

10

Czy leki z grupy analogów GLP-1 to świetlana przyszłość w leczeniu otyłości?

28

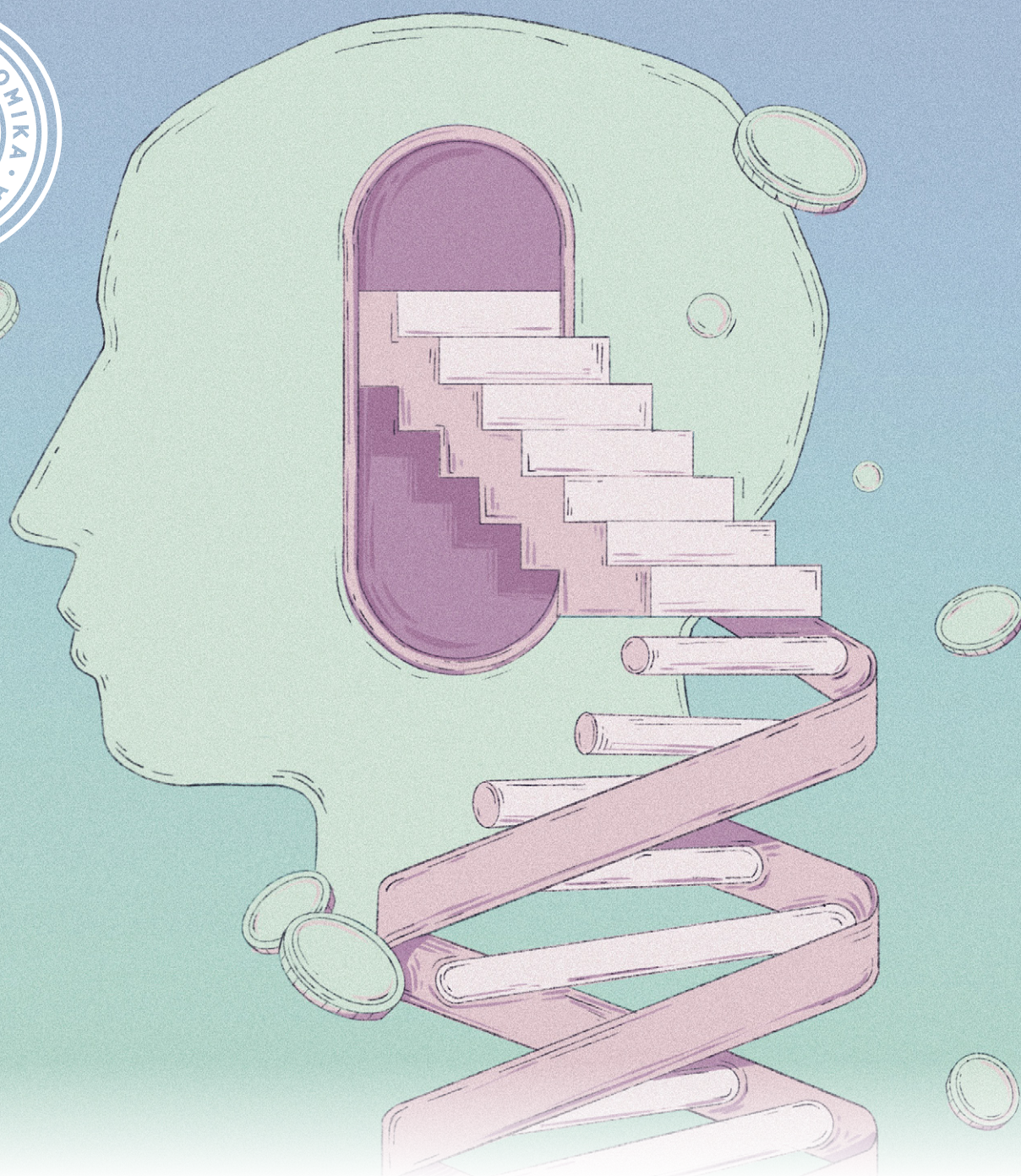
Interakcje lekowe i sumowanie działań niepożądanych – dlaczego to istotne w praktyce klinicznej?

35

Receptura apteczna w schorzeniach dermatologicznych

FARMAKOEKONOMIKA SZPITALNA

Magazyn dla farmaceutów szpitalnych



Badania i rozwój związków terapeutycznych

Szanowni Czytelnicy!

Zapraszam Państwa do zapoznania się z 63. numerem kwartalnika „Farmakoekonomika Szpitalna”, czasopiśma wydawanego przez spółkę Urtica już od 18 lat. Najnowsze wydanie to jak zawsze źródło specjalistycznej wiedzy z zakresu farmakoekonomiki, farmakoterapii, farmakologii, farmacji szpitalnej i klinicznej. To również źródło aktualności związanych z działalnością firmy Urtica oraz Fundacji Urtica Dzieciom.

W najnowszym numerze przeczytacie Państwo m.in. o badaniach i rozwoju związków terapeutycznych, zapoznacie się z tematyką interakcji lekowych i sumowania działań niepożądanych w praktyce klinicznej, a także z wnikliwym poszukiwaniem odpowiedzi na pytanie, czy leki z grupy analogów GLP-1 mogą stanowić świetlaną przyszłość w leczeniu otyłości. Mam nadzieję, że te, jak i pozostałe treści przyniosą Państwu czytelniczną przyjemność, dostarczając jednocześnie dawkę najnowszej wiedzy oraz inspirację w codziennej praktyce.

Życzę przyjemnej lektury!

Agnieszka Jakubowska
Redaktor Naczelna

WYDAWCA

Urtica Sp. z o.o.
54-613 Wrocław
ul. Krzemieniecka 120
tel. 71 782 66 01
www.urtica.pl

Nakład 1550 egz.
ISSN: 2081 299X

ADRES REDAKCJI

Farmakoekonomika Szpitalna
Ul. Krzemieniecka 120,
54-613 Wrocław

MATERIAŁY GRAFICZNE

Adobe Stock

PROJEKT OKŁADKI

Agata Szmytkowska

REDAKTOR NACZELNA

Agnieszka Jakubowska
agnieszka.jakubowska@urtica.pl

PROJEKT I SKŁAD

Kamil Potęga,
Studio Grafa, www.grafa.pl

KOREKTA JĘZYKOWA

Julia Kasprzyk

KONTAKT DO REDAKCJI/ REKLAMA

redakcja@urtica.pl

ZAPIS DO PRENUMERATY ELEKTRONICZNEJ

www.urtica.pl/edukacja/farmakoekonomika-szpitalna



Redakcja nie zwraca materiałów niezamówionych, zastrzega sobie prawo do redagowania nadesłanych tekstów i nie odpowiada za treść zamieszczonych reklam.

urtica
Na nas można liczyć

FARMAKOEKONOMIKA

- 4 Badania i rozwój związków terapeutycznych
dr n. farm. Agnieszka Zajda-Ambroszczyk

FARMAKOTERAPIA

- 10 Czy leki z grupy analogów GLP-1 to świetlana przyszłość w leczeniu otyłości?
dr hab. n. farm. Anna Paczkowska, mgr farm. Jakub Pietraszak,
dr n. med. Karolina Hoffmann, dr hab. n. farm. Dorota Kopciuch,
prof. Krzysztof Kus
- 16 Praktyczne aspekty plejotropowego mechanizmu działania diklofenaku
mgr farm. Natalia Jastrzębska

FARMACJA SZPITALNA

- 20 Dekada płynoterapii w Polsce – jubileuszowy przegląd z okazji 10-lecia płynu Optilyte
mgr farm. Adam Mokshaha-Zarzycki

FARMAKOLOGIA

- 28 Interakcje lekowe i sumowanie działań niepożądanych – dlaczego to istotne w praktyce klinicznej?
dr n. farm. Adrian Bryła
- 31 Znane i nowe grupy leków hamujących immunologiczne punkty kontrolne w immunoterapii nowotworów
mgr farm. Joanna Florczyk
- 35 Receptura apteczna w schorzeniach dermatologicznych
mgr farm. Barbara Żołna
- 43 Zakażenia układu moczowego u osób dorosłych a zarządzanie antybiotykoterapią – część II
mgr farm. Wojciech Gostomczyk

AKTUALNOŚCI

- 48 e-Urtica ma już rok
Redakcja
- 50 Infinicyt™ – przełomowe oprogramowanie do diagnostyki
Anna Stodolska
- 52 ONKOkonsultacje
Paulina Kucińska
- 53 Nowości na FUrtce już dostępne!
Julia Kasprzyk
- 54 Razem malujemy nadzieję. Podaruj 1,5% podatku dzieciom chorym onkologicznie!
Julia Kasprzyk

WSPÓŁPRACA



dr n. farm. Agnieszka Zajda-Ambroszczyk
przemysł farmaceutyczny

data utworzenia: 04.01.2025 r.

Badania i rozwój związków terapeutycznych

Research and development of therapeutic compounds

Streszczenie

Z powszechnie dostępnych raportów wynika, iż przeciętny całkowity koszt odkrywania i opracowywania leków *de novo*, opierający się na screeningu fenotypowym bądź podejściu ukierunkowanym na cel, oscyluje w granicach aż 2–3 miliardów dolarów. Warto również wspomnieć, że całkowity proces opracowywania nowej cząsteczki leczniczej jest niezwykle czasochłonny, gdyż zajmuje od 10 do 17 lat. Firmy farmaceutyczne oraz naukowcy z sektora publicznego, mając na uwadze pilną potrzebę opracowywania nowych leków, wciąż poszukują alternatywnych metod ich odkrywania. W rozwijającej się dziedzinie polifarmakologii repozycjonowanie leków stało się alternatywą dla opracowywania leków *de novo*. W ostatnich latach zmiana przeznaczenia leków zyskała ogromne zainteresowanie, gdyż pozwala ona na skrócenie czasu, jak i ograniczenie kosztów związanych z poszukiwaniem nowych produktów leczniczych.

Słowa kluczowe: opracowywanie nowych cząsteczek, sztuczna inteligencja, screening fenotypowy, projektowanie oparte na ligandach, molekularny mechanizm działania

Summary

Publicly available reports indicate that the average total cost of *de novo* drug discovery and development, based on phenotypic screening or a target-directed approach, is around \$2–3 billion. It is also worth mentioning that the entire process of developing a new therapeutic molecule is extremely time-consuming, taking from 10 to 17 years. Pharmaceutical companies and public sector scientists, given the urgent need to develop new drugs, are constantly looking for alternative methods of drug discovery. In the emerging field of polypharmacology, drug repositioning has become an alternative to *de novo* drug development. In recent years, drug repurposing has gained enormous interest, as it allows for reducing the time and costs associated with the search for new medicinal products.

Keywords: *de novo* drug development, artificial intelligence, phenotypic screening, ligand based drug design, molecular mechanism of action

Standardowy proces odkrywania i opracowywania nowych wiodących cząsteczek o pożądanych właściwościach farmakologicznych i fizykochemicznych (ang. *de novo drug development*) oparty jest na tradycyjnych strategiach ich poszukiwania, bazujących na screeningu fenotypowym (PDD, ang. *phenotypic drug discovery, phenotypic screening, phenotypic approach*) lub podejściu ukierunkowanym na cel (TDD, ang. *target-based drug discovery, target-based approach, target-based screening*). Te standardowe metody odkrywania leków są również powszechnie wykorzystywane w dziedzinie toksykologii jako modele identyfikujące logiczną sekwencję zdarzeń powiązanych ze sobą przyczynowo na poziomie molekularnym i komórkowym (AOP, ang. *Adverse Outcome Pathway*), która prowadzi do wywołania efektu toksycznego na skutek ekspozycji organizmu na działanie danej substancji.

Screening fenotypowy definiuje się jako badanie przesiewowe leków w komórkowych lub zwierzęcych modelach chorób w celu poszukiwania związków aktywnych, które wykazują oczekiwany efekt fenotypowy, a więc modulują stan chorobowy badanych komórek lub tkanek. Fenotypowe badania przesiewowe to podejście eksperymentalne obejmujące następujące techniki: testy komórkowe *in vitro* oraz testy *in vivo* do oceny odpowiedzi fenotypowej komórek lub tkanek stymulowanych badaną substancją. W przeciwieństwie do podejścia opartego na celu, w metodzie tej leki są opracowywane bez wcześniejszej wiedzy lub uprzedzeń w stosunku do określonego celu molekularnego. Pomimo odkrycia cząsteczki modyfikującej fenotyp w sposób, który generuje pozytywny wpływ na daną jednostkę chorobową, niezmiernie ważne jest przeprowadzenie dalszych dogłębnych badań, a więc m.in. tzw. docelowej dekonwolucji (ang. *target deconvolution*) – identyfikacji cząsteczki docelowej, na którą wpływa związek aktywny i która jest odpowiedzialna za odpowiedź fenotypową, a następnie walidacja celu molekularnego (ang. *target fishing*), a także dalszy rozwój badań nad lekiem [1, 2].

Opracowywanie leków na podstawie celu jest zaś strategią ukierunkowaną na identyfikację i walidację celu molekularnego, tj. białka, kompleksu białkowego, genu odpowiedzialnego

za inicjację, promocję czy progresję choroby, a następnie na poszukiwaniu aktywnych cząsteczek, które wykazują zdolność do modulowania lub całkowitego hamowania aktywności tegoż celu biologicznego [3].

W ciągu ostatnich trzech dekad, w związku z postępem technologii eksperymentalnych w biologii molekularnej i genomice, podejście ukierunkowane na cel było dominującą strategią służącą do opracowywania i odkrywania nowych leków w przemyśle farmaceutycznym [4]. Spośród wszystkich zatwierdzonych leków przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) w latach 1999–2013 aż 70% zostało odkrytych poprzez podejście ukierunkowane na cel. Zalety badań przesiewowych opartych na celu obejmują prostotę, niższy koszt w porównaniu z badaniami fenotypowymi oraz łatwość generowania informacji o zależności struktura-aktywność (SAR) [3]. Genetyka stanowi najpotężniejsze narzędzie w identyfikacji celów molekularnych. Jeżeli ludzki gen jest ściśle powiązany z daną jednostką chorobową, to dostarcza to mocnych dowodów na to, iż cząsteczka ukierunkowana na niniejszy gen ma duże szanse powodzenia. Zatem dział genetyki oraz biologii molekularnej identyfikuje geny zaangażowane w choroby, a technologia rekombinacji umożliwia ich ekspresję oraz testowanie na uporządkowanych zbiorach związków chemicznych o znanej strukturze oraz ustalonych właściwościach fizykochemicznych (tzw. biblioteki związków) poprzez wysokowydajne badania przesiewowe (HTS, ang. *high-throughput screening*) [5].

Warto wspomnieć, iż podejście to nie ogranicza się jedynie do odkrywania leków małowcząsteczkowych, a cel biologiczny zidentyfikowany za pomocą genetyki może być zaangażowany zarówno w te bardziej powszechne choroby, jak i w rzadkie choroby genetyczne [5]. Strategia ta jest również powszechnie wykorzystana do opracowania innowacyjnych leków, biofarmaceutyków, w tym m.in. przeciwciał rekombinowanych i monoklonalnych oraz innych leków biologicznych o strukturze białkowej [5]. Bardzo dobrym przykładem są peptydowe leki hipoglikemizujące stosowane w farmakoterapii T₂DM (cukrzyca typu 2, ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*), tj. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna, celujące w DPP IV (dipeptydylopeptydaza 4; ang. *dipeptidyl peptidase-4*), który jest kluczowym

regulatorem hormonów stymulujących sekrecję insuliny, tj. GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1; ang. *glucagon-like peptide-1*) i GIP (glukozozależny peptyd insulinotropowy; ang. *gastric inhibitory peptide*); a także dulaglutyd, eksenatyd, liksysenatyd, liraglutyd, których celem jest receptor GLP-1 [6]. Ponadto dostępne dziś terapie genowe oraz środki terapeutyczne będące kwasami nukleinowymi zostały także opracowane w oparciu na identyfikacji celu molekularnego [5]. Zaobserwowano również odrodzenie zainteresowania screeningu fenotypowym związane z ogromnym postępem technologicznym w ostatnich trzech dekadach. Rozwinęła się technologia wykorzystywana w fenotypowych badaniach przesiewowych w modelach komórkowych, w tym indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC, ang. *induced pluripotent stem cells*); czy zaawansowanych systemów, tj. hodowle komórkowe 3D, drukowania tkanek, organoidy; a także narzędzi do edycji genów, tj. system CRISPR-Cas (ang. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR associated*) oraz nukleazy efektorowe podobne do aktywatora transkrypcji (TALENs, ang. *Transcription activator-like effector nucleases*), co umożliwiło opracowanie nowych, bardziej realistycznych modeli chorób [136–138]. Mimo iż są to alternatywne podejścia opracowywania leków *de novo*, powinny być obecnie postrzegane jako swoiste strategie uzupełniające, zwiększające szanse na odkrycie i opracowanie leków o nowym molekularnym mechanizmie działania (MoA, ang. *molecular mechanism of action*) [3].

Ograniczenia opracowywania leków *de novo*

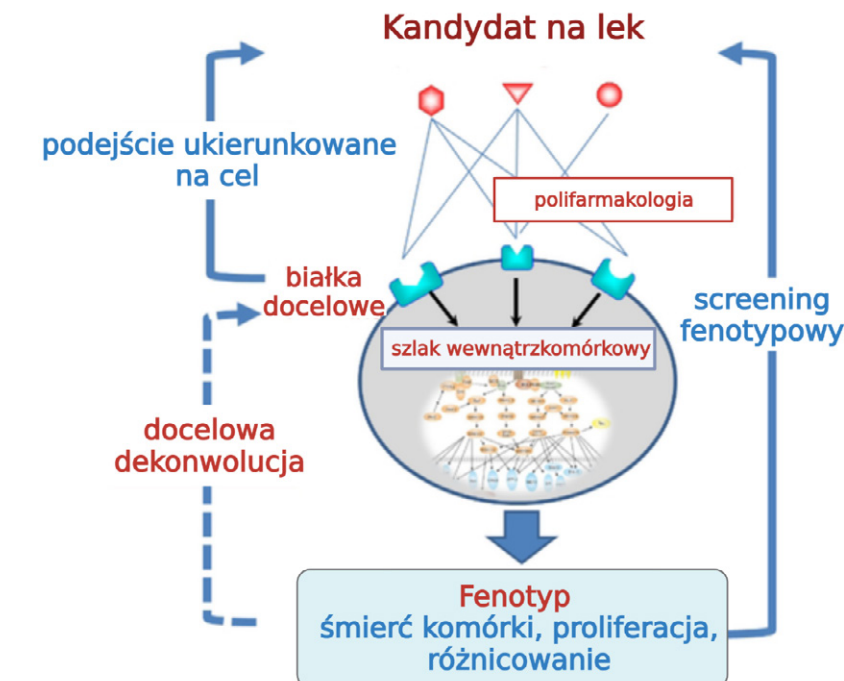
Istnieją dwa bardzo istotne ograniczenia w opracowywaniu leków *de novo*, tj. dekonwolucja celu i polifarmakologia. Docelowa dekonwolucja jest tzw. „wąskim gardłem” screeningu fenotypowego oraz screeningu ukierunkowanego na cel. W podejściu fenotypowym, nawet jeśli związek aktywny, który wpływa korzystnie na docelowy fenotyp zostanie zidentyfikowany, to niestety nie jest możliwe ujawnienie cząsteczki docelowej, na którą bezpośrednio działa wspomniany związek aktywny. Nie można również ustalić powiązania między docelową biocząsteczką a fenotypem. Natomiast w podejściu opartym na celu poszukiwany związek aktywny bezpośrednio

oddziałuje na znaną cząsteczkę docelową. Jednakże, jeśli cel molekularny nie został jeszcze poznany, to niestety nie można zastosować powyższej strategii [1].

Ponadto leki mogą działać nie tylko na jeden cel, ale na wiele celów, a obserwowana skuteczność nie zawsze musi wynikać z pierwotnie oczekiwanych mechanizmów. Zatem drugim kluczowym ograniczeniem w odkrywaniu leków jest zdolność pojedynczej cząsteczki do interakcji z wieloma receptorami oraz do modulowania ich odpowiedzi, a także jej wpływ na fenotypy, takie jak skuteczność i toksyczność, określana mianem polifarmakologii [1, 7]. Niezbędnym elementem jest przeprowadzenie docelowej dekonwolucji dla wielu cząsteczek biologicznych, które mogą wpływać na skuteczność i toksyczność leku. Niezwykle trudno jest przeprowadzić eksperymenty docelowej dekonwolucji dla wielu cząsteczek, gdyż jest to obciążone dużymi kosztami oraz ogromem pracy. Nawet jeśli docelowa dekonwolucja została przeprowadzona dla znacznej ilości cząsteczek biologicznych, to w warunkach eksperymentalnych niezwykle trudno jest zaprojektować strukturę związku, która wchodzi w interakcję z wieloma cząsteczkami docelowymi [1].

Repozycjonowanie

Konwencjonalne odkrywanie i opracowywanie leków jest niestety żmudnym oraz niezwykle czasochłonnym procesem, który obciążony jest dużymi kosztami badań i rozwoju (R&D, ang. *research and development*) oraz bardzo wysokim ryzykiem niepowodzenia. Z powszechnie dostępnych raportów wynika, iż przeciętny koszt całkowity odkrywania i opracowywania leków *de novo* oscyluje w granicach 2–3 miliardów dolarów. Natomiast całkowity proces opracowywania nowej cząsteczki leczniczej zajmuje od 10 do 17 lat [8, 9]. Przegląd literatury naukowej dowodzi, iż jedynie jedna cząsteczka spośród tysięcy kandydatów na potencjalny środek leczniczy o potwierdzonej skuteczności w badaniach przedklinicznych przechodzi do I fazy badań klinicznych. Natomiast spośród leków zakwalifikowanych do I fazy badań klinicznych tylko 10% zostaje wdrożonych na rynek farmaceutyczny [8, 9]. Firmy farmaceutyczne oraz naukowcy z sektora publicznego, mając na uwadze pilną potrzebę opracowywania nowych leków oraz wszystkie



Rycina 1. Podejścia fenotypowe i oparte na celu, dekonwolucja celu i polifarmakologia w odkrywaniu leków.

