga szybkiego rozpoznania i odpowiedniej reakcji, dlatego monitorowanie pacjenta podczas i po transfuzji jest kluczowe dla zapewnienia jego bezpieczeństwa. Krwiolecznictwo jest nieodłącznym elementem współczesnej medycyny i opieki zdrowotnej. Wymaga ono nie tylko specjalistycznej wiedzy, ale także precyzyjnego działania zgodnego z obowiązującymi przepisami prawnymi i wytycznymi medycznymi. Pielęgniarki, jako osoby bezpośrednio zaangażowane w procesy przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych, odgrywają kluczową rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa pacjentów. Z tego względu nieustanne aktualizowanie wiedzy i umiejętności w zakresie krwiolecznictwa jest niezbędne dla każdej pielęgniarki pracującej w tym obszarze (Nowicki in. 2015, s. 193-198).

Przetaczanie krwi u kobiet w ciąży jest procedurą medyczną, która może być niezbędna w różnych sytuacjach, aby zapewnić zdrowie i bezpieczeństwo zarówno matki, jak i dziecka. Transfuzja krwi może być konieczna, gdy dochodzi do znacznej utraty krwi lub zaburzeń związanych z niedokrwistością.

Przetoczenia krwi u kobiet w ciąży i podczas laktacji

Wskazania do przetoczenia krwi u kobiet w ciąży to:

1. Krwotok okołoporodowy – masywna utrata krwi, która może wystąpić podczas porodu, wskutek przedwczesnego odklejenia łożyska, łożyska przoduującego lub pęknięcia macicy.
2. Niedokrwistość ciążowa – gdy poziom hemoglobiny jest znacznie obniżony, co może wpłynąć na zdrowie matki i płodu, szczególnie w zaawansowanej ciąży.
3. Zaburzenia krzepnięcia – mogą wystąpić u kobiet z trombocytopenią lub w przebiegu schorzeń, takich jak zespół HELLP, czyli ciężkie powikłanie ciąży z hemolizą (H), podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (EL) i niską liczbą płytek krwi (LP) (WHO 2001, s. 123).
4. Choroby związane z konfliktami serologicznymi – w przypadkach choroby hemolitycznej płodu/novorodka spowodowanej niezgodnością grup krwi matki i dziecka.
5. U kobiet z konfliktem serologicznym (np. konflikt Rh) stosuje się dodatkowo immunoglobulinę anti-D, aby zapobiec powikłaniom (Olszanecki i in. 2023, s. 125).

Bibliografia

- Narodowe Centrum Krwi (2024), *Wytyczne w zakresie leczenia krwii i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych*, <https://www.gov.pl/web/nck/e-book-wytyczne-w-zakresie-leczenia-krwia-i-jej-skladnikami-oraz-produktami-krwiopochodnymi-w-podmiotach-leczniczych> [dostęp 17.08.2024].
- Nowicki G.J., Gadzała D., Ślusarska B., Piasecka H. (2015), *Udział pielęgniarki w leczeniu krwii – zasady przetaczania krwi i jej preparatów*, „Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne”, 4, s. 193-198.
- Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J. (2023), *Farmakologia. Mechanizmy, leki, farmakoterapia oparta na faktach*, PZWL, Warszawa, s. 125, 475-488.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 stycznia 2024 r. w sprawie szczegółowych warunków przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych (Dz.U. z 2024 r., poz. 567).
- Schmidt A.P., Bilotta F. (2023), *Hydroxyethyl starch for perioperative fluid management: a critical appraisal*, „Brazilian Journal of Anesthesiology”, 73(5), s. 529-531.
- Tomasiewicz K. (red.) (2007), *Oksfordzki podręcznik praktycznego stosowania leków*, Wydawnictwo Czelej, Lublin, s. 481.
- Ustawa z 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz.U. z 1998 r., nr 106).
- WHO (2001), *The Clinical Use of Blood: Handbook*, <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42396/9241545399.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [dostęp 17.08.2024].

Pytania kontrolne – przykłady

1. Który składnik krwi jest najczęściej przetaczany pacjentom z ciężką anemią:
 - a) świeżo mrożone osocze (FFP)
 - b) koncentrat czerwonych krwinek**
 - c) krioprecypitat
 - d) albuminy
 - e) hydroksyetyloskrobia (HES)

2. Które z poniższych wskazań jest najczęściej powodem przetoczenia świeżo mrożonego osocza (FFP):
 - a) niedokrwistość
 - b) niedobór czynników krzepnięcia**
 - c) obniżona liczba płytek krwi
 - d) niewydolność nerek
 - e) zwiększona objętość krwi
3. Do czego jest zobligowana pielęgniarka przed przetoczeniem krwi:
 - a) oznaczenia ciśnienia krwi pacjenta po zakończeniu transfuzji
 - b) sprawdzenia zgodności grupy krwi pacjenta i preparatu przed przetoczeniem**
 - c) zapewnienia pacjentowi pełnego nawodnienia przed przetoczeniem
 - d) przeprowadzenia testu na obecność wirusa HIV przed transfuzją
 - e) poinformowania pacjenta o możliwości reakcji alergicznych po przetoczeniu

Doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC)

Leki będące przedmiotem rozważań niniejszego rozdziału są relatywnie niedużą grupą substancji, ich znaczenie terapeutyczne rośnie podobnie jak skala pacjentów korzystających na co dzień z NOAC (*non-vitamin K oral anticoagulants*).

Leki z grupy NOAC są reprezentowane przez dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban. Od momentu wprowadzenia w 2009 r. do leczenia NOAC stopniowo wypierały dotychczasową terapię przeciwzakrzepową opartą na warfarynie i acenokumarolu będącymi antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Pozycja NOAC wzrastała nie tylko ze względu na skuteczność i wygodę terapii związaną z brakiem konieczności monitorowania INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany, *international normalized ratio*), ale także z powodu stopniowego obniżania cen NOAC, co wiązało się z ich dostępnością ekonomiczną dla pacjentów.

Wskazania do stosowania NOAC to: terapia pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, zatorowością płucną, pierwotną profilaktyką żylną powikłań zakrzepowo-zatorowych po operacjach ortopedycznych czy prewencja udarów mózgu i zatorowości w krążeniu obwodowym u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) (Białecka 2016, s. 28-41). W dobie starzejących się społeczeństw, w tym polskiego, szczególnego znaczenia nabierają udary niedokrwienne mózgu prowadzące do trwałego kalectwa i stanowiące wiodącą, po zawałach serca, przyczynę zgonów krążeniowych. Ocenia się, że przyczyną około 1/3 udarów niedokrwiniennych mózgu jest AF, które może przebiegać bezobjawowo aż do momentu wystąpienia udaru mózgu. Jednak działania prewencyjne w postaci wczesnego wykrycia choroby wraz z zapobiegawczym wdrożeniem farmakoterapii antykoagulacyjnej mogą zapobiegać wystąpieniu 64% udarów będących następstwem AF (Lowres i in. 2015, s. 1111-11120; Lowres i in. 2014, s. 1167-1176).

O znaczeniu leków z grupy NOAC świadczy to, że od 2014 do 2019 r. ich preskrypcja wzrosła z 9% do 74% przy jednoczesnym spadku udziału warfaryny z 91% do 26% (Ho i in. 2020, s. 279). Ostatnie lata zdają się ugruntowywać ten trend.

Leki z grupy NOAC (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban) wykazują wiele cech wspólnych. Zarejestrowano je w podobnych i/lub tożsamych wskazaniach, stosowane są w stałych dawkach bez konieczności kontroli siły działania przeciwkrzepliwego. Jako leki przeciwkrzepliwe z wyboru, NOAC w porównaniu z VKA cechują się zwiększoną skutecznością ochrony przed zatorami z równoczesnym zmniejszeniem ryzyka krwawień, szczególnie wewnątrzczaszkowych. Potwierdzono to w metaanalizach, sugerując przy tym możliwe zmniejszenie śmiertelności w zestawieniu z terapią opartą na antagonistach witaminy K (Ruff i in. 2014, s. 955-962). Ponadto NOAC w porównaniu z VKA cechują się brakiem konieczności częstych wizyt lekarskich celem monitorowania INR, mniejszym ryzykiem interakcji, przewidywalnym czasem działania, komfortem stosowania z pożywieniem. Wartość dodaną dla komfortu i bezpieczeństwa farmakoterapii z wykorzystaniem omawianych leków stanowi także dostępność swistego antidotum (np. dla dabigatranu jest to idarucizumab) odwracającego działanie NOAC, np. w przypadku wystąpienia krwawienia (Szymański 2017, s. 65-70).

W efekcie NOAC stały się lekami kluczowymi w prewencji powikłań o charakterze zakrzepowo-zatorowym w AF i pozostałych wskazaniach, co wraz z poprawiającą się dostępnością ekonomiczną farmakoterapii NOAC koreluje z jakością życia pacjentów i skutecznością ordynowanego leczenia.

Mechanizm działania

Mechanizm działania leków z grupy NOAC polega na bezpośrednim zahamowaniu trombiny (np. dabigatran) lub czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban).

Substancją czynną leków zawierających w swoim składzie dabigatran jest eteksylan dabigatranu będący prolekiem i w konsekwencji wymagającym przekształcenia do aktywnej postaci. Dabigatran, będący aktywnym metabolitem, powstaje z proleku w następstwie hydrolizy enzymatycznej zachodzącej w osoczu i wątrobie, jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Profilaktyka powstawania zakrzepów wynika z zahamowania przemiany fibrynogenu w fibrynę, co jest jednym z etapów kaskady krzepnięcia krwi. Aktywny dabigatran odpowiada także za hamowanie wolnej trombiny, trombiny związanej z fibryną oraz procesu aktywacji płytek krwi indukowanego fibryną. O sile działania antyagregacyjnego w proporcjonalny sposób decyduje poziom stężenia dabigatranu w osoczu.

Proces przemiany z eteksylanu dabigatranu do aktywnej formy zachodzi po podaniu doustnym szybko i całkowicie. Wchłanianie jest jednak wolniejsze po zabiegu chirurgicznym (w dniu operacji) i maksymalne stężenie uzyskiwane jest zazwyczaj po

6 godzinach od podania leku. W kolejnych dniach po zabiegu czas osiągnięcia stężenia maksymalnego ulega skróceniu do około 2 godzin po przyjęciu leku. Choć pokarm nie wpływa na parametry biologicznej dostępności dabigatranu, to obecność pożywienia wydłuża czas niezbędny do uzyskania stężenia maksymalnego o 2 godziny.

Dabigatran w większości wydalany jest z moczem (ok. 85%) i głównie w postaci niezmienionej (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/65760,Pradaxa-75-mg-kapsulki-twarde#effect>).

Do głównych przeciwwskazań bądź ograniczeń stosowania dabigatranu należą:

- czynne, klinicznie istotne krwawienia,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
- współistniejące choroby związane z ryzykiem znacznego krwawienia (np. nowotwory złośliwe, owrzodzenia przewodu pokarmowego),
- ciężkie choroby wątroby,
- w skojarzeniu z innymi lekami antyagregacyjnymi, np. z grupy NOAC czy heparyn drobnocząsteczkowych z wyjątkiem sytuacji uzasadnionych klinicznie,
- leczenie skojarzone z silnymi inhibitorami glikoproteiny P o zastosowaniu układowym, np. ketokonazol,
- ciąża i okres karmienia piersią (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/65760,Pradaxa-75-mg-kapsulki-twarde#effect>).

Nie należy, nie tylko w tym wypadku, podchodzić w sposób schematyczny do wskazań i przeciwwskazań, ponieważ każdy przypadek rozpatrywany jest indywidualnie i mówimy także o zastosowaniu *off-label* lub zastosowaniu w efekcie przewagi działania danego leku w stosunku do ewentualnych ryzyk związanych z zastosowaniem leku.

Działania niepożądane

W okresie stosowania NOAC może pojawić się krwawienie o jawnym lub utajonym charakterze. O krwawieniu świadczyć może m.in. obniżenie ciśnienia krwi, zawroty głowy, osłabienie. Występowanie takich objawów wskazuje na konieczność konsultacji z lekarzem, który w przypadku potwierdzenia ciężkiego krwawienia może zastosować jako antidotum – idarucizumab (Szymański 2017, s. 65-70; <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/65760,Pradaxa-75-mg-kapsulki-twarde#effect>). Ponadto w obszarze działań niepożądanych możliwe są zmiany żołądkowo-jelitowe, jak np. biegunka, ból brzucha czy nudności oraz objawy o charakterze alergicznym, choć występujące z mniejszą częstotliwością w porównaniu z ryzykiem krwawień.

Pozostałe leki z grupy NOAC (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) unie możliwiają proces krzepnięcia krwi poprzez zahamowanie czynnika krzepnięcia Xa. Rywaroksaban jest bezpośrednim i selektywnym inhibitorem czynnika Xa hamującym powstawanie trombiny oraz przemianę fibrynogenu (rozpuszczalne białko będące prekursorem fibryny) w nierozpuszczalną fibrynę, a w konsekwencji tworzenie się zakrzepu.

Rywaroksaban stosowany jest przede wszystkim w:

- profilaktyce udaru niedokrwinnego mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków,
- zapobieganiu i leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej,
- terapii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zapobieganiu jej nawrotów u pacjentów < 18 r.ż. (20 mg tabletki powlekane – działanie, dawkowanie, cena, refundacja).

Po doustnym podaniu rywaroksaban wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po mniej więcej 2-4 godzinach. Lek w 2/3 dawki jest metabolizowany i wydalany z moczem oraz kałem, pozostała część – przez nerki w postaci niezmienionej.

Podobnie jak w przypadku dabigatranu stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane lub ograniczone u pacjentów:

- z istotnym krwawieniem,
- z współistniejącymi chorobami stanowiącymi ryzyko wystąpienia poważnych krwawień (np. nowotwór złośliwy, czynne lub świeże owrzodzenia przewodu pokarmowego, przebyty w niedużym odstępie czasu zabieg, np. chirurgiczny mózgu czy okulistyczny),
- z chorobą wątroby i ryzykiem krwawienia,
- stosujących jednocześnie inne leki przeciwzakrzepowe, jak np. heparyna drobnocząsteczkowa, warfaryna czy inne NOAC z wyjątkiem zmiany leczenia z doustnych leków przeciwzakrzepowych na rywaroksaban,
- równolegle leczonych inhibitorami glikoproteiny P (np. przeciwwgrzybiczym ketokonazolem) lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir), gdyż leki te mogą przyczyniać się do zwiększania stężenia rywaroksabanu we krwi, a w konsekwencji pogłębiać ryzyko wystąpienia krwawień,
- w ciąży i w okresie karmienia piersią (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/87172,Xarelto-20-mg-tabletki-powlekane>).

Wspólną cechą leków z grupy NOAC jest konieczność zachowania ostrożności podczas farmakoterapii, co związane jest z ryzykiem występowania krwawień zarówno w charakterze jawnym, jak i utajonym. Przy długotrwałym stosowaniu mogą wystąpić np. krwawienia z nosa, przewodu pokarmowego lub nadmierne/obfite krwawienia miesięczne. Jednak w każdym przypadku ryzyka lub niezalecanego stosowania rywaroksabanu indywidualnie ocenia się, czy spodziewane korzyści terapeutyczne przeważają w stosunku do ryzyka wynikającego z wdrożenia leczenia antyagregacyjnego.

W grupie leków NOAC działania niepożądane dla poszczególnych leków są bardzo podobne. Wymienia się wśród nich przede wszystkim:

- krwawienia z błon śluzowych (np. z nosa, dziąseł),
- krwawienia z przewodu pokarmowego,
- krwotoki skórne i podskórne.

Ponadto możliwe są:

- bóle kończyn,
- zaparcia,
- nudności,
- bóle brzucha,
- zmiany alergiczne (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/87172,Xarelto-20-mg-tabletki-powlekane>).

Mimo że w charakterystyce rywaroksabanu lista działań niepożądanych jest dużo bardziej rozbudowana i obejmuje efekty uboczne także o bardzo rzadkiej częstotliwości występowania, to należy pamiętać, iż podobnie jak w przypadku pozostałych leków z grupy NOAC potencjalne korzyści wynikające z terapii tymi lekami są z reguły przeważające/istotniejsze niż szkody wynikające z pojawienia się częściowo zaprezentowanych działań niepożądanych. Co ważne, podobnie jak w przypadku dabigatranu dostępny jest specyficzny lek (andeksanet alfa) o właściwościach znoszenia farmakodynamicznego działania rywaroksabanu.

Andeksanet alfa jest rekombinowaną pochodną czynnika Xa o braku właściwości katalitycznej i błonowej, może być wykorzystywany jako antidotum także dla apiksabanu.

Kolejnym z powszechnie dostępnych NOAC-ów jest apiksaban będący odwracalnym, selektywnym i bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Wskazania dla jego stosowania są zbliżone do pozostałych leków z grupy NOAC:

- profilaktyka epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu plastyki stawu biodrowego bądź kolanowego,
- zapobieganie i leczenie zatorowości płucnej i nawrotowej zakrzepicy żył głębokich,
- zapobieganie udarowi niedokrwiennemu mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/98583,Eliquis-tabletki-powlekane>).

Przeciwwskazaniem do stosowania apiksabanu są np. czynne oraz klinicznie istotne krwawienia, schorzenia wątroby i choroby nowotworowe z współistniejącym ryzykiem krwawień, a także jednoczesna farmakoterapia innymi lekami przeciwzakrzepowymi z wyjątkiem specyficznej sytuacji, jaką jest zmiana terapii antyagregacyjnej.

Po podaniu doustnym apiksaban wchłania się szybko, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest w czasie 3-4 godzin. Metabolizm leku zachodzi w wątrobie i wydalany jest przede wszystkim z kałem.

Profil interakcji apiksabanu (podobnie jak inne punkty charakterystyki leku) jest bardzo zbliżony do pozostałych i wymienionych już leków z grupy NOAC. Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie leku z inhibitorami glikoproteiny P (np. przeciwgrzybiczym ketokonazolem) lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir).

Niezmienną zasadą pozostaje niemożność stosowania apiksabanu z innymi lekami o właściwościach przeciwzakrzepowych (np. pochodnymi heparyny) z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwkrzepliowego na apiksaban.

Działania niepożądane apiksabanu to głównie krwawienia o jawnym lub utajonym charakterze. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, w obrębie oka czy przewodu pokarmowego, a także niedokrwistość, nudności oraz możliwość wystąpienia zmian alergicznych w postaci wysypki (<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/98583,Eliquis-tabletki-powlekane>).

Kolejnym, choć w momencie redagowania niniejszego rozdziału mniej popularnym, lekiem z grupy NOAC jest edoksaban. Lek o selektywnym, odwracalnym i bezpośrednim wpływie hamującym na czynnik Xa.

Wskazania do jego stosowania, tak jak w przypadku pozostałych leków z grupy NOAC, obejmują:

- zapobieganie udarom u pacjentów z migotaniem przedsionków,
- leczenie oraz profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Przeciwwskazania dla terapii edoksabanem są zbliżone do opisanych wcześniej leków i związane z obecnością istotnych i czynnych krwawień, współistniejących chorób zwiększających ryzyko krwawienia, świeżo przebyty zabieg chirurgiczny (np. mózgu, kręgosłupa), zabieg okulistyczny, jednoczesna terapia innymi lekami przeciwzakrzepowymi z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia antyagregacyjnego.

W przypadku edoksabanu potencjalna interakcja z inhibitorami proteazy HIV pozostaje niewyjaśniona. Równoczesne stosowanie edoksabanu z inhibitorami glikoproteiny P (np. ketokonazol, erytromycyna) wykazało w badaniach farmakokinetycznych zwiększanie poziomu edoksabanu w osoczu. Na poziom stężenia edoksabanu w osoczu wpływ może mieć także stosowanie innych induktorów glikoproteiny P, jak np. dostępnego bez recepty ziela dziurawca zwyczajnego wchodzącego w skład popularnych leków „na uspokojenie”.

Działanie niepożądane to głównie krwawienia, np. do tkanek miękkich w obrębie skóry, krwawienia z nosa oraz krwawienia z pochwy. Ponadto wśród działań niepożądanych o większym ryzyku wystąpienia w przypadku terapii edoksabanem wskazuje się m.in.:

- niedokrwistość,
- zmiany alergiczne jak wysypka,
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_pl.pdf).

Korzyści płynące z terapii lekami z grupy NOAC są w zasadzie istotniejsze niż potencjalne szkody wynikające z możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

Ponadto dostępność leków wdrożonych lub będących w kolejnych fazach badań klinicznych (np. idarucizumab, andeksanet alfa, ciraparantag) i działających jako antidotum w stosunku do NOAC istotnie poszerza możliwości stosowania NOAC (Wołowicz i in. 2017, s. 106-116), czyniąc je grupą leków o potencjale uzyskania statusu jednej z najważniejszych i najczęściej stosowanych terapii. Z pewnością sprzyja temu starzenie

się społeczeństw, wydłużający się wiek życia w państwach bogatych i rozwiniętych, jak również poprawiająca się dostępność ekonomiczna do farmakoterapii NOAC-ami i m.in. będąca efektem rynkowej konkurencji pomiędzy firmami farmaceutycznymi oferującymi leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC).

Bibliografia

- Białecka M. (2016), *Bezpieczne stosowanie leków antykoagulacyjnych starej i nowej generacji*, „Polski Przegląd Neurologiczny”, 12(1), s. 28-41.
- Ho K.H., van Hove M., Leng G. (2020), *Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary car*, „BMC Health Services Research”, 20(1), s. 279.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_pl.pdf [dostęp 15.07.2024].
- <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/65760,Pradaxa-75-mg-kapsulki-twarde#effect> [dostęp 12.07.2024].
- <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/87172,Xarelto-20-mg-tabletki-powlekane> [dostęp 15.07.2024].
- <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/98583,Eliquis-tabletki-powlekane> [dostęp 15.07.2024].
- Lowres N., Krass I., Neubeck L., Redfern J., McLachlan A.J., Bennett A.A., Freedman S.B. (2015), *Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation*, „International Journal of Clinical Pharmacy”, 37(6), s. 1111-1120.
- Lowres N., Neubeck L., Salkeld G., Krass I., McLachlan A.J., Redfern J., Bennett A.A., Briffa T., Bauman A., Martinez C., Wallenhorst C., Lau J.K., Brieger D.B., Sy R.W., Freedman S.B. (2014), *Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study*, „Thrombosis and Haemostasis”, 111(6), s. 1167-1176.
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. (2014), *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials*, „The Lancet”, 383(9921), s. 955-962.
- Szymański F.M. (2017), *Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) – co nowego w 2017 roku?*, „Kardiologia Polska”, 75, supl. VI, s. 65-70. DOI: 10.5603/KP.2017.0161.
- Wołowicz Ł., Banach J., Rogowicz D., Węglarz M., Żukow W., Sinkiewicz W. (2017), *Jak skutecznie odwracać zagrażające życiu działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K?*, „Journal of Education, Health and Sport”, 7(3), s. 106-116.

Pytania kontrolne – przykłady

- Wskaż lek, który nie jest reprezentantem leków niebędących antagonistami witaminy K (NOAC):
 - rywaroksaban
 - apiksban
 - walsartan**
 - edoksaban
 - dabigatran
- Która z wymienionych substancji może stanowić swoiste antidotum dla leków niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w przypadku wystąpienia krwawienia:
 - warfaryna
 - idarucizumab**
 - apiksaban

- d) liraglutyd
 - e) apiksaban, liraglutyd
3. Wskaż nieprawidłowe sformułowanie dotyczące leków niebędących antagonistami witaminy K (NOAC):
- a) stosowane są w stałych dawkach
 - b) nie wymagają kontroli działania przeciwkrzepliwego
 - c) są lekami przeciwkrzepliwymi z wyboru
 - d) nie wywołują krwawień**
 - e) przeciwwskazaniem do ich stosowania mogą być np. nowotwory złośliwe czy owrzodzenia przewodu pokarmowego korelujące z ryzykiem znacznego krwawienia

Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych

Wprowadzenie do powszechnego użytku leków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej w I połowie XX w. jest jednym z największych osiągnięć medycyny ubiegłego stulecia. Jednak w związku z powszechnym ich użyciem, niejednokrotnie bez wskazań, antybiotykooporność staje się coraz większym wyzwaniem dla leczenia zakażeń bakteryjnych (Bell i in. 2014). Szacuje się, że w 2019 r. na całym świecie odnotowano blisko 5 mln zgonów związanych z antybiotykoopornością (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022, s. 629-655). Dlatego też zrozumienie istoty działania antybiotyków, mechanizmów oporności bakteryjnej oraz racjonalna antybiotykoterapia według ściśle określonych wskazań są kluczowe dla zachowania skuteczności antybiotykoterapii. W Polsce zasady racjonalnej antybiotykoterapii ustalane są na szczeblu poszczególnych jednostek ochrony zdrowia w ramach działalności zespołów ds. kontroli zakażeń szpitalnych, które działając w oparciu o lokalną wrażliwość poszczególnych patogenów oraz ogólne wytyczne dotyczące wskazań do stosowania ww., ustalają optymalne postępowanie w kwestii farmakoterapii zakażeń. Opublikowany zbiór wytycznych oraz wskazań do antybiotykoterapii w poszczególnych typach zakażeń bakteryjnych zebrany został w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, obecnie działającego w ramach Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025.

Istnieją różne systemy klasyfikacji antybiotyków, z czego najbardziej istotna w kontekście zrozumienia antybiotykooporności jest klasyfikacja według mechanizmu działania.

Klasyfikacja według mechanizmu działania obejmuje (Mutschler i in. 2020):

1. Antybiotyki hamujące syntezę bakteryjnej ściany komórkowej – antybiotyki beta-laktamowe (w tym penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy), glikopeptydy, fosfomicyna.
2. Antybiotyki hamujące rybosomalną syntezę białek – aminoglikozydy, tetracykliny, makrolidy, linkozamidy, streptograminy, oksazolidynony.

3. Antybiotyki wpływające na syntezę kwasów nukleinowych – fluorochinolony i antagoniści kwasu foliowego.
4. Antybiotyki wpływające na bakteryjną błonę komórkową – kolistyna, daptomycyna.

Każdy z powyższych antybiotyków charakteryzuje się określoną aktywnością wobec różnych rodzajów bakterii (Gram-ujemnych, Gram-dodatnich, beztlenowych, atypowych). Na tej podstawie możemy wyszczególnić antybiotyki o szerokim oraz wąskim spektrum działania, co pozwala na świadome ich stosowanie (np. w terapii empirycznej ciężkich zakażeń czy terapii celowanej na podstawie uzyskanych antybiogramów).

Antybiotyki można również sklasyfikować na podstawie ich sposobu działania. Substancje, które hamują namnażanie się drobnoustrojów, określamy mianem antybiotyków bakteriostatycznych, natomiast antybiotyki prowadzące do śmierci komórki bakterii określane są mianem bakteriobójczych. Do antybiotyków bakteriostatycznych zaliczamy m.in. linkozamidy, kotrimoksazol, linezolid, makrolidy, tetracykliny. Natomiast do antybiotyków bakteriobójczych – m.in. beta-laktamy, glikopeptydy, aminoglikozydy, kolistynę czy fluorochinolony. Ta klasyfikacja ma jednak nieścisłości, gdyż niektóre antybiotyki bakteriostatyczne wykazują działanie bakteriobójcze wobec wybranych patogenów.

Wybierając odpowiedni antybiotyk w leczeniu zakażeń bakteryjnych, poza określeniem etiologii i doboru leku według spektrum działania, niezmiennie istotna jest również znajomość właściwości farmakokinetycznych. To na ich podstawie dobierane są m.in. droga podania, dawka leku, przedział dawkowania oraz czas trwania terapii. Także właściwości farmakokinetyczne (wchłanianie przy podaniu doustnym, objętość dystrybucji, sposób metabolizmu i eliminacji) warunkują możliwość zastosowania antybiotyku w wybranych przypadkach. Dobór odpowiedniego antybiotyku oparty jest także o takie wartości jak MIC (minimalne stężenie hamujące) oraz MBC (minimalne stężenie bakteriobójcze) – najniższe wartości stężenia antybiotyku wobec wybranego patogenu, które *in vitro* powodują odpowiednio zahamowanie wzrostu bakterii bądź ich śmierć.

Antybiotykooporność możemy zdefiniować jako brak uzyskania zahamowania wzrostu/śmierci kolonii bakterii przy zastosowaniu najwyższej nietoksycznej dawki antybiotyku. Wśród mechanizmów antybiotykooporności możemy wyszczególnić oporność genetyczną (chromosomalną – powstającą w wyniku mutacji, dziedziczną, lecz nie przekazywaną w obrębie kolonii, pozachromosomalną – plazmidową, z możliwością transferu do innych bakterii na zasadzie transdukcji, transformacji bądź koniugacji), a także oporność na poziomie białek strukturalnych – związaną z modyfikacją miejsca wiązania antybiotyku (Huemer i in. 2022, s. e51034). W praktyce powyżej opisane mechanizmy oporności niejednokrotnie występują symultanicznie – np. produkcja enzymów hydrolizujących, zahamowanie transportu przez ścianę

komórki bakterii oraz modyfikacja miejsca wiązania antybiotyków beta-laktamowych (McManus 1997, s. 1420-1433). Jeśli bakterie wykazują oporność wobec antybiotyków o wspólnym mechanizmie działania bądź budowie chemicznej, wówczas mówimy o oporności krzyżowej (Reygaert 2018, s. 482-501).

Antybiotyki wpływające na syntezę bakteryjnej ściany komórkowej
Do antybiotyków hamujących syntezę bakteryjnej ściany komórkowej zalicza się:

- 1) antybiotyki beta-laktamowe:
 - a) penicyliny
 - b) cefalosporyny
 - c) karbapenemy
 - d) monobaktamy
- 2) glikopeptydy/lipoglikopeptydy,
- 3) fosfomycynę.

Wspólną cechą powyższych antybiotyków jest zahamowanie biosyntezy peptydoglikanu (mureiny) – polisacharydu składającego się z cząsteczek N-acetyloglukozaminy i kwasu N-acetylmuraminowego, podstawowego składnika ściany komórki bakterii.

Antybiotyki beta-laktamowe

Stanowią najliczniejszą grupę obecnie stosowanych leków przeciwbakteryjnych. Ich mechanizm działania polega na zahamowaniu ostatniego etapu syntezy mureiny poprzez inaktywację karboksypeptydaz i transpeptydaz (zwanym PBP – *penicillin binding proteins*), enzymów odpowiedzialnych za usieciowienie struktury peptydoglikanu. Bakterie pozbawione możliwości biosyntezy podstawowego składnika ściany komórkowej stają się podatne na działanie enzymów litycznych, stąd antybiotyki beta-laktamowe wykazują skuteczność wyłącznie wobec bakterii dzielących się. Wspólnym mianownikiem wszystkich antybiotyków tej grupy jest pierścień beta-laktamowy, odpowiedzialny za ich aktywność przeciwbakteryjną. Antybiotyki te dzielimy na:

- 1) penicyliny,
- 2) cefalosporyny,
- 3) karbapenemy,
- 4) monobaktamy.

Penicyliny

Penicyliny charakteryzują się szerokim indeksem terapeutycznym, stosunkowo niskim profilem działań niepożądanych oraz dobrą penetracją tkankową. Do penicylin naturalnych zalicza się stosowane doustnie penicylinę fenoksymetylową oraz przeznaczone do podania parenteralnego – penicylinę prokainową, benzatynową, benzylową. Do penicylin półsyntetycznych zaliczamy penicyliny izoksazolilowe – kloksacylinę, flukloksacylinę, dikloksacylinę, oraz penicyliny o szerokim spektrum działania – ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę, karbenicylinę, tikarcylinę.

Oporność bakterii wobec penicylin w dużej mierze polega na syntezie enzymów otwierających pierścien beta-laktamowy (beta-laktamaz), czyniąc je nieaktywnymi wobec PBP. Wobec powyższego niektóre penicyliny stosowane są w skojarzeniu z inhibitorem beta-laktamaz w celu poszerzenia spektrum działania antybiotyku. Do wyżej opisanych należą kwas klawulanowy, sulbaktam, tazobaktam. Substancje te, wchodząc w interakcje z bakteryjnymi beta-laktamazami, tworzą nieaktywny kompleks, umożliwiając penicylinom zahamowanie biosyntezy mureiny.

Penicyliny należą do antybiotyków bakterioobójczych, których skuteczność zależy od czasu powyżej MIC. Spektrum działania różni się znacząco w obrębie grupy, począwszy od penicylin o wąskim spektrum działania, skutecznych m.in. wobec ziarenkowców Gram-dodatnich (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *Staphylococcus spp.*, *N. meningitidis*, *Borrelia spp.*, *Treponema*, *Clostridium*) poprzez skuteczne wobec MSSA penicyliny izoksazolilowe (kloksacylina), po szeroko spektralne aminopenicyliny skuteczne wobec *E. coli*, *H. influenzae*, *Proteus sp.* czy wykazujące skuteczność wobec *P. aeruginosa* ampicylinę. Skojarzenie z inhibitorem beta-laktamaz dodatkowo zwiększa spektrum działania wybranych penicylin. Jednocześnie dobra penetracja tkankowa oraz niski profil działań niepożądanych sprawiają, że penicyliny bardzo często należą do antybiotyków pierwszego rzutu w leczeniu wielu zakażeń w lecznictwie ambulatoryjnym oraz szpitalnym.

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem penicylin należy przede wszystkim reakcja nadwrażliwości (do 4% populacji) pod postacią reakcji skórnych, gorączka, obrzęk naczynioruchowy czy wstrząs anafilaktyczny (Dzierżanowska 2018).

Do głównych przeciwwskazań do stosowania penicylin należy stwierdzona wcześniej nadwrażliwość, stąd wywiad w kierunku alergii przed podaniem jest obligatoryjny. W trakcie stosowania ww. obserwuje się także zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, biegunkę). Do rzadko obserwowanych działań niepożądanych należą zaburzenia obrazu krwi (leukopenia, trombocytopenia), infekcje oportunistyczne, zaburzenia ze strony OUN (drgawki, bóle głowy). Penicyliny są wydalone głównie w postaci niezmienionej przez nerki, stąd u pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową istnieje ryzyko akumulacji leku oraz ujawnienia się działań niepożądanych.

Cefalosporyny

Cefalosporyny, będąc pochodnymi kwasu 7-aminocefalosporynowego, zaliczają się do półsyntetycznych antybiotyków beta-laktamowych.

Cefalosporyny dzieli się na V generacji:

1. Cefalosporyny I generacji – skuteczne wobec ziarenkowców Gram-dodatnich, (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, MSSA), pałeczek Gram-ujemnych ESBL (*E. coli*, *K. pneumoniae*):

- a) doustne – cefradyna, cefaleksyna, cefadroksyl,
 - b) parenteralne – cefazolina (stosowana rutynowo w ramach profilaktyki okołoperacyjnej).
2. Cefalosporyny II generacji – skuteczne wobec ziarenkowców Gram-dodatnich (*S. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* z wyjątkiem MRSA i MRSE, *Neisseria spp.*, *Moraxella*, ziarenkowe beztlenowe), pałeczek Gram-ujemnych (*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*):
- a) doustne – cefaklor, aksetyl cefuroksymu,
 - b) parenteralne – cefuroksym, cefamandol.
3. Cefalosporyny III generacji – słabsza aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich w porównaniu z generacją II:
- a) doustne – cefiksym, ceftibuten (głównie pałeczki Gram-ujemne),
 - b) parenteralne – ceftriakson, cefotaksym (pałeczki Gram-ujemne, *Neisseria spp.*), ceftazydym (dodatkowo wobec *P. aeruginosa*).
4. Cefalosporyny IV generacji – skuteczne wobec ziarenkowców Gram-dodatnich, pałeczek Gram-ujemnych, *Pseudomonas spp.* – cefepim.
5. Cefalosporyny V generacji:
- a) ceftarolina, ceftobiprol – skuteczne wobec pałeczki Gram-ujemne, ziarenkowce Gram-dodatnie, MRSA, VISA, VRSA,
 - b) ceftolozan – skuteczny wobec pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających beta-laktamazy ESBL, KPC, AmpC.

Podobnie jak w przypadku penicylin, również cefalosporyny są kojarzone z inhibitorami beta-laktamaz w celu poszerzenia spektrum działania (ceftolozan z tazobaktamem, ceftazydym z awibaktamem, ceftarolina z awibaktamem).

Spektrum działań niepożądanych cefalosporyn w dużej mierze pokrywa się z tymi, które występują po podaniu penicylin. Charakteryzują się one szerokim indeksem terapeutycznym. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to reakcje skórne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, nudności). W związku z podobieństwem strukturalnym do penicylin w trakcie stosowania cefalosporyn może wystąpić krzyżowa reakcja nadwrażliwości, obserwowana u około 10% pacjentów (Dzierżanowska 2018).

Karbapenemy

Karbapenemy są kolejną grupą antybiotyków zawierających pierścień beta-laktamowy. Wykazują one stosunkowo dużą oporność na działanie beta-laktamaz, co przekłada się na szerokie spektrum działania (liczne tlenowe bakterie Gram-dodatnie, tlenowe bakterie Gram-ujemne, a także beztlenowce – *Prevotella sp.*, *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Clostridium sp.* – z wyjątkiem *C. difficile*). Karbapenemy nie wykazują aktywności wobec MRCoNS, MRSA, *E. faecium*, *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *C. jeikeium*.

W związku z powyższym karbapenemy są stosowane m.in. w terapii empirycznej ciężkich zakażeń, powikłań septycznych po zabiegach operacyjnych, zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego, ciężkich zakażeniach skóry i tkanek miękkich.

Do karbapenemów zaliczają się imipenem, meropenem, ertapenem (grupa 1), doripenem (zaliczany do grupy 2 ze względu na aktywność wobec *P. aeruginosa*). Karbapenemy podawane są wyłącznie parenteralnie, wydalone zaś w postaci niezmięnionej przez nerki oraz częściowo z kałem.

Do działań niepożądanych karbapenemów zalicza się m.in. drgawki (antagonizm względem receptorów GABA), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W związku z obecnością pierścienia beta-laktamowego w swojej strukturze karbapenemy mogą powodować reakcje nadwrażliwości u osób uczulonych na penicyliny.

Monobaktamy

Jedynym przedstawicielem monobaktamów zarejestrowanym do stosowania na terenie Polski jest aztreonam. Wykazuje on działanie bakteriobójcze wyłącznie wobec tlenowych bakterii Gram-ujemnych. Stosowany jest w postaci parenteralnej w przypadku powikłań zakażeń wewnątrzbrzusznych, powikłań zakażeń układu moczowego oraz zakażeniach dróg oddechowych o etiologii *P. aeruginosa*. Do działań niepożądanych zalicza się m.in. wydłużenie czasu protrombinowego, zakrzepowe zapalenie żył, podwyższenie poziomu transaminaz.

Glikopeptydy/lipoglikopeptydy

Do antybiotyków glikopeptydowych zalicza się wankomycynę i teikoplaninę. Pochodnymi półsyntetycznymi glikopeptydów są lipoglikopeptydy – dalbawancyna i telawancyna. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu drugiego etapu syntezy peptydoglikanu, wykazują działanie bakteriobójcze wyłącznie wobec bakterii Gram-dodatnich – *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus sp.* (w tym MRSA, MRCoNS). Wobec enterokoków wykazują działanie bakteriostatyczne.

Glikopeptydy są związkami wielkocząsteczkowymi, co przekłada się na ich złą penetrację tkankową. Wykazują niską biodostępność przy podaniu doustnym, w zakażeniach układowych konieczne jest podanie parenteralne. Wydalane są głównie drogą nerkową.

W praktyce klinicznej antybiotyki glikopeptydowe mają największe znaczenie w leczeniu zakażeń o etiologii MRSA, *C. difficile* (rzekomobłoniaste zapalenie jelit – podanie doustne), a także w leczeniu skojarzonym ciężkich zakażeń.

Do działań niepożądanych glikopeptydów zalicza się działanie ototoksyczne (zaburzenia słuchu, równowagi), nefrotoksyczne, zmiany skórne, zapalenie żył, wzrost aktywności enzymów wątrobowych czy zmiany w obrazie krwi (neutropenia, trombocytopenia). Szczególną uwagę należy zwrócić na konieczność powolnej infuzji wan-

komycyny przy podaniu parenteralnym – w trakcie szybkiego wlewu istnieje ryzyko wystąpienia tzw. zespołu czerwonej szyi (czerwonego człowieka) związanego z uwalnianiem histaminy, w skrajnym przypadku prowadzącym do wstrząsu hipowolemicznego i zatrzymania krążenia.

W związku z powyższym spektrum działań niepożądanych, antybiotyki glikopeptydowe są przeciwwskazane u osób z zaburzeniami słuchu oraz niewydolnością nerek. Są także przeciwwskazane do stosowania u kobiet w ciąży.

Antybiotyki lipoglikopeptydowe (dalbawancyna, telawancyna) mają spektrum działania zbliżone do glikopeptydów. Wykazują one doskonałą penetrację skóry i tkanki podskórnej, co znajduje zastosowanie w leczeniu ww. Telawancyna jest zarejestrowana do leczenia szpitalnych zapaleń płuc o etiologii MRSA (Katzung i in. 2012).

Fosfomycyna

Fosfomycyna jest antybiotykiem hamującym pierwszy etap syntezy peptydoglikanu. Poprzez mechanizm działania oraz brak podobieństwa strukturalnego do innych antybiotyków oporność krzyżowa w przypadku jej stosowania praktycznie nie jest obserwowana. Wykazuje jednocześnie szerokie spektrum działania (m.in. *Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, MRSA, VRE, wybrane bakterie wytwarzające ESBL). W związku z tym podanie parenteralne sporadycznie wykorzystywane jest w skojarzonej terapii empirycznej ciężkich zakażeń. Jednak w zdecydowanej większości przypadków stosowana jest *per os* jako lek pierwszego rzutu w terapii niepowikłanych zakażeń dróg moczowych. Przy podaniu doustnym wykazuje dobrą biodostępność, charakteryzuje się dobrą penetracją tkankową, jest wydalana w postaci niezmienionej drogą nerkową oraz częściowo z kałem. Fosfomycyna jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym. Do działań niepożądanych należą m.in. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, wzrost poziomu transaminaz czy zapalenia sromu i pochwy.

Antybiotyki wpływające na syntezę białek

Zahamowanie procesu biosyntezy białek bakteryjnych jest istotnym punktem uchwytu działania wielu grup antybiotyków. Poszczególne grupy wpływają na różne jej etapy – od blokady kompleksu inicjującego przez linezolid, zahamowanie translacji przez aminoglikozydy, blokadę fazy elongacji przez tetracykliny czy zahamowanie fazy translacji przez makrolidy i linkozamidy. Jednocześnie należy podkreślić różnice strukturalne rybosomów bakteryjnych oraz ludzkich, w związku z czym zahamowanie procesu biosyntezy białek ludzkich przy stosowaniu antybiotyków nie jest obserwowane. Antybiotyki hamujące syntezę białek wykazują działanie bakteriostatyczne, z wyjątkiem aminoglikozydów odznaczających się działaniem bakteriobójczym. Wspólny punkt uchwytu dla wyżej wymienionych grup jest także jedną z przyczyn rozwoju oporności krzyżowej pomiędzy nimi.

Oksazolidynony

Przedstawicielem tej grupy antybiotyków zarejestrowanych w Polsce jest linezolid oraz tedizolid. Łącząc się z podjednostką 50s rybosomu bakteryjnego, uniemożliwiają powstanie kompleksu inicjującego 70s, co odpowiada za działanie przeciwbakteryjne oksazolidynonów. Spektrum działania linezolidu i tedizolidu obejmuje bakterie Gram-dodatnie, zwłaszcza tlenowe ziarenkowce, w tym szczepy wielolekooporne: VRE, (*Enterococcus* oporne na wankomycynę), MRSA (metacylinooporne *S. aureus*), *Corynebacterium*, *M. tuberculosis*. Skuteczność działania bakteriobójczego wobec MRSA i VRE jest wyższa w przypadku tedizolidu.

Oksazolidynony cechują się dużą biodostępnością przy podaniu *per os* oraz dobrą penetracją tkankową (w tym płyn mózgowo-rdzeniowy). W związku z bardzo dobrą penetracją tkankową stosowane są głównie w zakażeniach skóry i tkanek miękkich, ponadto w zapaleniach płuc (szpitalne/pozaszpitalne), czy bakteriemii o etiologii Gram-dodatniej.

Oksazolidynony są na ogół dobrze tolerowane. Do spektrum działań niepożądanych zalicza się możliwy wzrost ciśnienia tętniczego, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), mielosupresję (anemia, leukopenia, trombocytopenia) oraz kwasicę mleczanową – związane z hamowaniem aktywności mitochondriów. W związku z powyższym zalecane jest monitorowanie morfologii w trakcie długotrwałej terapii linezolidem (powyżej 14 dni). Możliwe zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego występują pod postacią drgawek oraz neuropatii obwodowych.

Oksazolidynony w sposób odwracalny hamują aktywność monoaminooksydazy (MAO). Efekt kliniczny tego działania nie jest obserwowany w trakcie monoterapii, jednak przekłada się na szereg interakcji z lekami oraz pożywieniem. Produkty bogate w tyraminę, leki nasilające przekazywanie serotoniny (SSRI, SNRI, tramadol, ondansetron) stosowane jednocześnie z linezolidem stwarzają ryzyko wystąpienia zespołu serotonergicznego.

Aminoglikozydy

Działanie bakteriobójcze aminoglikozydów związane jest z trwałym połączeniem z podjednostką 30S rybosomu. Warunkiem skuteczności ich działania jest transport aktywny, ulegający zahamowaniu w kwaśnym pH oraz warunkach beztlenowych, co istotnie ogranicza ich zastosowanie w infekcjach o etiologii beztlenowej, atypowej oraz w środowisku ropnym. Aminoglikozydy jako wielkocząsteczkowe polisacharydy nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego, zatem ich systemowe użycie wiąże się z koniecznością podania parenteralnego. Wydalane są głównie drogą nerkową, co ma szczególne znaczenie w kontekście ich działań niepożądanych u pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową.

Podział aminoglikozydów:

- 1) naturalne – gentamycyna, tobramycyna, neomycyna, streptomycyna, kanamycyna,
- 2) półsyntetyczne – amikacyna, netilmycyna.

W leczeniu systemowym zastosowanie znajdują amikacyna, gentamycyna, streptomycyna oraz tobramycyna. Mają one znaczenie w leczeniu zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* oraz prątki gruźlicy (streptomycyna). Aminoglikozydy cechują się silnym efektem poantybiotykowym (utrzymywanie się działania przeciwbakteryjnego pomimo spadku stężenia osocznego poniżej MIC). Aminoglikozydy stosowane w zakażeniach o etiologii Gram-dodatniej wykazują skuteczność wyłącznie w skojarzeniu z beta-laktamami (brak aktywności w monoterapii). Głównym wskazaniem do stosowania aminoglikozydów są ciężkie zakażenia o etiologii Gram-ujemnej czy bakteriemia o nieznannej etiologii (w leczeniu skojarzonym). Ponadto stosowane są miejscowo.

Aminoglikozydy wykazują szereg istotnych działań niepożądanych. Charakteryzują się dużym powinowactwem wobec nabłonka kanalików nerkowych oraz ucha wewnętrznego (układ przedsionkowy oraz ślimak), co przekłada się na działanie nefrotoksyczne oraz ototoksyczne (zaburzenia słuchu i równowagi). Ryzyko wystąpienia opisanych działań niepożądanych jest proporcjonalne do sumarycznej dawki antybiotyku zastosowanej w trakcie terapii. Równie istotną rolę odgrywa czas ekspozycji ww. nabłonków na stężenie antybiotyku w płynie kanalikowym, co w połączeniu z długotrwałym efektem poantybiotykowym skłania do podania ich w jednorazowej dawce dobowej. Do pozostałych działań niepożądanych zaliczyć należy osłabienie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (spadek uwalniania acetylocholinę w płytce motorycznej) czy zaburzenia elektrolitowe (hipomagnezemia).

Tetracykliny

Tetracykliny to antybiotyki o aktywności bakteriostatycznej, których wspólną cechą jest budowa czteropierścieniowa. Mechanizm działania tetracyklin polega na zahamowaniu aktywności podjednostki 30S rybosomu, co skutkuje zahamowaniem syntezy białek bakteryjnych.

Do tetracyklin zalicza się doksycyklinę, tetracyklinę, minocyklinę oraz zaliczaną do glicykin tygecyklinę.

Szerokie spektrum działania tetracyklin obejmuje zakażenia o etiologii Gram-dodatniej, Gram-ujemnej, beztlenowej oraz atypowej. W praktyce klinicznej stosowane są zwłaszcza w leczeniu boreliozy, zakażeniach o etiologii *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *H. pylori*, w leczeniu trądziku (tetracyklina) oraz zakażeniach tkanek miękkich i jamy brzusznej (tygecyklina). Są także wydzielane w postaci aktywnej z żółcią (podstawowa droga eliminacji doksycykliny, pozostałe są eliminowane na drodze nerkowej).

Tetracykliny tworzą kompleksy (chelaty) z jonami wapnia, magnezu, żelaza oraz glinu. Z tego powodu nie powinny być stosowane jednocześnie z lekami, suplementami czy pokarmami bogatymi w ww. pierwiastki. Ponadto nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i dzieci poniżej 8 roku życia ze względu na hipoplazję szkliwa oraz działanie teratogenne. W trakcie terapii tetracyklinami przeciwwskazana jest ekspozycja na światło słoneczne ze względu na działanie fotouczulające. Ponadto wykazują działanie hepatotoksyczne oraz działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki, nadżerki przełyku – przeciwwskazane podanie bezpośrednio przed snem).

Wśród antybiotyków tetracykliny należą do substancji o stosunkowo dużym potencjale interakcyjnym (głównie antykoagulanty, diuretyki, doustne preparaty antykoncepcyjne).

Makrolidy

Makrolidy należą do antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym, których mechanizm działania polega na zahamowaniu biosyntezy białka poprzez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu.

Do makrolidów należą erytromycyna, roksytromycyna, klarytromycyna, spiramycyna, telitromycyna (należąca do ketolidów) oraz azytromycyna (należąca do azalidów).

Poszczególne antybiotyki należące do grupy znacznie różnią się właściwościami farmakokinetycznymi, co przekłada się na różnice w przedziałach dawkowania. Metabolizm wątrobowy makrolidów przebiega przy udziale cytochromu CYP3A4, w związku z czym obserwuje się zwiększenie osoczowego stężenia leków metabolizowanych przy udziale tego izoenzymu (m.in. statyny, antagoniści kanału wapniowego, doustne leki przeciwzakrzepowe i hipoglikemizujące). Największe ryzyko interakcji lekowych występuje w trakcie stosowania klarytromycyny oraz erytromycyny, najniższe zaś w przypadku azytromycyny. Makrolidy wydalone są głównie z żółcią, wykazują dobrą penetrację tkankową oraz biodostępność *per os* pozwalającą na ich stosowanie doustne.

Makrolidy stosowane są w leczeniu ambulatoryjnym (zakażenia dróg oddechowych, skóry, tkanek miękkich) oraz szpitalnym, wykazują szeroki zakres aktywności przeciwbakteryjnej wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, bakterii atypowych oraz wybranych pierwotniaków. Niejednokrotnie stosowane są jako leki pierwszego rzutu w leczeniu ambulatoryjnym infekcji bakteryjnych u osób, u których stwierdzono nadwrażliwość na antybiotyki beta-laktamowe.

Makrolidy są na ogół dobrze tolerowane. Do działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia należą bóle głowy, zaburzenia smaku, wydłużenie odcinka QT i zaburzenia rytmu serca, wzrost aktywności transaminaz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Makrolidy są związkami wykazującymi również działanie immunomodulujące. Związane jest ono ze spadkiem syntezy cytokin prozapalnych, spadkiem reaktywności oskrzeli czy produkcji śluzu przez komórki kubkowe (Dzierżanowska 2018).

Linkozamidy

Do linkozamidów należą klindamycyna oraz linkomycyna. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na wiązaniu się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego, co uniemożliwia proces elongacji.

Linkozamidy wykazują dobrą biodostępność przy podaniu doustnym, są metabolizowane w wątrobie i wydalane głównie z kałem (do 5 dni po zaprzestaniu terapii, co przekłada się na profil działań niepożądanych).

Spektrum działania linkozamidów obejmuje gronkowce (w tym *S. aureus*, *S. epidermidis*), paciorkowce (*Streptococcus pyogenes* z grupy A, *Streptococcus viridans*), bakterie beztlenowe (pałeczki Gram-ujemne, laseczki, ziarenkowce, umiarkowana aktywność wobec *Clostridium spp.*) oraz pierwotniaki (*T. gondii*).

Linkozamidy są stosowane głównie w zakażeniach skóry i tkanek miękkich, infekcjach w tworzeniem ropni, zakażeniach stomatologicznych, zakażeniach kości i stawów, zakażeniach wewnątrzbrzusznych oraz w terapii skojarzonej.

Do głównych działań niepożądanych linkozamidów zalicza się zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, związane z niekorzystnym wpływem na mikrobiom jelitowy. Często obserwowana jest biegunka poantybiotykowa, która w skrajnym przypadku może przejść w formę rzekomobłoniastego zapalenia jelit (etiologia *C. difficile*). Ponadto obserwuje się wzrost poziomu transaminaz, działanie hepatotoksyczne, reakcje skórne, nasiloną blokadę nerwowo-mięśniową oraz zaburzenia smaku i powonienia.

Chloramfenikol

Chloramfenikol jest antybiotykiem wykazującym działanie bakteriostatyczne poprzez hamowanie aktywności podjednostki 50S rybosomu bakteryjnego. Ze względu na szeroki profil działań niepożądanych stosowany jest obecnie w formie miejscowej (systemowo zarezerwowany w leczeniu ciężkich infekcji wobec braku innych opcji terapeutycznych). Chloramfenikol jest antybiotykiem szerokowachlarzowym – spektrum działania obejmuje bakterie Gram-dodatnie (w tym MRSA, VISA), bakterie Gram-ujemne, beztlenowe oraz atypowe. Głównym działaniem niepożądanym chloramfenikolu jest działanie hematotoksyczne (aplazja szpiku), rzadko obserwowane także po podaniu miejscowym. Po zaplikowaniu na skórę najczęściej obserwuje się reakcję miejscową oraz oportunistyczne nadważenia drożdżakami.

Kwas fusydowy

Kwas fusydowy jest antybiotykiem o działaniu bakteriostatycznym, który w Polsce stosowany jest miejscowo na skórę w postaci maści i kremów. Spektrum działania

obejmuje gronkowce (w tym MRSA), *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseria spp.* i niektóre gatunki *Clostridium spp.* Wskazany jest do stosowania w zakażeniach skóry o etiologii obejmującej spektrum działania, zwłaszcza o etiologii gronkowcowej. Do działań niepożądanych przy podaniu miejscowym należą reakcje skórne w miejscu podania (wysypka, podrażnienie, świąd, pieczenie, kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk naczyń ruchowy).

Antybiotyki wpływające na bakteryjną błonę komórkową

Do antybiotyków wpływających na bakteryjną błonę komórkową należą polimyksyny (polimyksyna B, kolistyna) oraz daptomycyna. Mechanizm działania ww. polega na wiązaniu się z lipopolisacharydami błony komórki bakterii, prowadząc do jej strukturalnego uszkodzenia oraz depolaryzacji, co skutkuje śmiercią komórki bakterii.

Daptomycyna

Daptomycyna wykazuje działanie bakteriobójcze wyłącznie wobec bakterii Gram-dodatnich (w tym MSSA, MRSA, VRE). Stosowana jest w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich, infekcyjnym zapaleniu wsierdza oraz bakteriemii o etiologii *S. aureus*, zakażeniach okołoprotezowych oraz odcewnikowych. Wykazuje aktywność także wobec kolonii tworzących biofilm. Systemowo stosowana jest w formie parenteralnej, wydalana głównie drogą nerkową w postaci niezmienionej. Do działań niepożądanych daptomycyny należy bolesność miejsca iniekcji, reakcje skórne (w tym ciężkie postaci: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka), zaburzenia czynności nerek i cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (towarzyszące bóle mięśni, w skrajnym przypadku rabdomioliza), eozynofilowe zapalenie płuc oraz neuropatie obwodowe.

Polipeptydy

Działanie bakteriobójcze kolistyny obejmuje wyłącznie bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *Pseudomonas spp.* oraz *Acinetobacter*. Kolistyna wskazana jest do leczenia zakażeń o wyżej wymienionej etiologii, w tym respiratorowego zapalenia płuc, zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego (podawana dokanałowo). Do działań niepożądanych zalicza się działanie nefrotoksyczne (proteinuria, wzrost poziomu kreatyniny i mocznika), neurotoksyczne (neuropatie obwodowe, nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej) oraz reakcje nadwrażliwości.

Antybiotyki hamujące syntezę kwasów nukleinowych

Kolejnym punktem uchwytu przeciwbakteryjnego działania antybiotyków jest zahamowanie syntezy bakteryjnych kwasów nukleinowych. Do leków tych należą fluorchinolony, antagoniści kwasu foliowego, nitrofurany, nitroksolina oraz nitroimidazole.

Fluorochinolony

Fluorochinolony wykazują działanie bakteriobójcze, których mechanizm działania polega na zahamowaniu enzymów topoizomerazy II (gyrazy) oraz IV, co prowadzi do zahamowania procesu replikacji bakteryjnego DNA. Fluorochinolony dzieli się na 4 generacje:

- 1) generacja – chinolony – kwas nalidyksowy, kwas pipemidynowy,
- 2) generacja – fluorowane pochodne (fluorochinolony) – norfloksacyna, ofloksacyna, pefloksacyna, ciprofloksacyna,
- 3) generacja – lewofloksacyna,
- 4) generacja – moksyfloksacyna.

Wskazania do stosowania fluorochinolonów znacząco różnią się w zależności od generacji. Związane jest to ze znacznymi różnicami w spektrum działania poszczególnych leków oraz ich penetracją tkankową. Pierwsza generacja (chinolony) wykazuje aktywność wyłącznie wobec bakterii Gram-ujemnych, stosowana jest w zakażeniach układu moczowego. Druga generacja (fluorochinolony) wykazuje poszerzone spektrum działania wobec bakterii Gram-ujemnych (w tym *Haemophilus spp.*), wybrane bakterie Gram-dodatnie (pefloksacyna), a także *P. aeruginosa* (ciprofloksacyna). Trzecia generacja (lewofloksacyna) wykazuje także aktywność wobec *S. pneumoniae*, co czyni ją skuteczną w leczeniu zakażeń dróg oddechowych. Najszersze spektrum działania wykazuje moksyfloksacyna (generacja czwarta), które obejmuje także Gram-dodatnie i Gram-ujemne beztlenowce oraz patogeny wewnątrzkomórkowe. W związku z powyższym lewofloksacyna i moksyfloksacyna nazywane bywają fluorochinolonami dróg oddechowych.

Kliniczne wskazania do stosowania obejmują zakażenia układu moczowego (generacja II), ciprofloksacyna znajduje także zastosowanie w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, zakażeń tkanek miękkich, zakażeń kości i stawów, niektórych zakażeń przenoszonych drogą płciową (*N. gonorrhoeae*) oraz zakażeń w obrębie dróg oddechowych o etiologii Gram-ujemnej oraz atypowej (przeciwwskazane stosowanie w terapii empirycznej ze względu na brak aktywności wobec *S. pneumoniae*). Lewofloksacyna stosowana jest głównie w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, niekiedy w zakażeniach dróg oddechowych i tkanek miękkich. Moksyfloksacyna wskazana jest do stosowania głównie w leczeniu szpitalnych oraz pozaszpitalnych zapaleń płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich.

Do działań niepożądanych fluorochinolonów należą przede wszystkim zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka o etiologii *Clostridium spp.*). Występują także zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, bóle głowy, zaburzenia snu, halucynacje), wzrost ciśnienia tętniczego oraz zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odcinka QT w EKG, zaburzenia gospodarki

glukozy, tendinopatie (w tym zwiększone ryzyko zerwania ścięgna Achillesa), wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz alergiczne odczyny skórne i działanie fotouczulające. Ze względu na toksyczne działanie wobec chondrocytów chrząstki wzrostowej są przeciwwskazane u osób poniżej 18 roku życia i kobiet w ciąży.

Fluorochinolony wykazują także istotny potencjał interakcji lekowych. Podobnie jak tetracykliny wykazują zdolność do tworzenia nierozpuszczalnych kompleksów z jonami magnezu, glinu, żelaza oraz wapnia, zatem należy unikać ich jednoczesnego łączenia. Ponadto profil działań niepożądanych należy uwzględnić w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwcukrzycowych (zwłaszcza pochodnych sulfonilomocznika oraz preparatów insulin), a także leków przeciwartymicznych.

Antagoniści kwasu foliowego

To grupa leków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, których zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych przez komórki bakterii związane jest z wpływem na proces syntezy kwasu foliowego, niezbędnego do powstania nukleotydów purynowych. Do leków tych zaliczamy sulfonamidy (sulfadiazynę, sulfametoksazol) i diaminobenzylopirymidyny (pirymetaminę i trimetoprym).

Sulfonamidy pod względem budowy chemicznej spokrewnione są z kwasem para-aminobenzoowym (PABA), wchodzącym w skład cząsteczki kwasu foliowego. Poprzez wbudowanie fałszywego substratu dochodzi do zahamowania syntezy kwasu foliowego, niezbędnego do powstania nukleotydów purynowych. Sulfonamidy wykazują działanie bakteriostatyczne. Diaminobenzylopirymidyny są z kolei inhibitorami reduktazy kwasu dihydrofoliowego (enzymu niezbędnego do powstania kwasu dihydrofoliowego), hamując tym samym syntezę nukleotydów na innym etapie niż sulfonamidy. Zahamowanie syntezy nukleotydów purynowych na nieco innym etapie przez sulfonamidy i diaminobenzylopirymidyny znajduje zastosowanie w praktyce, poprzez użycie w terapii zakażeń bakteryjnych preparatów skojarzonych (kotrimoksazol – połączenie sulfametoksazolu z trimetoprymem). W związku z dużą ilością komórek bakteryjnych oraz dużą dostępnością puryn w środowisku skuteczność działania antagonistów kwasu foliowego w przebiegu infekcji ropnych znacząco spada.

Leki te cechują się dobrą biodostępnością przy podaniu doustnym, poprzez silne wiązanie się z białkami osocza wykazują także duży potencjał interakcji lekowych. Charakteryzują się dużą objętością dystrybucji, co przekłada się na dobrą penetrację tkankową. Eliminowane są głównie drogą nerkową.

Spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego sulfonamidów (kotrimoksazol) obejmuje tlenowe bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz niektóre pierwotniaki (*T. gondii*, *Plasmodium spp.*). Kotrimoksazol wykazuje aktywność wobec takich bakterii jak MRSA, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, pałeczek Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae*, jednak ze względu na wysoki odsetek

szczepów opornych w monoterapii empirycznej stosowany jest głównie w zakażeniach układu moczowego, pokarmowego, zapaleniach płuc o etiologii *P. jiroveci* czy w wybranych zakażeniach tkanek miękkich. Trimetoprym stosowany jest w terapii empirycznej zakażeń układu moczowego. Pirymetamina wskazana jest do leczenia zakażeń o etiologii *Plasmodium spp.* Przed zastosowaniem w wybranych zakażeniach układowych poza wyżej opisanymi zawsze powinno się uwzględniać wysoki odsetek szczepów opornych.