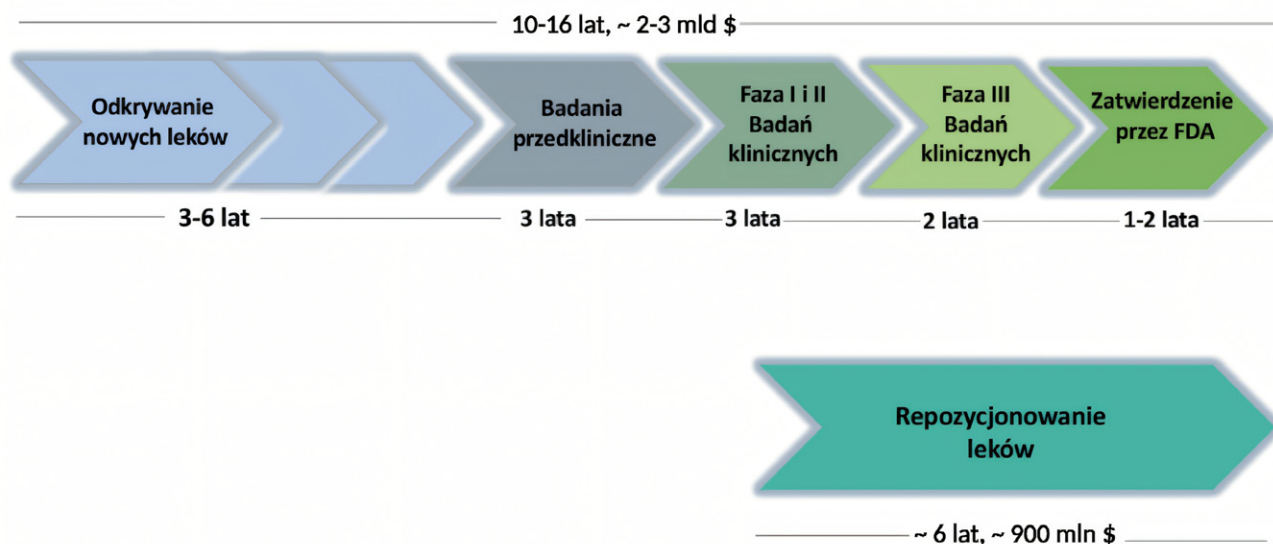
powyższe aspekty, poszukując nowych, alternatywnych metod odkrywania leków.

W rozwijającej się dziedzinie polifarmakologii repozycjonowanie leków stało się alternatywą dla opracowywania leków *de novo*. Podejście polegające na zmianie przeznaczenia leku umożliwia odkrywanie nowych celów biologicznych poza zakresem pierwotnego wskazania terapeutycznego dla cząsteczek eksperymentalnych oraz leków zatwierdzonych, badanych, wycofanych czy wyeliminowanych w trakcie badań klinicznych. W literaturze fachowej dla strategii określanej mianem „repozycjonowania leków” spotykane są również inne pojęcia, które są obecnie stosowane zamiennie, tj. „przekierowywanie leków” lub „znajdowanie nowych zastosowań dla starych leków” (ang. *drug repurposing*, *drug re-profiling*, *drug re-tasking*, *drug repositioning*). Repozycjonowanie leków jest bardzo owocną ścieżką umożliwiającą pozyskiwanie leków o nowych wskazaniach terapeutycznych, która pozwala na skrócenie czasu, jak i ograniczenie kosztów związanych z badaniami wstępnymi, a więc opracowywaniem nowych receptur, optymalizacją chemiczną, przesiewową analizą *in vitro* i *in vivo*, badaniami toksykologicznymi czy klinicznymi. Leki o zmienionym przeznaczeniu są zazwyczaj zatwierdzane w ciągu 3–12 lat, a całkowity ich koszt jest aż o połowę mniejszy [8–10]. Podejście zmiany przeznaczenia leku jest także związane z wyższym wskaźnikiem powodzenia w procesie zatwierdzania

leku przez organy regulacyjne ds. leków w porównaniu z cząsteczkami leczniczymi opracowanymi *de novo*. Wynika to z dostępności już wcześniej zatwierdzonych przez organ regulacyjny ds. leków danych dotyczących dawki oraz narażenia (poprzednie badania przedkliniczne oraz I–IIb faza badań klinicznych), czy profilu bezpieczeństwa (toksykologia przedkliniczna i III faza badań klinicznych zatwierdzonego leku) [11]. Istnieją dwie główne strategie zmiany przeznaczenia leku: *on-target* – cel biologiczny leku jest ten sam, ale choroba jest inna, oraz *off-target* – zarówno cel, jak i wskazania medyczne są nowe [8].

Zmiana przeznaczenia leków w poszukiwaniu nowych substancji leczniczych zyskała ogromne zainteresowanie w ostatnich latach ze względu na globalne zagrożenie związane z pandemią COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*), wywołaną przez wirus SARS-CoV-2, które wymagało pilnego opracowania skutecznego leku. W ciągu sześciu miesięcy od wybuchu pandemii, Komisja Europejska (KE), bazując na pozytywnej opinii wydanej przez Europejską Agencję Leków (EMA), przyznała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu analogu nekleozydu, remdesiwiru, do leczenia COVID-19 [12–15]. Pierwotnie remdesivir został zaś opracowany do leczenia gorączki krwotocznej.

Niniejsza strategia koncentruje się na wirtualnym przeszukiwaniu bibliotek leków w celu poszukiwania podobieństw w efekcie oraz sposobie



Rycina 2. Porównanie procesu odkrywania i opracowywania leków *de novo* ze strategią repozycjonowania [8].

działania cząsteczek, a także w kierunku ujawnienia nowych celów, m.in. badania powiązań między strukturą chemiczną leku a działaniem niepożądanym, czy zależności między lekami a chorobami. Zatem repozycjonowanie leków nie tylko dostarcza dane charakteryzujące cele i fenotypy chorób czy profile leków, ale także pozwala uzyskać całe mapy szlaków.

Metody obliczeniowe, tzw. zmiana przeznaczenia leków *in silico* (komputerowe repozycjonowanie) są powszechnie stosowane do repozycjonowania leków i obecnie stały się potężnym narzędziem w procesie odkrywania i opracowywania leków. Powyższe metody obliczeniowe można podzielić na dwie kategorie w zależności od źródła danych: oparte na danych przedklinicznych i oparte na danych klinicznych [16]. Komputerowe metody obliczeniowe oparte na danych przedklinicznych obejmują: projektowanie oparte na strukturze, (SBDD, ang. *structure-based drug design*), tj. dokowanie i dynamika molekularna oraz projektowanie oparte na ligandach (LBDD, ang. *ligand based drug design*), tj. analiza zależności między strukturą chemiczną a aktywnością biologiczną leku (QSAR, ang. *quantitative structure-activity relationship*) oraz modelowanie farmakoforów, a także z wykorzystaniem technologii sztucznej inteligencji (AI, ang. *artificial intelligence*), tj. metoda uczenia maszynowego [17]. Warto wspomnieć, iż w 2019 r. Iwata i współpracownicy opracowali nową metodę *in silico* opartą na technice uczenia maszynowego, która przezwycięża dwa wcześniej opisane problemy związane ze screeningiem fenotypowym i ukierunkowanym na

cel, tj. dekonwolucja celu i polifarmakologii. Metoda ta integruje dane ze strategii opartej na celu – interakcja związek-docelowe białko oraz dane uzyskane z podejścia fenotypowego – interakcja związek-fenotyp. Dzięki powyższej metodzie istnieje możliwość wydedukowania wielu białek docelowych, z którymi może oddziaływać badana cząsteczka i które mogą być bezpośrednio związane z odpowiedzią fenotypową [1].

Generowanie oraz walidację hipotez dotyczących repozycjonowania leków oferuje również elektroniczna dokumentacja medyczna (EHRs, ang. *electronic health records*) powiązana z prowadzeniem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *pharmacovigilance*). Zbiór ten zawiera rzeczywiste dane kliniczne i patofizjologiczne pacjentów uzyskane podczas rutynowej opieki klinicznej w czasie rzeczywistym. Bardzo ważne jest opracowanie odpowiednich technik przetwarzania języka naturalnego (NLP, ang. *Natural Language Processing*), a więc dokładna eksploracja danych pochodzących z fachowej literatury naukowej, aby w sposób dokładny monitorować bezpieczeństwo leków [18].

Obserwacje kliniczne lekarzy są również ważnym elementem podejścia ukierunkowanego na zmianę przeznaczenia. Zdarza się, że lek może także wywierać zaskakujące działanie farmakologiczne, które pierwotnie nie było zamierzone [6]. Modelowym przykładem jest minoksydyl, lek opracowany w latach pięćdziesiątych XX wieku przez firmę Upjohn, który miał znaleźć zastosowanie w leczeniu wrzodów żołądka

i dwunastnicy, jednakże zsyntetyzowana cząsteczka wykazywała efekt silnie rozszerzający naczynia krwionośne. Początkowo minoksydyl został zatwierdzony przez FDA w leczeniu ciężkich postaci nadciśnienia tętniczego, ale ze względu na liczne działania niepożądane powyższe wskazanie rejestracyjne zostało usunięte. Nieoczekiwanym efektem farmakologicznym była kliniczna odpowiedź minoksydylu w przypadku pacjentów borykających się z łysieniem androgenowym. Lek ten początkowo był przepisywany przez lekarzy *off-label*, a następnie w 1986 r. został zatwierdzony przez FDA do stosowania w powyższej jednostce chorobowej [6].

Politerapia a leki o wielu celach

Nieustanny postęp w dziedzinie biochemii, biologii molekularnej oraz genetyki pozwala naukowcom identyfikować nowe cele molekularne odgrywające kluczową rolę w mechanizmach leżących u podstawy danej choroby. Wraz z sekwencjonowaniem ludzkiego genomu oraz licznymi pracami nad genomem liczba celów molekularnych wciąż wzrasta [5]. W przemyśle farmaceutycznym konwencjonalne strategie odkrywania leków bazują na podejściu: „jeden lek ↔ jeden cel ↔ jedna choroba”. Dzięki niniejszym strategiom opracowano wiele leków działających na określone cele biologiczne oraz zidentyfikowano molekularne mechanizmy interakcji lek-cel. Jednakże podejścia te nie doceniają złożoności szlaków chorobowych [6].

Politerapia (tj. terapia skojarzona, ang. *polytherapy*) daje optymalne korzyści kliniczne w leczeniu

wieloczynnikowych chorób przewlekłych, tj. dwóch lub więcej przewlekłych schorzeń, ale niestety stwarza także wysokie ryzyko klinicznie istotnych interakcji lek-lek i lek-pożywienie, działań niepożądanych, toksyczności i polipragmazji. W celu zwiększenia efektu terapeutycznego oraz poprawy stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów na rynek farmaceutyczny wprowadzono preparaty złożone, które zawierają odpowiednio dobrane dawki dwóch lub więcej substancji farmakologicznie czynnych. Wśród najczęściej stosowanych preparatów złożonych

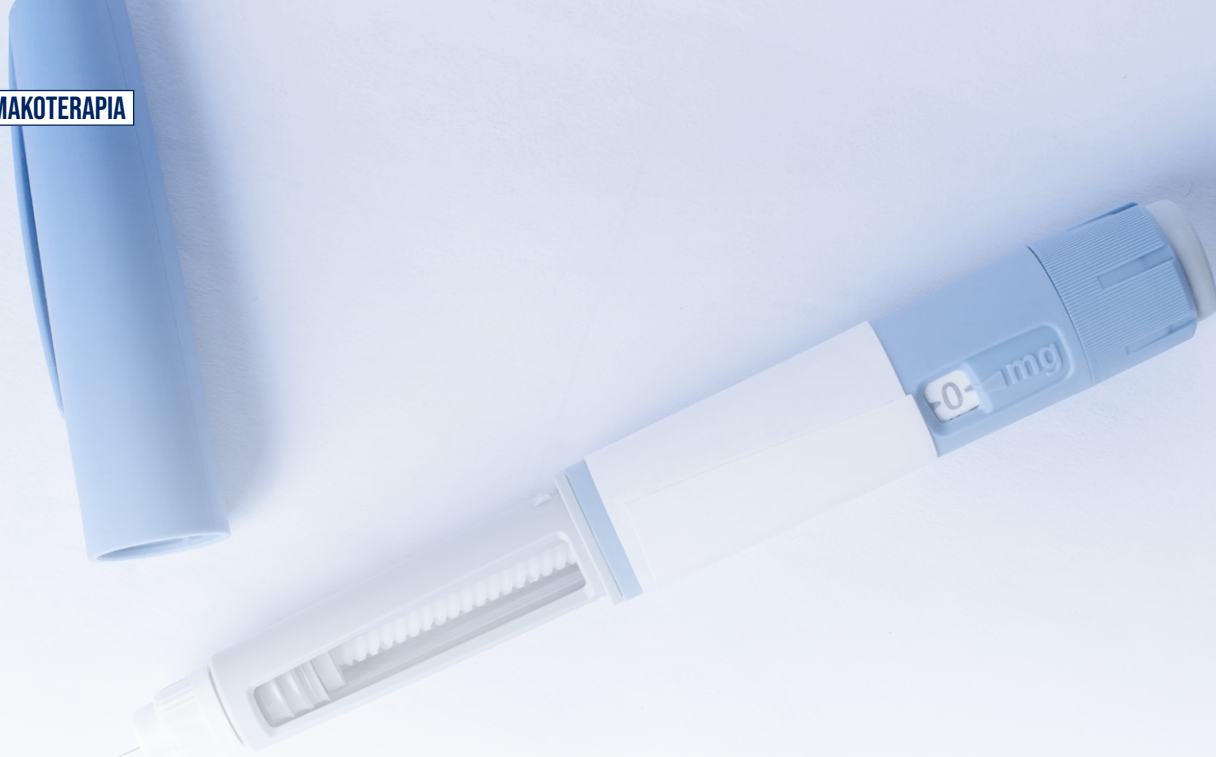
znajdują się kombinacje leków hipoglikemizujących, hipotensyjnych i hipolipemizujących [19, 20].

Obiecująca alternatywa opiera się na zastosowaniu strategii ukierunkowanej na wiele celów, w których pojedyncza cząsteczka selektywnie moduluje różne cele molekularne jednego, unikalnego szlaku chorobowego lub wielu szlaków chorobowych, co stanowi obiecującą alternatywę dla terapii skojarzonej. Zatem podejście wielocelowe może zapewnić lepszą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z lekami jednocelowymi [20-24]. Leki multimodalne łączą różne

podjednostki strukturalne w jednym rusztowaniu, umożliwiając w ten sposób identyfikację molekularną za pomocą więcej niż jednego bioreceptora [20-24]. Mając na uwadze znaczny odsetek pacjentów chorych na cukrzycę o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, przełomowym byłoby np. opracowanie leku multimodalnego, który zarówno obniża poziom glukozy we krwi, jak i wykazuje działanie przeciwwskrzepowe, co jest niezwykle pożądane w leczeniu oraz przeciwdziałaniu powikłaniom współistniejącym z niniejszą jednostką chorobową [25-27].

PIŚMIENNICTWO

- Iwata H, Kojima R, Okuno Y. An in silico Approach for Integrating Phenotypic and Target-based Approaches in Drug Discovery. *Mol. Inform.* 2020;39(1–2):e1900096. doi: 10.1002/minf.201900096.
- Prior M, Chiruta C, Currais A, Goldberg J, Ramsey J, Dargusch R, Maher PA, Schubert D. Back to the future with phenotypic screening. *ACS Chem. Neurosci.* 2014;5(7):503–13. doi: 10.1021/cn500051h.
- Moffat J, Vincent F, Lee J, et al. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017;16:531–543. doi: 10.1038/nrd.2017.111.
- Childers WE, Elokely KM, Abou-Gharbia M. The Resurrection of Phenotypic Drug Discovery. *ACS Med. Chem. Lett.* 2020;11(10):1820–1828. doi: 10.1021/acsmchemlett.
- Croston GE. The utility of target-based discovery. *Expert. Opin. Drug Discov.* 2017; 12(5):427–429. doi: 10.1080/17460441.2017.1308351.
- Shaikh S, Lee E-J, Ahmad K, Ahmad S-S, Lim J-H, Choi I. A Comprehensive Review and Perspective on Natural Sources as Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Management of Diabetes. *Pharmaceuticals.* 2021;14:591. doi: 10.3390/ph14060591.
- Chaudhari R, Tan Z, Huang B, Zhang S. Computational polypharmacology: a new paradigm for drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2017; 12(3):279–291.
- Fajkis N, Kołaczowski M, Marcinkowska M. Repositioning strategy, a new uses for old drugs. *Wiadomości Chemiczne.* 2018;72:11–12.
- Park K. A review of computational drug repurposing. *Transl Clin Pharmacol.* 2019; 27(2):59–63. doi: 10.12793/tcp.2019.27.2.59.
- Krishnamurthy N, Grimshaw AA, Axson SA, et al. Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators. *BMC Health Serv. Res.* 2022;22:970. doi: 10.1186/s12913-022-08272-z.
- Tan GSQ, Sloan EK, Lambert P, Kirkpatrick CMJ, Ilomäki J. Drug repurposing using real-world data. *Drug Discov. Today.* 2023;28(1):103422. doi: 10.1016/j.drudis.2022.103422.
- Xin G, Ming Y, Ji C, Wei Z, Li S, Morris-Natschke, et al. Novel potent antiplatelet thrombotic agent derived from biguanide for ischemic stroke. *Eur. J. Med. Chem.* 2020;200:12462.
- Apaydin S, Török M. Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019;29:2042–2050.
- Carta F, Scozzafava A, Supuran C. Sulfonamides: a patent review (2008 – 2012). *Expert Opin. Ther. Patents.* 2012;22(7):747–758. doi: 10.1517/13543776.2012.698264.
- First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation> (stan z dnia 01.08.2024).
- Wen Q, Liu R, Zhang, P. Clinical connectivity map for drug repurposing: using laboratory results to bridge drugs and diseases. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(Suppl 8): 263. doi: /10.1186/s12911-021-01617-4.
- Sahoo BM, Ravi Kumar BVV, Sruti J, Mahapatra MK, Banik BK, Borah P. Drug Repurposing Strategy (DRS): Emerging Approach to Identify Potential Therapeutics for Treatment of Novel Coronavirus Infection. *Front Mol Biosci.* 2021;26:8:628144. doi: 10.3389/fmolb.2021.628144.
- Liu F, Jagannatha A, Yu H. Towards Drug Safety Surveillance and Pharmacovigilance: Current Progress in Detecting Medication and Adverse Drug Events from Electronic Health Records. *Drug Saf.* 2019;42:95–97. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0766-8>.
- Vazzana, N.; Ranalli, P.; Cuccurullo, C.; Davi, G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res.* 2012;129:371–377. doi:10.1016/j.thromres.2011.11.052.
- Wojtczak D, Kasznicki J, Drzewoski J. Pros and cons of polypharmacy in elderly patients with diabetes. *Clin. Diabetol.* 2017;6:34–38. doi: 10.5603/DK.2017.0006.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey G, What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17:230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Makhoba X, Viegas J, Mosa R, Viegas F, Poee O. Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;14:3235–3249. doi: 10.2147/DDDT.S257494.
- Lillich F, Imig J, Proschak E. Multi-target approaches in metabolic syndrome. *Front. Pharmacol.* 2021;11:554961. /doi: 10.3389/fphar.2020.554961.
- Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs. *Molecules.* 2020;25:1987. doi: 10.3390/molecules25081987.
- Makhoba XH, Viegas C Jr, Mosa RA, Viegas FPD, Poee OJ. Potential Impact of the Multi-Target Drug Approach in the Treatment of Some Complex Diseases. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;11:14:3235–3249. doi: 10.2147/DDDT.S257494.
- Lillich FF, Imig JD, Proschak E. Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol.* 2021;Mar 12:11:554961. doi: 10.3389/fphar.2020.554961.
- Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules.* 2020;Apr 23;25(8):1987. doi: 10.3390/molecules25081987.



dr hab. n. farm. Anna Paczkowska¹,
mgr farm. Jakub Pietraszak¹,
dr n. med. Karolina Hoffmann²,
dr hab. n. farm. Dorota Kopciuch¹,
prof. Krzysztof Kus¹

¹ Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji
Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet
Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Czy leki z grupy analogów GLP-1 to świetlana przyszłość w leczeniu otyłości?

Are GLP-1 analogue drugs the future in treating obesity?

Streszczenie

Od 1975 roku zaobserwowano ponad trzykrotne zwiększenie liczby osób chorujących na otyłość na świecie. Szerokie rozpowszechnienie tej choroby sugeruje, że jest to problem o charakterze pandemii. Obecnie szacuje się, że 39% dorosłych ma nadwagę, a 13% zmaga się z otyłością. Jest to przewlekła choroba, która nie ustępuje samoistnie i może prowadzić do wielu negatywnych skutków zdrowotnych, a także wpływać na psychikę, relacje społeczne oraz sytuację ekonomiczną. Pogarsza ona przebieg wielu chorób przewlekłych, których rozwój jest ściśle powiązany z zaburzeniami metabolicznymi wynikającymi z długotrwałego dodatniego bilansu energetycznego i nadmiaru tkanki tłuszczowej. Po latach powolnych postępów w poszukiwaniu bezpiecznych i skutecznych leków pomagających w kontrolowaniu masy ciała, terapia analogami GLP-1 szybko zdobyła popularność. Mimo częstych i uciążliwych działań niepożądanych, zyskała ona wielu zwolenników ze względu na swoją wysoką skuteczność kliniczną.

Słowa kluczowe: otyłość, farmakoterapia, analogi GLP-1, skuteczność, bezpieczeństwo, poprawa jakości życia

Summary

Since 1975, the number of people suffering from obesity has more than tripled worldwide. The widespread prevalence of this disease suggests that it is a pandemic problem. It is currently estimated that 39% of adults are overweight, and 13% are obese. It is a chronic disease that does not go away on its own and can lead to many negative health effects, as well as affect the psyche, social relationships, and economic situation. It worsens the course of many chronic diseases, the development of which is closely related to metabolic disorders resulting from long-term positive energy balance and excess body fat. After years of slow progress in the search for safe and effective drugs to help control body weight, GLP-1 analogue therapy has quickly gained popularity. Despite frequent adverse reactions, it has gained many supporters due to its high clinical effectiveness.

Keywords: obesity, pharmacotherapy, GLP-1 analogs, efficacy, safety, improving the quality of life

Definicja otyłości

Otyłość oraz nadwaga według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) są określane jako nieprawidłowe gromadzenie nadmiernego tłuszczu w ciele człowieka, które wynika z długotrwałego dodatniego bilansu energetycznego, czyli sytuacji, kiedy ilość dostarczonej energii przewyższa jej zużycie [1].

Otyłość – choroba o charakterze pandemicznym

Od 1975 roku zaobserwowano ponad trzykrotne zwiększenie liczby osób chorujących na otyłość na świecie. W 2016 roku ponad 650 milionów ludzi borykało się z otyłością, a prawie 2 miliardy miało problem z nadwagą [2]. Szerokie rozpowszechnienie otyłości na całym świecie sugeruje, że jest to problem o charakterze pandemii. Szacuje się, że obecnie 39% dorosłych spełnia kryteria nadwagi, a 13% cierpi na otyłość. Najniższe wskaźniki otyłości obserwuje się w Afryce Subsaharyjskiej i Azji Południowo-Wschodniej. Najwyższe z kolei w Stanach Zjednoczonych [3].