Antagonistów kwasu foliowego charakteryzuje stosunkowo duży odsetek działań niepożądanych. W trakcie stosowania sulfonamidów (oraz kotrimoksazolu) obserwuje się zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), odczyny skórne (rumień, wysypka, możliwe wystąpienie toksycznej nekrolizy naskórka), rzadziej wzrost aktywności transaminaz, zapalenie wątroby i trzustki, zmiany w obrazie krwi (pancytopenia). W trakcie terapii możliwa jest krystalizacja substancji w obrębie kanalików nerkowych, stąd konieczne jest odpowiednie nawadnianie pacjenta podczas terapii. W trakcie stosowania kotrimoksazolu obserwuje się także pogorszenie tolerancji glukozy. Przy zażywaniu trimetoprymu możliwe jest wystąpienie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, reakcje skórne (jak kotrimoksazol), zaburzenia obrazu krwi (trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, anemia), wzrost stężenia mocznika i kreatyniny oraz aktywności transaminaz.

Antagoniści kwasu foliowego są lekami przeciwwskazanymi do stosowania u kobiet w ciąży. Stosowanie sulfonamidów u noworodków niesie ze sobą ryzyko żółtaczki jąder podkorowych ze względu na wysokie powinowactwo do białek osocza i wypieranie bilirubiny z połączeń z białkami. Przeciwwskazane jest ich stosowanie u osób przyjmujących antagonistów witaminy K. Ponadto w trakcie terapii u osób stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe należy uwzględnić ryzyko pogorszenia tolerancji glukozy. Przeciwwskazane jest także łączenie sulfonamidów z lekami o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym i hepatotoksycznym.

Nitroimidazole

Do nitroimidazoli należą metronidazol i tynidazol. W ich spektrum działania bakteriobójczego znajdują się bakterie beztlenowe oraz mikroaerofilne (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *H. pylori*, *Clostridium spp.*) oraz pierwotniaki (*T. vaginalis*, *G. lamblia*, *E. histolytica*). Mechanizm działania nitroimidazoli związany jest z bezpośrednim uszkodzeniem DNA bakterii poprzez aktywne metabolity wewnątrzkomórkowe (Dzierżanowska 2018).

Metronidazol i tynidazol wskazane są głównie w zakażeniach bakteriami beztlenowymi (zakażenia tkanek miękkich – infekcje wewnątrzbrzuszne, zakażenia w obrębie głowy i szyi, przyzębia, zakażenia ginekologiczne, infekcje z tworzeniem ropni, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zakażenia o etiologii *Clostridium spp.* jako lek

z wyboru). Do pozostałych należą eradykacja *H. pylori* (terapia skojarzona) oraz zakażenia pierwotniakami.

Do działań niepożądanych nitroimidazoli należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia smaku, reakcje skórne (pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona), neuropatia obwodowa, zapalenie trzustki czy działanie hepatotoksyczne. Metronidazol poprzez zahamowanie aktywności oksydazy aldehydowej wykazuje działanie disulfiramopodobne (nasilenie toksycznego działania alkoholu). Ponadto ma działanie teratogenne, przez co jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży.

Wśród interakcji lekowych występujących w trakcie stosowania metronidazolu podkreślić należy upośledzoną eliminację antagonistów witaminy K, soli litu, upośledzenie metabolizmu leków będących substratami podjednostki CYP3A4 cytochromu P450 czy wydłużenie odstępu QT w trakcie stosowania niektórych leków (m.in. amiodaron, ciprofloksacyna, lewofloksacyna, klarytromycyna).

Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków u kobiet w okresie ciąży i laktacji różni się znacząco w przypadku poszczególnych grup leków oraz wymaga oceny ryzyka i korzyści związanych z wyborem konkretnej substancji. Do leków najczęściej wskazanych do leczenia infekcji u ciężarnych zaliczają się penicyliny, cefalosporyny, makrolidy (erytromycyna). Sulfonamidy są przeciwwskazane do stosowania u ciężarnych w trakcie I i III trymestru. Tetracykliny nie powinny być stosowane przez cały okres ciąży i laktacji, a także względnie przeciwwskazane jest stosowanie aminoglikozydów, glikopeptydów, linezolidu, fluorochinolonów oraz linkozamidów (klindamycyna) (Dzierżanowska 2018).

Bibliografia

- Antimicrobial Resistance Collaborators (2022), *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, „Lancet”, 399(10325), s. 629-655.
- Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M. (2014), *A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance*, „BMC Infectious Diseases”, 9:14:13.
- Dzierżanowska D. (2018), *Antybiotykoterapia praktyczna*, Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała.
- Huemer M., MairpadyShambat S., Brugger S.D. Zinkernagel A.S. (2022), *Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives*, „EMBO Reports”, 21(12), s. e51034.
- Katzung B., Masters S., Trevor A. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- McManus M.C. (1997), *Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents*, „American Journal of Health-System Pharmacy”, 54(12), s. 1420-1433.
- Mutschler E., Geisslinger G., Ruth P. (2020), *Farmakologia z elementami toksykologii*, MedPharm, Wrocław.
- Reygaert W.C. (2018), *An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria*, „AIMS Microbiology”, 4(3), s. 482-501.

Pytania testowe – przykłady

1. Do antybiotyków hamujących syntezę bakteryjnej ściany komórkowej nie należy:
 - a) fosfomicyna
 - b) klindamycyna**
 - c) wankomycyna
 - d) kloksacylina
 - e) cefazolina
2. Klindamycyna jest wskazana zwłaszcza w leczeniu infekcji o etiologii gronkowcowej (w tym MRSA). Jej szybkie podanie pozajelitowe wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, w tym wstrząsu hipowolemicznego.
 - a) oba zdania prawdziwe, istnieje między nimi związek przyczynowo-skutkowy
 - b) oba zdania prawdziwe, bez związku przyczynowo-skutkowego
 - c) pierwsze zdanie fałszywe, drugie prawdziwe**
 - d) oba zdania fałszywe
 - e) pierwsze zdanie prawdziwe, drugie fałszywe
3. Do fluorochinolonów drugiej generacji stosowanych w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego należy:
 - a) ciprofloksacyna**
 - b) lewofloksacyna
 - c) moksyfloksacyna
 - d) doksycyklina
 - e) kwas nalidyksowy

Farmakoterapia zakażeń grzybiczych i wirusowych

Zakażenia grzybicze i wirusowe są poważnym problemem zdrowotnym, zarówno w szpitalach, jak i w opiece ambulatoryjnej. Mogą mieć łagodny przebieg i ograniczać się do jednego miejsca infekcji, ale dla osób z osłabionym układem odpornościowym stanowią poważne zagrożenie (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi). Skuteczne leczenie tych zakażeń wymaga nie tylko odpowiedniego doboru leków, ale także wiedzy na temat mechanizmów ich działania. Aktualne terapie polegają na eliminacji patogenów lub hamowaniu ich namnażania oraz zrozumieniu zasad ich bezpiecznego stosowania. Jednakże migracje ludności, zmiany klimatyczne, starzenie się populacji i wzrost oporności na leki powodują, że zakażenia grzybicze i wirusowe stają się coraz częstszym i bardziej złożonym problemem zdrowotnym. Tradycyjne terapie stają się mniej skuteczne, co wymusza potrzebę opracowywania nowych leków oraz innowacyjnych podejść terapeutycznych. Pojawiają się także nowe wyzwania w zakresie profilaktyki, takie jak szczepienia przeciwwirusowe oraz zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z grup ryzyka, czyli osób starszych, pacjentów onkologicznych czy osób z osłabionym układem odpornościowym. Zatem w walce z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi bardzo ważna jest odpowiednia diagnostyka, skuteczna farmakoterapia oraz działania profilaktyczne, które pozwalają ograniczyć rozprzestrzenianie się patogenów (Olszański i in. 2023, s. 207).

W farmakoterapii zakażeń grzybiczych najczęściej stosowane są grupy leków, takie jak azole, echinokandyny i polieny, które wpływają na struktury i funkcje komórek grzybów. Natomiast w leczeniu zakażeń wirusowych wykorzystuje się leki, które hamują replikację wirusa lub jego zdolność do wnikania do komórek gospodarza, jak np. inhibitory neuraminidazy, inhibitory proteazy nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (Katzung i in. 2012, s. 970).

Zakażenia wirusowe

Wirusy to mikroskopijne czynniki chorobotwórcze, które do namnażania się potrzebują żywych komórek gospodarza. Mogą powodować różnorodne choroby, począwszy od łagodnych infekcji, takich jak przeziębienie, po ciężkie schorzenia, takie jak wirusowe zapalenie wątroby, AIDS czy zapalenie mózgu.

Nowoczesne metody leczenia opierają się na lekach przeciwwirusowych, które działają poprzez hamowanie replikacji wirusa lub blokowanie jego zdolności do wnikiwania do komórek. Wyzwaniem pozostaje jednak duża zmienność wirusów, ponieważ potrafią one szybko mutować, prowadząc do powstawania nowych niebezpiecznych wariantów, które są odporne na dostępne leki. Takie mutacje mogą utrudniać skuteczną terapię i wymagają ciągłego rozwoju nowych strategii leczenia i profilaktyki.

Leki przeciwwirusowe działają w różnych etapach cyklu replikacyjnego wirusów. Wybór leku zależy od rodzaju wirusa, stanu pacjenta oraz specyficznych cech infekcji (Katzung i in. 2012, s. 970; Janiec 2021, s. 672).

Oto przykłady leków, które działają na różnych etapach cyklu życiowego wirusa:

1. Inhibitory wejścia (penetracji) wirusa

Leki te działają, zapobiegając przyłączeniu się wirusa do powierzchni komórki gospodarza lub fuzji otoczki wirusowej z błoną komórki. Uniemożliwiają wirusowi wnikięcie do wnętrza komórki. Przykłady leków:

- a) amantadyna i rymantadyna – działają na wirus grypy typu A, hamując funkcję białka M2, które jest kanałem jonowym niezbędnym do uwolnienia genomu wirusowego do komórki;
- b) marawirok – stosowany w zakażeniach wirusem HIV, blokując koreceptor CCR5, który wirus wykorzystuje do wejścia do komórki;
- c) enfuwirtyd – stosowany w leczeniu HIV, hamuje fuzję otoczki wirusowej z błoną komórki.

2. Inhibitory replikacji genomu wirusowego

Leki te hamują enzymy wirusowe, takie jak polimerazę DNA, odwrotną transkryptazę (wirus RNA) lub inne enzymy zaangażowane w replikację materiału genetycznego wirusa. W ten sposób uniemożliwiają syntezę nowych kopii wirusowego genomu. Przykłady leków:

- a) acyklowir – działa jako analog nukleozydu, hamując wirusową polimerazę DNA i stosowany jest głównie w leczeniu infekcji wirusem opryszczki (HSV) i wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV);
- b) gancyklowir – skuteczny wobec wirusa cytomegalii (CMV), hamuje wirusową polimerazę DNA;
- c) zydowudyna (AZT) – jest inhibitorem odwrotnej transkryptazy stosowanym w leczeniu HIV, zapobiegającym przekształceniu wirusowego RNA na DNA.

3. Inhibitory obróbki białek wirusowych (inhibitory proteazy)

Substancje te blokują enzymy proteazy, które są wymagane w celu przekształcenia białek wirusowych w ich aktywne formy. Bez prawidłowo przetworzonych białek wirus nie jest w stanie złożyć nowych, funkcjonalnych cząsteczek wirusowych.

Przykłady leków:

- a) ritonawir, darunawir – inhibitory proteazy stosowane w terapii HIV. Zmniejszają ilość wirusa we krwi, co pomaga w kontrolowaniu infekcji;
- b) glekaprewir – inhibitor proteazy stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV).

4. Inhibitory uwalniania wirusów (inhibitory neuraminidazy)

Środki te hamują enzym neuraminidazę, który umożliwia uwalnianie nowych cząsteczek wirusa z zakażonych komórek, ograniczając rozprzestrzenianie się infekcji.

Przykłady leków:

- a) oseltamiwir, zanamiwir – są stosowane w leczeniu grypy typu A i B, zmniejszając nasilenie objawów i skracając czas trwania choroby.

5. Inhibitory integracji (inhibitory integrazy)

Preparaty te blokują enzym integrazy, który jest odpowiedzialny za włączenie wirusowego DNA do genomu gospodarza, co jest podstawą replikacji wirusa HIV.

Przykłady leków:

- a) dolutegrawir, biktegrawir, raltegrawir – stosowane w terapii HAART w leczeniu HIV (Katzung i in. 2012, s. 972).

Leki przeciwgrypowe

Grypa jest jedną z najczęstszych chorób wirusowych, szczególnie w okresach jesienno-zimowych. Są to wirusy ze szczególną predyspozycją do tworzenia mutacji.

Najczęściej stosowanymi lekami są: oseltamiwir i zanamiwir oraz peramivir (nieдоступny w Polsce). Są to inhibitory neuraminidazy, które hamują rozprzestrzenianie się wirusa grypy typu A i B w organizmie. Najskuteczniej działają, gdy zostaną podane w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów. Zazwyczaj są dobrze tolerowane, jednak mogą wystąpić pewne działania niepożądane, jak nudności, wymioty oraz bóle głowy. Rzadko pojawiają się objawy neurologiczne i neuropsychiatryczne, takie jak dezorientacja czy nietypowe sny.

Zanamiwir może wywołać skurcz oskrzeli, powodując duszność i problemy z oddychaniem, zwłaszcza u pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), wówczas należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku.

W zapobieganiu zachorowaniu na grypę kluczowe jest przestrzeganie zasad higieny, unikanie kontaktu z osobą zakażoną, a przede wszystkim wykonywanie corocznych szczepień (Janiec 2021, s. 689).

Leki przeciwwirusowe w leczeniu herpeswirusów

Herpeswirusy, takie jak wirus opryszczki pospolitej (HSV) oraz wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV), mogą być kontrolowane dzięki lekom, które hamują replikację wirusowego DNA. Te środki przeciwwirusowe działają na etapie namnażania się wirusa w organizmie, co pomaga zapobiegać dalszemu rozprzestrzenianiu się infekcji i łagodzi objawy choroby.

Najstarszą substancją jest acyklowir, szczególnie skuteczny w przypadku opryszczki wargowej, narządów płciowych oraz półpaśca. Działa jako analog nukleozydu, co oznacza, że naśladuje naturalne składniki potrzebne wirusowi do syntezy DNA. Acyklowir jest przekształcany do aktywnej formy dzięki wirusowej kinazie tymidynowej, która fosforyluje go do monofosforanu acyklowiru. Następnie enzymy komórkowe gospodarza przekształcają go dalej do trifosforanu acyklowiru, który hamuje replikację wirusowego DNA. Aktywacja następuje tylko w komórkach zakażonych wirusem.

Estrowym połączeniem acyklowiru z L-waliną jest Walacyklowir. To prolek, co oznacza, że przekształca się w acyklowir w organizmie, zapewniając tym samym wyższą biodostępność. Dzięki temu możliwe jest rzadsze dawkowanie, co ułatwia leczenie i zwiększa wygodę pacjenta.

Kolejny lek to pencyklowir, również hamuje wirusową polimerazę DNA. Jego formą proleku jest famcyklowir przekształcany do pencyklowiru w organizmie, co także pozwala na rzadsze dawkowanie.

Z kolei lekiem hamującym replikację wirusa, podobnie jak acyklowir, poprzez inhibicję wirusowej polimerazy DNA, jest gancyklowir. Jest cyklicznym analogiem guanozyny dedykowanym do leczenia zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) (Olśzanecki i in. 2023, s. 198). Stosowany zwłaszcza u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym, np. w zakażeniu CMV u osób z HIV/AIDS lub po przeszczepach.

Acyklowir i walacyklowir są uważane za bezpieczne w ciąży i można uznać, że są lekami zgodnymi z karmieniem piersią. Oseltamiwir jest lekiem z wyboru w leczeniu grypy u kobiet w ciąży oraz może być zastosowany podczas karmienia piersią (Tuszynski 2021, s. 409).

Cidofowir i foskarnet to leki przeciwwirusowe stosowane głównie w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez wirusy z grupy herpeswirusów, zwłaszcza gdy inne terapie są nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Cidofowir jest analogiem nukleotydu, który działa poprzez hamowanie replikacji wirusowego DNA. Jego aktywna forma powstaje po fosforylacji wewnątrz komórek zainfekowanych wirusem, co pozwala mu skutecznie blokować wirusową polimerazę DNA. Cidofowir jest szczególnie stosowany w leczeniu cytomegalowirusa (CMV), dedykowanym dla pacjentów z osłabionym układem odpornościowym, np. w przebiegu AIDS. Jego stosowanie wymaga ostrożności, ponieważ może powodować działania niepożądane, takie jak toksyczność nerkowa.

Tab. 1. Wybrane leki przeciwwirusowe

Nazwa leku	Postać leku	Mechanizm działania	Wskazania	Uwagi
Acyklowir	tabletki, krem, maść do oczu, roztwór do infuzji	hamuje wirusową polimerazę DNA, blokując replikację wirusowego DNA	opryszczka wargowa (HSV-1), opryszczka narządów płciowych (HSV-2), ospa wietrzna, półpasiec	dostępny w różnych postaciach, stosowany ogólnoustrojowo i miejscowo
Walacyklowir	tabletki	prolek przekształcający się w acyklowir, co zwiększa biodostępność i wygodę dawkowania	opryszczka wargowa i narządów płciowych, półpasiec, profilaktyka CMV	stosowany w leczeniu nawrotów oraz profilaktyce zakażeń u osób z obniżoną odpornością
Famcyklowir	tabletki	przekształca się w organizmie w pencyklowir, hamując replikację wirusowego DNA	półpasiec, opryszczka narządów płciowych, opryszczka wargowa	alternatywa dla acyklowiru i walacyklowiru, stosowany przy oporności lub nietolerancji
Pencyklowir	krem (Vectavir)	hamuje wirusową polimerazę DNA poprzez wbudowanie do wirusowego DNA	miejscowe leczenie opryszczki wargowej (HSV-1)	stosowany bezpośrednio na zmiany skórne, przyspiesza gojenie
Gancyklowir	żel do oczu, roztwór do infuzji	hamuje wirusową polimerazę DNA, szczególnie skuteczny wobec wirusa cytomegalii (CMV)	zakażenia CMV, zapalenie siatkówki u pacjentów z HIV/AIDS	stosowany głównie u osób z obniżoną odpornością, w ciężkich zakażeniach

Źródło: Katzung i in. 2012, s. 975.

Foskarnet z kolei działa bezpośrednio jako inhibitor wirusowej polimerazy DNA oraz odwrotnej transkryptazy. Nie wymaga aktywacji przez kinazy wirusowe, co czyni go skutecznym przeciwko wirusom opornym na inne leki, np. na acyklowir. Jest wykorzystywany głównie w leczeniu zakażeń CMV oraz opryszczki u pacjentów, u których standardowa terapia zawiodła. Jego stosowanie również wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak zaburzenia elektrolitowe czy toksyczność nerkowa (Janiec 2021, s. 673-675).

Leki przeciwwirusowe w leczeniu zakażeń wirusem (HIV)

Zakażenia wirusem HIV (Human Immunodeficiency Virus) pozostają poważnym globalnym problemem zdrowotnym, w roku 2021 zarażonych zostało około 1,5 mln osób (Krajowe Centrum ds. AIDS 2023). HIV atakuje układ odpornościowy, szczególnie limfocyty T CD4+, prowadząc do jego osłabienia i rozwoju zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS). Celem leczenia antyretrowirusowego (ART, ang. *antiretroviral*

therapy) jest zwiększenie liczby komórek CD4+ oraz zahamowanie replikacji wirusa, co prowadzi do poprawy funkcji układu odpornościowego (Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS 2024).

Zatem podstawą terapii antyretrowirusowej są substancje należące do rozmaitych grup leków, które działają na różnych etapach cyklu życiowego wirusa HIV. Należą do nich m.in.:

1. Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)

NRTI blokują enzym odwrotną transkryptazę, który przekształca RNA wirusa na DNA, co jest niezbędne do replikacji wirusa w komórkach gospodarza. Przykłady leków:

- a) tenofowir (TDF lub TAF) – stosowany często w kombinacji z innymi lekami, działa na wirusa HIV i HBV (wirus zapalenia wątroby typu B);
- b) emtrycytabina (FTC) i lamiwudyna (3TC) – łączone z innymi NRTI, są podstawowymi lekami w terapii HIV;
- c) abakawir (ABC) – przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testu genetycznego na obecność allelu HLA-B*5701. U pacjentów z tym wariantem genetycznym istnieje zwiększone ryzyko rozwinięcia ciężkiej, potencjalnie zagrożącej życiu reakcji alergicznej na abakawir.

2. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)

Podobnie NNRTI wiążą się z odwrotną transkryptazą w sposób allosteryczny, blokując jej funkcję i zapobiegając przekształceniu RNA wirusa na DNA. Przykłady leków:

- a) efawirenz (EFV) – może wywoływać działania niepożądane ze strony układu nerwowego, takie jak zaburzenia snu;
- b) rilpiwiryna (RPV) i dorawiryna (DOR) – stosowane głównie w leczeniu pacjentów z niską wiremią.

3. Inhibitory proteazy (PI)

Leki te hamują enzym proteazę, który przetwarza prekursorzy białkowe wirusa, co uniemożliwia dojrzewanie nowych cząsteczek wirusa. Przykłady leków:

- a) darunawir (DRV) i atazanawir (ATV) – zwykle podawane z rytonawirem (RTV) lub kobicystatem (COBI), które służą jako boostery i wzmacniają działanie innych leków.

4. Inhibitory integrazy (INSTI)

Blokują enzym integrazy, który jest odpowiedzialny za wbudowanie wirusowego DNA do genomu gospodarza. Przykłady leków:

- a) dolutegrawir (DTG) i biktegrawir (BIC) – stanowią grupę leków terapii pierwszego rzutu ze względu na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa;
- b) raltegrawir (RAL) – jest stosowany w terapii pierwszego rzutu oraz w leczeniu pacjentów z opornością na inne leki.

5. Inhibitory wejścia i fuzji

Blokują fuzję wirusa z błoną komórki gospodarza lub przyłączenie się wirusa do receptorów na powierzchni komórki. Przykłady leków:

- a) enfuwirtyd (T-20) – hamuje fuzję wirusa z błoną komórkową, podawany w formie dożylniej;
- b) marawirok (MVC) – działa na koreceptor CCR5, blokując wejście wirusa do komórki.

Tab. 2. Leki retrowirusowe

Grupa leków antyretrowirusowych	Przykłady leków	Opis działania
Inhibitory odwrotnej transkryptazy nukleozydowe (NRTI)	zidowudyna (AZT), lamiwudyna (3TC), tenofowir (TDF), abakawir (ABC), emtrycytabina (FTC)	Hamują odwrotną transkryptazę, enzym niezbędny do replikacji wirusa HIV.
Inhibitory odwrotnej transkryptazy nienukleozydowe (NNRTI)	efawirenz (EFV), newirapina (NVP), etrawiryna (ETR), rilpiwiryna (RPV)	Działają bezpośrednio na odwrotną transkryptazę, zmieniając jej strukturę i funkcję.
Inhibitory proteazy (PI)	lopinawir/rytonawir (LPV/r), atazanawir (ATV), darunawir (DRV), fosamprenawir (FPV)	Blokują proteazę, enzym kluczowy w dojrzewaniu nowych wirionów HIV.
Inhibitory integrazy (INSTI)	raltegrawir (RAL), dolutegrawir (DTG), biktęgrawir (BIC), elwitegrawir (EVG)	Uniemożliwiają włączenie wirusowego DNA do genomu komórki gospodarza.
Inhibitory fuzji i wejścia	enfuwirtyd (T20), marawirok (MVC)	Blokują wirusowi możliwość wnikania do komórek gospodarza, utrudniając zakażenie.
Inhibitory koreceptorów CCR5	marawirok (MVC)	Hamują przyłączenie wirusa HIV do receptorów na powierzchni komórek docelowych.

Źródło: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS 2024.

Aktualne leczenie przeciwwirusowe HIV wymaga stosowania wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART), która łączy kilka leków w celu zapobiegania replikacji wirusa i rozwinięcia się oporności. Najczęściej stosowane kombinacje obejmują 3 leki, z których 2 to nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), a 3 pochodzi z innej klasy, np. inhibitorów proteazy (PI) lub inhibitorów integrazy (INSTI) (Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS 2024).

Przykłady łączenia leków w terapii HIV (HAART) (Olszanecki i in. 2023, s. 207):

- a) 2 NRTI + INSTI (np. dolutegrawir + emtrycytabina + tenofowir);
- b) 2 NRTI + PI (np. darunawir + emtrycytabina + tenofowir) – często z dodatkiem ritonairu jako boostera;
- c) 2 NRTI + NNRTI (np. efawirenz + emtrycytabina + tenofowir).

Najważniejsze substancje czynne stosowane w terapii HAART
Tenofowir (TDF i TAF)

Tenofowir występuje w dwóch formach: tenofowiru dizoproksylu (TDF) i tenofowiru alafenamidu (TAF). Obie formy są nukleotydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI), które blokują enzym odpowiedzialny za przepisanie wirusowego RNA na DNA, co hamuje replikację wirusa. TDF może powodować uszkodzenie nerek i zmniejszenie gęstości kości, podczas gdy TAF jest bezpieczniejszy w tym zakresie, ponieważ dostarcza więcej aktywnego leku bezpośrednio do komórek zainfekowanych HIV.

Emtrycytabina (FTC)

Emtrycytabina to nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NRTI), który blokuje enzym potrzebny do przepisania wirusowego RNA na DNA, co jest kluczowe dla replikacji HIV. Emtrycytabina jest zasadniczo dobrze tolerowana, chociaż może powodować przebarwienia skóry lub objawy związane z niewydolnością wątroby.

Dolutegrawir (DTG)

Dolutegrawir to inhibitor integrazy (INSTI), który hamuje enzym integrazę, uniemożliwiając wirusowi włączenie swojego DNA do genomu gospodarza. Jest jednym z najsilniejszych i najczęściej stosowanych inhibitorów integrazy. Jest przeciwwskazany w ciąży, ponieważ badania wykazują na zwiększone ryzyko wad rozwojowych u noworodków.

Efawirenz (EFV)

Efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI), który bezpośrednio wiąże się z odwrotną transkryptazą i zmienia jej kształt, co zapobiega replikacji wirusa. Może powodować problemy neurologiczne, takie jak zawroty głowy, zaburzenia snu, a nawet zaburzenia psychiatryczne, co bardzo ogranicza jego stosowanie.

Darunawir (DRV)

Darunawir jest inhibitorem proteazy (PI), który hamuje enzym proteazę, niezbędny do dojrzewania wirionów HIV. Dzięki temu hamuje powstawanie aktywnych cząsteczek wirusa. Może powodować zaburzenia metaboliczne, takie jak hiperlipidemia, oraz problemy żołądkowo-jelitowe.

Marawirok (MVC)

Marawirok jest inhibitorem koreceptorów CCR5, który blokuje receptor na powierzchni komórek gospodarza, przez co wirus HIV nie może do nich wnikać. Może powodo-

wać kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, ból stawów oraz rzadziej zaburzenia wątroby.

Raltegrawir (RAL)

Raltegrawir jest inhibitorem integrazy, podobnie jak dolutegrawir, i działa poprzez hamowanie integracji wirusowego DNA z DNA komórki gospodarza. Jest stosowany zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i w przypadku oporności na inne leki. Zazwyczaj dobrze tolerowany, chociaż mogą wystąpić bóle mięśni, nudności oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (Katzung i in. 2012, s. 980).

Leki antyretrowirusowe mogą wywoływać różne działania niepożądane, które zależą od typu stosowanego leku, jego dawki oraz indywidualnej reakcji pacjenta. Znajomość tych efektów ubocznych pozwala na szybką interwencję i zapewnienie pacjentom właściwej opieki.

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią antyretrowirusową należą:

1. Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha – są to częste objawy u pacjentów przyjmujących leki, takie jak inhibitory proteazy (PI) czy niektórych analogów nukleozydowych (NRTI). Dolegliwości te mogą być łagodzone przez przyjmowanie leków razem z posiłkiem lub stosowanie dodatkowych leków łagodzących objawy.
2. Bóle głowy i zawroty głowy – mogą wystąpić przy stosowaniu różnych leków antyretrowirusowych i zazwyczaj ustępują po kilku tygodniach leczenia.
3. Zapalenie trzustki – może się pojawić jako rzadki efekt uboczny, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących didanozynę (ddI). Objawy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności, wymioty i gorączkę.
4. Niedokrwistość (anemia) – niektóre leki antyretrowirusowe, takie jak zydowudyna (AZT), mogą obniżać liczbę czerwonych krwinek, prowadząc do niedokrwistości. Objawia się to uczuciem zmęczenia, osłabieniem, bladością skóry, czasem także dusznością.
5. Neutropenia – obniżenie liczby neutrofili może zwiększać ryzyko infekcji bakteryjnych. Regularne monitorowanie morfologii krwi jest ważne podczas terapii retrowirusowej.
6. Lipodystrofia – zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej, takie jak gromadzenie się tłuszczu na karku („bawoli kark”), brzuchu lub utrata tłuszczu na kończynach i twarzy, mogą wystąpić u pacjentów przyjmujących starsze leki z grupy NRTI oraz IP (Tomasiewicz 2007, s. 338-347).
7. Insulinooporność i cukrzyca – IP oraz niektóre NRTI mogą zaburzać metabolizm glukozy, prowadząc do insulinooporności, a nawet rozwoju cukrzycy typu 2.
8. Hiperlipidemia – wzrost poziomu cholesterolu i trójglicerydów, zwłaszcza przy stosowaniu inhibitorów proteazy może zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

9. Zaburzenia snu – leki takie jak efawirenz (EFV) mogą powodować koszmary senne, bezsenność oraz niepokój. Efawirenz może prowadzić do zmian nastroju, depresji, a nawet myśli samobójczych. U pacjentów z historią zaburzeń psychicznych należy zachować ostrożność.
10. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych – terapia antyretrowirusowa, zwłaszcza stosowana u pacjentów z wcześniejszymi chorobami wątroby, może powodować uszkodzenie wątroby. Należy regularnie monitorować parametry wątrobowe.
11. Żółtaczka – może wystąpić przy stosowaniu atazanawiru (ATV), który zwiększa poziom bilirubiny. W większości przypadków nie jest to poważne, ale może wymagać dostosowania dawki.
12. Uszkodzenie nerek – tenofowir (w starszej formie TDF) może powodować zaburzenia funkcji nerek, dlatego ważne jest regularne monitorowanie poziomu kreatyniny i elektrolitów. Nowocześniejsza forma tenofowiru (TAF) jest bezpieczniejsza dla nerek.
13. Kamica nerkowa – może być spowodowana niektórymi inhibitorami proteazy, np. indynawirem.
14. Reakcje alergiczne – abakawir (ABC) może powodować poważne reakcje nadwrażliwości (HLA-B*5701).
15. Zespół Stevensa-Johnsona – rzadkie, ale poważne powikłanie skórne, które może wystąpić w wyniku przyjmowania niektórych leków, np. efawirenz.
16. Zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) – może wystąpić, gdy układ odpornościowy zaczyna się poprawiać po rozpoczęciu ART, co prowadzi do nadmiernej reakcji zapalnej na istniejące infekcje. Objawy IRIS mogą obejmować gorączkę, bóle głowy, powiększenie węzłów chłonnych lub pogorszenie objawów już istniejącej infekcji.
17. Choroby serca i naczyń krwionośnych – inhibitorzy proteazy mogą zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych przez wpływ na poziom lipidów lub glukozy. Ważne jest monitorowanie czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie i hiperlipidemia.

Ostatnio nastąpił przełom w leczeniu HIV, który przynosi nowe nadzieje dla pacjentów. To terapia w formie długodziałających iniekcji ART: kombinacja kabotegrawiru (inhibitor integrazy) i rilpiwiryny (nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy). Nowoczesne podejście w terapii HIV to zmniejszenie częstotliwości dawkowania. Terapia skierowana dla osób dorosłych żyjących z HIV, którzy osiągnęli niewykrywalny poziom wirusa we krwi przy zastosowaniu standardowej doustnej terapii ART. Podania leków w formie iniekcji domięśniowych co 4 lub 8 tygodni (Olszański i in. 2023, s. 202).

Leki przeciwwirusowe w leczeniu zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV)

Leczenie HBV i HCV stale ewoluuje, a najnowsze standardy uwzględniają nowoczesne terapie, które zapewniają większą skuteczność oraz mniejsze ryzyko działań niepożądanych.

1. Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

Najnowsze leki stosowane w leczeniu HBV:

Entekawir – zalecany jako lek pierwszego rzutu, szczególnie u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami przeciwwirusowymi. Jest skuteczny i ma niski wskaźnik oporności.

Tenofowir alafenamid (TAF) – to nowocześniejsza wersja tenofowiru, która jest obecnie preferowana jako lek pierwszego rzutu zarówno w leczeniu HIV, jak i wirusowego zapalenia wątroby typu B. W porównaniu ze starszą formą tenofowiru (TDF) TAF ma lepszy profil bezpieczeństwa, zwłaszcza dla pacjentów z problemami nerkowymi lub zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej. TAF dostarcza wyższe stężenie aktywnej substancji do zainfekowanych komórek przy niższej dawce.

Pegylowany interferon alfa (PEG-IFN) – stosowany głównie u pacjentów młodszych, bez zaawansowanego uszkodzenia wątroby, w terapii czasowej (zwykle 6-12 miesięcy). Może prowadzić do serokonwersji, co pozwala na trwałe zahamowanie replikacji wirusa (Janiec 2021, s. 685).

2. Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV)

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest obecnie uznawane za chorobę, którą można całkowicie wyleczyć. Nowoczesne terapie, zwłaszcza leki o działaniu bezpośrednim (DAA), są bardzo skuteczne i mogą całkowicie usunąć wirusa z organizmu. Skuteczność leczenia za pomocą DAA wynosi około 95-99%, terapia jest zazwyczaj krótka, trwa od 8 do 12 tygodni, a leki mają niewiele działań niepożądanych.

Nowoczesne leki pangenotypowe wykazują skuteczność przeciwko wszystkim sześciu głównym genotypom wirusa HCV. Oznacza to, że mogą być stosowane niezależnie od genotypu wirusa, co upraszcza schematy leczenia i eliminuje potrzebę wykonywania badań genotypowych przed rozpoczęciem terapii. Wprowadzenie leków pangenotypowych stanowiło przełom w leczeniu HCV, znacząco zwiększając skuteczność terapii i zmniejszając jej czas trwania.

Glekaprewir/pibrentaswir – to kombinacja dwóch inhibitorów: glekaprewiru (inhibitor proteazy NS3/4A) oraz pibrentaswiru (inhibitor białka NS5A). Leki te hamują różne etapy replikacji wirusa HCV, co czyni terapię bardzo skuteczną. Jest jedną z najnowszych i najbardziej wszechstronnych terapii, stosowana zazwyczaj przez 8-12 tygodni. Skuteczna dla wszystkich genotypów HCV, również u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby.

Sofosbuwir/welpataswir – to połączenie dwóch leków: sofosbuwiru, inhibitora polimerazy NS5B, oraz welpataswiru, inhibitora białka NS5A. Działają na dwa różne etapy cyklu replikacyjnego wirusa, co zwiększa skuteczność terapii, która trwa przez 12 tygodni u pacjentów z różnymi genotypami HCV. Może być stosowana również u pacjentów z dekompensacją wątroby.

Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir – to trójskładnikowa kombinacja, która łączy sofosbuwir (inhibitor NS5B), welpataswir (inhibitor NS5A) i woksylaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A). Taka kombinacja leków pozwala na bardziej kompleksowe hamowanie replikacji wirusa.

Ledipaswir/sofosbuwir – to kombinacja dwóch inhibitorów: ledipaswiru (inhibitor białka NS5A) oraz sofosbuwiru (inhibitor białka NS5B). Terapia stosowana przez 8-12 tygodni, szczególnie dla genotypu 1 HCV. Jest jedną z pierwszych kombinacji bezinterferonowych, która zrewolucjonizowała leczenie HCV (Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych 2024; Polskie Towarzystwo Hepatologiczne 2023; Olszanecki i in. 2023, s. 209).

Zakażenia grzybicze

Grzyby to mikroorganizmy powszechnie występujące w środowisku, które mogą kolonizować skórę, błony śluzowe, a nawet narządy wewnętrzne. Najczęściej spotykane są powierzchowne zakażenia, takie jak grzybice skóry, paznokci czy błon śluzowych (np. kandydoza jamy ustnej). Choć zazwyczaj nie stanowią one poważnego zagrożenia, mogą być uciążliwe i wymagać długotrwałego leczenia. Bardziej niebezpieczne są głębokie zakażenia grzybicze, które mogą wystąpić u pacjentów z obniżoną odpornością, np. w wyniku leczenia immunosupresyjnego, chemioterapii czy zakażenia wirusem HIV. W takich przypadkach, grzyby mogą powodować infekcje narządowe, takie jak aspergiloza płucna, czy rozprzestrzeniać się poprzez krew, prowadząc do sepsy grzybiczej.

Leki przeciwgrzybicze można podzielić na kilka głównych grup, w zależności od ich struktury chemicznej i mechanizmu działania. Podział leków przeciwgrzybiczych ze względu na mechanizm działania obejmuje:

- 1) inhibitory syntezy ergosterolu (azole, alliloaminy),
- 2) polieny (amfoterycyna B, nystatyna),
- 3) echinokandyny (kaspofungina, anidulafungina, mykafungina),
- 4) inhibitory syntezy kwasów nukleinowych (flucytozyna),
- 5) leki wpływające na podział komórek (gryzeofulwina).

Każda grupa leków działa na różne etapy strukturalne lub metaboliczne komórki grzybiczej, co pozwala na skuteczne leczenie różnorodnych zakażeń grzybiczych (Szczeklik 2024).

Polieny (amfoterycyna B, nystatyna)

Wiążą się z ergosterolem w błonie komórkowej grzyba, tworząc pory, które prowadzą do wycieku składników wewnątrzkomórkowych i śmierci komórki. Amfoterycyna B jest lekiem stosowanym w ciężkich, układowych zakażeniach grzybiczych. Nystatyna jest używana głównie w leczeniu kandydozy jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ze względu na jej słabą wchłanianiałość z przewodu pokarmowego. Amfoterycyna B jest znana z nefrotoksyczności, co wymaga regularnego monitorowania funkcji nerek. Natomiast amfoterycyna liposomalna to forma amfoterycyny B, zamknięta w liposomach, co zmniejsza jej toksyczność i poprawia tolerancję przez organizm. Stosowana jest głównie w leczeniu ciężkich, zagrażających życiu infekcji grzybiczych, takich jak aspergiloza czy kryptokokoza (Wilson i Estes 2021). Inne działania niepożądane to gorączka, dreszcze, hipotonia oraz zaburzenia elektrolitowe (Katzung i in. 2012, s. 958). Azole (flukonazol, itraconazol, worikonazol, posakonazol)

Hamują syntezę ergosterolu poprzez inhibicję enzymu 14-alfa-demetylasy, co prowadzi do destabilizacji błony komórkowej grzyba. Flukonazol jest szeroko stosowany w leczeniu kandydozy oraz kryptokokozy (Wilson i Estes 2021). Itraconazol i worikonazol są skuteczne w leczeniu aspergilozy oraz innych grzybic układowych. Posakonazol jest lekiem z wyboru w profilaktyce grzybic inwazyjnych u pacjentów hematologicznych z neutropenią. Azole mogą powodować hepatotoksyczność, a także interakcje z innymi lekami, szczególnie z tymi metabolizowanymi przez cytochrom P450. Worikonazol może wywoływać zaburzenia widzenia, a także fototoksyczność (Olszanecki i in. 2023, s. 217). Echinokandyny (kaspofungina, mikafungina, anidulafungina)

Hamują syntezę β -(1,3)-D-glukanu, kluczowego składnika ściany komórkowej grzybów, prowadząc do lizy komórki. Echinokandyny są szczególnie skuteczne przeciwko *Candida spp.* oraz *Aspergillus spp.* Stosowane w leczeniu grzybic inwazyjnych, szczególnie u pacjentów krytycznie chorych. Zwykle są dobrze tolerowane, chociaż mogą wystąpić reakcje alergiczne oraz zaburzenia funkcji wątroby.

Alliloaminy (terbinafina)

Terbinafina hamuje syntezę ergosterolu na wcześniejszym etapie niż azole, blokując aktywność enzymu epoksydazy skwaleniowej, co prowadzi do gromadzenia się toksycznych związków w komórce grzyba i jej ostateczne obumieranie. Stosowana głównie w leczeniu grzybic skóry, włosów i paznokci, takich jak grzybica stóp i paznokci. Terbinafina może powodować zaburzenia smaku, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, a w rzadkich przypadkach hepatotoksyczność (Janiec 2021, s. 669-670).

Pochodne pirymidyny (flucytozyna)

Flucytozyna jest metabolizowana wewnątrz komórki grzyba do związków hamujących syntezę DNA i RNA. Zwykle stosowana w połączeniu z amfoterycyną B w leczeniu ciężkich zakażeń, takich jak kryptokokoza (Wilson i Estes 2021). Może wywoływać mielosupresję, hepatotoksyczność oraz zapalenie jelit (Katzung i in. 2012, s. 961).

Miejscowe środki przeciwgrzybicze

Miejscowe środki przeciwgrzybicze obejmują również takie substancje, jak kwas undecylenowy, kwas propionowy czy pochodne kwasu salicylowego. Kwas undecylenowy działa bezpośrednio na grzyby, niszcząc ich ściany komórkowe, dlatego często stosuje się go w leczeniu grzybicy stóp. Kwas propionowy, obniżając pH skóry, tworzy środowisko niesprzyjające rozwojowi grzybów. Z kolei pochodne kwasu salicylowego, takie jak kwas acetylosalicylowy, działają keratolitycznie, czyli pomagają złuszczać martwy naskórek, ułatwiając tym samym wchłanianie innych składników przeciwgrzybiczych (Janiec 2021, s. 672).

Bibliografia

- Janiec W. (red.) (2021), *Kompendium farmakologii*, PZWL, Warszawa, s. 665-672, 672-691.
- Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, t. I i II, Wydawnictwo Czelej, Lublin, s. 958-969, 970-1007.
- Krajowe Centrum ds. AIDS (2023), https://aids.gov.pl/wspolpraca_miedzynarodowa/2021/ [dostęp 17.08.2024].
- Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J. (2023), *Farmakologia. Mechanizmy, leki, farmakoterapia oparta na faktach*, PZWL, Warszawa, s. 195-215, 216-220.
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (2024), *Wytyczne dotyczące leczenia przeciwwirusowego*, <http://www.pteilchz.org.pl/informacje/rekomendacje/> [dostęp 17.08.2024].
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (2023), *Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów HCV – poprawione*, <http://www.pasl.pl/zalecenia/> [dostęp 17.08.2024].
- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (2024), *Rekomendacje PTN AIDS 2024*, <https://www.ptnaids.pl/> [dostęp 17.08.2024].
- Szczeklik W. (2024), *Interna. Mały podręcznik – kaszel*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.B.3> [dostęp 17.08.2024].
- Tomasiewicz K. (red.) (2007), *Oksfordzki podręcznik praktycznego stosowania leków*, Wydawnictwo Czelej, Lublin, s. 338-347.
- Tuszyński P.K. (red.) (2021), *Leki 2022. Praktyczny przewodnik po grupach leków dostępnych w Polsce*, Wydawnictwo farmaceutyczne, Kraków, s. 409.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2023 r., poz. 1280).
- Wilson J.W., Estes L.L. (2021), *Leczenie chorób infekcyjnych*, PZWL, Warszawa.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Który z poniższych mechanizmów działania jest typowy dla leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu grypy:
 - a) blokowanie fuzji wirusa
 - b) hamowanie syntezy ergosterolu
 - c) **blokowanie neuraminidazy wirusa**
 - d) hamowanie wzrostu ściany komórkowej
 - e) blokowanie działania układu odpornościowego

2. Który z poniższych leków należy do grupy leków antyretrowirusowych stosowanych w terapii HIV:
 - a) amfoterycyna B
 - b) acyklowir
 - c) **efawirenz**
 - d) kaspofungina
 - e) flukonazol
3. Jaki jest najczęstszy skutek uboczny stosowania leku przeciwgrzybiczego flukonazolu:
 - a) hipotermia
 - b) **uszkodzenie wątroby**
 - c) bradykardia
 - d) zwiększenie masy ciała
 - e) podwyższony poziom potasu

Leki przeciwgruźlicze

Gruźlica (TB) wciąż stanowi poważny globalny problem zdrowotny, szczególnie w krajach rozwijających się, gdzie dostęp do opieki medycznej jest ograniczony. W 2023 r. zarejestrowano w Polsce 4231 przypadków gruźlicy, w tym 4077 gruźlicy płuc. Choroba jest wywoływana przez prątki *Mycobacterium tuberculosis complex*, które najczęściej atakują płuca, powodując poważne uszkodzenia tkanki. Warto jednak pamiętać, że gruźlica może również obejmować inne narządy – wówczas mówimy o gruźlicy pozapłucnej. Prątki gruźlicy mogą występować w dwóch formach: aktywnej, czyli szybko dzielącej się, oraz uśpionej, będącej fazą spoczynkową. *Mycobacterium tuberculosis complex* to bakterie tlenowe, a do zakażenia dochodzi drogą kropelkową (WHO 2024).

Skuteczne leczenie gruźlicy płuc wymaga długotrwałej terapii z wykorzystaniem kilku leków jednocześnie, aby zapobiec rozwojowi oporności i zapewnić pełne wyleczenie. Nigdy nie zaleca się monoterapii (z wyjątkiem leczenia formy utajnionej gruźlicy płuc). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca stosowanie 4 podstawowych leków w leczeniu aktywnej formy gruźlicy płuc: izoniazydu, ryfampicyny, pyrazynamidu i etambutolu, aby zapobiec rozwojowi oporności na leki i zapewnić pełne wyleczenie pacjenta. Natomiast leczenie gruźlicy lekoopornej, takiej jak MDR-TB (gruźlica wielolekooporna) oraz XDR-TB (gruźlica ekstremalnie lekooporna), jest bardziej skomplikowane i wymaga zastosowania złożonych schematów terapeutycznych. MDR-TB charakteryzuje się opornością na 2 podstawowe leki – izoniazyd i ryfampicynę, natomiast XDR-TB obejmuje dodatkową oporność na fluorochinolony oraz aminoglikozydy, co jeszcze bardziej utrudnia leczenie. Nowoczesnym podejściem do terapii MDR-TB jest 6-miesięczny schemat BPaLM, który składa się z 4 leków: bedakiliny, pretonamidu, linezolidu (w dawce 600 mg) oraz moksyflokscyny. Jest to w pełni doustny schemat, który staje się preferowaną opcją w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej. Jednak w niektórych przypadkach, gdy krótszy schemat leczenia nie jest

możliwy, np. z powodu dodatkowej oporności, nietolerancji leków lub wcześniejszych niepowodzeń terapeutycznych, konieczne jest zastosowanie dłuższych schematów. Mogą one trwać od 9 do 18 miesięcy lub dłużej, obejmując kombinacje leków drugiego rzutu oraz nowszych leków, takich jak delamanid (Vanino i in. 2023, s. 12-15).

Do przyczyn powstania oporności lekowej *Mycobacterium tuberculosis* należą:

1. Mutacje genetyczne – spontaniczne mutacje w genach bakterii mogą prowadzić do rozwoju oporności na działanie leków.
2. Przetrwanie w stanach uśpienia – prątki mogą przechodzić w stan spoczynku, co zmniejsza skuteczność leków działających na aktywnie dzielące się bakterie.
3. Ukrywanie się w trudno dostępnych miejscach – prątki mogą przetrwać w ziarniniakach lub wewnątrz makrofagów, gdzie leki mają ograniczony dostęp.
4. Brak odpowiedniego monitorowania leczenia – niekontrolowane leczenie może nie wykrywać wczesnych objawów oporności i sprzyjać jej rozwojowi.
5. Współistniejące choroby – pacjenci z osłabionym układem odpornościowym, np. z HIV, mają większe ryzyko niepowodzenia terapii i rozwoju oporności.
6. Zakażenie opornymi szczepami – osoby mogą od razu być zakażone szczepami opornymi na leki (WHO 2024).

W tabeli 1 przedstawiono podstawowy schemat leczenia gruźlicy, który składa się z 2 faz. Leki te są stosowane w różnych kombinacjach, w zależności od profilu oporności bakterii i tolerancji pacjenta. Terapia może trwać od 9 do 24 miesięcy, w zależności od ciężkości i rozległości choroby (Centers for Disease Control and Prevention 2024).

Tab. 1. Fazy leczenia

Faza leczenia	Czas trwania	Podawane leki	Uwagi
Faza intensywna	2 miesiące	izoniazyd (H), ryfampicyna (R), pyrazynamid (Z), etambutol (E) (schemat 2HRZE)	Celem jest szybkie zredukowanie liczby prątków gruźlicy, aby zapobiec rozwojowi oporności i poprawić wyniki leczenia.
Faza podtrzymująca	4 miesiące	izoniazyd (H), ryfampicyna (R) (schemat 4HR)	Ma na celu eliminację pozostałych prątków oraz zapobieganie nawrotowi choroby.

Źródło: Centers for Disease Control and Prevention 2024.

Leki pierwszego wyboru

Izoniazyd (INH) – to kluczowy lek stosowany w leczeniu gruźlicy, który działa bakteriobójczo na *Mycobacterium tuberculosis*. Jego mechanizm działania nie jest do końca wyjaśniony, najprawdopodobniej polega na wbudowaniu cząsteczki NAD w miejsce kwasu nikotynowego, hamując enzymy oddechowe bakterii. Dodatkowo hamuje syntezę kwasu mykoloowego, który jest ważnym składnikiem ściany komórkowej bakterii. Zablockowanie produkcji tego kwasu prowadzi do uszkodzenia struktury ściany komór-

kowej, co skutkuje śmiercią komórki bakteryjnej. Dzięki temu izoniazyd jest skuteczny zarówno w leczeniu aktywnej gruźlicy (TB), jak i w terapii utajonej postaci choroby (LTBI), pomagając zapobiegać jej rozwinęciu (Horsburgh i in. 2015, s. 2149-2160).

Izoniazyd może wywoływać działania niepożądane związane z toksycznością wątroby, które są szczególnie prawdopodobne u pacjentów starszych, osób nadużywających alkoholu lub cierpiących na schorzenia wątroby. Jego stosowanie może prowadzić do uszkodzenia komórek wątrobowych i podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych. Z tego powodu ważne jest, aby regularnie monitorować czynność wątroby w trakcie terapii, zwłaszcza jeśli pacjent ma dodatkowe czynniki ryzyka. Wczesne wykrycie zmian w parametrach wątrobowych może pozwolić na szybkie dostosowanie leczenia i zmniejszenie ryzyka powikłań.

Izoniazyd także może prowadzić do neuropatii obwodowej, która polega na uszkodzeniu nerwów obwodowych odpowiedzialnych za przewodzenie bodźców czuciowych i ruchowych. Objawia się to uczuciem mrowienia, drętwienia, osłabienia mięśni lub bólu, zwłaszcza w kończynach. Ryzyko wystąpienia neuropatii wzrasta u pacjentów z niedoborem witaminy B₆, ponieważ izoniazyd może zaburzać jej metabolizm. Aby zapobiegać tym problemom, standardowo zaleca się suplementację pirydoksyną (witamina B₆) podczas terapii, co pomaga chronić nerwy przed uszkodzeniem i łagodzić objawy związane z ich dysfunkcją szczególnie u ciężarnych, kobiet karmiących, osób niedożywionych, z niewydolnością wątroby lub nerek, alkoholików oraz zakażonym wirusem HIV (Sodré-Alves i in. 2024, s. e004022024).

Ryfampicyna (R) – jest czołowym lekiem w terapii skojarzonej gruźlicy, stosowanym wraz z innymi lekami. Jej działanie obejmuje eliminację prątków zarówno w fazie aktywnej, jak i spoczynkowej, co jest istotne dla zapobiegania nawrotom choroby po zakończeniu intensywnego leczenia. Dzięki zdolności do działania na uśpione bakterie ryfampicyna odgrywa ważną rolę w fazie podtrzymującej terapii, a także znajduje zastosowanie w leczeniu przewencyjnym. Mechanizm działania ryfampicyny polega na hamowaniu bakteryjnej polimerazy RNA, co blokuje syntezę RNA i zapobiega replikacji bakterii, działając bakteriobójczo.

Zastosowanie ryfampicyny wiąże się z potencjalnymi działaniami niepożądanymi, w tym hepatotoksycznością, zmianą zabarwienia moczu oraz innych wydzielin (np. łez) na pomarańczowo-czerwono, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a także indukcją enzymów cytochromu P450, co może wpływać na metabolizm innych leków (Tomasiewicz 2007, s. 334-337). Ryfampicyna może powodować reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, gorączka, a w ciężkich przypadkach reakcje anafilaktyczne. Ryfampicyna może wpływać na liczbę komórek krwi, prowadząc do małopłytkowości, leukopenii lub niedokrwistości hemolitycznej. W przypadku wystąpienia skazy krwotocznej leczenie należy przerwać. Ryfampicyna znana jest z tego, że aktywuje enzymy wątrobowe, co może przyspieszać metabolizm wielu leków, w tym doustnych środków

antykoniecznych, warfaryny, leków przeciwpadaczkowych czy niektórych leków przeciwtretowirusowych. To przyspieszenie metabolizmu może obniżyć skuteczność tych leków. W związku z tym konieczne może być dostosowanie ich dawek lub rozważenie alternatywnych metod leczenia – np. w przypadku antykoncepcji doustnej zaleca się stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży, aby uniknąć ryzyka jej nieskuteczności. Ryfamicyna pochodna ryfamicyny podawana jest pozajelitowo (Katzung i in. 2013, s. 946-957).

Ryfampicyna jest wskazana również w leczeniu zakażeń: trądu, legionellozy, zakażeń *Haemophilus influenzae* oraz zakażeń *Staphylococcus aureus* i szczepami opornymi na metycylinę (MRSA).

Pirazynameid (PZA) – jest stosowany w terapii skojarzonej z izoniazydem i ryfamicyną, szczególnie w fazie intensywnej terapii trwającej pierwsze dwa miesiące leczenia. Działa głównie na prątki, które znajdują się w kwaśnym środowisku, takim jak wnętrze makrofagów. Jest prolekiem, dlatego musi zostać przekształcony wewnątrz komórek bakteryjnych do formy aktywnej (kwasu pirazynokarbonowego), która najprawdopodobniej zakłóca syntezę kwasów tłuszczowych w ścianie komórkowej prątków. W ten sposób działa bakteriościszą na prątki, które są w fazie spoczynkowej lub mają niską aktywność metaboliczną, zmniejsza ryzyko nawrotów. Do najistotniejszych działań niepożądanych należą uszkodzenia wątroby, a także zwiększenie poziomu kwasu moczowego, co może doprowadzić do napadów dny moczowej. W takich przypadkach należy monitorować objawy i poziom kwasu moczowego. Mogą wystąpić również działania niepożądane ze strony układu pokarmowego: nudności, wymioty, bóle brzucha. Ponadto mogą się pojawić reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórsna, świąd lub gorączka. W rzadkich przypadkach cięższe reakcje to zespół Stevensa-Johnsona.

Etambutol – działa jako inhibitor syntezy ściany komórkowej bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Blokując enzym arabinosylotransferazę, etambutol hamuje produkcję arabinogalakтанu, który jest niezbędny do utrzymania integralności ściany komórkowej bakterii. To działanie prowadzi do osłabienia bakterii i zwiększa ich podatność na inne leki przeciwgruźlicze oraz na działanie układu odpornościowego. Pomimo swojego znaczenia terapeutycznego etambutol może powodować zapalenie nerwu wzrokowego (Neuritis optica), które może prowadzić do zaburzeń widzenia, w tym ślepoty na barwy czerwono-zielone. Z tego względu pacjenci powinni automonitorować wszelkie zmiany widzenia barw (dyschromatopsja) i niezwłocznie zgłaszać ten fakt lekarzom. Etambutol odgrywa ważną rolę w walce z gruźlicą oporną na leki (MDR-TB), gdzie jego skuteczne zastosowanie w schematach skojarzonych może znacznie poprawić wyniki leczenia. Jego użycie w połączeniu z innymi nowymi lekami, takimi jak bedakilina, pokazuje potencjał w poprawie skuteczności terapii gruźlicy, co jest istotne w obliczu rosnącej oporności na leki. Przenika przez barierę krew-mózg tylko w stanach zapalnych opon mózgowych.

Streptomycyna – działa bakteriobójczo, wiążąc się z podjednostką 30S rybosomu bakterii, co prowadzi do zakłócenia procesu translacji mRNA. Efekt ten uniemożliwia prawidłową syntezę białek, a w konsekwencji blokuje wzrost bakterii i ich śmierć. Streptomycyna jest istotnym składnikiem schematów leczenia gruźlicy, szczególnie w przypadkach MDR-TB (gruźlica wielolekooporna). W terapiach skojarzonych często łączona jest z innymi lekami przeciwgruźliczymi, co zwiększa skuteczność leczenia i ogranicza ryzyko rozwoju oporności. Należy pamiętać, że użycie streptomycyny jest kluczowe w kontekście terapii pacjentów, którzy nie reagują na standardowe leczenie oraz w leczeniu gruźlicy pozapłucnej. Streptomycyna może powodować szereg działań niepożądanych, w tym: ototoksyczność, nefrotoksyczność, reakcje alergiczne. Ze względu na wielolekooporność streptomycyna pozostaje ważnym narzędziem w leczeniu gruźlicy. Umożliwia lekarzom skuteczniejsze zarządzanie przypadkami MDR-TB oraz poprawia wyniki leczenia w trudnych sytuacjach klinicznych. Jednakże należy pamiętać o monitorowaniu funkcji słuchowych i nerek u pacjentów, aby uniknąć poważnych skutków ubocznych i dostosować leczenie do potrzeby (Olszanecki i in. 2023, s. 182-186).

Większość leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu gruźlicy jest bezpieczna dla kobiet w ciąży i nie powoduje wad rozwojowych u płodu, z wyjątkiem pyrazynamidu i streptomycyny – ta ostatnia może powodować problemy ze słuchem (ototoksyczność). Nie ma też przeciwwskazań do stosowania tych leków w okresie karmienia piersią. Ryfampicyna jest zaklasyfikowana jako lek kategorii C, co oznacza, że jej stosowanie u kobiet w ciąży wymaga dokładnego rozważenia ryzyka i korzyści. Jednakże leczenie gruźlicy jest kluczowe dla zdrowia matki i dziecka, ponieważ nieleczona choroba stanowi znacznie większe zagrożenie zarówno dla matki, jak i dziecka (Frieze i in. 2006, s. 274-275; lactancia.org, e-lactancia 2024).

Tab. 2. Wybrane działania niepożądane leków stosowanych w leczeniu gruźlicy

Lek	Działania niepożądane
Izoniazyd	Bezobjawowe podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, neuropatia obwodowa (parestezje, drętwienie, ból kończyn), wysypka skórna, senność i letarg, drgawki, pelagra, bóle stawów (artropatia), niedokrwistość, reakcje przypominające toczeń.
Ryfampicyna	Reakcje żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty), zapalenie wątroby, uogólnione reakcje skórne, plamica małopłytkowa, przebarwienia płynów ustrojowych, osteomalacja, rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego, pseudokryza nadnerczowa, ostra niewydolność nerek, wstrząs, niedokrwistość hemolityczna, zespół grypopodobny, hipoprotrombinemia.
Lewofloksacyna	Biegunka, nudności i wzdęcia, bóle stawów (artropatia), zapalenie lub zerwanie ścięgien, bóle mięśni lub osłabienie, neuropatia obwodowa, zmiany nastroju lub zachowania.

Źródło: opracowanie własne na podstawie WHO 2024.

Leki drugiego wyboru są stosowane w przypadkach oporności na leki pierwszego wyboru lub w przypadku ciężkich działań niepożądanych.

Leki drugiego rzutu są stosowane w leczeniu gruźlicy, gdy standardowe leki pierwszego rzutu okazują się nieskuteczne, co występuje głównie w przypadku gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) lub ekstremalnie lekoopornej (XDR-TB). Terapia drugiego rzutu jest bardziej skomplikowana oraz dłuższa, co może wiązać się ze zwiększeniem działań niepożądanych. W skład leków drugiego rzutu wchodzi różne klasy farmakologiczne, takie jak fluorochinolony, aminoglikozydy, polipeptydy oraz nowe środki przeciwgruźlicze.

Fluorochinolony – są jednymi z najważniejszych leków drugiego rzutu, szczególnie w leczeniu MDR-TB. Działają poprzez hamowanie syntezy DNA bakteryjnego, co prowadzi do śmierci komórki. Najczęściej stosowane fluorochinolony to:

Lewofloksacyna i moksyfloksacyna – obie wykazują wysoką aktywność przeciwko *Mycobacterium tuberculosis*. Moksyfloksacyna jest silniejsza, ale wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT w EKG.

Aminoglikozydy – to antybiotyki, które działają na rybosomy bakterii, hamując syntezę białek. W leczeniu gruźlicy alternatywą dla streptomycyny jest amikacyna i kanamycyna, natomiast podobnie jak streptomycyna mogą być ototoksyczne i nefrotoksyczne.

Polipeptydem o działaniu bakteriobójczym jest kapreomycyna – hamuje ona syntezę białek bakteryjnych. Jest używana, gdy inne leki są nieskuteczne lub występuje lekooporność.

Tionamidy, do których należy etionamid i protionamid – mają strukturę chemiczną podobną do izoniazydu. Działają poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej bakterii. Stosowane są w terapii MDR-TB, choć często wywołują działania niepożądane, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Cykloseryna oraz jej analog terizidon – działają bakteriostatycznie poprzez zakłócenie syntezy ściany komórkowej prątków. Są stosowane jako leki uzupełniające w schematach leczenia MDR-TB. Ich stosowanie wiąże się jednak z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak neurotoksyczność (drgawki, zaburzenia nastroju).

Linezolid – to antybiotyk bakteriostatyczny z grupy oksazolidynonów, który hamuje syntezę białek bakterii. Działania niepożądane mogą obejmować: neuropatię obwodową i supresję szpiku kostnego (Katzung i in. 2013, s. 946-957).

Leki drugiego rzutu odgrywają kluczową rolę w leczeniu trudniejszych przypadków gruźlicy. Terapia często musi być dostosowana indywidualnie do pacjenta i prowadzona pod ścisłym nadzorem lekarzy, aby zmniejszyć ryzyko skutków ubocznych i skutecznie zwalczać chorobę. Ważne jest również regularne monitorowanie stanu zdrowia pacjentów, aby szybko reagować na ewentualne działania niepożądane lub komplikacje.

W ostatnich latach wprowadzono innowacyjne schematy leczenia, które skracają czas terapii i poprawiają jej skuteczność, wprowadzono też nowe leki, takie jak bedakilina i delamanid (Alimuddin i in. 2013, s. 745-755).

Bedakilina – to lek przeciwgruźliczy należący do nowej klasy związków – diarylochinolin, stosowany w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB, ang. *multidrug-resistant tuberculosis*). Działa poprzez hamowanie enzymu syntazy ATP zależnej od protonów w prątkach gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), co zakłóca produkcję energii wewnątrzkomórkowej bakterii i prowadzi do jej śmierci. Bedakilina jest stosowana głównie w połączeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi u pacjentów z potwierdzoną wielolekoopornością (MDR-TB), w tym postaci opornej na ryfampicynę (RR-TB). Do najczęstszych działań niepożądanych należą nudności, bóle stawów, bóle głowy i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Najpoważniejsze ryzyko związane z jej stosowaniem to wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, co może prowadzić do arytmii serca.

Delamanid – nowoczesny lek stosowany w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB). Jest to związek, który działa jako inhibitor syntezy kwasu mykolowego, co hamuje rozwój bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to bóle głowy, zawroty głowy, nudności, a także zmiany w wynikach testów funkcji wątroby (European Medicines Agency 2013).