W Europie, wśród dorosłych mieszkańców 20 krajów, stwierdzono że nadwaga i otyłość dotyczą ponad połowy z nich, czyli 53,1%. Otyłość rozpoznano wśród 24,4% mężczyzn i 25% kobiet [4].

W Polsce problem z otyłością również jest znaczny i postępujący. Dane z Eurostatu z lat 2008–2019 pokazują wzrost odsetka osób z nadwagą z 37,6% do 39,1% oraz z otyłością z 16,4% do 19% wśród dorosłych Polaków. Ponadto, w 2019 roku występowanie nadwagi i otyłości oszacowano wśród 58,1% polskich obywateli [5]. Według badania CBOS z 2019 roku aż 59% dorosłych Polaków ma problem z nadmierną masą ciała. Odsetek ten wzrósł o 13% względem ostatnich 10 lat [6]. Również z 2019 roku pochodzi raport Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), który szacuje, że do 2050 roku w Polsce skróci się średnia długość życia blisko o 4 lata w wyniku wzrostu występowania nadwagi i otyłości [7].

Zagrożenia i wyzwania wynikające z występowania otyłości

Otyłość, która została uznana za chorobę i zapisana w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (kod E66 w klasyfikacji ICD-10), stawia przed lekarzami

obowiązek jej diagnozowania i leczenia [8]. Jako czynnik ryzyka innych chorób przewlekłych może ona przyczyniać się do rozwoju: cukrzycy typu 2 (szczególnie otyłość brzuszna), nadciśnienia tętniczego, oraz chorób sercowo-naczyniowych, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększonej śmiertelności [9].

Badania przeprowadzone wśród populacji europejskiej i amerykańskiej wykazują, że otyłość przyczynia się do przedwczesnej śmiertelności. W przypadku długotrwałego utrzymywania się nadmiernej masy ciała, wzrasta ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, co dalej prowadzi do niewydolności pracy serca, a w konsekwencji do zgonu. Ryzyko to jest jeszcze wyższe w przypadku występowania powikłań cukrzycy [4, 10].

W Australii przeprowadzono badania, które wykazują, że osoby z nadwagą tracą ponad 3 lata życia, a osoby z otyłością od 5,6 do 10,3 lat życia w zależności od płci i wieku [11].

Otyłość, poza wpływem na zdrowie jednostki, niesie również negatywne konsekwencje w postaci obciążenia finansowego związanego z rosnącymi kosztami leczenia. Wysiłki w zakresie prewencji i leczenia otyłości mają kluczowe znaczenie dla ochrony zdrowia publicznego [12].

Zastosowanie analogów GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) w leczeniu otyłości

Leczenie otyłości to złożony proces, w którym kluczową rolę odgrywają odpowiednie nawyki żywieniowe oraz zdrowy styl życia. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, aby osiągnąć pożądane efekty, konieczne staje się zastosowanie farmakoterapii jako dodatkowego wsparcia w terapii. Farmakoterapia otyłości pełni istotną rolę wspomagającą, zwłaszcza gdy podejmowane działania niefarmakologiczne nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, a redukcja masy ciała może przynieść znaczące korzyści zdrowotne dla pacjenta [5].

Planowanie farmakoterapii rozpoczyna się od starannej oceny stanu klinicznego pacjenta oraz diagnostyki, która ma na celu wykrycie ewentualnych innych chorób lub zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Wybór odpowiedniego leku powinien być podyktowany korzyściami zdrowotnymi, jakie może przynieść pacjentowi. Wszelkie działania muszą być przeprowadzane w ścisłej współpracy z lekarzem, który

dostosowuje terapię do indywidualnych potrzeb i warunków pacjenta [5].

Przed rozpoczęciem farmakoterapii należy dokładnie przeanalizować przeciwwskazania oraz potencjalne ryzyko interakcji lekowych. Pacjent powinien być poinformowany o możliwych skutkach ubocznych oraz zalecanym postępowaniu. Istotne jest również przestrzeganie zasad dawkowania leków oraz regularna ocena ich skuteczności [5].

Wdrożenie farmakoterapii nie zwalnia z potrzeby kontynuacji wszechstronnego leczenia otyłości, opartego na diecie i zdrowym, aktywnym trybie życia. Ważne jest regularne przypominanie pacjentowi o konieczności kontynuacji terapii niefarmakologicznej, jednocześnie obserwując, czy stosuje się do zaleceń terapeutycznych [5].

W świetle ostatnich badań i odkryć, rola hormonu GLP1 w leczeniu otyłości nabrała dużego znaczenia. Glukagonopodobny peptyd typu 1 jest produkowany w jelitach i składa się z 29 aminokwasów. Jego uwalnianie następuje w odpowiedzi na spożyty posiłek, szczególnie taki, który jest obfity w tłuszcze i węglowodany. Proces wydzielania GLP1 przebiega dwuetapowo. Pierwsza faza występuje tuż po zjedzeniu posiłku, natomiast druga faza następuje nieco później, zwykle po około 30–60 minutach [13].

Hormon ten odgrywa kluczową rolę w stymulacji wydzielania insuliny poprzez wiązanie się z receptorem GLP1 (GLP-1 R) na komórkach beta trzustki. Proces ten, zależny od poziomu glukozy, inicjuje szereg zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w których uczestniczy cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan), oraz stymuluje syntezę insuliny, co przyczynia się do regulacji poziomu glukozy we krwi [14]. Ponadto GLP1 powoduje opóźnienie pasażu żołądkowego i promuje uczucie sytości poprzez aktywację receptorów GLP1 R w neuronach jelitowych. Wpływa to na spowolnienie opróżniania żołądka i jelit, co przyczynia się do kontroli apetytu i ograniczenia spożycia pokarmu [15]. Znaczący udział ma również relacja między jelitami a mózgiem, gdzie GLP1 wpływa na mechanizm zwany „hamulcem jelita krętego”, który z kolei wpływa na uczucie sytości poprzez aktywację receptorów GLP1 R [16].

Niedawne dopuszczenie do obrotu liraglutynu i semaglutynu, jako pierwszych analogów GLP1 do leczenia otyłości, wywołało duże zainteresowanie

i entuzjazm środowiska medycznego. Ich popularność była tak duża, że w niektórych regionach Europy wystąpiły nawet niedobory tych leków. Jednakże, mimo obiecujących wyników klinicznych, stosowanie terapii GLP1 w leczeniu otyłości wciąż pozostaje w fazie badań oceny ich długofalowej skuteczności terapeutycznej i profilu bezpieczeństwa stosowania. Ważne jest również zwrócenie uwagi na jakość utraty masy ciała, czyli zmniejszenie tkanki tłuszczowej w porównaniu do masy beztłuszczowej, co może mieć istotne znaczenie w długoterminowym efekcie terapeutycznym [13].

Liraglutyd

Liraglutyd, będący analogiem hormonu inkretynowego GLP1, wydzielanego przez jelito kręte w odpowiedzi na spożycie posiłku, odgrywa istotną rolę w ograniczaniu spożycia pokarmu, co sprzyja procesowi redukcji masy ciała. Wpływa również korzystnie na układ sercowonaczyniowy poprzez obniżenie ciśnienia krwi oraz redukcję indeksu glikemicznego [9].

Liraglutyd wykazuje wysoki stopień podobieństwa do endogennego ludzkiego GLP-1, co wynika z 97% homologiczności sekwencji aminokwasów. Dzięki niewielkim modyfikacjom strukturalnym, które różnią go od naturalnego peptydu zaledwie o dwa aminokwasy, udało się istotnie wydłużyć czas jego działania. W przeciwieństwie do endogennego GLP-1, liraglutyd wiąże się z albuminami w 99%, co zapobiega jego filtracji kłębuszkowej i powoduje większą odporność na degradację DPP4 (dipeptydylopeptydazy 4). Cechy te powodują wydłużenie okresu półtrwania liraglutynu do około 13 godzin po podaniu podskórnym, w porównaniu z krótkim okresem półtrwania natywnego GLP-1. Dłuższy okres aktywności pozwala na stosowanie liraglutynu raz na dobę, co przyczynia się do wygody i skuteczności terapii [17].

Liraglutyd, pierwotnie zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2, został zaprobowany również w terapii otyłości. Jest dostępny w postaci jednorazowych wstrzykiwaczy (penów), zawierających roztwór do wstrzyknięć podskórnych. Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 0,6 mg, a następnie stopniowo (co tydzień) ulega ona zwiększaniu o kolejne 0,6 mg, aż do osiągnięcia dawki docelowej 3 mg lub największej tolerowanej przez pacjenta [18].

Badania fazy III (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in non-diabetic and diabetic individuals; SCALE) dotyczące liraglutynu wykazały, że stosowanie tego leku przez uczestników bez współistniejącej cukrzycy przyniosło trwałą utratę masy ciała na poziomie 5-10% przez okres dwóch lat. Ten efekt był szczególnie zauważalny u osób, które oprócz stosowania liraglutynu, regularnie angażowały się w aktywność fizyczną i przestrzegały diety o ograniczonej kaloryczności.

Stosowanie wyższej dawki liraglutynu (3 mg) w terapii otyłości, w porównaniu do dawki stosowanej w leczeniu cukrzycy (1,8 mg), budziło pewne obawy. Badania SCALE wykazały, że pacjenci stosujący liraglutyd w dawce 3 mg doświadczali głównie tych samych skutków ubocznych związanych szczególnie z przewodem pokarmowym, co ci stosujący dawkę 1,8 mg w leczeniu cukrzycy typu 2. Dodatkowo, badanie potwierdziło, że jakiegokolwiek pozytywne efekty w postaci zmniejszenia masy ciała ustępują po przerwaniu stosowania leku, co podkreśla potrzebę długoterminowej terapii [19].

Nie należy jednak bagatelizować możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem liraglutynu. Wśród nich wymienić można m.in. nudności, wymioty, biegunkę, zaparcia, bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchotę w jamie ustnej czy ból w nadbrzuszu. Konieczne jest również zachowanie ostrożności w przypadku osób, które już dłużej stosują liraglutyd, ponieważ istnieje potencjalne ryzyko powikłań, takich jak ostre zapalenie trzustki, kamica żółciowa czy zapalenie pęcherzyka żółciowego. Pacjenci powinni być świadomi tych możliwych skutków ubocznych i monitorować swój stan zdrowia podczas terapii, reagując na ewentualne nieprawidłowości oraz zgłaszając je lekarzowi. Tego leku nie powinny stosować kobiety w ciąży i w trakcie karmienia piersią [9].

W 20-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem 564 pacjentów liraglutyd wykazał zależną od dawki utratę masy ciała w porównaniu z placebo (utrata masy ciała większa o 5,8 kg) oraz orlistatem (utrata masy ciała większa o 3,8 kg). Podobne wyniki zaobserwowano w 2-letnim badaniu rozszerzającym, gdzie pacjenci przyjmujący większe dawki (2,4 i 3 mg) utrzymali spadek masy ciała większy o 7,8 kg (pacjenci

przyjmujący liraglutyd w dawce 3 mg). Liraglutyd (3 mg) również przyczynił się do zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej o 15,4%, a tkanki beztłuszczowej tylko o 2%. Po dwóch latach częstość występowania zespołu metabolicznego zmniejszyła się odpowiednio o 52% (2,4 mg) i 59% (3 mg) przy jednoczesnej poprawie parametrów ciśnienia tętniczego krwi i lipidogramu [20].

W badaniu SCALE, w którym porównano liraglutyd (3 mg) z placebo u 3731 pacjentów chorych na otyłość z współistniejącą dyslipidemią i/lub nadciśnieniem tętniczym, średnia utrata masy ciała wyniosła 8 kg w porównaniu do 2,6 kg w grupie placebo. Dodatkowo zaobserwowano poprawę czynników ryzyka kardiometabolicznego – poziomu hemoglobiny glikowanej (A1C) oraz jakości życia [19].

Semaglutyd

Ponad dwa lata temu (6 stycznia 2022 roku) Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała nowy lek przeznaczony do leczenia otyłości – semaglutyd. Jest to kolejny analog hormonu GLP-1, po liraglutydzie, który pierwotnie był zarejestrowany jako lek przeciw cukrzycy typu 2, a który również zaczął być wykorzystywany w terapii otyłości [5].

Semaglutyd jest w 94% homologiczny z ludzkim GLP-1, a dzięki trzem strukturalnym modyfikacjom wydłużono czas jego działania do około tygodnia, co pozwala na stosowanie tego leku raz w tygodniu. Jest to spore ułatwienie terapii, ponieważ semaglutyd, podobnie jak liraglutyd, występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych [21].

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania rekomenduje się stopniowe zwiększanie dawki leku w ciągu 16 tygodni, rozpoczynając od dawki 0,25 mg raz w tygodniu i stopniowo zwiększając ją do dawki docelowej 2,4 mg [20].

Wpływ semaglutynu na organizm jest złożony i obejmuje zarówno działanie na obwodowych receptorach GLP1, jak i modulację neurotransmisji w ośrodkowym układzie nerwowym. Efekty kliniczne semaglutynu obejmują zmniejszone spożycie kalorii, zwiększone uczucie sytości i pełności, kontrolę nad jedzeniem, a także zmniejszenie uczucia głodu i apetytu na pokarmy wysokotłuszczowe. Ważne jest również podkreślenie innych korzyści wynikających z działania semaglutynu, takich jak poprawa insulinowrażliwości oraz właściwości ochronne

dla serca, naczyń krwionośnych, wątroby i komórek β trzustki [22].

Dane z programu badawczego STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) wykazały, że semaglutyd podawany raz w tygodniu w dawce 2,4 mg gwarantował znaczną i trwałą utratę masy ciała na poziomie 14,9% wyjściowej masy ciała po upływie 68 tygodni leczenia u dorosłych chorych na otyłość. Semaglutyd dodatkowo przyczyniał się do poprawy czynników ryzyka kardiometabolicznego, obejmujących redukcję obwodu talii, obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie poziomu glikowanej hemoglobiny oraz lipidów. Badania wykazały również, że semaglutyd przynosi lepsze efekty w redukcji masy ciała niż liraglutyd.

Profil działań niepożądanych był akceptowalny, a przeważnie dotyczył działań na przewód pokarmowy (najczęściej nudności, biegunki, wymioty i zaparcia). Były one przemijające, o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Nudności najczęściej występowały w okresach zwiększania dawki, natomiast wraz z upływem czasu ich występowanie powoli się zmniejszało [23].

W Polsce semaglutyd wciąż nie został zarejestrowany jako lek do leczenia otyłości, choć dostępne są na rynku preparaty o różnych dawkach (0,25 mg, 0,5 mg, i 1 mg) oraz w różnych postaciach (niedawno wprowadzono doustną formę semaglutylu). Niemniej jednak stosowanie tych preparatów w celu zmniejszenia masy ciała nie jest zalecane. Pomimo tego, lekarze często decydują się na przepisywanie tych leków poza zatwierdzonymi wskazaniami, stosując je w ramach tzw. leczenia *off label* [1].

Badanie STEP 2 wykazało, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą lub otyłością raz w tygodniu podawany semaglutyd w dawce 2,4 mg, w połączeniu z interwencją dotyczącą zmiany stylu życia, prowadził do większej redukcji masy ciała niż placebo lub semaglutyd stosowany w dawce 1 mg. Średnia utrata masy ciała w grupie stosującej semaglutyd (2,4 mg) wyniosła 9,6% wyjściowej masy ciała w porównaniu z 7% w grupie stosującej semaglutyd (1 mg) i 3,4% w grupie placebo. Ponadto 68,8% uczestników osiągnęło utratę wagi $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała przy dawce 2,4 mg, w porównaniu do 28,5% w grupie placebo i 57,1% w grupie stosującej dawkę 1 mg semaglutylu [23].

Wśród dorosłych z nadwagą lub otyłością, którzy ukończyli 20-tygodniowy

okres wstępny leczenia semaglutylem w dawce 2,4 mg, kontynuacja leczenia skutkowała dalszą utratą masy ciała w porównaniu do zmiany sposobu leczenia na placebo. Średnia utrata masy ciała pomiędzy 20 a 68 tygodniem leczenia wyniosła 7,9% wyjściowej masy ciała w grupie pacjentów leczonych semaglutylem, podczas gdy w grupie placebo masa ciała wzrosła o 6,9%.

Badanie STEP 5 wykazało, że semaglutyd podawany raz w tygodniu w dawce 2,4 mg powodował znaczną początkową redukcję masy ciała, która utrzymywała się przez 104 tygodnie w porównaniu do placebo. Nie odnotowano dodatkowej utraty masy ciała między 52 a 104 tygodniem; masa ciała utrzymywała się na stałym poziomie w tym okresie. Średnia utrata masy ciała w grupie stosującej semaglutyd wyniosła $-15,2\%$, w porównaniu do $-2,6\%$ w grupie placebo. Podobnie jak w badaniach STEP 1–3, większy odsetek uczestników osiągnął utratę masy ciała $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała stosując semaglutyd w dawce 2,4 mg w porównaniu do placebo. Leczenie semaglutylem również poprawiło czynniki ryzyka kardiometabolicznego, co wskazuje na korzystny profil korzyści w długoterminowym leczeniu otyłości [23].

Inne dostępne na rynku analogi GLP1

W Polsce na rynku dostępne są także inne analogi GLP-1, takie jak eksenatyd, liksysenatyd i dulaglutyd, które pierwotnie zostały zarejestrowane jako leki stosowane w cukrzycy typu 2 [24]. Eksenatyd, jeden z pierwszych peptydów, który uzyskał zgodę FDA (Agencja Żywności i Leków) i EMA w leczeniu tej choroby, został zatwierdzony już w 2005 roku. 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. Liksyesenatyd i dulaglutyd to kolejne modyfikacje inżynierii genetycznej, które również odniosły sukces w leczeniu cukrzycy typu 2.

Ogromna popularność semaglutylu sprawiła, że inne analogi GLP1 zaczęły budzić nadzieje na skuteczne leczenie nadwagi i otyłości. Liraglutyd i semaglutyd są obecnie najlepiej przebadanymi klinicznie analogami GLP1 pod kątem terapii otyłości i zostały już

zarejestrowane w tym wskazaniu. Eksenatyd, liksyesenatyd i dulaglutyd również wykazują efektywność w redukcji masy ciała, ale są one mniej popularne i rzadziej stosowane w terapii otyłości. Istnieje jednak pewne ryzyko związane z ich stosowaniem w leczeniu otyłości, ponieważ w tym celu wymagane jest zwykle stosowanie większej dawki leku niż w terapii cukrzycy, a to może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych. Dlatego też, dopóki te leki nie zostaną zarejestrowane w terapii otyłości i nie zostaną ustalone odpowiednie dawki, stosowanie ich w celu zmniejszenia masy ciała nie jest zalecane [22].

Tirzepatyd

W ostatnich latach farmakoterapia cukrzycy typu 2 oraz otyłości stale ewoluje, wprowadzając na rynek nowe, skuteczne leki. Jednym z najnowszych preparatów, który pojawił się na polskim rynku, jest tirzepatyd [24].

Tirzepatyd jest podwójnym agonistą receptorów polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP) oraz glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Mechanizm działania tych dwóch hormonów jest zsynchronizowany i prowadzi do pobudzania wydzielania insuliny z komórek trzustki w sposób zależny od aktualnego poziomu glukozy we krwi. Dzięki swojemu podwójnemu mechanizmowi działania tirzepatyd skutecznie reguluje poziom glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Dodatkowo wpływa na apetyt, zmniejsza uczucie głodu oraz przyspiesza pojawienie się uczucia sytości. Te działania prowadzą do zmniejszenia spożycia pokarmów, co z kolei skutkuje utratą masy ciała i zmniejszeniem ilości tkanki tłuszczowej w organizmie [25].

Insulinotropowy polipeptyd zależny od glukozy (GIP) to 42-aminokwasowy hormon peptydowy, który jest wydzielany z komórek K dwunastnicy oraz bliższego odcinka jelita czczego. Podobnie jak GLP-1, GIP jest uwalniany w odpowiedzi na spożycie pokarmu bogatego w makroskładniki, działając synergistycznie z GLP-1. GIP po związaniu się z receptorami GIPR na komórkach beta trzustki stymuluje wydzielanie insuliny w odpowiedzi na poziom glukozy we krwi. Ten proces wzmacnia szlaki przekazywania sygnału cykazy adenylowej i pod wieloma aspektami przypomina działanie GLP1 [26]. Występowanie receptorów w mózgu jest kolejną wspólną

cechą tych hormonów. Ekspresja receptora GIPR w podwzgórzu odgrywa istotną rolę w regulacji procesów związanych z odżywianiem, zwłaszcza w obszarach mózgu związanych z bilansem energetycznym [22].

Tirzepatyd jest zalecany do stosowania w przypadku niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2, zarówno w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest przeciwwskazane, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ponadto, co jest warte uwagi, jest również wskazany do kontroli masy ciała, szczególnie u pacjentów z nadwagą lub otyłością, którzy posiadają BMI powyżej 30 kg/m² lub w przedziale 27–30 kg/m² z co najmniej jedną chorobą współistniejącą [27, 28].

Podawanie tirzepatyd odbywa się raz w tygodniu, podskórnie. Jednak preparat nie jest dostępny w postaci automatycznych wstrzykiwaczy, dlatego pacjenci muszą zaopatrzyć się w dodatkowe igły i strzykawki. Początkowa dawka wynosi 2,5 mg, którą po 4 tygodniach zwiększa się do 5 mg na tydzień. Jeśli to konieczne, po kolejnych 4 tygodniach można zwiększyć dawkę o kolejne 2,5 mg. Maksymalna dawka tygodniowa wynosi 15 mg.

Jak każdy lek, tirzepatyd może powodować działania niepożądane,

szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki. Najczęściej występujące działania niepożądane to: wzdęcia, nudności, wymioty, wypadanie włosów, bóle brzucha, niestrawność, refluks i inne objawy dyspeptyczne, a także uczucie zmęczenia i osłabienia. Profil bezpieczeństwa leku jest jednak zadowalający, a działania niepożądane dotyczą głównie przewodu pokarmowego [22].

Tirzepatyd rozszerza horyzonty w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości, prezentując niezwykle właściwości oraz obiecujące wyniki kliniczne. Jego innowacyjny charakter sprawia, że staje się on dobrze rokującym kandydatem zapoczątkowującym nową erę w terapii tych schorzeń [24].

W opublikowanym w lipcu 2022 roku badaniu SURMOUNT1 udowodniono, że średni spadek masy ciała po 72 tygodniach stosowania tirzepatyd w dawce kolejno 5, 10 i 15 mg wyniósł odpowiednio 15, 19,5 oraz 20,9% w porównaniu z zaledwie 3,1% dla placebo, a odsetek uczestników, u których nastąpiła redukcja masy ciała co najmniej o 5%, wynosił od 85 do 91% w grupach badawczych. Dodatkowo dla dawek leku 10 i 15 mg aż 50% chorych uzyskało 20% redukcję masy ciała [29].

W kolejnym badaniu, SURMOUNT-2, wykazano, że średni spadek

masy ciała w 72 tygodniu stosowania tirzepatyd w dawce 10 mg i 15 mg wyniósł odpowiednio 12,8 i 14,7%, dla placebo uzyskano 3,2%. Co najmniej 5% spadek osiągnęło około 80% chorych w obu grupach badawczych. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały znane już z wcześniejszych badań nudności, biegunkę oraz wymioty i były przeważnie od łagodnych do umiarkowanych, z nielicznymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania leczenia [30].

Podsumowanie

Analogi GLP1 z pewnością stanowią świetlaną przyszłość w terapii otyłości nie tylko poprzez kontrolę masy ciała, ale również przynoszenie innych istotnych korzyści zdrowotnych. Najczęściej obserwowanymi pozytywnymi efektami tej terapii są: obniżenie poziomu glukozy we krwi, poprawa profilu lipidowego (w tym redukcja poziomu cholesterolu całkowitego i triglicerydów) oraz zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Połączona metaanaliza badań ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCAL, Harmony Outcomes, REWIND, PIONEER 6 i AMPLITUDEO wykazała, że liraglutyd, dulaglutyd, tirzepatyd oraz semaglutyd znacząco zmniejszają ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowonaczyniowych [31].



- World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [dostęp: 10.03.2025]
- World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2018.
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:288–289.
- Marques A, Peralta M, Naia A, et al.: Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur. J. Public Health*. 2018;28:295–300.
- Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P, Chomiuk T, Gałązka-Sobotka M, Holec-ki M, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Medycyna Praktyczna*. 2022;wydanie specjalne:1–87.
- Centrum Badania Opinii Społecznej: Czy Polacy mają problem z nadwagą. Komunikat z badań. 2019.
- OECD Health Policy Studies. The Heavy Burden of Obesity THE ECONOMICS OF PREVENTION Technical Country Notes. 2019.
- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH, Management of obesity. *The Lancet*. 2016; 387(10031): 1947–1956.
- Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clin Pharmacol*. 2021Mar 11;13: 53–60. doi: 10.2147/CPAA.S276085. PMID: 33732030; PMCID: PMC7958997.
- Vidra N, Trias-Llimós S, Janssen F. Impact of obesity on life expectancy among different European countries: secondary analysis of population-level data over the 1975–2012 period. *BMJ Open*; 2019.
- Lung T, Jan S, Tan EJ. et al. Impact of overweight, obesity and severe obesity on life expectancy of Australian adults. *Int. J. Obes*; 2019.
- OECD Health Policy Studies. The Heavy Burden of Obesity THE ECONOMICS OF PREVENTION Technical Country Notes. 2019.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132.6: 2131–2157.
- Doyle M E, Egan JM. Mechanisms of action of glucagonlike peptide 1 in the pancreas. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;113.3:546–593.
- Zander M, Madsbad S, Lygaard J, Holst JJ, Effect of 6week course of glucagonlike peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *The Lancet*. 2002;359.9309:824–830. Effects of GLP1 on appetite and weight. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014;15:181–187.
- Knudsen, Lotte B, et al. Potent derivatives of glucagonlike peptide1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *Journal of medicinal chemistry*. 2000;43.9:1664–1669.
- CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO; Saxenda, 6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.
- Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyrganova A, et al. 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*. 2020;43(5):1085–1093. doi: 10.2337/dc19-1745. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32139381; PMCID: PMC7171937.
- CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO; Ozempic, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.
- Kapitza C, et al. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55.5:497–504.
- Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. (2023). GLP-1/ GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2023;24(5):587–597. doi: 10.1080/14656566.2023.2192865.
- Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgraduate Medicine*. 2022; 134(sup1): 5–17. doi: 10.1080/00325481.2022.2147326.
- Bogdański P, Filipiak KJ, Kowalska I, et al.: Interdyscyplinarne stanowisko w sprawie rozpoznawania i leczenia otyłości. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2020;11:47–54.
- Anglart G, Janik L, Dettlaff K: Tirzepatyd – nowy analog hormonów inkretynowych. *Farmacja Polska*. 2023; 79.5: 289–296.
- Coskun T, et al.: LY3298176, a novel dual GIP and GLP1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Molecular metabolism*. 2018; 18: 3–14.
- Green BD, et al.: Comparative effects of GLP-1 and GIP on cAMP production, insulin secretion, and in vivo antidiabetic actions following substitution of Ala8/Ala2 with zaminobutyric acid. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2004;428.2:136–143.
- CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO; Mounjaro, roztwór do wstrzykiwań.
- Jastreboff AM et al.: Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387:205–16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
- Garvey WT et al.: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613–626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
- Hu E-H, Tsai ML, Lin Y, Chou T-S, Chen T-H. Przegląd i metaanaliza bezpieczeństwa i skuteczności stosowania agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1. *Medicina*. 2024;60:357. doi:10.3390/medicina60030357.



mgr farm. Natalia Jastrzębska
Apteka Szpitalna w Mazowieckim Szpitalu
Specjalistycznym w Ostrołęce im. dr Józefa
Psarskiego

Praktyczne aspekty pleiotropowego mechanizmu działania diklofenaku

Practical aspects of the pleiotropic mechanism of action of diclofenac

Streszczenie

Diklofenak, będący popularnym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), wyróżnia się unikatowym, pleiotropowym mechanizmem działania. Oprócz klasycznego hamowania enzymów COX lek moduluje aktywność receptorów TRPV1, TRPM3 oraz wpływa na układ endokannabinoidowy, co przekłada się na silne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne. Artykuł omawia farmakokinetykę diklofenaku, jego zastosowanie w leczeniu bólu zapalnego i neuropatycznego, interakcje z innymi lekami oraz środki ostrożności, szczególnie u pacjentów geriatrycznych. Przedstawiono także studium przypadku ilustrujące skuteczność diklofenaku w terapii bólu o mieszanym podłożu.

Słowa kluczowe: diklofenak, NLPZ, mechanizm pleiotropowy, ból zapalny, ból neuropatyczny

Summary

Diclofenac, a widely used non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), is distinguished by its unique pleiotropic mechanism of action. In addition to the classical inhibition of COX enzymes, it modulates TRPV1 and TRPM3 receptors and influences the endocannabinoid system, resulting in potent analgesic and anti-inflammatory effects. The article discusses the pharmacokinetics of diclofenac, its application in treating inflammatory and neuropathic pain, drug interactions, and safety precautions, especially in geriatric patients. A case study is also presented, demonstrating the effectiveness of diclofenac in managing mixed pain.

Keywords: diclofenac, NSAID, pleiotropic mechanism, inflammatory pain, neuropathic pain

Diklofenak, będący pochodną kwasu octowego, jest jednym z najbardziej znanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ma ugruntowaną pozycję w leczeniu stanów zapalnych oraz bólu pourazowego, pooperacyjnego i przewlekłego. Wyróżnia się unikalnymi właściwościami plejotropowymi, ponieważ jego skuteczność wynika nie tylko z hamowania cyklooksygenazy (COX), ale także z antagonizmu receptorów TRPV1 i TRPA1. Receptory te odgrywają istotną rolę w bólu zapalnym i neuropatycznym. Ponadto diklofenak wykazuje zdolność do wpływania na liczne szlaki molekularne, co sprawia, że jego działanie wykracza poza klasyczne mechanizmy NLPZ.

Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym diklofenak wchłania się szybko i niemal całkowicie. Maksymalne stężenie we krwi osiągane jest zwykle w przedziale 0,5–3 godzin, natomiast w płynie maziowym po kolejnych 2–4 godzinach. Tempo wchłaniania zależy od postaci farmaceutycznej – tabletki o szybkim uwalnianiu przyspieszają ten proces, podczas gdy postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu spowalniają absorpcję, ponieważ substancja czynna jest uwalniana dopiero w jelicie cienkim. Dzięki temu efekt terapeutyczny może być dłużej utrzymywany, co pozwala na lepszą kontrolę bólu i stanu zapalnego.

Podanie domięśniowe prowadzi do uzyskania maksymalnego stężenia we krwi już po około 20 minutach, co czyni tę drogę podania korzystną w przypadku ostrych dolegliwości bólowych. Diklofenak wykazuje zdolność kumulacji w mazi stawowej, gdzie jego stężenie

utrzymuje się na poziomie wyższym niż w osoczu nawet przez 12 godzin. Działa więc w miejscu, gdzie często występuje zapalenie, co dodatkowo wzmacnia jego skuteczność kliniczną.

Diklofenak jest metabolizowany głównie w wątrobie poprzez cytochrom P450, a jego metabolity są wydalane zarówno z moczem, jak i z żółcią. Warto zauważyć, że u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek jego farmakokinetyka może ulec zmianie, co wymaga dostosowania dawki.

Mechanizmy działania

Diklofenak silniej hamuje COX-2 niż klasyczny ibuprofen, co przekłada się na jego działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe przy względnie mniejszym ryzyku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do NLPZ o większej selektywności wobec COX-1. Wykazuje również działanie na szlaki lipooksygenazy, zmniejszając syntezę leukotrienów, co ma znaczenie w chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów. Dzięki temu diklofenak może być skuteczniejszy w łagodzeniu objawów przewlekłego zapalenia.

Dodatkowo diklofenak hamuje enzym FAAH (hydrolizujący anandamid), co prowadzi do zwiększenia poziomu endokannabinoidów i może tłumaczyć jego silne działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne. Endokannabinoidy odgrywają kluczową rolę w regulacji bólu i stanów zapalnych, dlatego ich modulacja przez diklofenak może prowadzić do synergistycznego efektu analgetycznego.

Postęp w badaniach nad NLPZ doprowadził do identyfikacji nowych

celów terapeutycznych, wykraczających poza enzymy COX. Niektóre z nich mogą mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób takich jak nowotwory czy neurodegeneracja. Diklofenak wpływa na aktywność mitochondriów, co może oddziaływać na stres oksydacyjny i apoptozę, zmniejszając procesy degeneracyjne w niektórych chorobach przewlekłych. Trwają badania nad jego wpływem na komórki nowotworowe.

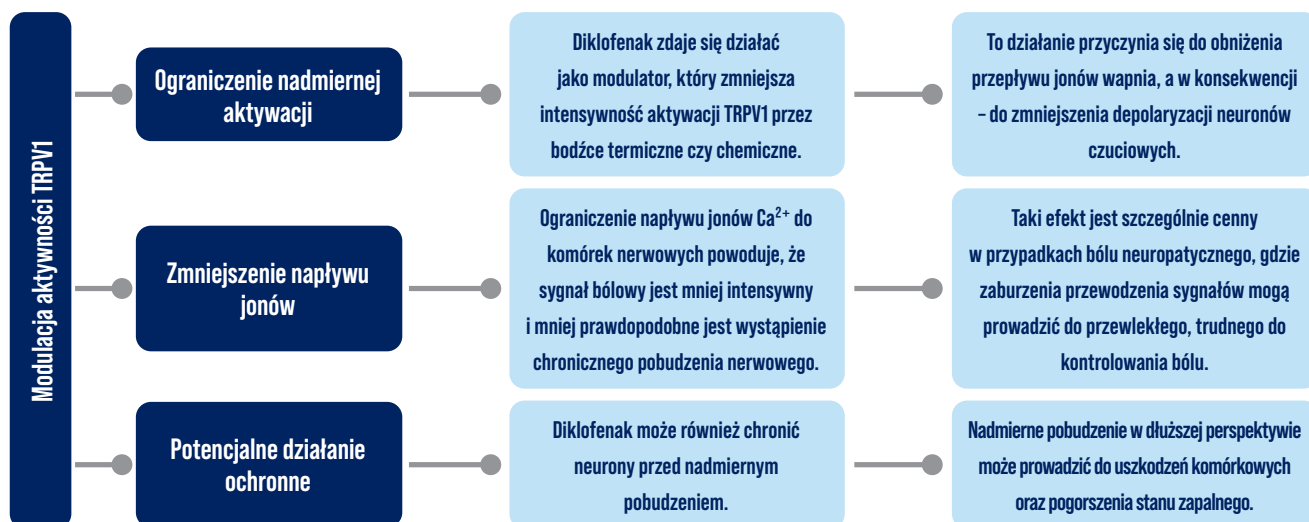
Diklofenak oddziałuje na receptory TRPV1 i TRPA1, co może tłumaczyć jego efekt analgetyczny w bólu neuropatycznym. Dzięki wpływowi na układ endokannabinoidowy i receptory TRP może być skuteczniejszy w leczeniu niektórych postaci bólu neuropatycznego niż inne NLPZ. To właśnie dzięki takiemu profilowi działania możemy mówić o plejotropizmie.

Dodatkowy mechanizm – receptory TRPV 1 i ich znaczenie

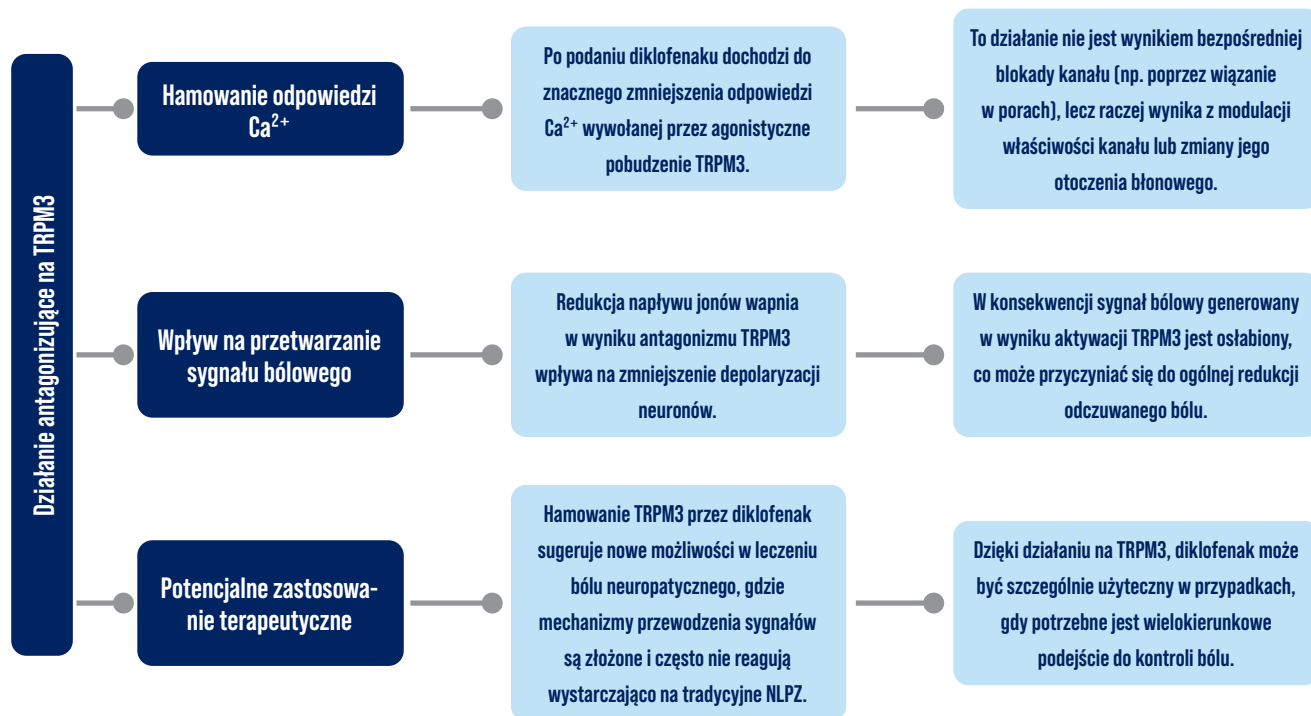
Oprócz klasycznych mechanizmów działania diklofenak moduluje aktywność receptorów TRPV1, ograniczając ich nadmierną aktywację. Skutkuje to zmniejszeniem napływu jonów wapnia do komórek nerwowych i redukcją depolaryzacji neuronów, co prowadzi do osłabienia intensywności bodźców bólowych. Dzięki temu diklofenak może łagodzić zarówno ból neuropatyczny, jak i zapalny, oferując szerszy zakres efektów terapeutycznych.

Badania sugerują, że diklofenak może modulować aktywność TRPV1 na kilka sposobów [Rycina 1.].

Taka wielokierunkowość działania sprawia, że lek ten znajduje zastosowanie



Rycina 1. Modulacja aktywności TRPV przez diklofenak. Źródło: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01429-2>



Rycina 2. Działanie antagonizujące na TRPM3 przez diklofenak. Źródło: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01429-2>

nie tylko w standardowym leczeniu bólu i stanów zapalnych, ale również w bardziej złożonych przypadkach, gdzie ból ma podłoże neuropatyczne.

Badania farmakologiczne i genetyczne potwierdziły TRPV1 jako cel terapeutyczny w kilku przedklinicznych modelach przewlekłego bólu. Dzięki temu możliwe jest osiągnięcie lepszej kontroli bólu przy jednoczesnym zmniejszeniu dawek poszczególnych leków, co redukuje ryzyko działań niepożądanych. Diklofenak znajduje zastosowanie także w terapii bólu nowotworowego, w którym jego działanie na różne mechanizmy bólowe może przynieść istotne korzyści. Jest on szczególnie skuteczny w przypadkach, gdy klasyczne opioidowe analgetyki nie zapewniają odpowiedniej kontroli bólu.

TRPM3 jako innowacyjny cel molekularny

Receptor przejściowego potencjału melastatyny 3 (TRPM3) to nieselektywny kanał kationowy przepuszczalny dla jonów Ca^{2+} , który jest ekspresowany zarówno w komórkach nerwowych, jak i nieneuronalnych. TRPM3 jest aktywowany przez szkodliwe bodźce termiczne, sfingolipidy oraz neurosteroidy w stosunkowo wysokich stężeniach, natomiast jego funkcjonalna rola pozostaje nie do końca poznana.

Badania wykazały, że diklofenak skutecznie hamuje ludzkie izoformy TRPM3, co potwierdzono zarówno w pomiarach stężenia Ca^{2+} , jak

i w testach elektrofizjologicznych na poziomie całych komórek i pojedynczych kanałów. Na tej podstawie można wnioskować, że diklofenak działa jako antagonist TRPM3, który nie oddziałuje bezpośrednio z porami kanału.

Znaczenie kliniczne

Znajomość pleiotropowych mechanizmów działania diklofenaku umożliwia precyzyjniejsze stosowanie go w sytuacjach, gdzie ból ma złożoną etiologię, np. w bólach neuropatycznych współistniejących ze stanami zapalnymi. Może być stosowany nie tylko jako klasyczny NLPZ, ale także jako element terapii skojarzonej, uzupełniającej działanie innych analgetyków. Dzięki temu możliwe jest osiągnięcie lepszej kontroli bólu przy jednoczesnym zmniejszeniu dawek poszczególnych leków, co redukuje ryzyko działań niepożądanych.

Diklofenak znajduje zastosowanie także w terapii bólu nowotworowego, w którym jego działanie na różne mechanizmy bólowe może przynieść istotne korzyści. Jest on szczególnie skuteczny w przypadkach, gdy klasyczne opioidowe analgetyki nie zapewniają odpowiedniej kontroli bólu.

Środki ostrożności stosowania diklofenaku

Diklofenak, podobnie jak inne NLPZ, może zwiększać ryzyko zakrzepicy,

zawału serca i udaru mózgu, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu wysokich dawek oraz u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku osób starszych oraz pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Pacjenci geriatryczni są szczególnie narażeni na działania niepożądane, takie jak zaburzenia czynności nerek, obrzęki czy powikłania sercowo-naczyniowe. Diklofenak może powodować retencję sodu i wody, prowadząc do nadciśnienia tętniczego i obrzęków. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z istniejącymi chorobami układu krążenia lub cukrzycą.

Zaleca się stosowanie możliwie najniższej skutecznej dawki przez najkrótszy czas oraz regularne monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych, co pozwoli na minimalizację ryzyka związanego z terapią diklofenakiem.

Case study

Pan Jan Kowalski, 48-letni mężczyzna z rozpoznaniem przewlekłego zapalenia stawów (choroba zwyrodnieniowa stawów) oraz objawami neuropatycznymi kończyn dolnych, od kilku miesięcy zmaga się z intensywnym bólem. Pacjent zgłaszał nasilony ból stawów, sztywność poranną oraz pieczenie i mrowienie w nogach, co znacząco ograniczało jego codzienną aktywność. Dotychczasowe leczenie klasycznym

NLPZ (ibuprofen 400 mg, 3 razy dziennie) przynosiło jedynie częściową ulgę, a pacjent doświadczał dyskomfortu żołądkowego.

Interwencja terapeutyczna

W wyniku konsultacji interdyscyplinarnej, w której uczestniczył również farmaceuta kliniczny, zdecydowano się na modyfikację terapii z uwzględnieniem pleiotropowych właściwości diklofenaku.

Główne założenia interwencji to:

- ♦ Cel terapeutyczny: redukcja bólu o mieszanym podłożu (zarówno zapalnego, jak i neuropatycznego) przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych.
- ♦ Zmiana leku: zastąpienie ibuprofenu diklofenakiem, który oprócz klasycznego hamowania COX, wykazuje działanie na receptory TRPV1 i TRPM3, co może przyczynić się do lepszego tłumienia objawów neuropatycznych.
- ♦ Dawkowanie: wprowadzono doustne podawanie diklofenaku w dawce 50 mg dwa razy dziennie.
- ♦ Terapia skojarzona: z uwagi na wyraźny komponent neuropatyczny, do terapii włączono również gabapentynę, rozpoczynając od dawki 300 mg dwa razy dziennie, z możliwością

INTERAKCJE

LEK, GRUPA LEKÓW POWODUJĄCA INTERAKCJE Z DIKLOFENAKIEM	KLINICZNY SKUTEK INTERAKCJI
Imatynib Dazatynib	hamowanie P-glikoproteiny, wzrost toksyczności imatynibu i dazatynibu
Rywaroksaban Dabigatran	diklofenak, hamując P-glikoproteinę, zwiększa ryzyko krwawienia podczas stosowania rywaroksabanu i dabigatranu
Sorafenib	hamuje metabolizm diklofenaku, wzrost ryzyka hepatotoksyczności
Morfina	hamowanie glukuronidacji morfiny, Morfina hamowanie wydalenia, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Fentanyl	hamowanie P-glikoproteiny, wzrost stężenia fentanylu
Omeprazol	inhibicja metabolizmu diklofenaku; nie Omeprazol stosować przy dobowej dawce diklofenaku wynoszącej 150 mg

stopniowej modyfikacji w zależności od odpowiedzi pacjenta.