Pretonamid – działa poprzez zakłócanie syntezy kwasów tłuszczowych w komórkach bakterii *Mycobacterium tuberculosis*, co prowadzi do ich śmierci. Jest szczególnie skuteczny w połączeniu z innymi lekami, ponieważ może wzmocnić działanie bakteriobójcze całej terapii, ale też powodować działania niepożądane, takie jak problemy żołądkowo-jelitowe, hepatotoksyczność, neuropatię obwodową oraz zaburzenia metaboliczne (Janiec 2021).

Terapia DOT (ang. *directly observed therapy*, czyli terapia bezpośrednio nadzorowana) to strategia leczenia gruźlicy, w której pacjent przyjmuje leki pod bezpośrednim nadzorem pracownika służby zdrowia. Pielęgniarki odgrywają kluczową rolę w terapii DOT, ponieważ są dobrze przygotowane do monitorowania leczenia i wspierania pacjentów. Celem tej metody jest zapewnienie, że pacjent przyjmuje wszystkie przepisane dawki leków zgodnie z zaleceniami, co minimalizuje ryzyko przerwania leczenia i zapobiega rozwojowi oporności prątków na leki. Pomaga zapewnić skuteczność leczenia, zapobiega rozwojowi lekooporności oraz wspiera pacjentów w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.

DOT jest szczególnie skuteczna w leczeniu gruźlicy, ponieważ:

1. Zapewnia pełne wyleczenie – bezpośredni nadzór nad terapią zwiększa szansę na pomyślne zakończenie leczenia, ponieważ zmniejsza ryzyko, że pacjent zapomni o dawkach lub przerwie terapię z powodu skutków ubocznych.

2. Zapobiega lekooporności – nieregularne przyjmowanie leków może prowadzić do rozwoju oporności na antybiotyki, co jest szczególnie groźne w przypadkach gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB). DOT pomaga temu zapobiec.
3. Redukuje transmisję – poprawne leczenie i nadzór nad pacjentem pozwalają szybciej zahamować transmisję choroby na inne osoby.

Terapia DOT prowadzona przez pielęgniarki jest skutecznym podejściem do monitorowania leczenia, ponieważ pielęgniarki łączą wiedzę medyczną z umiejętnością budowania relacji z pacjentem, co sprzyja przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych i poprawia wyniki leczenia (Centers for Disease Control and Prevention 2024).

Bibliografia

- Alimuiddin Z., Raviglione M., Hafner R., Fordham von Reyn C. (2013), *Tuberculosis*, „The New England Journal of Medicine”, 368(8), s. 745-755.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2024), *Tuberculosis (TB) – Treatment Information for Providers*, <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/default.htm> [dostęp 14.10.2024].
- European Medicines Agency (EMA) (2013), *Treatment of Tuberculosis*, https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&search_api_full-text=tuberculosisi [dostęp 14.10.2024].
- Frieze K., Mörike K., Neumann G., Windorfer A. (2006), *Leki w ciąży i laktacji*, Medfarm-Polska, Wrocław.
- Horsburgh C.R., Barry III C.E., Lange C. (2015), *Treatment of Tuberculosis*, „The New England Journal of Medicine”, 373, s. 2149-2160.
- Janiec W. (red.) (2021), *Kompendium farmakologii*, wyd. V, PZWL, Warszawa, s. 661-664.
- Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, t. I i II, wyd. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, s. 946-957.
- lactancia.org. e-lactancia (2024), *Bezpieczne stosowanie leków i substancji podczas laktacji*, <https://www.e-lactancia.org> [dostęp 14.10.2024].
- Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J. (2023), *Farmakologia. Mechanizmy, leki, farmakoterapia oparta na faktach*, wyd. I, PZWL, Warszawa, s. 182-186.
- Sodré-Alves B.M.C., Toledo M.M., Zimmermann I.R., Navegantes de Araújo W., Urruth Leão Tavares N. (2024), *Isoniazid Use, Effectiveness, and Safety for Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review*, „Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical”, 57, s. e004022024.
- Tomasiewicz K. (red.) (2007), *Oksfordzki podręcznik praktycznego stosowania leków*, Wydawnictwo Czelej, Lublin, s. 334-337.
- Vanino E., Granzozi B., Akkerman O.W., Munoz-Torrico M., Palmieri F., Seaworth B., Tiberi S., Tadolini M. (2023), *Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point*, „International Journal of Infectious Diseases”, 130 Suppl., s. 12-15.
- WHO (2024), *Operational handbook on tuberculosis Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096196> [dostęp 14.10.2024].

Pytania kontrolne – przykłady

1. Które z poniższych stwierdzeń najlepiej opisuje drogę przenoszenia gruźlicy:
 - a) kontakt bezpośredni ze skórą zakażonego pacjenta
 - b) spożycie skażonej żywności lub wody
 - c) **droga kropelkowa**
 - d) kontakt z krwią zakażonego pacjenta
 - e) kontakt z zanieczyszczonymi powierzchniami
2. Jakie leki wchodzi w skład standardowego schematu leczenia gruźlicy w fazie intensywnej:
 - a) amoksycylina, klarytromycyna, metronidazol, izoniazyd
 - b) **izoniazyd, ryfampicina, pyrazynamid, etambutol**
 - c) cefaleksyna, lewofloksacyna, rifabutyna, izoniazyd
 - d) rifabutyna, pyrazynamid, streptomycyna, amikacyna
 - e) tetracyklina, ryfampicina, izoniazyd, amoksycylina
3. Które z poniższych działań niepożądanych jest najczęściej związane z przyjmowaniem ryfampiny:
 - a) nudności i wymioty
 - b) **przebarwienie moczu i innych płynów ustrojowych na kolor pomarańczowo-czerwony**
 - c) zawroty głowy i szumy uszne
 - d) reakcje alergiczne na skórze
 - e) problemy z sercem, takie jak arytmia

Leki onkologiczne

Nowoczesne leczenie nowotworów rozwija się w szybkim tempie, wprowadzając coraz bardziej zaawansowane terapie, które dają pacjentom nowe szanse na wyleczenie. Obecnie metody obejmują różne rodzaje leków, które nie tylko walczą z samą chorobą, ale również mają na celu poprawę jakości życia pacjentów.

Tradycyjna chemioterapia koncentruje się na bezpośrednim niszczeniu komórek rakowych i polega na podawaniu leków w wysokich dawkach i cyklach. Taki schemat leczenia wiąże się z koniecznością przerw, aby umożliwić zdrowym tkankom regenerację. Alternatywą jest terapia metronomiczna, w której stosuje się niskie, częste dawki leków bez długich przerw, co pozwala na blokowanie tworzenia się nowych naczyń krwionośnych, a co za tym idzie stale hamować wzrost guza, minimalizując skutki uboczne. Oba podejścia mają swoje zalety i mogą być stosowane w zależności od rodzaju nowotworu oraz stanu zdrowia pacjenta. Często w praktyce łączy się różne metody leczenia, aby uzyskać lepsze efekty (Olszanecki i in. 2023, s. 537).

Tab. 1. Wpływ leków cytostatycznych na cykl komórkowy

Faza cyklu komórkowego	Opis fazy	Przykłady leków działających w tej fazie
G1	przygotowanie do syntezy DNA	antyestrogeny (tamoksyfen), leki hormonalne
S	replikacja DNA	antymetabolity (metotreksat, 5-FU), hydroksykarbamid
G2	przygotowanie do mitozy i sprawdzanie replikacji DNA	inhibitory topoizomerazy (etopozid, irinotekan)
M	podział komórkowy	inhibitory mitozy (paklitaksel, winblastyna)

Źródło: Janiec 2021, s. 564.

Ten schemat pokazuje etapy cyklu komórkowego i to, jak tradycyjne leki przeciwnowotworowe działają na konkretne fazy, aby zatrzymać wzrost i podział komórek nowotworowych.

Tradycyjna chemioterapia wiąże się niestety z częstymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi, dlatego naukowcy intensywnie pracują nad bardziej precyzyjnymi i mniej toksycznymi formami leczenia. Proponują terapie, starając się ograniczać ekspozycję organizmu na chemioterapię, skupiając się na precyzyjnym celowaniu w komórki nowotworowe przy jednoczesnym oszczędzaniu zdrowych tkanek. Immunoterapia i terapie celowane należą do nowoczesnych strategii, które oferują większą skuteczność i mniejsze ryzyko poważnych skutków ubocznych.

Tradycyjne leki cytotoksyczne to środki stosowane w terapii onkologicznej, które niszczą komórki rakowe lub spowalniają ich wzrost. Działają one poprzez uszkodzenie materiału genetycznego (DNA) komórek nowotworowych lub zakłócanie ich funkcji życiowych. Wymagają ostrożnego postępowania, ponieważ mogą wpływać także na zdrowie komórki organizmu (Olszanecki i in. 2023, s. 526).

Tabela 2 schematycznie przedstawia najważniejsze grupy leków onkologicznych.

Tab. 2. Najważniejsze grupy leków onkologicznych

Główna grupa leków onkologicznych	Podgrupa leków	Przykłady leków	Opis działania
Leki cytostatyczne (chemioterapeutyki)	leki alkilujące	cyklofosamid, cisplatyna, karboplatyna	uszkadzają DNA komórek nowotworowych, uniemożliwiając ich podział
	inhibitory mitozy	paklitaksel, winblastyna, docetaksel	hamują podział komórkowy na etapie mitozy, blokując funkcjonowanie mikrotubul
	inhibitory topoizomerazy	irinotekan, topotekan, etopozyd	hamują enzymy niezbędne do replikacji DNA, powodując przerwanie podziału komórkowego
	antymetabolity	metotreksat, 5-fluorouracyl (5-FU), gemcytabina	zakłócają syntezę DNA i RNA, hamując wzrost komórek
	antybiotyki cytotoksyczne	doksorubicyna, bleomycyna, mitomycyna	uszkadzają DNA komórek nowotworowych lub zakłócają ich replikację
Leki biologiczne	inhibitory kinaz tyrozynowych	imatinib, erlotynib, gefitynib	blokują szlaki sygnałowe związane z kinazami tyrozynowymi, co hamuje wzrost komórek nowotworowych
	inhibitory proteasomów	bortezomib, karfilzomib	zakłócają proces degradacji białek, prowadząc do śmierci komórek nowotworowych

Główna grupa leków onkologicznych	Podgrupa leków	Przykłady leków	Opis działania
	przeciwciała monoklonalne	trastuzumab, rituksymab, cetuksymab	wiążą się z antygenami na powierzchni komórek nowotworowych, hamując ich wzrost lub je niszcząc
	inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego	pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab	przerywają blokadę odpowiedzi immunologicznej, wzmacniając walkę organizmu z nowotworem
	inhibitory punktów kontrolnych	ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab	wzmacniają układ odpornościowy, umożliwiając lepsze rozpoznawanie i niszczenie komórek nowotworowych
	tisagenlecleucel (terapia CAR-T)	–	stosują zmodyfikowane limfocyty T, które bezpośrednio atakują komórki nowotworowe
Leki wspomagające	czynniki wzrostu kolonii granulocytów	filgrastym, pegfilgrastym	stymulują produkcję białych krwinek, aby zapobiec neutropenii wywołanej chemioterapią
	leki przeciwwymiotne	ondansetron, aprepitant	stosowane w celu łagodzenia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią
	leki wspomagające erytropoezę	erytropoetyna, darbepoetyna	zwiększają produkcję czerwonych krwinek, aby zapobiec anemii wywołanej leczeniem przeciwnowotworowym
Leki hormonalne	antyestrogeny	tamoksyfen, fulwestrant	blokują działanie estrogenów w nowotworach hormonozależnych, takich jak rak piersi
	inhibitory aromatazy	anastrozol, letrozol, eksemestan	hamują produkcję estrogenów, zmniejszając ich poziom w organizmie
	antyandrogeny	bikalutamid, enzalutamid	blokują działanie androgenów w nowotworach hormonozależnych, takich jak rak prostaty

Źródło: Katzung i in. 2012, s. 1094.

Leki cytostatyczne

Leki alkilujące

Leki alkilujące są jedną z najstarszych klas leków stosowanych w onkologii. Działają poprzez przyłączanie grup alkilowych do zasad azotowych w DNA (głównie guaniny). Proces ten nazywany jest alkilacją, a jego skutkiem jest tworzenie wiązań krzyżowych pomiędzy niciami DNA lub w obrębie jednej nici DNA. Te uszkodzenia zakłócają

replikację DNA i transkrypcję, prowadząc do apoptozy (programowanej śmierci) komórek. Są to leki niezależne od fazy cyklu komórkowego, co oznacza, że mogą uszkadzać komórki w fazie spoczynku (G0), jak i w fazach aktywnego podziału. Ze względu na brak specyficzności mogą również uszkadzać szybko dzielące się zdrowe komórki, np. komórki szpiku kostnego, komórki błon śluzowych czy mieszki włosowe. Oto przykłady:

Cyklofosfamid jest prolekiem, co oznacza, że musi zostać przekształcony w organizmie, aby stać się aktywny terapeutycznie. W wątrobie ulega przemianie do aktywnych metabolitów, takich jak fosforamid i akroleina, które odpowiadają za jego działanie przeciwnowotworowe. Aktywne metabolity uszkadzają DNA komórek nowotworowych, co zakłóca proces ich replikacji i prowadzi do śmierci komórki. Dzięki temu mechanizmowi cyklofosfamid jest wykorzystywany w leczeniu różnych rodzajów nowotworów, w tym chłoniaków, białaczek, a także raka piersi i jajnika.

Innym istotnym działaniem niepożądanym jest toksyczność w odniesieniu do pęcherza moczowego, wynikająca z działania akroleiny, która może prowadzić do krwotocznego zapalenia pęcherza i uszkodzeń układu moczowego. W celu zapobiegania tej toksyczności często stosuje się leki ochronne, takie jak mesna, oraz zaleca się odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Kompleksy platyny, takie jak cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna, są szeroko stosowane w różnych typach nowotworów, takich jak rak jajnika, jądra, płuc, głowy i szyi. Mechanizm ich działania jest podobny jak innych leków alkilujących. Tworzenie wiązań między sąsiednimi zasadami azotowymi (najczęściej guaninami) powoduje zakłócenie struktury helisy DNA, co uniemożliwia komórkom nowotworowym prawidłowe funkcjonowanie i dzielenie się (https://www.onkonet.pl/dp_lek_pn.php#literab).

Busulfan jest najczęściej stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) oraz jako przygotowanie do przeszczepu szpiku kostnego, dzięki swoim zdolnością do niszczenia szybko dzielących się komórek, a także w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem szpiku kostnego, aby usunąć z organizmu chore komórki i przygotować miejsce dla zdrowych komórek macierzystych (Janiec 2021, s. 565-570).

Leki alkilujące, ze względu na brak specyficzności, uszkadzają nie tylko komórki nowotworowe, ale także zdrowe komórki, co prowadzi do działań niepożądanych:

1. Nefrotoksyczność – cisplatyna jest znana z powodowania uszkodzeń nerek, co stanowi główne ograniczenie jej stosowania. W celu zapobiegania nefrotoksyczności stosuje się odpowiednie nawodnienie i leki ochronne, takie jak mannitol czy amifostynę.
2. Neurotoksyczność – kompleksy platyny, zwłaszcza oksaliplatyna, mogą powodować neuropatię obwodową, która objawia się mrowieniem, drętwieniem lub bólem rąk i stóp. Toksyczność neurologiczna może być trwała i wpływać na jakość życia

pacjenta. W dużych dawkach busulfan może powodować drgawki, dlatego czasem stosuje się leki przeciwdrgawkowe w ramach profilaktyki.

3. Ototoksyczność – cisplatyna może powodować uszkodzenia słuchu, objawiające się szumami usznymi lub utratą słuchu, szczególnie przy wyższych dawkach.
4. Objawy żołądkowo-jelitowe – nudności i wymioty są częste po podaniu kompleksów platyny, zwłaszcza cisplatyny, dlatego często stosuje się leki przeciwwymiotne w celu złagodzenia tych objawów.
5. Długoterminowe ryzyko wtórnych nowotworów – stosowanie busulfanu i cyklofosfamidu wiąże się z ryzykiem rozwoju wtórnych nowotworów, takich jak białaczka.
6. Toksyczność płucna – busulfan może prowadzić do zwłóknienia płuc (Katzung i in. 2012, s. 1085; <https://hematoonkologia.pl/schematy-terapii>).

Antymetabolity

Antymetabolity są grupą leków przeciwnowotworowych, które działają poprzez zakłócanie procesów metabolicznych niezbędnych do syntezy DNA, RNA lub białek, co uniemożliwia komórkom nowotworowym namnażanie się. Każda podgrupa tych leków ma specyficzny mechanizm działania i różne profile toksyczności. W dalszej części podano szczegółowe opisy działania i toksyczności poszczególnych antymetabolitów.

Antagoniści kwasu foliowego

Blokują reduktazę dihydrofolianową, enzym niezbędny do produkcji aktywnego kwasu foliowego, który jest kluczowy dla syntezy nukleotydów potrzebnych do budowy DNA i RNA. Działają w fazie S cyklu komórkowego, gdy dochodzi do syntezy DNA.

Przykłady:

- a) metotreksat – hamuje enzym reduktazę dihydrofolianową, co prowadzi do zatrzymania produkcji puryn i tymidyny;
- b) pemetreksed – działa podobnie do metotreksatu, ale dodatkowo hamuje inne enzymy związane z syntezą kwasu foliowego.

Najczęstsze działania niepożądane obejmują uszkodzenia szpiku kostnego, w konsekwencji neutropenia i anemia oraz toksyczność dla błon śluzowych (zapalenie błony śluzowej jelit). Długotrwałe stosowanie może również prowadzić do toksyczności wątrobowej i nerkowej.

Antagoniści puryn

Antagoniści puryn, np. merkaptopuryna i fludarabina, są wbudowywani w DNA lub RNA, co prowadzi do błędów w replikacji i transkrypcji oraz do zatrzymania podziału komórkowego, także w fazie S, blokując syntezę nukleotydów purynowych. Przykłady:

- a) merkaptopuryna (6-MP) – hamuje syntezę puryn, co prowadzi do niedoboru niezbędnych nukleotydów i zatrzymania podziału komórek nowotworowych;
- b) fludarabina – wbudowuje się w DNA i hamuje aktywność polimerazy DNA, a także działa immunosupresyjnie (https://www.onkonet.pl/dp_lek_pn.php#literab).

Typowe działania niepożądane to uszkodzenia szpiku kostnego i związane z tym zaburzenia krwiotwórcze, takie jak pancytopenia oraz zaburzenia wątroby. Fludarabina może również prowadzić do neurotoksyczności i zwiększa ryzyko zakażeń.

Antagoniści pirymidyn

Mechanizm działania. Blokują syntezę nukleotydów pirymidynowych, co uniemożliwia powstawanie DNA i RNA. Niektóre z tych leków mogą być wbudowywane w nić DNA, prowadząc do błędów replikacyjnych. W fazie S cyklu komórkowego, gdzie synteza DNA i RNA jest intensywna. Przykłady:

- a) 5-fluorouracyl (5-FU) – blokuje tymidylat syntetazę, co prowadzi do niedoboru tymidyny i uszkodzeń DNA.
- b) kapecytabina – prolek przekształcający się w 5-FU w organizmie, umożliwiając bardziej celowane działanie na komórki nowotworowe;
- c) gemcytabina – wbudowuje się w nić DNA, blokując dalszą syntezę DNA i prowadząc do śmierci komórki.

Do najczęstszych działań niepożądanych należą mielosupresja, toksyczność dla przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej), toksyczność skórna (zespół ręką-stopą), a także toksyczność sercowa (rzadziej).

Antagoniści adenozyne

Antagoniści adenozyne, np. kladrybina, są wbudowywani w DNA, co prowadzi do błędów replikacyjnych i apoptozy komórek nowotworowych. Działają w fazie S, zakłócając syntezę DNA. Przykłady:

- a) kladrybina – działa jako analog adenozyne, prowadząc do hamowania syntezy DNA i indukcji apoptozy.

Działania niepożądane obejmują supresję szpiku kostnego, co prowadzi do niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości oraz zaburzenia funkcji wątroby (Olszanecki i in. 2023, s. 544).

Antymetabolity są skuteczne w leczeniu wielu typów nowotworów, takich jak białaczki, rak piersi, jelita grubego, trzustki i płuc, dzięki zakłócaniu kluczowych procesów komórkowych, które są niezbędne do wzrostu i podziału komórek rakowych. Jednak ze względu na ich działanie na szybko dzielące się komórki mogą również uszkadzać zdrowe tkanki i powodować wspomniane już wyżej działania niepożądane.

Inhibitory mitozy

Leki te działają na wrzeciono kariokinetyczne, zapobiegając podziałowi komórki.

- a) paklitaksel – stosowany w leczeniu raka piersi, raka jajnika i niedrobnokomórkowego raka płuca. Stabilizuje mikrotubule, uniemożliwiając ich depolaryzację, co prowadzi do zatrzymania mitozy. Może powodować neuropatię obwodową, mielosupresję i reakcje nadwrażliwości;

- b) winblastyna – hamuje polimeryzację mikrotubul, zatrzymując podział komórkowy. Stosowana w leczeniu chłoniaków, mięsaka Kaposiego i raka pęcherza moczowego. Działania niepożądane to mielosupresja, nudności i wymioty (Tomasiewicz 2007, s. 444-475).

Antybiotyki cytotoksyczne

Te leki, mimo że są antybiotykami, działają cytotoksycznie na komórki nowotworowe poprzez interkalację z DNA i generowanie wolnych rodników.

- a) dokсорubicyna – często stosowana w terapii wielu nowotworów, w tym raka piersi, chłoniaków i białaczek. Jej działanie polega na interkalacji DNA, co zakłóca proces replikacji. Najważniejsze działania niepożądane to kardiotoxyczność, mielosupresja i łysienie.
- b) bleomycyna – stosowana w leczeniu chłoniaków Hodgkina, raka jąder i raka szyjki macicy. Uszkadza DNA, prowadząc do fragmentacji. Główne działania niepożądane to zwłóknienie płuc i reakcje skórne (Maj 2000, s. 17-28).

Inhibitory topoizomerazy

Topoizomerazy to enzymy biorące udział w rozplątaniu DNA. Ich inhibicja prowadzi do złamań nici DNA i śmierci komórki.

- a) irynotekan – inhibitor topoizomerazy I, stosowany głównie w leczeniu raka jelita grubego. Działania niepożądane to biegunka i mielosupresja;
- b) etopozyd – inhibitor topoizomerazy II, stosowany w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca, chłoniaków i białaczek. Może powodować mielosupresję, nudności i wymioty (https://www.onkonet.pl/dp_lek_pn.php#literab).

Leczenie biologiczne, immunoterapia i terapia celowana

Leczenie biologiczne to szerokie pojęcie, które obejmuje zarówno immunoterapię, jak i terapię celowaną. Immunoterapia koncentruje się głównie na układzie odpornościowym pacjenta, podczas gdy terapia celowana skupia się na blokowaniu określonych szlaków molekularnych lub struktur charakterystycznych dla nowotworu. Immunoterapia i terapia celowana to różne podejścia stosowane w onkologicznym leczeniu biologicznym, często uzupełniające się wzajemnie. Są stosowane razem w celu zwiększenia skuteczności terapii.

Zatem w leczeniu biologicznym stosuje się białka, komórki lub fragmenty DNA, które wpływają na odpowiedź organizmu na nowotwór.

Immunoterapia skupia się na pobudzaniu układu odpornościowego, aby lepiej zwalczał nowotwór poprzez aktywację naturalnych mechanizmów obronnych organizmu.

Stosowane są m.in. (<https://immuno-onkologia.pl/dostepnosc-immunoterapii-dla-polskich-pacjentow-informacje/>):

- a) inhibitory punktów kontrolnych – są to typowe leki immunoterapeutyczne, takie jak pembrolizumab i niwolumab, które blokują białka PD-1 lub ipilimumab blokujący białko CTLA-4, leki te blokują mechanizmy hamujące odpowiedź immunologiczną. Stosowane są w leczeniu wielu typów nowotworów, w tym czerniaka i raka płuca (Janiec 2021, s. 599). Działania niepożądane obejmują zapalenie jelit, zapalenie wątroby, zapalenie płuc i inne reakcje autoimmunologiczne;
- b) szczepionki terapeutyczne – oparte na immunizacji antygenem nowotworu: Sipuleucel-T lub oparte na wirusach onkologicznych: Talimogen Laherparepwek (Olszanecki i in. 2023, s. 567);
- c) cytokiny – substancje modulujące odpowiedź immunologiczną, np. interferon alfa (stosowany w leczeniu białaczek i czerniaka) oraz interleukina-2 (stosowana w zaawansowanym czerniaku i raku nerki);
- d) CAR-T cell therapy (terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym) jest przełomową metodą, w której limfocyty T pacjenta są modyfikowane genetycznie, aby lepiej rozpoznawać i niszczyć komórki nowotworowe. Stosowana głównie w leczeniu opornych na leczenie białaczek i chłoniaków. Potencjalne działania niepożądane to zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność (Olszanecki i in. 2023, s. 568).

Terapia celowana kieruje uwagę na specyficzne zmiany molekularne w komórkach nowotworowych, które odpowiadają za ich wzrost i podział. To podejście jest bardziej selektywne niż tradycyjna chemioterapia, ponieważ atakuje wyłącznie komórki nowotworowe. Przykładem są:

1. Inhibitory kinaz tyrozynowych to enzymy ważne dla przekazywania sygnałów w komórkach. Ich mutacje mogą prowadzić do nowotworzenia, dlatego inhibitory tych kinaz są skuteczne w leczeniu niektórych nowotworów. Do nich należą:
 - a) imatinib – stosowany w przewlekłej białaczce szpikowej (CML) (Maj 2000, s. 17-28) oraz w terapii guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). To pierwszy z inhibitorów kinaz tyrozynowych, hamuje kinazę BCR-ABL, charakterystyczną dla CML. Działania niepożądane to obrzęki, nudności, wysypki;
 - b) gefitynib – inhibitor EGFR (receptora naskórkowego czynnika wzrostu), stosowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Działania niepożądane to wysypki skórne i biegunki (Katzung i in. 2012, s. 1098).
2. Kolprzeciwciała monoklonalne to białka skierowane na specyficzne antygeny komórek nowotworowych, które pomagają układowi immunologicznemu rozpoznać i zniszczyć nowotwór. Do tej grupy zaliczamy:
 - a) trastuzumab i rytuksymab stosowane w terapii celowanej z komponentą immunologiczną, wspierające organizm w walce z nowotworami. Trastuzumab

działa na receptor HER2 w komórkach raka piersi z nadekspresją tego receptora, pomagając układowi odpornościowemu rozpoznać i niszczyć komórki nowotworowe. Może wywoływać działania niepożądane, takie jak kardiotoxycytność i reakcje alergiczne. Z kolei rytuksymab celuje w antygen CD20 na powierzchni limfocytów B w chłoniakach i białaczkach, aktywując odpowiedź immunologiczną do niszczenia tych komórek, co czasem skutkuje reakcjami infuzyjnymi, mielosupresją i infekcjami.

3. Leki antyangiogenne hamują angiogenezę, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych, co ogranicza dopływ składników odżywczych do nowotworu i jego wzrost. Ich przykładem jest:
 - a) bewacyzumab – stosowany w wielu typach nowotworów, np. jelita grubego, piersi, płuca. Wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), co blokuje sygnały niezbędne do tworzenia naczyń krwionośnych wokół guza (Olszanecki i in. 2023, s. 553).

Hormonoterapia to kolejna kategoria leczenia nowotworów, która może być rozpatrywana jako część terapii celowanej, ale z bardziej specyficznym działaniem. Skierowana jest głównie na nowotwory hormonozależne, czyli takie, których rozwój jest stymulowany przez hormony (Licznier 2023, s. 61-64). Przykłady:

- a) tamoksyfen – stosowany w leczeniu raka piersi. Blokuje receptory estrogenowe, hamując wzrost komórek rakowych zależnych od estrogeny. Działania niepożądane obejmują ryzyko zakrzepicy, uderzenia gorąca i zwiększone ryzyko raka endometrium;
- b) anastrozol – inhibitor aromatazy, stosowany w leczeniu raka piersi u kobiet po menopauzie. Hamuje produkcję estrogenów, co jest kluczowe w leczeniu nowotworów zależnych od hormonów. Może powodować bóle stawów, osteoporozę i uderzenia gorąca;
- c) bikalutamid – stosowany w leczeniu raka prostaty. Blokuje receptory androgenowe, hamując wpływ testosteronu na komórki nowotworowe. Działania niepożądane to ginekomastia, zmniejszenie libido i uderzenia gorąca (Janiec 2021, s. 610).

Leki wspomagające

Leki wspomagające w onkologii to środki stosowane w celu łagodzenia objawów ubocznych terapii przeciwnowotworowych oraz wspierania pacjentów w radzeniu sobie z obciążeniami leczenia. Oto główne grupy leków wspomagających:

- a) leki przeciwwymiotne – zapobiegają nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią i radioterapią. Należą do nich antagoniści receptora serotoninowego (np. ondansetron), neurokininowego (np. aprepitant) i glikokortykosteroidy (np. deksametazon);

- b) leki wspomagające produkcję krwinek – stosowane w celu poprawy morfologii krwi. Erytropoetyny (np. darbepoetyna) stymulują produkcję czerwonych krwinek, a czynniki wzrostu granulocytów (np. filgrastym) wspierają regenerację białych krwinek;
- c) leki przeciwbólowe – pomagają kontrolować ból nowotworowy. Stosuje się tutaj leki z różnych grup, od niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), przez opioidy (np. morfina), po leki wspomagające jak gabapentyna;
- d) leki wspomagające układ kostny – bisfosfoniany (np. kwas zoledronowy) i denosumab są stosowane w przypadku przerzutów do kości, aby zapobiegać złamaniom i łagodzić ból kostny;
- e) leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe – pomagają radzić sobie z psychicznymi obciążeniami związanymi z chorobą nowotworową, poprawiając jakość życia pacjentów (Katzung i in. 2012, s. 1077-1108; Janiec 2021, s. 610-615).

Powikłania leczenia onkologicznego

Wynaczynienia cytostatyków to poważne powikłanie, które polega na przypadkowym przedostaniu się leku przeciwnowotworowego poza naczynie krwionośne i do tkanek otaczających miejsce wkłucia. Może to prowadzić do lokalnego uszkodzenia tkanek, objawiającego się bólem, obrzękiem, zaczerwienieniem, a w ciężkich przypadkach powodować martwicę tkanek i powstanie trudno gojących się ran. Wynaczynienie jest poważnym problemem i wymaga natychmiastowego działania, aby ograniczyć uszkodzenia tkanek oraz zapewnić pacjentowi odpowiednią opiekę. Cytostatyki możemy podzielić na:

- a) cytostatyki parzące – tworzą pęcherze i wywołują martwicę (doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna, amsakryna, mitomycyna, mitoksantron, daktynomycyna, antymetabolity, alkaloidy barwnika, taksony);
- b) cytostatyki drażniące – powodują miejscową reakcję zapalną bez martwicy (dakarbazyne, karmustyna, melfalan, ifosfamid, tiotepa, cyklofosfamid, mniejsze stężenia cisplatyny, karboplatyny, oksaliplatyny, epipodofilotoksyny, pochodne kamptotecyny, doksorubicyna lizosomalna).

W przypadku wynaczynienia cytostatyków należy:

1. Przerwać podawanie leku – natychmiastowe zatrzymanie infuzji, pozostawiając wenflon w miejscu wkłucia, aby móc później podać antidotum.
2. Unieść kończynę – w celu zmniejszenia przepływu krwi i ograniczenia rozprzestrzeniania się leku.
3. Dodatkowo zaleca się obserwację i ocenę miejsca wynaczynienia – regularne sprawdzanie, czy nie pojawiają się objawy martwicy tkanek, oraz odnotowanie zdarzenia w dokumentacji medycznej pacjenta.

Możliwe do zastosowania antidota:

- a) deksrazoksan – stosowany głównie przy wynaczynieniu antracyklin (np. dokso-rubicyna, epirubicyna). Deksrazoksan pomaga zredukować uszkodzenia tkanek, gdyż neutralizuje toksyczność antracyklin, zmniejszając ryzyko martwicy;
- b) hialuronidaza – stosowana przy wynaczynieniu alkaloidów barwinka (np. win-blastyna, winorelbina) oraz innych leków, które powodują tzw. szklisty obrzęk. Hialuronidaza rozkłada kwas hialuronowy w tkankach, co zwiększa przepływ krwi i ułatwia rozprzestrzenianie się wynaczynionego leku, aby zminimalizować jego koncentrację w jednym miejscu;
- c) DMSO (dimetylosulfotlenek) – stosowany miejscowo w wynaczynieniach leków, które są ciężkie do rozcieńczenia, takich jak antracykliny i niektóre inne cytostatyki. DMSO zmniejsza reakcje zapalne i ma właściwości przeciwbólowe;
- d) tiosiarczan sodu – stosowany przy wynaczynieniu leków na bazie cisplatyny oraz innych związków platyny. Tiosiarczan sodu pomaga neutralizować toksyczność związków platyny, zapobiegając uszkodzeniom tkanek (Licznier 2023, s. 73).

Bibliografia

- <https://hematoonkologia.pl/schematy-terapii> [dostęp 10.08.2024].
- <https://immuno-onkologia.pl/dostepnosc-immunoterapii-dla-polskich-pacjentow-informacje/> [dostęp 10.08.2024].
- https://www.onkonet.pl/dp_lek_pn.php#literab [dostęp 10.08.2024].
- Janiec W. (red.) (2021), *Kompendium farmakologii*, PZWL, Warszawa, s. 563-615.
- Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, t. I i II, Wydawnictwo Czelej, Lublin, s. 1077-1108.
- Licznier G. (2023), *Wybrane zagadnienia z farmakologii dla studentów i lekarzy*, Wydawnictwo Medyk, Warszawa, s. 61-64, 73.
- Maj S. (2000), *Polekowe powikłania hematologiczne*, „Postępy Nauk Medycznych”, 4, s. 17-28.
- Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J. (2023), *Farmakologia. Mechanizmy, leki, farmakoterapia oparta na faktach*, PZWL, Warszawa, s. 527-578.
- Tomasiewicz K. (red.) (2007), *Oksfordzki podręcznik praktycznego stosowania leków*, Wydawnictwo Czelej, Lublin, s. 444-475.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Co należy zrobić w pierwszym kroku w przypadku wynaczynienia cytostatyków:
 - a) natychmiast usunąć wenflon
 - b) przyłożyć zimny okład do miejsca wynaczynienia
 - c) **zostawić wenflon w miejscu wkłucia i zatrzymać infuzję**
 - d) przepłukać miejsce wynaczynienia wodą utlenioną
 - e) zastosować okład z ciepłej wody
2. Jaki jest główny mechanizm działania chemioterapii tradycyjnej:
 - a) wybiórcze blokowanie konkretnych receptorów komórek nowotworowych
 - b) stymulacja układu odpornościowego do atakowania komórek rakowych

- c) **hamowanie procesów podziału i wzrostu szybko dzielących się komórek**
 - d) blokowanie angiogenezy w obrębie guza
 - e) celowanie w specyficzne białka komórek nowotworowych
3. Jakie jest główne działanie przeciwciała monoklonalnego trastuzumabu stosowanego w leczeniu raka piersi:
- a) niszczy DNA wszystkich komórek rakowych
 - b) **celuje w receptor HER2 na powierzchni komórek nowotworowych, pomagając układowi odpornościowemu je rozpoznać i zniszczyć**
 - c) blokuje przepływ krwi do komórek rakowych
 - d) bezpośrednio uszkadza błony komórkowe wszystkich komórek
 - e) hamuje podział wszystkich komórek nowotworowych niezależnie od ich typu

Leki stosowane w chorobach układu pokarmowego

Choroba wrzodowa żołądka i choroba refluksowa przełyku (ang. *gastro-esophageal reflux disease*, GERD)

Blokery H^+/K^+ -ATP-azy (inhibitory pompy protonowej, IPP)

Mechanizm działania: nieodwracalne blokowanie pompy protonowej, tj. enzymu H^+/K^+ -ATP-azy, powodujące redukcję transportu jonów H^+ do światła żołądka, w wyniku czego o 90-98% zmniejsza się podstawowe i stymulowane pokarmem wydzielanie kwasu solnego; ułatwianie eradykacji *H. pylori* (większa podatność bakterii na działanie antybiotyków w mniej kwaśnym środowisku).

Wskaźania: choroba refluksowa przełyku, choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy, eradykacja *H. pylori*, zespół Zollingera-Ellisona (zespół objawów związanych z nadprodukcją kwasu solnego pod wpływem gastryny produkowanej przez nowotwór neuroendokryny), profilaktyka choroby wrzodowej w trakcie leczenia NLPZ, profilaktyka zachłystowego zapalenia płuc przed znieczuleniem ogólnym w grupach ryzyka.

Przeciwwskazania: równoczesna terapia atazanawirem (lek przeciwwirusowy).

Działania niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. ból brzucha, mdłości, biegunka), bóle i zawroty głowy, zmęczenie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmiany skórne, rzadko zaburzenia widzenia i słuchu (opisywane przy podawaniu pozajelitowym – jeśli zachodzi konieczność tej drogi podania – tylko w krótkim wlewie). Przewlekłe stosowanie może wiązać się z rozwojem osteoporozy i ryzykiem hipomagnezмии, wynikającymi z pogorszenia wchłaniania jonów dwuwartościowych, w tym Ca^{++} i Mg^{++} .

Interakcje:

IPP + warfaryna/diazepam/fenytoina = wydłużenie ich czasu działania.

IPP + witamina B_{12} /ketokonazol/itakonazol = zmniejszenie ich biodostępności.

IPP + inhibitor agregacji płytek krwi (klopidogrel) = zmniejszenie jego efektu kardio-
protekcynowego.

IPP + digoksyna = zwiększenie jej biodostępności.

Antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna i roksytromycyna) + ome-
prazol = zwiększenie jego biodostępności.

Nie podawać IPP łącznie z L-tyroksyną (minimalny odstęp czasowy 2-3 godziny).
IPP, zmniejszając kwasowość środowiska żołądkowego, istotnie zaburzą wchłanianie
L-tyroksyny (np. Euthyrox, Letrox, Eltroxin) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik
2023, s. 635-642).

Dostępne IPP – tabela 1.

Tab. 1. Inhibitory pompy protonowej

Nazwa międzynarodowa	Przykładowa nazwa handlowa	Dawka dobową
omeprazol	Ortanol	20-40 mg
esomeprazol	Emanera	20-40 mg
pantoprazol	Controloc	20-40 mg
rabeprazol	Zulbex	10-20 mg
lansoprazol	Lanzul	15-30 mg
dekslansoprazol	Dexilant	30-60 mg

Źródło: opracowanie własne.

Antagoniści receptora histaminowego H_2 (H_2 -antyhistaminiki)

Mechanizm działania: blokada receptorów histaminowych H_2 komórek okładzi-
nowych błony śluzowej żołądka, w wyniku czego o 60-70% zmniejsza się podstawowe
i stymulowane pokarmem wydzielanie kwasu solnego, ponadto redukcja wydzielania
kwasu solnego uwalnianego w wyniku pobudzenia drogą nerwu błędnego i przez
gastrynę.

Wskazania: są lekami drugiego rzutu w leczeniu choroby wrzodowej (mają niższą
skuteczność), polecane w hamowaniu nocnego wyrzutu kwasu solnego (zgaga, kwaśne
odbijania wywołane głównie histaminą) oraz w leczeniu wrzodów stresowych u pa-
cjentów OIT (podawane drogą dożylną).

Przeciwwskazania: bezwzględne – brak. Ostrożność przy ustalaniu wskazań do
leczenia kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Działania niepożądane: ból głowy (zwłaszcza famotydyna), nudności, zawroty
głowy, biegunka lub zaparcia, zaburzenia smaku (cymetydyna), bóle stawów i mięśni,
przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi. Wlewy dużych
dawek ranitydyny w terapii wrzodu stresowego powodują długo utrzymujące się pod-

wyższenie pH w żołądku, co sprzyja kolonizacji żołądka przez bakterie – potencjalne źródło infekcji ogólnoustrojowych. Cymetydyna wykazuje działanie antyandrogenne – u mężczyzn może wywołać zaburzenia potencji, oligospermię (zmniejszenie liczby plemników w ejakulacji) i ginekomastię (powiększenie się sutka w wyniku rozrostu tkanki gruczołowej, włóknistej i tłuszczowej). W wieku podeszłym cymetydyna może spowodować pobudzenie, splątanie, halucynacje.

Interakcje:

Ranitydyna + teofilina = wydłużenie czasu działania teofiliny.

Ranitydyna + preparaty żelaza = zmniejszenie ich biodostępności.

Cymetydyna + warfaryna = wydłużenie czasu działania warfaryny (= wzrost ryzyka krwawień) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 635-642).

Dostępne preparaty z tej grupy – tabela 2.

Tab. 2. Antagoniści receptora histaminowego

Nazwa międzynarodowa	Przykładowa nazwa handlowa	Dawka dobową
cymetydyna	Cimetidine	800-1000 mg
ranitydyna	Ranigast	300 mg
famotydyna	Famogast	40 mg

Źródło: opracowanie własne.

Leki neutralizujące

Mechanizm działania: jako związki magnezu, glinu lub ich mieszaniny (np. tlenek magnezu, trikrzemian magnezu, wodzian magnezowo-glinowy) chemicznie zobojętniają kwas solny.

Wskazania: nadkwaśność i jej skutki (np. zgaga), szybkie leczenie objawowe (aż do momentu zadziałania inhibitorów pompy protonowej) w przypadku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Działania niepożądane: związki magnezu – hipermagnezemia przy zaburzeniach czynności nerek, biegunka (jony magnezu działają osmotycznie); związki wapnia – hiperkalcemia i odkładanie soli wapniowych w różnych tkankach, przede wszystkim w nerkach (nefrokalcynoza), zaparcia (węglan wapnia); wodorotlenek glinu – zaparcia, ryzyko encefalopatii u pacjentów dializowanych (nagromadzenie jonów magnezu w mózgu), ryzyko niedoboru fosforanów u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Interakcje: ze względu na właściwości absorpcyjne nie stosować łącznie z innymi lekami. Należy przyjmować 1-3 godziny po jedzeniu, przed udaniem się na spoczynek lub doraźnie (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 635-642). Dostępne preparaty – tabela 3.

Tab. 3. Leki neutralizujące

Substancja czynna	Przykładowa nazwa handlowa
kwas alginowy + węglan wapnia + wodorowęglan sodu	Gaviscon
węglan dihydroksyglinowo-sodowy	Alugastrin
tlenek glinu lub wodorotlenek glinu + wodorotlenek magnezu	Maalox
fosforan glinu + olejek miętowy	Gelatum Aluminium Phosphorici
węglan wapnia + węglan magnezu	Rennie Antacidum, Rennie Fruit
wodorotlenek siarczanu glinowo-magnezowego = magaldrat	Malugastrin
uwodniony węglan glinowo-magnezowy = hydrotalcyt	Talcid

Źródło: opracowanie własne.

Sukralfat (zasadowa sól glinowa sulfonowanej sacharozy)

Mechanizm działania: tworzenie w obrębie niszy wrzodowej połączenia z zasadowymi białkami, co przeciwdziała wnikaniu do błony śluzowej czynników drażniących (kwas solny, pepsyna, żółć); pobudzenie syntezy prostaglandyn.

Wskazania: obecnie ograniczone ze względu na niższą od IPP skuteczność w leczeniu choroby wrzodowej. W celu przyspieszenia wygojenia wrzodu: 4 × dziennie po 1 g.

Przeciwwskazania: przewlekła choroba nerek.

Działania niepożądane: zaparcia, encefalopatia (przy przewlekłym stosowaniu).

Interakcje: sukralfat + tetracyliny/tobramycyna/fenytoina/digoksyna/ketokonazol = zmniejszenie ich resorpcji (Mutschler i in. 2016, s. 583-622, Szczeklik 2023, s. 635-642).

Mizoprostol (syntetyczny analog prostaglandyny E1), np. Cytotec tabl. 0,2 mg, Augusta tabl. 25 µg

Mechanizm działania: protekcja błony śluzowej przez nasilenie wydzielania śluzu i wodorowęglanów, hamowanie wydzielania soku żołądkowego i kwasu solnego.

Wskazania: profilaktyka choroby wrzodowej w trakcie przewlekłej terapii NLPZ.

Przeciwwskazania: zapalenia jelit, ciąża (wywołuje skurcze macicy), laktacja, nadwrażliwość na prostaglandyny.

Działania niepożądane: biegunka, spastyczny ból brzucha, mdłości, ból głowy, wysypka, gorączka, reakcje anafilaktyczne, krwawienia z pochwy, zaburzenia menstruacyjne, skurcze macicy, zaburzenia w ciąży i okresie okołoporodowym (zator płynem owodniowym, nieprawidłowe skurcze macicy, śmierć płodu, poronienie niezupełne, poród przedwczesny, łożysko zatrzymane, pęknięcie lub perforacja macicy), krwotok z macicy, wady wrodzone u dziecka.

Interakcje: rzadko – jednoczesne stosowanie z NLPZ może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i obrzęki obwodowe; stosowanie łącznie z preparatami magnezu – nasila biegunkę powodowaną przez mizoprostol (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 635-642).

Leki cholinolityczne (parasympatykolityki)

Mechanizm działania: poprzez blokowanie receptora muskarynowego hamują sekrecję kwasu solnego i pepsynogenu.

Wskazania: obecnie nie są stosowane w leczeniu choroby wrzodowej.

Przykładowa substancja: pirenzepina (nieдоступna w Polsce) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 635-642).

Eradykacja (*Helicobacter pylori*) – stosowanie odpowiedniego schematu leczenia przeciwbakteryjnego – przyjmowanie kilku leków przez określony czas. Jest wskazana w każdym przypadku potwierdzenia takiego zakażenia!

W krajach z odsetkiem szczepów *H. pylori* opornych na klarytromycynę > 15% (np. Polska) obowiązuje tzw. terapia poczwórna z bizmutem przez 14 dni (lub przez 10 dni po potwierdzeniu w danym kraju efektywności takiej terapii), tj.:

IPP: np. esomeprazol tabl. 20 mg 2 × 1, lanzoprazol tabl. 30 mg 2 × 1, omeprazol 20 mg 2 × 1, pantoprazol tabl. 40 mg 2 × 1, rabeprazol 20 mg 2 × 1 tabl.

+ bizmut (nazwa handlowa Ulcamed) 120 mg 4 × dziennie (dawka w przeliczeniu na tlenek bizmutu)

+ 2 antybiotyki – standardowo metronidazol 500 mg 3 × 1 oraz tetracyklina 500 mg 4 × 1.

Uwaga: dostępny też preparat (nazwa handlowa Pylera) zawierający w jednej kapsułce bizmut (40 mg w przeliczeniu na tlenek bizmutu), 125 mg metronidazolu i 125 mg chlorowodoru tetracykliny, zaleca się stosowanie 4 × dziennie po 3 kapsułki przez 10 dni. Alternatywny schemat pierwszego rzutu w razie niedostępności powyższego to tzw. terapia poczwórna równoczesna bez bizmutu. Zaleca się wówczas przez 14 dni IPP (dawkowanie jw.)

+ amoksycylina tabl. 1000 mg 2 × 1

+ klarytromycyna tabl. 500 mg 2 × 1

+ metronidazol tabl. 500 mg 2 × 1 lub tynidazol tabl. 500 mg 2 × 1.

W krajach, w których oporność *H. pylori* na klarytromycynę jest ≤ 15%, można nadal stosować jako leczenie pierwszego rzutu połączenie trójklewe (przez 14 dni): IPP + 2 z 3 antybiotyków (amoksycyklina, klarytromycyna, metronidazol). Duże dawki IPP zwiększają skuteczność terapii potrójnej (Szczeklik 2023, s. 635-642).

Przewlekłe choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna)

Terapia farmakologiczna wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Farmakoterapia tej choroby opiera się zwykle na strategii step-up, czyli stopniowym wdrażaniu leków o coraz wyższej sile działania immunosupresyjnego. Ta strategia step-up nie dotyczy ciężkiego, ostrego rzutu choroby, kiedy trzeba niezwłocznie zastosować

leki o największym potencjale leczniczym. Są dwie fazy leczenia farmakologicznego: etap leczenia indukcyjnego, którego celem jest uzyskanie remisji klinicznej, oraz etap dalszego leczenia podtrzymującego, który ma utrzymać jak najdłużej stan remisji bez zaostrzeń choroby.

W leczeniu indukcyjnym w przypadku łagodnego bądź umiarkowanego zaostrzenia wdraża się mesalazynę (kwas 5-aminosalicylowy) w postaci doustnej i/lub doodbytniczej. Alternatywą dla mesalazyny może być sulfasalazyna. Jeżeli oba leki doprowadziły do remisji klinicznej, można je później stosować także w leczeniu podtrzymującym. Jeśli nie uzyskano remisji za pomocą kwasu 5-aminosalicylowego, należy sięgnąć po steroidy o działaniu miejscowym (budezonid) lub ogólnym (prednizon, metylo-prednizolon). Później w leczeniu podtrzymującym steroidy nie są zalecane. Jeśli do uzyskania remisji wymagane były steroidy albo aktywność choroby była duża, albo gdy zaostrzenia są częste, należy rozważyć dodanie tiopuryn do mesalazyny w leczeniu podtrzymującym.

W przypadku steroidooporności (braku skuteczności steroidów w leczeniu indukcyjnym) trzeba sięgnąć po leki kolejnego rzutu: immunosupresyjne, biologiczne lub tofacytynib. Zastosowanie mają leki biologiczne, takie jak wedolizumab, ustekinumab oraz przeciwciała przeciw czynnikowi martwicy nowotworów anty-TNF, do których zalicza się: infliksymab, adalimumab i golimumab. W Polsce w praktyce klinicznej preferowany jest infliksymab.

W przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej w leczeniu indukcyjnym zaleca się stosowanie mesalazyny w dużych dawkach (w postaci doustnej i – jeśli takie leczenie jest tolerowane – miejscowej), w skojarzeniu z działającymi układowo glikokortykosteroidami. Z kolei w leczeniu podtrzymującym sięga się po tiopuryny oraz mesalazynę. W przypadku zaostrzenia u chorych już leczonych tiopurynami oraz u tych mających czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby nie należy zwlekać z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie (tj. leków biologicznych lub nowych leków małocząsteczkowych).

W leczeniu ciężkiego rzutu choroby lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu ogólnym podawane dożylnie. Jeżeli nie nastąpi poprawa kliniczna po 3 dobach terapii, należy wdrożyć infliksymab (preferowane) lub ewentualnie cyklosporynę. Brak odpowiedzi po 5 dniach jest wskazaniem do kolektomii (usunięcie częściowe lub całkowite jelita grubego). W leczeniu podtrzymującym stosuje się infliksymab, jeżeli był skuteczny w indukcji remisji, a jeżeli odpowiedź kliniczną uzyskano za pomocą cyklosporyny, to w dalszej terapii podtrzymującej stosuje się tiopuryny (Eder i in. 2023, s. 1-44; Szczeklik 2023, s. 664-671).

Terapia farmakologiczna choroby Leśniowskiego-Crohna

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu wstępnym (indukcyjnym) w momencie rozpoznania są glikokortykosteroidy. W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów wskazane są leki immunosupresyjne lub leki biologiczne w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Lekiem biologicznym pierwszego wyboru może być jeden z wymienionych: lek anty-TNF (infliksymab lub adalimumab), wedolizumab lub ustekinumab. Po skutecznym leczeniu indukcyjnym dalsze leczenie podtrzymujące ma zapewnić utrzymanie stanu remisji. Glikokortykosteroidy (zarówno budezonid, jak i te działające układowo) nie powinny być stosowane w leczeniu podtrzymującym. Podstawowymi lekami w leczeniu podtrzymującym, jeżeli remisję kliniczną uzyskano za pomocą glikokortykosteroidów, są leki immunosupresyjne. Lekami pierwszego wyboru są tiopuryny (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna), a w przypadku ich nietolerancji – metotreksat. Natomiast jeśli remisję kliniczną osiągnięto za pomocą leków biologicznych, leki te powinny być stosowane w terapii podtrzymującej (Łodyga i in. 2022, s. 1-41; Szczeklik 2023, s. 671-676).

Aminosalicylany zawierające jako czynny składnik kwas 5-aminosalicylowy: mesalazyna (np. Asamax tabl. 250 i 500 mg, czopki 500 mg), sulfasalazyna (np. Salazopyrin EN tabl. 500 mg)

Mechanizm działania: złożony, m.in. stymulacja podtypu γ receptorów aktywowanych proliferatorami peroksosomów (PPAR- γ), co przyczynia się do poprawy integralności bariery jelitowej.

Wskazania: leki pierwszego wyboru w zaostrzeniach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o lekkiej lub umiarkowanej aktywności (brak skuteczności w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna).

Przeciwwskazania: jak w przypadku wszystkich salicylanów.

Działania niepożądane: biegunka, zapalenie trzustki, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, ból głowy, zawroty głowy, wysypka.

Interakcje: jak w przypadku wszystkich salicylanów (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Glikokortykosteroidy układowe (GKS): prednizon (np. Encorton), metyprednizolon (np. Metypred)

Mechanizm działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego: ograniczanie reakcji zapalnych i immunologicznych poprzez hamowanie syntezy mediatorów stanu zapalnego. GKS blokują kaskadę aktywującą limfocyty T poprzez wpływ na transkrypcję genów dla cytokin (IL-1, IL-2, IL-6 i innych) i hamowanie ich syntezy.

Wskazania: leki pierwszego wyboru w zaostrzeniach choroby o ciężkiej aktywności (Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Leki immunosupresyjne (immunosupresanty)

Cyklosporyna A

Mechanizm działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego: hamowanie syntezy i uwalniania z pomocniczych limfocytów T interleukiny 2 (IL-2), a w konsekwencji niedoboru IL-2 nie dochodzi do różnicowania się tych limfocytów T w kierunku limfocytów cytotoksycznych.

Wskazania: brak efektu GKS w leczeniu ciężkiego rzutu choroby.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na składnik preparatu, równoczesna terapia lekami wchodzącymi w interakcje z cyklosporyną.

Działania niepożądane: zależna od dawki nefrotoksyczność (wskazane jest monitorowanie stężenia leku w surowicy), kardiotoxyczność, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, zaburzenia funkcji wątroby, przerost drążeł, hipertrychoza (nadmierne owłosienie na całym cieie).

Interakcje: nie podawać łącznie z innymi lekami nefrotoksycznymi. Leki przeciwgrzybicze i sok grejpfrutowy hamują metabolizm leku w wątrobie (Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Przykładowe nazwy handlowe: kapsułki Cycloid, Equoral, Sandimmun Neoral.

Takrolimus

Mechanizm działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego: jak w przypadku cyklosporyny oraz blokowanie aktywacji limfocytów B.

Działania niepożądane: jak w przypadku cyklosporyny poza przerostem drążeł i hipertrychozą.

Interakcje: jak w przypadku cyklosporyny (Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Przykładowe nazwy handlowe: Prograf.

Azatiopryna

Mechanizm działania immunosupresyjnego tego cytostatyku: nie jest dokładnie poznany, m.in. przekształcenie do aktywnego metabolitu (6-merkaptopuryny – działa jako antymetabolit dla zasad purynowych), wiązanie grup sulfhydrylowych (Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Przykładowe nazwy handlowe: Imuran tabl. 25 i 50 mg, Azathioprine VIS tabl. 50 mg.

6-merkaptopuryna

Mechanizm działania immunosupresyjnego tego cytostatyku: jest antymetabolitem, zaburza syntezę kwasów nukleinowych w dzielących się komórkach.

Przeciwwskazania: ciąża, ciężka niewydolność wątroby lub nerek, aplazja szpiku (Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Przykładowe nazwy handlowe: Merkaptopurinum VIS tabl. 50 mg.

Metotreksat

Mechanizm działania: antymetabolit, antagonistą kwasu foliowego. Hamuje syntezę DNA, pośrednio również syntezę RNA i białek.

Wskazania: w razie nietolerancji azatiopryny w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna (Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Przykładowe nazwy handlowe: Metex.

Leki ukierunkowane molekularnie

Leki biologiczne

Infliximab – przeciwciało przeciw czynnikowi martwicy nowotworów anty-TNF.

Adalimumab – przeciwciało przeciw czynnikowi martwicy nowotworów anty-TNF.

Golimumab – przeciwciało przeciw czynnikowi martwicy nowotworów anty-TNF.

Wedolizumab – ludzkie przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$ (blokuje migrację limfocytów do miejsca zapalenia).

Ustekinumab – przeciwciało przeciwko podjednostce p40 wspólnej dla interleukiny 12 (IL-12) i interleukiny 23 (IL-23) (Eder i in. 2023, s. 1-44; Łodyga i in. 2022, s. 1-41; Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Nowe leki małocząsteczkowe

Tofacytytib – nieselektywny inhibitor kinaz janusowych.

Ozanimod – modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych.

Upadacytytib – selektywny inhibitor kinazy janusowej JAK-1.

Filgotybib – selektywny inhibitor kinazy janusowej JAK-1 (Eder i in. 2023, s. 1-44; Łodyga i in. 2022, s. 1-41; Mutschler i in. 2016, s. 583-622, 932-944).

Zespół jelita drażliwego (ang. Irritable Bowel Syndrome, IBS)

Dominujące objawy wyznaczają kierunek leczenia. Jeżeli przeważają zaparcia, stosuje się błonnik i leki przeczyszczające, a jeśli biegunka – leki przeciwbiegunkowe. Dolegliwości mogą złagodzić: ryfaksymina (miejscowo działający antybiotyk), probiotyki, środki powierzchniowo czynne jak symetykon (np. Espumisan), środki spazmolityczne, a także inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (paroksetyna – np. Seroxat 20 mg). Ogromne znaczenie ma psychoterapia, nauka technik radzenia sobie ze stresem i modyfikacja diety (Szczeklik 2023, s. 658-661).

Leki działające przeciwbiegunkowo

Leczenie niefarmakologiczne

Istotne jest uzupełnianie płynów i elektrolitów. Krótkotrwałe, objawowe leczenie loperamidem i racekadotrylem stosuje się przy nieskomplikowanym przebiegu. Skuteczność terapii adsorbentami i środkami ściągającymi nie jest potwierdzona. Wspomagająco można wdrożyć probiotyki w biegunce poantybiotykowej. Przy braku poprawy kli-

nicznej, współwystępującej gorączce, krwistych stolcach lub obecności czynników pogarszających rokowanie (np. podeszły wiek, zaburzenia odporności) należy rozważyć wskazania do antybiotykoterapii (Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Leki do krótkotrwałego objawowego leczenia biegunki

Loperamid (np. Loperamid WZF tabl. 2 mg, Stoperan kaps. 2 mg, Imodium Instant)
Mechanizm działania: agonista receptora opioidowego jelita cienkiego, hamuje perystaltykę i zwiększa napięcie zwieracza odbytu.

Wskazania: krótkotrwałe objawowe leczenie biegunki.

Przeciwwskazania: niedrożność jelit, rozdęcie jelita grubego, bakteryjne zapalenie jelit, biegunka przebiegająca z gorączką i krwią w stolcu, zapalenie jelita grubego wrzodziejące oraz związane z antybiotykoterapią. Nie stosuje się u dzieci do 12 roku życia i kobiet w ciąży.

Działania niepożądane: zaparcia, wzdęcia, rzadziej wysypka, świąd, zawroty głowy.

Racekadotryl (np. Bloctill kaps. 100 mg, Tiorfan kaps. 100 mg)

Mechanizm działania: prekursor inhibitora enkefalinazy jelitowej (tiorfanu). Hamuje aktywność jelitowych enkefalinaz, co zapobiega rozkładowi endogennych opioidów (enkefalin) w przewodzie pokarmowym i zmniejsza wydzielanie wody oraz elektrolitów do światła jelita.

Wskazania: objawowe leczenie ostrej biegunki u dorosłych.

Przeciwwskazania: ciąża, laktacja, nadwrażliwość na składnik preparatu.

Działania niepożądane: ból głowy, wysypka.

Difenoksylat

Opioid hamujący perystaltykę przewodu pokarmowego stosowany wyłącznie w połączeniu z atropiną (działającą spazmolitycznie), np. nazwa handlowa Reasec.

Wskazania: objawowe leczenie ostrej i przewlekłej biegunki o różnej etiologii, zmniejszenie ilości płynu kałowego po ileostomii i kolostomii.

Przeciwwskazania: zapalenie wątroby, marskość wątroby, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, czerwotka, laktacja, sytuacje kliniczne będące przeciwwskazaniami do podania atropiny (np. jaskra z wąskim kątem przesączania, zwężenie odźwiernika) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Środki zapierające

Mają dwa mechanizmy działania: adsorpcyjne, tj. wiążące w przewodzie pokarmowym różne związki chemiczne (wodę, toksyny, alergeny) oraz ściągające polegające na ściąganiu białek i śluzu na powierzchnię błonową jelitową, co utrudnia wymianę płynów przez zdenaturowaną warstwę.

Węgiel aktywowany (*carbo medicinalis*)

Mechanizm działania: adsorbuje gazy jelitowe, bakterie, toksyny, wiele leków (stąd nie podawać ich o tej samej porze co węgiel leczniczy).

Pektyny (zawarte m.in. w jabłku, marchwi, bananach)

Mechanizm działania: adsorbują wodę i toksyny, zakwaszają treść jelitową (ograniczając w ten sposób namnażanie drobnoustrojów).

Garbniki (obecne np. w korze dębu, liściach borówki czernicy, kłęczach wężownika)

Mechanizm działania: działanie ściągające – powodują denaturację białek.

Diosmektyt (smektyn dioktanościenny, nazwa handlowa, np. Smecta)

Podwójny mechanizm działania: ściągający i adsorpcyjny (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Leki przeciwbakteryjne

Według aktualnych wytycznych antybiotykoterapię empiryczną zaleca się wyłącznie w przypadku biegunki podróżnych. Możliwe warianty terapii: fluorochinolony (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, ofloksacyna), azytromycyna (preferowana w przypadku biegunki krwistej lub z gorączką, w Indiach i Azji Południowo-Wschodniej) oraz ryfaksymina. Należy uwzględnić możliwość pasożytniczej etiologii biegunki.

Ryfaksymina (nazwa handlowa Xifaxan)

Mechanizm działania: hamuje polimerazę RNA, a przez to produkcję bakteryjnego RNA.

Wskaźania: biegunka podróżnych, zakażenia jelitowe (bez gorączki i krwi w stolcu), postać biegunkowa zespołu jelita drażliwego, encefalopatia wątrobową.

Przeciwwskazania: niedrożność jelit, ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit, nadwrażliwość (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710; Szczepanek i in. 2017, s. 602-622).

Probiotyki i prebiotyki

Obecnie nie zaleca się stosowania probiotyków i prebiotyków w leczeniu ostrej biegunki u dorosłych, z wyjątkiem biegunki poantybiotykowej.

Probiotyki – preparaty doustne zawierające żywe kultury niepatogennych mikroorganizmów (najczęściej bakterie *Lactobacillus spp.* – np. Lakcid, *Lactobacillus spp.* razem z *Bifidobacterium*, np. Sanprobi Barrier, lub drożdże *Saccharomyces boulardii*, np. Enterol), których zadaniem jest regenerowanie funkcji barierowej, immunologicznej i metabolicznej jelit.