Monitoring i ocena efektów

Efekt przeciwbólowy: Po dwóch tygodniach terapii Pan Kowalski zgłaszał znaczną redukcję intensywności bólu – ocena w skali VAS spadła z 8/10 do około 5/10. Poprawa była zauważalna zarówno

w aspekcie bólu stawowego, jak i neuropatycznego.

Praktyczne zastosowanie: Wprowadzenie diklofenaku zamiast tradycyjnego NLPZ oraz uzupełnienie terapii preparatem przeciwn neuropatycznym (gabapentyna) umożliwiło uzyskanie efektu synergicznego, co przełożyło się na znaczną poprawę stanu pacjenta i jakości jego życia.

PIŚMIENNICTWO

1. Woron J, Malec-Milewska M, red. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Warszawa: Medical Education Sp. Z o.o. Sp. k.; 2022.
2. Brueggemann LI, Mani BK, Mackie AR, Cribbs LL, Byron KL. Novel actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on vascular ion channels: accounting for cardiovascular side effects and identifying new therapeutic applications. *Mol Cell Pharmacol*. 2010;2(1):15–19.
3. Weggen S, Eriksen JL, Das P, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Aβ42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature*. 2001;414(6861):212–216.
4. Gurpinar E, Grizzle WE, Piazza GA. NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? *Clinical Cancer Research*. 2014;20(5):1104–1113.
5. Dell'Omo G, Crescenti D, Vantaggiato C, et al. Inhibition of SIRT1 deacetylase and p53 activation uncouples the anti-inflammatory and chemopreventive actions of NSAIDs. *Br J Cancer*. 2019;120(5):537–546.
6. Pantziarka P, Bouche G, Sukhatme V, et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO) – Propranolol as an anti-cancer agent. *Ecan-cermedicalscience*. 2016;10:680. doi: 10.3332/ecancer.2016.680.
7. Díaz-Rodríguez L, García-Martínez O, Morales MA, et al. Effects of indomethacin, nimesulide, and diclofenac on human MG-63 osteosarcoma cell line. *Biol Res Nurs*. 2012;14(1):98–107.
8. Gottfried E, Lang SA, Renner K, et al. New aspects of an old drug – diclofenac targets MYC and glucose metabolism in tumor cells. *PLoS One*. 2013;8(7):e66987.
9. Arisan ED, Ergül Z, Bozdağ G, et al. Diclofenac induced apoptosis via altering PI3K/Akt/MAPK signaling axis in HCT 116 more efficiently compared to SW480 colon cancer cells. *Molecular Biology Reports*. 2018;45(6):2175–2184.
10. Al-Nimer MS, Hameed HG, Mahmood MM. Antiproliferative effects of aspirin and diclofenac against the growth of cancer and fibroblast cells: in vitro comparative study. *Saudi Pharm J*. 2015;23(5):483–486.
11. Yang L, Li J, Li Y, et al. Diclofenac impairs the proliferation and glucose metabolism of triple-negative breast cancer cells by targeting the c-Myc pathway. *Exp Ther Med*. 2021;21(1):1–9.
12. Yagi K, Kawasaki Y, Nakamura H, et al. Differential combined effect of COX inhibitors on cell survival suppressed by sorafenib in the HepG2 cell line. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(7):1234–1240.
13. Woron J. Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu. Warszawa: Medical Education; 2018.
14. Suzuki H, Sasaki E, Nakagawa A, Muraki Y, Hatano N, Muraki K. Diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, is an antagonist of human TRPM3 isoforms. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(2):e232. doi: 10.1002/prp2.232.
15. Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-targeted drugs in development for human pain conditions. *Drugs*. 2021;81(1):7–27. doi: 10.1007/s40265-020-01429-2.
16. Leksomboon R, Kumpangnil K, Pangjit K, Udomsuk L. The effects of ibuprofen, naproxen and diclofenac on cell apoptosis, cell proliferation and histology changes in human cholangiocarcinoma cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022; 1;23(4):1351–1358. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.4.1351. PMID: 35485696; PMCID: PMC9375613.

mgr farm. Adam Mokshaha-Zarzycki

Apteka Szpitalna, Uniwersyteckie Centrum
Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Farmaceuta szpitalny specjalizujący się w przygotowywaniu leków jałowych, takich jak leki recepturowe i cytostatyczne. Przygotowuje również procedury ich wytwarzania zgodnie ze standardami Farmakopei Polskiej. Przez 4 lata prowadził seminaria z farmacji szpitalnej dla przyszłych farmaceutów. Uczestniczy w konferencjach okulistycznych, prezentując zasady jałowego przygotowania iniekcji doszkliskowych. Zawodowo interesuje się podnoszeniem jakości usług poprzez zwiększanie efektywności klinicznej i kosztowej, co zaowocowało artykułami oraz wystąpieniami szkoleniowymi na temat wydajnej płynoterapii.

Dekada płynoterapii w Polsce – jubileuszowy przegląd z okazji 10-lecia płynu Optilyte

A decade of fluid therapy in Poland – a commemorative review on the 10th anniversary of Optilyte fluid

Streszczenie

W tym roku mija 10 lat od wprowadzenia na rynek roztworu infuzyjnego Optilyte. Ostatnia dekada przyniosła istotne zmiany w polskiej płynoterapii, w tym ograniczenie stosowania niezbilansowanych roztworów, takich jak 0,9% NaCl, na rzecz nowoczesnych płynów wieloelektrolitowych (PWE) o składzie zbliżonym do osocza. Kluczową rolę odegrał wzrost świadomości klinicznej oraz działania edukacyjne, w tym inicjatywy podejmowane przez firmę Fresenius Kabi. Wprowadzenie Optilyte było krokiem w stronę bezpieczniejszej i skuteczniejszej terapii płynowej, wspierając równowagę elektrolitową i kwasowo-zasadową. Mimo postępów, konieczne jest dalsze upowszechnianie nowoczesnych standardów płynoterapii wśród różnych grup specjalistów oraz kontynuacja innowacji w tym obszarze.

Słowa kluczowe: płynoterapia, osocze, roztwory infuzyjne

Summary

This year marks 10 years since the launch of the Optilyte infusion solution. The last decade has brought significant changes in Polish fluid therapy, including the reduction of the use of unbalanced solutions, such as 0.9% NaCl, in favor of modern multi-electrolyte fluids (MEF) with a composition similar to plasma. The key role was played by the increase in clinical awareness and educational activities, including initiatives undertaken by Fresenius Kabi. The introduction of Optilyte was a step towards safer and more effective fluid therapy, supporting electrolyte and acid-base balance. Despite progress, it is necessary to continue to disseminate modern fluid therapy standards among various groups of specialists and to continue innovation in this area.

Keywords: fluid therapy, plasma, infusion fluids

Wstęp

W bieżącym roku mija 10 lat od wprowadzenia na rynek płynu infuzyjnego Optilyte, który zmienił podejście do płynoterapii. Przed jego pojawieniem się tradycyjne krystaloidy często nie zapewniały optymalnej równowagi elektrolitowej. Optilyte, dzięki zaawansowanej formule bardzo zbliżonej do składu osocza, poprawił wyniki leczenia i standardy opieki. Z tej okazji warto przybliżyć historię postępów, jakie dokonały się w płynoterapii w ostatniej dekadzie oraz omówić wpływ Optilyte na współczesną płynoterapię.

Między teorią a praktyką

Przegląd polskiej literatury przed 2015 rokiem wskazuje, że dekadę temu płynoterapia dopiero zyskiwała na znaczeniu wśród personelu medycznego [1, 2].

Retrospektywne badanie Gaszyńskiego i współpracowników [1] analizowało praktykę płynoterapii okołoperacyjnej. Autor zauważył, że wybór płynów opierał się głównie na doświadczeniu klinicznym, mimo dostępnych wytycznych medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, ang. *evidence-based medicine*). Najczęściej stosowano roztwór soli fizjologicznej (0,9% NaCl) (62%), rzadziej płyn Ringera (28%) oraz płyny wieloelektrolitowe (PWE) (7,7%). Decyzje dotyczące płynoterapii często nie uwzględniały zaburzeń elektrolitowych, a poziomu elektrolitów nie monitorowano systematycznie. W konsekwencji wybór krystaloidu nie korelował z potrzebami chorego [1, 3].

Przytoczona praktyka sugeruje, że standardy terapii płynowej nie były ugruntowane w polskich szpitalach. Z drugiej jednak strony podkreślano potrzebę usystematyzowania zaleceń dotyczących rodzaju i objętości przetaczanych roztworów infuzyjnych [1, 2].

W płynoterapii podtrzymującej przykładowo zalecano ograniczenie podaży do 25–30 ml/kg/24 h oraz jej dalszą redukcję u pacjentów starszych, z niewydolnością serca, nerek lub niedożywieniem [2]. Jednocześnie już ponad dekadę temu zwracano uwagę na wady 0,9% NaCl, którego skład znacząco odbiega od osocza, prowadząc do hipernatremii, hiperchloremii i hipokaliemii. Ostrzegano, że duże objętości mogą powodować obrzęki oraz dysfunkcje płuc, przewodu pokarmowego i nerek.

Częściej obserwowano też kwasicę hiperchloremiczną w porównaniu z innymi krystaloidami [1].

W związku z powyższym zalecano uzupełnienie potasu, sodu i chloru na poziomie 1 mmol/kg/24 h oraz 50–100 g/24 h glukozy [2]. Dostrzeżono także potrzebę zastąpienia części jonów Cl⁻ anionami słabych kwasów organicznych, aby zwiększyć różnicę silnych jonów (SID, ang. *strong ion difference*) płynu infuzyjnego i uniknąć kwasicy metabolicznej [10]. Postulowano również za stosowaniem płynów zawierających kationy wapnia (Ca²⁺) i magnezu (Mg²⁺), co miało zmniejszyć ryzyko dyselektrolitemii [1].

Powyższe rozbieżności między teorią a praktyką płynoterapii wskazywały na potrzebę wdrożenia zmian. Obecne na rynku krystaloidy jednakże nie spełniały aktualnych potrzeb, co wymusiło wprowadzenie nowoczesnych roztworów infuzyjnych.

Zbilansowane i niezbilansowane roztwory infuzyjne w praktyce klinicznej ostatniej dekady

Roztwory niezbilansowane to płyny infuzyjne starszej generacji, których skład elektrolitowy znacznie odbiega od składu osocza. Ich stosowanie wiąże się z ryzykiem zaburzeń równowagi elektrolitowej, w tym kwasicy hiperchloremicznej, ze względu na brak działania alkalizującego. Problemy te wynikają z wyższego poziomu jonów Cl⁻ niż fizjologiczny oraz braku substancji buforujących, jakimi są aniony słabych kwasów organicznych. W efekcie SID tych roztworów wynosi zero lub ma wartość ujemną, co stopniowo zakwasza osocze i płyn międzykomórkowy proporcjonalnie do przetaczanej objętości niezbilansowanego krystaloidu [1, 4, 5].

Najważniejszym przedstawicielem tej grupy jest 0,9% NaCl. Ze względu na prostotę składu jest powszechnie dostępny, tani i idealny do rozpuszczania większości leków dożylnych, dlatego sól fizjologiczna stała się najpopularniejszym roztworem infuzyjnym. Jednak ta prostota jest też wadą [6, 7]. Pomimo izotoniczności, 0,9% NaCl zawiera wysokie stężenia sodu i chloru (154 mmol/l). Przy szybkim przetaczaniu dużych objętości może to prowadzić do dyselektrolitemii, hiperchloremii, hipernatremii, hipokaliemii i hipokalcemii, skutkując arytmiami, dekompensacją hemodynamiczną oraz kwasicą hiperchloremiczną.

Hiperchloremia może wywoływać skurcz naczyń nerkowych, zwiększając ryzyko ostrej niewydolności nerek [1]. Ponadto przetaczanie dużych objętości krystaloidów niezbilansowanych może prowadzić do koagulopatii poprzez rozcieńczenie czynników krzepnięcia oraz obniżenie stężenia jonów Ca²⁺. W konsekwencji wzrasta ryzyko krwawień i wydłuża się czas gojenia się ran [8]. Wobec tych zagrożeń współczesne wytyczne rekomendują ograniczenie stosowania 0,9% NaCl na rzecz PWE, które są bliższe składowi osocza i bezpieczniejsze dla pacjentów [9].

Alternatywą dla 0,9% NaCl początkowo był płyn Ringera z uwagi na obecność jonów K⁺ i Ca²⁺. Jednak jego stężenie Cl⁻ jest nawet wyższe niż w 0,9% NaCl, a obecność Ca²⁺ wraz z brakiem anionów słabych kwasów organicznych sprawia, że jego SID pozostaje ujemny [6]. W konsekwencji ryzyko hiperchloremii i kwasicy hiperchloremicznej jest podobne jak w przypadku 0,9% NaCl [1, 10].

Wzrost świadomości negatywnych skutków stosowania niezbilansowanych krystaloidów skłonił do poszukiwania skuteczniejszych roztworów infuzyjnych. Lepszym rozwiązaniem okazały się zbilansowane PWE, których skład jonowy bardziej odpowiada osoczu. Z uwagi na zawarte w nich aniony kwasów organicznych, które są metabolizowane do wodorowęglanów, wykazują działanie alkalizujące [5].

Za najstarszy zbilansowany PWE można uznać płyn Hartmana – zmodyfikowany płyn Ringera, w którym część Cl⁻ zastąpiono mleczanami [11]. Jego SID wynosi 19 mEq/l, co jest wartością wyższą niż w 0,9% NaCl i płynie Ringera, ale wciąż niższą niż fizjologiczny poziom SID osocza (30–40 mEq/l) [6]. Wadą tego PWE jest także metabolizowanie mleczanów jedynie w wątrobie, co przy jej niewydolności może utrzymać niski SID roztworu i zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, ograniczając jego zastosowanie [10, 5].

Lepszym rozwiązaniem okazały się zatem PWE posiadające aniony kwasów organicznych takich jak octan, cytrynian, glukonian lub jabłczan [1]. Pierwotnie najpopularniejszymi krystaloidami tego typu były Sterofundin ISO oraz Plasmalyte [4].

Sterofundin ISO spośród zbilansowanych krystaloidów ma najwyższe i zarazem нефizjologiczne stężenie jonów chlorkowych oraz najniższą wartość SID.

Zwiększa to ryzyko kwasicy hiperchloremicznej. Charakterystyka Produktu Leczniczego również ostrzega przed takim ryzykiem w przypadku przedawkowania, wskazując na możliwość utraty wodorowęglanów i efekt zakwaszający. Badanie kliniczne Hassan MH i współpracowników [12] wykazało, że choć poziom jonów Cl^- we krwi był istotnie niższy po podaniu Sterofundin ISO niż w przypadku 0,9% NaCl (111,74 mmol/L vs. 115,12 mmol/L), to nadal przekraczał normy fizjologiczne.

Plasmalyte to PWE o stężeniu chlorków zbliżonym do osocza i wartości SID mieszczącej się w normach fizjologicznych. Jednak krystaloid ten nie zawiera Ca^{2+} . Badania wykazały, że stosowanie Plasmalyte zwiększa ryzyko pooperacyjnej hipokalcemii, co wymaga suplementacji Ca^{2+} i regularnego monitorowania jego poziomu. W konsekwencji wydłużeniu ulec może czas gojenia się ran i okres hospitalizacji. Co ważne, problemów tych nie zaobserwowano przy zastosowaniu zbilansowanych PWE zawierających Ca^{2+} , takich jak płyn Hartmana [13-15].

Brak jonów Ca^{2+} w PWE generuje dodatkowe koszty leczenia obejmujące suplementację wapnia, badania laboratoryjne oraz potrzebny na to czas pracy personelu medycznego. W związku z powyższym wybór odpowiedniego PWE jest kluczowy zarówno dla bezpieczeństwa pacjentów, jak i efektywności kosztowej leczenia [16].

W odpowiedzi na słabe strony dostępnych na rynku PWE firma Fresenius Kabi w 2015 roku wprowadziła na polski rynek swój autorski zbilansowany PWE – Optilyte. Celem firmy było dostarczenie fachowemu personelowi medycznemu oraz pacjentom krystaloidu możliwie najbardziej zbliżonego do osocza [6].

Zastąpienie części Cl^- w Optilyte octanem i cytrynianem zapewnia fizjologiczne stężenie Cl^- i SID, zmniejszając ryzyko kwasicy hiperchloremicznej oraz ostrego uszkodzenia nerek [17]. Octan i cytrynian, jako donory wodorowęglanów, wspierają równowagę kwasowo-zasadową i mają lepszy profil bezpieczeństwa niż mleczan dzięki szerszemu metabolizmowi [4, 21].

Obecność 2 mmol/l Ca^{2+} zmniejsza ryzyko hipokalcemii, redukując tym samym potrzebę suplementacji i koszty leczenia. Prawidłowy poziom wapnia wspiera gojenie ran, co może skracać

hospitalizację i zwiększać efektywność kosztową płynoterapii [16, 17].

Zmiana praktyki klinicznej na przestrzeni ostatnich 10 lat

Wprowadzenie zbilansowanego PWE Optilyte to nie jedyne z działań firmy Fresenius Kabi na rzecz poprawy polskiej płynoterapii. Dostrzegając rozbieżności między zaleceniami a praktyką, firma rozpoczęła kampanię edukacyjną na rzecz wyższych standardów i bezpieczeństwa terapii płynowej [18].

Fresenius Kabi uruchomiła stronę **zyciewplynie.pl** [18] oferującą artykuły, webinaria i wywiady z ekspertami na temat płynoterapii. Serwis wspiera edukację medyczną, a także traktuje o bezpieczeństwie opakowań oraz efektywności klinicznej i kosztowej krystaloidów [18].

Firma współpracuje również z serwisem www.mp.pl/plynoterapia [19] dostarczającym lekarzom i personelowi medycznemu kompleksową wiedzę o płynoterapii. Portal zawiera wytyczne, analizy przypadków, artykuły eksperckie oraz informacje o bezpieczeństwie i wpływie płynów infuzyjnych na homeostazę pacjentów [19].

Jak działalność edukacyjna i promowanie EBM wpłynęły zatem na praktykę płynoterapii? Ocenę zmian w ostatniej dekadzie umożliwiają dwa duże badania ankietowe [20, 22].

Pierwsze tego typu badanie, *Ocena płynoterapii śródoperacyjnej w polskich szpitalach* [20], przeprowadzono w 2017 roku. Porównując wyniki tegoż badania z badaniem Gaszyńskiego i współpracowników [1], można zaobserwować znaczący spadek wykorzystania 0,9% NaCl w terapii płynowej, bo z 62% do 21,8%. Równocześnie wykorzystanie zbilansowanych PWE wynosiło 91,7%, co stanowi istotny wzrost w porównaniu z wcześniejszym badaniem. Co więcej, spośród zbilansowanych PWE najczęściej wybieranym, bo w 48,8% przypadków, był najbardziej zbliżony do osocza Optilyte [20].

Podobnie jak 5 lat wcześniej, badanie wykazało brak korelacji między stanem zdrowia i wiekiem chorego a objętością i rodzajem wybieranych płynów infuzyjnych. Czas operacji nie wpływał także na przetaczaną objętość, lecz tym razem korelował już ze składem krystaloidów. Podczas zabiegów trwających do 1 h

zbilansowane krystaloidy stosowano w 89,4% przypadków, przy operacjach trwających 1–3 h w 93,9%, a przy 3–5 h – w 96,8% [20].

Autor badania, konkludując wyniki, zalecał dalsze ograniczenie stosowania 0,9% NaCl do przypadków z wyraźnym wskazaniem, np. podaży leków dożylnych. Postulował także o zmniejszenie ilości przetaczanych płynów oraz dostosowanie płynoterapii do indywidualnych potrzeb chorego [20].

W 2022 roku przeprowadzono kolejne badanie kwestionariuszowe noszące tytuł *Płynoterapia okiem anestezjologa* [22]. Z przeprowadzonych ankiet wynikało, iż wszyscy lekarze anestezjolodzy deklarowali stosowanie płynów zbilansowanych. Co więcej, ponad połowa ankietowanych (53%) uznawała konieczność miareczkowania roztworów infuzyjnych zgodnie z potrzebami chorego. Jednocześnie komentujący wyniki badania eksperci, tacy jak dr hab. Sylwester Kosiński, podkreślali, iż praktyka polskich lekarzy podąża za aktualnymi trendami i wytycznymi płynoterapii [22].

Jak pokazują przytoczone badania i raporty, wiedza i praktyka dotyczące terapii płynowej w Polsce stale się poprawiają i są zgodne z aktualnymi zaleceniami. Niestety dotyczy to przede wszystkim lekarzy anestezjologów, co wskazuje na potrzebę dalszego rozwoju i popularyzacji tej dziedziny wśród innych specjalistów [1, 20, 22].

Dalszy rozwój i perspektywy na przyszłość

Płynoterapia stanowi jedną z najpowszechniej wykonywanych interwencji medycznych. Oznacza to, że szerzenie wiedzy wśród specjalistów z pozostałych dziedzin medycyny może nieść za sobą znaczące korzyści, zarówno zdrowotne, jak i ekonomiczne [16].

Jednym z celów dalszej edukacji w tym zakresie powinno być odejście od stosowania 0,9% NaCl wszędzie tam, gdzie nie jest to wskazane przez obowiązujące zalecenia [20, 22]. Prof. Łukasz Krzych proponuje włączenie szkoleń z płynoterapii do programów specjalizacyjnych [22]. Inną łatwą do wdrożenia i szeroko dostępną formą kształcenia mogą być zajęcia fakultatywne na kierunkach lekarskich [23].

Firma Fresenius Kabi konsekwentnie angażuje się w edukację specjalistów służby zdrowia w zakresie

bezpiecznej i efektywnej płynoterapii. Podkreśla przy tym rolę PWE w skuteczności klinicznej leczenia. Przypomina jednocześnie, że płyny infuzyjne również są lekami i wymagają świadomego stosowania zgodnego z zaleceniami. Jednocześnie firma nieustannie rozwija swoje linie produkcyjne, dostosowując je do rosnącego zapotrzebowania na wysokiej jakości produkty. Szczególną uwagę poświęca również innowacjom w zakresie opakowań,

dbając o ich bezpieczeństwo, wygodę użytkownika oraz zgodność z najwyższymi standardami jakości.

Podsumowanie

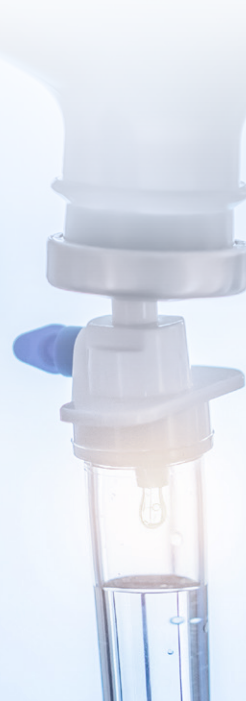
Ostatnia dekada przyniosła istotne zmiany w polskiej płynoterapii. Dzięki edukacji personelu medycznego ograniczono stosowanie niezbilansowanych krystaloidów, np. 0,9% NaCl, na rzecz zbilansowanych PWE. Nowoczesne, zbilansowane

roztwory, jak Optilyte, poprawiły jakość leczenia i bezpieczeństwo pacjentów.

Mimo znaczących postępów, wciąż potrzebna jest edukacja oparta na EBM oraz wdrażanie nowoczesnych standardów dla poprawy wyników leczenia i efektywności kosztowej. Firma Fresenius Kabi wspiera te zmiany, prowadząc działania edukacyjne i zwiększając moce produkcyjne, co ma kluczowe znaczenie przy zmiennej dostępności leków na rynku.

PIŚMIENNICTWO

1. Gaszyński T, Małachowska B, Wieczorek A. Badanie płynów stosowanych w płynoterapii okołoperacyjnej – analiza obecnie stosowanej praktyki. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 2012;6:262–7.
2. Pietrasik P. Płynoterapia parenteralna w warunkach szpitalnych: wytyczne NICE 2013. *Medycyna po Dyplomie*. 2014;07–08. <https://podyplomie.pl/medycyna/16727,plynoterapia-parenteralna-w-warunkach-szpitalnych-wytyczne-nice-2013> (stan z dnia 14.02.2025).
3. Powell-Tuck J (chair), Gosling P, Lobo DN, Allison SP, Carlson GL, Gore M, Lewington AJ, Pearse RM, Mythen G, on behalf of BAPEN Medical et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. 7 March 2011.
4. Nowacka E. Niewystarczająca wiedza na temat płynoterapii, rozm. Kołton R., Płynoterapia. *Medycyna Praktyczna*. 2022;1(1):1–4. <https://www.mp.pl/plynoterapia/interna/283943,niewystarczajaca-wiedza-na-temat-plynoterapii> (stan z dnia 14.02.2025).
5. Szajewska H, Mierzewska-Schmidt M. Płynoterapia w leczeniu ostrej biegunki u dzieci. *Płynoterapia. Medycyna Praktyczna*. 2023;3(7):4.
6. <https://zyciewplynie.pl/wp-content/uploads/2023/09/Optymalna-plynoterapia-czesc-1.pdf> (stan z dnia 15.02.2025).
7. https://zyciewplynie.pl/wp-content/uploads/2023/09/Reprint-multimedialny-prof.Krzych_08_2023.pdf (stan z dnia 15.02.2025).
8. Allen SJ. Fluid therapy and outcome: balance is best. *JECT*. 2014;46:28–32.
9. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016;20:100.
10. Smuszkiewicz P, Szrama J. Teoretyczne podstawy płynoterapii oparte na fizykochemicznej metodzie Stewarta. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2013;45(2):103–110.
11. <https://zyciewplynie.pl/historia-plynoterapii-w-poszukiwaniu-idealnego-plynu-infuzyjnego/> (stan z dnia 16.02.2025).
12. Hassan MH, Hassan WMNW, Zaini RHM, Shukeri WFWM, Abidin HZ, Eu CS. Balanced Fluid Versus Saline-Based Fluid in Post-operative Severe Traumatic Brain Injury Patients: Acid-Base and Electrolytes Assessment. *Malays J Med Sci*. 2017;24(5):83–93.
13. Nichani R, Wu D, Ching R, Kelly D. Hypocalcemia after bowel resection and its relation with the use of plasmalyte replacement fluid. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2014;46:105–106.
14. Weinberg L, Pearce B, Sullivan R, Siu L, Scurrah N, Tan C, Backstrom M, Nikfarjam M, McNicol L, Story D, Christophi C, Bellomo R. The effects of plasmalyte-148 vs. Hartmann's solution during major liver resection: a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(12):1288–1297.
15. Weinberg L, Chiam E, Hooper J, Liskaser F, Hawkins AK, Massie D, Ellis A, Tan CO, Story D, Bellomo R. Plasma-Lyte 148 vs. Hartmann's solution for cardiopulmonary bypass pump prime: a prospective double-blind randomized trial. *Perfusion*. 2018;33(4):310–319.
16. Mokshaha-Zarzycki A. Znaczenie płynów wieloelektrolitowych w efektywnej płynoterapii. *Farmakoekonomika Szpitalna*. 2024;62:43–48.
17. <https://zyciewplynie.pl/wp-content/uploads/2023/09/Optymalna-plynoterapia-czesc-2.pdf> (stan z dnia 24.02.2024 r.).
18. <https://zyciewplynie.pl/> (stan z dnia 24.02.2024).
19. <https://www.mp.pl/plynoterapia/> (stan z dnia 24.02.2024).
20. Machała W. Ocena płynoterapii śródoperacyjnej w polskich szpitalach. Łódź: Uniwersytet Medyczny w Łodzi; 2017. <https://zyciewplynie.pl/wp-content/uploads/2019/11/Raport-Ocena-p%C5%82ynoterapii-%C5%9Br%C3%B3doperacyjnej-w-polskich-szpitalach.pdf> (stan z dnia 25.02.2024).
21. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015;102:24–36.
22. Krzych Ł, Szczepańska A, Pluta M, Długaszek M. Płynoterapia okiem anestezjologa – wyniki ogólnopolskiego badania kwestionariuszowego. *Opieka Okołooperacyjna – mp.pl/plynoterapia*. 2022;2(2):1–3. <https://zyciewplynie.pl/wp-content/uploads/2022/08/Kroplowka-to-lek-Stosuj-go-z-glowa.pdf> (stan z dnia 27.02.2024).
23. Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dz. U. 2018 poz. 1668.
24. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180001668/U/D20181668Lj.pdf> (stan z dnia 01.03.2024).





KOMENTARZ

dr n. med. i n. o zdr. Paweł Witt, EMBAPrzewodniczący Rady Ekspertów na rzecz Koalicji Bezpieczeństwa Szpitali
Lotnicze Pogotowie Ratunkowe

Artykuł „**Dekada płynoterapii w Polsce – jubileuszowy przegląd z okazji 10-lecia płynu Optilyte**” stanowi doskonałe podsumowanie postępu, jaki dokonał się w terapii płynowej na przestrzeni ostatniej dekady. Opisywane zmiany przynoszą szereg korzyści – od zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów i usprawnienia pracy personelu, po poprawę efektywności ekonomicznej i rozwój wiedzy fachowej.

Wprowadzenie płynu Optilyte znacząco podniosło standardy bezpieczeństwa w płynoterapii. Jego zbilansowana formuła, bardzo zbliżona do składu osocza, lepiej odpowiada fizjologicznym potrzebom. W praktyce oznacza to mniejsze ryzyko zaburzeń elektrolitowych i powikłań. Zastąpienie części jonów chlorkowych anionami metabolizowanymi (octanem i cytrynianem) umożliwiło utrzymanie prawidłowego poziomu chlorków, zapobiegając kwasicy. Dzięki temu znacznie rzadziej obserwujemy u pacjentów niekorzystne zjawiska, takie jak hiperchloremia czy pogorszenie funkcji nerek spowodowane nadmiarem chlorków. Dodatkowo Optilyte dostarcza elektrolity (np. 2 mmol/l wapnia), co zmniejsza ryzyko hipokalcemii pooperacyjnej i wspiera prawidłową krzepliwość oraz gojenie. W efekcie pacjenci szybciej wracają do równowagi, a personel rzadziej musi podejmować interwencje korygujące – to bezpośrednia korzyść dla bezpieczeństwa chorego.

Zastosowanie Optilyte ułatwia również codzienną pracę personelu pielęgniarzkiego. Gdy pacjent otrzymuje optymalnie zbilansowany płyn, personel poświęca mniej czasu na monitorowanie i korygowanie zaburzeń elektrolitowych. Na przykład, wcześniej brak wapnia w niektórych płynach wymagał dodatkowej suplementacji i częstych badań kontrolnych – teraz Optilyte eliminuje ten problem, odciążając zespół terapeutyczny. Mniejsza liczba powikłań metabolicznych oznacza także mniej pilnych interwencji (np. związanych z nagłą kwasicą czy arytmiami) podczas dyżurów. Ponadto upowszechnienie zbilansowanych roztworów ujednoliciło procedury płynoterapii w szpitalu. Stosowanie w większości przypadków jednego typu płynu zmniejsza ryzyko pomyłek i ułatwia prowadzenie terapii zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Bezpieczne opakowania Optilyte to oszczędność czasu, mniejsze koszty i zwiększenie bezpieczeństwa pacjenta poprzez bezpieczeństwo personelu.

Sukces zmian w płynoterapii nie byłby możliwy bez szeroko zakrojonej edukacji personelu medycznego. Kampania informacyjna opisana w artykule, wsparta przez materiały online (artykuły, webinaria, poradniki), podniosła świadomość medyków w zakresie nowoczesnej płynoterapii. Dzięki tym działaniom personel zyskał aktualną wiedzę i pewność w stosowaniu zaleceń opartych na EBM. Rezultaty widać wyraźnie w praktyce klinicznej – badania ankietowe pokazały drastyczny spadek użycia 0,9% NaCl (z około 62% do 22%) oraz równoległy wzrost stosowania płynów zbilansowanych do blisko 92% przypadków. Co ważne, niemal połowa ankietowanych deklarowała wybór właśnie Optilyte jako preferowanego roztworu. Tak wysoki poziom wdrożenia nowych standardów świadczy o skuteczności szkoleń i determinacji personelu w dążeniu do poprawy jakości opieki.

Ostatnie dziesięciolecie udowodniło, że wprowadzenie zbilansowanego płynu Optilyte przełożyło się na lepszą opiekę nad pacjentem i nową jakość w praktyce pielęgniarzkiej. Pacjenci są bezpieczniejsi, personel pracuje sprawniej, a hospitalizacje są krótsze i mniej obciążające finansowo. Te pozytywne zmiany osiągnięto dzięki połączeniu nowoczesnej technologii (innowacyjnego preparatu) i ciągłego podnoszenia kompetencji personelu. Z perspektywy pielęgniarza praktyka jest to kierunek, który należy dalej utrzymywać – dla dobra pacjentów i dalszego doskonalenia standardów opieki.

KOMENTARZ

**Dr hab. n. med prof. UMED Waldemar Machała**

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Pododdziałem Ostrego Zatrucia
Centralny Szpital Kliniczny

Życie w płynie, ale również życie z płynem i na pewno życie bez niego – mało prawdopodobne, o ile niemożliwe.

To już 10 lat dostępności w polskich szpitalach płynu infuzyjnego Optilyte. Płynu infuzyjnego, będącego roztworem zbilansowanym i na pewno lekiem, bez którego podejmowanie terapii u ciężko chorego człowieka byłoby bardzo trudne.

Artykuł, którego autorem jest nasz Kolega – farmaceuta, w jasny sposób przedstawia, gdzie byliśmy 10 lat temu i gdzie się znajdujemy dzisiaj. Czym wówczas dysponowaliśmy, o czym wiedzieliśmy i co się w nas zmieniło w ciągu ostatnich lat w odniesieniu do płynów infuzyjnych. Wypracowane przez te lata zmiany to skutek pracy wielu zespołów ludzi – tak medyków, jak i nie-medyków. Zbliżyły nas one do tego, co bliższe fizjologii i zrozumienia, że wybór płynu infuzyjnego może zmienić przebieg choroby, umożliwiając szybszy powrót do zdrowia.

Wspominałem o medykach, ich rola jest oczywista. Ale nie zapominajmy w tym miejscu o nie-medykach. To oni właśnie umożliwili nam użycie tych leków (przemysł farmaceutyczny) i pozwalają nam – medykom na dzielenie się swoimi wiadomościami, poddając nasze wyniki analizie i publikując je (np. zyciewpłynie).

Następnych dziesięciu, i jeszcze następnych lat...



Optilyte®

roztwór do infuzji, produkt złożony
1000 ml roztworu zawiera:
Sodu chlorek
Sodu octan trójwodny
Sodu cytrynian dwuwodny
Wapnia chlorek dwuwodny
Potasu chlorek
Magnezu chlorek sześciowodny
Jony:
Na⁺ 141 mmol
CH₃COO⁻ 34 mmol
C₆H₅O₇³⁻ 3 mmol
oraz wodę do wstrzykiwań
(do ustalenia pH).
Osmolarność: 295 mOsmol/l
Nie zamrażać.

E17057/A PL
PC
Lot
EXP

Optilyte®

roztwór do infuzji, produkt złożony 500 ml
1000 ml roztworu zawiera:
Sodu chlorek 5,75 g
Sodu octan trójwodny 4,62 g
Sodu cytrynian dwuwodny 0,90 g
Wapnia chlorek dwuwodny 0,26 g
Potasu chlorek 0,38 g
Magnezu chlorek sześciowodny 0,20 g
Jony:
Na⁺ 141 mmol Ca²⁺ 2 mmol
CH₃COO⁻ 34 mmol K⁺ 5 mmol
C₆H₅O₇³⁻ 3 mmol Mg²⁺ 1 mmol
Cl⁻ 109 mmol
oraz wodę do wstrzykiwań i kwas solny
(do ustalenia pH).
Osmolarność: 295 mOsmol/l, pH: 5,5-7,5.
Nie zamrażać.

E17057/A PL
PC
Lot
EXP

FRESENIUS
KABI KabiClear
PP



OPTILYTE
najbliżej osocza



Współczesne wytyczne płynoterapii podkreślają, że tak zwany „fizjologiczny roztwór soli”, niewiele ma wspólnego z fizjologią i stosowanie go w płynoterapii niesie ze sobą więcej zagrożeń niż pożytku.

Do najważniejszych należą¹:

zbyt duża ilość jonów sodu i chloru prowadzi do wzrostu oporu w naczyniach nerkowych i obniżenia aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (podobnie jak sprawiają to Inhibitory konwertazy angiotensyny), co prowadzi do paradoksalnego spadku ciśnienia po wlewie dożylnym krystaloidu,

poza jonami sodu i chloru w roztworze nie ma innych jonów, które występują we krwi,

brak wodorowęglanów lub ich prekursorów oraz kwaśne pH roztworu może prowadzić do kwasicy.

Nowoczesne, zbilansowane krystaloidy, zbliżone składem do fizjologicznego składu osocza, są pozbawione wad najstarszych płynów osoczozastępczych².

Zapewniają przewidywalny efekt wołemiczny

Dostarczają elektrolitów występujących we krwi

Zawierają prekursory wodorowęglanów

Mają odpowiednie pH

Optilyte - najbliższej osocza



- + fizjologiczny poziom jonów Cl⁻ - mniejsze ryzyko wystąpienia kwasicy hiperchloremicznej
- + zawartość jonów Ca, Mg i K - korzystny wpływ na równowagę elektrolitową
- + zawartość octanów i cytrynianów - korzystny wpływ na stałość pH ustroju

Produkt leczniczy	Na ⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	Ca ²⁺ (mmol/l)	Mg ²⁺ (mmol/l)	octany (mmol/l)	cytryniany (mmol/l)	osm. (mOsmol/l)	Inne
Osocze	135 - 145	95 - 105	3,5 - 5,3	2,2 - 2,6	0,8 - 1,2			275-295	24-32
Optilyte®	141	109	5	2	1	34	3	295	
0,9% NaCl	154	154						308	

1) Jankowski M.: Dożylne leczenie płynami osób dorosłych w szpitalu: podsumowanie wytycznych brytyjskich (National Institute for Health and Care Excellence). Med. Prakt., 2014; 10: 64-72
2) Płynoterapia Przewodnik kliniczny, redakcja naukowa Mirosław Czuczwar, Makmed 2018



dr n. farm. Adrian Bryła^{1,2,3}
 1) Zespół Farmacji Klinicznej – Szpital
 Specjalistyczny im. L. Rydygiera w Krakowie
 2) Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry
 Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJCM
 3) Komisja ds. Farmacji Szpitalnej i Klinicznej OIA
 w Krakowie

Interakcje lekowe i sumowanie działań niepożądanych – dlaczego to istotne w praktyce klinicznej?

Drug interactions and adverse event accumulation – why is it important in clinical practice?

Streszczenie

Działania niepożądane leków to istotny problem zarówno medyczny, jak i ekonomiczny, a jednymi z grupy w dużej mierze przewidywalnych działań niepożądanych są interakcje. Natomiast wielochorobowość i związana z nią wielolekowość to bez wątpienia czynniki, które często w sposób niekontrolowany zmieniają polifarmakoterapię w niepożądaną polipragmazję. Farmakoterapia (nie tylko w przypadku pacjentów stosujących wiele leków) powinna być przede wszystkim racjonalna, a żeby taka była, musi charakteryzować ją kontekstowość. Farmakoterapia kontekstowa powinna uwzględniać istotne cechy pacjenta, których nie można zmodyfikować, a które w istotny sposób determinują wybór leku, a ostatecznie także to, czy proces leczenia będzie efektywny i bezpieczny dla pacjenta.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, działanie niepożądane, interakcje, sumowanie działań niepożądanych

Abstract

Adverse drug reactions are a significant medical and economic problem, and interactions are one of the largely predictable adverse reactions. However, multimorbidity and the associated polypharmacy are undoubtedly factors that often uncontrolled change polypharmacy into undesirable polypharmacy. Pharmacotherapy (not only in the case of patients taking many drugs) should be, above all, rational, and to be so, it must be characterized by context. Contextual pharmacotherapy should take into account the important characteristics of the patient that cannot be modified and that significantly determine the choice of drug, and ultimately whether the treatment process will be effective and safe for the patient.

Keywords: pharmacotherapy, adverse reaction, interactions, summing up adverse reactions

Wstęp

Działania niepożądane leków to istotny problem zarówno pod względem medycznym, jak i ekonomicznym, a jednymi z grupy w dużej mierze przewidywalnych działań niepożądanych są interakcje. Czy rzeczywiście tak jest? U pacjenta cierpiącego z powodu różnych chorób (leczonych z powodu wielochorobowości) istnieje konieczność stosowania wielu leków, czyli tak zwanej politerapii. W obliczu takich pacjentów, do grona których z pewnością należą pacjenci geriatryczni, pojawia się pytanie – czy personel medyczny sprawujący opiekę nad pacjentem hospitalizowanym rzeczywiście zorientowany jest w zakresie potencjalnych interakcji, do których może dochodzić między jednocześnie przyjmowanymi przez pacjenta lekami.

Wielolekowość i wielochorobowość – tutaj rozpoczyna się „problem”?

Z wielolekowością mamy do czynienia w sytuacji, kiedy farmakoterapia pacjenta składa się z co najmniej 5 leków. Zgodnie z wynikami analiz podchodzących z różnych krajów świata, stan taki dotyka 40–75% osób starszych i wzrasta z roku na rok [1, 2]. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wyniki badania *PolSenior2* wskazują, że osoby po 65. roku życia w Polsce przyjmują średnio 4,2 leku przepisywanego na receptę, a ponadto 32% polskich seniorów przyjmuje dodatkowo suplementy diety czy leki dostępne bez recepty [3]. W tym miejscu pojawia się pytanie – kiedy wielolekowość (politerapia) staje się polipragmazją? Czy rzeczywiście wtedy, kiedy przekroczona zostaje „granica” pięciu łącznie stosowanych leków? Co zatem z zależnością – liczba leków a ryzyko interakcji? Już w przypadku jednoczesnego stosowania 2 leków możemy zidentyfikować klinicznie istotne ryzyko interakcji. Jeśli natomiast farmakoterapia pacjenta składa się z 7 leków i więcej, wystąpienie istotnej klinicznie interakcji jest niemal pewne, a ich konsekwencje mogą być różne, włączając w nie również bezpośrednie zagrożenie życia. Z tego właśnie powodu ważne jest, aby farmakoterapia pacjenta (zwłaszcza pacjenta geriatrycznego) była farmakoterapią racjonalną, a dobór leków wchodzących w jej skład – kontekstowy. Niewłaściwie dobrana politerapia doprowadzi do pogorszenia przebiegu istniejących chorób, może być źródłem nowych schorzeń oraz zwiększać częstość

występowania zespołów charakterystycznych dla populacji geriatrycznej: upadki, niedożywienie, nietrzymanie moczu, ból, bezsenność, lęk, depresja czy delirium. Wielką pułapką często obecną w przypadku pacjentów geriatrycznych jest zjawisko *kaskad lekowych*, które polega na tym, że leczeniu podlegają nie objawy nowej jednostki chorobowej, ale działania niepożądane lub objawy uboczne, do rozwoju których dochodzi po zastosowaniu kolejnych leków. Wspomniane działania niepożądane lub objawy uboczne błędnie interpretowane jako symptomy nowej (w rozumieniu kolejnej) jednostki chorobowej są przyczyną narastającej polipragmazji, a w konsekwencji licznych interakcji lek-lek, lek-pożywienie, lek-choroba oraz niebezpiecznego zjawiska, jakim jest sumowanie działań niepożądanych [4, 5].

Interakcje (nie)tylko lek-lek

Raz jeszcze wybrzmieć powinno, że ryzyko wystąpienia interakcji lekowych rośnie wraz ze wzrostem liczby stosowanych leków, a z uwagi na ich przebieg wyróżnia się: interakcje farmakokinetyczne (związane z procesami farmakokinetycznymi, którym lek podlega w organizmie) oraz interakcje farmakodynamiczne (związane z samym mechanizmem działania poszczególnych leków). W przypadku tego rodzaju interakcji w praktyce klinicznej należy pamiętać o istotnym dla całokształtu procesu farmakoterapii, sumowaniu działań niepożądanych, do których dochodzi podczas stosowania leków uzupełniających się terapeutycznie, ale posiadających podobny lub taki sam profil działań niepożądanych, czego efektem może być wystąpienie chorób polekowych. Interakcje lek-lek to tylko część z tych, które mogą pojawić się w toku farmakoterapii pacjenta, nie tylko hospitalizowanego. Znanych jest wiele interakcji na poziomie lek-choroba (w których to choroba może modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo terapii, a stosowana farmakoterapia może mieć istotny wpływ na kliniczny obraz przebiegu choroby), lek-suplement (które mogą potencjalizować występujące działania niepożądane), lek-pożywienie (w których to składniki diety mogą modyfikować farmakokinetykę jednocześnie stosowanych leków) czy lek-alkohol (podczas wystąpienia których może dochodzić do modyfikacji wszystkich procesów

farmakokinetycznych zachodzących w organizmie po podaniu leku). Nowo opisywanymi interakcjami występującymi u pacjentów z powikłaniami polekowymi są na przykład interakcje lek-palenie papierosów (w efekcie których dym i zawarte w nim składniki prowadzą do zmiany aktywności metabolicznej izoenzymów cytochromu P450, w szczególności CYP1A2, a lekami, które w razie indukcji wymagają zwiększenia dawkowania, są na przykład duloksetyna, ciprofloksacyna, agomelatyna), lek-płynoterapia (w efekcie której dochodzi do zmian w dystrybucji i eliminacji innych łącznie stosowanych leków) oraz lek-albuminy (w przypadku których należy pamiętać, że leki związane z podawanymi albuminami nie wykazują aktywności farmakologicznej) [5].