Prebiotyki – preparaty zawierające substancje stymulujące rozwój mikroorganizmów, np. białka, tłuszcze, oligo- lub polisacharydy. Przykłady: laktuloza, guma arab-

ska, galakto- i fruktooligosacharydy (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Leki działające przeczyszczająco

Środki pęczniące (masowe), np. siemę lniane, otręby pszenne, babka płesznik

Mechanizm działania: absorbując wodę, tworzą spęczniejący żel rozciągający okrężnicę i pobudzający perystaltykę. Równocześnie z tymi środkami zawsze podawać duże ilości wody, w przeciwnym razie mogą powstać zbite masy kałowe i zaparcia się nasilać (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Środki osmotyczne o działaniu przeczyszczającym: solne (siarczan sodu = sól Glauberska, siarczan magnezu = sól gorzka, fosforan sodu, cytrynian sodu), cukry (laktuloza, np. Lactulosum, Normalac, Duphalac), alkohole cukrowe (mannitol, sorbitol), polietylenoglikole (makrogol, np. Xenna, Forlax, DulcoSoft, MacroBalans)

Mechanizm działania: przekształcają izotoniczną wodę kałową w roztwór hipertoniczny, powodując ściąganie wody do światła jelita i zwiększenie objętości mas kałowych. Pamiętać o odpowiednim nawodnieniu w związku z masywną utratą płynów. Przeciwwskazania: solne środki – niewydolność nerek, ciężka niewydolność serca. Działania niepożądane: solne środki – zaburzenia elektrolitowe (podwyższenie stężenia we krwi fosforanów, wapnia, sodu i/lub obniżenie stężenia potasu), ostra niewydolność nerek, arytmia; wszystkie mogą powodować wzdęcia, skurcze i bóle brzucha. Uwagi: laktuloza jest bezpieczna u dzieci i seniorów. Zalecana jest także w encefalopatii wątrobowej (ułatwia eliminację amoniaku). Makrogol jest stosowany w przygotowaniu do badań diagnostycznych (endoskopowych, radiologicznych) i zabiegów na jelicie grubym. Obecnie powszechnie stosowany jest także preparat zawierający pikosiarżan sodu, tlenek magnezu lekkiego, kwas cytrynowy bezwodny i potas (nazwa handlowa CitraFleet) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Leki drażniące (= stymulujące, kontaktowe, pobudzające, przeciwwsorptionne i odwadniające)

Podwójny mechanizm działania: antyresorpcyjny – hamują wchłanianie wody i jonów sodu przez blokowanie enzymu Na^+/K^+ -ATP-azy, oraz odwadniający – zwiększają przepuszczalność błony śluzowej, ułatwiając napływ wody i elektrolitów do światła jelita.

Działania niepożądane: kurczowe bóle brzucha, nadmierna utrata elektrolitów (zwłaszcza jonów potasowych), ciemne zabarwienie moczu, odwracalne brązowe zabarwienie okrężnicy (tzw. melanoza), w przypadku antranoidów – działanie toksyczne na płód.

Uwagi: początek działania po podaniu doustnym: po 4-10 h, po podaniu *per rectum* – po 0,5-1 h. Z czasem dochodzi do zjawiska tolerancji i skuteczność maleje. Przewlekłe stosowanie może prowadzić do atonii i rozdęcia jelit.

Antranoidy (antraglikozy, glikozydy antrachinowe pochodzenia roślinnego): liść strączyńca wąskolistnego (senesu), kora kruszyny pospolitej, kłącze rzeźwienia dłoniastego, sok z aloesu, kora i owoce szakłaku pospolitego

Syntetyczne leki drażniące (difenole): bisakodyl, np. tabl. 5 mg Bisacodyl VP, czopki 10 mg Dulcobis.

Uwaga: w formie tabletek nie stosować razem z IPP i H₂-blokerami – powodowana tymi lekami achlorhydria (bezkwaśność – brak kwasu solnego w soku żołądkowym) powoduje rozpuszczanie bisakodylu nie dopiero w jelicie grubym, a już w żołądku, powodując uszkodzenie jego śluzówki. Nie stosować u dzieci do 4 roku życia, u chorych z zespołem ostrego brzucha, ciężkim odwodnieniem, przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit.

Pikosiarczan sodu – analog bisakodylu, np. Pikopil tabl. 7,5 mg, krople doustne.

Środki poślizgowe (dokuzynian sodowy, np. Laxol, Ulgix Laxi, ciekła parafina, np. Mingast, Mentholaxin, wlewki doodbytnicze zawierające fosforany, np. płyn Enema, tabl. Coloclear)

Mechanizm działania: rozmiękczają kał i powodują, że jego powierzchnia staje się śliska.

Działania niepożądane: parafina – świąd odbytu; dokuzynian sodowy – biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha; wlewki z fosforanami – przy braku szybkiej defekacji jony fosforanowe i sodowe są wchłaniane, prowadząc do kwasicy oraz zwiększenia stężenia we krwi fosforanów i sodu (stąd są przeciwwskazane u dzieci do 3 roku życia).

Uwagi: przewlekłe stosowanie – ryzyko niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E, K) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Substancje wpływające na odruch defekacji (glicerol, sorbitol)

Wielowartościowe alkohole, zwłaszcza glicerol (czopki glicerolowe, np. Avenalax) i sorbitol, oraz osmotyczne środki przeczyszczające w postaci czopków lub mikrolewatyw mogą być stosowane w celu pobudzenia odruchu defekacji. Zalecane są one szczególnie niemowlętom i małym dzieciom (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Selektywni agoniści receptorów 5-HT₄ (prukalopryd, np. Reselor tabl. 1 i 2 mg)

Mechanizm działania: pobudzają receptory serotoninowe 5-HT₄, wywołując odruchy perystaltyczne, skutkiem czego jest przyspieszenie pasażu żołądkowo-jelitowego.

Wskazania: objawowe leczenie przewlekłych zaparć, gdy leczenie ogólnie dostępnymi środkami przeczyszczającymi nie jest skuteczne.

Przeciwwskazania: ciężka niewydolność nerek, perforacja jelita, niedrożność jelit, ciężkie przewlekłe choroby zapalne jelit, toksyczne rozdęcie okrężnicy, ciąża, nadwrażliwość na lek.

Działania niepożądane: bóle i zawroty głowy, mdłości, biegunka, ból brzucha, parcie na mocz (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Antagoniści receptorów opioidowych o działaniu obwodowym (bromek metylonaltreksonu, np. Relistor roztwór do wstrzykiwań, naloksegol)

Mechanizm działania: przeciwdziałają efektom działania opioidów, które zwiększają napięcie zwieracza krętniczko-kątniczego i odbytu oraz osłabiają odruch defekacji. Wskazania: leczenie zaparć wywołanych lekami opioidowymi, gdy leczenie ogólnie dostępnymi środkami przeczyszczającymi nie jest skuteczne.

Przeciwwskazania: niedrożność jelit, zespół ostrego brzucha.

Działania niepożądane: bóle brzucha, zawroty głowy, nudności, biegunka, nadmierna potliwość (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 48-53, 696-710).

Leczenie uzupełniające enzymami trawiennymi i kwasami, pobudzanie wytwarzania kwasów

Enzymy trawienne

Wskazania: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (wynikająca z przewlekłego zapalenia trzustki, usunięcia trzustki, mukowiscydozy), zaburzenia trawienia bez niedoboru pankreatyny (szczególnie po obfitych posiłkach) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Kwasy (kwas solny (acidum hydrochloricum dilutum, 30-60 kropli na szklankę wody), kwas cytrynowy (pojedyncza dawka 0,25-1,0 g))

Ze względu na to, że dawki są zbyt małe, aby mogły zastąpić wewnątrzpochodny kwas solny, ich działanie należy uznać za efekt placebo. Potencjalne wskazanie – to przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Kofeina, związki goryczkowe

Kofeina lub alkoholowe preparaty zawierające związki goryczkowe (Vimim Condu-rango, nalewka z gencjany) mogą wesprzeć produkcję soku żołądkowego lub kwasu solnego (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Związki wpływające na motorykę żołądka i jelit

Leki pobudzające motorykę żołądka i jelit (prokinetyki)

Metoklopramid

Mechanizm działania: działa antagonistycznie na receptory dopaminowe D2 (ośrodkowe – blokowanie strefy chemoreceptorowej komory IV uczestniczącej w po-

wstawaniu wymiotów; obwodowe – ułatwianie uwalniania z neuronów acetylocholino, która działa na receptory muskarynowe M_2 w komórkach mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego, indukując jej skurcz, i tym samym pobudzając perystaltykę), antagonistycznie na receptory serotoninowe 5-HT₃ (zwiększanie motoryki górnego odcinka przewodu pokarmowego) i pobudzająco (agonistycznie) na receptory serotoninowe 5-HT₄ (pobudzanie neuronów cholinergicznego układu nerwowego jelit i przyspieszanie w ten sposób perystaltyki oraz skracanie czasu pasażu w jelicie cienkim i grubym).
Wskaźania: nudności, wymioty, gastropareza cukrzycowa.

Przeciwwskazania: guz chromochłonny, mechaniczna niedrożność jelit, krwawienie z przewodu pokarmowego, padaczka, choroba Parkinsona, prolaktynoma.

Działania niepożądane: zmęczenie, zawroty głowy, obniżenie nastroju, podwyższenie stężenia prolaktyny (powodujące mlekotok i zaburzenia miesiączkowania).

Interakcje: zmniejsza wchłanianie doustnych leków antykoncepcyjnych i digoksyny.

Domperidon (np. Motilium) – w Polsce nie jest aktualnie dostępny

Mechanizm działania: blokowanie obwodowych receptorów dopaminowych (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Leki hamujące motorykę żołądka i jelit – zob. leki do krótkotrwałego objawowego leczenia biegunki

Leki stosowane w leczeniu otyłości działające obwodowo

Orlistat (np. Xenical kaps. 120 mg)

Mechanizm działania: inhibitor lipaz w przewodzie pokarmowym, wskutek czego około 1/3 przyjętych z pożywieniem tłuszczów nie jest trawiona i zostaje wydalona z kałem.

Wskaźania: lek wspomagający leczenie otyłości.

Przeciwwskazania: zespół złego wchłaniania, cholestaza, laktacja.

Działania niepożądane: bóle brzucha, biegunka, oleiste stolce, nietrzymanie stolca (zwłaszcza po tłustych pokarmach), zakażenia dróg oddechowych i moczowych (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Leki żółciotwórcze i żółciopędne; środki rozpuszczające kamienie żółciowe

Należy podkreślić, że mimo powszechnego stosowania tych leków, ich znaczenie terapeutyczne jest niewielkie.

Leki żółciotwórcze – choleretyczne (zwiększające ilość żółci wytwarzanej w wątrobie): kwas dehydrocholowy (np. Raphacholin tabl.), żółć wołowa (fel tauri), hymekronom (np. Cholestil)

Wskaźania: stany wymagające wzmożenia przepływu żółci w drogach żółciowych (np. zaleganie kamieni żółciowych).

Przeciwwskazania: ostre zapalenie wątroby, ropniak pęcherzyka żółciowego, guz lub kamień zamykający drogi żółciowe.

Hymekronom (np. Cholestil tabl. 200 mg) – działa także spazmolitycznie i żółciopędnie

Wskaźania: czynnościowe zaburzenia dróg żółciowych u pacjentów z niepowikłaną kamicą żółciową, stany po operacjach pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych.

Przeciwwskazania: niedrożność dróg żółciowych i jelit, ciężka niewydolność wątroby i nerek, przewlekłe choroby zapalne jelit (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Leki żółciopędne = cholekinetyczne (wspomagające opróżnianie pęcherzyka żółciowego), np. roztwór 10-30% siarczanu magnezu, roztwór 80% sorbitolu

Wskaźania: zaburzenia odpływu żółci (dyskinezja dróg żółciowych) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Środki rozpuszczające kamienie żółciowe

Ich stosowanie straciło znaczenie i zostało prawie całkowicie zastąpione przez leczenie chirurgiczne (np. laparoskopową cholecystektomię).

Kwas chenodeoksycholowy (chenodiol) – niedostępny w Polsce.

Kwas ursodeoksycholowy (ursodiol), np. Poursan kaps. 250 mg, tabl. 500 mg, Ursofalk.

Przeciwwskazania: stany zapalne dróg żółciowych i przewodu pokarmowego, ciężka niewydolność nerek i wątroby, ciąża, nawracające bóle kolkowe (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Leki stosowane w chorobach wątroby

Na rynku farmaceutycznym dostępne są roślinne preparaty skojarzone, np. sylimarol (suchy ekstrakt z owoców ostropestu plamistego), które powszechnie stosowane są w toksycznych uszkodzeniach wątroby oraz jako adiuwanty w przewlekłe zapalnych chorobach wątroby i marskości wątroby. Mają działanie przeciwnadciśnieniowe i chroniące błony śluzowe, natomiast ich skuteczność terapeutyczna jest znikoma. Podobnie duże dawki witamin oraz tzw. środki lipotropowe, np. fosfolipidy, nie mają udowodnionego korzystnego efektu na przebieg chorób wątroby (Mutschler i in. 2016, s. 583-622).

Wirusowe zapalenie wątroby typu A

Nie cechuje się przewlekłością przebiegu, zwykle ustępuje samorzutnie i nie wymaga leczenia. W grupach zawodowych o wyższym ryzyku zakażenia oraz u podróżujących rekomenduje się szczepienie profilaktyczne (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczekliki 2023, s. 771-793).

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Większość (95-99%) przypadków obserwowanych w dorosłej populacji zostaje spontanicznie wyleczonych, choć zwykle nie stwierdza się całkowitej eliminacji wirusa z organizmu. Nie ma specyficznego leczenia w ostrym stadium. W przypadku przebiegu nadostrego konieczne jest przeszczepienie wątroby. Leczenie analogami nukleozydowymi/nukleotydowymi należy wdrożyć u pacjentów ze złymi czynnikami rokowniczymi, tj. koagulopatią (INR > 1,5) i żółtaczką utrzymującą się powyżej 4 tygodni. Do wyboru są leki: entekawir, dizoproksyl tenowiru lub alafenamid tenowiru.

W przypadku utrzymujących się powyżej pół roku cech zakażenia, rozpoznaje się przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Leczenie przeciwwirusowe wdraża się w przypadku marskości wątroby, wysokiej wirerii i aktywności enzymów wątrobowych. Standardowym leczeniem jest monoterapia pegylowanym interferonem α -2a (peginterferonem α -2a), inną opcją terapeutyczną jest doustne podawanie wymienionych powyżej analogów nukleozydowych lub nukleotydowych, które jako fałszywe substraty powodują przerwanie syntezy wirusowych kwasów nukleinowych.

Rekombinowana szczepionka przeciw HBV jest stosowana u dzieci oraz u dorosłych narażonych na zwiększone ryzyko zarażenia. W przypadku stwierdzonej już ekspozycji, co potwierdza się dodatnim antygenem HBs-Ag we krwi, podaje się hiperimmunoglobulinę (immunizacja bierna) (Flisiak i in. 2018; Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 771-793; WHO 2024).

Interferon α -2a (peginterferon α -2a), np. Pegasys roztwór do wstrzykiwań

Działania niepożądane: objawy grypopodobne, spadek masy ciała, wypadanie włosów, trombopenia, depresja, zaburzenia odporności.

Przeciwwskazania: ciąża, laktacja, marskość wątroby, ciężkie choroby sercowo-naczyniowe, równoczesna terapia immunosupresyjna, choroby autoimmunologiczne i psychiczne.

Analogi nukleozydowe

Entecawir, np. Baraclude.

Analogi nukleotydowe

Adefowir, np. Hepsera.

Dizoproksyl tenofowiru, np. Tenofovir disoproxil Polpharma, Viread.

Alafenamid tenofowiru, np. na rynku polskim tylko w połączeniu z emtrycytabiną Descovy tabl.

Zapalenie wątroby typu C

Około 85% przypadków ma przebieg bezobjawowy, jednakże aż 50-85% nieleczonych zakażeń przechodzi w postać przewlekłą, dlatego do terapii kwalifikuje się każdego pacjenta z potwierdzonym zakażeniem HCV. Stosuje się leczenie pangenotypowe, czyli

z użyciem leków o dużej skuteczności: glekaprewiru z pibrentaswirem, sofosbuwiru z welpataswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem. Jeżeli nie można zastosować leków pangenotypowych, należy wdrożyć połączenie sofosbuwiru z ledipaswirem (w przypadku niewyrównanej marskości wątroby u zakażonych genotypem innym niż GT3) lub skojarzenie elbaswiru z grazoprewirem (w przypadku niewydolności nerek u zakażonych genotypami 1 lub 4) (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 771-793; Tomaszewicz i in. 2023, s. 41-52).

Leki przeciwwirusowe

Glekaprewir + Pibrentaswir, np. Maviret (100 mg + 40 mg).

Sofosbuwir, np. Sovaldi tabl. 400 mg.

Ledipaswir + Sofosbuwir, np. Harvoni 90 mg + 400 mg.

Elbaswir + Grazoprewir, np. Zepatier tabl.

Zapalenie wątroby typu D

Nie ma wytycznych leczenia tego ostrego zakażenia. Bulewirtyd (np. Hepcludex) jest pierwszym lekiem swoistym dla wirusa typu D. Jeżeli nie jest dostępny, w przypadku chroniczacji zakażenia, podaje się pegylowany interferon α -2a (np. Pegasys) lub α -2b (np. PegIntron(i)). Po wyeliminowaniu RNA HDV konieczne jest dalsze monitorowanie chorego (poprzez kontrolę aktywności ALT we krwi) ze względu na ryzyko nawrotu zakażenia (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 771-793).

Zapalenie wątroby typu E

U większości pacjentów wystarczy leczenie objawowe. W przypadku przewlekłego zakażenia u osób po transplantacji narządu litego należy w miarę możliwości zredukować dawki leków immunosupresyjnych. Leczenie przeciwwirusowe obowiązuje wyłącznie w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 3 (HEV 3) tych chorych, u których nie można zmniejszyć dawek leków immunosupresyjnych, oraz w przypadku, gdy nie wyeliminowano RNA HEV po 3 miesiącach od modyfikacji leczenia immunosupresyjnego. Monoterapia rybawiryną jest postępowaniem z wyboru. Jeśli cel terapeutyczny nie zostanie osiągnięty, pozostaje opcja połączenia rybawiryny z Peg-IFN- α przez 3 miesiące (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 771-793).

Analog nukleozydowy: rybawiryna, np. Ribavirin Aurovitas 200 mg, tabl.

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi
Podstawą jest leczenie niefarmakologiczne: unikanie alkoholu, odpowiednia dieta, redukcja masy ciała w przypadku nadwagi i otyłości (Szczeklik 2023, s. 812-817). Można zastosować witaminę E 800 IU/d. przez ≤ 1 rok, a u chorych ze współistniejącą cukrzycą pioglitazon (np. Pioglitazone Bioton 30 mg/d.) lub jeden z dostępnych agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), np. Ozempic, Trulicity, Victoza, Saxenda (Szczeklik 2023, s. 812-817).

Niewydolność i marskość wątroby

W zależności od tła etiologicznego wdraża się odpowiednie leczenie przyczynowe. Leczenie objawowe obejmuje wyrównanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, węglowodanowej (zwykle samą dietą, rzadziej insulinoterapią), zastosowanie nieselektywnych β -blokerów (karwedilol 3,125-6,25 mg 2 $\times$ /d., propranolol 80-320 mg/d. w 2 dawkach) w pierwotnej i wtórnej profilaktyce krwawienia z żylaków przełyku, statyn w celu zmniejszenia nadciśnienia wrotnego (np. simwastatyna 20-40 mg/d.), antybiotyków w prewencji powikłań związanych z translokacją bakterii z przewodu pokarmowego. Wytyczne wskazują na zasadność szczepień przeciwko WZW typu A i B, grypie oraz pneumokokom w tej grupie chorych (Mutschler i in. 2016, s. 583-622; Szczeklik 2023, s. 818-829).

Krwawienie z żylaków przełyku

Metodą pierwszego wyboru jest chirurgiczne podwiązanie. Metody adiuwantowe polegają na obniżeniu ciśnienia wrotnego dzięki zmniejszeniu ukrwienia obszaru unerwionego przez nerw trzewny. Odpowiednimi do tego celu substancjami są octan terlipresyny (w połączeniu z azotanem do ograniczenia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych), somatostatyna oraz oktreotyd.

Octan terlipresyny, np. Glypressin, Terlipressini acetat EVER Pharma – wymaga monitorowania stężenia sodu ze względu na ryzyko hiponatremii; lek przeciwwskazany w ciąży.

Somatostatyna, np. Somatostatin-Eumedica – należy monitorować stężenie glukozy we krwi, stosować ostrożnie u pacjentów z cukrzycą typu 1, ponieważ może nasilać objawy i czas trwania hipoglikemii.

Okreotyd, np. Sandostatin.

U chorych z krwawieniem z żylaków przełyku lub żołądka i marskością wątroby należy wdrożyć antybiotyk (np. ceftriakson lub inny zależnie od lokalnej antybiotykowrażliwości) oraz laktulozę jako profilaktykę encefalopatii wątrobowej (Szczeklik 2023, s. 818-829).

Leki stosowane w nudnościach i wymiotach

Antagoniści receptorów histaminowych (H₁) = leki przeciwhistaminowe I generacji

Dimenhidrynat, np. Aviomarin

Wskazania: profilaktycznie na 30 min przed wystąpieniem czynnika prowokującego wymioty (np. podróż, znieczulenie).

Przeciwwskazania: wymioty związane z chemioterapią; równoczesne picie alkoholu.

Prometazyna, np. Diphergan, Polgeran

Wskazania: choroba lokomocyjna (zażyć na noc przed podróżą) (Mutschler i in. 2016, s. 308-313; Szczeklik 2023, s. 97-100, 1615-1618).

Antagoniści wapnia

Cynaryzyna, np. Cinnarizinum Aflofarm, Cinnarizinum Hasco tabl. 25 mg

Wskazania: nudności i wymioty w chorobie Meniere’a, zawroty głowy, choroba lokomocyjna.

Przeciwwskazania: choroba Parkinsona, zaburzenia pozapiramidowe.

Działania niepożądane: sedacja, zaburzenia pozapiramidowe.

Flunaryzyna, np. Flunarizunum WZF tabl. 5 mg

Wskazania: zawroty głowy pochodzenia przedsionkowego, zapobieganie migrenie.

Przeciwwskazania: choroba Parkinsona, zaburzenia pozapiramidowe, ciąża, laktacja.

Działania niepożądane: senność, przyrost masy ciała, depresja, zaburzenia pozapiramidowe (Mutschler i in. 2016, s. 308-313; Szczeklik 2023, s. 97-100, 1615-1618).

Neuroleptyki (pochodne fenotiazyny i butyrofenonu)

Mechanizm działania: blokada receptorów dopaminergicznych D2 w OUN.

Chloropromazyna, np. Fenactil krople doustne, pochodna fenotiazyny

Wskazania: nudności i wymioty w sytuacji, gdy inne leki są nieskuteczne lub niedostępne.

Przeciwwskazania: aplazja szpiku, nadwrażliwość. Nie stosować do 1 roku życia.

U osób w wieku podeszłym podawać 1/3-1/2 dawki, pod ścisłą kontrolą.

Tietylperazyna, np. Torecan tabl. 5 mg, roztwór do wstrzykiwań, pochodna fenotiazyny

Wskazania: nudności i wymioty po zabiegach chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii lub leczeniu lekami o toksycznym działaniu.

Przeciwwskazania: zaburzenia świadomości, depresja OUN, ciężkie niedociśnienie, ciąża, laktacja. Nie stosować u osób do 15 roku życia.

Prochlorperazyna, np. Chloropernazinum tabl. 10 mg, pochodna fenotiazyny

Wskazania: nudności i wymioty, zawroty głowy w zespole Meniere’a.

Haloperydol, np. Haloperidol WZF tabl. 1 mg, 5 mg, krople doustne, roztwór do wstrzykiwań. Pochodna butyrofenonu o silnym działaniu przeciwpsychotycznym i uspokajającym wykazuje działanie przeciwwymiotne i silnie hamuje nudności.

Wskazania: w postaci roztworu do wstrzykiwań zarejestrowany do zapobiegania nudnościom i wymiotom pooperacyjnym lub do ich leczenia, gdy inne leki są nieskuteczne lub nietolerowane (Mutschler i in. 2016, s. 308-313; Szczeklik 2023, s. 97-100, 1615-1618).

Prokinetyki

Mechanizm działania: blokada receptorów dopaminergicznych D2 w OUN.

Metoklopramid – zob. leki pobudzające motorykę żołądka i jelit

Wskaźania: profilaktyka i leczenie nudności i wymiotów wywołanych przez opioidy oraz związanych z chemio- i radioterapią. Nie stosować dłużej niż 5 dni. Nie łączyć z tramadolem.

Itopryd, np. Zirid, Prokit, Predox tabl. 50 mg

Wskaźania: zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, także w opiece paliatywnej.

Erytromycyna – antybiotyk, stosowany przeciwwymiotnie w opiece paliatywnej (Mutschler i in. 2016, s. 308-313; Szczeklik 2023, s. 97-100, 1615-1618).

Antagoniści receptora serotoninowych 5-HT₃ (setrony)

Mechanizm działania: blokowanie obwodowych i ośrodkowych receptorów 5-HT₃.

Wskaźania: są lekami pierwszego rzutu w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemio- i radioterapią, wymiotów wywołanych stymulacją nerwu błędnego (np. wymiotów pooperacyjnych). Czasami stosowane w niepowściągliwych wymiotach ciężarnych.

Przeciwwskazania: równoczesne stosowanie z apomorfina.

Działania niepożądane: zaparcia lub biegunka, objawy grypopodobne, arytmie (setrony wydłużają odstęp QT).

Ondansetron, np. Atossa, Setrenon, Zofran tabl. 8 mg, Ondansetron Kabi roztwór do wstrzykiwań.

Palonosetron, np. Aloxi kaps. 500 µg, roztwór do wstrzykiwań.

Aktualnie nie są dostępne w Polsce: ramosetron, azasetron, granisetron, tropisetron, dolasetron (Mutschler i in. 2016, s. 308-313; Szczeklik 2023, s. 97-100, 1615-1618).

Antagoniści receptora neurokininowego 1 (NK₁)

Mechanizm działania: blokowanie receptorów NK₁ w OUN (pole najdalsze, łac. *area postrema*), uniewrażliwiając je na działanie substancji P, tym samym zapobiegając wymiotom.

Wskaźania: wymioty wczesne i późne związane z wysoce emetogenną (wywołującą wymioty) chemioterapią (zwłaszcza po cisplatynie). Zazwyczaj stosuje się przez 3 dni łącznie z setronami i sterydami.

Przeciwwskazania: ciąża, laktacja, równoczesna terapia pimozydem, cisaprydem, terfenadyna, astemizolem.

Działania niepożądane: czkawka, biegunka, zawroty głowy, zmęczenie.

Interakcje: nasila działanie warfaryny – wzrost ryzyka powikłań krwotocznych.

Aprepitant, np. Emend, Aprepitant, kaps. 80 + 15 mg.

Netupitant – w Polsce jako lek złożony Akynzeo, kaps. 300 mg netupitantu + 0,5 mg palonosetronu (Mutschler i in. 2016, s. 308-313; Szczeklik 2023, s. 97-100, 1615-1618).

Glikokortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon)

Wskaźania: stosuje się najczęściej w przypadku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego lub w celu zmniejszenia obrzęku guza powodującego niedrożność jelit; jako dodatkowy lek przeciwwymiotny w razie nieskuteczności innych leków oraz w profilaktyce i terapii nudności/wymiotów związanych z chemio- lub radioterapią.

Działania niepożądane: m.in. zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego, obniżenie odporności, zaburzenie gospodarki węglowodanowej (Mutschler i in. 2016, s. 308-313; Szczeklik 2023, s. 97-100, 1615-1618).

Bibliografia

- Eder P., Łodyga M., Gawron-Kiszka M., Dobrowolska A., Gonciarz M., Hartleb M., Kłopocka M., Małecka-Wojcieszko E., Radwan P., Reguła J., Zagórowicz E., Banasiewicz T., Durlik M., Rydzewska G. (2023), *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego*, <https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2023/09/wytyczne-PL-WZJG-2023-wersja-do-druku.pdf> [dostęp 22.08.2024].
- Flisiak R., Halota W., Jaroszewicz J., Juszczyk J., Małkowski P., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Tomasiewicz K., Wawrzynowicz-Syczewska M. (2018), *Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku*, <https://www.mp.pl/hcv/hbv/192780,zalecenia-polskiej-grupy-ekspertow-hbv-dotyczace-leczenia-przewleklego-wirusowego-zapalenia-watroby-typu-b-w-2018-roku> [dostęp 23.08.2024].
- <https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/165847,postepowanie-w-ostrej-biegunce-infekcyjnej-u-doroslych> [dostęp 23.08.2024].
- Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M., Dobrowolska A., Gonciarz M., Hartleb M., Kłopocka M., Małecka-Wojcieszko E., Radwan P., Reguła J., Zagórowicz E., Rydzewska G. (2022), *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/06/Wytyczne_choroba-Crohna_PL-1.pdf [dostęp 20.08.2024].
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Menzek S., Ruth P. (2016), *Mutschler. Farmakologia i toksykologia. Podręcznik*, red. M. Drożdżik, I. Kocić, D. Pawlak, Wydawnictwo Medpharm Polska, Wrocław, s. 1-1108.
- Szczeklik A. (2023), *Interna Szczeklika 2023/2024. Mały podręcznik*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków, s. 1-1824.
- Szczepanek M., Strzeszyński Ł., Rymer W. (2017), *Postępowanie w ostrej bieguncie infekcyjnej u dorosłych. Podsumowanie wytycznych American College of Gastroenterology 2016*. Na podstawie: Riddle M., DuPont H., Connor B. (2016), *ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults*, „American Journal of Gastroenterology”, 111(5), s. 602-622.
- Tomasiewicz K., Flisiak R., Jaroszewicz J., Małkowski P., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Zarębska-Michaluk D. (2023), *Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2023*, „Medycyna Praktyczna”, 1, s. 41-52, <https://infekcje.mp.pl/wytyczne/314740,leczenie-wirusowego-zapalenia-watroby-typu-c-zalecenia-polskiej-grupy-ekspertow-hcv-na-rok-2023> [dostęp 24.08.2024].
- WHO (2024), *Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903> [dostęp 25.08.2024].

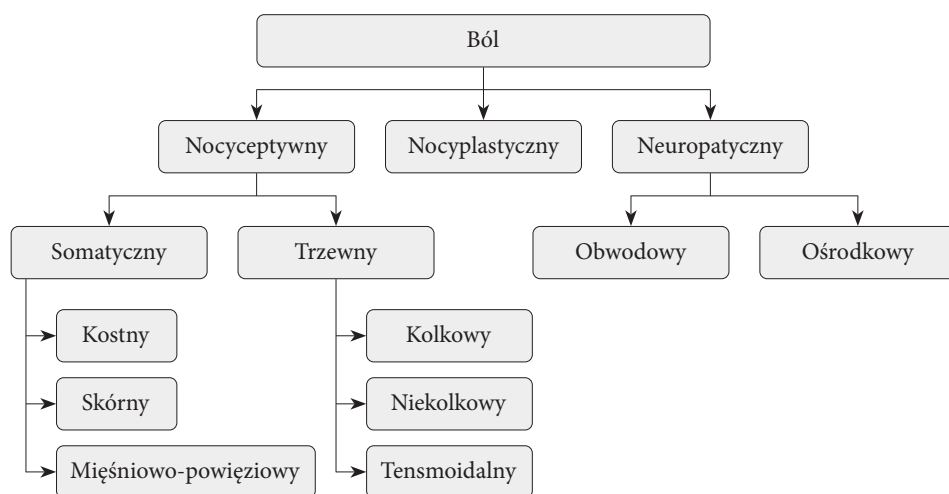
Pytania kontrolne – przykłady

1. Do leku stosowanego w krótkim objawowym leczeniu biegunki należy:
 - a) **difenoksylat**
 - b) cymetydyna
 - c) laktuloza
 - d) metoklopramid
 - e) smektyn dioktanościenny
2. NIE JEST wskazaniem do ryfaksyminy (Xifaxan):
 - a) biegunka podróżnych
 - b) zakażenie jelitowe (bez gorączki i krwi w stolcu)
 - c) **niedrożność jelit**
 - d) postać biegunkowa zespołu jelita drażliwego
 - e) encefalopatia wątrobowa
3. W leczeniu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelit lekami pierwszego wyboru są:
 - a) steroidy o działaniu ogólnym podawane doustnie
 - b) **steroidy o działaniu ogólnym podawane dożylnie**
 - c) infliksymab
 - d) cyklosporyna
 - e) tiopuryny

Opioidowe i nieopiodowe leki przeciwbólowe

Aby zrozumieć mechanizmy działania leków opioidowych oraz nieopiodowych, należy najpierw zrozumieć, czym jest ból. Ból jest najczęstszym objawem zgłaszanym przez pacjentów, a umiejętność jego diagnozowania i leczenia jest jedną z najważniejszych umiejętności pracowników ochrony zdrowia. Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu jest to „subiektywnie przykre i negatywne wrażenie zmysłowe i emocjonalne, powstające pod wpływem bodźców lub psychicznej interpretacji zachodzących zjawisk” (Raja i in. 2020, s. 1976-1982). Należy tutaj podkreślić, że odczuwanie bólu nie musi wiązać się z uszkodzeniem tkanek, może wynikać jedynie z doznań psychogennych, a ból może jedynie być odnoszony na ciełe. Może on być fizjologiczny (zwykle dotyczy bólu ostrego), wówczas pełni funkcję ostrzegawczo-obronną. Ból ostry (do 3 miesięcy) powstaje w wyniku uszkodzenia tkanek lub bezpośredniego podrażnienia nocyceptorów (receptorów bólowych). Następnie bodziec bólowy włóknami A δ i C trafia do rogów tylnych rdzenia kręgowego, skąd drogą rdzeniowo-wzgórzową bodziec transmitowany jest do ośrodkowego układu nerwowego i jest to tzw. droga nocyceptywna (wstępująca). Transmisja bodźca bólowego ulega modulacji na poziomie rogów tylnych, rdzenia kręgowego oraz wzgórza za pomocą drogi antynocyceptywnej. Z farmakologicznego punktu widzenia szczególnie istotne jest hamowanie bólowego w rogach tylnych rdzenia kręgowego, które odbywa się z udziałem receptorów serotoninowych oraz adrenergicznych. Ból przewlekły (powyżej 3 miesięcy) stanowi zjawisko patologiczne, nie pełni bowiem żadnej funkcji w naszym organizmie, a powoduje jedynie pogorszenie jakości życia. Często o bólu przewlekłym mówi się jako o odrębnej jednostce chorobowej. W bólu przewlekłym na skutek ciągłej/powtarzanej stymulacji dochodzi do wytworzenia ośrodkowej sensytyzacji, co powoduje, że komórki w rogach tylnych rdzenia stają się bardziej wrażliwe i silniej reagują na kolejne bodźce bólowe.

Ze względu na patomechanizm ból możemy podzielić na ból nocyceptywny i neuropatyczny. Ból nocyceptywny w zależności od pobudzanego nocyceptora możemy podzielić na ból somatyczny (pobudzenie wolnych zakończeń nerwowych) z tkanki kostnej, skóry oraz tkanek miękkich – ból ten zwykle transmitowany jest włóknami A δ , jak również ból trzewny związany z pobudzeniem nocyceptorów znajdujących się w obrębie narządów jamy brzusznej i opłucnej ściennej – ból trzewny przewodzony jest za pomocą włókien C. Odrębnym zagadnieniem wykraczającym poza ramy tego podręcznika jest ból nocyplastyczny niewynikający bezpośrednio z podrażnienia nocyceptorów oraz neuropatii (Wordliczek i Dobrowolski 2017, s. 11-27).

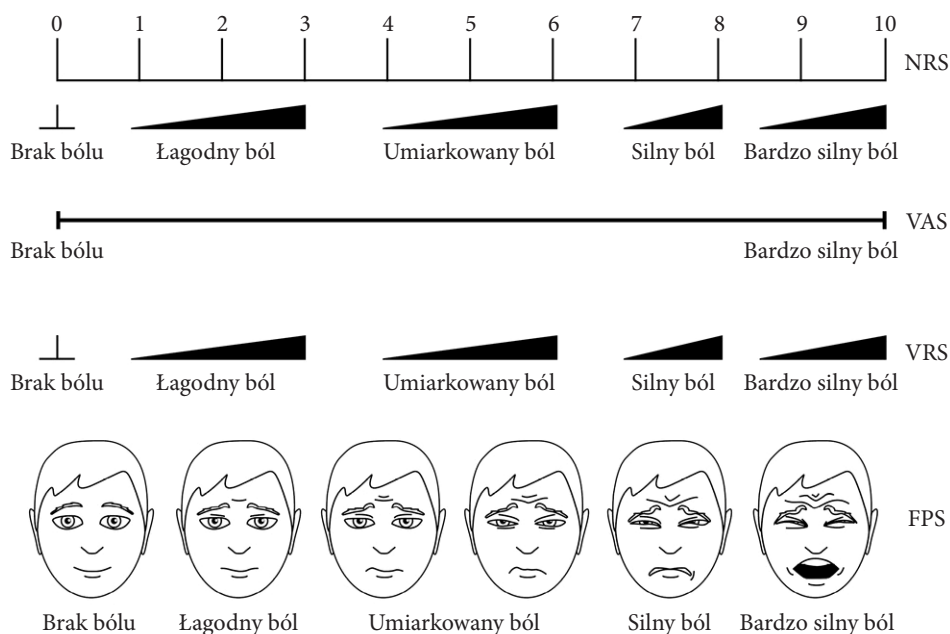


Ryc. 1. Podział bólu ze względu na patomechanizm

Źródło: opracowanie własne.

W diagnostyce i leczeniu bólu należy uwzględnić etiologię bólu, jego patomechanizm, lokalizację dolegliwości, natężenie oraz objawy towarzyszące. Natężenie bólu zwykle mierzymy za pomocą skali numerycznej (ocena bólu: od 0 – brak bólu, do 10 – ból najsilniejszy), ocena natężenia bólu może odbyć się również za pomocą innych skali i metod (ryc. 2).

W leczeniu bólu ostrego znajduje zastosowanie tzw. drabina analgetyczna zaproponowana przez WHO (ryc. 3), bierze ona pod uwagę natężenie bólu. Zgodnie z jej zaleceniami terapię przeciwbólową powinno się zacząć od leków nieopiodowych (niesteroidowych leków przeciwbólowych, paracetamolu, metamizolu), w przypadku braku skuteczności takiej terapii należy dołączyć słabe opioidy (tramadol), a w następnym kroku przy narastaniu bólu lub braku poprawy silne opioidy. Na każdym etapie drabiny analgetycznej należy stosować koanalgetyki, metody nefarmakologiczne,



Ryc. 2. Metody oceny bólu

Źródło: *Zasady leczenia bólu u osób starszych*, <https://podyplomie.pl/zyciebezbolu/posts/889.zasady-leczenia-bolu-u-osob-starszych?page=2> [dostęp 26.10.2024].

psychoterapię, leczenie przyczynowe. Warto dodać, że w bólu neuropatycznym lekami pierwszego rzutu są leki przeciwdepresyjne (duloksetyna lub amitryptylina) oraz leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna oraz pregabalina). W leczeniu bólu neuropatycznego zastosowanie znajdują również kanabinoidy oraz miejscowe stosowanie kapsaicyny (Woroń i in. 2011, s. 77-82).

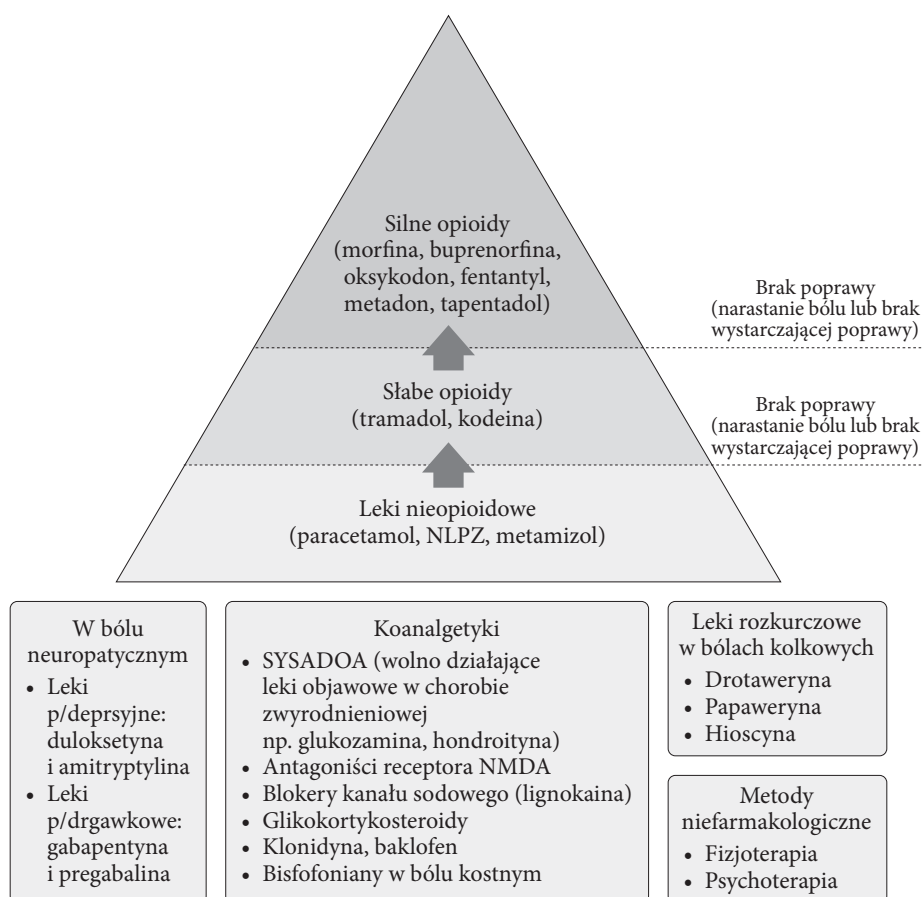
Leki nieopiodowe

Paracetamol

Jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu bólu. Mechanizm działania nie jest dobrze poznany, najprawdopodobniej polega na hamowaniu cyklooksygenazy typu 3 (COX-3) w ośrodkowym układzie nerwowym. Może być stosowany jako samodzielny analgetyk lub jako dodatek do słabych opioidów, podnosząc ich siłę działania. Paracetamol wskazany jest w leczeniu bólów o małym lub średnim nasileniu. Oprócz działania przeciwbólowego ma również działanie przeciwgorączkowe.

Przeciwwskazania:

- ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- niedobór G-6-PD oraz reduktazy methemoglobiny;



Ryc. 3. Drabina analgetyczna

Źródło: opracowanie własne.

- należy zachować ostrożność u chorych niedożywionych (z małymi rezerwami glutationu w wątrobie), w chorobie alkoholowej oraz u chorych odwodnionych oraz u osób starszych, wówczas maksymalna dawka dobową wynosi 2 g;
- paracetamol można stosować u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

Dawkowanie:

- dorośli: 300-500 mg co 3 h, 300-600 mg co 4 h lub 0,5-1 g co 6 h (maksymalnie 4 g);
- dzieci: 10-20 mg/kg mc. 4 ×/d. (maksymalnie 60 mg/kg mc.).

Działania niepożądane występują rzadko, mogą wystąpić objawy nadwrażliwości (np. osutka, świąd), łagodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Bardzo rzadko występuje agranulocytoza, niedokrwistość, małopłytkowość, uszkodzenie nerek (niewydolność nerek, bóle kolkowe).

W przypadku przedawkowania (biegunka, brak łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, nadmierna potliwość, ból w prawym podżebrzu, żółtaczką, powiększenie wątroby) pacjenta należy hospitalizować i zastosować antidotum – N-acetylocysteinę.

Metamizol

Jest substancją o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz wykazuje działanie spazmolityczne (zmniejsza napięcie mięśni gładkich). Mechanizm działania metamizolu nie został do końca poznany. Działa on prawdopodobnie zarówno poprzez ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy, wpływając na stymulowanie uwalniania beta-endorfin, przypuszczalnie działając przez receptory kanabidionowe, opioidowe oraz przez ośrodkowe hamowanie cyklooksygenazy w ośrodkowym układzie nerwowym. Ze względu na swój mechanizm działania sprawdza się szczególnie w bólach o charakterze kolkowym. Metamizol wskazany jest w leczeniu bólu o średnim i dużym nasileniu oraz w leczeniu gorączki. Metamizol jest również stosowany jako składnik preparatów złożonych, może być też stosowany drogą domięśniową. W przypadku podaży metamizolu w roztworze 0,9% chlorku sodu ze względu na niestabilność takiej mieszanki wlew należy podłączyć niezwłocznie po przygotowaniu.

Dawkowanie:

- dorośli i młodzież po 15 roku życia (> 53 kg mc.) 1 g, nie częściej niż $4 \times /d.$, co 6-8 godzin. Maksymalna dawka jednorazowa – 1 g (w uzasadnionych przypadkach do 2,5 godziny I.V.), maksymalna dawka dobową – 4 g;
- dzieci i młodzież do 14 lat i do 53 kg mc. Dawka jednorazowa 8-16 mg/kg mc., w przypadku leczenia gorączki u dzieci zwykle dawką wystarczającą jest 10 mg/kg mc. Dawkę jednorazową można powtarzać co 6-8 godzin, nie częściej niż $4 \times /d.$ U dzieci i młodzieży zaleca się stosowanie leku w postaci kropli.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na metamizol, inne pochodne pirazonu lub którykolwiek składnik preparatu;
- nadwrażliwość na inne NLPZ, w szczególności objawiająca się astmą, obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką lub nieżytem nosa;
- zaburzenia ze strony szpiku kostnego (np. po leczeniu cytostatykami), zmiany w obrazie morfologicznym krwi (agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość);
- ostra niewydolność nerek lub wątroby, ostra porfiria wątrobową, wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- III trymestr ciąży;
- agranulocytoza, małopłytkowość, pancytopenia.

Metamizol podawany w formie dożyłnej szczególnie w zbyt szybkim wlewie może wywołać reakcję anafilaktyczną i anafilaktoidalną, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania tego preparatu drogą dożylną. Ważnym aczkolwiek rzadkim działaniem niepożądanym metamizolu jest działanie hamujące produkcję

granulocytów, co może skutkować występowaniem agranulocytozy. Pozostałe działania niepożądane to występowanie reakcji skórnych, spadek ciśnienia krwi, obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy, napad astmy, zaburzenia czynności szpiku kostnego (możliwość wywołania pancytopenii) (Wordliczek i Dobrowolski 2017, s. 41-64).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Jest to złożona grupa leków, która przez hamowanie aktywności cyklooksygenazy typu pierwszego oraz drugiego (COX-1, COX-2) prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego, co skutkuje zmniejszeniem nasilenia dolegliwości bólowych. Niestety cyklooksygenazy typu pierwszego i drugiego pełnią wiele istotnych fizjologicznych funkcji, a hamowanie ich aktywności związane jest również z działaniami niepożądanymi. Są lekami z wyboru w leczeniu dolegliwości bólowych o charakterze zapalnym (np. choroby reumatologiczne, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kostne). Ze względu na różny wpływ poszczególnych leków na cyklooksygenazy oraz zmienną osobniczo różnicę w ich aktywności w poszczególnych tkankach leki z tej grupy w różnym stopniu łagodzą dolegliwości bólowe ze strony różnych układów i narządów. Dlatego przy włączaniu tych leków należy się kierować wcześniejszymi doświadczeniami pacjenta przy stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Aby lepiej zrozumieć mechanizm działania tych leków oraz potencjalne działania niepożądane, warto zapoznać się z rolą poszczególnych cyklooksygenaz. Enzymy te uczestniczą w przemianie kwasu arachidonowego do różnych związków (głównie prostaglandyn, prostacyklin, tromboksanu). Na wstępie warto zaznaczyć, że COX-1 jest enzymem uczestniczącym w modulowaniu fizjologicznych procesów zachodzących w ustroju, jest aktywna praktycznie we wszystkich komórkach człowieka, w przeciwieństwie do COX-2, której aktywność obserwujemy pod wpływem czynników zapalnych. Fizjologicznym skutkiem działania COX-1 jest produkcja PGE_2 , która powoduje spadek sekrecji kwasu solnego w żołądku oraz zwiększenie produkcji śluzu, chroniąc żołądek przed szkodliwym działaniem soku żołądkowego, dodatkowo zwiększa przepływ krwi przez ściany żołądka, wspierając ich regenerację. W nerkach PGE_2 odpowiada za rozszerzenie tętniczek w kłębuszku nerkowym, co zapewnia utrzymanie odpowiedniego ciśnienia perfuzyjnego oraz chroni nerki przed uszkodzeniem. Ważnym efektem działania COX-1 jest produkcja tromboksanu, który ma działanie wazokonstrykcyjne oraz prowadzi do zwiększenia zdolności agregacyjnych płytek krwi. Skutkiem działania cyklooksygenazy typu 2 jest produkcja prostacykliny (PGI_2), która prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych oraz wzrostu wydalania sodu i wody, co skutkuje spadkiem ciśnienia tętniczego. Dodatkowo COX-2 promuje działanie antyagregacyjne na płytki krwi oraz wpływa na wydalanie czynników prozapalnych, szczególnie prowadzi do aktywacji eozynofilii (mediacja reakcji alergicznych), czynników chemotaktycznych neutrofilii oraz aktywacji mastocytów.

Każdy lek z grupy niesteroidowych leków przeciwbólowych ma różne powinowactwo do hamowania konkretnego typu izoformy cyklooksygenazy. Wyróżniamy leki nieselektywne (ibuprofen, naproksen), które w takim samym stopniu hamują obie izoformy. Poza tym mamy substancje, które selektywnie blokują COX-2, są to leki z grupy koksylów (celekoksyl, etorykoksyl), szczególnie silne powinowactwo do tej izoformy wykazuje etorokoksyl. Nieco mniejszą selektywnością względem cyklooksygenazy typu 2 cechują się meloksykam, nimesulid oraz w najmniejszym stopniu diklofenak. Stosowane są także leki będące preferencyjnymi inhibitorami COX-1, czyli ketoprofen, indametacyna oraz kwas acetylosalicylowy, ten ostatni jest szczególnie istotny, ponieważ jako jedyny trwale prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi. Klinicznie leki będące bardziej selektywne względem COX-2 zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz powikłań gastroenterologicznych, a leki będące bardziej wybiórcze względem COX-2 mają mniejsze ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego, ale zwiększają ryzyko zgonu z powodu sercowo-naczyniowego. Niezależnie od tego wszystkie leki z tej grupy mają negatywny wpływ na pracę nerek.

Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych względem selektywności			
Selektywne względem cyklooksygenazy typu 1	Nieselektywne	Preferencyjne względem cyklooksygenazy typu 2	Selektywne względem cyklooksygenazy typu 2
• Kwas acetylosalicylowy • Ketoprofen • Indometacyna	• Ibuprofen • Naproksen • Diklofenak	• Meloksykam • Nimesulid	• Celekoksyl • Etorokoksyl
Wzrost powikłań gastroenterologicznych		Wzrost powikłań sercowo-naczyniowych	

Ryc. 4. Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych względem selektywności

Źródło: <https://www.medcentral.com/meds/pain/which-nsaids-are-most-selective-cox-1-cox-2> [dostęp 25.10.2024].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują również szereg interakcji lekowych. Szczególnie istotne są interakcje nasilające ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, które występują przy jednoczesnym stosowaniu NLPZt-ów i doustnych antykoagulantów, glikokortykosteroidów oraz spironolaktonu. Łączenie tej grupy leków z diuretykami, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny (ACE-I oraz ARB), bisfosfonianami, cyklosporyną może nasilać uszkodzenie nerek. Leki z tej grupy prowadzą również do nadciśnienia tętniczego oraz zmniejszają skuteczność leków hipotensyjnych. W związku ze zmianami ustroju u osób starszych oraz częstym występowaniem chorób przewlekłych, co wiąże się z polipragmazją, niesteroidowe leki przeciwzapalne szczególnie często powodują wystąpienie działań niepożądanych w tej grupie (Wordliczek i Dobrowolski 2017, s. 41-64).

Przeciwwskazania do stosowania leków z tej grupy są w dużej mierze wspólne, chociaż poszczególne leki mają swoje specyficzne działania niepożądane, i tym samym charakterystyczne przeciwwskazania. Do przeciwwskazań do wszystkich NPLZ-ów należy:

- nadwrażliwość na NLPZ w wywiadzie,
- czynna choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy,
- zapalne choroby przewodu pokarmowego,
- ciężkie upośledzenie czynności wątroby i/lub nerek,
- ciąża (I i III trymestr) i okres karmienia piersią,
- wiek poniżej 6 lat (z wyjątkiem ibuprofenu),
- zaburzenia krzepnięcia krwi,
- u osób z wywiadem choroby wrzodowej, po operacjach bariatrycznych należy zachować szczególną ostrożność i w miarę możliwości stosować leki bardziej selektywne względem COX-2 i/lub dołączyć leki z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP).

Ketoprofen

Jego działanie polega na odwracalnym hamowaniu COX-1, w związku z tym słabiej i krócej hamuje agregację płytek krwi niż kwas acetylosalicylowy. Wskazany jest w leczeniu objawowym słabym do umiarkowanego, szczególnie o podłożu reumatycznym, urazowym, w przebiegu chorób zwyrodnieniowych. Ketoprofen zwiększa ryzyko rozwoju oraz wywołania choroby wrzodowej żołądka, w związku z tym należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (*Medycyna praktyczna. Baza leków 2024*).

Kwas acetylosalicylowy

Jego działanie polega na hamowaniu głównie cyklooksygenazy typu 1, hamując nieodwracalnie COX-1 płytek krwi oraz osłabiając trombinogenezę, działa antyagregacyjnie. Leku nie wolno stosować u dzieci poniżej 12 roku życia ze względu na możliwy udział w wywoływaniu zespołu Reya. Leku nie należy również stosować u pacjentów chorujących na dnę moczanową, astmę aspirynową, czynną chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość, w III trymestrze ciąży i okresie karmienia piersią. Dawka przeciwbólowa wynosi do 2,5 g na dobę w 3-4 dawkach podzielonych. W prewencji wtórnej po zawale serca, udarze lub przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu i stabilnej chorobie wieńcowej 160-325 mg/d. (*Medycyna praktyczna. Baza leków 2024*).

Nimesulid

Jest wybiórczym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2. Poza tym ma również wpływ hamujący na produkcję wolnych rodników przez neutrofile, zmniejsza także wydziela-

nie elastazy oraz uwalnianie histaminy. Podczas stosowania nimesulidu należy zwracać uwagę na objawy uszkodzenia wątroby ze względu na możliwe wystąpienie toksycznego uszkodzenia, które może pojawić się nawet po krótkotrwałym leczeniu nimesulidem (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Diklofenak

Silniej hamuje cyklooksygenazy typu 1 niż typu 2. Jest silnym lekiem przeciwbólowym, dlatego wskazany jest w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Stosowany miejscowo łagodzi objawy rogowacenia słonecznego (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Meloksykam

Jest preferencyjnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2, w związku z tym silnie hamuje powstawanie prostaglandyn prozapalnych (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Naproxen

Należy do nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy typu 1 i 2. Ze względu na hamowanie wydzielania IL-6 z uszkodzonych komórek ma silny i szybki efekt przeciwgorączkowy (Kocot-Kępska 2020, s. 2015-220).

Ibuprofen

W prawie równym stopniu oddziałuje na cyklooksygenazy typu 1 i 2. Dużą zaletą ibuprofenu jest dobry profil bezpieczeństwa stosowania przy dawkach dobowych < 1200 mg, porównywalny do paracetamolu (Varrassi i in. 2020, s. 61-82).

Koksyby (Eterykoksyb, Celekoksyb)

Są to związki będące wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy typu 2, w związku z tym hamują głównie prozapalne prostaglandyny. W Polsce stosowany jest celoekoksyb, eterokoksyb. Są to leki wykazujące mniejszą liczbę powikłań gastroenterologicznych, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego, jednak zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Leki opioidowe

Opioidy to leki, które swój efekt przeciwbólowy wywierają, działając w różnym stopniu na konkretne receptory opioidowe. Wyróżnić możemy słabe opioidy, będące lekami drugiego stopnia drabiny analgetycznej, oraz silne opioidy znajdujące się na stopniu trzecim. Do słabych opioidów zalicza się tramadol, kodeina, dihydrokodeina. W grupie silnych opioidów możemy znaleźć takie substancje, jak morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina oraz rzadziej w Polsce stosowany metadon, tapentadol i nalbufinę. Fizjologicznie możemy wyróżnić receptory mi (μ), kappa (κ), delta (δ). Pobudzenie receptora μ wywołuje analgezję, euforię oraz depresję ośrodka oddechowego, receptor kappa jest

odpowiedzialny za wywoływanie dysforii, zwężenia źrenicy oraz sedację. Receptor delta jest również odpowiedzialny za efekt analgetyczny oraz dysforyczny, może również powodować występowanie omamów. Tak więc leki opioidowe przede wszystkim są lekami przeciwbólowymi, dodatkowo w zależności od powinowactwa do różnych receptorów mogą mieć również działanie anksjolityczne, euforyzujące. W różnym stopniu opioidy mają również działanie przeciwkaszlowe, silny efekt przeciwkaszlowy wwołuje kodeina i morfina, a najslabszy oksykodon i fentanyl. Receptory opioidowe w ośrodku kaszlowym nie są stereospecyficzne, dlatego możliwe jest stosowanie opioidów o działaniu przeciwkaszlowym, które nie wywołują innych działań typowych dla opioidów (np. dekstrometorfan). Dodatkowo stosowanie leków opioidowych wiąże się z szeregiem działań niepożądanych. Szczególnie niebezpieczna dla życia jest depresja ośrodka oddechowego, która poprzez zatrzymanie oddechu może doprowadzić do śmierci pacjenta. Opioidy wywołują również sedację pacjentów, nudności i wymioty. Nudności i wymioty są wywoływane poprzez działanie receptorów opioidowych strefy chemotaktycznej w dnie komory czwartej. Zarówno depresja ośrodka oddechowego, senność, jak i nudności są wczesnymi działaniami niepożądanymi opioidów. Receptory opioidowe znajdują się również poza ośrodkowym układem nerwowym, są także zlokalizowane w przewodzie pokarmowym oraz mięśniach gładkich, a ich pobudzenie zwalnia czynność skurczową mięśni gładkich, co prowadzi do zwolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i czynności skurczowej wybieracza pęcherza moczowego. Dlatego częstymi działaniami niepożądanymi silnych leków opioidowych są zaparcia, zatrzymanie moczu, hipotonia ortostatyczna. Leki opioidowe mogą zwiększać wydzielanie histaminy, prowadząc do zaczerwienienia skóry, wysypki, zwiększonej potliwości i świądu. Opioidy prowadzą również do wystąpienia uzależnienia psychicznego (Wordliczek i Dobrowolski 2017, s. 41-64).

Tramadol

Działający ośrodkowo syntetyczny opioidowy lek przeciwbólowy, agonista receptorów μ , δ i κ . Hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny w synapsach zstępującego układu przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym. Jako jedyny z opioidów zawiera dobową dawkę maksymalną 400 mg. Wskazany jest w ostrych i przewlekłych bólach pourazowych, pooperacyjnych i w chorobach nowotworowych. W opiece paliatywnej stosowany w leczeniu bólów ostrych i przewlekłych, również o komponentie neuropatycznej. Ze względu na działanie na układ serotoninowy leku nie należy łączyć z inhibitorami MAO oraz inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny.

Dawkowanie u dorosłych doustnie, podskórnie lub dożylnie 25-100 mg, co 4-6 godzin, u dzieci 1-12 rok życia 1-2 mg/kg mc., maks. 8 mg/kg mc./d.

Działania niepożądane: zawroty głowy, nudności i wymioty, zaparcia, uczucie zmęczenia i oszołomienia, ograniczenie sprawności psychofizycznej, suchota w jamie

ustnej, nadmierne pocenie się. Reakcje skórne (świąd, pokrzywka), zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

Przeciwwskazania:

- padaczka,
- jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych lub innych o działaniu serotoninowym (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Kodeina

Kodeina jest lekiem opioidowym, który oprócz efektu przeciwbólowego wywiera również efekt przeciwkaszlowy oraz zapierający, co stanowi istotne działanie niepożądane. Jednym z aktywnych metabolitów jest morfina. Dlatego u osób, które są wolnymi metabolizerami, efekt przeciwbólowy może być ograniczony lub nie występować.

Dawka: 10-40 mg co 4 godziny, w Polsce dostępne są połączenia kodeiny z paracetamolem (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Dihydrokodeina

Jest lekiem stosunkowo rzadko stosowanym w Polsce. Dihydrokodeina ma głównie działanie przeciwbólowe. Dawkowana jest dwa razy dziennie po 60-180 mg (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Morfina

Morfina jest podstawowym i najstarszym lekiem opioidowym. Stanowi lek z wyboru do stosowania interwencyjnego. Jest najlepiej przebadanym i uniwersalnym lekiem opioidowym. Może być podawana doustnie, dożylnie, podskórnie, podpajęczo, zewnątrzoponowo oraz miejscowo. Należy pamiętać, że ze względu na efekt pierwszego przejścia morfinę drogą pozajelitową należy zmniejszyć o połowę do jednej trzeciej dawki doustnej. Ze względu na silne działanie nasilające skurcz mięśniówki gładkiej nie jest zalecana w leczeniu bólów o charakterze kolkowym. Metabolity morfiny wydalone są przez nerki, niektóre wykazują działanie przeciwbólowe, inne mają działanie neurotoksyczne. Dlatego u osób z niewydolnością nerek dochodzi do kumulacji metabolitów, przez co rośnie ryzyko depresji ośrodka oddechowego oraz nerotoksyczności mogące prowadzić do halucynacji, splątania, mioklonii oraz silniejszych zapać (szczególnie przy podaży doustnej). Morfina wykazuje również działanie immunosupresyjne (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Dawkowanie morfiny jest zwykle indywidualne (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024):

- pacjent leczony słabymi opioidami, 10 mg/ 4 godz.,
- dotąd nieleczony opioidami, 5 mg/ 4 godz.,
- zły stan ogólny, wyniszczony, 2,5-5 mg/ 4 godz.,
- wiek > 80 lat, 2,5-5 mg/ 4-8 godz.,
- zaburzona czynność nerek, 2,5-5 mg/ 6-8 godz.

Oksykodon

Jest silnym lekiem opioidowym, wykazuje działanie około półtoraraza silniejsze niż morfina. W porównaniu z morfiną jest lepiej tolerowany, nie ma tak dużego ryzyka neurotoksyczności oraz wykazuje w mniejszym stopniu działanie immunosupresyjne. Dostępne jest również połączenie oksykodonu z naloksonem, zalecane jest ono u chorych z zaparciami po opioidach (może też korzystnie działać u osób wymiotujących po opioidach).

Dawkowanie: dawka początkowa wynosi 10 mg co 12 godzin, następnie w razie konieczności dawkę leku należy zwiększać (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Buprenofrina

Należy do silnych leków opioidowych. To częściowy agonista receptorów opioidowych μ i δ oraz antagonist receptorów κ . Ważną właściwością tego leku jest niewywoływanie euforii (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Fentanyl

Jest silnie działającym syntetycznym opioidem, należy do agonistów receptora μ . Działa około 100 razy silniej niż morfina. Ze względu na małą wielkość cząsteczki początkowy czas działania wynosi około 2 minut. Dawkowanie ustala się indywidualnie (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Nalokson

W przypadku przedawkowania opioidów i wystąpienia depresji ośrodka oddechowego należy zastosować nalokson (czysty antagonist receptorów opioidowych) w dawce 0,4-2 mg u dorosłych, w razie braku skuteczności powtarzać co 10-15 min do dawki 10 mg. U dzieci dawka wynosi 10 $\mu\text{g/kg}$ mc. W razie braku poprawy należy podać dawkę dodatkową wynoszącą 100 $\mu\text{g/kg}$ mc. Nalokson można podać i.v. lub w postaci sprayu donosowego. Warto pamiętać, że nalokson znosi wszystkie efekty działania opioidów, w tym działanie przeciwbólowe (*Medycyna praktyczna. Baza leków* 2024).

Bibliografia

<https://www.medcentral.com/meds/pain/which-nsaids-are-most-selective-cox-1-cox-2> [dostęp 25.10.2024].

Kocot-Kępska M. (2020), *Naprosen – multifunkcyjny niesteroidowy lek przeciwzapalny*, „Lekarz POZ”, 3, s. 215-220.

Medycyna praktyczna. Baza leków, <https://www.mp.pl/pacjent/leki/> [dostęp 26.10.2024].

Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F.J., Mogli J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., Song X.J., Stevens B., Sullivan M.D., Tutelman P.R., Ushida T., Vader K. (2020), *The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises*, „Pain”, 161(9), s. 1976-1982.

Varrassi G., Pergolizzi J.V., Dowling P., Paladini A. (2020), *Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review*, „Advances in Therapy”, 37(1), s. 61-82.

Wordliczek J., Dobrowolski J.(red.) (2017), *Leczenie bólu*, PZWL, Warszawa.

Woroń J., Dobrogowski J., Wordliczek J. (2011), *Wybór opioidów i ich dawkowanie w leczeniu bólu*, „Medycyna po Dyplomie”, 4(181), s. 77-82.

Zasady leczenia bólu u osób starszych, <https://podyplomie.pl/zyciebezbolu/posts/889.zasady-leczenia-bolu-u-osob-starszych?page=2> [dostęp 26.10.2024].

Pytania kontrolne – przykłady

1. Do leków opioidowych należy:
 - a) **buprenorfina**
 - b) metamizol
 - c) ketamina
 - d) ibuprofen
 - e) paracetamol
2. Przeciwwskazaniem do stosowania morfiny jest:
 - a) silny ból w przebiegu przerzutów do kości
 - b) **kolka żółciowa**
 - c) duszność
 - d) brak leczenia wcześniej słabymi opioidami
 - e) nie ma przeciwwskazań do stosowania morfiny
3. Jedynym lekiem z grupy niesteroidowych, który nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego, jest:
 - a) diklofenak
 - b) paracetamol
 - c) celekoksyb
 - d) nimesulid
 - e) **kwas acetylosalicylowy**

Leki znieczulenia miejscowego i ogólnego

Leki znieczulenia miejscowego

Leki znieczulenia miejscowego odwracalnie i czasowo blokują przewodzenie sygnału bólowego w miejscu podania poprzez zablokowanie napięciozależnych kanałów sodowych. Możemy wyróżnić substancje zawierające grupę amidową oraz estrową łączącą część aromatyczną z grupą aminową. Obecnie najczęściej stosowane są lidokaina, bupiwakaina, ropiwakaina, które należą do związków amidowych. Rzadziej stosowane są substancje mające grupę estrową, takie jak prokaina czy beznokaina (Mutschler i in. 2016, s. 256-261).

Początek działania jest różny w zależności od średnicy włókna nerwowego, w pierwszej kolejności wyłączana jest transmisja we włóknach cienkich bezmielinowych, nie wpływają one na świadomość pacjenta. Dlatego w pierwszej kolejności blokowane są włókna C, które przewodzą rozlaną impulsację bólową najczęściej o pochodzeniu trzewnym. Następnie włókna B, które przewodzą czucie temperatury oraz dotyku. Na końcu blokowana jest transmisja włókien A przewodzących czucie głębokie, ból nocyceptywny oraz uczucie ucisku. Innym działaniem leków znieczulenia miejscowego jest hamowanie transmisji włókien pozazwojowych układu autonomicznego, co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, nasilając wchłanianie leku i skracając jego czas działania oraz powodując ogólnoustrojowe działania niepożądane. Substancje znieczulające miejscowo silniej blokują neurony o wyższej aktywności. Ze względu na budowę i właściwości chemiczne tych związków leki te słabiej działają w środowisku kwaśnym, które często towarzyszy procesom zapalnym. Leki znieczulenia miejscowego wykazują dość szybki początek działania (od kilku do kilkunastu minut), a efekt terapeutyczny jest różny dla poszczególnych substancji i zależy głównie od stopnia wiązania się leku z białkami. W przypadku zaburzeń czynności wątroby dochodzi do spowolnienia metabolizmu i zwiększenia stężenia tych leków w osoczu. Podając te leki z adrenaliną, można przedłużyć czas działania leku oraz zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane (Machała 2017, s. 231-245).

Objawy niepożądane po podaniu środków znieczulenia miejscowego to najpierw uczucie metalicznego smaku w ustach, drętwienie języka oraz niepokój, które przechodzą w drgawki. Następnie dochodzi do pobudzenia ośrodków w rdzeniu przedłużonym, które prowadzi do hipertensji i tachykardii, tachypnoe, nudności oraz wymiotów. Ze względu na poważne powikłania ogólne środków znieczulenia miejscowego, zwłaszcza dużą kardiotoksyczność bupiwakainy, leków tych nie stosujemy donaczyniowo, dlatego podczas podawania tych leków należy wykonywać częste aspiracje, aby upewnić się, że nie jesteśmy w naczyniu. Wyjątkiem od tej reguły jest lidokaina, która może być stosowana dożylnie jako środek antyarytmiczny (Machała 2017, s. 231-245).

Najczęściej stosowane analgetyki miejscowe

Lidokaina – jest pochodną amidową o szybkim początku, średniej sile i długości działania. Początek działania występuje po 3-5 minutach, a czas działania wynosi około 60-90 minut. Dodanie adrenaliny wydłuża czas działania do 2 godzin (Kruszyński 2010, s. 44-50).

Bupiwakaina – działa dłużej i silniej niż lidokaina, również możliwe działania niepożądane są silniejsze, dlatego środka tego nie należy stosować dożylnie. Wykazuje większe powinowactwo do włókien czuciowych niż ruchowych, dlatego często jest stosowana w znieczuleniu zewnątrzoponowym podczas porodu (Kruszyński 2010, s. 44-50).

Ropiwakaina – jest mniej kardiotoksyczna i neurotoksyczna. Działa dłużej i bardziej selektywnie na włókna czuciowe niż bupiwakaina dzięki formie czystego enancjomeru S (-). Ma podobny czas i siłę działania jak bupiwakaina. Ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa i podobne właściwości farmakodynamiczne jest coraz częściej wybierana do znieczuleń zewnątrzoponowych (Kruszyński 2010, s. 44-50).

Rodzaje znieczulenia miejscowego

Znieczulenie powierzchniowe polega na znieczuleniu skóry lub błon śluzowych i znajdującej się w nich zakończeń nerwowych. Najczęściej stosowane jest u małych dzieci przed wykonaniem iniekcji. Popularne są preparaty Emla (emulsja lidokainy i prokainy). Stosowane coraz powszechniej są również powierzchniowe preparaty z lidokainy w leczeniu bólu neuropatycznego.

Znieczulenie nasiętkowe jest najpowszechniejszym rodzajem znieczulenia miejscowego. W trakcie jego wykonywania podaje się środek znieczulenia miejscowego w tkankę podskórną w okolicy, w której będzie wykonywany zabieg. Pewną modyfikacją jest odcinkowe znieczulenie dożylnie polegające na podaniu środka do żyły kończyny, która ma być objęta zabiegiem przy założonym mankiecie na udo lub ramię.

Blokada nerwów obwodowych polega na wprowadzeniu środka znieczulającego w okolicę głównych nerwów obwodowych na poziomie spłotów celem wyłączenia przewodzenia nerwowego w dermatomie objętym przez dany nerw. Najczęściej wykonuje się blokady spłotu ramiennego, lędźwiowego oraz nerwu kulszowego.

Blokady centralne polegają na wprowadzeniu leku do przestrzeni zewnątrzoponowej (znieczulenie zewnątrzoponowe) lub podpajęczynówkowej (znieczulenie podpajęczynówkowe). Znieczulenie zewnątrzoponowe jest dostępne na każdym poziomie kręgosłupa, natomiast podpajęczynówkowe możemy wykonać tylko w odcinku lędźwiowym. Ciekawym rozwiązaniem w leczeniu bólu przewlekłego lub pooperacyjnego jest założenie cewnika zewnątrzoponowego celem stałego podawania leków przeciwbólowych (najczęściej morfiny) oraz leków znieczulenia przewodowego, np. przy cięciach cesarskich, wówczas najczęściej stosuje się bupiwakainę (Kruszyński 2010, s. 44-50; Machała 2017, s. 231-245).

Leki znieczulenia ogólnego

Znieczulenie ogólne polega na kontrolowanym, czasowym, odwracalnym zniesieniu świadomości i odruchów. Proces znieczulenia ogólnego musi również powodować zniesienie czucia bólu. Środki znieczulenia ogólnego dzieli się na wziewne i dożylnie. W niektórych zabiegach oprócz snu, zniesienia bólu i odruchów konieczne jest zwiótkowanie mięśni szkieletowych w celu wykonania operacji. Współcześnie efekt taki uzyskuje się za pomocą kilku różnych środków farmakologicznych. Taki rodzaj znieczulenia ogólnego nosi nazwę znieczulenia złożonego. Znieczulenie proste, czyli takie, gdzie jeden środek jest w stanie zapewnić wszystkie komponenty znieczulenia, uzyskiwano za pomocą niestosowanego już eteru etylowego, czyli najstarszego środka znieczulającego. Poza zniesieniem świadomości, bólu oraz napięcia mięśni znieczulenie musi również być bezpieczne dla pacjenta, czyli zapewniać stabilność hemodynamiczną. Dlatego proces ten wymaga ścisłego monitorowania stanu klinicznego i parametrów życiowych pacjenta. Proces znieczulenia ogólnego składa się z 3 faz: indukcji (wprowadzenia), kondukcji (podtrzymania), zakończenia (wybudzenia) (Kruszyński 2010, s. 9-22). Głębokość znieczulenia pacjenta możemy podzielić na 4 okresy. Pierwszy to okres bezbolesności, w którym następuje krótkotrwałe zmniejszenie wrażliwości bólowej. Następnie dość szybko pojawia się okres podniecenia, pojawia się tutaj pobudzenie ruchowe, niemiarkowa oddechowa oraz pobudzenie ośrodków wymiotnego. Docelowym stanem jest okres znieczulenia chirurgicznego, w czasie którego prowadzone są zabiegi chirurgiczne. W praktyce ważne jest, aby jak najkrócej pacjent występował w okresie pobudzenia, a jednocześnie nie znalazł się w okresie porażenia rdzenia przedłużonego, który prowadzi do śmierci. Znajomość tych okresów jest warunkiem bezpiecznego stosowania anestetyków (Rajtar-Cynke 2007, s. 58-65).

Jak już zostało wspomniane, współcześnie znieczulenie złożone uzyskuje się z pomocą kilku leków. Proces znieczulenia ogólnego poprzedza tzw. premedykacja, w której podaje się leki uspokajające i przeciwlękowe (najczęściej już w dniu poprzedzającym zabieg). W dniu zabiegu w pierwszej kolejności należy zapewnić zniesienie czucia bólu z pomocą analgetyku opioidowego, następnie podaje się anestetyk, a na końcu, jeżeli zajdzie taka potrzeba, leki zwiótkujące mięśnie. Zwykle do indukcji znieczulenia używa

się leków dożylnych. Jedyny anestetyk wziewny stosowany w indukcji znieczulenia to sewofluran i najczęściej jest stosowany u dzieci. Podtrzymanie znieczulenia polega na stałym podawaniu leków celem utrzymania efektu uzyskanego podczas indukcji. Podtrzymanie znieczulenia możemy uzyskać, stosując leki wziewne oraz dożylne. Leki przeciwbólowe i zwiotczające można stosować zarówno w dawkach pojedynczych, czyli bolusach, lub za pomocą ciągłego wlewu dożylnego. Jeżeli do indukcji i kondycji znieczulenia zostały użyte co najmniej dwa środki, wtedy mówimy o anestezji złożonej. Współcześnie najczęściej stosowanym typem znieczulenia ogólnego jest anestezja złożona, w której do indukcji używa się anestetyku dożylnego, a w kondycji anestetyku wziewnego. Niekiedy w przypadku rozległych operacji lub zabiegów, które niosą duże ryzyko silnego bólu pooperacyjnego, stosuje się znieczulenie połączone, czyli znieczulenie zewnątrzoponowe, które odpowiada za zniesienie czucia bólu i napięcia mięśni. Wyprowadzenie ze znieczulenia jest procesem polegającym na stopniowej redukcji środków użytych w trakcie znieczulenia. Zwykle w pierwszej kolejności zatrzymuje się podaż środków zwiotczających mięśnie, a następnie odstawia leki znieczulenia ogólnego. Jeżeli chory zaczyna reagować, efekt niedepolaryzujących leków zwiotczających można uzyskać, podając inhibitor cholinesterazy (neostygminę). Następnie pacjent powinien być monitorowany do uzyskania właściwych parametrów czynności oddechowej, pełnego kontaktu słownego i stabilizacji parametrów układu krążenia (zwykle od 30 minut do kilku godzin) (Machała 2017, s. 189-223).

Anestetyki wziewne

Anestetyki wziewne mają określone dla siebie minimalne stężenie anestetyczne (MAC – *minimal alveolar concentration*). Jeden MAC określa stężenie anestetyku w pęcherzykach płucnych w warunkach normalnego ciśnienia, które zapewnia brak reakcji bólowej na drażnienie skóry prądem u połowy pacjentów. Wartość MAC dla danego gazu zmienia się w zależności od leków stosowanych w premedykacji, zmniejsza się wraz z wiekiem oraz niedoczynnością tarczycy, a wzrasta u chorych z gorączką i nadczynnością tarczycy.

Podtlenek azotu jest bezbarwnym, niedrażniącym gazem o delikatnej słodkiej woni. Wykazuje silne właściwości analgetyczne i słabe anestetyczne oraz niewielkie działanie euforyzujące. W warunkach normalnego stosowania nie jest możliwe uzyskanie odpowiedniego poziomu anestezji bez użycia innych leków. Wywiera depresyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy i krwiotwórczy.

Halotan jest cieczą niepalną o silnym działaniu anestetycznym i słabym analgetycznym. W stężeniu powyżej 1 MAC zwiększa istotnie przepływ mózgowy krwi (nie jest wskazany w przypadku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego). Nie drażni dróg oddechowych i nie nasila wydzielania w drzewie tchawiczno-oskrzelowym. Rozluźnia mięśniówkę gładką oskrzeli, działa depresyjnie na mięsień sercowy (spadek częstości

skurczów serca), dodatkowo poraża układ bódźcoprzewodzący i nasila działanie arytmogenne katecholamin. U niektórych pacjentów prowadzi do uszkodzenia wątroby najpewniej w mechanizmie immunologicznym.

Enfluran, podobnie jak halotan, w małym stopniu drażni drogi oddechowe, powoduje spadek kurczliwości mięśnia sercowego i rzutu serca, co prowadzi do spadku ciśnienia i oporu naczyniowego ze względu na mniejszy wpływ na układ bódźcoprzewodzący serca i w mniejszym stopniu działanie arytmogenne. Może mieć działanie nefro- i hepatotoksyczne, a także epileptogenne.

Izofluran ma drażniący zapach, również prowadzi do spadku kurczliwości serca, nie wykazuje wpływu na przepływ mózgowy, w związku z czym dobrze sprawdza się w zabiegach neurochirurgicznych. Nasila działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Ze względu na niewielki wpływ na OUN i układ sercowy jest najbezpieczniejszym anestetykiem wziewnym. Może nieznacznie zmniejszać przepływ w naczyniach wieńcowych.

Sewofluran, w przeciwieństwie do izofluranu, ma przyjemny zapach oraz nie powoduje drażnienia dróg oddechowych, dlatego nadaje się do indukcji wziewnej. Sewofluran reaguje z wapnem sodowanym, tworząc toksyczne metabolity. Powoduje spadek rzutu serca i przez to ciśnienia tętniczego krwi, nie ma za to wpływu na układ bódźcoprzewodzący serca, ale prowadzi do zaburzenia odpowiedzi z baroreceptorów na hipotensję.

Desfloran charakteryzuje się nieprzyjemnym i drażniącym zapachem. Szybko osiąga stężenie anestetyczne oraz szybko jest eliminowany. Działa drażniaco na układ oddechowy, powoduje ślinotok, kaszel, co może doprowadzić do zatrzymania oddechu. Nie powoduje zaburzeń rytmu serca, nie wpływa na odruch z baroreceptorów, zwiększa natomiast przepływ mózgowy i ośrodkowe ciśnienie żyłne, zaburzając również jego autoregulację. Nie wykazuje działania tokolitycznego (Machała 2017, s. 189-223).

Anestetyki dożyłne

Wyróżnić możemy najstarsze pochodne kwasu barbiturowego (obecnie rzadko używane) oraz środki niebarbituranowe. Anestetyki dożyłne powodują prawie natychmiastowy, ale krótkotrwały efekt praktycznie bez efektu pobudzenia. Ich mechanizm polega na aktywacji hamującego działania kwasu gammaaminomasłowego. Większość dożylnych anestetyków nie działa przeciwbólowo (z wyjątkiem ketaminy), dlatego do przeprowadzenia znieczulenia ogólnego należy stosować leki opioidowe.

Jedyną do tej pory stosowaną pochodną barbituranu jest tiopental. Po jego zastosowaniu dożylnym utrata przytomności następuje po mniej więcej 30 sekundach, a powrót świadomości wraca po 7-10 minutach. Lek ma działanie hipotensyjne wskutek zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego i spadku powrotu żylnego. Hipowolemia i niewydolność serca mogą nasilać ten stan, dlatego leku tego nie wolno stosować we

wstrząsie kardiogenym i hipowolemicznym. Tiopental wykazuje również działanie depresyjne na ośrodek oddechowy, prowadzi także do uwolnienia histaminy, co może prowadzić do skurczu dróg oddechowych oraz reakcji alergicznych. Wykazuje działanie neuroprotektoryjne, dlatego stosowany jest w zabiegach neurochirurgicznych.

Ketamina jest jedynym dobrym analgetykiem wśród dożylnych anestetyków. Powoduje anestezję zdysocjowaną, czyli zmniejsza pobudliwość niektórych ośrodków mózgowych (powodując sen) oraz pobudzenie innych (ruchy gałek ocznych, nieprzyjemne sny). Poza właściwościami anestetycznymi jest również antagonistą receptorów NMDA. Utrata przytomności po podaniu dożylnym występuje po mniej więcej 30 sekundach, a powrót świadomości po podaniu pojedynczej dawki pojawia się po 15 minutach. Lek metabolizowany jest głównie w wątrobie. W ośrodkowym układzie nerwowym ketamina zwiększa przepływ mózgowy i podnosi zapotrzebowanie mózgu na tlen, dodatkowo podnosi ciśnienie wewnątrzczaszkowe. W układzie sercowo-naczyniowym doprowadza do wzrostu częstości akcji serca oraz podnosi ciśnienie tętnicze krwi (zarówno w obiegu dużym, jak i małym). Do działań niepożądanych należy wzmożone wydzielanie śliny, pobudzenie psychoruchowe, wzmożone napięcie mięśniowe i ruchy gałek ocznych oraz możliwe koszmary senne.

Etomidat działa szybko oraz krótko, wybudzenie następuje po 5 minutach. Podczas podawania dożylnego może wystąpić ból żyły, mioklonie, a nawet drgawki. W nieznanym stopniu wpływa depresyjnie na układ sercowo-naczyniowy, dlatego często jest stosowany u pacjentów z dużym ryzykiem sercowym.

Propofol jest substancją występującą w formie emulsji wodno-tłuszczowej. Utrata przytomności występuje po mniej więcej 40 sekundach i powraca po 3-4 minutach. Propofol nie wykazuje właściwości przeciwbólowych. Zmniejsza metabolizm i przepływ krwi w ośrodkowym układzie nerwowym. Po podaniu obserwuje się spadek ciśnienia tętniczego krwi, co jest spowodowane spadkiem rzutu serca. Możliwym działaniem niepożądanym jest również ryzyko wystąpienia bezdechu po podaniu propofolu. Może powodować ból podczas podawania. Po otwarciu lek musi być zużyty przed upływem 6 godzin ze względu na łatwość namnażania się drobnoustrojów w fiolce. Nie może być stosowany u pacjentów z alergią na białka jaja kurzego. Lek ten nie kumuluje się w organizmie, jest dobrze tolerowany, nie powoduje wymiotów (Kruszyński 2010, s. 9-22).

Bibliografia

- Kruszyński Z. (red.) (2010), *Podstawy anestezjologii i intensywnej terapii*, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego, Poznań.
- Machała W. (red.) (2017), *Wykłady z anestezjologii*, PZWL, Warszawa.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016), *Farmakologia i toksykologia*, red. pol. wyd. M. Drożdżik, I. Kocic, D. Pawlak, Wydawnictwo MedPharm, Wrocław.
- Rajtar-Cynke G. (red.) (2007), *Farmakologia. Podręcznik dla studentów i absolwentów wydziałów pielęgniarstwa i nauk o zdrowiu Akademii Medycznych*, Czelej, Lublin.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Najlepsze działanie analgetyczne wśród dożylnych anestetyków ma:
 - a) etomidat
 - b) tiopental
 - c) **ketamina**
 - d) propofol
 - e) anestetyki dożylnie nie wykazują działania analgetycznego
2. Ma neutralno-przyjemny zapach, może być stosowany w celu indukcji wziewnej, reaguje z wapnem sodowym. Opis ten pasuje do:
 - a) desfluranu
 - b) **sewofluranu**
 - c) halotanu
 - d) tlenu azotu
 - e) propofolu
3. Wskaż błędną informację na temat propofolu:
 - a) nie może być stosowany u osób z alergią na białka kurzego
 - b) po podaniu powoduje spadek ciśnienia tętniczego krwi
 - c) może powodować ból podczas podawania
 - d) **utrata przytomności następuje późno po mniej więcej 5 minutach, dlatego przed jego podaniem należy zastosować u pacjenta fentanyl**
 - e) zmniejsza metabolizm i przepływ krwi w ośrodkowym układzie nerwowym

Leki stosowane w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)

Terapia astmy oskrzelowej

Astma oskrzelowa to heterogenna choroba charakteryzująca się przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych oraz specyficznymi objawami. Astma występuje w różnych fenotypach, w tym astmy alergicznej, niealergicznej, astmy o późnym początku, aspirynowej, związanej z pracą, powysiłkowej oraz związanej z otyłością. Chroniczne zapalenie prowadzi do zwiększonej wrażliwości oskrzeli, co skutkuje dusznością, uczuciem ucisku w klatce piersiowej, kaszlem oraz napadami świszczącego oddechu. Objawy te oraz wyniki badań czynnościowych układu oddechowego mogą ulegać zmianom w czasie i różnić się pod względem intensywności. Astmę oskrzelową rozpoznaje się głównie na podstawie wywiadu. Badanie fizykalne może być pomocne, zwłaszcza w przypadku obecności świstów nad polami płucnymi, choć pacjent pomiędzy napadami duszności może nie wykazywać żadnych zmian w badaniu. Wykonanie spirometrii z próbą rozkurczową nie jest konieczne do rozpoznania, ponieważ u pacjenta bez napadu astmy, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, badanie to może być prawidłowe. Cele leczenia astmy oskrzelowej według Global Initiative for Asthma (GINA) obejmują leczenie zapewniające kontrolę objawów, poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń, które mogą wymagać hospitalizacji. Istotne jest ograniczenie potrzeby stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela oraz edukacja pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania leków i postępowania w razie zaostrzeń. Regularne monitorowanie i ocena stanu zdrowia pacjentów są kluczowe dla skutecznej terapii astmy oskrzelowej (2024 GINA Main Report... 2024, s. 24-49).

Terapia astmy oskrzelowej obejmuje leczenie niefarmakologiczne i farmakologiczne. Leczenie niefarmakologiczne polega na edukacji pacjenta w zakresie unikania

alergenów i czynników wyzwalających, takich jak dym papierosowy czy zanieczyszczenia powietrza. Ważne jest również promowanie aktywności fizycznej oraz technik oddechowych, które mogą pomóc w kontrolowaniu objawów.

Zalecane szczepienia w astmie oskrzelowej obejmują coroczne szczepienie przeciwko grypie, szczepienie przeciwko COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) oraz pneumokokom zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Pacjenci powinni również otrzymywać dawkę przypominającą szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi co 10 lat, a osoby powyżej 60 roku życia powinny zaszczyć się przeciwko RSV. Dodatkowo zalecane jest szczepienie przeciwko półpaścowi.

Leczenie farmakologiczne obejmuje szereg leków dobieranych na podstawie objawów i ich stopnia kontroli, ryzyka zaostrzeń, wieku pacjenta, umiejętności korzystania z inhalatorów, tolerancji leczenia, chorób współistniejących, czynników ekonomicznych i innych. Aktualne wytyczne kładą nacisk na indywidualizację terapii.

Podział leków stosowanych w astmie oskrzelowej (2024 GINA Main Report... 2024, s. 70)

1. Leki kontrolujące przebieg choroby:

- glikokortykosteroidy (GKS) wziewne,
- LABA (ang. *long-acting beta-agonists*, czyli beta2-mimetyki długodziałające),
- LAMA (ang. *long-acting muscarinic antagonists*, czyli leki antycholinergiczne długodziałające),
- leki przeciweleukotrienowe (antagoniści receptorów leukotrienów cysteinylowych typu 1).

2. Leki do stosowania doraźnego:

- SABA (ang. *short-acting beta-agonists*, czyli beta2-mimetyki krótkodziałające),
- formoterol,
- SAMA (ang. *short-acting muscarinic antagonist*, czyli leki antycholinergiczne krótkodziałające),
- SMART (ang. *single maintenance and reliever therapy*, czyli terapia podtrzymująca i łagodząca objawy przy użyciu jednego inhalatora).

3. Leki stosowane w astmie ciężkiej:

- leki biologiczne,
- doustne GKS.

Glikokortykosteroidy podawane wziewnie (GKSw) są najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi w leczeniu astmy oskrzelowej i stanowią podstawowy element terapii. Przykładami GKSw są dipropionian beklometazonu oraz cyklozonid, które są prolekami. Szczególnie interesujący mechanizm ma cyklozonid, ponieważ jest aktywowany dopiero w płucach, dzięki działaniu esteraz, co skutkuje mniejszymi miejscowymi działaniami niepożądanymi oraz praktycznie brakiem ogólnoustrojowych działań nie-

pożądanych. Inne stosowane wziewne GKS to: budezonid, 17-propionian flutikazonu oraz furonian mometazonu (2024 GINA Main Report... 2024, s. 71). GKSw działają poprzez zmniejszanie stanu zapalnego, wydzielania śluzu oraz obrzęku błony śluzowej oskrzeli. Poprawiają także oczyszczanie rzęskowe i nasilają działanie beta2-mimetyków poprzez zwiększenie ekspresji receptorów β -adrenergicznych.

GKS w astmie oskrzelowej działają przeciwwzapalnie poprzez modulację ekspresji genów wpływających na procesy zapalne oraz wpływ na szlaki sygnalizacyjne w komórkach związane z zapaleniem. Z jednej strony GKS powodują zwiększenie syntezy białek przeciwwzapalnych, takich jak np. aneksyna-1 czy interleukina-10 (IL-10). Z drugiej strony GKS obniżają stężenie prozapalnych cytokin, chemokin, czynników adhezji, zapalnych enzymów, receptorów i protein. W efekcie GKS hamują aktywację eozynofików i uwalnianie z nich mediatorów prozapalnych oraz hamują napływ eozynofików do miejsca zapalenia. GKS blokują także syntezę przeciwciał klasy IgE oraz rozkurczających naczynia prostaglandyn, a przy długotrwałym stosowaniu zmniejszają liczbę komórek tucznych w błonie śluzowej dróg oddechowych (Barnes 2006, s. 246-249; Barnes 2017, s. 94-100; Ritter i in. 2020, s. 408).

Wykorzystywane są różne metody podawania wziewnego GKS, w tym: inhalatory proszkowe (DPI – *dry powder inhalers*), inhalatory ciśnieniowe (MDI – *metered-dose inhalers*) czy nebulizatory. Dodatkowo, stosowane są spejsery (komory inhalacyjne), które zwiększają efektywność podawania leków w przypadku MDI. DPI działają z wykorzystaniem mechanizmu, w którym pacjent musi wykonać mocny wdech, aby aktywować inhalator i wciągnąć lek w postaci suchego proszku. W związku z tym, nie są one uzależnione od gazów propelujących do efektywnego działania, co sprawia, że są łatwiejsze w użyciu. Z kolei MDI używają propelentów do dostarczania leków w postaci aerozolu. Pacjent wdycha lek podczas jednoczesnego naciśnięcia inhalatora. MDI mogą być używane razem z komorami inhalacyjnymi (spejserami), co zwiększa efektywność dostarczania leku do płuc. Nebulizatory to urządzenia, które przekształcają płynny lek w mgłę, która jest następnie wdychana przez pacjenta. Są one szczególnie przydatne w przypadku pacjentów, którzy mają trudności z obsługą DPI lub MDI, np. dzieci lub osoby z zaburzeniami oddychania czy znaczną dusznością. Inhalatory różnią się pod względem depozycji leku w płucach, co wpływa na ich skuteczność w leczeniu chorób układu oddechowego. Przy używaniu inhalatorów MDI większa ilość leku osiada w górnych drogach oddechowych, co ogranicza jego dostępność w głębszych częściach płuc.

Farmakokinetyka GKS stosowanych wziewnie charakteryzuje się różnymi parametrami w zakresie ich absorpcji, dystrybucji i eliminacji. Zwykle około 16-30% dawki podawanej za pomocą inhalatora dociera do płuc (jest to tzw. depozycja płucna), podczas gdy pozostała część leku jest deponowana w górnych drogach oddechowych lub połykana i trafia do układu pokarmowego, gdzie może ulegać metabolizmowi w wątrobie. GKSw, gdy dostają się do krążenia ogólnoustrojowego, mogą prowadzić

do działań niepożądanych, choć wpływ ten w przypadku preparatów wziewnych jest znacznie mniejszy w porównaniu z podawaniem doustnym. Zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych wynika także z tego, że GKS cechuje duży efekt pierwszego przejścia (Derendorf i in. 1998, s. 441).

Głównym wskazaniem do stosowania GKSw oprócz astmy oskrzelowej jest POChP. GKSw są również rozważane w przypadku, takich jak chorób jak COVID-19, zapalenie krtani czy oskrzeli.

Istnieje niewiele przeciwwskazań dla GKSw. Nie można ich stosować u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną leku oraz w przypadku ostrej niewydolności oddechowej.

GKSw można, a nawet należy stosować w ciąży. Nie wykazano, by leki te powodowały wady płodu, natomiast niekontrolowana astma oskrzelowa ma niekorzystny wpływ zarówno na kobietę ciężarną, jak i na płód (2024 GINA Main Report... 2024, s. 126).

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem GKSw obejmują chrypkę (wynikającą z odwracalnej miopatii mięśni krtani), suchość w jamie ustnej oraz drożdżakowe zapalenie jamy ustnej. Rzadziej występujące działania niepożądane to zaćma, osteoporoza, możliwość zahamowania kory nadnerczy czy opóźnienie tempa wzrostu u dzieci. W celu zmniejszenia objawów miejscowych zaleca się podawanie leku tuż przed posiłkami, płukanie jamy ustnej po inhalacji, poprawę techniki inhalacji, a także rozważenie zmiany GKS na prolek (np. cyklezonid) lub czasowe odstawienie leku.

Interakcje GKS z beta2-mimetykami są związane z ich wzajemnym synergizmem i poprawą kontroli objawów astmy. Leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, mogą zwiększać stężenie GKSw, z kolei stosowanie GKS z lekami immunosupresyjnymi zwiększa ryzyko infekcji, a z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) ryzyko krwawień i innych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Beta2-mimetyki, znane również jako leki beta2-adrenergiczne, stosowane są w astmie oskrzelowej i POChP głównie w formie wziewnej i dzielą się na dwie grupy: SABA i LAMA. SABA działają szybko, łagodząc nagłe objawy, ale ich działanie utrzymuje się przez 4-6 godzin. Przykładami SABA są salbutamol i terbutalina. Z kolei LABA działają dłużej, zwykle 8-12 godzin (niektóre preparaty nawet do 24 godzin) i są stosowane głównie w kontroli astmy oraz w leczeniu POChP. Zaliczamy do nich formoterol, salmeterol, wilanterol oraz indakaterol (obecnie zalecany tylko w POChP). Formoterol to lek, który zaczyna swoje działanie szybko i działa długo, stąd może być używany zarówno doraźnie, jak i jako lek kontrolujący astmę oskrzelową (2024 GINA Main Report... 2024, s. 70; 2024 GOLD Report... 2024, s. 71-72; Katzung i in. 2012, s. 390-391; Ritter i in. 2020, s. 404-405).

Beta2-mimetyki selektywnie pobudzają receptory typu β_2 w oskrzelach, co prowadzi do pobudzenia wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej – enzymu, który katalizuje przekształcanie ATP do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP).

W efekcie dochodzi do rozkurczu mięśni gładkich w ścianie oskrzeli i zwiększenia ich średnicy. Działanie tych leków obejmuje także zmniejszenie wydzielania śluzu w oskrzelach, przyspieszenie usuwania śluzu z oskrzeli oraz redukcję obrzęku błony śluzowej oskrzeli. Dodatkowo, beta2-mimetyki zapobiegają wyrzutowi substancji kurczących oskrzela oraz nasilających stan zapalny z komórek tucznych (mastocytów). W dużych dawkach beta2-mimetyki mogą pobudzać receptory β_1 -adrenergiczne, które znajdują się w mięśniu sercowym. Pobudzenie tych receptorów jest główną przyczyną działań niepożądanych związanych z dużymi dawkami beta2-mimetyków, takich jak tachykardia. Z kolei niepełni agoniści receptorów β , tacy jak np. salmeterol czy indakaterol, wykazują mniejsze ryzyko powikłań ze strony układu krążenia.

Przeciwwskazania do stosowania beta2-mimetyków obejmują nadwrażliwość na składniki leku oraz ciężką chorobę sercowo-naczyniową. Dodatkowo, u pacjentów z niewyrównaną nadczynnością tarczycy, jaskrą, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, istotnymi zaburzeniami rytmu serca oraz niekontrolowaną cukrzycą stosowanie beta2-mimetyków wymaga szczególnej ostrożności.

Działania niepożądane beta2-mimetyków obejmują bóle głowy, uczucie kołatania serca, drżenia mięśniowe oraz możliwe zmiany stężenia potasu we krwi. Sporadycznie możliwy jest paradoksalny skurcz oskrzeli. W niewydolności serca stosowanie beta2-mimetyków może się wiązać ze zwiększeniem zapotrzebowania na tlen, a więc pogorszeniem objawów. W ciąży długo działające beta2-mimetyki wziewne powinny być stosowane ostrożnie, zwłaszcza w I i III trymestrze, ponieważ mogą hamować akcję porodową. Natomiast nie wykazano teratogenicznego wpływu beta2-mimetyków (2024 GINA Main Report... 2024, s. 126).

Stosowanie beta2-mimetyków w połączeniu z innymi lekami adrenergicznymi lub z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. inhibitorami monoaminooksydazy – MAO) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, takich jak tachykardia, zaburzenia rytmu serca czy wzrost ciśnienia krwi. Jednoczesne stosowanie z diuretykami może zwiększać ryzyko hipokaliemii, a z lekami z grupy NLPZ powodować wyższe ciśnienia tętniczego.

Istnieje synergia między GKS w a LABA. GKS w zwiększają liczbę receptorów β_2 -adrenergicznych, poprawiają ich przyłączanie do receptorów LABA oraz zmniejszają efekt tachyfilaksji na beta2-agonistów. Z kolei LABA ułatwiają translokację receptora GKS (GR) do jądra komórkowego oraz zwiększają jego wiązanie z elementem odpowiedzi na GKS, czyli z GRE, co indukuje produkcję białek zależnych od receptora GR. Poprawia to kontrolę objawów astmy i POChP. Obecnie dąży się do terapii łączonej w jednym inhalatorze, co oprócz synergizmu powoduje to, że pacjent nie stosuje samego LABA, inaczej mówiąc nie rezygnuje z GKS, jest zabezpieczony przed tachyfilaksją i zmniejsza się ryzyko ciężkich powikłań kardiologicznych. Możliwe połączenia GKS w z LABA obejmują:

- formoterol z budezonidem,
- salmeterol z flutikazonem,
- wilanterol z flutikazonem.

Od niedawna dostępne są też preparaty zawierające 3 składniki (LABA + LAMA + GKSw) w jednym inhalatorze:

- wilanterol + umeklidynium + flutikazon,
- formoterol + glikopiryniu + beklometason,
- formoterol + glikopiryniu + budesonid (2024 GOLD Report... 2024, s. 74-75).

Należy również pamiętać, że u chorych na astmę LABA nie można stosować samodzielnie bez GKSw, ponieważ może to zwiększać ryzyko ciężkiego, niereagującego na leczenie napadu astmy oskrzelowej, a nawet zgonu.

Szczególną postacią łączenia różnych leków w jednym inhalatorze jest podejście terapeutyczne SMART, czasem nazywane także akronimem MART. Polega ono na stosowaniu jednego inhalatora zarówno do kontrolowania przebiegu astmy, jak i do leczenia doraźnego. W ramach tej terapii stosuje się preparat GKSw – formoterol do doraźnego użytku oraz GKSw – SABA również do doraźnego stosowania (2024 GINA Main Report... 2024, s. 91; Rogliani i in. 2021, s. 3-8).

Wziewne leki przeciwcholinergiczne (wziewne cholinolityki), takie jak SAMA i LAMA, blokują efekty skurczowe acetylocholino w mięśniach gładkich oskrzeli. Krótkodziałające leki przeciwcholinergiczne (SAMA), takie jak ipratropium i oksytropium, blokują zarówno receptory muskarynowe M3, jak i M2 oraz M1. Długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA), tacy jak tiotropium, akolidynium, glikopiryniu, umeklidynium i revefenacyna, są bardziej selektywni i wiążą się dłużej z receptorami M3.

LAMA i SAMA mogą być stosowane w leczeniu POChP i astmy oskrzelowej, przy czym w astmie oskrzelowej jako terapia uzupełniająca u pacjentów, u których objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez GKSw i LABA. Obecnie preferowane jest stosowanie długodziałających leków przeciwcholinergicznych (2024 GINA Main Report... 2024, s. 21, 91-92; 2024 GOLD Report... 2024, s. 67, 71-73).

Najczęstsze działania niepożądane wziewnych cholinolityków obejmują suchość w ustach i wzrost częstości rytmu serca przy wyższych dawkach, ponadto możliwe są podrażnienie gardła, kaszel oraz rzadziej bóle czy zawroty głowy. Istnieją również doniesienia o niewielkim wzroście ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z POChP regularnie stosujących ipratropium (2024 GOLD Report... 2024, s. 67).

Przeciwwskazaniami do stosowania leków z tej grupy są jaskra i zaburzenia oddawania moczu.

Interakcje z innymi lekami mogą wystąpić zwłaszcza z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym (np. trójkcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi), co może nasilać działania niepożądane, takie jak suchość w ustach czy zaburzenia oddawania moczu.

Leki przeciwleukotrienowe, czyli antagoniści receptorów leukotrienów cysteinylowych typu 1 (Cys LT1), tzw. lukasty, takie jak montelukast i zafirlukast, łączą się selektywnie z receptorami Cys LT1. Hamują one efekty leukotrienów, które obejmują wytwarzanie śluzu, obrzęk oraz skurcz oskrzeli, a także uszkodzanie nabłonka oddechowego. Wydzielanie leukotrienów w drogach oddechowych jest stymulowane przez różne czynniki, takie jak zimno, reakcje immunologiczne oraz bodźce zapalne. Antagoniści ci rozszerzają oskrzela w dwie godziny po podaniu doustnym, a efekt leczniczy pojawia się już po pierwszej dawce i utrzymuje się nawet przez 24 godziny.

Główne wskazania do stosowania antagonistów receptorów leukotrienów cysteinylowych obejmują astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa oraz polipy nosa. W tych dwóch ostatnich wskazaniach leki przeciwleukotrienowe podaje się razem z GKS donosowymi, a czasem także z lekami antyhistaminowymi.

Przeciwwskazania do stosowania leków antyleukotrienowych obejmują nadwrażliwość na substancję czynną oraz ciężkie choroby wątroby.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi tej grupy leków są bóle brzucha i głowy. W przypadku montelukastu zgłaszane były też zaburzenia snu, zaburzenia lękowe (zwłaszcza u osób starszych), a także depresja i skłonności samobójcze czy zmiany w zachowaniu, co nie zostało w pełni potwierdzone w badaniach, ale wymaga obserwacji (Lo i in. 2023, s. 1-18).

Leki te nie powinny być stosowane u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP450, ze względu na ryzyko interakcji.

Według aktualnych danych leki antyleukotrienowe mogą być stosowane w ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne, choć badania na zwierzętach nie wykazały negatywnego wpływu na rozwój płodu (2024 GINA Main Report... 2024, s. 126).

Leczenie biologiczne w astmie oskrzelowej polega na stosowaniu preparatów kierowanych przeciwko specyficznym mediatorom zapalnym i receptorom zaangażowanym w patogenezę choroby. W terapii biologicznej astmy oskrzelowej stosowane są przeciwciała monoklonalne, które działają na różne interleukiny (np. IL-4, IL-5) oraz immunoglobulinę E (IgE), co prowadzi do redukcji stanu zapalnego i poprawy kontroli objawów (Agache i in. 2020, s. 1024-1040). Oprócz działania przeciwzapalnego, leczenie biologiczne może zmniejszać częstość pojawiania się zaostrzeń astmy oraz redukować potrzebę stosowania systemowych GKS.

Terapia biologiczna jest zalecana głównie dla pacjentów z ciężką astmą, którzy nie osiągają kontroli objawów przy standardowej terapii. Docelowe działanie biologicznych leków przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów oraz zmniejszenia obciążenia opieki zdrowotnej (2024 GINA Main Report... 2024, s. 92).

Omalizumab to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z wolnymi IgE, co prowadzi do redukcji ich stężenia we krwi oraz

zmniejszenia ekspresji receptora dla IgE na mastocytach. Efektem tego działania jest stabilizacja komórek tucznych oraz podwyższenie progu niezbędnego do ich degranulacji, co przyczynia się do zmniejszenia objawów astmy i ryzyka zaostrzeń choroby.

Przeciwwskazania do stosowania omalizumabu obejmują nadwrażliwość na substancję czynną oraz historię ciężkich reakcji anafilaktycznych po podaniu leku. Omalizumab nie powinien być również stosowany poniżej określonego progu wiekowego, który nie odpowiada wskazaniom terapeutycznym (aktualnie nie stosuje się go poniżej 6 roku życia).

Główne działania niepożądane omalizumabu to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, obrzęk, rumień i świąd, a także bóle głowy i infekcje górnych dróg oddechowych. Choć rzadkie, mogą wystąpić również reakcje anafilaktyczne, dlatego pacjenci powinni być monitorowani po podaniu leku. Należy zachować szczególną ostrożność u osób z wywiadem alergii i chorób autoimmunologicznych. Konieczne jest również obserwowanie możliwości wystąpienia zakażeń pasożytniczych (Pelaia i in. 2011, s. 50-55).

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko interleukinie-5 (IL-5). Poprzez hamowanie przyłączania IL-5 do podjednostki alfa receptora znajdującego się na powierzchni eozynofilów prowadzi do redukcji liczby eozynofilów w krwi i tkankach. Mepolizumab jest stosowany w leczeniu chorych z częstymi zaostrzeniami astmy oraz eozynofilią. Przeciwwskazania i środki ostrożności są podobne jak w przypadku omalizumabu (Pavord i in. 2017, s. 1613-1628).

Innymi przykładami leków biologicznych możliwymi do stosowania w astmie oskrzelowej są przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi dla interleukiny 4, przeciwko receptorowi dla interleukiny 5, przeciwko interleukinie 5/5R alfa oraz przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (2024 GINA Main Report... 2024, s. 92).

Inne leki

Makrolidy (zwłaszcza azytromycyna) stosowane jako leki dodane do dotychczasowej terapii w astmie zmniejszają objawy kliniczne choroby, poprawiają wskaźniki spirometryczne i jakość życia zależną od choroby oraz zmniejszają nadreaktywność oskrzeli (2024 GINA Main Report... 2024, s. 92).

Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to heterogenna choroba układu oddechowego, charakteryzująca się przewlekłymi objawami, takimi jak duszność, kaszel, produkcja płwociny oraz okresowymi zaostrzeniami. Objawy POChP wynikają z nieprawidłowości w drogach oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików) i/lub w pęcherzykach płucnych (rozedma), co prowadzi do utrzymującej się i często postępującej obturacji przepływu powietrza.

POChP jest spowodowana interakcją wpływu genów i środowiska, która zachodzi przez całe życie człowieka. Czynniki te mogą uszkadzać płuca i/lub zaburzać ich rozwój. Głównymi czynnikami środowiskowymi prowadzącymi do POChP są palenie tytoniu oraz wdychanie toksycznych cząsteczek i gazów z zanieczyszczeń powietrza, zarówno domowego, jak i atmosferycznego. Inne czynniki, takie jak nieprawidłowy rozwój płuc czy ich przyspieszone starzenie, również mogą przyczyniać się do rozwoju tej choroby. Najbardziej znaczącym, choć rzadkim czynnikiem genetycznym ryzyka POChP jest mutacja genu *SERPINA1*, która prowadzi do niedoboru alfa-1-antytrypsyny. Istnieją także inne warianty genetyczne, które również mogą zwiększać ryzyko wystąpienia POChP, wpływając na obniżoną funkcję płuc.

Rozpoznanie POChP opiera się na obecności trwałej obturacji przepływu powietrza ($FEV_1/FVC < 0,7$ po bronchodilatacji), co można potwierdzić za pomocą spirometrii. Istnieją jednak pacjenci, u których występują strukturalne uszkodzenia płuc (np. rozedma) lub inne nieprawidłowości fizjologiczne (np. niska wartość FEV_1 , uwięzienie powietrza, hiperinflacja czy zmniejszona zdolność dyfuzji płuc), ale nie mają oni obturacji ($FEV_1/FVC > 0,7$ po bronchodilatacji). Te osoby określa się jako „Pre-POChP”. Wprowadzono również termin „PRISm” (ang. *preserved ratio impaired spirometry*, czyli zachowany stosunek, upośledzona spirometria), który określa sytuację, w której FEV_1/FVC wynosi $\geq 0,7$, ale FEV_1 i/lub $FVC < 80\%$. Pacjenci ci są narażeni na rozwój obturacji przepływu powietrza, choć nie u wszystkich się ona rozwinie (2024 GOLD Report... 2024, s. 5).

Podstawą leczenia POChP są leki rozszerzające oskrzela, które stosowane są w celu zapobiegania lub redukcji objawów. Do grupy tej należą wziewne cholinolityki (SAMA i LAMA), wziewni beta2-agoniści (SABA, LABA), a także doustna teofilina należąca do metyloksantyn. Leki wziewne rozszerzające oskrzela są preferowane nad lekami doustnymi. Pozostałe leki stosowane w POChP to: inhibitory fosfodiesterazy-4, GKS, antybiotyki i mukolityki (2024 GOLD Report... 2024, s. 71).

Leki przeciwcholinergiczne (SAMA i LAMA) mogą być stosowane w POChP, przy czym LAMA nie tylko zmniejszają objawy, takie jak kaszel czy nadmierna produkcja płwociny, ale także ograniczają liczbę hospitalizacji. Leki te zostały szczegółowo omówione przy leczeniu astmy oskrzelowej.

Beta2-agoniści tacy jak SABA i LABA rozluźniają mięśni gładkie dróg oddechowych poprzez stymulację receptorów β_2 -adrenergicznych i zwiększenie poziomu cAMP, co w efekcie wywołuje funkcjonalną antagonizację skurczu oskrzeli. Szerzej leki te zostały omówione w podrozdziale dotyczącym astmy oskrzelowej.

Regularne stosowanie SABA i SAMA w POChP przynosi korzyści, jednak długo-działające leki (LABA i LAMA) są preferowane u pacjentów z częstszymi objawami. W przypadkach uporczywej duszności zaleca się stosowanie kombinacji LABA i LAMA, które okazują się bardziej skuteczne niż monoterapia. Połączenia te mogą być podawane

w jednym inhalatorze, co zwiększa wygodę pacjentów i poprawia skuteczność leczenia. Możliwe połączenia dwulekowe LABA i LAMA obejmują: formoterol + glikopirynium, formoterol + aklidynium, wilanterol + umeklidynium, wilanterol + aklidynium, indakaterol + glikopirynium i inne.

Terapia przeciwzapalna w stabilnej POChP opiera się głównie na stosowaniu GKS, które jednak zwiększają ryzyko zapaleń płuc. Eozynofilia we krwi obwodowej jest czynnikiem pomagającym w decyzji dołączenia GKS do terapii POChP. Połączenie GKS z LABA (np. flutikazon + wilanterol, flutikazon + salmeterol, mometason + formoterol, beklometason + formoterol) jest bardziej skuteczne niż stosowanie tych leków osobno, poprawiając funkcję płuc, stan zdrowia oraz zmniejszając liczbę zaostrzeń. Jednak obecnie zaleca się stosowanie terapii trójskładnikowej (LABA + LAMA + GKS), która wykazuje jeszcze większą skuteczność w poprawie funkcji płuc i redukcji zaostrzeń niż samo połączenie LABA + GKS. Dostępne na rynku preparaty trójkowe zostały wymienione przy omawianiu terapii astmy oskrzelowej.

Stosowanie ogólnoustrojowych GKS w leczeniu ostrych zaostrzeń POChP u hospitalizowanych pacjentów lub podczas wizyt na oddziale ratunkowym zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia, nawracania choroby oraz poprawia czynność płuc i zmniejsza duszność. Jednakże badania dotyczące długoterminowego stosowania doustnych GKS w stabilnej POChP są ograniczone. W związku z tym, chociaż doustne GKS są skuteczne w leczeniu zaostrzeń, nie są zalecane do przewlekłego leczenia ze względu na brak korzyści i wysokie ryzyko wielu powikłań ogólnoustrojowych. Szczególnie miopatia posterydowa może prowadzić do osłabienia mięśni, zmniejszenia sprawności i niewydolności oddechowej u pacjentów z bardzo zaawansowaną POChP (2024 GOLD Report... 2024, s. 76-79).

Metyloksantyny, takie jak teofilina, mogą działać jako nieselektywne inhibitory fosfodiesterazy, które poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP w mięśniach gładkich prowadzą do rozszerzenia oskrzeli oraz naczyń tętniczych i żylnych. Ich mechanizm jest jednak szerszy i nie do końca jasny. Teofilina zwiększa także filtrację kłębuszkową (działa moczopędnie), ma dodatni wpływ inotropowy i chronotropowy na serce oraz pobudza ośrodek oddechowy i kurczliwość przepony (Katzung i in. 2012, s. 391-392).

Teofilina nie jest stosowana w monoterapii, ale jako lek dodawany do leków rozszerzających oskrzela z grupy beta2-mimetyków czy antycholinergicznych (2024 GOLD Report... 2024, s. 74).

Do działań niepożądanych teofiliny należą arytmie przedsionkowe i komorowe oraz napady drgawek, niezależnie od historii padaczki. Mogą również występować bóle głowy, bezsenność, nudności i zgaga.

Metabolizm teofiliny przez enzymy cytochromu P450 może powodować interakcje z innymi lekami, takimi jak erytromycyna, ciprofloksacyna, allopurynol oraz niektó-

rymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Dodatkowo eliminacja teofiliny zmniejsza się z wiekiem, a okres półtrwania jest zmienny. Wszystko to sprawia, że teofilina charakteryzuje się małym współczynnikiem terapeutycznym, czyli niewielką różnicą między dawką terapeutyczną a toksyczną (2024 GOLD Report... 2024, s. 73-74).

Inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE4) zmniejszają stan zapalny, hamując rozkład cAMP i powodując wzrost jego stężenia, co skutkuje zmniejszeniem uwalniania mediatorów zapalnych, takich jak prozapalne cytokiny czy wolne rodniki tlenowe (Oba i Lone 2013, s. 13-14). Roflumilast jest przykładem leku z tej grupy stosowanym w ciężkich przypadkach POChP z zaostrzeniami, przy czym lek ten jest dodawany do długodziałających leków rozszerzających oskrzela i GKS.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi roflumilastu są biegunka, nudności, zmniejszenie apetytu, utrata masy ciała, ból brzucha, zaburzenia snu i bóle głowy. Działania niepożądane pojawiają się na początku terapii, są odwracalne i zanikają z czasem przy kontynuacji leczenia.

Leku należy unikać u pacjentów z niedowagą. Zaleca się także, aby roflumilast był stosowany ostrożnie u pacjentów z depresją (2024 GOLD Report... 2024, s. 80).

Inne leki stosowane w POChP

Badania nad antybiotykami w leczeniu POChP początkowo nie wykazały wpływu na redukcję zaostrzeń. Jednakże nowsze badania sugerują, że regularne stosowanie antybiotyków, takich jak azytromycyna czy erytromycyna, może zmniejszyć ryzyko zaostrzeń. Długotrwałe stosowanie azytromycyny wiąże się jednak z ryzykiem oporności bakteryjnej, wydłużeniem odstępu QT oraz zaburzeniami słuchu (2024 GOLD Report... 2024, s. 80).

Mukolityki, takie jak N-acetylocysteina (NAC) i karbocysteina, mogą zmniejszać częstość zaostrzeń u pacjentów nieprzyjmujących wziewnych GKS. Erdosteina może mieć znaczący wpływ na łagodne zaostrzenia, niezależnie od stosowania GKS.

W przypadku nowych leków biologicznych, takich jak przeciwciała monoklonalne przeciwko IL-5 (mepolizumab) i przeciwko receptorowi IL-5 (benralizumab), badania sugerują umiarkowaną redukcję zaostrzeń u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem oskrzeli, jednak konieczne są dalsze badania (2024 GOLD Report... 2024, s. 80-81).

Inne farmakologiczne metody leczenia POChP obejmują tlenoterapię, stosowanie niskich dawek długodziałających opioidów u pacjentów z ciężką dusznością, a w zaostrzeniach – antybiotyków. Długoterminowe stosowanie tlenu (powyżej 15 godzin dziennie) zalecane jest pacjentom z przewlekłą niewydolnością oddechową. Terapia augmentacyjna alfa-1 antytrypsyną może spowalniać postęp rozedmy u pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny.

W niefarmakologicznym leczeniu POChP kluczową rolę odgrywała rehabilitacja oddechowa, która zmniejsza duszność oraz poprawia wydolność fizyczną i jakość

życia pacjentów. Bardzo istotne jest zaprzestanie palenia tytoniu, które jest najbardziej skutecznym sposobem spowolnienia postępu choroby.

Pacjentom z POChP zaleca się te same szczepienia co pacjentom z astmą oskrzelową.

Bibliografia

- 2024 GINA Main Report Global Initiative for Asthma – GINA, <https://ginasthma.org/2024-report/> [dostęp 3.08.2024].
- 2024 GOLD Report Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [dostęp 3.08.2024].
- Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G. W., Casale T., Chivato T., Corren J., Del Giacco S., Eiwegger T., Firinu D., Gern J.E., Hamelmann E., Hanania N., Mäkelä M., Hernández-Martín I., Nair P., O'Mahony L., Papadopoulos N.G., Papi A., Park H-S., Pérez de Llano L., Posso M., Rocha C., Quirce S., Sastre J., Shamji M., Song Y., Steiner C., Schwarze J., Alonso-Coello P., Palomares O., Jutel M. (2020), *Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma*, „Allergy”, 75, s. 1023-1042.
- Barnes P.J. (2006), *How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005*, „British Journal of Pharmacology”, 148, s. 245-254.
- Barnes P.J. (2017), *Glucocorticosteroids*, „Handbook of Experimental Pharmacology”, 237, s. 93-115.
- Derendorf H., Hochhaus G., Meibohm B., Möllmann H. Barth J. (1998), *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids*, „Journal of Allergy and Clinical Immunology”, 101, s. 440-446.
- Katzung B., Masters S., Trevor A. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, t. I i II, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Lo C.W.H., Pathadka S., Qin S.X., Fung L.W.Y., Yan V.K.C., Yiu H.H.E., Bloom C.I., Wong I.C.K., Chan E.W.Y. (2023), *Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review*, „European Respiratory Review”, 32, 230079.
- Oba Y., Lone N.A. (2013), *Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*, „Therapeutic Advances in Respiratory Disease”, 7, s. 13-24.
- Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J., Kerstjens H.A.M., Korn S., Lugogo N., Martinot J-B., Sagara H., Albers F.C., Bradford E.S., Harris S.S., Mayer B., Rubin D.B., Yancey S.W., Sciurba F.C. (2017), *Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, „The New England Journal of Medicine”, 377, s. 1613-1629.
- Pelaia G., Gallelli L., Renda T., Romeo P., Busceti M.T., Grembiale R.D., Maselli R., Marsico S.A., Vatrella A. (2011), *Update on optimal use of omalizumab in management of asthma*, „Journal of Asthma Allergy”, 4, s. 49-59.
- Ritter J.M., Flower R., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Rang H.P. (2020), *Rang i Dział Farmakologia*, Edra Urban & Partner, Wrocław.
- Rogliani P., Beasley R., Cazzola M., Calzetta L. (2021), *SMART for the treatment of asthma: A network meta-analysis of real-world evidence*, „Respiratory Medicine”, 188, 106611.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Który mechanizm działania cyklezonidu przyczynia się do mniejszej liczby działań niepożądanych:
 - a) jest aktywowany dopiero w wątrobie
 - b) jest aktywowany przez esterazy w płucach**
 - c) jest aktywny w jelitach
 - d) działa tylko na receptory m3
 - e) jest nieaktywowany przez układ enzymatyczny CYP450
2. Objawem niepożądanym stosowania dużych dawek leków beta-adrenergicznych w leczeniu astmy oskrzelowej jest tachykardia. Objaw ten wynika ze stymulacji receptorów beta-2-adrenergicznych w mięśniu serca:
 - a) oba zdania prawdziwe
 - b) pierwsze zdanie prawdziwe, drugie nieprawdziwe**
 - c) pierwsze zdanie nieprawdziwe, drugie prawdziwe
 - d) oba zdania nieprawdziwe
 - e) pierwsze zdanie fałszywe, drugie niepełne
3. Które z poniższych przeciwwskazań dotyczy stosowania leków przeciwcholinergicznym, takich jak LAMA i SAMA, u pacjentów z POChP:
 - a) nadciśnienie tętnicze i jaskra
 - b) astma i zaburzenia rytmu serca
 - c) jaskra i zaburzenia oddawania moczu**
 - d) choroba wieńcowa i przewlekłe zapalenie zatok
 - e) cukrzyca i podwyższony poziom cholesterolu

Leki wykrztuśne, mukolityczne i przeciwkaszłowe

Leki ułatwiające usuwanie śluzu z dróg oddechowych są stosowane w celu rozrzedzenia wydzieliny oskrzelowej oraz poprawy jej transportu. Działają one na różne sposoby, wspomagając odkrztuszanie i oczyszczanie dróg oddechowych.

Kaszel jest mechanizmem obronnym organizmu, który pomaga usuwać śluz, drobnoustroje oraz ciała obce z dróg oddechowych. Przewlekły kaszel może jednak prowadzić do znaczącego dyskomfortu oraz obniżenia jakości życia pacjentów. W zależności od etiologii, stosowane są różne klasy leków, takie jak leki sekretolityczne, mukolityczne, mukokinetyczne i mukoregulatory (Olszanecki i in. 2023, s. 391-392).

Oto główne grupy tych leków:

Mukolityki

Mukolityki są lekami, które rozrzedzają gęstą, lepłą wydzielinę, ułatwiając jej usunięcie z dróg oddechowych. Działają na różne sposoby, wpływając na strukturę śluzu:

1. Klasyczne mukolityki niepeptydowe (np. acetylocysteina, karbocysteina, ergosteina) zmniejszają lepkość śluzu przez rozkład mostków dwusiarczkowych w mucynach, co powoduje upłynnienie wydzieliny. Acetylocysteina jest stosowana nie tylko w chorobach układu oddechowego, ale również jako antidotum w zatruciu paracetamolem, gdyż działa jako donor grup sulfhydrylowych, wspomagając regenerację glutationu w wątrobie.
2. Mukolityki peptydowe (np. dornaza alfa, gelsolina) mają bardziej specyficzne działanie. Dornaza alfa to rekombinowana ludzka deoksyrybonukleaza, która rozkłada DNA w wydzielinie oskrzelowej, zmniejszając jej lepkość i poprawiając transport śluzu. Jest szczególnie zalecana w leczeniu mukowiscydozy. Gelsolina, rozkładająca filamenty aktynowe, działa również w sytuacjach zwiększonego stężenia polimerów aktynowych w płucach.

3. Tiopronina jest kolejnym lekiem mukolitycznym, który działa poprzez rozbijanie mostków dwusiarczkowych w białkach śluzowych. Jest stosowana rzadziej, ale może być skuteczna u pacjentów, u których standardowe leczenie mukolityczne nie przynosi oczekiwanych rezultatów (Krenke i in. 2018, s. 425-452).

Leki te są stosowane w takich schorzeniach, jak przewlekłe zapalenie oskrzeli, mukowiscydoza, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i astma oskrzelowa.

Mukokinetyki

Mukokinetyki to leki poprawiające ruch śluzu poprzez zwiększenie aktywności rzęsek nabłonka dróg oddechowych. Ta grupa obejmuje:

1. Bromheksyna jest stosunkowo starym lekiem, ale nadal używanym w leczeniu chorób dróg oddechowych. Poza działaniem mukolitycznym i mukokinetycznym może również działać stymulująco na wydzielanie śluzu surowiczego, co ułatwia jego transport.
2. Ambroksol wykazuje działanie mukokinetyczne oraz przeciwzapalne, stymulując produkcję surfaktantu – substancji zmniejszającej napięcie powierzchniowe w pęcherzykach płucnych. Dzięki temu zmniejsza przyczepność śluzu do ścian dróg oddechowych, co ułatwia jego odkrztuszanie. W badaniach wykazano także, że ambroksol działa przeciwutleniająco oraz ma pewne właściwości znieczulające miejscowo, co może łagodzić dolegliwości związane z podrażnieniem gardła (Beeh i in. 2008, s. 557-562).

Leki wykrztuśne

Leki wykrztuśne mają za zadanie zwiększenie objętości oraz nawodnienia wydzieliny, co ułatwia jej usunięcie z dróg oddechowych. Do tej grupy należą:

1. Gwajafenezyna jest powszechnie stosowana w celu łagodzenia kaszlu produktywnego. Działa poprzez zwiększenie nawodnienia śluzu, co ułatwia odkrztuszanie. Może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami (np. przeciwkaszlowymi lub przeciwhistaminowymi) w terapii objawowej.
2. Naturalne środki wykrztuśne, takie jak ekstrakty z korzenia lukrecji, prawoślazu czy bluszczu, zawierają związki aktywne, które stymulują gruczoły oskrzelowe do zwiększonego wydzielania śluzu. W fitoterapii często stosuje się je w leczeniu łagodnych infekcji górnych dróg oddechowych, gdzie ich działanie wykrztuśne jest wystarczające (Krenke i in. 2018, s. 425-452).

Inne leki wspomagające oczyszczanie dróg oddechowych

1. Leki mukoregulujące (np. glikokortykosteroidy wziewne) mogą być stosowane w celu zmniejszenia nadmiernej produkcji śluzu, szczególnie w chorobach, takich jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).

2. Beta-mimetyki wziewne (np. salbutamol, formoterol) oprócz działania rozszerzającego oskrzela mogą wpływać na poprawę transportu śluzu poprzez zwiększenie aktywności rzęsek.
3. Preparaty hipertoniczne, takie jak roztwór soli 7%, są stosowane w inhalacjach w celu nawilżenia dróg oddechowych i upłynnienia wydzieliny. Inhalacje z roztworu soli hipertonicznej mogą być szczególnie pomocne w mukowiscydozie i POChP (Janiec 2021).