Farmakoterapia „szyta na miarę”

Farmakoterapia (nie tylko w przypadku pacjentów stosujących wiele leków) powinna być przede wszystkim racjonalna. Znaczący to tyle, że musi spełniać kryteria zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Wybór leku, jego dawka oraz dawkowanie muszą mieć charakter kontekstowy – muszą uwzględniać istotne cechy pacjenta, których nie można zmodyfikować, a które w istotny sposób determinują wybór leku oraz to, w jaki sposób lek ten będzie stosowany. Farmakoterapia musi uwzględniać zatem rezydualne cechy pacjenta (łącznie z przyzwyczajeniami żywieniowymi oraz ewentualnym nikotynizmem, gdyż mogą one w sposób istotny modyfikować farmakokinetykę leków), charakterystykę choroby lub chorób (w przypadku pacjenta z wielochorobowością), profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny stosowanych leków oraz terapię skojarzoną, której celem jest zwiększanie efektywności stosowanej farmakoterapii przy jednoczesnym zmniejszaniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i powikłań. Niebezpiecznym postępowaniem, którego bezwzględnie należy unikać, jest fragmentacja wielochorobowości. W przypadku pacjenta z wielochorobowością wszystkie decyzje terapeutyczne muszą być podejmowane w odniesieniu do całości obrazu klinicznego pacjenta. Każda konsultacja i każdy nowo zlecany lek muszą uwzględniać wszystko, co było, oraz wszystko, co jest obecnie – farmakoterapia pacjenta musi być „szyta na miarę”. Niestety w rzeczywistości nadal

bywa tak, że wybór leku jest przypadkowy – nie uwzględnia cech pacjenta, a jedynie wskazania do jego stosowania, prowadząc do farmakoterapii suboptymalnej. Kolejnym często pojawiającym się błędem jest przekonanie, że w licznych grupach leków istnieje „efekt klasy”. Nie wolno jednak zapominać, że optymalizacja wyboru leku powinna opierać się na wskazaniu konkretnego leku o optymalnym profilu PK/PD oraz optymalnym stosunku korzyści do ryzyka u konkretnego pacjenta. Co więcej, większość obecnie stosowanych leków wykazuje działania plejotropowe, które powinny być kryterium wyboru konkretnego leku w danej grupie

terapeutycznej [6]. Błędem jest także ustalanie dawkowania wyłącznie w oparciu na danych zawartych w karcie charakterystyki produktu leczniczego, które odnoszą się do pacjenta populacyjnego. W wielu przypadkach efektem będzie brak skuteczności terapeutycznej oraz wzrost ryzyka indukowania presji selekcyjnej i progresji w narastaniu lekooporności drobnoustrojów – w przypadku leków przeciwbakteryjnych.

Podsumowanie

Potencjalne interakcje i działania niepożądane to częsty problem w praktyce klinicznej, w szczególności kiedy

mówimy o farmakoterapii pacjenta geriatrycznego. Mają one w głównej mierze mechanizm farmakokinetyczny, ale mogą również być związane z sumowaniem działań niepożądanych leków stosowanych w ramach polifarmakoterapii, a przecież prawie każdy pacjent, zwłaszcza geriatryczny, stosuje polifarmakoterapię, która bez odpowiedniej kontroli staje się polipragmazją – najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością w procesie leczenia pacjenta (nie tylko hospitalizowanego), ponieważ nie prowadzi ona do poprawy efektywności leczenia, ale do wspomnianego już kilkukrotnie sumowania działań niepożądanych.



PIŚMIENNICTWO

1. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17:1–10.
2. Walckiers D, Van der Heyden J, J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Archives of Public Health*. 2015;73:50.
3. Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T, red. PolSenior2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Gdańsk: Gdański Uniwersytet Medyczny; 2021.
4. De Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences and possible prevention strategies. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2013;4:147–14.
5. Woron J, M. Interakcje leków w praktyce lekarza specjalisty i POZ. I. Warszawa: Księgarnia Medyczna PZWL; 2024.
6. Woron J, Drygałski T, J. Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce. *Almanach*. 2021;16(1):28.

mgr farm. Joanna Florczyk
Szpital Uniwersytecki im. Karola
Marcinkowskiego w Zielonej Górze –
Apteka Szpitalna, koordynator Pracowni
Żywienia Pozajelitowego

Praca pogładowa w ramach specjalizacji
z farmacji klinicznej
Kierownik specjalizacji:
dr n. farm. Robert Kowalski

Wrocław 2025

Znane i nowe grupy leków hamujących immunologiczne punkty kontrolne w immunoterapii nowotworów

Known and new groups of drugs inhibiting immune control points in cancer immunotherapy

Streszczenie

Układ odpornościowy człowieka ma zdolność neutralizowania antygenów endogennych i egzogennych, rozpoznawanych jako niepożądane. W celu zachowania równowagi pomiędzy odpowiedzią immunologiczną skierowaną przeciwko niepożądanym antygenom a reakcją przeciwko własnym komórkom, ludzki organizm wykształcił punkty kontrolne układu odpornościowego odpowiadające za indukcję sygnałów kostymulujących lub hamujących limfocyty. Niestety, komórki nowotworowe mają zdolność wytwarzania na swojej powierzchni białek inhibujących limfocyty, co ogranicza reakcję immunologiczną przeciwko komórkom raka. Zjawisko to stało się punktem zaczepienia dla badań nad terapiami przeciwnowotworowymi opartymi na produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko hamującemu punktowi kontrolnemu. Obecnie w Polsce stosuje się głównie przeciwciała przeciwko receptorom programowanej śmierci (anty-PD-1) i ich ligandu (anty-PDL-1) oraz przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (anty-CTLA-4) w monoterapii lub w terapiach skojarzonych w leczeniu nowotworów płuc, nerek, jelita grubego, raka narządów głowy i szyi, wątroby, przełyku i żołądka, pęcherza moczowego, czerniaka czy chłoniaków. Na szczególną uwagę zasługują również nowe immunologiczne punkty kontrolne, oznaczane jako: LAG-3, TIM-3, TIGIT, BTLA, VISTA i inne ligandy z rodziny B7 oraz przeciwciała monoklonalne przeciwko nim skierowane. Wydaje się, że przyszłość immunoterapii nowotworów to właśnie badania nad nowymi punktami kontrolnymi i wprowadzanie terapii skojarzonych, łączących różne punkty uchwytu w układzie odpornościowym człowieka.

Słowa kluczowe: onkologia, immunoterapia, programy lekowe, badania kliniczne

Summary

The human immune system has the ability to neutralize endogenous and exogenous antigens that are recognized as unwanted. In order to maintain a balance between the immune response directed against unwanted antigens and the reaction against its own cells, the human body has developed immune checkpoints responsible for the induction of signals that co-stimulate or inhibit lymphocytes. Unfortunately, cancer cells have the ability to produce lymphocyte-inhibiting proteins on their surface, which limits the immune response against cancer cells. This phenomenon has become a starting point for research on anticancer therapies based on the production of antibodies directed against inhibitory checkpoints. Currently, in Poland, antibodies against programmed death receptors (anti-PD-1) and their ligand (anti-PDL-1) and against cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (anti-CTLA-4) are mainly used in monotherapy or in combination therapies in the treatment of lung, kidney, colon, head and neck cancer, liver, esophageal and stomach cancer, bladder, melanoma or lymphoma. New immune checkpoints, designated as: LAG-3, TIM-3, TIGIT, BTLA, VISTA and other B7 family ligands and monoclonal antibodies directed against them, also deserve special attention. It seems that the future of cancer immunotherapy lies in research on new checkpoints and the introduction of combination therapies that combine different target points in the human immune system.

Keywords: oncology, immunotherapy, disease programme, clinical trials

Wstęp – układ immunologiczny a nowotwór

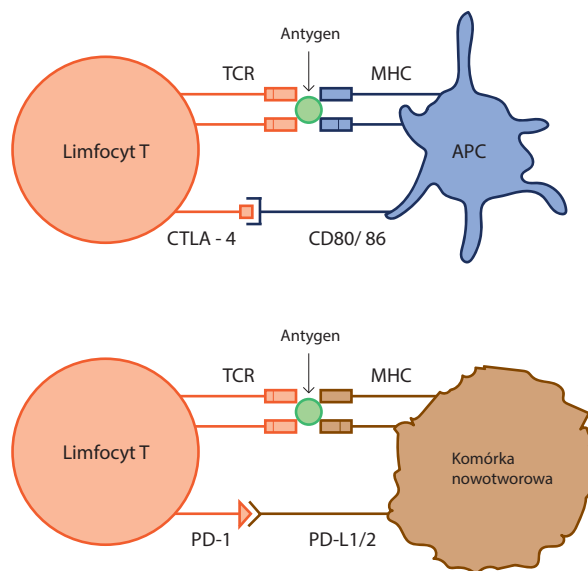
Jedną ze strategii leczenia nowotworów jest wspieranie układu odpornościowego w walce przeciwko komórkom raka. Układ immunologiczny człowieka posiada szereg mechanizmów odporności swoistej, dzięki którym może neutralizować rozpoznawane jako niechciane endogenne lub egzogenne antygeny. Na powierzchni każdej komórki organizmu człowieka obecne są cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej klasy I (MHC klasy I), które odgrywają zasadniczą rolę w prezentacji antygenów (peptydów) pochodzenia wewnątrzkomórkowego – w tym antygenów nowotworowych. Peptydy te wiążą się z MHC klasy I i po przeniesieniu na powierzchnię komórki mogą być rozpoznane przez limfocyty T cytotoksyczne (Tc) za pomocą receptora limfocyty T (TCR) oraz jego koreceptora – glikoproteiny CD8. Uruchomienie odpowiedzi Tc wymaga dodatkowo zaprezentowania tego samego antygeny przez komórki prezentujące antygen (APC), np. komórki dendrytyczne, również poprzez MHC klasy I obecne na ich powierzchni – jest to tzw. „prezentacja krzyżowa” [1].

Jednocześnie limfocyty T wyposażone są w specjalne receptory, których ligandy odpowiadają za pojawienie się sygnałów kostymulujących lub hamujących limfocyty. Zwane są one punktami kontrolnymi układu odpornościowego – pozwalają zachować równowagę pomiędzy niechcianą odpowiedzią skierowaną przeciwko własnemu, prawidłowym komórkom, a odpowiedzią przeciwko szkodliwym antygenom. Niestety, komórki nowotworowe wykształciły mechanizmy hamujące czynność układu immunologicznego za pomocą punktów kontrolnych. Wyraża się to w zwiększonej ekspresji białek hamujących na powierzchni komórek nowotworowych [2].

Główne hamujące immunologiczne punkty kontrolne wykorzystywane obecnie w medycynie

PD-1

Receptor programowanej śmierci komórki PD-1 występuje na powierzchni aktywowanych limfocytów T cytotoksycznych (CD8+), limfocytów T CD4+, limfocytów T regulatorowych oraz limfocytów B, monocytów i komórek dendrytycznych. Przyłączenie liganda (PDL-1 lub PDL-2) do tego receptora powoduje hamowanie aktywności limfocytów



Rycina 1. Na podstawie „The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy” [3].

w celu zmniejszenia reakcji autoagresji. Mechanizm ten wykorzystywany jest przez niektóre komórki nowotworowe – zwiększenie ekspresji antygenów PDL-1 lub PDL-2 na ich powierzchni skutkuje zahamowaniem aktywności limfocytów naciekających nowotwór [4]. Występowanie tego zjawiska stało się podstawą do poszukiwania i produkcji przeciwciał monoklonalnych, będących inhibitorami tego szlaku. Wyróżnia się:

- ◆ Przeciwciała monoklonalne wiążące się z PD-1 i blokujące możliwość przyłączenia do niego ligandów PDL-1 i PDL-2, co powoduje aktywację limfocytów T i odpowiedzi immunologicznej, np.: pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab.

Pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach programów lekowych: leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (B.4), leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej (B.6), leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (B.52), leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (B.58), leczenie chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych (B.59), leczenie chorych na raka piersi (B.9), leczenie pacjentów z rakiem nerki (B.10), leczenie chorych na raka endometrium (B.148), leczenie chorych na raka szyjki macicy (B.159) [5].

Niwolumab stosowany jest w programach lekowych: leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (B.4) w skojarzeniu z ipilimumabem, leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej (B.6), leczenie pacjentów z rakiem nerki (B.10), leczenie płaskonabłonkowego raka narządów szyi i głowy (B.52), leczenie chorych na czerniaka

skóry i błon śluzowych (B.59), leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (B.58), leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem urotelialnym (B.141) oraz w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina [5].

Cemiplimab: leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej (B.6), leczenie chorych na raka podstawonokomórkowego (B.88) oraz kolczystokomórkowego (B.125) skóry, leczenie chorych na raka szyjki macicy (B.159) [5].

- ◆ Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko PDL-1, uwalniające zahamowaną przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, np.: atezolizumab, awelumab, durwalumab.

Atezolizumab stosowany jest w Polsce w ramach programów lekowych: leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej (B.6) i leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego w skojarzeniu z bewacyzumabem (B.5) [5].

Awelumab znajduje swoje zastosowanie w leczeniu raka z komórek Merkla (B.117) oraz leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem urotelialnym (B.141) w ramach programów lekowych [5].

Durwalumab stosowany jest w ramach programu lekowego: leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej (B.6) [5].

CTLA-4

Istotnym klinicznie celem terapeutycznym jest połączenie obecnego na limfocycie T antygeny CTLA-4 (cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T) z ligandem CD80/86. Takie połączenie powoduje zmniejszenie reaktywności limfocytów T pomocniczych i zwiększenie

aktywności immunosupresyjnej limfocytów T regulatorowych. Zablokowanie tego szlaku wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową [6]. Obecnie stosowanym przeciwciałem monoklonalnym jest ipilimumab, który specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację i zwiększenie nacieków limfocytów T w nowotworze, prowadząc do śmierci jego komórek.

Ipilimumab stosowany jest w ramach programów lekowych: leczenie chorych na raka jelita grubego w skojarzeniu z niwolumabem (B.4), leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej w skojarzeniu z niwolumabem (B.6), leczenie pacjentów z rakiem nerki w skojarzeniu z niwolumabem (B.10), leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka w skojarzeniu z niwolumabem (B.58), leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych w skojarzeniu z niwolumabem (B.59) [5].

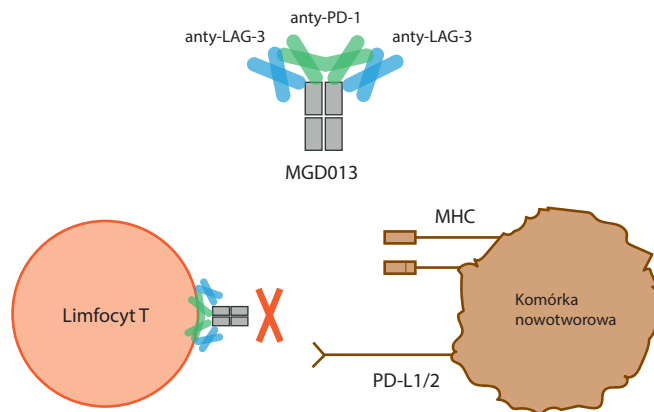
Nowe inhibitujące immunologiczne punkty kontrolne

Ligandy z rodziny B7

Badania wykazują, że ligand B7-H3 ma ekspresję na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych nowotworu, a ligand B7-H4 – na makrofagach go naciekających [7]. Izoformy ligandu B7-H3 inhibitują proliferację limfocytów CD4+ i zmniejszają produkcję cytokin w odpowiedzi na stymulację TCR [8]. Nadekspresja B7-H3 jest pozytywnie skorelowana z progresją raka jelita grubego [9]. Enoblituzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko B7-H3. W badaniu klinicznym II fazy wykazano jego potencjalną kliniczną aktywność w leczeniu raka prostaty w terapii neoadjuwantowej [10]. 8H9mAb to z kolei przeciwciało monoklonalne, które w połączeniu z jodem radioaktywnym używane jest przeciwko B7-H3 w diagnostyce i leczeniu nerwiaka zarodkowego [11].

LAG-3 (CD223)

Gen aktywujący limfocyt-3 (LAG-3) wykazuje ekspresję na aktywowanych limfocytach T, B, komórkach NK i komórkach dendrytycznych – wchodzi w interakcję z MHC klasy II, powodując zmniejszoną ekspansję limfocytów CD4+ i CD8+ oraz zmniejszoną produkcję cytokin [12]. Limfocyty T infiltrujące nowotwór wykazują nadekspresję LAG-3, co skutkuje w wytworzeniu się dobrych warunków do rozrostu komórek nowotworowych [13].



Rycina 2. Budowa przeciwciała bispecyficznego i wiązanie z receptorami na limfocycie T na podstawie „A phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DART molecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms” [19].

Dane z badania klinicznego fazy II pokazują, że ieramilimab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko LAG-3, skojarzone ze spartalizumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-PD1, może być skuteczne w leczeniu niektórych nowotworów [14]. Ponadto w 2022 roku Europejska Agencja Leków wydała pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia do obrotu leków w terapii skojarzonej pod nazwą handlową Opdualag w stałych dawkach w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego czerniaka: 240 mg niwolumabu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-LAG-3 – relatlimabem w dawce 80 mg [15]. To połączenie leków wykazało większą skuteczność w leczeniu zaawansowanego czerniaka niż sam niwolumab [16]. Obiecujące efekty w leczeniu zaawansowanego czerniaka ma również połączenie fianlimabu, przeciwciała anti-LAG-3, oraz cemiplimabu [17]. Favezelimab, kolejne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko LAG-3, w terapii kombinowanej z pembrolizumabem wykazuje efekt przeciwnowotworowy u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego [18].

Ciekawym rozwiązaniem wydają się być również bispecyficzne przeciwciała anti-LAG-3. Przykładem jest tebotelimab (MGD013), który wiąże się zarówno z podjednostką LAG-3, jak i PD-1 na limfocytach T, co w efekcie wywołuje większą ich aktywację w porównaniu ze zwykłymi przeciwciałami. Wstępne badania pokazują akceptowalną farmakokinetykę i przeciwnowotworowy efekt w różnego typu nowotworach [19].

TIM-3

Białko TIM-3 (immunoglobulina komórek T i białko 3 zawierające domenę mucyny) ma ekspresję na wielu komórkach układu odpornościowego: limfocytach Th1, Th17,

monocytach, komórkach dendrytycznych oraz makrofagach [20–22]. Wiąże specyficzne ligandy, co prowadzi do aktywacji szeregu przemian biochemicznych. Ligandami dla TIM-3 są: galektyna-9, CAECAM1, fosfatydyloseryna, HMGB-1.

Przeciwciało monoklonalne anti-TIM-3, sabatolimab, w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-PD-1 spartalizumabem, w badaniu klinicznym fazy I wykazało pewną aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z różnymi typami nowotworów – głównie raka jajnika i raka jelita grubego, a terapia była dobrze tolerowana [23]. Inne badanie kliniczne fazy I wykazało, że przeciwciało monoklonalne anti-TIM-3, MBG453, w połączeniu z decytabiną stanowi obiecującą terapię u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym [24].

BTLA

Immunologiczny hamujący punkt kontrolny BTLA (ang. B and T Lymphocyte Attenuator) należy do immunoglobulin z rodziny CD28. BTLA wykazuje ekspresję na limfocytach T, B, makrofagach, komórkach dendrytycznych i NK. Po przyłączeniu liganda następuje zahamowanie reakcji immunologicznych zależnych od limfocytów T. Rozpoznaje i wiąże się do CD270/HVEM, receptora z rodziny TNF (czynn timer martwicy nowotworów) [25–26]. Udowodniono, że immunoterapia prowadząca do blokady BTLA poprawia odpowiedź limfocytów T przeciwko komórkom czerniaka [27]. Ponadto przeprowadzono badanie kliniczne pierwszej fazy, w którym wykazano, że icatolimab, humanizowane przeciwciało monoklonalne blokujące wiązanie BTLA z ligandem HVEM, posiada (w monoterapii oraz w skojarzeniu z przeciwciałem anti-PD-1 – toripalimabem) skuteczność

kliniczną u pacjentów z opornym na leczenie chłoniakiem [28]. Dodatkowo ichtolimab w monoterapii był dobrze tolerowany i wykazywał skuteczność kliniczną u pacjentów z guzami litymi [29].

TIGIT

Kolejnym interesującym immunologicznym punktem kontrolnym jest TIGIT (ang. *T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM Domains*) posiadający ekspresję na limfocytach T i komórkach NK. Jest on częścią kompleksu regulatorowego, razem z receptorami CD96 i CD226. Badania przedkliniczne potwierdziły, że blokada TIGIT indukuje odpowiedź przeciwnowotworową [30–31]. Badanie kliniczne fazy I wykazało, że vibostolimab, przeciwciało monoklonalne anty-TIGIT, w monoterapii lub w skojarzeniu z pembrolizumabem, jest

klinicznie skuteczne i bezpieczne u pacjentów z guzami litymi [32]. W innym badaniu klinicznym I fazy wykazano bezpieczeństwo i tolerancję etigilimabu – przeciwciała anty-TIGIT, w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumbem u pacjentów z guzami litymi miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami [33].

VISTA

VISTA (ang. *V-domain Immunoglobulin Suppressor of T cell Activation*) to immunologiczny punkt kontrolny strukturalnie podobny do PD-L1, który ma ekspresję na limfocytach T, limfocytach T regulatorowych czy komórkach APC. Posiada zdolność hamowania proliferacji limfocytów T [34]. Udowodniono, że VISTA-dodatkowo limfocyty infiltrują komórki raka żołądka [35]. Doustny drobnocząsteczkowy inhibitor zarówno PD-L1, jak i VISTA,

przeszedł pozytywnie badania przedkliniczne, w których wykazano jego przeciwnowotworowe właściwości i jest obecnie w pierwszej fazie badań klinicznych, podawany pacjentom z guzami litymi i chłoniakami [36].