Wybór leku zależy od wielu czynników, takich jak przyczyna i charakter zalegania śluzu, wiek pacjenta, choroby współistniejące, a także preferencje dotyczące formy podania (doustne, wziewne, dożylnie). Należy również pamiętać o właściwym nawodnieniu organizmu oraz regularnych ćwiczeniach oddechowych, które mogą wspomagać skuteczność leczenia.

Leki przeciwkaszlowe

Leki przeciwkaszlowe są stosowane w celu łagodzenia kaszlu, szczególnie suchego i męczącego, który nie jest produktywny (nie towarzyszy mu odkrztuszanie wydzieliny). Mogą działać na dwa główne sposoby: centralnie lub obwodowo, w zależności od miejsca, w którym hamują odruch kaszlu.

Leki przeciwkaszlowe działające centralnie

Centralnie działające leki przeciwkaszlowe wpływają na ośrodkowy układ nerwowy, hamując odruch kaszlowy na poziomie rdzenia przedłużonego w mózgu. Są często stosowane w przypadkach przewlekłego kaszlu lub gdy kaszel nie jest związany z nadprodukcją wydzieliny oskrzelowej.

1. Kodeina jest opioidem, który działa poprzez hamowanie ośrodka kaszlu w mózgu. Kodeina jest skuteczna w zmniejszaniu intensywności kaszlu, ale może powodować działania niepożądane, takie jak senność, zaparcia czy ryzyko uzależnienia. Ze względu na swoje właściwości uzależniające kodeina jest stosowana ostrożnie i głównie w krótkotrwałym leczeniu.
2. Dekstrometorfan jest nieopiodowym lekiem przeciwkaszlowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Ma mniej działań niepożądanych niż kodeina i nie powoduje uzależnienia, co czyni go popularnym środkiem w dostępnych bez recepty preparatach na kaszel. Dekstrometorfan działa poprzez blokowanie receptorów NMDA, co hamuje odruch kaszlowy (Szczeklik i in. 2014).
3. Butamirat jest również lekiem przeciwkaszlowym nieopiodowym, działającym centralnie. Wykazuje działanie przeciwkaszlowe oraz nieco rozkurczowe na mięśnie oskrzeli. Jest stosowany w leczeniu ostrego kaszlu i dobrze tolerowany przez pacjentów.
4. Morfina i inne opioidy. Morfina oraz niektóre inne opioidy mogą być stosowane w leczeniu ciężkiego, wyniszczającego kaszlu, szczególnie u pacjentów z zaawansowanymi chorobami płuc, takimi jak rak płuca. Ze względu na wysokie ryzyko

działań niepożądanych i uzależnienia stosuje się je wyłącznie w wyjątkowych przypadkach (Katzung i in. 2012).

Mukoregulatory

Mukoregulatory to leki, które pomagają zmniejszyć ilość wydzielanego śluzu w drogach oddechowych. Do tej grupy należą antycholinergiki, glikokortykosteroidy oraz makrolidowe antybiotyki. Działają one pośrednio, wpływając na mechanizmy regulujące produkcję śluzu, co pomaga zmniejszyć jego nadmiar i ułatwia oddychanie (Olszanecki i in. 2023, s. 391-392).

Leki przeciwkaszlowe działające obwodowo

Obwodowo działające leki przeciwkaszlowe hamują odruch kaszlu poprzez działanie na zakończenia nerwowe w drogach oddechowych, zmniejszając ich wrażliwość na bodźce wywołujące kaszel. Są szczególnie przydatne w kaszlu wywołanym podrażnieniem błon śluzowych.

1. Lewodropropizyna jest lekiem działającym obwodowo, który hamuje odruch kaszlu poprzez zmniejszenie wrażliwości receptorów kaszlowych w drogach oddechowych. Lewodropropizyna jest stosowana w leczeniu suchego kaszlu, a także w alergii (Szczeklik i in. 2014).
2. Benzoesan sodu działa łagodnie znieczulająco na błony śluzowe gardła i górnych dróg oddechowych. Jest stosowany jako składnik preparatów łagodzących kaszel suchy oraz ból gardła.
3. Środki powlekające, takie jak syropy roślinne (syropy na bazie ekstraktów roślinnych), np. z prawoślazu, podbiału czy babki lancetowatej, działają powlekająco na błony śluzowe gardła i łagodzą podrażnienia, zmniejszając odruch kaszlowy. Nie wpływają bezpośrednio na ośrodek kaszlu, ale łagodzą jego objawy przez działanie ochronne.
4. Preparaty zawierające lidokainę do stosowania miejscowego. Lidokaina stosowana w formie aerozoli lub płukanek może być używana w celu znieczulenia gardła i zmniejszenia podrażnienia receptorów kaszlowych, szczególnie przed procedurami medycznymi.

Leki przeciwkaszlowe są zalecane na podstawie rodzaju kaszlu, jego przyczyny oraz współistniejących chorób. W kaszlu suchym, drażniącym, bezproduktywnym zaleca się leki działające centralnie lub obwodowo w celu łagodzenia dolegliwości. W przypadku kaszlu produktywnego (mokrego) nie należy stosować leków przeciwkaszlowych, ponieważ mogą one utrudniać odkrztuszanie wydzieliny, co jest kluczowe dla oczyszczenia dróg oddechowych (Janiec 2021).

Ponadto leki przeciwkaszlowe powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc (np. POChP, astma), aby nie doprowadzić do zatrzymania wydzieliny oskrzelowej i pogorszenia stanu pacjenta.

Leki przeciwkaszlowe, mukolityczne oraz wykrztuśne w ciąży i w okresie laktacji

Nie ma zbyt wielu badań na temat bezpieczeństwa leków wykrztuśnych u kobiet w ciąży. Stosowanie leków przeciwkaszlowych i mukolitycznych u kobiet w ciąży oraz dzieci powinno być ograniczone do niezbędnych przypadków i zawsze poprzedzone konsultacją lekarską. Do leków wykrztuśnych bezpiecznych w czasie karmienia piersią należą: ambrosol i bromheksydyna (Frieze i in. 2006, s. 172-174).

Interakcje z innymi lekami

Należy zwrócić uwagę na interakcje leków przeciwkaszlowych, szczególnie kodeiny, która może wchodzić w interakcje z innymi opioidami lub lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Dodatkowo warto zapamiętać wzrost ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego po połączeniu acetylocysteiny, która nasila działanie azotanów.

Podczas prawidłowej terapii nie powinno się łączyć ze sobą leków wykrztuśnych z lekami przeciwkaszlowymi, ponieważ może dojść do zalegania rozrzedzonej wydzieliny, której pacjent nie będzie mógł odkrztusić.

Bibliografia

- Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul J.D. (2008), *Antiinflammatory properties of ambroxol*, „European Journal of Medical Research”, 3, 13(12), s. 557-562.
- Frieze K., Mörike K., Neumann G., Windorfer A. (2006), *Leki w ciąży i laktacji*, Medfarm-Polska, Wrocław, s. 172-174.
- Janiec W. (red.) (2021), *Kompendium farmakologii*, wyd. V, PZWL, Warszawa, s. 308-313.
- Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, t. I i II, wyd. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Krenke R., Chorostowska-Wynimko J., Dąbrowska M., Bieńkowski P., Arcimowicz M., Grabczak E.M., Mastalerz-Migas A. (2018), *Postępowanie w kaszlu u osób dorosłych – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych*, „Lekarz POZ”, 6(4), s. 425-452.
- Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J. (2023), *Farmakologia. Mechanizmy, leki, farmakoterapia oparta na faktach*, wyd. I, PZWL, Warszawa, s. 391-392.
- Szczeklik W., Jankowski M., Jassem E., Krajnik M. (2014), *Interna: mały podręcznik – kaszel*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.I.1.16> [dostęp 14.10.2014].

Pytania kontrolne – przykłady

- Które z poniższych leków są stosowane głównie w celu zwiększenia objętości i nawodnienia śluzu:
 - gwajafenezyna
 - kodeina
 - butamirat
 - dekstrometorfan
 - lidokaina
- Jaki jest główny mechanizm działania ambroksolu:
 - hamowanie ośrodka kaszlu w rdzeniu przedłużonym
 - stymulowanie produkcji surfaktantu w płucach

- c) zmniejszenie lepkości śluzu przez rozkład mostków dwusiarczkowych
 - d) zmniejszenie wrażliwości receptorów kaszlowych w drogach oddechowych
 - e) działanie przeciwbólowe
3. Który z poniższych leków należy do naturalnych środków wykrztuśnych:
- a) dekstrometorfan
 - b) ambroksol
 - c) gwajafenezyna
 - d) korzeń lukrecji**
 - e) kodeina

Farmakoterapia cukrzycy

Cukrzyca to przewlekła choroba metaboliczna charakteryzująca się podwyższonym poziomem glukozy we krwi (hiperglikemią), wynikającym z zaburzeń wydzielania lub działania insuliny – hormonu produkowanego przez trzustkę. Wyróżnia się kilka typów cukrzycy, z których najczęściej występujące to cukrzyca typu 1 (wynikająca z autoimmunologicznego uszkodzenia komórek beta trzustki) oraz cukrzyca typu 2 (wynikająca z insulinooporności i względnego niedoboru insuliny). Nieleczona cukrzyca prowadzi do poważnych powikłań, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, uszkodzenie nerek, oczu oraz nerwów (American Diabetes Association Professional Practice Committee 2020, s. 14-31).

Diagnostyka zaburzeń tolerancji glukozy

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi postępowania u osób z cukrzycą na rok 2024, w przypadku występowania objawów, takich jak: nasilona diureza (wielomocz), wzmożone pragnienie, niewyjaśniona utrata masy ciała (niezwiązana z celowym odchudzaniem), a także mniej typowych symptomów, jak osłabienie, wzmożona senność, zmiany ropne na skórze czy stany zapalne narządów moczowo-płciowych, należy wykonać pomiar glikemii przygodnej. Wynik równy lub wyższy od 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023).

W przypadku braku objawów lub przy występowaniu objawów wraz z glikemią przygodną poniżej 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l) rozpoznanie cukrzycy może opierać się na (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023):

- dwukrotnym oznaczeniu glikemii na czczo w porannych godzinach (oba pomiary muszą być wykonane w różne dni). Dwa wyniki na poziomie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) stanowią podstawę do diagnozy cukrzycy;
- jednorazowym oznaczeniu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), gdzie wynik $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) również wskazuje na cukrzycę;

- jeśli wynik jednorazowego lub dwukrotnego pomiaru glikemii na czczo wynosi 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) (co odpowiada nieprawidłowej glikemii na czczo, czyli IFG) lub HbA1c wynosi 5,7-6,4% (39-46 mmol/mol), a istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, konieczne jest wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT). Wynik glikemii w 120. minucie OGTT wynoszący ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) potwierdza rozpoznanie cukrzycy, natomiast wynik w zakresie 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) wskazuje na nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT).

Zasady leczenia farmakologicznego osób z cukrzycą typu 1

Zalecanym modelem leczenia cukrzycy jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia, która polega na podawaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub na ciągłym podskórnym wlewie insuliny (CSII) za pomocą osobistej pompy insulinowej. Największą skuteczność w optymalizacji kontroli metabolicznej oraz poprawie jakości życia wykazują hybrydowe pompy insulinowe pętli zamkniętej (HCL). Kluczowym elementem skutecznego leczenia jest odpowiednia edukacja, która pozwala pacjentowi samodzielnie modyfikować dawki insuliny na podstawie regularnej samokontroli poziomu glukozy we krwi przy użyciu glukometru lub innych zarejestrowanych urządzeń (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Anderson i in. 2019, s. 356-363).

U osób z cukrzycą typu 1 preferowane jest stosowanie analogów insuliny, ponieważ wiąże się to z mniejszym ryzykiem hipoglikemii oraz większym komfortem życia. Ważnym elementem insulinoterapii w tej grupie pacjentów jest optymalizacja dawek insuliny. Długotrwałe podawanie nadmiernych ilości insuliny bez zidentyfikowania przyczyn zwiększonego zapotrzebowania na ten hormon i odpowiedniego leczenia przyczynowego – z wyjątkiem uzasadnionych sytuacji, takich jak choroby współistniejące, leki zwiększające zapotrzebowanie na insulinę czy stres – może prowadzić do niekorzystnych skutków metabolicznych oraz nadmiernego przyrostu masy ciała.

Kluczowym aspektem terapii cukrzycy typu 1 jest umiejętność samodzielnej modyfikacji dawek insuliny przez pacjenta, uwzględniając zawartość węglowodanów w posiłkach, wyjściowy poziom glikemii oraz planowaną aktywność fizyczną. Również znajomość wpływu białek i tłuszczów na glikemię jest istotna dla precyzyjnego dawkowania insuliny, choć w przypadku stosowania hybrydowych pomp insulinowych pętli zamkniętej (HCL) ma to mniejsze znaczenie.

W leczeniu wspomagającym inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1 mogą poprawić kontrolę glikemii i wspierać redukcję masy ciała, jednak te leki nie są aktualnie zarejestrowane do leczenia cukrzycy typu 1. U pacjentów z cechami insulinoporności dodanie metforminy może przynieść pewne korzyści kliniczne (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Holt i in. 2021, s. 2589-2625).

Insuliny ludzkie dzielą się na krótko działające oraz o średnim czasie działania. Insuliny krótko działające są podawane przed posiłkami, natomiast te o średnim czasie działania pełnią funkcję bazy i powinny być stosowane dwa razy dziennie. W terapii cukrzycy typu 1 wśród insulin ludzkich wyróżnia się insulinę neutralną i izofanową. Głównym przeciwwskazaniem do ich stosowania jest ryzyko hipoglikemii. Dawkowanie insuliny ustala się indywidualnie na podstawie monitorowania glikemii.

Insuliny ludzkie mogą powodować działania niepożądane, takie jak: hipoglikemia, reakcje alergiczne, rozwój immunologicznej insulinooporności, przerost tkanki tłuszczowej w miejscu podania oraz lipodystrofia.

Insulina neutralna zaczyna działać po 30 minutach, osiąga szczyt działania po 2-3 godzinach, a jej efekt utrzymuje się przez 6-8 godzin. Z kolei insulina izofanowa (dwufazowa) wykazuje początek działania po 1,5-2,5 godzinach, jej szczyt przypada na okres między 3 a 12 godzinami, a czas działania wynosi 18-22 godzin (Battelino i in. 2019, s. 1593-1603; Bergenstal i in. 2013, s. 224-232).

Analogi insuliny to preparaty powstałe dzięki inżynierii genetycznej, poprzez niewielkie modyfikacje struktury ludzkiej insuliny. Zmiany te pozwalają na zachowanie właściwości obniżających poziom cukru we krwi, jednocześnie nadając insulinie nowe cechy, głównie dotyczące czasu działania. Analogi insuliny dzielą się na szybko działające (np. insulina aspart, glulizynowa, lispro) oraz długo działające (np. insulina degludec, detemir, glargine) (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023).

Szybko działające analogi są szczególnie zalecane dla osób młodych i w średnim wieku. Ich główną zaletą jest możliwość podania tuż przed posiłkiem, gdyż zaczynają działać szybciej niż insulina ludzka (po 10-20 min), osiągają szczyt działania po 1-3 godzinach, a ich efekt ustępuje po 3-5 godzinach. Dodatkowo, krótszy czas działania eliminuje konieczność spożywania dodatkowych przekąsek, co jest korzystne zwłaszcza dla diabetyków z nadwagą lub otyłością (Anderson i in. 2019, s. 356-363; Holt i in. 2021, s. 2589-2625).

Natomiast długo działające analogi insuliny charakteryzują się równomiernym działaniem, bez wyraźnego szczytu, co zapewnia stabilne stężenie insuliny przez cały czas aktywności. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko wystąpienia nocnych epizodów hipoglikemii (Battelino i in. 2019, s. 1593-1603; Bergenstal i in. 2013, s. 224-232).

Zasady leczenia farmakologicznego osób z cukrzycą typu 2

Farmakoterapia cukrzycy typu 2 powinna być wspierana przez kompleksową, ustrukturyzowaną edukację, odpowiednie zalecenia żywieniowe oraz zaplanowaną aktywność fizyczną. Wybór leków powinien uwzględniać indywidualne cechy pacjenta, takie jak jego priorytety, styl życia, nawyki zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zdolności poznawcze oraz aspekty społeczne. Przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 jako leki pierwszego wyboru należy rozważyć inhibitory SGLT2 (flozyny), agonistów receptora GLP-1 lub metforminę.

U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego priorytetem powinno być zastosowanie leków o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym i nefroprotekcijnym. Terapia skojarzona powinna być rozważana szczególnie u pacjentów z powyższych grup ryzyka oraz przy nasilonej hiperglikemii ($\text{HbA}_{1c} \geq 8,5\%$).

Jeśli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia docelowego poziomu HbA_{1c} , konieczne jest dodanie drugiego leku przeciwhiperglikemicznego, a decyzję tę należy podjąć w ciągu 3–4 miesięcy. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego intensyfikacja leczenia powinna obejmować preparaty zmniejszające ryzyko progresji choroby oraz śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej.

W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca preferowane są flozyny, a w razie przeciwwskazań – agoniści receptora GLP-1. W przypadkach miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub licznych czynników ryzyka można rozważyć jednoczesne zastosowanie obu grup leków. Wczesna terapia skojarzona metforminą, flozynami lub agonistami GLP-1 powinna być rozważana niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego.

Ze względu na postępujący charakter cukrzycy typu 2 insulina w indywidualnie dobranych schematach może być konieczna u wielu pacjentów. Wszystkie decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane wspólnie z pacjentem, uwzględniając jego preferencje i akceptację (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925–1966; Marx i in. 2023, s. 4043–4140).

Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 według najnowszych zaleceń klinicznych przedstawia się następująco:

- Pochodne biguanidu: głównym lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu 2 należącym do pochodnych biguanidu należy metformina. Metforminę stosuje się w przypadku zdiagnozowanej cukrzycy typu 2, stanu przedcukrzycowego oraz zespołu policystycznych jajników (PCOS). Główny jej mechanizm działania polega na zmniejszeniu produkcji glukozy w wątrobie oraz zwiększeniu wrażliwości obwodowej na insulinę. Do głównych przeciwwskazań metforminy należą: niewydolność nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ciężkie infekcje, stany ostre, śpiączka cukrzycowa, niewydolność oddechowa, alkoholizm, ciężkie uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego, ciężkie uszkodzenia wątroby, białaczka, okres okołoperacyjny (48 h przed operacją i do ponownego włączenia żywienia doustnego), 48 h przed zabiegiem i 48 h po badaniu kontrastem. Stosowanie metforminy może powodować następujące działania niepożądane: kwasica mleczanowa, biegunki, nudności, wymioty,

- spadek wchłaniania wit. B₁₂. W terapii cukrzycy typu 2 metforminę dawkuje się zwykle 500-850 mg 2-3 $\times$ /d., dawkę można stopniowo zwiększać do 3 g/d. w 3 dawkach podzielonych. Dostępne są również preparaty metforminy o przedłużonym uwalnianiu w dawce 500 mg 1 $\times$ /d. stosowane z wieczornym posiłkiem, można zwiększać dawkę o 500 mg/tydz. do 2 g 1 $\times$ /d. W stanach przedcukrzycowych zwykle stosowana dawka metforminy wynosi 1-1,5 g/d., 500 mg 3 $\times$ /d. (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140).
- Inhibitory SLGT-2-flozyny: do przedstawicieli danej grupy leków w terapii cukrzycy typu 2 należą: empagliflozyna, dapagliflozyna oraz kanagliflozyna. Efektem klinicznym powyższych leków jest indukcja cukromoczu. Do głównych przeciwwskazań danych leków należą kolejno: zaburzenia czynności nerek, leczenie diuretykami, stany grożące odwodnieniem, hipotensja, zakażenia dróg moczowych czy epizody drożdżycy w wywiadzie. Stosowanie leków z grupy inhibitorów SLGT-2-flozyny może powodować następujące skutki uboczne: częstomocz, wielomocz, odwodnienie, zwiększone pragnienie, zakażenia narządów płciowych i układu moczowego czy euglikemiczną kwasicę cukrzycową. Empagliflozynę zaleca się dawkować doustnie 10 mg 1 $\times$ /d., maksymalna dawka dzienna wynosi 25 mg. Dapagliflozynę w terapii cukrzycy typu 1 dawkuje się 5 mg 1 $\times$ /d. w leczeniu skojarzonym z insuliną. Z kolei w przypadku cukrzycy typu 2: 10 mg 1 $\times$ /d. w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. W przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym jej wydzielanie należy rozważyć zmniejszenie dawek tych leków. Kanagliflozynę należy dawkować doustnie 100 mg 1 $\times$ /d., maksymalna dawka dobową – 300 mg (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140).
 - Inhibitory alfa-glukozydazy: głównym lekiem danej grupy stosowanym w terapii cukrzycy typu 2 jest akarboza. Akarbozę należy dawkować doustnie 50 mg 1 $\times$ /d. (przed kolacją) przez 3 dni; w 4-6 dniu 50 mg 2 $\times$ /d. (przed obiadem i kolacją); w 7-13 dniu 50 mg 3 $\times$ /d. (przed śniadaniem, obiadem i kolacją); w 14-16 dniu 50 mg przed śniadaniem i obiadem oraz 100 mg przed kolacją; w 17-19 dniu 50 mg przed śniadaniem oraz 100 mg przed obiadem i kolacją, następnie przez 4-8 tygodni stosować 100 mg 3 $\times$ /d. Niekiedy konieczne może być dalsze zwiększenie dawki do 200 mg 3 $\times$ /d. Akarbozy nie należy stosować w przypadku: stanów zapalnych jelit, zespołu upośledzonego wchłaniania, powikłania kamicy dróg żółciowych, gastroparezy, znacznego upośledzenia funkcji nerek, ciąży, laktacji, niewydolności wątroby oraz u dzieci i młodzieży. W następstwie stosowania akarbozy mogą wystąpić następujące działania niepożądane: biegunka, wzdęcia, bóle brzucha, obrzęki, żółtaczka, nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych oraz małopłytkowość

(Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140).

- Pochodne sulfonilomocznika: do przedstawicieli danej grupy leków w terapii cukrzycy typu 2 należą: glimepiryd, gliklazyd, glikwidon, glipizyd. Efektem klinicznym powyższych leków jest zwiększenie wydzielania insuliny. Do głównych przeciwwskazań danyh leków należą kolejno: cukrzyca typu 1, śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa, ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ciąża oraz okres okołoperacyjny. Stosowanie leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika może powodować następujące skutki uboczne: ciężka hipoglikemia, wymioty, biegunka, wzmożony apetyt i przyrost masy ciała oraz skórne reakcje alergiczne. Glimepiryd należy stosować doustnie początkowo w dawce 1 mg 1 ×/d., zwykle 1-4 mg/d., maksymalnie 6 mg/d. Dawki należy zwiększać co 7-14 dni. Gliklazyd należy stosować doustnie początkowo w dawce 30 mg 1 ×/d. Należy zwiększać dawki nie częściej niż co 2-4 tygodnie. Maksymalna dawka dobową wynosi 320 mg 1 ×/d. Glikwidon należy stosować doustnie zwykle 15-60 mg 1 ×/d.; dawki powyżej 60 mg należy stosować w 2-3 dawkach podzielonych. Z kolei glipizyd należy stosować doustnie w dawce dobowej 2,5-20 mg; dawki 2,5-15 mg 1 ×/d.; dawki powyżej 15 mg należy stosować w 2 dawkach podzielonych (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140).
- Agoniści receptorów GLP-1 oraz receptorów GIP/GLP-1: w świetle najnowszych badań i odkryć rola hormonu GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości zyskała na znaczeniu. Glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) jest hormonem produkowanym w jelitach, składającym się z 29 aminokwasów. Jego wydzielanie następuje w odpowiedzi na spożycie posiłku, szczególnie bogatego w tłuszcze i węglowodany, i odbywa się w dwóch fazach: pierwsza rozpoczyna się tuż po posiłku, a druga pojawia się około 30-60 minut później.

GLP-1 odgrywa kluczową rolę w stymulacji wydzielania insuliny, wiążąc się z receptorami GLP-1 (GLP-1R) na komórkach beta trzustki. Proces ten, zależny od poziomu glukozy, uruchamia szereg reakcji wewnątrzkomórkowych z udziałem cAMP (cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforanu) oraz pobudza syntezę insuliny, co wspomaga regulację stężenia glukozy we krwi. Dodatkowo GLP-1 spowalnia pasaż żołądkowy i zwiększa uczucie sytości, aktywując receptory GLP-1R w neuronach jelitowych, co skutkuje wolniejszym opróżnianiem żołądka i jelit. Wpływa to na kontrolę apetytu i ograniczenie spożycia pokarmu.

Ważnym elementem działania GLP-1 jest także jego wpływ na oś jelitowo-mózgową, gdzie poprzez tzw. hamulec jelita krętego aktywuje receptory GLP-1R, potęgując uczucie sytości (Doyle i Egan 2007, s. 546-593).

W terapii cukrzycy typu 2 zastosowanie mają następujące analogi GLP-1: eksenatyd, liraglutyd oraz semaglutyd. Eksenatyd, jeden z pierwszych peptydów, który

uzyskał zgodę FDA (Agencja Żywności i Leków) i EMA w leczeniu tej choroby, został zatwierdzony już w 2005 r. Od tego czasu stał się powszechnie stosowanym lekiem drugiego i trzeciego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2. Późniejsze postępy w chemii medycznej i formułowaniu leków doprowadziły do opracowania kolejnych skutecznych analogów GLP-1, takich jak liraglutyd i semaglutyd (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140).

Liraglutyd, pierwotnie zatwierdzony do leczenia cukrzycy typu 2, został również dopuszczony do terapii otyłości. Jest dostępny w jednorazowych wstrzykiwaczach (penach) zawierających roztwór do podskórnych iniekcji. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,6 mg, która następnie jest stopniowo zwiększana co tydzień o 0,6 mg, aż do osiągnięcia docelowej dawki 3 mg lub największej tolerowanej przez pacjenta (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966). Stosowanie wyższej dawki liraglutylu (3,0 mg) w terapii otyłości, w porównaniu z dawką stosowaną w leczeniu cukrzycy (1,8 mg), budziło początkowo pewne obawy. Jednak badania SCALE wykazały, że pacjenci przyjmujący liraglutyd w dawce 3,0 mg doświadczali głównie tych samych skutków ubocznych, głównie związanych z układem pokarmowym, co osoby stosujące dawkę 1,8 mg w leczeniu cukrzycy typu 2. Badanie również potwierdziło, że pozytywne efekty w postaci redukcji masy ciała ustępują po przerwaniu leczenia, co podkreśla konieczność długotrwałej terapii (Garvey i in. 2020, s. 1085-1093).

Nie można jednak ignorować możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem liraglutylu. Do najczęstszych należą nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej oraz ból w nadbrzuszu. Szczególną ostrożność należy zachować u osób stosujących liraglutyd przez dłuższy czas, ponieważ istnieje ryzyko powikłań, takich jak ostre zapalenie trzustki, kamica żółciowa czy zapalenie pęcherzyka żółciowego. Pacjenci powinni być świadomi tych zagrożeń i uważnie monitorować swoje zdrowie podczas terapii, informując lekarza o wszelkich niepokojących objawach. Stosowanie liraglutylu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących piersią (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023).

W styczniu 2022 r. Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała nowy lek do leczenia otyłości – semaglutyd, kolejny analog hormonu GLP-1, który, podobnie jak liraglutyd, początkowo był stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2, a następnie również w terapii otyłości (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140). Semaglutyd jest w 94% homologiczny z ludzkim GLP-1, a dzięki modyfikacjom strukturalnym jego działanie wydłużono do tygodnia, co pozwala na stosowanie leku raz w tygodniu. To znaczące ułatwienie, ponieważ podobnie jak liraglutyd semaglutyd jest

dostępny w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych. W zalecanym schemacie dawkowania leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 mg raz w tygodniu, stopniowo zwiększając ją do docelowej dawki 2,4 mg w ciągu 16 tygodni (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140).

Dane z badań STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) wykazały, że podawanie semaglutynu raz w tygodniu w dawce 2,4 mg prowadziło do znacznej i trwałej redukcji masy ciała, wynoszącej średnio 14,9% w ciągu 68 tygodni u osób z otyłością. Semaglutyn także poprawiał czynniki ryzyka kardiometabolicznego, takie jak obniżenie obwodu talii, ciśnienia krwi, poziomu hemoglobiny glikowanej i lipidów. Badania wykazały również, że semaglutyn był bardziej efektywny w redukcji masy ciała niż liraglutyn. Działania niepożądane, głównie dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, biegunka, wymioty, zaparcia), miały charakter przejściowy i najczęściej łagodny lub umiarkowany. Nudności były najczęstsze podczas zwiększania dawki, jednak ich częstotliwość zmniejszała się z czasem (Amaro i in. 2022, s. 5-17).

W ostatnich latach farmakoterapia cukrzycy typu 2 i otyłości dynamicznie się rozwija, wprowadzając na rynek nowe, skuteczne leki. Jednym z najnowszych dostępnych preparatów jest tirzepatyd, podwójny agonista receptorów GIP (polipeptydu insulino-tropowego zależnego od glukozy) i GLP-1. Mechanizm działania tych hormonów jest zsynchronizowany, co prowadzi do zależnego od poziomu glukozy pobudzania wydzielania insuliny przez komórki trzustki. Tirzepatyd reguluje poziom glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłkach, wpływa na apetyt, zmniejsza uczucie głodu i przyspiesza pojawienie się uczucia sytości, co skutkuje redukcją spożycia pokarmów oraz masy ciała (Coskun i in. 2018, s. 3-14).

Tirzepatyd jest zalecany w przypadku niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2, zarówno w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Jest również wskazany do kontroli masy ciała u pacjentów z nadwagą lub otyłością (BMI powyżej 30 kg/m² lub 27-30 kg/m² z co najmniej jedną chorobą współistniejącą) (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Coskun i in. 2018, s. 3-14). Tirzepatyd podaje się raz w tygodniu podskórnie, jednak nie jest on dostępny w postaci automatycznych wstrzykiwaczy, więc pacjenci muszą zaopatrzyć się w dodatkowe igły i strzykawki. Początkowa dawka wynosi 2,5 mg tygodniowo, z możliwością zwiększania jej co 4 tygodnie do maksymalnej dawki 15 mg (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Coskun i in. 2018, s. 3-14).

Jak każdy lek, tirzepatyd może wywoływać działania niepożądane, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki. Najczęściej zgłaszane są dolegliwości przewodu pokarmowego, takie jak wzdęcia, nudności, wymioty, bóle brzucha,

niestrawność, refluks oraz uczucie zmęczenia. Mimo to profil bezpieczeństwa leku jest zadowalający, a większość działań niepożądanych ma łagodny charakter i dotyczy układu pokarmowego (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Coskun i in. 2018, s. 3-14).

- Inhibitory DPP-4: do przedstawicieli danej grupy leków w terapii cukrzycy typu 2 należą: sitagliptyna, wildagliptyna oraz linagliptyna. Efektem klinicznym powyższych leków jest zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii. Do głównych przeciwwskazań danych leków należą kolejno: hipoglikemia, kwasica ketonowa, stan hiperosmotycznie-hipermolalny, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, ciąża, gastropareza, niewydolność serca. Stosowanie leków z grupy inhibitorów DPP-4 może powodować następujące skutki uboczne: bóle, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, zaparcia, bóle stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosogardzieli, zapalenie trzustki, reakcje nadwrażliwości. Sitagliptynę należy dawkować doustnie w dawce 100 mg 1 ×/d. Wildagliptynę należy również dawkować doustnie 50 mg 2 ×/d., rano i wieczorem. Linagliptynę dawkujemy doustnie 5 mg 1 ×/d. (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023; Davies i in. 2022, s. 1925-1966; Marx i in. 2023, s. 4043-4140).

Bibliografia

- Amaro A., Sugimoto D., Wharton S. (2022), *Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program*, „Postgraduate Medicine”, 134 (sup. 1), s. 5-17.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2020), *Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2020*, „Diabetes Care”, 43, s. 14-31.
- Anderson S.M., Buckingham B.A., Breton M.D., Robic J.L., Burnett C.L., Wakeman C.A., Oliveri M.C., Brown S.A., Ly T.T., Clinton P.K., Hsu L.J., Kingman R.S., Norlander L.M., Loebner S.E., Reuschel-DiVirglio S., Kovatchev B.P. (2019), *Hybrid closed-loop control is safe and effective for people with type 1 diabetes who are at moderate to high risk for hypoglycemia*, „Diabetes Technology & Therapeutics”, 21(6), s. 356-363.
- Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T., Bosi E., Buckingham B.A., Cefalu W.T., Close K.L., Cobelli C., Dassau E., DeVries J.H., Donaghue K.C., Dovc K., Doyle 3rd F.J., Garg S., Grunberger G., Heller S., Heinemann L., Hirsch I.B., Hovorka R., Jia W., Kordonouri O., Kovatchev B., Kowalski A., Laffel L., Levine B., Mayorov A., Mathieu C., Murphy H.R., Nimri R., Nørgaard K., Parkin C.G., Renard E., Rodbard D., Saboo B., Schatz D., Stoner K., Urakami T., Weinzimer S.A., Phillip M. (2019), *Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range*, „Diabetes Care”, 42 (8), s. 1593-1603.
- Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A.J., Welsh J.B., Lee S.W., Kaufan F.R., ASPIRE In-Home Study Group (2013), *Threshold based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia*, „The New England Journal of Medicine”, 369(3), s. 224-232.
- Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., Alsina-Fernandez J., Urva S., Bokvist K.B., Cui X., Briere D.A., Cabrera O., Roell W.C., Kuchibhotla U., Moyers J.S., Benson C.T., Gimeno R.E., D'Alessio D.A.,

- Haupt A. (2018), *LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept*, „Molecular Metabolism”, 18(3), s. 3-14.
- Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., Gabbay R.A., Green J., Maruthur N.M., Rosas S.E., Del Prato S., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tankova T., Tsapas A., Buse J.B. (2022), *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, „Diabetologia”, 65(12), s. 1925-1966.
- Doyle M.E., Egan J.M. (2007), *Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas*, „Pharmacology & Therapeutics”, 113(3), s. 546-593.
- Garvey W.T., Birkenfeld A.L., Dicker D., Mingrone G., Pedersen S.D., Satylganova A., Skovgaard D., Sugimoto D., Jensen C., Mosenzon O. (2020), *Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial*, „Diabetes Care”, 43(5), s. 1085-1093.
- Holt R., DeVries H., Hess-Fischl A., Hirsch I.B., Kirkman M.S., Klupa T., Ludwig B., Norgaard K., Pettus J., Renard E., Skyler J.S., Snoek F.J., Weinstock R.S., Peters A.L. (2021), *The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, „Diabetes Care”, 44(11), s. 2589-2625.
- Marx N., Federici M., Schütt K., Muller-Wieland D., Ajjan R.A., Antunes M.J., Christodorescu R.M., Crawford C., Di Angelantonio E., Eliasson B., Espinola-Klein C., Fauchier L., Halle M., Herrington W.G., Kautzky-Willer A., Lambrinou E., Lesiak M., Lettino M., McGuire D.K., Mullens W., Rocca B., Sattar N., ESC Scientific Document Group (2023), *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)*, „European Heart Journal”, 44(39), s. 4043-4140.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2023), *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024*, „Current Topics in Diabetes”, 4(3-4), s. 1-158.

Pytania kontrolne – przykłady

- Jaki wynik glikemii przygodnej jest podstawą do rozpoznania cukrzycy:
 - $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$)
 - $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ($\geq 9,0 \text{ mmol/l}$)
 - $\geq 300 \text{ mg/dl}$ ($\geq 13,1 \text{ mmol/l}$)
 - $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 12,1 \text{ mmol/l}$)
 - $\geq 220 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,8 \text{ mmol/l}$)
- Wiodącym modelem leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 1 jest:
 - stosowanie metforminy
 - stosowanie analogów GLP-1
 - insulinoterapia**
 - stosowanie pochodnych sulfonilomocznika
 - stosowanie inhibitorów DPP-4
- Semaglutyd jest lekiem przeciwcukrzycowym należącym do:
 - agonistów receptorów GLP-1**
 - pochodnych sulfonilomocznika
 - inhibitorów DPP-4
 - inhibitorów alfa-glikozydazy
 - inhibitorów SGLT-2-flozyny

Insuliny w leczeniu cukrzycy

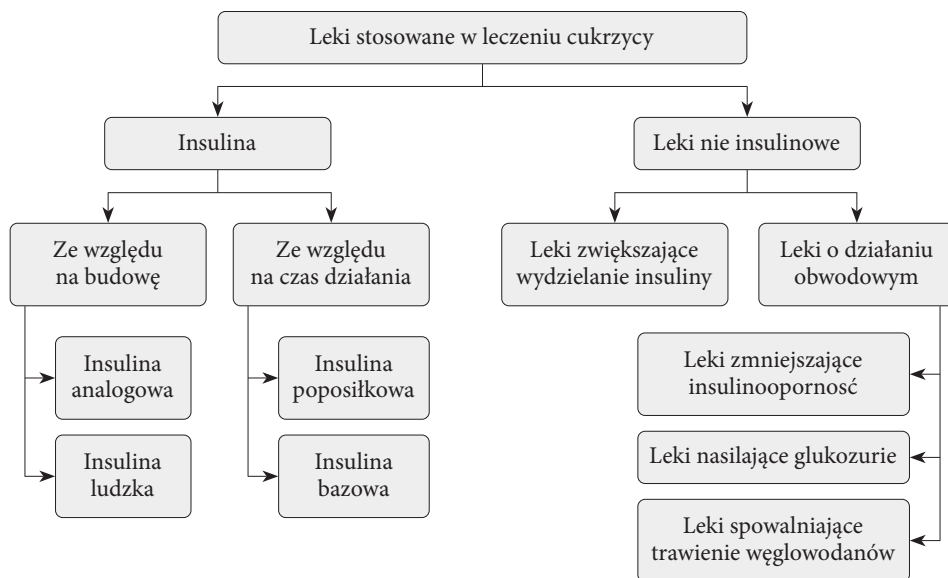
Cukrzyca jest chorobą metaboliczną, zróżnicowaną pod względem etiologii, której wspólnym mianownikiem jest hiperglikemia (podwyższone stężenie cukru we krwi). Przyczyną występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest nieprawidłowe wydzielanie przez wyspy beta trzustki insuliny lub jej nieprawidłowe działanie. Podział cukrzycy pod kątem etiologii jest skomplikowany, w praktyce jednak warto wyróżnić typ 1 cukrzycy związany z niedostatecznym wydzielaniem insuliny wynikającym ze zniszczenia wysp beta trzustki oraz najczęściej występujący typ 2 cukrzycy spowodowany postępującym spadkiem wydzielania insuliny w przebiegu rosnącej insulinoporności. Wspomnieć można również o cukrzycy o znanej etiologii (np. cukrzyca typu MODY, choroby trzustki) oraz o hiperglikemii w ciąży (cukrzyca ciążowa oraz cukrzyca w ciąży). Niezależnie od przyczyny występowania hiperglikemii jej skutki są takie same, a najważniejszy jest czas występowania zaburzenia, dlatego u cukrzyków typu 1 powikłania występują szybciej (choroba najczęściej rozwija się w wieku dziecięcym lub nastoletnim) (Szczeklik i Gajewski 2024).

Rozpoznanie cukrzycy wymaga oznaczenia poziomu glukozy w surowicy krwi metodami laboratoryjnymi. W przypadku występowania typowych objawów cukrzycy (poliuria, polidypsja, utrata masy ciała, osłabienie, senność, zmiany ropne na skórze, stany zapalne dróg moczowych) rozpoznanie można postawić przy wartości glikemii powyżej 200 mg/dl. W przypadku braków objawów rozpoznanie cukrzycy wymaga dodatkowych badań – stwierdzenie glikemii powyżej 200 mg/dl w 120. minucie doustnego testu obciążenia glukozą (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2024).

Nieleczona cukrzyca prowadzi do ciężkich zaburzeń metabolicznych (ostre powikłania cukrzycy) oraz uszkodzenia śródbłonna naczyniowego (przewlekłe powikłania cukrzycy) zarówno dużych, średnich (makroangiopatia), jak i małych tętnic i tętniczek (mikroangiopatia). Powikłania o charakterze makroangiopatii związane są ze znacznym przyspieszeniem tworzenia się blaszki miażdżycowej u pacjentów z zaburzeniami me-

tabolizmu glukozy (zarówno w cukrzycy, jak i stanie przedcukrzycowym), a ich skutki kliniczne zależne są od miejsca (najczęściej tętnice szyjne i mózgowie, tętnice wieńcowe oraz tętnice kończyn dolnych) (Korzeniewska-Dyl 2018). Powikłania mikroangiopatyczne prowadzą do wystąpienia retinopatii cukrzycowej (uszkodzenie siatkówki), nefropatii cukrzycowej (uszkodzenie nerek), neuropatii cukrzycowej (uszkodzenie nerwów obwodowych) oraz zespołu stopy cukrzycowej. Ostre powikłania cukrzycy postępują gwałtownie i wymagają szybkiego rozpoznania i leczenia. Należy do nich kwasica i śpiączka ketonowa (częściej występująca w cukrzycy typu 1 i bywa jej pierwszą manifestacją kliniczną), zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny (częściej występujący w cukrzycy typu 2), kwasica i śpiączka mleczanowa (częściej występujące w cukrzycy typu 2) oraz hipoglikemia polekowa. Tak więc złe leczenie cukrzycy prowadzi do zagrożających życiu powikłań zarówno w perspektywie krótkoterminowej ze względu na ostre powikłania cukrzycy, jak i w perspektywie długoterminowej (zawały serca oraz udary mózgu). Należy również pamiętać, że powikłania cukrzycy oprócz zwiększonego ryzyka zgonu oraz skrócenia długości życia prowadzą również do spadku jakości życia – zaburzenia widzenia, uszkodzenie nerek mogące prowadzić do konieczności dializoterapii, amputacji kończyn itd. (Szczeklik i Gajewski 2024).

Leki stosowane w leczeniu cukrzycy możemy podzielić na insulinę oraz leki nieinsulinowe. Leki nieinsulinowe są zróżnicowaną grupą leków, możemy wyróżnić wśród nich leki zwiększające wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika oraz analogi



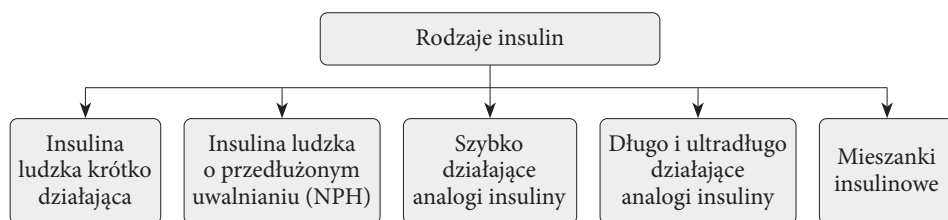
Ryc. 1. Podział leków stosowanych w cukrzycy

Źródło: opracowanie własne.

GLP-1, analogi GLP-1/GIP, inhibitory DPP-4) oraz leki działające na tkanki obwodowe prowadzące do obniżenia poziomu glukozy poprzez zmniejszenie insulinooporności (metformina, agoniści receptora PPAR- γ , glitazony), leki wywołujące cukromocz (inhibitory SGLT-2) oraz leki spowalniające trawienie węglowodanów (inhibitory α -glukozydazy) (Mutschler i in. 2016, s. 375-391). Leki nieinsulinowe zostały omówione w rozdziale *Farmakoterapia cukrzycy*.

Leki insulinowe

Insulina to silny lek zmniejszający stężenie glukozy we krwi. Z chemicznego punktu widzenia jest ona polipeptydem wytwarzanym w wyspach beta trzustki. Zbudowana jest z dwóch łańcuchów A i B, które łączą dwa mostki dwusiarczkowe. Podział insulin obejmuje ich budowę chemiczną oraz czas działania. Insulina jest najstarszym lekiem hipoglikemizującym. Po raz pierwszy użyto jej u człowieka w 1922 r. Warto pamiętać, że oprócz działania hipoglikemizującego insulina jest również hormonem anabolicznym, który wpływa na gospodarkę węglowodanową (pobudza transport glukozy do komórek), tłuszczową (hamuje lipolizę, nasila syntezę lipidów) i białkową (pobudza syntezę białek i hamuje ich rozpad), prowadząc do przyrostu masy ciała. Warto pamiętać, że podawanie insuliny drogą podskórną ze względu na wchłanianie z tkanek obwodowych oraz czas dystrybucji i metabolizmu nie jest w stanie w pełni dorównać wydzielaniu insuliny przez komórki beta trzustki. Stosowanie insuliny może prowadzić do wystąpienia hipoglikemii w przypadku podania zbyt dużej dawki lub hiperglikemii w wyniku podania zbyt małej dawki (lub podania w miejsce słabo ukrwione, np. w zrost). Insulinę można również podawać w formie dożylniej. Ta droga podania znajduje zastosowanie u pacjentów z ostrymi powikłaniami cukrzycy oraz w ostrych stanach zagrożenia życia, takich jak zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu. Należy jednak pamiętać, że do użycia dożylnego można stosować jedynie ludzką insulinę krótko działającą lub szybko działający analog insuliny. Do innych istotnych klinicznie powikłań insulinoterapii podskórnej należy lipodystrofia poinsulinowa (zanik tkanki tłuszczowej w miejscu podania) oraz hipoglikemia. Insuliny różnią się między sobą początkiem działania, szczytem działania oraz długością działania (Moczulski i Czupryniak 2023).



Ryc. 2. Podział insulin stosowanych w terapii

Źródło: opracowanie własne.

Insulina ludzka krótko działająca: jest klarownym roztworem możliwym do podania podskórnego, domięśniowego oraz dożylnego, stosowana jest w ciągłych wlewach dożylnych albo jako insulina doposiłkowa. Początek działania występuje po mniej więcej 30 minutach, ze szczytem po 2-3 godzinach, czas działania wynosi około 6-8 godzin. Wydłużony czas działania tej insuliny może być przyczyną hipoglikemii międzyposiłkowej lub w godzinach porannych. Jest szczególnie przydatna u osób dojadających między posiłkami ze względu na lepszą kontrolę glikemii. Insulinę tę należy podać 30 minut przed posiłkiem.

Insulina izofanowa (NPH): charakteryzuje się średnio-długim czasem działania. Efekt ten udało się uzyskać, tworząc kryształy z protaminą i cynkiem. Dlatego przed użyciem insuliny należy ją wymieszać około 10 razy w celu uzyskania jednolitego mętnego lub mlecznego wyglądu zawiesiny. Insuliny tej nie wolno stosować dożylnie. Najczęściej stosuje się ją jako insulinę bazalną w postaci jednego wstrzyknięcia w godzinach nocnych. Początek działania insuliny NPH występuje po mniej więcej 90 minutach, szczyt osiągany jest po 4 godzinach, a czas działania wynosi około 20 godzin.

Szybko działające analogi insuliny: stosowane są jako alternatywa dla krótko działającej insuliny ludzkiej jako insulina doposiłkowa. Modyfikacja metodami inżynierii genetycznej doprowadziła do przyśpieszenia ich działania początkowego (ok. 15 minut, wyjątkiem jest insulina fast aspart z początkiem działania po 10 minutach) i skrócenia czasu działania (do 3-5 godzin). Dzięki temu profil farmakokinetyczny szybko działających analogów insuliny jest bardziej zbliżony do fizjologicznego wydzielania insuliny w reakcji na posiłek niż w przypadku insuliny krótko działającej. Ponieważ insuliny te mają szybszy początek działania, można je podać 15 minut przed posiłkiem, a w wyjątkowych sytuacjach bezpośrednio po posiłku. Jest to szczególnie istotne u pacjentów niewspółpracujących, u których nie mamy pewności, czy zjedzą posiłek oraz w jakiej ilości. Na rynku są dostępne 3 analogi szybko działające lispro, aspart, glulizynowa. Wykazują one podobne właściwości farmakologiczne z małymi różnicami. Najszybszy początek działania wykazuje insulina aspart, najszybciej szczyt osiąga insulina lispro, zakres działania wszystkich analogów szybko działających jest zbliżony (Moczulski i Czupryniak 2023).

Długo działające analogi insuliny: wprowadzenie tych analogów pozwoliło lepiej odtworzyć fizjologiczne wydzielanie insuliny ze względu na dłuższy czas działania, brak lub niewielki szczyt działania – stosowanie ich pozwala na większą precyzję dawkowania. Insuliny te występują jako przeźroczyste roztwory do podaży podskórnej. Dostępne są trzy analogi długo działające (detemir, glargine, deglutec). Różnią się one między sobą szczytem działania (glargine i deglutec są insulinami bezszczytowymi), czasem działania (detemir i glargine ok. 24 godzin, deglutec – 72 godziny). W przypadku preparatu Trsiba (insulina deglutec) należy bezwzględnie zmieniać igłę przed

każdym podaniem, ponieważ w innym wypadku podana dawka może być zbyt mała lub zbyt duża (Moczulski i Czupryniak 2023).

Mieszanki insulin: wyróżniamy mieszanki analogowe, dwuanalogowe, dwufazowe. Mieszanki analogowe to mieszanki przygotowane na bazie insuliny lispro albo insuliny aspart. Komponenta szybko działająca ma właściwości farmakokinetyczne tych analogów, natomiast komponentę o wydłużonym czasie działania uzyskano przez umieszczenie lispro lub aspart w zawieszynie, podobnie jak w przypadku mieszanek klasycznych insulin ludzkich. Występuje również mieszanka ludzkiej insuliny neutralnej i insuliny izofanowej oraz połączenie insuliny aspart z insuliną deglude (preparat Ryzodeg). Stosuje się je przede wszystkim w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 i dzięki zarówno składowej szybko, jak i długo działającej umożliwiają uproszczenie leczenia i zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny. Podawane są zazwyczaj w dwóch iniekcjach w ciągu doby: przed śniadaniem i przed kolacją z wyjątkiem preparatu Ryzodeg, który stosuje się raz dziennie. Liczba przy nazwie mieszanek insulinowych odnosi się do procentowego odsetka insuliny krótko działającej lub analogu szybko działającego (Moczulski i Czupryniak 2023).

Tab. 1. Rodzaje insulin stosowanych w terapii, możliwa droga podania oraz czas działania

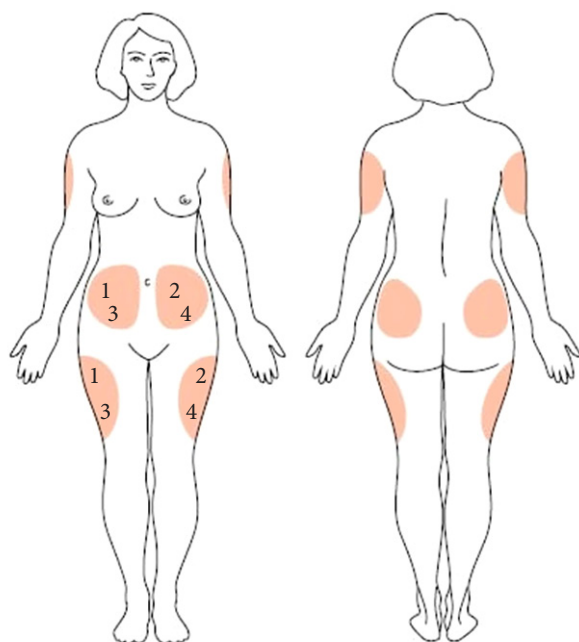
Rodzaje insulin		Czas działania insuliny		
		początek działania	szczyt działania	czas działania
Insulina krótko działająca (s.c., i.m., i.v.)	insulina naturalna (Actrapid, Gensulin R, Humulin R)	30 min	1-3 h	6-8 h
Insulina średnio długo działająca (s.c. wymieszać przed podaniem)	insulina izofanowa NPH (Gensulin N, Insulatard, Humulin N)	30-90 min	4-12 h	18-20 h
Analogi insuliny szybko działające (s.c. również w pompach osobistych)	insulina aspart (i.v.) (Novorapid, Fiasp)	10-20 min (Fiasp 10 min)	1-3 h (Fiasp 1-2 h)	3-5 h (Fiasp 3-4 h)
	insulina glulizynowa (Apidra)	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	insulina lispro (i.v.) (Humalog, Lizpro, Liprolog)	15 min	40-60 min	3-5 h
Analogi insuliny długo działające (s.c.)	insulina detemir (Levemir)	1,5-2 h	3-14 h	około 24 h
	insulina glargine 100 (Abasaglar, Lantus) insulina glargine 300 j (Toujeo)	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h
	insulina degludec (Tresiba) 100 j i 200 j	od razu	bezszczytowa	48-72 h

Rodzaje insulin		Czas działania insuliny		
		początek działania	szczyt działania	czas działania
insulina aspart (30% i 50%) z zawiesiną protaminową insuliny aspart (s.c.)	NovoMix 30 i 50	10-20 min	1-4 h	do 24 h
insulina aspart (30%) z insuliną degludec (s.c.)	Ryzodeg	0-15 min	2-4 h	>24 h
insulina lispro (25% i 50%) z zawiesiną protaminową insuliny lispro (s.c.)	Humalog Mix 25 i 50	15 min	2-6 h	15 h
insulina dwufazowa, ludzka (s.c.)	zawartość insuliny krótko działającej 20% – Polhumin Mix 2	30 min	2-8 h	do 24 h
	zawartość insuliny krótko działającej 25% – Insuman Comb 25	30-60 min	2-4 h	12-19 h
	zawartość insuliny krótko działającej 30% – Gensulin M30, Mixtard 30, Polhumin Mix 3	30 min	2-8 h	24 h
	zawartość insuliny krótko działającej 40% – Gensulin M40, Polhumin Mix 4	30 min	2-8 h	24 h
	zawartość insuliny krótko działającej 50% – Gensulin M50, Mixtard 50, Polhumin Mix 5	30 min	2-8 h	24 h

Źródło: opracowanie własne.

Podaż podskórna insuliny powinna być zmieniana po każdym podaniu. Zaleca się, aby:

- insuliny szybko działające, podawane w celu regulacji glikemii poposiłkowej, wstrzykiwać w skórę brzucha;
- insuliny długo działające podawać w zewnętrzne i środkowe powierzchnie ud, w ramiona lub w pośladki;
- mieszanki insulinowe zazwyczaj wstrzykiwać w skórę brzucha.



Ryc. 3. Sposób rotacji miejsca podaży insuliny

Źródło: opracowanie własne na podstawie https://www.mp.pl/insulinoterapia/insulinoterapia_w_praktyce/modele_insulinoterapii/173077,wybor-wstrzykiwacza-oraz-dlaczego-miejsca-wstrzykniec-sa-wazne [dostęp 30.10.2024].

Wskazania do insulinoterapii:

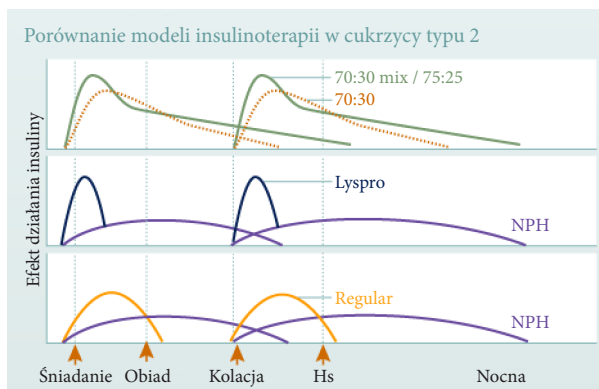
- cukrzyca typu 1,
- cukrzyca typu LADA,
- cukrzyca w przewlekłym zapaleniu trzustki i raku trzustki,
- cukrzyca ciążowa, jeśli cele leczenia nie zostaną osiągnięte dietą,
- cukrzyca spowodowana endokrynopatiami i lekami diabetogennymi (np. glikokortykosteroidami),
- cukrzyca typu MODY w przypadku braku skuteczności leków doustnych.

Insulinę stosuje się również czasowo w przypadku:

- dekompensacji cukrzycy wywołanej przemijającymi przyczynami (infekcja, uraz, kortykoterapia itp.),
- zabiegu chirurgicznego,
- udaru mózgu,
- zabiegu przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej,
- ostrego zespołu wieńcowego,
- innych ostrych schorzeń wymagających hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej (Szczeklik i Gajewski 2024, s. 1549-1614).

Metody insulinoterapii

W przypadku pacjentów z upośledzonym wydzielaniem insuliny (np. w cukrzycy typu 1) konieczne jest naśladowanie naturalnego sposobu wydzielania insuliny, tj. utrzymania stałego poziomu insuliny jako hormonu anabolicznego oraz wyrzutu insuliny związanego z podniesieniem się poziomu glukozy po posiłkach. W tym celu stosuje się modele intensywnej insulinoterapii (baza-bolus) oraz funkcjonalną intensywną insulinoterapię czynnościową tzw. FIT, możliwe jest również użycie osobistych pomp insulinowych. Model baza-bolus (intensywna insulinoterapia) to metoda wymagająca wielokrotnych (4-5) wstrzyknięć insuliny w ciągu doby – jest ona głównym sposobem leczenia cukrzycy typu 1. Polega na podawaniu insulin krótko lub analogów szybko działających do posiłków oraz analogu długo działającego wieczorem. Intensywna insulinoterapia czynnościowa różni się od metody intensywnej tym, że w zależności od przewidywanej pory i składu posiłku (z uwzględnieniem jego indeksu glikemicznego), jak również planowanego wysiłku fizycznego oraz wyjściowej glikemii pacjent sam wylicza, ile jednostek insuliny powinien podać. W leczeniu cukrzycy typu 2 insulina może być lekiem dodatkowym, wówczas można ją stosować do leków doustnych, lub stosować insulinę jako jedyny lek przeciwcukrzycowy. Intensywna insulinoterapia może być prowadzona również w terapii tego typu cukrzycy, jednak ze względu na wysoki poziom złożoności oraz populację pacjentów nie jest ona schematem często stosowanym. Najczęściej insulinę wdraża się w postaci dodania analogu długo działającego w godzinach wieczornych. Jeżeli mimo tego nie udaje się uzyskać optymalnej kontroli glikemii, stosuje się insulinoterapię złożoną, czyli stosowanie dwóch lub więcej wstrzyknięć insuliny. Może to być realizowane za pomocą mieszanek insulinowych podawanych 2 razy dziennie lub dodanie insuliny krótko działającej do głównego posiłku przy utrzymaniu analogu długo działającego na wieczór.



Ryc. 4. Metody insulinoterapii

Źródło: opracowanie własne.

Bibliografia

- https://www.mp.pl/insulinoterapia/insulinoterapia_w_praktyce/modele_insulinoterapii/173077,wybor-wstrzykiwacza-oraz-dlaczego-miejsca-wstrzykniec-sa-wazne [dostęp 30.10.2024].
- Korzeniewska-Dyl I. (2018), *Komu zagraża makroangiopatia?*, „Diabetologia po Dyplomie”, <https://podyplomie.pl/diabetologia/29757,komu-zagraza-makroangiopatia> [dostęp 26.10.2024].
- Moczulski D., Czupryniak L. (2023), *Wielka interna. Diabetologia*, wyd. II, Medical Tribune, Warszawa.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016), *Farmakologia i toksykologia*, red. pol. wyd. M. Drożdżik, I. Kocic, D. Pawlak, Wydawnictwo MedPharm, Wrocław.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2024), *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024*, „Current Topics in Diabetes”, 4(3-4), s. 1-155.
- Szczeklik A., Gajewski P. (2024), *Interna Szczeklika 2024*, Medycyna Praktyczna, Kraków.

Pytania kontrolne – przykłady

- Doustne leki przeciwcukrzycowe o działaniu obwodowym powodujące glikozurię to:
 - inhibitory DPP-4
 - analogi GLP-1
 - inhibitory SGLT-2**
 - po pochodne biguanidu
 - agonisty PPAR-γ
- Którą insulinę można podawać w postaci dożylniej:
 - analogi długodziałające
 - insulinę krótko działającą**
 - mieszanki dwuanalogowe
 - insulinę NPH
 - insuliny nie można podawać dożylnie
- Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania metforminy są:
 - zaburzenia rytmu serca
 - ciężkie hipoglikemie
 - zwiększone ryzyko raka pęcherza moczowego
 - objawy dyspeptyczne**
 - zwiększone ryzyko napadów padaczkowych

Hormony kory nadnerczy

Hormony kory nadnerczy należą do grupy związków o budowie steroidowej. Ich naturalna biosynteza to wieloetapowy proces enzymatyczny, w którym cząsteczka cholesterolu przekształcana jest w hormony obdarzone specyficznym działaniem biologicznym. Warstwa kłębkowata kory nadnerczy, położona najbardziej obwodowo, odpowiedzialna jest za biosyntezę mineralokortykoidów (głównie aldosteron). W warstwie pasmowatej kory dochodzi do biosyntezy glikokortykosteroidów (głównie kortyzol), z kolei warstwa siatkowata odpowiedzialna jest za produkcję androgenów. W rdzeniu nadnerczy dochodzi do biosyntezy katecholamin. Biosynteza mineralokortykoidów oraz glikokortykoidów wykazuje rytm dobowy, ze szczytem uwalniania przypadającym na godziny poranne (Zen i in. 2011, s. 305-310).

Biosynteza hormonów kory nadnerczy podlega autoregulacji w osi podwzgórze (wydzielanie kortykoliberyny) – przysadka (wydzielanie ACTH) – nadnercza, która działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Produkcja glikokortykosteroidów w większości związana jest z ww. szlakiem, natomiast na biosyntezę mineralokortykoidów ma wpływ:

- stężenie jonów sodu i potasu w płynie zewnątrzkomórkowym,
- aktywność układu renina – angiotensyna,
- wydzielanie ACTH przez przedni płat przysadki.

Sekrecja glikokortykosteroidów przez warstwę pasmowatą nadnerczy zależna jest także od aktywności układu adrenergicznego. To bezpośrednie działanie w wyniku pobudzenia jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórze związane jest z adaptacją do bodźców stresowych (Konturek 2013).

Mechanizm działania

Hormony steroidowe wykazują właściwości lipofilne, w osoczu transportowane są do miejsca docelowego z udziałem specyficznych białek nośnikowych (globulin wiążących

kortykosteroidy, CBG). Z udziałem błonowych receptorów dla CBG na powierzchni komórek dochodzi do transportu do cytoplazmy. Tkankowo swoiste działanie steroidów związane jest ze wzrostem ekspresji receptorów steroidowych (wiążących CBG) w stanach ich zwiększonego zapotrzebowania. Ponadto wzrost ekspresji receptorów dla CBG obserwowany jest w przebiegu stanu zapalnego czy niektórych jednostek chorobowych (np. zwiększona ekspresja na powierzchni limfocytów i monocytów u pacjentów z RZS). Po przedostaniu się do wnętrza komórki kortykosteroidy tworzą kompleks ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym, który następnie migruje do jądra komórkowego, będącego docelowym miejscem działania tych hormonów. W rezultacie poprzez zahamowanie bądź wzrost ekspresji genów dla odpowiednich białek uzyskiwany jest biologiczny efekt działania tych hormonów. Mechanizm opisuje tzw. genomowy mechanizm działania kortykosteroidów. Transport do jądra komórkowego oraz wpływ na koaktywację bądź korepresję genów wymaga czasu, zatem działanie to jest opóźnione i przedłużone, a efekt biologiczny uzyskiwany po kilku godzinach. Powinowactwo receptora dla glikokortykosteroidów do aldosteronu jest niewielkie, w przeciwieństwie do powinowactwa receptora dla mineralokortykoidów do kortyzolu i kortykosteronu (porównywalne do aldosteronu), co odpowiada za mineralotropowe działanie naturalnych glikokortykosteroidów (Zen i in. 2011, s. 305-310; Ortsäter i in. 2012, s. 1-28).

Steroidy nadnerczowe głównie glikokortykosteroidy wykazują ponadto niegenomowy mechanizm działania, który polega na:

- zmianie przepuszczalności błony komórowej, bezpośrednim wpływie na aktywność białek błonowych, zahamowaniu aktywności błonowej ATP-azy,
- oddziaływaniu ze swoistym receptorem błonowym (sprzężonym z białkiem G),
- zahamowaniu szlaku przemian kwasu arachidonowego.

Powyższe działania odpowiedzialne są za tzw. szybką immunosupresję, bezpośrednie działanie miorelaksacyjne, sekrecję insuliny czy wzrost aktywności syntazy tlenu azotu (działanie kardioprotekcyjne) (Ortsäter i in. 2012, s. 1-28).

Efekty biologiczne

Główny profil działania aldosteronu związany jest ze wzrostem ekspresji genów dla białek transportowych kanalików nerkowych, które są głównym miejscem docelowym działania tego hormonu. Prowadzi to do zwiększenia wchłaniania zwrotnego jonów Na^+ , sekrecji jonów K^+ i H^+ , co przekłada się na regulację objętości krwi krążącej oraz regulację zewnątrzkomórkowego stężenia tych jonów (Mutschler i in. 2020).

Glikokortykosteroidy należą do hormonów wykazujących bardzo szeroki zakres działania. W stężeniu fizjologicznym wpływają na metabolizm węglowodanów, białek oraz tłuszczów. Wzrost stężenia glukozy związany jest głównie z pobudzeniem wątrobowej glukoneogenezy oraz zmniejszeniem zależnego od insuliny wychwytu

glukozy, ponadto glikokortykosteroidy wzmagają apetyt. Ten mechanizm działania jest odpowiedzialny także za diabetogeny profil działania glikokortykosteroidów. Poprzez zahamowanie biosyntezy białek wywierają działanie kataboliczne. Wpływając na metabolizm lipidów, glikokortykoidy powodują wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, a poprzez zwiększenie wykorzystania tłuszczów do produkcji energii obserwuje się wzrost stężenia ciał ketonowych. Plejotropowe działanie glikokortykosteroidów obejmuje także wpływ na czynność nerek poprzez zwiększenie filtracji kłębuszkowej, działanie diuretyczne, zahamowanie wchłaniania zwrotnego fosforanów w kanalikach nerkowych, wpływ na resorpcję jonów Na^+ oraz sekrecję K^+ H^+ – tzw. komponenta mineralotropowa. Wywierają także działanie ośrodkowe, które przekłada się na zmiany nastroju – euforię, depresję, zaburzenia snu. Nasilają również uwalnianie kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka. Wpływ glikokortykosteroidów na metabolizm kostny polega na zwiększeniu resorpcji kości poprzez aktywację osteoklastów, spadku wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, zahamowaniu syntezy aktywnej postaci witaminy D. Następstwem powyższego jest zmniejszenie masy kostnej. Poprzez spadek syntezy kolagenu prowadzą do powstawania zmian skórnych (rozstępów). Glikokortykosteroidy wykazują ponadto działanie przeciwwstrząsowe, które związane jest z potencjalizacją działania katecholamin i angiotensyny oraz zwiększeniem reaktywności miocytów naczyń krwionośnych, wykazują także działanie inotropowe dodatnie. Glikokortykosteroidy mają również działanie przeciwzapalne oraz immunosupresyjne. Immunosupresja glikokortykosteroidów związana jest z nasileniem apoptozy neutrofilów, eozynofili, kom. B, Th1, Th2, spadkiem produkcji cytokin prozapalnych (interleukin 2, 6, 12), zahamowaniem uwalniania histaminy przez stabilizację mastocytów, spadkiem wiązania przeciwciał z receptorami komórkowymi, zmniejszeniem migracji makrofagów do miejsca zapalenia. Poprzez spadek aktywności odpowiedzi komórkowej prowadzą także do hamowania późnych reakcji nadwrażliwości. Glikokortykosteroidy prowadzą również do spadku produkcji fibryny i kolagenu poprzez zahamowanie aktywności fibroblastów.

Podsumowując, biologiczny profil działania glikokortykosteroidów umożliwia utrzymanie homeostazy oraz szeroko pojętą adaptację do niekorzystnych czynników środowiskowych.

Poszczególne efekty biologiczne hormonów nadnerczowych często zazębiają się, co ma istotne znaczenie w zrozumieniu działań niepożądanych leków będących pochodnymi naturalnych mineralo- i glikokortykosteroidów (Ortsäter i in. 2012, s. 1-28; Katzung i in. 2012; Sibila i in. 2015, s. 105-115).

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania glikokortykosteroidów dzielą się na substytucyjne oraz pozasubstytucyjne. Substytucyjne stosowanie ww. zachodzi w przypadku ostrej bądź

przewlekłej niedoczynności kory nadnerczy, a lekiem z wyboru jest hydrokortyzon. W zdecydowanej większości glikokortykosteroidy stosowane są ze wskazań pozasubstytucyjnych, w postaci miejscowej bądź systemowo. Do wskazań do miejscowego podania glikokortykosteroidów zaliczają się m.in. miejscowe alergiczne odczyny skórne, skórne odczyny polekowe, łuszczyca, liszaj płaski, reakcje skórne po ukąszeniach owadów, oparzenia. Z kolei glikokortykosteroidy systemowo znajdują zastosowanie m.in. w leczeniu:

1. Chorób reumatycznych oraz niereumatycznych stanów zapalnych układu kostno-stawowego – reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenia stawów, kości, ścięgien.
2. Chorób układu oddechowego – m.in. astma oskrzelowa (głównie stosowane w ziewnie), sarkoidoza, idiopatyczne włóknienie płuc, choroby śródmiąższowe płuc, inne choroby ze współistniejącą komponentą zapalną.
3. Chorób przewodu pokarmowego – m.in. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.
4. Chorób autoimmunologicznych – m.in. toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe/wielomięśniowe, kłębuszkowe zapalenia nerek, układowe zapalenia naczyń i inne.
5. Chorób nowotworowych – w leczeniu skojarzonym bądź w trakcie leczenia paliatywnego, zwłaszcza w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego (białaczki, chłoniaki, zespoły mielodysplastyczne, szpiczak mnogi).

Ponadto glikokortykosteroidy znajdują zastosowanie także w stanach nagłych ze względu na opisane powyżej działanie przeciwwstrząsowe, w wybranych chorobach neurologicznych (stwardnienie rozsiane), kolagenozach oraz chorobach o podłożu zapalnym/autoimmunologicznym w przypadku braku innych opcji terapeutycznych. Glikokortykosteroidy są także stosowane miejscowo w postaci maści do oczu, kropli ocznych, w postaci donosowej, a także w ziewnie w przebiegu chorób układu oddechowego z komponentą zapalną (Katzung i in. 2012).

Podział glikokortykosteroidów

Glikokortykosteroidy do stosowania na skórę dzieli się ze względu na siłę działania wg klasyfikacji europejskiej na:

1. Słabe – m.in. hydrokortyzon 0,5% i 1%, deksametazon 0,2%, metyloprednizolon 0,25%, octan hydrokortyzonu 1%.
2. Średnio silne – m.in. benzoesan betametazonu 0,025%, dipropionian betametazonu 0,05%, piwalan flumetazonu 0,02%, acetonid triamcinolonu 0,04%.
3. Silne – m.in. pirośluzan mometazonu 0,1%, dipropionian betametazonu 0,05%, acetonid triamcinolonu 0,1%, benzoesan betametazonu 0,25%, budezonid 0,025%, propionian flutikazonu 0,05%.
4. Bardzo silne – propionian klobetazolu 0,05%, acetonid fluocinolonu 0,2%.

Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie dzieli się ze względu na siłę działania jako równoważnik dawki hydrokortyzonu, a także ze względu na czas hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na krótko działające, długo działające oraz o pośrednim czasie działania. Należą do nich (Bączyk 2004, s. 171-178):

1. Hydrokortyzon (kortyzol) – stosowany doustnie, parenteralnie, także miejscowo.
2. Prednizon – prolek, stosowany doustnie, jest kortykosteroidem o krótkim czasie działania, czterokrotnie silniejszym od hydrokortyzonu. Jego postać aktywna (prednizolon) występuje także w formie do stosowania parenteralnego oraz miejscowo. Komponenta mineralotropowa zbliżona do hydrokortyzonu.
3. Metyloprednizonon – stosowany doustnie, parenteralnie oraz na skórę. Glikokortykosteroid krótko działający, pięciokrotnie silniejsze działanie przeciwzapalne od hydrokortyzonu. Pozbawiony komponenty mineralotropowej.
4. Triamcynolon – glikokortykosteroid o pośrednim czasie działania stosowany doustnie oraz na skórę, siła działania zbliżona do metyloprednizononu. Pozbawiony komponenty mineralotropowej.
5. Deksametazon, betametazon – kortykosteroidy długo działające, stosowane doustnie, parenteralnie oraz miejscowo na skórę. Wykazują działanie przeciwzapalne trzydziestokrotnie silniejsze względem hydrokortyzonu. Leki te są pozbawione komponenty mineralotropowej.

W trakcie farmakoterapii systemowej glikokortykosteroidami działanie mineralotropowe rozpatrywane jest w kontekście wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych. Jednak w sytuacji niewydolności kory nadnerczy czy zaburzeń krążenia z towarzyszącą hipotonią zastosowanie znajduje fluorowana pochodna hydrokortyzonu – fludrokortyzon. Jest kortykosteroidem o działaniu przeciwzapalnym, który w praktyce stosowany jest ze względu na silną komponentę mineralotropową. Wskazany jest on do stosowania w pierwotnej oraz wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Działania niepożądane

Glikokortykosteroidy jako pochodne kortyzolu, naturalnego hormonu oddziałującego na niemal wszystkie tkanki organizmu, stosowane w stężeniach leczniczych (znacznie przewyższających siłę działania fizjologiczne poziomy endogennych hormonów) wykazują szerokie spektrum działań niepożądanych. Głównym działaniem niepożądanym glikokortykosteroidów stosowanych systemowo jest supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, a co za tym idzie spadek syntezy nadnerczowego kortyzolu. Efekt ten obserwowany w trakcie długotrwałej terapii (zazwyczaj powyżej 14 dni). Do niekorzystnych efektów metabolicznych stosowania kortykosteroidów zalicza się wzrost masy ciała z redystrybucją tkanki tłuszczowej, zaburzenia wodno-elektrolitowe z hipokaliemią, retencją płynów oraz obrzękami obwodowymi. W połączeniu z potencjalizacją działania endogennych katecholamin zmiany te wtórnie prowadzą

do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Niekorzystny wpływ na gospodarkę glukozy poprzez wzrost glikemii oraz indukcję insulinooporności prowadzi do rozwoju cukrzycy. Powyższe, w połączeniu z niekorzystnym wpływem na gospodarkę lipidową prowadzi do rozwoju zespołu metabolicznego. W trakcie przewlekłej korytkoterapii obserwowane są zmiany skórne o charakterze rozstępów, trądziku, przebarwień, a także zwiększonej skłonności do zakażeń oportunistycznych. Objawy te występują także w trakcie przewlekłego stosowania miejscowego na skórę, dlatego optymalny czas ciągłej korytkoterapii miejscowej zazwyczaj nie powinien przekraczać 2 tygodni. Ponadto glikokortykosteroidy w postaci miejscowej są przeciwwskazane do stosowania na skórę twarzy czy okolicy pachwin. Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego w trakcie stosowania glikokortykosteroidów systemowo obejmują m.in. występowanie zaburzeń nastroju, manii, depresji, zaburzeń lękowych oraz bezsenności. W trakcie stosowania glikokortykosteroidów obserwowane jest także obniżenie progu drgawkowego. Poprzez wzrost ciśnienia śródgałkowego glikokortykosteroidy predysponują do rozwoju jaskry, ponadto obserwuje się zwiększoną częstość występowania zaćmy u pacjentów stosujących ww. Do zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego należą nudności, wymioty, biegunka, wzmożony apetyt (zwłaszcza w trakcie terapii deksametazonem), w skojarzeniu z lekami o potencjale ulcerogennym (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne) predysponują do występowania owrzodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Obecnie uważa się, iż monoterapia *per se* bez dodatkowych czynników ryzyka nie predysponuje do rozwoju owrzodzeń przewodu pokarmowego (Hoes i in. 2010, s. 693-702). Działanie kataboliczne glikokortykosteroidów przekłada się na obniżenie masy mięśniowej, występowanie miopatii, tendinopatii (przeciwwskazane podanie bezpośrednio do ścięgien) oraz przedłużone gojenie się ran. Niekorzystny wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową, spadek aktywności osteoblastów oraz syntezy macierzy kostnej, obniżona nerkowa reabsorpcja wapnia oraz wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego predysponują do rozwoju osteoporozy. Miejscowe podanie wziewne glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko rozwoju infekcji oportunistycznych, często obserwowanym działaniem niepożądanym jest dysfonia, chrypka i kaszel. Efektu tego można uniknąć poprzez stosowanie proleków niewykazujących działania w obrębie martwej przestrzeni oddechowej (cyklezonid, dipropionian beklometazonu). W trakcie stosowania glikokortykosteroidów obserwuje się także zwiększone stężenie czynnika von Willebranda i trombiny, co predysponuje do rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz innych powikłań zakrzepowych. Ponadto systemowe stosowanie glikokortykosteroidów poprzez szeroko pojęte działanie immunosupresyjne zwiększa ryzyko rozwoju infekcji oportunistycznych.

Biorąc to pod uwagę, do względnych przeciwwskazań do stosowania glikokortykosteroidów zaliczają się m.in. osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze,

niewydolność serca, dyslipidemie, kacheksja, czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, jaskra, zaćma, układowe infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze, okres okołoszczepienny czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Przewlekłe systemowe stosowanie glikokortykosteroidów prowadzi do rozwoju wtórnej niewydolności kory nadnerczy, zatem zaprzestanie leczenia bezwzględnie powinno opierać się na stopniowym zmniejszaniu dawki. Konieczna jest także modyfikacja dawkowania w przypadku zwiększonego zapotrzebowania organizmu na hormony nadnerczowe (m.in. choroby układowe, infekcje, urazy, oparzenia czy okres okołoperacyjny) (Ninan i in. 2022, s. e220483; Katzung i in. 2012; Mutschler i in. 2020).

Interakcje

W trakcie miejscowego stosowania glikokortykosteroidów istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia interakcji lekowych. Natomiast podczas terapii ogólnoustrojowej obserwuje się m.in. osłabienie siły działania doustnych antykoagulantów, leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, niewydolności serca, pogorszenie kontroli cukrzycy w trakcie terapii insuliną oraz doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W czasie terapii diuretykami istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń wodno-elektrolitowych. W trakcie jednoczesnego przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych zalecane jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu prewencji wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Dodatkowo glikokortykosteroidy są induktorami podjednostki CYP3A4 cytochromu P450, co wpływa na zmianę metabolizmu leków będących substratami ww.

Bibliografia

- Bącznyk M. (2004), *Jak i kiedy rozpoczynać oraz kończyć terapię glikokortykosteroidami w opiece paliatywną?*, „Advances in Palliative Medicine”, 3(2), s. 171-178.
- Hoes J., Jacobs J., Buttgereit F., Bijlsma J.W.J. (2010), *Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis*, „Nature Reviews Rheumatology”, 6(12), s. 693-702.
- Katzung B., Masters S., Trevor A. (2012), *Farmakologia ogólna i kliniczna*, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Konturek S. (2013), *Fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny*, Edra Urban & Partner, Wrocław.
- Mutschler E., Geisslinger G., Ruth P. (2020), *Farmakologia z elementami toksykologii*, MedPharm, Wrocław.
- Ninan K., Liyanage S.K., Murphy K.E., Asztalos E.V., McDonald S.D. (2022), *Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis*, „JAMA Pediatrics”, 176(6), s. e220483.
- Ortsäter H., Sjöholm A., Rafacho A. (2012), *Regulation of Glucocorticoid Receptor Signaling and the Diabetogenic Effects of Glucocorticoid Excess*, [w:] *State of the Art of Therapeutic Endocrinology*, red. S. Magdeldin, s. 1-28, doi: 10.5772/2906.

- Sibila O., Suarez-Cuartin G., Rodrigo-Troyano A., Anzueto A. (2015), *Corticosteroids and Pneumonia in COPD: A Dual Effect?*, „Barcelona Respiratory Network”, 1, s. 105-115.
- Zen M., Canova M., Campana C., Bettio S., Nalotto L., Rampudda M., Ramonda R., Iaccarino L., Doria A. (2011), *The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system*, „Autoimmunity Reviews”, 10(6), s. 305-310.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Do glikokortykosteroidów długo działających zalicza się:
 - a) **deksametazon**
 - b) hydrokortyzon
 - c) prednizolon
 - d) metyloprednizolon
 - e) prednizon
2. Spośród poniższych glikokortykosteroidów najsilniejsze pobudzenie łaknienia zaobserwujesz w przypadku terapii:
 - a) prednizonem
 - b) **deksametazonem**
 - c) metyloprednizolonem
 - d) hydrokortyzonem
 - e) mometazonem
3. Glikokortykoidem o silnym działaniu mineralotropowym, stosowanym m.in. w zaburzeniach krążenia z hipotonią, jest:
 - a) **fludrokortyzon**
 - b) deksametazon
 - c) hydrokortyzon
 - d) prednizolon
 - e) beklometazon

Leki stosowane w chorobach tarczycy

Fizjologia gruczołu tarczowego

Komórki gruczołu tarczowego (tyreocyty) są zdolne do aktywnego wychwytu i gromadzenia jodu, który jest niezbędny do syntezy hormonów tarczycy. W procesie wytwarzania hormonów tarczycy dochodzi do przyłączenia jodu do reszt tyrozynowych tyreoglobuliny (białko powstające w tarczycy) i tworzenia mono- i diiodotyroniny, a następnie triiodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4). Gotowe T3 i T4 są odłączane od tyreoglobuliny i uwalniane do krwi. T4 jest wytwarzana wyłącznie w tarczycy. T3 w 80-85% powstaje poza tarczycą w wyniku odjodowania T4 w wątrobie, nerkach, mięśniach poprzecznie prążkowanych oraz w mniejszym stopniu w innych tkankach. Intensywność odjodowania T4 do T3 jest zależna m.in. od podaży jodu i stanu metabolicznego organizmu (Mrukiewicz 2021).

Produkcja hormonów i wzrost tarczycy są pobudzane przez tyreotropinę (TSH). Jest to hormon wydzielany przez przysadkę mózgową. Wydzielane TSH jest hamowane lub pobudzane w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego przez hormony tarczycy. Przy nadmiarze hormonów tarczycy stężenie TSH maleje, przy niedoborze – wzrasta.

Działanie biologiczne hormonów tarczycy: pobudzenie podstawowej i całkowitej przemiany materii, nasilenie glikogenolizy i glukoneogenezy w wątrobie, zwiększenie liczby receptorów LDL w błonie komórkowej hepatocytów oraz gęstości receptorów β_1 w sercu, w stężeniach fizjologicznych T3 działa anabolicznie, w wyższych katabolicznie, nasilając rozkład białek w mięśniach, wzmacnia lipolizę w osoczu, pobudza lipogenezę w tkance tłuszczowej i wątrobie (w warunkach prawidłowych przeważa lipoliza). Hormony tarczycy warunkują prawidłowy wzrost na długość, prawidłowy rozwój narządów, dojrzewanie organów wewnętrznych (przede wszystkim tkanki kostnej i mózgowej – stymulują mielinizację i rozwój dendrytów), mają pobudzający wpływ na przemianę wapniową i fosforanową.

Choroby przebiegające z eutyreozą (wole obojętne)

Wolem obojętnym nazywamy powiększenie się gruczołu tarczowego przy zachowanej prawidłowej sekrecji hormonów, bez objawów zapalenia i cech zezłośliwienia.

Leczenie:

- 1) uzupełnienie niedoboru jodu,
- 2) leczenie L-tyroksyną,
- 3) skojarzone leczenie L-tyroksyną z użyciem jodków.

Uzupełnienie niedoboru jodu

Wskazania: wole mięszone u młodych ludzi bez cech autonomii.

Mechanizm działania: uzupełnienie niedoboru jodu ma zahamować hiperplazję tyreocytów.

Przeciwwskazania: uczulenie na jod, autonomiczna czynność tarczycy z towarzyszącą utajoną (fakultatywną) nadczynnością.

Dawkowanie: leczenie wola 200 µg/d.; w zapobieganiu rozwojowi wola 100 µg/d. (5 g jodowanej soli kuchennej dziennie).

Przeciwwskazania: cechy autonomii tarczycy.

Leczenie L-tyroksyną

Wskazania: wole mięszone u osób starszych bez cech autonomii.

Mechanizm działania: podanie hormonów tarczycy zmniejsza przerost (hipertrofię) tarczycy spowodowany zwiększonym wytwarzaniem TSH.

Dawkowanie: 50 µg/d. zwiększamy co 1-2 tygodnie do dawki 100 µg/d. pod kontrolą TSH.

Działania niepożądane: jatrogena nadczynność tarczycy.

Skojarzone leczenie L-tyroksyną z użyciem jodków

Wskazania: wole mięszone, bez cech autonomii u osób po 40 roku życia i u kobiet w ciąży (L-T4 nie przechodzi do łożyska).

Przy bardzo dużym wolu zaburzającym funkcję okolicznych narządów stosuje się leczenie operacyjne. Przy przeciwwskazaniach do zabiegu operacyjnego należy rozważyć leczenie jodem radioaktywnym. Do innych wskazań leczenia jodem radioaktywnym zaliczamy: wznowę wola, wole u chorych w podeszłym wieku, wieloogniskową autonomię czynnościową gruczołu tarczowego.

Niedoczynność tarczycy u dorosłych

Niedoczynność tarczycy (hipotyreoza) jest to stan, w którym gruczoł tarczowy nie wytwarza wystarczającej ilości hormonów: trójjodotyroniny (fT3) i tyroksyny (fT4).

Przyczyny: przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto), stan po operacyjnym usunięciu tarczycy, stan po leczeniu jodem promienio-

twórczym (radioaktywnym) z powodu np. nadczynności tarczycy wywołanej wolem guzowatym lub chorobą Gravesa-Basedowa (Gajewski 2021, s. 1352-1420).

Objawy: zmniejszenie podstawowej i całkowitej przemiany materii (zwiększona wrażliwość na zimno); osłabienie sprawności fizycznej i umysłowej, skóra sucha, zimna, może wystąpić obrzęk śluzowaty; włosy suche, kruche; szorstki, ochrypły głos; zmniejszenie siły mięśni (objawy miopatii ze wzrostem CPK, wydłużenie czasu odruchów ścięgnistych); zaparcia; przyspieszony rozwój miażdżycy z powodu hipercholesterolemii; zaburzenia czynności serca (bradykardia, powiększenie sylwetki serca, niski woltaż załamek w EKG); możliwa niewydolność serca; zaburzenia cyklu menstruacyjnego; upośledzenie spermatogenezy; niepłodność; zwiększenie częstości samoistnych poronień (Gerd 2001, s. 805-830).

Leczenie substytucyjne: L-tyroksyna – dawka wstępna 25-50 µg/d., później zaleca się zwiększenie dawki leku co 2-4 tygodnie o 25 µg/d. do osiągnięcia dobrego samopoczucia (ustąpienie objawów) oraz prawidłowego TSH; dawka podtrzymująca 1,5-2 µg/kg mc./d. (100-200 µg/d.), w czasie ciąży zapotrzebowanie na hormony tarczycy wzrasta o 40%.

Okres leczenia: do końca życia.

Działania niepożądane: przedawkowanie prowadzi do objawów nadczynności tarczycy.

Przeciwwskazania względne do stosowania L-tyroksyny: dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca z tachykardią.

Nadczynność tarczycy u dorosłych

Nadczynność tarczycy (hipertyreozą) jest to stan, w którym stwierdza się nadmierną syntezę i wydzielanie hormonów tarczycy (T3 i/lub T4) do krwi.

Objawy: wole w 70-90%; zwiększenie podstawowej i całkowitej przemiany materii (nietolerancja ciepła); niepokój psychoruchowy (zwiększone napięcie nerwowe, bezsenność); skóra ciepła, wilgotna; włosy miękkie, cienkie; miopatia (charakterystyczne osłabienie mięśni uda); nietolerancja glukozy; zmniejszenie masy ciała mimo zwiększonego łaknienia; tachykardia; zaburzenia rytmu serca (skurcze dodatkowe, migotanie przedsionków); częstsze oddawanie stolca, a nawet biegunka; niekiedy osteoporoza; hiperkalcemia u 15-20% chorych; hiperkalciuria; zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej; objawy pochodzenia autoimmunologicznego: oftalmopatia endokrynną, obrzęk przedgoleniowy (Gerd 2001, s. 805-830).

W leczeniu stosujemy leki przeciwtarczycowe (tyreostatyczne):

- 1) nadchlorany,
- 2) leki tyreostatyczne zawierające siarkę,
- 3) jony jodku i roztwór jodu w jodku potasu.

Nadchlorany hamują kompetencyjnie wychwyt jodków przez tarczycę, mają długie działanie utrzymujące się przez kilka tygodni, dlatego też po odstawieniu nie można przeprowadzić przedoperacyjnego leczenia jodem ani jodem radioaktywnym. Zastosowanie: stosuje się razem z pochodnymi tiomocznika przed badaniami obrazowymi z użyciem środków zawierających jod.

Działania niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, zespół nefrotyczny.

Nadchloranów nie należy podawać pacjentom z dużym wolem, wolem zastoinowym, w chorobie Gravesa-Basedowa, kobietom w ciąży i karmiącym.

Leki tyreostatyczne zawierające siarkę (propylotiouracyl, tiamazol, karbimazol) hamują syntezę T3 i T4, nie wpływają na wydzielanie hormonów do krwi, pełny efekt działania następuje po mniej więcej 6-8 dniach (okres biologicznego półtrwania T3 – 19 h, T4 – 190 h).

Wskazania: nadczynność tarczycy, szczególnie w chorobie Gravesa-Basedowa.

Dawkowanie: tiamazol – dawka początkowa 15-40 mg/d., dawka podtrzymująca 2,5-10 mg/d., karbimazol – dawka początkowa 15-60 mg/d., dawka podtrzymująca 15-20 mg/d.

Działania niepożądane: odczyny alergiczne (gorączka, wysypka skórna, bóle stawów i mięśni), małopłytkowość, leukopenia, rzadko agranulocytoza, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, objawy cholestazy.

Jony jodku i roztwór jodu w jodku potasu w dużych dawkach krótkotrwale hamują uwalnianie hormonów tarczycy. Powodują zwiększenie się gromadzenia hormonów tarczycy w koloidzie oraz zmniejszenie się wielkości i ukrwienia wola nadczynnego. Mechanizm działania ułatwia przeprowadzenie zabiegu strumectomii. Obecnie rzadko stosuje się podawanie ich w dużych dawkach u pacjentów z wolem w przygotowaniu przedoperacyjnym. W pierwszej kolejności podaje się leki tyreostatyczne zawierające siarkę w celu uzyskania eutyreozy.

Jod radioaktywny

U pacjentów z nadczynnością tarczycy w przebiegu różnych chorób (wole guzkowe nadczynne, choroba Gravesa-Basedowa) należy rozważyć podanie jodu radioaktywnego. Ma ono na celu przede wszystkim eliminację nadczynności. U pacjentów z powiększoną tarczycą jod-131 można podawać w celu zmniejszenia objętości wola.

Mechanizm działania: okres półtrwania wynosi około 8 dni, jod radioaktywny ulega rozpadowi, emitując promieniowanie β i γ , gromadzony jest on w tarczycy jak jod nieradioaktywny, efekt terapeutyczny widoczny jest po upływie 2-4 miesięcy.

Wskazania: złośliwe nowotwory tarczycy, stany nadczynności (autonomia czynnościowa, nawrót choroby Gravesa-Basedowa, nietolerancja pochodnych tiomocznika), wole obojętne wymagające leczenia.

Działania niepożądane: małe ryzyko rozwoju raka tarczycy, białaczki, uszkodzenie gonad.

Przeciwwskazania: ciąża, okres karmienia piersią, okres wzrostu.

Bibliografia

- Gajewski P. (red.) (2021), *Interna Szczeklika 2021*, Medycyna Praktyczna, Kraków, s. 1352-1420.
Gerd H. (red.) (2001), *Medycyna wewnętrzna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, s. 805-830.
Mrukiewicz J. (red.) (2021), *Podręcznik pediatrii oparty na zasadach EBM*, Medycyna Praktyczna, Kraków, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.1.2.1> [dostęp 20.09.2024].

Pytania kontrolne – przykłady

1. W chorobach przebiegających z eutyreozą (wole obojętne bez objawów ucisku) stosujemy leczenie:
 - a) dużymi dawkami jodu
 - b) L-tyroksyną**
 - c) leczenie jodem radioaktywnym jod-131
 - d) skojarzone leczenie L-tyroksyną i z użyciem jodków w dużych dawkach
 - e) nadchloranami
2. Do leków przeciwtarczycowych (tyreostatycznych) należą:
 - a) nadchlorany**
 - b) L-tyroksyna
 - c) jod radioaktywny
 - d) propranolol
 - e) jod 131
3. Do typowych działań niepożądanych leków tyreostatycznych zawierających siarkę należą:
 - a) możliwość wystąpienia dławicy piersiowej
 - b) zaburzenia rytmu serca z tachykardią
 - c) leukopenia, objawy cholestazy**
 - d) zapalenie mięśnia sercowego
 - e) niewydolność serca

Leki stosowane w chorobach przytarczyc. Leki wpływające na gospodarkę wapniowo-fosforanową

Fizjologia przytarczyc. Regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej. Gruczoły przytarczyczne są miejscem syntezy parathormonu (PTH). Głównym regulatorem wydzielania PTH przez przytarczycę są: hipokalcemia, łagodna hipomagnezemia, hiperfosfatemia (pobudzają wydzielanie) oraz hiperkalcemia, znaczna hipomagnezemia (hamują wydzielanie). Parathormon pobudza cyklazę adenylową w nerkach i kościach. W nerkach powoduje zwiększenie wchłaniania zwrotnego wapnia i nasilenie wydalania fosforanów. W kościach zwiększenie resorpcji wapnia. W granicach fizjologicznych bilans wapnia w kościach jest wyrównany, natomiast w warunkach zwiększonego wytwarzania parathormonu ujemny (Gajewski 2021, s. 1421-1436).

Do ważnych czynników hamujących wydzielanie PTH należy witamina D oraz jej aktywne metabolity (np. 1,25(OH)₂D₃). 25-Hydroksycholekalcyferol (25(OH)D₃) powstaje w wątrobie w wyniku hydroksylacji katalizowanej przez 25-hydroksylazę witaminy D. Jest to uznany wykładnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D, który ma jednak słabą aktywność biologiczną. 1,25-Dihydroksycholekalcyferol (1,25(OH)₂D₃) powstaje w nerkach w wyniku hydroksylacji katalizowanej przez 1 α -hydroksylazę. Jest on formą aktywną witaminy D. 1,25-Dihydroksycholekalcyferol zwiększa wchłanianie wapnia i fosforanów w układzie pokarmowym oraz uwalnianie wapnia z kośćca. Małe stężenia fosforanów nasilają powstawanie kalcytriolu w nerkach, duże hamują. Niedobór kalcytriolu powoduje, że zmniejszone stężenie wapnia bardziej nasila wytwarzanie parathormonu. Witamina D to ważny regulator różnicowania i działania osteoblastów oraz jest również zaangażowana w procesy osteoklastogenezy. Prawidłowy rozwój kości jest zależny od właściwej regulacji procesów różnicowania, działania i interakcji

komórek tkanki kostnej biorących udział w tworzeniu (osteoblasty) oraz resorpcji kości (osteoklasty). Ciężkie niedobory witaminy D mogą powodować krzywicę (w kości rosnącej) lub osteomalację (po zamknięciu się chrząstek wzrostowych), natomiast umiarkowany (subkliniczny) niedobór prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i zwiększonego obrotu kostnego, co w konsekwencji może się objawiać złamaniami kości i rozwojem osteoporozy. Aktywny metabolit witaminy D uczestniczy w różnych procesach fizjologicznych: wspomaga różnicowanie i proliferację komórek należących do układu immunologicznego, spowalnia namnażanie komórek nowotworowych, hamuje angiogenezę oraz korzystnie wpływa na procesy zwapnienia w naczyniach krwionośnych (Mrukiewicz 2021).

Kalcitonina jest hormonem syntetyzowanym przez komórki C tarczycy. Hiperkalcemia pobudza wydzielanie kalcitoniny, hipokalcemia zaś hamuje. Kalcitonina powoduje zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi, przeciwdziałając działaniu hormonu przytarczyc (PTH). W kościach hamuje aktywność osteoklastów. Jest markerem raka rdzeniastego tarczycy, prokalcitonina zaś czułym wskaźnikiem posocznicy.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNT)

Pierwotna nadczynność przytarczyc to stan nadmiernego wydzielania PTH, którego przyczyną jest pierwotny defekt komórek przytarczyc. Powoduje to nadprodukcję PTH nieadekwatną do potrzeb organizmu i niewrażliwą lub mało wrażliwą na supresyjne działanie hiperkalcemii (Mrukiewicz 2021).

Najczęstsze przyczyny: pojedyncze lub mnogie gruczolaki, przerost przytarczyc oraz rzadko rak przytarczyc.

Patogeneza hiperkalcemii: zwiększony poziom parathormonu zwiększa resorpcję wapnia z kości oraz zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach, hipofosfatemia wywołana przez parathormon nasila wytwarzanie kalcytriolu w nerkach, który nasila wchłanianie wapnia w jelitach.

Leczenie: leczenie ciężkiej hiperkalcemii polega na podaniu środków obniżających stężenie wapnia w surowicy krwi. Stosujemy podanie pozajelitowo kilka litrów soli fizjologicznej, najczęściej z lekiem moczopędnym (np. furosemid). Ponadto stosujemy leki hamujące wydzielanie PTH – kalcymimetyki (cynakalcet – lek o działaniu kalcymimetycznym, który zwiększa wrażliwość receptorów wapnia komórek głównych przytarczyc na wapń pozakomórkowy i w ten sposób zmniejsza wydzielanie parathormonu) oraz bifosfoniany (powodują zahamowanie aktywności osteoklastów) do momentu unormowania się poziomu wapnia w surowicy krwi. Leczenie przyczynowe to izolowane usunięcie gruczolaków przytarczyc, w przerostcie stosujemy usunięcie wszystkich przytarczyc z jednoczesną autologiczną ich transplantacją, np. do mięśnia mostkowo-sutkowo-obojczykowego.

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP)

Wtórna nadczynność przytarczyc to odwracalny stan zwiększonego wydzielania PTH przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, przy prawidłowym lub zmniejszonym stężeniu wapnia (Mrukiewicz 2021).

Najczęstsze przyczyny: na skutek hiperfosfatemii (w przewlekłej niewydolności nerek), hipokalcemii w przypadku złego wchłaniania wapnia w jelitach (zespół upośledzonego wchłaniania) lub niedoboru witaminy D z powodu marskości wątroby (zaburzona jest przemiana witaminy D₃ do 25-OH-D₃) czy cholestazy (zaburzone jest wchłanianie witaminy D₃).

Patogeneza w postaci nerkowej: w niewydolności nerek dochodzi do zmniejszenia wytwarzania w nerkach biologicznie aktywnego kalcytriolu 1,25(OH)₂-D₃, przy stężeniu kreatyniny powyżej 4 mg/dl wzrasta stężenie fosforanów w surowicy, a stężenie wapnia zjonizowanego zmniejsza się, ostatecznie osteopatia nerkowa jest połączeniem osteomalacji spowodowanej niedoborem kalcytriolu i ubytku masy kostnej spowodowanej nadmiarem parathormonu.

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w postaci nerkowej:

- zmniejszenie ilości fosforanów w diecie do 600 mg/d. przez ograniczenie spożycia białka oraz unikanie potraw bogatych w fosforany, np. sery do smarowania, wątrobianka, stosowanie związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, np. węglan wapnia (2-3 g/d.), glukonian wapnia, mleczan wapnia, cytrynian wapnia lub sewelamer (niewchłaniający się z jelit polimer w dawce 0,8-1,6 g);
- uzupełnienie niedoboru witaminy D₃ jest leczeniem alternatywnym do stosowania preparatów wiążących fosforany, stosowanie łączne jest niebezpieczne z powodu możliwości wystąpienia hiperkalcemii, przeciwwskazania do stosowania kalcytriolu: hiperkalcemia i hiperfosfatemia (zapamiętaj – w osteopatii nerkowej leczenie kalcytriolem można rozpocząć tylko wtedy, gdy przez zastosowanie preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym zostanie znormalizowane stężenie fosforanów w surowicy krwi);
- zastosowanie kalcymimetyków, np. cynakalcet (cynakalcet – lek o działaniu kalcymimetycznym, który zwiększa wrażliwość receptorów wapnia komórek głównych przytarczyc na wapń pozakomórkowy i w ten sposób zmniejsza wydzielanie parathormonu);
- leki antyresorpcyjne – bisfosfoniany (szczegółowy opis tej grupy leków znajduje się w części poświęconej leczeniu osteoporozy).

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w postaciach z prawidłową czynnością nerek:

- leczenie choroby podstawowej,
- uzupełnianie niedoborów witaminy D₃ i ewentualnie preparatów wapnia.

Niedoczynność przytarczyc

Pierwotna niedoczynność przytarczyc to grupa zaburzeń przebiegających z hipokalcemią i hiperfosfatemią spowodowanych pierwotnym niedoborem lub brakiem PTH bądź syntezą biologicznie nieczynnych cząsteczek PTH (Mrukiewicz 2021).

Przyczyny: najczęściej niezamierzone wycięcie przytarczyc w czasie zabiegów operacyjnych na szyi, postać idiopatyczna, rzadko zanik przytarczyc i grasicy (zespół Di George'a).

Patogeneza: niedobór parathormonu doprowadza do hipokalcemii i hiperfosfatemii.

Leczenie:

- w razie wystąpienia objawów tężyzki z powodu hipokalcemii stosuje się powolne podanie dożylnie 10% roztworu wapnia,
- w przewlekłym leczeniu hipokalcemii – podawanie preparatów wapnia i witaminy D₃ pod stałą kontrolą stężenia wapnia w surowicy,
- zabezpieczenie prawidłowego stężenia magnezu,
- w razie hiperfosfatemii – leczenie przyczynowe (np. ostrego uszkodzenia nerek), stosowanie diety z ograniczeniem fosforanów, leków powodujących zmniejszenie wchłaniania fosforanów w przewodzie pokarmowym.

Krzywica

Krzywica jest chorobą ogólnoustrojową. Występuje wyłącznie w populacji wieku rozwojowego, która powoduje demineralizację i zaburzenia wzrostu kości na długość, a następnie ich charakterystyczne deformacje (Mrukiewicz 2021).

Krzywice niedoborowe: z niedoboru witaminy D oraz z niedoboru wapnia.

Profilaktyka krzywicy z niedoboru witaminy D: noworodki i niemowlęta 0-6 miesięcy 400 IU/d. od pierwszych dni życia, noworodki i niemowlęta 6-12 miesięcy 400-600 IU/d., 1-10 lat 600-1000 IU/d. w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, 11-18 lat 800-2000 IU/d. w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie.

Leczenie krzywicy z niedoboru witaminy D powinno się odbywać pod kontrolą stężenia 25(OH)D. Dawkowanie witaminy D zależne jest od stężenia metabolitu wątrobowego witaminy D przed włączeniem leczenia.

Leczenie krzywicy z niedoboru wapnia.

W leczeniu stosuje się dietę bogatowapniową (mleko i przetwory mleczne, orzechy, rośliny strączkowe) i suplementację preparatami wapnia.

Osteoporoza

Osteoporoza jest to układowa choroba kośćca przebiegająca ze zmniejszeniem masy kostnej i zaburzeniami mikroarchitektury tkanki kostnej charakteryzująca się zwiększonym ryzykiem złamań (Gerd 2001, s. 830-848).

Przyczyny:

- pierwotna: osteoporoza u młodych ludzi, osteoporoza pomenopauzalna (typ I), osteoporoza starcza (typ II),
- wtórna: przyczyny hormonalne (nadczynność tarczycy, hiperkortyzolizm, hipogonadyzm i inne), zespoły zaburzeń wchłaniania i niedobory wapnia, unieruchomienie, przyczyny jatrogenne (polekowe: glikokortykosteroidy, heparyna), choroby wrodzone prowadzące do osteoporozy (kruchosć kości, zespół Ehlersa-Danlosa) oraz choroby, w których osteoporoza występuje z nieznanymi dotąd powodów, np. reumatoidalne zapalenie stawów.

Leki i grupy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy:

- bifosfoniany,
- fluorki,
- parathormon i teryparatyd,
- denosumab,
- kalcytonina.

Bifosfoniany

Bifosfoniany dzielimy na bifosfoniany niezawierające podstawników zasadowych (np. kłodronian, etydronian), aminobifosfoniany (np. alendronian, pamidronian), aminobifosfoniany zawierające podstawnik azotowy (np. ibandronian), bifosfoniany zawierające grupę heterocykliczną (np. rezydronian, zoledronian).

Mechanizm działania: hamują aktywność osteoklastów, blokując uwalnianie wapnia z tkanki kostnej i resorpcję kości, zapobiegają adhezji komórek nowotworowych do macierzy kości, a tym samym osteolizie i hiperkalcemii, zapobiegają wapnieniu tkanek miękkich w przebiegu hiperfosfatemii.

Farmakokinetyka bifosfonianów: słabo wchłaniane z przewodu pokarmowego, okres półtrwania w surowicy jest krótki – kilka godzin, z kolei okres półtrwania w tkance kostnej wynosi od kilku miesięcy do kilku lat, bifosfoniany są wydalone głównie przez nerki.

Ważne zalecenia podczas przyjmowania bifosfonianów: należy je przyjmować w pozycji z uniesionym tułowiem, na czczo 30 min przed śniadaniem, popijając je przynajmniej szklanką wody, przez 30 min nie należy się kłaść (w przypadku ibandronianu przez 60 min) celem zapobiegania tworzenia się zapalenia i nadżerek w przełyku.

Działania niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (szczególnie po podaniu doustnym), odczyny alergiczne skórne, bóle kości i mięśni, objawy grypopodobne, hipokalcemia i hipofosfatemia, wrzody trawienne, rzadko obserwuje się martwicę jałową kości zuchwowej lub złamania o nietypowym umiejscowieniu, po podaniu dożylnym może wystąpić przejściowa proteinuria, etydronian powoduje opóźnienie

mineralizacji nowo powstałej tkanki kostnej w stopniu zależnym od dawki, przy niewłaściwym przyjmowaniu bifosfonianów może dojść do rozwoju zapalenia lub nadżerek i owrzodzeń błony śluzowej przełyku, objawy neurologiczne: splątanie, halucynacje, zaburzenia widzenia.

Przeciwwskazania: niewydolność nerek, kobiety w ciąży oraz okres karmienia piersią.

Fluorki

Mechanizm działania: pobudzają proliferację osteoblastów, syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej, nasilają kościotworzenie.

Działanie jednoczesne: nieregularna i opóźniona mineralizacja macierzy kostnej oraz zmiana struktury kryształów apatytów powodują, że tworzą się kości łamliwe, wytrzymujące mniejsze obciążenie, jednocześnie podczas terapii konieczne jest dostarczenie odpowiedniej ilości wapnia i witaminy D₃.

Działania niepożądane: dolegliwości żołądkowe, obrzęki i bóle stawów skokowych, kolanowych i biodrowych z możliwymi mikrozłamaniami.

Parathormon

Parathormon jest stosowany w terapii osteoporozy pomenopauzalnej w razie wysokiego ryzyka złamań, okres półtrwania 1,5 godziny, stosowany jest w dawce 100 µg raz dziennie podskórnie.

Teryparatyd

Teryparatyt to otrzymany metodami inżynierii genetycznej fragment parathormonu stosowany w terapii objawowej osteoporozy pomenopauzalnej oraz pierwotnej lub hipogonadalnej osteoporozy u mężczyzn w razie wysokiego ryzyka złamań, okres półtrwania około 1 godziny, stosowany raz dziennie podskórnie – 20 µg max. przez okres 18 miesięcy (z powodu potencjalnego ryzyka rozwoju mięsaka kości).

Parathormon i teryparatyd, łącząc się z receptorem dla parathormonu, pobudzają osteoblasty do kościotworzenia.

Działania niepożądane: hiperkalcemia, nudności, bóle i zawroty głowy, bóle kończyn.

Przeciwwskazania: hiperkalcemia, ciężka niewydolność nerek, pierwotna nadczynność przytarczyc, choroba Pageta, po przebytym napromieniowaniu szkieletu.

Denosumab

Denosumab jest to pierwsze ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG przeznaczone do leczenia osteoporozy skierowane przeciwko RANKL (białko rozpoznające i łączące się z receptorem aktywującym czynnik jądrowy kappa B, produkowane przez osteoblasty i ich prekursorzy oraz przez limfocyty T biorące udział w metabolizmie kości).

Mechanizm działania: denosumab wiąże się z RANKL, dzięki czemu zapobiega aktywacji jego receptora RANK na powierzchni prekursorów osteoklastów i dojrzałych osteoklastów, zapobieganie połączeniu RANKL/RANK hamuje różnicowanie się, dojrzewanie, a także prawidłowe funkcjonowanie osteoklastów, skraca czas ich przeżycia, zwiększając gęstość mineralną kości oraz zmniejszenie jej resorpcji.

Metabolizm: po podaniu podskórnym stężenie max. osiągnięte po 19 dniach, okres półtrwania w osoczu 26 dni, dawkowanie: 60 mg co 6 miesięcy.

Zastosowanie: w osteoporozie pomenopauzalnej oraz u mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego oraz związanej z długoterminowym układowym leczeniem glikokortykosteroidami dorosłych pacjentów ze zwiększonym ryzykiem złamań. Działania niepożądane: infekcje układu moczowego i górnych dróg oddechowych, zaćma, zaparcia, zmiany skórne, bóle kostne.

Przeciwwskazania: hipokalcemia.

Kalcytonina

Wskaźania: zapobieganie nagłej utracie masy kostnej w wyniku unieruchomienia, np. u pacjentów ze świeżymi złamaniami w następstwie osteoporozy, leczenie choroby Pageta (u pacjentów, którzy nie reagują na alternatywne sposoby leczenia lub dla których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek), leczenie hiperkalcemii w przebiegu nowotworu złośliwego.

Działania niepożądane: zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki, pogorszenie apetytu, nietypowy, smak w ustach), zaburzenia nerek i dróg moczowych (zwiększona częstość oddawania moczu), zaburzenia układu nerwowego (bóle i zawroty głowy), zaburzenia naczyniowe (napadowe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (bóle mięśni, bóle stawów), odczyny alergiczne (obrzęk twarzy, oczu, warg, języka lub gardła, wysypka skórna lub pokrzywka).

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną (syntetyczną kalcytoninę łososiową).

Zasady leczenia osteoporozy

Zapobieganie rozwojowi osteoporozy: regularna aktywność fizyczna, unikanie palenia i picia alkoholu, spożywanie pokarmów bogatych w wapń (dostarczanie 1000 mg wapnia dziennie bądź przyjmowanie preparatów zawierających wapń z 500-1000 UI wit. D₃).

Leczenie osteoporozy:

- stosowanie witaminy D – aktualne zalecenia mówią o potrzebie normalizacji stężenia 25(OH)D w surowicy w granicach 30-50 ng/ml, zgodnie z ogólną zasadą, że wskazaniem do podawania witamin jest ich niedobór (Głuszko 2023, s. 61-68),

- jeśli nie ma przeciwwskazań, podawanie kobietom po menopauzie estrogenów lub modulator receptora estrogenowego,
- bifosfoniany – obecnie leki z wyboru w leczeniu osteoporozy,
- sugeruje się stosowanie denosumabu (inhibitora RANKL) w drugiej linii leczenia u kobiet z rozpoznaną osteoporozą pomenopauzalną, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów lub wystąpiły działania niepożądane po tych lekach; podobna rekomendacja dotyczy leczenia mężczyzn,
- należy indywidualnie rozważać rozpoczęcie leczenia farmakologicznego bisfosfonianem u kobiet > 65. roku życia z małą masą kostną (osteopenią) w celu zmniejszenia ryzyka złamań (Głuszko 2023, s. 61-68).

Bibliografia

- Gajewski P. (red.) (2021), *Interna Szczeklika 2021*, Medycyna Praktyczna, Kraków, s. 1421-1436.
Gerd H. (red.) (2001), *Medycyna wewnętrzna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, s. 830-848.
Głuszko P. (2023), *Osteoporoza – postępy 2022/2023*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 6, s. 61-68.
Mrukiewicz J. (red.) (2021), *Podręcznik pediatrii oparty na zasadach EBM*, Medycyna Praktyczna, Kraków, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.1.2.1> [dostęp 20.09.2024].

Pytania kontrolne – przykłady

1. W leczeniu osteoporozy nie stosuje się:
 - a) bifosfonianów
 - b) ranelinian strontu
 - c) fluorków
 - d) denosumabu
 - e) **witaminy D bez określenia dawki na podstawie poziomu stężenia 25(OH)D w surowicy krwi**
2. Lekiem z wyboru w leczeniu osteoporozy są:
 - a) **bifosfoniany**
 - b) ranelinian strontu
 - c) fluorki
 - d) parathormon i teryparatyd
 - e) denosumab
3. Przeciwwskazaniem do stosowania denosumabu jest:
 - a) leukopenia
 - b) zaburzenia rytmu serca z tachykardią
 - c) **hipokalcemia**
 - d) zapalenie mięśnia sercowego
 - e) niewydolność serca

Żeńskie i męskie hormony płciowe

W układzie hormonalnym żeńskie i męskie hormony płciowe są jedynymi, których wydzielanie jest skorelowane z płcią. Żeńskie hormony płciowe to estrogeny (estron, estradiol i estriol i wydzielany tylko w ciąży estetrol) i gestageny, do których zaliczamy progesteron, natomiast do męskich hormonów płciowych – testosteron. Do żeńskich hormonów płciowych możemy też zaliczyć powstający w podwzgórzu hormon uwalniający gonadotropiny oraz w przednim płacie przysadki folikulostymulinę, hormon lutenizujący – są to tak zwane hormony regulacyjne, których funkcją jest inicjowanie kolejnych faz cyklu. Poszukując przyczyn niepłodności, należy badać również ich aktywność, ponieważ pozwala to rozstrzygnąć, czy przyczyna niepłodności jest centralna (podwzgórze, przysadka), czy obwodowa (jajniki). Do hormonów uwalnianych centralnie możemy też zaliczyć prolaktynę – hormon niezwiązany bezpośrednio z cyklem miesięcznym, ale odpowiedzialny za produkcję pokarmu po porodzie.

Żeńskie hormony płciowe

Chociaż estrogeny są syntetyzowane głównie w jajnikach i łożysku, to w niewielkich ilościach są produkowane w jądrach i korze nadnerczy. Fizjologicznie podstawową funkcją estrogenów jest rozwój żeńskich cech płciowych, regulacja cyklu i rozwój piersi. W niewielkich ilościach estrogeny są wytwarzane również u mężczyzn, by regulować popęd płciowy oraz wspomagać dojrzewanie plemników. Oprócz tego, estrogen ma też wpływ na utrzymanie gęstości mineralnej kości i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej (żeńska sylwetka ciała), odpowiada również za regulację nastroju, pamięci i poziomu libido. Progesteron natomiast ma kluczowe znaczenie w przygotowaniu macicy do implantacji zarodka oraz w utrzymaniu ciąży. W końcowym okresie ciąży stymuluje piersi do laktacji.

Zarówno estrogeny, jak i progesteron wykazują działanie krótkie po podaniu pozajelitowym i słabe po podaniu doustnym, dlatego szersze zastosowanie mają pochodne

syntetyczne, dzięki czemu możemy lepiej wykorzystać ich terapeutyczne działanie, biodostępność, wydłużyć działanie, zmniejszając jednocześnie działania niepożądane związane z terapią hormonalną. Możemy je podzielić na pochodne:

- estradiolu (17- β -estradiol, etynyloestradiol, estriol) I,
- progesteronu (drospirenon, levonorgestrel, norethisteron, medroksyprogesteron, dydrogesteron, norgestrel i jego pochodne) (Mutschler i in. 2016, s. 444-453).

Mechanizm działania: estrogeny i gestageny należą do grupy hormonów steroidowych, co oznacza, że wiążą się z receptorami jądrowymi i wywierają swoje działanie poprzez mechanizm genomowy. Oznacza to, że odpowiedź nie jest natychmiastowa – możemy ją obserwować po wielu godzinach, a nawet dniach. Takie działanie odpowiada charakterowi działania hormonów płciowych, gdzie mówimy o cyklu miesięcznym. Dlatego też należy pamiętać, że stosowanie hormonów jako leków będzie dawać efekty silne, późne i przewlekłe.

Zastosowanie: podstawowym zastosowaniem leków zawierających hormony płciowe jest antykoncepcja hormonalna, hormonalna terapia zastępcza, leczenie endometiozy oraz zaburzeń hormonalnych (niepłodność, zaburzenia owulacji, regulacja cyklu, nadmierne krwawienie, bolesne miesiączki itp.). Preparaty hormonalne mogą być stosowane doustnie (tabletki), przezskórnie (plastry, kremy), domięśniowo (implanty) i miejscowo (globulki i kremy dopochwowe). Estrogeny są stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu z gestagenami.

Antykoncepcja hormonalna

Pierwsze hormonalne środki antykoncepcyjne wprowadzono do sprzedaży stosunkowo niedawno, bo w połowie ubiegłego wieku. Zsyntezowano wówczas pierwszą syntetyczną pochodną progesteronu, co umożliwiło jej produkcję na dużą skalę. Preparat szybko zyskiwał na popularności mimo wielu działań niepożądanych, takich jak nudności, bóle głowy, wzrost masy ciała. Dawki stosowanych wówczas środków były około 10 razy większe od stosowanych współcześnie, stąd działania uboczne były powszechne. Od tego czasu nieustannie trwają badania i wprowadza się nowe leki oraz ich nowe postaci – choć zasada działania nie zmieniła się do dziś. Na rynku są dostępne preparaty podawane drogą przezskórną, domięśniową, do macicy, jednakże najczęściej są to preparaty doustne – ze względu na łatwość stosowania i jednocześnie wysoką efektywność. Skuteczność środków antykoncepcyjnych określa współczynnik Pearl'a. Wyrażany jest liczbowo i określa liczbę ciąż, do których doszło podczas stosowania danej metody antykoncepcji na 100 regularnie współżyjących kobiet w ciągu jednego roku. Przykładowo dla metody przerywanej wynosi on 27, dla prezerwatywy 15, a dla środków na bazie hormonalnej przy prawidłowym przyjmowaniu 0,1-3,0. Poziom skuteczności jest silnie skorelowany z sumiennością i regularnością przyjmowania leku. Inne czynniki wpływające na spadek skuteczności to wystąpienie wymiotów

bądź biegunek oraz interakcje z lekami wpływającymi na ich działanie, metabolizm czy stężenie we krwi (Britton i in. 2020, s. 22-33).

Rola hormonów w działaniu środków antykoncepcyjnych: progesteron działa dwukierunkowo – zapobiega owulacji, zagęszcza śluz szyjkowy i sprawia, że jest on nieprzepuszczalny dla plemników, jednocześnie zmienia błonę śluzową macicy w taki sposób, że staje się ona nieprzyjazna dla zapłodnionej komórki jajowej. Stosowanie estrogenu wzmacnia natomiast działanie progesteronu i zapobiega nieregularnym krwawieniom z dróg rodnych. Ze względu na schemat działania i kombinację hormonów możemy je podzielić na:

Minipigułki (preparaty jednoskładnikowe, np. Limetic, Azalia, Cerazette, Des-sette mono): to wspólna nazwa dla środków zawierających jedynie progesteron w niskiej dawce, działający, jak opisano powyżej. Zaletą tej formy jest niskie obciążenie hormonalne, przez co zalecane są nastolatkom, kobietom powyżej 40. roku życia, przy karmieniu piersią, przy braku tolerancji preparatów złożonych lub przy braku możliwości ich stosowania (zaburzenia lipidowe, cukrzyca, zakrzepica, palenie papierosów). Wady tej metody to nieregularne krwawienia oraz niska tolerancja błędów w schemacie leczenia. Pominięcie pojedynczej dawki, a nawet spóźnienie powyżej 3 godzin wpływa na zmianę konsystencji śluzu i wymaga stosowania dodatkowej formy zabezpieczenia. Należy pamiętać, że u 40% kobiet stosujących tę metodę dochodzi do prawidłowej owulacji, nie chroni więc ona przed ryzykiem zapłodnienia pozamacicznego. Działania niepożądane, które mogą wystąpić, to: zaburzenia nastroju, zmiany trądzikowe, wzrost masy ciała, ból piersi, spadek libido. Przeciwwskazania do stosowania obejmują: ciążę, choroby serca, ciężkie zaburzenia funkcjonowania wątroby, nowotwory hormonozależne oraz krwawienia z pochwy o nieznanym pochodzeniu.

Preparaty jednofazowe (preparaty dwuskładnikowe, złożone, np. Mercilon, Novynette, Daylette): stanowią one połączenie estrogenu z gestagenem, wszystkie tabletki w opakowaniu są identyczne, stąd nazwa grupy – jednofazowe. Spotyka się opakowania 21 tabletkowe (21 dni przyjmowania + 7 dni przerwy), 28 tabletkowe (21 dni tabletka hormonalna + 7 dni tabletka placebo) oraz najnowsze preparaty zawierające 24 tabletki (24 hormonalne + 4 tabletki placebo). Udowodniono, że obecność tabletek placebo utrwała nawyk codziennego przyjmowania i niweluje ryzyko zapomnienia rozpoczęcia kolejnego opakowania i z tego tytułu ma wyższą skuteczność niż preparaty wymagające 7-dniowej przerwy. Stosuje się je raz dziennie przez 21 (24) dni, po czym następuje tydzień (4 dni) przerwy w podaży hormonów. Nagły spadek ich poziomu wywołuje w okolicy 3 dnia krwawienie z odstawienia przypominające menstruację. Badania dowiodły, że połączenie progestagenu z gestagenem zwiększa skuteczność antykoncepcji. Hormony te działają korzystnie w różnych obszarach – progestagen powoduje zagęszczenie śluzu i hamuje owulację, a estrogen hamuje wzrost pęcherzyka Graafa i zapobiega krwawieniom międzymiesiączkowym. Przy właściwym stosowaniu

jest to w zasadzie niezawodna metoda antykoncepcji z niewielkim ryzykiem zapłodnienia. Ze względu na prostotę stosowania i wysoką skuteczność stanowi najpopularniejszą formę antykoncepcji hormonalnej. Dodatkową korzyścią ze stosowania preparatów dwuskładnikowych jest regulacja cyklu, zmniejszenie nasilenia bólu i obniżenie zespołu napięcia przedmiesiączkowego, poprawa cery i łagodzenie trądziku. Korzyścią odległą jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów jajnika i macicy. Działania niepożądane, jakie możemy zaobserwować, to wzrost masy ciała czy ryzyko zakrzepicy. Preparaty hormonalne złożone będą przeciwwskazane w przypadku ciąży, nowotworów narządów płciowych oraz piersi, palenia papierosów w wieku powyżej 35 lat, chorób układu krążenia, zakrzepicy, znacznej otyłości i chorób wątroby.

Preparaty dwufazowe (preparaty dwuskładnikowe, złożone, np. Synphase, Anteovin): są to leki będące niewielką modyfikacją poprzedniej grupy – w opakowaniu znajdują się dwa rodzaje tabletek, często o różnym kolorze – w pierwszej części cyklu stosuje się estrogen lub estrogen z małą dawką gestagenu (10 pigułek), a w drugiej klasyczne połączenie estrogenu z gestagenem (11 pigułek), potem następuje przerwa. Stosowanie tego rodzaju środków wymaga większej uwagi – należy przestrzegać przyjęcia tabletki w danym dniu cyklu, ponieważ zmieniają się one w ciągu miesiąca i pomylenie tabletki może wpłynąć na zmniejszenie ich skuteczności. Idea wprowadzenia tego typu leku polega na naśladowaniu naturalnego cyklu, gdzie poziomy hormonów cyklicznie się zmieniają. Dzięki temu obserwujemy mniej działań niepożądanych. Szczególnym wskazaniem do ich stosowania są nieregularne, obfite i bolesne miesiączki oraz silny zespół napięcia przedmiesiączkowego. Obecnie preparaty te zostały wyparte przez preparaty trzy- i czterofazowe.

Preparaty trzyfazowe (preparaty dwuskładnikowe, złożone, np. Milvane): rolę wydzielenia trzech faz cyklu, a co za tym idzie przyjmowania trzech rodzajów tabletek, jest próba jeszcze lepszego naśladowania naturalnego cyklu. I tak w pierwszej fazie po krwawieniu (6 dni) tabletki zawiera małe dawki obu hormonów, następnie (5 dni) dawki obu hormonów zwiększają się i w ostatniej, trzeciej fazie (10 dni) dawka estrogenu spada do niskiej wartości z pierwszej fazy, a dawka progesteronu rośnie. Popularność tych środków jest zdecydowanie najmniejsza ze względu na złożoność ich stosowania, jednakże ich złożoność jest też zaletą – wskazaniem do ich wyboru jest młody wiek (naśladowanie naturalnego okresu, mniej zaburzeń), okres po pierwszym porodzie i okres okołomenopauzalny (działanie regulacyjne) oraz u kobiet, które źle reagują na klasyczne rodzaje tabletek antykoncepcyjnych. Tabletki trójfazowe skuteczniej łagodzą dolegliwości związane z nieregularnymi cyklami lub bolesnymi miesiączkami i dają słabsze działania niepożądane w stosunku do preparatów klasycznych. Wadą tych preparatów jest niższa skuteczność ze względu na większe ryzyko pomyłek oraz działania niepożądane związane z wyższą dawką estrogenów. Przeciwwskazania do ich stosowania są podobne jak w poprzednich grupach i obejmują ciążę, choroby wątroby,

chorobę zakrzepowo-zatorową, zaburzenia metaboliczne lipidów, cukrzycę, nowotwory hormonozależne, niekontrolowane nadciśnienie i krwawienie z dróg rodnych o nieznannej etiologii. Na rynku dostępne są już preparaty czterofazowe zawierające 5 różnych tabletek (w tym 2 placebo) (preparat Qlaira).

Metody wewnątrzmaciczne: w tej metodzie do macicy w trakcie krótkiego zabiegu lekarz wprowadza krążek (np. Nouvaring zawierający etonogestrel + etylnou-estradiol) lub wkładkę w kształcie litery T zawierającą gestageny (najczęściej lewonorgestrel, np. Mirena, Kyleena, Levosert). Działanie ich polega na stopniowym uwalnianiu leku w długim okresie czasu – podobnie jak w przypadku tabletek antykoncepcyjnych obecność progestagenu powoduje zagęszczenie śluzu, utrudniając ruch plemników i dotarcie do komórki jajowej, oraz zanikanie nabłonka gruczołowego, w konsekwencji czego śluzówka macicy staje się cienka, co uniemożliwia zagnieżdżenie zarodka. Często obserwuje się całkowite zatrzymanie owulacji, również krwawienia miesięczne są bardziej skąpe, krótsze, a czasem mogą zaniknąć całkowicie. Ponieważ działanie hormonu jest głównie lokalne, występuje zdecydowanie mniej działań ogólnoustrojowych, w tym działań niepożądanych. Do niewątpliwych zalet tej metody możemy zaliczyć czas jej działania, który w zależności od preparatu sięga od 3 do 6 lat. Na rynku dostępne są również wkładki pozbawione hormonu, tam za efekt odpowiada miedź, której uwalniane jony również wykazują działanie antykoncepcyjne.

Zastrzyki domięśniowe, implanty podskórne: zaliczamy je do preparatów o powolnym uwalnianiu z formy zawiesiny (tzw. depot, np. Depo-Provera) – najczęściej zawierających octan medroksyprogesteronu lub z postaci implantów (np. Implanon NXT) zawierających etonogestrel. Zastrzyki z zawiesiny wykonywane są przez lekarza raz na 3 miesiące, natomiast implanty wprowadza się i wymienia raz na 3 lata. Zaletą tej metody jest brak konieczności codziennego przyjmowania leku, dzięki czemu indeks Pearl dla tej metody szacowany jest na 0,1, oraz omijanie przewodu pokarmowego i wątroby. Do wad tej metody możemy zaliczyć utrudnione zajście w ciążę nawet przez rok od zakończenia iniekcji oraz ryzyko skutków ubocznych typowych dla środków hormonalnych o ogólnym działaniu, takich jak bóle głowy, zakrzepy, trądzik, osteoporoza czy przyrost masy ciała – choć ich przebieg z reguły jest łagodniejszy niż w przypadku preparatów doustnych.

Plastry hormonalne (prześciórny system terapeutyczny): to nowoczesna metoda antykoncepcji, możliwa do samodzielnego stosowania, oparta na uwalnianiu substancji czynnej (najczęściej etynyloestradolu, który jest odpowiednikiem estroge-
nu i norelgestrominu, który jest pochodną progesteronu) zmagazynowanej w postaci specjalnego zbiorniczka lub matrycy w plastrze naklejanym na powierzchnię skóry (najczęściej w okolicy pośladków, górnej części pleców, ramienia, brzucha, okolic bikini; należy unikać okolic piersi). Zaletą tej metody jest brak konieczności codziennego przyjmowania leku (konieczność zmiany plastra co 4-7 dni w zależności od

producenta), a co za tym idzie stałe uwalnianie hormonu, co zapobiega działaniom niepożądanym związanym z jego wahaniami, omijanie przewodu pokarmowego oraz znacznie mniejszy wpływ na wątrobę. Przy idealnym stosowaniu plastrów ich skuteczność na podstawie indeksu Pearl wynosi od 0,4 do 0,7. Działania niepożądane przy stosowaniu plastrów są klasyczne i obejmują wzrost masy ciała, trądzik hormonalny, wahania nastroju, spadek libido, nudności i wymioty, plamienia, bóle głowy, brzucha i tkliwość piersi, jednakże ich nasilenie i częstość występowania jest mniejsza niż w przypadku preparatów doustnych i występuje najczęściej na początku leczenia.

Antykoncepcja awaryjna: potocznie nazywana jest tabletką „dzień po” i polega na zapobieganiu zapłodnieniu przez blokowanie lub opóźnianie owulacji i zapobieganiu zagnieżdżeniu komórki jajowej. Przykładem preparatu jest Escapelle tabletką zawierająca 1,5 mg lewonorgestrelu lub EllaOne zawierająca 30 mg octanu uliprystalu. Opakowanie ma jedną tabletkę – lek należy przyjąć do 72 godzin po stosunku bez zabezpieczenia lub gdy metoda antykoncepcyjna nie zadziałała. Ze względu na dużą dawkę hormonu lek należy traktować jedynie jako metodę awaryjną, a nie regularną formę antykoncepcji, zgodnie z zaleceniem producenta, nie częściej niż raz na cykl. Działania niepożądane to bóle i zawroty głowy, nudności i wymioty, obrzęk i tkliwość piersi, zaburzenie cyklu. Przeciwwskazania obejmują nowotwory hormonozależne, ciążę i karmienie piersią, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Antygestageny są blokerami receptora dla progesteronu (preparat Mifepriston): bezpośrednią konsekwencją jego działania jest zablokowanie rozwoju i prawidłowego funkcjonowania błony śluzowej macicy. Po jego zastosowaniu w pierwszych tygodniach ciąży (do 49 dnia) w ciągu kilku godzin dochodzi do zwyrodnienia śluzówki macicy, uszkodzenia łożyska i poronienia (Karowicz-Bilińska i in. 2014, s. 234-239).

Hormonalna terapia zastępcza

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) stosowana jest u kobiet w okresie około-menopauzalnym. Z medycznego punktu widzenia termin menopauza oznacza czas, w którym obserwuje się wystąpienie ostatniej miesiączki. W Polsce jest to statystycznie wiek około 51-52 lat. Wyróżnić możemy również okres przedmenopauzalny, czyli okres trzech lat poprzedzających wystąpienie menopauzy, oraz okres pomenopauzalny, czyli okres siedmiu lat następujących po menopauzie. Aby jednoznacznie stwierdzić menopauzę, musimy mieć pewność, że jest to ostatnia miesiączka – możemy to potwierdzić dopiero *post factum* – po upływie roku bez wystąpienia menstruacji. Jest to równoważne z utratą płodności i możliwości zajścia w ciążę ze względu na brak owulacji. Naturalną konsekwencją menopauzy jest obniżenie produkcji estrogenu i progesteronu, jednakże początek spadku produkcji poziomu hormonów płciowych obserwujemy już około 10 lat wcześniej, po 40 roku życia. Konsekwencją niedoboru hormonów jest zmiana funkcjonowania organizmu, gdyż hormony te odpowiadają nie tylko za regulację

cyklu płciowego, ale również za efekty ogólnoustrojowe. Objawy okołomenopauzalne obejmują więc m.in.:

- krótkotrwałe uderzenia gorąca,
- nagłe uczucie pieczenia, zaczerwienienie skóry,
- obniżenie nastroju, płaczliwość, rozdrażnienie,
- przewlekłe zmęczenie, bezsenność,
- złewne poty (zwłaszcza nocą),
- bóle mięśni, bóle głowy, kołatanie serca,
- wzrost masy ciała, zmiana sylwetki,
- pogorszenie się wyglądu skóry – utrata jędrności, zwiększenie ilości zmarszczek, wypadanie i rozrzedzenie włosów,
- wzrost ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i rozwoju osteoporozy,
- dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego, takie jak suchość pochwy, nawracające infekcje intymne, ból podczas stosunku, wysiłkowe nietrzymanie moczu, częste oddawanie moczu itp. (Rumianowski i in. 2012, s. 412-416).

Dolegliwości te mogą mieć przebieg od łagodnego do bardzo ciężkiego, uniemożliwiającego normalne funkcjonowanie. Podłoże takiej zmienności jest niejasne, ale przypuszcza się, że mogą tu odgrywać rolę czynniki genetyczne, demograficzne, liczba ciąż, BMI, a nawet styl życia.

W związku z tym wprowadzenie HTZ ma kilka funkcji. Po pierwsze i dla wielu kobiet najważniejsze łagodzi nieprzyjemne objawy okołomenopauzalne. Należy jednak zauważyć, że rolą HTZ jest nie tylko wpływ na wygląd czy jakość życia, ale również na zdrowie. Jednym z kluczowych aspektów zmian hormonalnych w okresie menopauzy jest niekorzystny wpływ na gospodarkę mineralną kości skutkujący zmniejszeniem ich gęstości (parametr T-score: wartość od +1 do -1 oznacza normę, pomiędzy -1,1 a -2,4 osteopenię, a -2,5 lub mniej osteoporozę), co zwiększa ryzyko złamań. Niekorzystny wpływ obserwujemy również w układzie sercowo-naczyniowym, gdzie odnotowuje się m.in. wzrost ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, co przekłada się bezpośrednio na wzrost ryzyka śmierci (zrównanie ryzyka dla kobiet i mężczyzn). Jak wspomniano wcześniej, spadek poziomu hormonów obserwuje się mniej więcej 10 lat wcześniej, okres około 3 lat poprzedzający menopauzę określa się okresem premenopauzalnym, gdzie wyraźnie obserwuje się spadek częstości i regularności cykli. Jest to odpowiedni moment na wdrożenie HTZ i zatrzymanie niekorzystnych zmian. Jeśli kobieta jest już w okresie pełnej menopauzy, to część zmian, takich jak utrata warstwy kolagenowej skóry, spadek jej jędrności czy osteoporoza, zaszła już w organizmie nieodwracalnie – wdrożenie HTZ na tym etapie może zatrzymać dalszy progres zmian, ale nie przynosi już tylu korzyści i nie naprawi szkód, które już powstały. W hormonalnej terapii zastępczej zastosowanie mają przede wszystkim leki z grupy estrogenów, które mogą być stosowane doustnie, miejscowo (dopochwowo), w postaci plastrów i implantów

podskórnych. Preparaty z grupy SERM (niehormonalne modulatory receptora estrogenowego), np. raloksyfen – mają zastosowanie wyłącznie jako profilaktyka i leczenie osteoporozy oraz u kobiet z podwyższonym ryzykiem raka sutka. Pomocniczo można stosować preparaty wapnia, witaminę D oraz bisfosfoniany w celu zahamowania niekorzystnej przebudowy kości.

W HTZ stosujemy estrogeny (17β -estradiol, estriol, estrogeny skoniugowane). Estrogeny w monoterapii stosuje się tylko u kobiet po menopauzie i po usunięciu macicy. U kobiet posiadających macicę, stosuje się HTZ typu kombinowanego z dodatkiem gestagenu (progesteron, hydroksyprogesteron, 19-nortesteron), co zapobiega przerostowi endometrium. Najważniejsze przeciwwskazania do stosowania HTZ to rak sutka i endometrium, niestabilna choroba wieńcowa, krwawienia z macicy o nieznannej etiologii, choroba zakrzepowo-zatorowa, ostre choroby wątroby, rodzinna mieszana hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, przebyta endometrioza, czerniak złośliwy, anemia sierpowata. Działania niepożądane stosowania HTZ to niewielki wzrost ryzyka raka sutka, raka endometrium, raka jajnika i zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Mimo tego ryzyka sumarycznie śmiertelność w grupie kobiet po menopauzie stosującej HTZ jest niższa niż przy braku takiej terapii. Uznaje się, że sens stosowania HTZ jest do 60. roku życia. Powyżej tej granicy zagrożenia zaczynają przewyższać korzyści i kontynuacja leczenia może zwiększyć ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu, zmiany miażdżycowe czy zawał mięśnia sercowego (Lesiak i in. 2016, s. 55-64).

Terapię HTZ możemy prowadzić w postaci terapii sekwencyjnej (np. lek Novofem), która polega na podawaniu estrogenów przez cały cykl oraz progestagenów przez określoną część cyklu, zazwyczaj przez 10-14 dni w miesiącu, co naśladuje naturalny cykl miesięczkowy, czego skutkiem są regularne krwawienia, podobne do miesiączki. Tak więc zaletą jest z jednej strony regulacja cyklu w okresie premenopauzalnym przy jednoczesnym zmniejszeniu dolegliwości, takich jak uderzenia gorąca, nocne poty, wahania nastroju oraz suchość pochwy. Ponadto dodanie progestagenów jest kluczowe w zapobieganiu hiperplazji endometrium, która może być wywołana przez ciągłe stosowanie estrogenów i prowadzić do rozwoju raka endometrium. Drugą opcją jest terapia ciągła (np. lek Activelle), polegająca na codziennym podawaniu kombinacji estrogenów i progestagenów. Jest to metoda zalecana dla kobiet po menopauzie, które nie mają już regularnych miesiączek. Ten typ terapii eliminuje krwawienia z odstawienia, co jest korzystne dla pacjentek preferujących brak miesięcznych krwawień. Jednocześnie uzyskuje się redukcję objawów menopauzy i, podobnie jak w terapii sekwencyjnej, zapobieganie hiperplazji endometrium. Badania wykazują, że terapia ciągła może być związana z nieco wyższym ryzykiem rozwoju raka piersi w porównaniu z terapią sekwencyjną, jednak jak wcześniej wspomniano, korzyści wynikające z reduk-

cji objawów menopauzy, prewencji osteoporozy i incydentów sercowo-naczyniowych często przewyższają potencjalne ryzyko.

W zależności od drogi podania możemy wyróżnić HTZ w postaci tabletek doustnych, których stosowanie – ze względu na silne działanie ogólnoustrojowe – jest zalecane u kobiet z bardzo nasilonymi objawami menopauzalnymi. Drugą postacią są plastry transdermalne. Ich zalety to przede wszystkim mniejsza dawka leków, mniej działań niepożądanych, brak ryzyka zakrzepicy, pominięcie wątroby i rzadsza aplikacja. Są zalecane szczególnie u kobiet u których BMI >30. Lek w postaci kremów i globulek dopochwowych uznawane są za najbezpieczniejszą formę leczenia o działaniu miejscowym. Znajdują zastosowanie u kobiet po menopauzie, u których dominują objawy w postaci suchości i dyskomfortu pochwy oraz zwiększenia częstotliwości infekcji i zaburzeń w obrębie dróg moczowo-płciowych.

Męskie hormony płciowe

Podstawowym płciowym hormonem regulacyjnym u mężczyzny jest testosteron. Jego obecność już w okresie płodowym wyraźnie wzrasta u chłopców, determinując rozwój zewnętrznych narządów płciowych (pierwszorzędowych cech płciowych). W okresie młodzieńczym (ok. 13 roku życia) skok w jego produkcji kończy wzrost kości na długość i stymuluje rozwój drugorzędowych cech płciowych (działanie androgenne), które determinują męską sylwetkę ciała, zarost, rozwój mięśni, a także obniżenie barwy głosu. Od tego czasu wydzielanie testosteronu będzie odpowiadać za popęd płciowy, psychikę (męskie zachowanie) i produkcję plemników, a także odgrywać role ogólnoustrojowe – regulować metabolizm, aktywność, sen, nastrój i gęstość mineralną kości. Tak więc wszelkie wahania jego poziomu podczas całego życia będą istotnie wpływać na rozwój i funkcjonowanie całego organizmu. Również u kobiet testosteron jest wydzielany w niewielkich ilościach w jajnikach i nadnerczach, regulując m.in. popęd, nastrój i emocje oraz funkcjonowanie jajników. Jego podwyższony poziom będzie predysponował do zmian w organizmie w kierunku męskiej budowy ciała, nadmiernego owłosienia (hirsutyzm) i łysienia androgenowego, zmniejszenia piersi, zaburzeń cyklu, obniżenia głosu, wzrostu masy mięśniowej. Podobnie jak żeńskie hormony płciowe testosteron jest hormonem sterydowym, o działaniu genomowym, działa przez powinowactwo do receptora dla androgenów. Regulacja wydzielania testosteronu odbywa się przez hormony tropowe w podwzgórzu (hormon uwalniający gonadotropinę), a następnie w przysadce (hormon lutenizujący i folikulotropina). Ich wzrost stężenia przekłada się na uruchomienie spermatogenezy i produkcję testosteronu, który jednocześnie stanowi sprzężenie zwrotne hamujące hormony tropowe. Taki cykl powtarza się w odstępie mniej więcej czterogodzinnym, osiągając największą aktywność w nocy i godzinach porannych.

Testosteron i jego pochodne: podobnie jak w przypadku estrogenów i progesteronu podanie doustne testosteronu charakteryzuje się krótkim i słabym działaniem, co wynika z silnego efektu pierwszego przejścia (metabolizm wątrobowy) oraz szybkiego unieczynnienia (okres półtrwania wynosi około 10 minut). Dlatego testosteron lepiej się sprawdza np. w formie maści czy plastrów, które zapewniają długotrwałe uwalnianie przy dobrej dostępności przez skórę. Aby uzyskać dłuższy i silniejszy efekt, stosuje się pochodne testosteronu modyfikowanego w sposób analogiczny do żeńskich hormonów płciowych (preparaty: propionian testosteronu, undekanian testosteronu, enantanian testosteronu, mesterolon). Wskazaniem do jego stosowania jest terapia substytucyjna przy niedoborze androgenów (np. nieadekwatne wydzielanie, usunięcie jąder w wyniku nowotworu). Terapię testosteronem stosuje się również w leczeniu niepłodności spowodowanej oligospermią. Wysokie dawki testosteronu paradoksalnie hamują spermatogenezę na skutek blokady hormonów tropowych (sprężenie zwrotne), ale wykorzystuje się tutaj tzw. efekt z odbicia, czyli gwałtowny wzrost spermatogenezy po odstawieniu testosteronu. Stosowanie testosteronu jest przeciwwskazane u pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego oraz u kobiet w ciąży. Działania niepożądane są skorelowane z kierunkiem działania hormonu jako takiego, dlatego są uznawane za oczywisty efekt hormonu, a nie typowe działanie niepożądane (Mulhall i in. 2024, s. 423-432).

Środki o działaniu anabolicznym: oczywistym działaniem testosteronu jest modulowanie męskiej sylwetki i wpływ na wzrost masy mięśniowej. Jak wspomniano powyżej, testosteron nie jest idealnym lekiem ze względu na jego właściwości (fizjologicznie jest uwalniany pulsacyjnie, a nie jednorazowo o długim efekcie). Dlatego podjęto próby uzyskania środków o zmodyfikowanej budowie, które charakteryzowałyby się długim czasem działania i zwiększonym efektem anabolicznym, czyli zwiększającym produkcję białek w organizmie, a co za tym idzie – przyczyniały się do wzrostu masy mięśniowej i ograniczonego wpływu androgennego. Preparaty o takim działaniu to dekanian nandrololu, octan klostebol i octan metenololu. Wskazania medyczne do stosowania takich środków są bardzo ograniczone i obejmują dziś jedynie niedokrwistość aplastyczną, natomiast niewątpliwie są to środki powszechnie spotykane jako środki o działaniu dopingującym w sporcie wyczynowym. Warto wspomnieć, że ich nieumiejętne stosowanie będzie prowadzić do poważnych następstw – u dzieci do zakończenia fazy wzrostu i niskorosłości, u mężczyzn do zmniejszenia jąder, u kobiet do nieodwracalnej zmiany barwy głosu (mutacji) na skutek zgrubienia strun głosowych. Typowym działaniem niepożądanym jest nadmierne owłosienie, trądzik, zmiany psychiczne oraz uszkodzenie wątroby przez wysokie dawki. Bezwzględnym przeciwwskazaniem do ich stosowania będzie rak gruczołu krokowego i ciąża (Mutschler i in. 2016, s. 453-466).

Antyandrogeny – inaczej nazywane również antagonistami receptorów dla androgenów, znoszą działanie testosteronu na organizm. Preparat to octan cyproteronu (Androcur). Podstawowym efektem, który obserwujemy po ich zastosowaniu, jest zanik libido i spermatogenezy. Dlatego pierwotnym wskazaniem do ich stosowania była tzw. kastracja farmakologiczna – odwracalne zniesienie popędu u osób z nadmiernym, chorobliwym czy niewłaściwie ukierunkowanym popędem seksualnym. Oprócz tego możemy go wykorzystywać u mężczyzn w nowotworach prostaty (rak hormono niezależny – przy braku działania testosteronu jego wzrost jest zahamowany), a u kobiet w leczeniu nadmiernego owłosienia, łysienia androgenowego i ciężkich postaci trądziku. Do działań niepożądanych możemy zaliczyć zanik libido i ginekomastię.

Inhibitor 5 α -reduktazy (preparat finasteryd): 5 α - reduktaza bierze udział w przekształcaniu testosteronu do 5 α -dihydrotestosteronu. Jego działanie jest silniejsze od testosteronu i występuje w obrębie mieszków włosowych i gruczołu prostaty. Stosowanie antyandrogenów działa nieselektywnie, dając dużo działań niepożądanych, natomiast finasteryd umożliwia w miarę selektywne leczenie łysienia androgenowego (wysokie stężenie testosteronu uszkadza mieszki włosowe) czy łagodnego rozrostu prostaty, oszczędzając efekty androgenne testosteronu w innych tkankach. Niestety efekt ochronny w obu przypadkach utrzymuje się tak długo, jak przyjmowany jest lek.

Bibliografia

- Britton L.E., Alspaugh A., Greene M.Z., McLemore M.R. (2020), *An Evidence-Based Update on Contraception*, „The American Journal of Nursing”, 120(2), s. 22-33.
- Karowicz-Bilińska A., Nowak-Markwitz E., Oszukowski P., Opala T., Spaczyński M., Wielgoś M. (2014), *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wskazań i bezpieczeństwa stosowania antykoncepcji hormonalnej oraz wewnątrzmacicznej*, „Ginekologia Polska”, 85, s. 234-239.
- Lesiak M., Ropacka-Lesiak M., Podkowa N. (2016), *Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego*, „Ginekologia Polska”, 87, s. 59-64.
- Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E., Kurtz E.G., Redmon J.B., Chiles K.A., Lightner D.J., Miner M.M., Murad M.H., Nelson C.J., Platz E.A., Ramanathan L.V., Lewis R.W. (2024), *Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline*, „Journal of Urology”, 200(2), s. 423-432.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016), *Mutschler. Farmakologia i toksykologia. Podręcznik*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław.
- Rumianowski B., Brodowska A., Karakiewicz B., Grochans E., Ryterska K., Laszczyńska M. (2012), *Czynniki środowiskowe wpływające na wiek wystąpienia naturalnej menopauzy u kobiet*, „Przegląd Menopauzalny”, 5, s. 412-416.

Pytania kontrolne – przykłady

1. Hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu jednofazowym:
 - a) zawierają jeden hormon – progesteron w niskiej dawce
 - b) zawierają jeden hormon – estrogen w niskiej dawce

- c) **zawierają dwa hormony – połączenie estrogenu i gestagenu – wszystkie tabletki są identyczne**
 - d) zawierają dwa hormony – połączenie estrogenu i gestagenu – tabletki różnią się w różnych fazach cyklu
 - e) działanie jednofazowe oznacza jednorazowe podanie – nazywane również antykoncepcją awaryjną lub „dzień po”
2. Prawdziwe twierdzenie o hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) to:
- a) **stosujemy ją w postaci samego estrogenu tylko u kobiet po menopauzie i usunięciu macicy**
 - b) możemy bezpiecznie stosować u kobiet z chorobą zakrzepowo-zatorową
 - c) jej stosowanie obniża ryzyko raka sutka, raka endometrium, raka jajnika
 - d) jej stosowanie może zwiększać ryzyko osteoporozy
 - e) jest wskazana u kobiet po 60 roku życia
3. W łagodnym przerście prostaty zastosujemy:
- a) **inhibitor 5 α -reduktazy**
 - b) 5 α -dihydrotestosteron
 - c) testosteron
 - d) środki o działaniu anabolicznym
 - e) antygestageny

Leki stosowane w chorobach nagłych

Stan nagły można zdefiniować jako nagłe i gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego chorego, które wymaga szybkiego rozpoznania i wdrożenia leczenia. Najpoważniejszym stanem nagłym jest zatrzymanie krążenia. Stany nagłe w medycynie są tematem bardzo rozległym dotyczącym każdej specjalności medycznej. W tym rozdziale omówione zostaną leki stosowane w zatrzymaniu krążenia oraz resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Pozostałe leki stosowane w stanach nagłych zostały omówione w innych rozdziałach.

Zatrzymanie krążenia jest to ustanie lub znaczne upośledzenie funkcji skurczowej serca, cechujące się brakiem reakcji chorego na bodźce, brakiem wyczuwalnego tętna na dużych tętnicach oraz bezdechem lub agonalnym oddechem. Odwracalne przyczyny zatrzymania krążenia możemy podzielić na tzw. 4T oraz 4H. Po rozpoczęciu podstawowych czynności ratunkowych to jest udrożnieniu dróg oddechowych i rozpoczęciu wysokiej jakości ucisków klatki piersiowej, należy wykluczyć lub rozpoznać odwracalne przyczyny, a przy ich potwierdzeniu niezwłocznie wdrożyć leczenie przyczynowe.

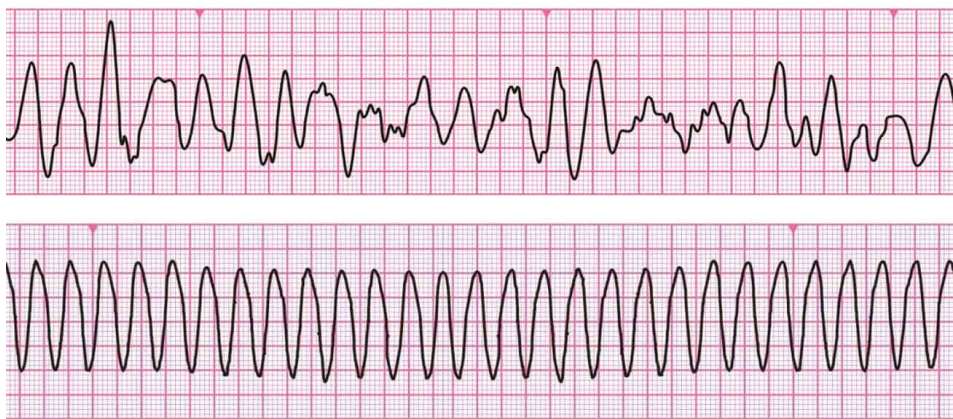
Tab. 1. Odwracalne przyczyny zatrzymania krążenia

4T	4H
Odma płucna (<i>tension pneumothorax</i>)	Hipoglikemia
Zakrzep (<i>thrombosis</i>)	Hipoksja
Tamponada serca	Hipotermia i hipertermia
Toksyny	Hipo-/hiperkaliemia (oraz inne zaburzenia elektrolitowe)

Źródło: opracowanie własne.

Do zatrzymania krążenia może dojść w rytmie do defibrylacji lub nie do defibrylacji, prawidłowe rozpoznanie tych stanów jest kluczowe w dalszym postępowaniu

z pacjentem. Szczególnie istotne jest rozpoznanie Asystolii i PEA, ponieważ występują one często w mechanizmie wtórnego zatrzymania krążenia, dlatego zawsze wymagają poszukiwania odwracalnych przyczyn. Do rytmów defibrylacyjnych zaliczamy migotanie komór (VF) oraz częstoskurcz komorowy bez tętna (pVT), a do rytmów niedefibrylacyjnych czynność elektryczną bez tętna (PEA) oraz asystolie. W warunkach szpitalnych ważne jest także zapobieganie zatrzymaniu krążenia. Dlatego należy wcześniej identyfikować pacjentów obarczonych dużym ryzykiem pogorszenia stanu klinicznego. W stanach zagrożenia życia leki podajemy za pomocą dostępu dożylnego, a przy braku możliwości jego uzyskania powinno uzyskać się dostęp doszpikowy (Wytyczne resuscytacji 2021, rozdział 5 i 6).



Ryc. 1. Rytm do defibrylacji, na górze migotanie komór na dole częstoskurcz komorowy bez tętna
Źródło: <https://www.gotowidoratownia.pl/aed-rytm-y-defibrylacyjne-niedefibrylacyjne/> [dostęp 28.10.2024].



Ryc. 2. Rytm-y nie do defibrylacji, od góry asystolia, na dole czynność elektryczna bez tętna
Źródło: <https://www.gotowidoratownia.pl/aed-rytm-y-defibrylacyjne-niedefibrylacyjne/> [dostęp 28.10.2024].

Odwracalne przyczyny zatrzymania krążenia

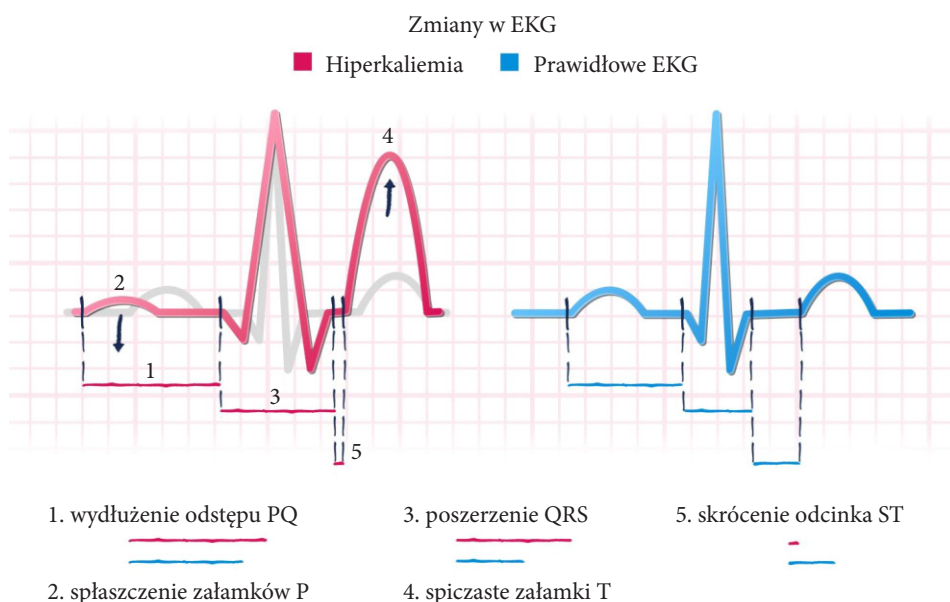
Hipoksja – w przypadku podejrzenia zatrzymania krążenia w tym mechanizmie priorytetem jest leczenie przyczyny jej wystąpienia oraz skuteczna wentylacja mieszaniną oddechową o najwyższym możliwym stężeniu tlenu.

Hipowolemia – to sytuacja nieadekwatnego wypełnienia łóżyska naczyniowego, która może być spowodowana utratą krwi lub utratą płynów. W przypadku utraty krwi priorytetem jest zatamowanie krwawienia poprzez stosowanie ucisków zewnętrznych, opatrunków hemostatycznych, opasek uciskowych oraz przyrządów do stabilizacji miednicy. Wskazane jest również stosowanie leków przeciwkrwotocznych, czyli kwasu traneksamowego (preparat Exacyl). Hipowolemia może wystąpić również w przypadku znacznego odwodnienia, np. w przebiegu biegunek, wymiotów i oparzeń. Oprócz leczenia przyczynowego, w przypadku znacznej utraty płynów lub krwi, należy uzupełnić łożysko naczyniowe w zależności od potrzeb preparatami krwi, krystaloidami lub koloidami. Szczególną sytuacją mogącą doprowadzić do zatrzymania krążenia są wstrząsy dystrybucyjne, w których dochodzi do niekontrolowanego rozszerzenia naczyń krwionośnych, a tym samym do gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego. Klinicznie najczęściej mamy do czynienia ze wstrząsem septycznym i anafilaktycznym. Anafilaksja to ciężka, szybko rozwijająca się, reakcja nadwrażliwości (alergicznego lub niealergicznego) mogąca doprowadzić do wstrząsu. Najczęściej anafilaksja u osób dorosłych powstaje w przebiegu alergii na leki, pokarmy oraz owady – u dzieci najczęściej występuje w przebiegu alergii na pokarmy, a w mniejszym stopniu alergii na jad owadów i leki. W leczeniu należy zastosować leki wazokonstrykcyjne (adrenalinę) oraz w miarę możliwości przerwać narażenie. Kolejnym krokiem jest podanie leków przeciwhistaminowych, sterydów oraz płynów, a w razie potrzeby przeprowadzenie innych interwencji (Szczeklik i in. 2024, s. 2261-2270). Sepsa jest stanem, w którym do dysfunkcji wielonarządowej dochodzi w przebiegu zaburzonej reakcji immunologicznej w odpowiedzi na zakażenie. Leczenie sepsy polega na zabezpieczeniu 2 niezależnych par posiewów (tlenowych i beztlenowych) uzyskanych z różnych wkłuć, podaniu szeroko spektralnego antybiotyku oraz zastosowaniu intensywnej płynoterapii (30 ml/kg mc.). W razie ciśnienia skurczowego poniżej 65 mm Hg konieczne jest stosowanie amin presyjnych zwykle adrenaliny lub noradrenaliny (Szczeklik i in. 2024, s. 2537-2546).

Zaburzenia elektrolitowe

Najbardziej niebezpieczne z punktu widzenia zaburzeń rytmu serca są zaburzenia gospodarki potasowej. Szybko rozwijająca się hipokaliemia może doprowadzić do groźnych zaburzeń rytmu serca (najczęściej częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes) oraz osłabienia mięśni szkieletowych i gładkich, niedrożności porażeniowej, zatrzymania moczu, parestezji i wtedy leczenie polega na dostarczeniu potasu.

Hiperkaliemia prowadzi najczęściej do zaburzenia czynności miocytów, prowadząc do porażenia mięśni szkieletowych, zaburzeń rytmu serca (bradykardii, asystolii, migotania komór). W przypadku leczenia hiperkaliemii należy usunąć potas z organizmu najczęściej poprzez zastosowanie diuretyku pętlowego. W przypadku wystąpienia zmian w EKG (szpiczaste załamki T, połączenie załamka S i T, wydłużenie odstępu PQ) należy wdrożyć leczenie kardioprotekcyjne, stosując chlorek wapnia lub glukonian wapnia. Obniżenie poziomu potasu można uzyskać również: „przesuwając go do komórek” za pomocą insuliny, w tym celu należy podać pacjentowi insulinę z glukozą. W przypadku ciężkich hiperkaliemii niereagujących na leczenie lub ciężkiego stanu pacjenta wskazana jest hemodializa (Szczeklik i in. 2024, s. 2598-2612; Wytyczne resuscytacji 2021, rozdział 5, 6).



Ryc. 3. Zmiany w zapisie EKG w przebiegu zaburzeń potasowych

Źródło: <https://ebook.e-pzwl.pl/wp-content/uploads/Zaburzenia-elektrolitowe-w-pigulce-2023.pdf> [dostęp 28.10.2024].

Hipoglikemia

Jest to stan obniżenia poziomu glukozy poniżej 70 mg/dl (alertowe stężenie glukozy), klinicznie istotna hipoglikemia występuje przy stężeniu glukozy poniżej 54 mg/dl i bezwzględnie wymaga stosowania włączenia węglowodanów prostych. Hipoglikemię możemy również podzielić na hipoglikemię łagodną, w której pacjent jest w stanie prze-

prowadzić skuteczną interwencję, oraz ciężką, w trakcie której dochodzi do wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. W leczeniu hipoglikemii u pacjentów przytomnych należy zastosować węglowodany proste i złożone doustnie (za pomocą pokarmów lub specjalnych żelów). W przypadku ciężkiej hipoglikemii lub u pacjentów nieprzytomnych należy zastosować wlew 20% roztworu glukozy, a następnie kontynuować wlew 10% roztworu glukozy do uzyskania powrotu świadomości. W przypadku braku możliwości uzyskania dostępu dożylnego lub w warunkach poszpitalnych w leczeniu hipoglikemii można zastosować glukagon (Szczeklik i in. 2024, s. 1599-1600).

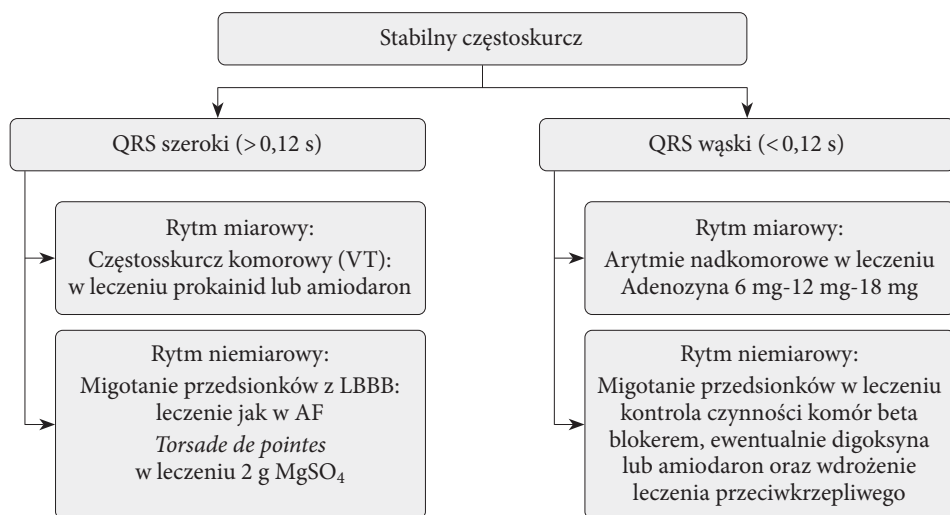
Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Najczęściej do zatrzymania krążenia dochodzi w przypadku zatorowości płucnej. Wówczas w trakcie diagnostyki należy prowadzić leczenie przeciwkrzepliwe z zastosowaniem heparyny. W przypadku podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego już w postępowaniu przedszpitalnym należy podać kwas acetylosalicylowy (Wytyczne resuscytacji 2021, rozdział 5, 6).

Pozostałe stany, takie jak odma opłucnowa, tamponada serca, zaburzenia termiczne, leczone są niefarmakologicznie, a ich omówienie wykracza poza ramy tego podręcznika. W przypadku zatrucia należy w miarę możliwości podać antidotum lub zastosować leczenie objawowe. Szczegółowe postępowanie znajduje się w innym rozdziale.

Zaburzenia rytmu serca

W leczeniu częstoskurczów u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie wykonuje się kardiowersję elektryczną do trzech prób, a w przypadku braku skuteczności stosuje się amiodaron oraz ponawia próbę kardiowersji elektrycznej. U pacjentów stabilnych hemodynamicznie postępowanie zależy od rodzaju zaburzenia. W tym celu w pierwszym etapie ocenia się szerokość zespołów QRS, a następnie, czy rytm jest miarowy, czy niemiarowy. Szerokie zespoły QRS u pacjenta z niemiarową czynnością serca to najczęściej migotanie przedsionków z blokiem odnogi pęczka Hisa lub torsade de pointes. Szerokie zespoły QRS z miarowym rytmem mogą być spowodowane częstoskurczem komorowym. W przypadku wąskich zespołów QRS i niemiarowego rytmu najczęstszym rytmem jest migotanie przedsionków. Utrwalone migotanie przedsionków, czyli trwające powyżej 48 h, leczy się, jedynie zwalniając czynność skurczową komór za pomocą betablokerów, jeśli częstość rytmu serca nie zmniejszy się poniżej 110 bpm, można dołączyć digoksynę lub amiodaron. W przypadku podawania digoksyny należy wykluczyć zaburzenia gospodarki potasowej. Wąskie zespoły QRS z miarowym rytmem zwykle świadczą o częstoskurczach nadkomorowych (np. AVNRT). W przypadku bradykardii stosuje się atropinę w dawce 0,3-0,6 mg, co 4-6 h do dawki całkowitej 2 mg. W resuscytacji krążeniowo-oddechowej podaje się bolusy 5 mg, które można powtarzać co 5 min (Wytyczne resuscytacji 2021, rozdział 5).



Ryc. 4. Postępowanie w przypadku częstoskurczów

Źródło: opracowanie własne.

Leki stosowane w odwracalnych przyczynach zatrzymania krążenia i resuscytacji krążeniowo-oddechowej

Glukagon jest hormonem produkowanym w wyspach alfa trzustki. Prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy w osoczu poprzez stymulację glikogenolizy oraz glukoneogenezy, wpływa również na uwalnianie kwasów tłuszczowych oraz ich utlenianie. Glukagon podajemy podskórnie lub domięśniowo w dawce 1 mg, a w razie braku skuteczności dawkę można powtórzyć po 3 min. Glukagon jest też antidotum w przypadku zatrucia betablokerami. Glukagonu nie wolno podawać u pacjentów z guzem chromochłonnym oraz u pacjentów bez rezerwy glukagonu w wątrobie (alkoholizm, kacheksja) (Szczeklik i in. 2024, s. 1599-1600).

Chlorek wapnia jest wskazany do stosowania w resuscytacji krążeniowo-oddechowej u pacjentów z hiperkaliemią lub hipokalcemią lub z zatruciem antagonistami wapnia. Może też być stosowany w leczeniu hipokalcemii i stanów niedoboru wapnia. W przebiegu hiperkaliemii podaje się 10 ml 10% roztworu chlorku wapnia. Przed podaniem chlorku wapnia należy upewnić się, że dostęp naczyniowy jest sprawny, gdyż podanie pozanaczyniowe wiąże się z ciężkimi powikłaniami martwiczymi tkanek. Chlorek wapnia należy podawać powoli dożylnie. Zbyt szybkie dożylne wstrzyknięcie może wywołać objawy hiperkalcemii (Charakterystyka produktu leczniczego Calcium chloratum WZF 2024).

Glukonian wapnia stosowany jest w celu zmniejszenia pobudliwości komórek mięśnia sercowego w przebiegu hiperkaliemii. Objętości do 20 ml mogą być podawane

w formie nierozcieńczonej w powolnym wlewie trwającym 10 min pod kontrolą EKG i stężenia wapnia lub po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub 0,9% chlorku sodu. Lek należy podawać wyłącznie donaczyniowo, podanie pozanaczyniowe może spowodować martwicę tkanek (Charakterystyka produktu leczniczego Calcium Gluconate hameln 2024).

Chlorek potasu stosowany jest w przypadku hipokaliemii u pacjentów, u których metody dietetyczne lub leczenie doustne są nieodpowiednie lub konieczne jest szybkie wyrównanie zaburzeń elektrolitowych. Preparat należy podawać wyłącznie po rozcieńczeniu (40 mmol/l) w powolnym wlewie dożylnym. Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 20 mmol/godz (zwykle 10 mmol/h) (Charakterystyka produktu leczniczego Kalium chloratum 15% 2024).

Kwas traneksamowy jest substancją o działaniu przeciwfibrinolitycznym. Działanie przeciwkrwotoczne kwasu traneksamowego polega na hamowaniu fibrinolitycznej aktywności plazminy. Stosowany jest w krwotokach spowodowanych uogólnioną lub miejscową fibrinolizą, np. w krwawieniach z przewodu pokarmowego, krwawieniach z dróg rodnych, zaburzeniach krwotocznych po zabiegach. Dawkowanie wynosi od 1 do 2 ampulek w powolnym wlewie dożylnym 2-3 razy na dobę. Leku nie należy stosować w ostrej zakrzepicy, ciężkich zaburzeniach czynności nerek oraz w DIC, u pacjentów z wywiadem drgawek. W przypadku krwimoczu z górnych dróg moczowych istnieje ryzyko niedrożności cewki moczowej (Charakterystyka produktu leczniczego Exaxyl 2024).

Aminy katecholowe stosowane są jako leki stymulujące receptory adrenergiczne. Fizjologicznie wyróżniamy receptory β_1 i β_2 oraz α_1 . Znajdują się one w różnych miejscach w organizmie, a ich pobudzenie wywołuje różne efekt. Receptory β_1 – możemy znaleźć w mięśniu sercowym, ich pobudzenie zwiększa częstość i siłę pracy serca. Receptory β_2 – spotykane są w drzewie oskrzelowym oraz naczyniach obwodowych, a ich pobudzenie powoduje rozkurcz mięśni gładkich, spadek oporu naczyniowego i rozkurcz oskrzeli. Receptory α_1 – występują głównie w mięśniach gładkich, pobudzenie ich powoduje skurcz naczyń i zwiększenie oporu naczyniowego.

Noradrenalina jest silnym agonistą receptorów α_1 i słabym agonistą receptorów β_1 . Po jej zastosowaniu uzyskujemy wzrost ciśnienia tętniczego krwi poprzez wzrost oporu naczyniowego oraz niewielki wzrost siły skurczu serca. Stosowana jest głównie we wstrząsie septycznym, a również we wstrząsie kardiogenym oraz pomocniczo we wstrząsie krwotocznym. Lek najczęściej stosuje się w pompie, dodając 1 ampulkę (4 mg) do 50 ml 0,9% NaCl i przesuwu 5 ml/h. Lek można stosować do naczyń obwodowych o dużej średnicy i unikać wynaczynienia.

Adrenalina jest agonistą receptorów β_1 oraz β_2 , efektem podania jest zwiększenie siły oraz częstości skurczów serca, a tym samym wzrost systemowego ciśnienia krwi. Przy wyższych dawkach adrenalina działa też pobudzająco na receptory alfa. Ze

względu na hamowanie degranulacji mastocytów adrenalina stosowana jest jako lek z wyboru w anafilaksji. Adrenalina może być podawana do żyły obwodowej. Dawkowanie adrenaliny zależy od sytuacji klinicznej, najczęściej:

- w anafilaksji stosuje się domięśniowo w dawce 0,5 mg u dorosłych oraz 10 µg/kg mc. jednorazowo do 0,5 mg u dzieci,
- w resuscytacji krążeniowo-oddechowej bolusy dożyłne 1 mg,
- w skurczu oskrzeli i napadzie astmy podskórnie i domięśniowo w dawce 0,3 mg u dorosłych i 10 µg/kg mc. u dzieci do dawki 0,3 mg (Mutschler i in. 2016, s. 314-319).

Dobutamina jest silnym agonistą receptorów beta oraz praktycznie nie pobudza receptorów alfa. Po zastosowaniu wzrasta rzut serca poprzez zwiększenie siły skurczów serca oraz zwiększenie częstości skurczów serca. Oddziaływanie na receptory beta 2 skutkuje niewielkim spadkiem oporu obwodowego. Dobutamina jest używana głównie we wstrząsie kardiogennym. Lek stosuje się w pompie, podając 250 mg (1 ampulkę) do 50 ml 0,9% NaCl, przesuw początkowy wynosi zwykle 3 ml/h. Jak pozostałe katecholaminy może być podawana do żyły obwodowej.

Siarczan magnezu w stanach nagłych stosowany jest do leczenia wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes, stanu przedzrzucawkowego, rzucawki. Może być również stosowany w celu uzupełnienia niedoborów magnezu. Dawkowanie zależne jest od wskazania:

- w rzucawce i stanie przedzrzucawkowym początkowo podaje się dawkę nasycającą 4 g, a następnie stosuje się schemat podtrzymujący, stosując wlew dożylny z szybkością 1 do 2 g/godzinę do ustąpienia napadów,
- w częstoskurczu typu torsade de pointes podaje się pojedynczy 2 g bolus dożylny.

Siarczan magnezu może powodować blok serca oraz wywołać przełom miasteniczny. Przy podaży dożylny czasem dochodzi do spadku częstości skurczów serca i spadku ciśnienia tętniczego krwi (Charakterystyka produktu leczniczego Magnesium sulfate Kalceks 2024).

Amiodaron w resuscytacji krążeniowo-oddechowej stosowany jest w rytmach do defibrylacji po 3 nieudanej próbie w dawce 300 mg, alternatywnie można zastosować 100 mg lidokainy. Po piątej nieudanej defibrylacji stosuje się 150 mg amiodaronu lub 50 mg lidokainy. Amiodaron można również stosować w przypadku zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a oraz jak już wspomniano w celu kontroli częstości skurczów w migotaniu przedsionków. Bolusy mogą być podawane do żył obwodowych, natomiast w przypadku infuzji ciągłej lub powtarzanej amiodaron należy podawać przez centralny dostęp żylny. Nie powinno się podawać innych leków przez dostęp dożylny, którym podawany był amiodaron. Roztwór amiodaronu należy rozpuścić w 5% roztworze glukozy. Po podaniu może wystąpić hipotensja, nawet do zapaści krążeniowej. Ze względu na niepożądane działania kardiologiczne (wydłużenie odstępu QT, bradykardia i blok serca) pierwsze podanie leku powinno odbyć się przy pełnym

monitorowaniu parametrów pacjenta. Przy przewlekłym stosowaniu leku konieczne jest kontrolowanie aminotransferaz wątrobowych, hormonów tarczycy, hormonu tyreotropowego oraz wskazana jest regularna kontrola okulistyczna. W czasie leczenia amiodaronem należy unikać ekspozycji na światło słoneczne lub stosować środki ochronne. Amiodaron może również powodować śródmiąższowe zapalenie płuc.

Adenozyna wykazuje działanie przeciwarrytmiczne poprzez otwarcie kanałów potasowych, powodując hiperpolaryzację błony komórkowej. Ze względu na krótki okres półtrwania służy do czasowego blokowania przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym, co prowadzi do przerwania częstoskurczy nadkomorowych. Adenozynę trzeba podawać w szybkim bolusie dożylnym, a następnie przepłukać solą fizjologiczną. Adenozynę stosuje się w dawkach dzielonych, rozpoczynając od 6 mg, potem przy braku skuteczności podaje się 12 mg iv., a następnie należy rozważyć dawkę 18 mg (Wytyczne resuscytacji 2021, rozdział 5).

Atropina jest konkurencyjnym, wybiórczym antagonistą pozazwojowych receptorów cholinergicznym M1 i M2. W zależności od dawki powoduje różne efekty. W pierwszej kolejności blokuje narządowe receptory muskarynowe w kolejności: oskrzela, serce, gałka oczna, mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i dróg moczowych; najpóźniej zmniejsza wydzielanie żółdkowe. W resuscytacji krążeniowo-oddechowej stosowana jest w bradykardii w dawce 0,5 mg co 3-5 minut do dawki całkowitej 3 mg. Atropina wykorzystywana jest również w premedykacji przy wprowadzaniu do znieczulenia ogólnego oraz w przypadku zespołu cholinergicznego oraz w stanach skurczowych mięśni gładkich (Mutschler i in. 2016, s. 336-338).

Wodorowęglan sodu stosowany jest w przypadku kwasicy metabolicznej, mleczanowej oraz w zatruciu salicylanami i barbituranami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz neuroleptykami. Lek podaje się w bezpośredniej iniekcji dożylniej nierozcieńczony w resuscytacji krążeniowo-oddechowej lub rozcieńczony 5% roztworem glukozy we wlewie kroplowym. Podczas podawania leku należy zapewnić skuteczną wentylację płuc celem usuwania dwutlenku węgla.

Bibliografia

- Charakterystyka produktu leczniczego Calcium chloratum WZF, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiN35rjxYGMaXUQJRAIH3kCXIQFnoECCKQAQ&url=https%3A%2F%2Fregistrestry.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frppl%2Fmedicinal-products%2F9315%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw1PxY-cRpF72kVi_BkFX9tU-&opi=89978449 [dostęp 29.10.2024].
- Charakterystyka produktu leczniczego Calcium Gluconate hameln, <https://www.google.com/url?s-a=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewirjbyOxoGMAXXxHBAIHUgOEHoQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fregistrestry.medyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frppl%2Fmedicinal-products%2F40291%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw10Sl4jiSLnEwwCSXP16yqM&opi=89978449> [dostęp 29.10.2024].

Charakterystyka produktu leczniczego Exaxyl, <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiK3aCsxoGMAxVRU1UIHbCvBFgQFnoECBwQAQ&url=https%3A%2F%2Frejestr.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F2331%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw155ivsGMOBM1gqLlYpZyiM&opi=89978449> [dostęp 29.10.2024].

Charakterystyka produktu leczniczego Kalium chloratum 15%, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi_1p7oxoGMAxXUKRAIHdhxDCcQFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Frejestr.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F3281%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw3c4GM8SMRhG1w7BJVCc695&opi=89978449 [dostęp 29.10.2024].

Charakterystyka produktu leczniczego Magnesium sulfate Kalceks, <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj1oNjuxoGMAxVvGhAIHQBALFgQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Frejestr.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F40909%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw3aTCR3UBLSZwISp9XeLSnO&cshid=1741679801471641&opi=89978449> [dostęp 29.10.2024].

<https://ebook.e-pw1.pl/wp-content/uploads/Zaburzenia-elektrolitowe-w-pigulce-2023.pdf> [dostęp 28.10.2024].

<https://www.gotowidoratownia.pl/aed-rytmy-defibrylacyjne-niedefibrylacyjne/> [dostęp 28.10.2024].

Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. (2016), *Farmakologia i toksykologia*, red. pol. wyd. M. Drożdżik, I. Kocic, D. Pawlak, Wydawnictwo MedPharm, Wrocław.

Szczeklik A., Gajewski P., Jaeschke R. (2024), *Interna Szczeklika 2024*, Medycyna Praktyczna, Kraków. Wytyczne resuscytacji 2021, https://www.prc.krakow.pl/wytyczne_2021.html [dostęp 28.10.2024].

Pytania kontrolne – przykłady

1. Zamiast amiodaronu jako leku arytmicznego można użyć:

- a) **lidokainy**
- b) bupiwakainy
- c) atropiny
- d) adrenaliny
- e) wodorowęglanu sodu

2. Amiodaron należy rozpuścić w:

- a) 0,9% roztworze NaCl
- b) 3% roztworze NaCl
- c) **5% roztworze glukozy**
- d) wodzie do wstrzykiwań
- e) amiodaronu nie należy rozpuszczać

3. W celu leczenia bradykardii stosuje się:

- a) amiodaron
- b) glukagon
- c) fentanyl
- d) **atropinę**
- e) ksylometazolinę

Informacje o autorach

Ilek. Maciej Harbich

Absolwent Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na kierunku fizjoterapia oraz Uniwersytetu Zielonogórskiego na kierunku lekarskim. Od 2022 r. asystent w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego. Na co dzień pracujący na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze. Zainteresowania to leczenie bólu, medycyna paliatywna, medycyna ratunkowa oraz diabetologia. Z zamiłowania dydaktyk, ukończył studia podyplomowe na kierunku przygotowanie pedagogiczne w Instytucie Nauk Podyplomowych Wyższej Szkoły Nauk Pedagogicznych. Autor prac naukowych, uczestnik wielu szkoleń i konferencji naukowych.

ORCID: 0000-0003-1604-7500

e-mail: m.harbich@inz.uz.zgora.pl

Ilek. med. Alfred Heller

Ukończył Akademię Medyczną we Wrocławiu w roku 1997. Po ukończeniu studiów odbył praktykę w University Hospital of Malaga na Oddziale Kardiologicznym. W roku 2000 zdał egzamin specjalizacyjny I stopnia z chorób wewnętrznych, a w 2005 r. – egzamin specjalizacyjny II stopnia z chorób wewnętrznych. Egzamin specjalizacyjny z kardiologii zdał w roku 2010. Od 1998 r. jest zatrudniony w Miedziowym Centrum Zdrowia S.A. w Lubinie. Początkowo pracował na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Zawodowych, później na Oddziale Kardiologicznym, obecnie pracuje w Poradniach Kardiologicznych. Ponadto od 2022 r. jest wykładowcą w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii na Uniwersytecie Zielonogórskim.

ORCID: 0009-0002-2271-8585

e-mail: a.heller@inz.uz.zgora.pl

dr n. med. Karolina Hoffmann

Doktor n. med. Karolina Hoffmann ukończyła w 1999 r. studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Po ukończeniu stażu podyplomowego w 2001 r. rozpoczęła specjalizację z chorób wewnętrznych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W 2007 r. uzyskała tytuł specjalisty chorób wewnętrznych, w 2012 r. specjalisty z zakresu hipertensjologii, w 2017 r. specjalisty z zakresu endokrynologii, w 2022 r. certyfikat z zakresu lipidologii Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego. W 2011 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Rozpowszechnienie wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji osób młodych”. Od 2018 r. pracuje jako adiunkt w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do Jej kręgów zainteresowań naukowych należą: diagnostyka i leczenie otyłości oraz współistniejących zaburzeń metabolicznych, nadciśnienie tętnicze, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, choroby endokrynologiczne, COVID-19, analiza czynników wpływających na skuteczność leczenia wymienionych schorzeń.

ORCID: 0000-0001-6148-4094

e-mail: karolinahoffmann@ump.edu.pl

dr n. farm. Karolina Kieres

Absolwentka Wydziału Farmacji Università degli Studi di Salerno we Włoszech, gdzie w roku 2010 uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych. Wieloletni pracownik Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze, obecnie kierownik Apteki Szpitalnej. Od 2017 r. pracuje jako adiunkt w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii w Instytucie Nauk o Zdrowiu na Uniwersytecie Zielonogórskim. Bierze udział w projektach badawczych oraz badaniach klinicznych.

ORCID: 0000-0001-8437-3741

e-mail: k.kieres@inz.uz.zgora.pl

dr hab. n. farm. Dorota Kopciuch

Adiunkt w Katedrze i Zakładzie Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Posiada wieloletnie doświadczenie zawodowe w branży badań klinicznych. Jej zainteresowania są ściśle powiązane z szeroko pojętą farmacją społeczną, tj. badaniami klinicznymi, pharmacovigilance, farmakoekonomiką, a także efektywnością kliniczną i ekonomiczną leków, do których nawiązuje w prowadzonych przez siebie projektach naukowych.

ORCID: 0000-0001-6547-6112

e-mail: dkoligat@ump.edu.pl

dr hab. n. med. Dariusz Kotłęga, prof. UZ

Pracownik Zakładu Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu Zielonogórskiego na stanowisku profesora uczelni. Absolwent Wydziału Lekarskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalizacja w dziedzinie neurologii i studia doktoranckie realizowane w Klinice Neurologii PUM. Ukończone studia podyplomowe „Zarządzanie w opiece zdrowotnej” w Zachodniopomorskiej Szkole Biznesu w Szczecinie. Praktyki zawodowe odbywane w szpitalach w Wielkiej Brytanii, Grecji i Holandii. Praca zawodowa w Klinice Neurologii PUM, poradniach neurologicznych, a przez ostatnie 9 lat jako ordynator Oddziału Neurologii oraz Oddziału Rehabilitacji Neurologicznej w Głogowie. Aktualnie pracuje na stanowisku konsultanta w oddziale udarowym szpitala w Northampton w Wielkiej Brytanii. Autor krajowych i zagranicznych publikacji naukowych oraz recenzji dla czasopism naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Royal College of Physicians, British Medical Association.

ORCID: 0000-0002-3116-9656

e-mail: dkotlega@uz.zgora.pl

Lidia Magdalena Michalak

Studentka szóstego roku wydziału lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zainteresowania naukowe obejmują kardiologię, farmakologię. Współautorka opublikowanego w 2024 r. przeglądu systematycznego: Understanding Medical Cannabis: A Simple Guide to CBD and THC.

ORCID: 0009-0001-5230-9558

e-mail: lidia.magdalena.michalak@gmail.com

dr n. med. Sylwia Sulimiera Michalak

Specjalista medycyny rodzinnej. Praca doktorska obroniona z wyróżnieniem w 2017 r., w Katedrze i Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2017 r. adiunkt w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego, od 2018 do 2024 r. kierownik tego Zakładu. Jest autorem wielu prac z dziedziny hematologii, zwłaszcza dotyczących tematyki niedokrwistości. Recenzent wielu międzynarodowych czasopism, w 2022 r. otrzymała wyróżnienie Top Reviewer Acta Haematologica Polonica. Zainteresowania naukowe: hematologia, geriatria, farmakologia, pandemia COVID-19, jakość życia.

ORCID: 0000-0002-9361-4401

e-mail: s.michalak@inz.uz.zgora.pl

prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Nowakowska

Profesor nauk farmaceutycznych; kierownik Katedry i Zakładu Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2008-2019, obecnie profesor w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Instytutu Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego. Autor ponad 600 prac naukowych z zakresu psychofarmakologii i farmakoekonomiki, publikowanych w czasopismach krajowych i zagranicznych. Uznany ekspert z zakresu farmakologii, farmakoekonomiki, oceny technologii medycznych, zarządzania w ochronie zdrowia. Członek wielu towarzystw i organizacji międzynarodowych. Honorowy członek Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego. Uhonorowana wieloma nagrodami za działalność naukową i dydaktyczną, w tym nagrodą I° Ministra Edukacji i Nauki. Odbyte liczne staże naukowe za granicą m.in. Mediolan, Salamanka jako visiting professor.

ORCID: 0000-0001-5515-9551

e-mail: elapharm@poczta.onet.pl

dr hab. n. farm. Anna Paczkowska

Doktor hab. n. farm. Anna Paczkowska ukończyła w 2009 r. studia magisterskie na Uniwersytecie Przyrodniczym, kierunek biotechnologia. Następnie w 2014 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Badania farmakoekonomiczne – subiektywna ocena jakości życia oraz analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce”. Od 2015 r. pracuje jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do jej kręgu zainteresowań naukowych należy: kalkulacja kosztów leczenia chorób przewlekłych oraz analiza czynników wpływających na skuteczność leczenia wielu schorzeń (compliance, pharmacovigilance, ocena poziomu wiedzy pacjenta z zakresu danej choroby). Specjalizuje się w analizie regulacji prawnych dotyczących stosowania leków biologicznych i biopodobnych oraz ich oceny dostępności i bezpieczeństwa na polskim rynku aptecznym.

ORCID: 0000-0002-0058-2632

e-mail: aniapaczkowska@ump.edu.pl

mgr Zbigniew Suchecki

Absolwent Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na kierunku farmacja oraz Uniwersytetu Zielonogórskiego na kierunku lekarskim. Od 2019 r. wykładowca w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego. Lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu w Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej Wojewódzkiego Centrum Szpitalnego Kotliny Jeleniogórskiej. Członek AO Trauma oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Ręki. Uczestnik wielu szkoleń i konferencji naukowych.

ORCID: 0009-0005-6306-8197

e-mail: sucheckizbigniew@wp.pl

dr n. farm. Michał Szulc

Nauczyciel akademicki oraz farmakolog, łączny dorobek naukowy obejmuje 40 prac oryginalnych i poglądowych oraz 70 komunikatów zjazdowych. Jest współautorem 3 podręczników z zakresu farmakologii dla studentów. Zajmuje się również farmakologią eksperymentalną z zakresu badań uzależnień, leczenia bólu, choroby Parkinsona oraz patologii ciąży w modelach zwierzęcych.

ORCID: 0000-0003-3295-2789

e-mail: m.szulc@inz.uz.zgora.pl

dr hab. n. farm. Tomasz Zaprutko

Farmaceuta, adiunkt w Katedrze i Zakładzie Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pracę naukową ukierunkowaną na ekonomiczne następstwa chorób psychicznych, dostępność ekonomiczną do farmakoterapii i usług medycznych oraz farmację społeczną łączy z aktywnością w obszarze marketingu na rynku farmaceutycznym, który stanowi jego hobby zawodowe. Zajmuje się, również w ujęciu praktycznym, m.in. tematyką negocjacji cenowych i zarządzania magazynem apteki, budowania marki oraz wykorzystania neuromarketingu na rynku farmaceutycznym. W czasie wolnym od pracy pasjonat sportu, a przede wszystkim piłki nożnej.

ORCID: 0000-0001-9737-9624

e-mail: tomekzaprutko@ump.edu.pl

Podręcznik pod redakcją prof. E. Nowakowskiej zawiera nie tylko rozdziały poświęcone określonym grupom leków, ale też omawia schematy postępowania terapeutycznego w konkretnych jednostkach chorobowych. Poza tym odnosi się do niezwykle istotnego problemu, jakim jest potrzeba indywidualizacji leczenia w zależności od cech charakterystycznych danej populacji pacjentów, np. dzieci, osób starszych czy kobiet w ciąży. W podręczniku został także szczegółowo omówiony problem stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*). Podano nie tylko wskazówki do prowadzenia tego typu terapii, ale także przedstawiono uwarunkowania prawne do ich podjęcia. Bardzo przystępnie podane są trudne zagadnienia dotyczące zagadnień farmakokine-tyki oraz zależności działania leków od cech genetycznych pacjentów. Jakość podręcznika istotnie zwiększa zajęcie się interakcjami pomiędzy różnymi grupami leków i wskazanie ich znaczenia w sukcesie lub ewentualnej porażce farmakoterapii. Wysoko także oceniam podkreślenie występowania zjawiska polipragmazji jako generalnie niekorzystnego dla pacjentów. W podręczniku zwrócono także uwagę na poważny problem działań niepożądanych leków. Tego typu informacje zdecydowanie pomogą przyszłym i obecnym lekarzom w prowadzeniu bezpiecznych terapii, w których do minimum będzie możliwe ograniczenie niekorzystnego działania leków. Jako że podręcznik jest skierowany nie tylko do studentów i absolwentów studiów na wydziałach lekarskich, uwagę zwracają dane dotyczące aspektów prawnych wypisywania recept przez pielęgniarki i położne. Temat ten jest niezwykle szeroko i dogłębnie omówiony. Moim zdaniem podręcznik ten będzie istotną pozycją wśród podręczników farmakologii ze względu na dane z tzw. ostatniej chwili (ponad 70 pozycji piśmiennictwa z roku 2024), analizy postępowania w wielu chorobach i stanach patologicznych, położenie silnego akcentu na efekty niepożądane leków, a także na zestaw pytań testowych po każdym rozdziale, co ułatwia weryfikację przyswojenia wiedzy przez studentów i absolwentów kierunków medycznych.

Z recenzji wydawniczej prof. dr. hab. Stanisława Czuczvara



UNIwersytet
Zielonogórski

ISBN 978-83-7842-577-9