Podsumowanie

Badania ostatnich lat wskazują, że przyszłość w leczeniu nowotworów mogą stanowić immunoterapie opierające się na działaniu powstrzymującym hamujące działanie punktów kontrolnych wytwarzanych przez komórki nowotworowe. W niniejszej pracy przedstawiono jedynie wybrane przykłady przeciwciał z poszczególnych grup. Dalsze badania kliniczne są niezbędne dla oceny ich skuteczności i bezpieczeństwa w celu wprowadzenia do lecznictwa.

PIŚMIENNICTWO

- Wiktowicz K, K. Budowa i funkcja ludzkich antygenów zgodności tkankowej Structure and function of human major histocompatibility antigens. Part 2. The function of major histocompatibility antigens. 2018;87–94.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2012;12:252–264.
- Basudan AM. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Clin Pract*. 2022;13(1):22–40.
- M. et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood*. 2009;114:1537–1544.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J. Exp. Med*. 2009;206:1717–1725.
- Kyung HY, C. Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4. *Immunol Rev*. 2000;229(1):145–151.
- V. et al. Duplication of Primate and Rodent B7-H3 Immunoglobulin V- and C-like Domains: Divergent History of Functional Redundancy and Exon Loss. *Genomics*. 2003;83:365–377.
- J. et al. Clinical significance and regulation of the costimulatory molecule B7-H3 in human colorectal carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother*. 2010;59:1163–1171.
- E. et al. Neoadjuvant enoblituzumab in localized prostate cancer: a single-arm, phase 2 trial. *Nat. Med*. 2023;29:888–897.
- K. et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J. Neurooncol*. 2010;97:409–418.
- Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2011;344:269–278.
- Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity*. 2016;44: 989–1004.
- Uboha NV. et al. Phase II study of spartalizumab (PDR001) and LAG525 in advanced solid tumors and hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol*. 2019;37:2553.
- European Medicines Agency. *Summary of Product Characteristics. Opdivo*. 2022.
- Tawbi HA. et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2022;386:24–34 (2022).
- O. et al. Significant durable response with fiantimab (anti-LAG-3) and cemiplimab (anti-PD-1) in advanced melanoma: Post adjuvant PD-1 analysis. *J. Clin. Oncol*. 2023;41:9501–9501.
- E. et al. A first-in-human study of the anti-LAG-3 antibody favezimab plus pembrolizumab in previously treated, advanced microsatellite stable colorectal cancer. *ESMO Open* 7, (2022).
- Luke JJ. et al. A phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DART molecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms. *J. Clin. Oncol*. 2020;38:3004–3004.
- Sabatos CA. et al. Interaction of Tim-3 and Tim-3 ligand regulates T helper type 1 responses and induction of peripheral tolerance. *Nat. Immunol*. 2003;4:1102–1110.
- de Á. et al. TIM-3 Regulates CD103+ Dendritic Cell Function and Response to Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33: 60–.
- X. et al. Tim-3 promotes tumor-promoting M2 macrophage polarization by binding to STAT1 and suppressing the STAT1-miR-155 signaling axis. *Oncoimmunology*. 2016;5:1–12.
- Curigliano, G. et al. Phase I/II Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res*. 2021;27:3620–3629.
- U. et al. Phase Ib Study of the Anti-TIM-3 Antibody MBG453 in Combination with Decitabine in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood*. 2019;134:570.
- C. et al. BTLA inhibition has a dominant role in the cis-complex of BTLA and HVEM. *Front. Immunol*. 2022;13:1–16.
- Sedy JR. et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat. Immunol*. 2005;6:90–98.
- L. et al. BTLA mediates inhibition of human tumor-specific CD8+ T cells that can be partially reversed by vaccination. *J. Clin. Invest*. 2010;120:157–167.
- J. et al. Phase I study of the anti-BTLA antibody ichtolimab as a single agent or in combination with toripalimab in relapsed/refractory lymphomas. *J. Clin. Oncol*. 2022;40:7578.
- Schilder RJ. et al. Phase Ia dose-escalation study of the anti-BTLA antibody ichtolimab as a monotherapy in patients with advanced solid tumor. *J. Clin. Oncol*. 2022;40:2643.
- S. et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. *J. Clin. Invest*. 2015;125:4053–4062.
- R. J. et al. The Immunoreceptor TIGIT Regulates Antitumor and Antiviral CD8+ T Cell Effector Function. *Cancer Cell*. 2014;26:923–937.
- J. et al. First-in-human phase 1 study of the anti-TIGIT antibody vibostolimab as monotherapy or with pembrolizumab for advanced solid tumors, including non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol*. 2022;33:169–180.
- Mettu NB. et al. A Phase 1a/b Open-Label, Dose-Escalation Study of Etigilimab Alone or in Combination with Nivolumab in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clin. Cancer Res*. 2022;28:882–892.
- Lines JL, Sempere LF, Broughton T, Wang L, R. VISTA Is a novel broad-spectrum negative checkpoint regulator for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Res*. 2014;2:510–517.
- Böger C, Behrens H-M, Krüger S, C. The novel negative checkpoint regulator VISTA is expressed in gastric carcinoma and associated with PD-L1/PD-1: A future perspective for a combined gastric cancer therapy? *Oncoimmunology*. 2017;6:e1293215.
- Lee JJ. et al. Phase 1 trial of CA-170, a novel oral small molecule dual inhibitor of immune checkpoints PD-1 and VISTA, in patients (pts) with advanced solid tumor or lymphomas. *J. Clin. Oncol*. 2017;35:TPS3099–TPS3099.



mgr farm. Barbara Żołna,
kierowniczka apteki otwartej,
współzałożycielka Stowarzyszenia Edukacji
Zdrowotnej

Receptura apteczna w schorzeniach dermatologicznych

Pharmaceutical compounding for dermatological conditions

Streszczenie

Receptura apteczna w dalszym ciągu odgrywa ważną rolę w terapii schorzeń dermatologicznych. Pomimo dostępności dużej liczby preparatów gotowych, leki recepturowe stanowią doskonałą alternatywę dla pacjentów, którzy potrzebują indywidualizacji terapii lub leczenia substancjami niedostępnymi w postaci preparatów gotowych. Chociaż zalety, bezpieczeństwo i skuteczność leków recepturowych są niekiedy kwestionowane, to receptura apteczna wciąż odgrywa kluczową rolę w terapiach dermatologicznych i umożliwia tworzenie spersonalizowanych rozwiązań terapeutycznych.

Słowa kluczowe: receptura apteczna, indywidualizacja terapii, atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, trądzik różowaty

Abstract

Compounding plays an important role in the treatment of skin conditions. Despite the availability of a large number of products made by the pharmaceutical industry, medicinal products prepared in pharmacies are an excellent alternative for patients who need individualized therapy or treatment with substances that are not available. Although the advantages, safety and effectiveness of prescription drugs are sometimes questioned, compounding still plays a key role in dermatological therapies and allows the creation of personalized therapeutic solutions.

Keywords: pharmaceutical compounding, individualised therapy, atopic dermatitis, psoriasis, rosacea

Wstęp

Receptura apteczna stanowi jeden z filarów medycyny personalizowanej, a jej rola w indywidualizacji terapii jest niepodważalna, zwłaszcza w przypadku schorzeń dermatologicznych. Dzięki niej możliwe jest wykonanie leków recepturowych ze składników niedostępnych w lekach gotowych, ale także dobranie odpowiedniej dawki czy stężenia substancji dopasowanej do potrzeb konkretnego pacjenta, połączenie kilku składników aktywnych w jednym preparacie, wyeliminowanie czynników drażniących czy alergizujących, które są obecne w preparatach gotowych, oraz dobór *vehiculum* w zależności od zastosowanych składników aktywnych, stanu klinicznego pacjenta, a także jego preferencji.

Dobór podłoża maściowego

Wybór podłoża maściowego i przygotowanie odpowiedniej postaci leku uzależnione jest od kilku czynników. Decyzja o użyciu maści, kremu, pasty czy żelu zależy nie tylko od oczekiwanego miejsca docelowego działania leku, ale także od właściwości skóry, na którą preparat ma zostać zastosowany. Tłuste maści dobrze sprawdzają się w przypadku skóry suchej i zmian łuszczących się, gdyż odpowiednio nawilżają i zmiękcza skórę, a także dłużej utrzymują się na powierzchni skóry. Z kolei pasty stosowane są w przypadku konieczności ochrony skóry i zwiększonego przylegania preparatu. Kremy wykorzystywane są w leczeniu zmian wilgotnych, z wysiękiem, gdyż płyn tkankowy może wiązać się z fazą wodną kremu, przez co działa osuszająco.

Wykorzystanie receptury aptecznej w schorzeniach dermatologicznych

Leki recepturowe stanowią nieodzowny element opieki nad pacjentem ze schorzeniami skóry. Ich potencjał jest szczególnie istotny w leczeniu schorzeń, takich jak atopowe zapalenie skóry, łuszczyca czy trądzik różowaty.

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS, ang. *atopic dermatitis*) jest przewlekłą dermatozą o charakterze zapalnym, która przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, rozpoznawaną zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u osób

dorosłych. Cechami charakterystycznymi AZS są przewlekły silny świąd i suchość skóry, a także rumieniowe zmiany zapalne, ulegające niekiedy nadkażeniom bakteryjnym, wirusowym lub grzybiczym [1].

Podstawę leczenia w przypadku AZS stanowi terapia emolientowa, unikanie klinicznie istotnych alergenów oraz edukacja pacjenta nt. przewlekłego charakteru choroby i zasad prawidłowej pielęgnacji skóry. W przypadku zaostrzeń stosowane są antyseptyki, miejscowe inhibitory kalcyneuryny oraz miejscowe glikokortykosteroidy [1].

Dzięki dostępności szerokiej gamy podłoży maściowych, receptura apteczna daje nieograniczone możliwości w przygotowywaniu emolientów do podstawowej terapii AZS, dopasowanych do potrzeb i preferencji pacjenta.

Emolienty recepturowe

Emolienty stosowane w terapii AZS redukcją objawy kliniczne choroby zarówno u dzieci, jak i dorosłych, zapobiegają zaostrzeniom choroby, a także wydłużają czas remisji po leczeniu, bezpośrednio przekładając się na zmniejszenie zużycia miejscowych GKS (ang. *steroid sparing effect*). Stanowią podstawę leczenia AZS i powinny być stosowane w sposób ciągły, zarówno w okresie zaostrzeń, jak i remisji. Emolienty powinny być dobierane indywidualnie, w zależności od stopnia suchości skóry, nasilenia świądu, dziennej i nocnej aktywności, ewentualnych alergii kontaktowych czy preferencji pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że niektóre z emolientów gotowych mogą zawierać składniki o potencjale uczulającym [1]. Emolienty recepturowe pozbawione są haptenu wywołujących alergię kontaktowe (substancji zapachowych, barwników czy konserwantów), a ich konsystencja i skład mogą zostać dopasowane do potrzeb i preferencji pacjenta. Wśród składników stosowanych w preparatyce emolientów wykorzystywane są:

- ♦ substancje okluzyjne, takie jak wazelina czy parafina, które ograniczają utratę wody z warstwy kolczystej naskórka;
- ♦ humektanty, w tym mocznik oraz glicerol, które przyciągają wodę i wiążą ją w warstwie kolczystej naskórka;
- ♦ lipidy, takie jak cholesterol czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe, odpowiedzialne za uszczelnianie bariery naskórkowej.

Jako podłoża do przygotowywania preparatów emolientowych służyć mogą m.in. wazelina, wazelina hydrofilowa, euceryna, lekobaza LUX, maść cholesterolowa czy oleogel. Opis podłoży oraz przykłady receptur z ich wykorzystaniem przedstawiono w tabeli 1. Przykładowe składniki mogą być w prosty sposób dostosowywane do potrzeb konkretnego pacjenta. Między innymi możliwe jest zwiększenie ilości wody w przepisach w celu uzyskania lżejszej konsystencji, dodatek witamin (A, E, A+D3), glicerolu, mocznika czy dimetykonu.

Substancje recepturowe w leczeniu AZS

Pośród substancji recepturowych szczególnie cenionych w leczeniu AZS wymienić można hydrokortyzon i prednizolon, taninę oraz mocznik.

Hydrokortyzon i prednizolon

Hydrokortyzon i prednizolon należą do grupy glikokortykosteroidów (GKS), leków, które stanowią podstawę miejscowego leczenia AZS od ponad 50 lat [1]. Chociaż prednizolon jest substancją działającą około cztery razy silniej niż hydrokortyzon, to obie substancje wg klasyfikacji europejskiej należą do słabych glikokortykosteroidów, jednak prednizolon stosowany jest w niższych stężeniach niż hydrokortyzon [2]. W preparatyce glikokortykosteroidów bardzo istotnym aspektem pozostaje dobór podłoża. W przypadku AZS preferowane są podłoża maściowe, które powodują zwiększone uwodnienie warstwy rogowej i zwiększają penetrację glikokortykosteroidów w głąb naskórka. Maści są szczególnie pożądane w przypadku skóry suchej, z ogniskami hiperkeratocytynnymi oraz ze skłonnością do lichenifikacji. Z kolei kremy będą najlepszym wyborem przy zmianach ścących, z aktywnym stanem zapalnym. Słabiej penetrują skórę, ale mają zdolność wchłaniania części wysięku. Lotiony i roztwory są postaciami z wyboru przy problemach skóry owłosionej [2].

Hydrokortyzon i prednizolon nie rozpuszczają się w wodzie, dlatego przed wprowadzeniem do podłoża muszą zostać poddane mikronizacji. Obecnie dostępne na rynku surowce steroidowe są już zazwyczaj mikronizowane i gotowe do wprowadzenia do podłoża. Przykłady receptur przedstawiono w tabeli 2.

Mocznik

Mocznik jest higroskopijną cząsteczką wchodzącą w skład naturalnego

Tabela 1. Charakterystyka podłoży i przykłady emolientów recepturowych.

PODŁOŻE	CHARAKTERYSTYKA PODŁOŻA	PRZYKŁAD EMOLIENTU
Wazelina biała <i>Vaseline album</i> Liczba wodna: około 10 	Wazelina biała jest podłożem węglowodorowym o doskonałych właściwościach okluzyjnych. Jest dobrym środkiem nawilżającym i natłuszczającym, wykorzystywanym w maściach o działaniu powierzchniowym. Charakteryzuje się dużą trwałością chemiczną, nie reaguje ze składnikami maści, nie ulega zmianom pod wpływem światła lub wilgoci. Posiada ograniczoną zdolność emulgowania wody.	<i>Rp.</i> <i>Vit. A oleosae 500 000 j.m.</i> <i>Vit. E puri 2,0</i> <i>Linomag 30,0</i> <i>Vasellini albi ad 100,0</i> <i>M.f. ung.</i> D.S. Zewnętrznie Maść o charakterze tłustym, polecana do stosowania na noc. Działanie regenerujące, odżywcze i natłuszczające dzięki zawartości witamin i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.
Wazelina hydrofilowa <i>Vaseline hydrophylicum</i> Liczba wodna: około 250 	Podłoże bezwodne na bazie wazeliny białej, które dzięki zawartości emulgatorów jest w stanie trwale związać duże ilości wody. Zawarty w składzie воск biały utwardza podłoże, dzięki czemu nie ulega ono upłynnieniu w wyższej temperaturze. Podłoże dobrze sprawdza się także na zmiany skórne śączące.	<i>Rp.</i> <i>Ureae 5,0</i> <i>Aquae</i> <i>Vasellini hydrophylici aa ad 100,0</i> DS.: 1 x dziennie na skórę całego ciała Wemulgowanie roztworu mocznika do podłoża pozwala na uzyskanie miękkiej i łatwo rozsmarowywalnej konsystencji, dobrze tolerowanej przez pacjentów.
Euceryna I Maść z alkoholami lanoliny <i>Eucerinum</i> Liczba wodna: około 300 	Jedno z najczęściej wykorzystywanych podłoży o charakterze absorpcyjnym. Może być wykorzystywane jako podłoże bezwodne, a także jako podłoże do sporządzania kremów w/o. Wykazuje silne właściwości nawilżające, natłuszczające i zmiękczające. W Farmakopei znaleźć można dwie monografie euceryny (<i>Euceryna I</i> i <i>Euceryna II</i>), które choć różnią się składem, mogą być traktowane równoważnie.	<i>Rp.</i> <i>Paraffini liquidi 10,0</i> <i>Aquae dest. 40,0</i> <i>Eucerini ad 100,0</i> <i>M. f. cremor</i> DS. 2-3 razy dziennie na skórę Preparat o charakterze nawilżającym i natłuszczającym, bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów. Duża ilość wody w podłożu daje przyjemną konsystencję lekkiego kremu, dobrze tolerowanego nawet latem.
Euceryna II Maść cholesterolowo-cetylowa <i>Eucerinum</i> Liczba wodna: około 300 		

czynnika nawilżającego (NMF, ang. *natural moisturizing factor*). Jest szeroko wykorzystywany w dermatologii z uwagi na jego nawilżające oraz keratolityczne właściwości. Działanie mocznika

uzależnione jest od zastosowanego stężenia. Niskie stężenia mocznika (w zakresie 2%–10%) służą do nawilżania i optymalizacji funkcji bariery ochronnej skóry, średnie stężenia (w zakresie

10%–30%) są zalecane w przypadku środków nawilżających i keratolitycznych, natomiast wysokie stężenia ($\geq 30\%$) dla środków keratolitycznych oraz do usuwania tkanki martwiczej [3].

PODŁOŻE	CHARAKTERYSTYKA PODŁOŻA	PRZYKŁAD EMOLIENTU
Lekobaza LUX <i>Cremor basalis hydrophobicus</i> Liczba wodna: około 10 	Krem hydrofobowy o charakterze lipofilowym, który w składzie zawiera 65% wody. Na skórze tworzy warstwę natłuszczającą, która jest trudno zmywalna wodą. W przeciwieństwie do tradycyjnej Lekobazy wiąże mniejsze ilości wody (do około 20–30%), ale substancje mogą być rozpuszczane bezpośrednio w wodzie zawartej w podłożu.	Rp. <i>Ureae 5,0</i> <i>Dimeticoni 2,0</i> <i>Lekobazae Lux ad 100,0</i> M.f. cremor Mocznik może zostać rozpuszczony bezpośrednio w wodzie zawartej w podłożu, nie jest wymagany dodatek wody. Dodatek silikonu pozwala na utworzenie na skórze warstwy zabezpieczającej, bez zaburzenia funkcji skóry.
Maść cholesterolowa <i>Unguentum cholesteroli</i> Liczba wodna: 120–220 	Maść cholesterolowa stanowi podłoże lipofilowe absorpcyjne, charakteryzujące się możliwością wchłaniania dużej ilości wody lub roztworów wodnych, z wytworzeniem emulsji w/o. Działa nawilżająco, natłuszczająco i zmiękcza. W AZS cenne są jego właściwości kojące.	Rp. <i>Aquae</i> <i>Ung. Cholesteroli aa ad 100,0</i> M.f. ung. DS.: 2 x dziennie Połączenie maści cholesterolowej i wody w równych częściach pozwala na uzyskanie lekkiej, miękkiej konsystencji. Skład maści może być dowolnie modyfikowany, np. poprzez dodatek dimetikonu, mocznika czy glicerolu.
Oleogel <i>Gelatum basale hydrophobicum</i> Liczba wodna: 5–10 	Podłoże ma charakter żelu hydrofobowego, otrzymywane jest poprzez usieciowanie parafiny ciekłej odpowiednim polimerem. Jest alternatywą dla podłoży wazelinowych, o zdecydowanie lepszej i dobrze tolerowanej przez pacjentów konsystencji. Doskonale sprawdza się w terapii skóry suchej, szorstkiej, atopowej, charakteryzującej się nieprawidłową syntezą lipidów. Cechuje się dużą wydajnością, co jest szczególnie cenne przy terapiach przewlekłych. Problemem może być mała liczba wodna podłoża, którą można zwiększyć poprzez stopienie podłoża z cholesterolem.	Rp. <i>Glyceroli 5,0</i> <i>Oleogeli ad 100,0</i> M.f. gelatum DS. 2 x dziennie Żel o doskonałych właściwościach nawilżających i regenerujących, może być wykorzystywany do regeneracji skóry, m.in. po terapii mGKS. Glicerol jest humektantem lepiej tolerowanym przez pacjentów niż mocznik.

Tabela 2. Receptury z wykorzystaniem hydrokortyzonu i prednizolonu.

Co więcej, mocznik ma zdolność poprawy penetracji innych substancji, więc może pełnić funkcję promotora wchłaniania. Jest substancją łatwo rozpuszczalną w wodzie, co ułatwia jego preparatykę. Przykłady receptur z wykorzystaniem mocznika jako substancji nawilżającej zostały przedstawione w tabeli 1., a jako promotora wchłaniania w tabeli 2.

Tanina

Właściwości lecznicze naturalnych tanin wykorzystywane są od wielu lat, głównie z uwagi na ich działanie ściągające oraz przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe. Obecnie syntetyczna tanina jest stosowana w leczeniu powierzchownych chorób zapalnych skóry, również zmian wysiękowych i przebiegających ze świądem [4]. Taninę

Rp. <i>Prednisoloni 0,5</i> <i>Urea 5,0</i> <i>Aquae dest. 15,0</i> <i>Eucerini ad 100,0</i> M.f. ung. DS. 1 FTU na grzbietową powierzchnię obu dłoni	Rp. <i>Hydrocortisoni 2,5</i> <i>Acidi salicylici 2,0</i> <i>Vasellini hydrophylici ad 100,0</i> M.f. ung. D.S. 1 FTU na zlichenifikowane zmiany na rękach.	Rp. <i>Prednisoloni 0,25</i> <i>Vit. A oleosae 100 000 j.m.</i> <i>Aquae dest.</i> <i>Eucerini aa ad 100,0</i> M.f. ung. D.S. Smarować zmienione miejsca wieczorem przez 14 dni.
--	---	---

Mocznik w podanym przepisie będzie pełnił dodatkowo funkcję promotora wchłaniania. Przygotowany roztwór mocznika należy wprowadzić do podłoża zmieszanego z prednizolonem.

Kwas salicylowy zwiększa penetrację sterydów w głąb naskórka. Obie substancje należy dokładnie zmikronizować z częścią podłoża i stopniowo wprowadzić resztę podłoża.

Prednizolon mieszać z podłożem, wprowadzić roztwór wodny i witaminę A. Zasadne jest użycie witaminy A w postaci olejowej, gdyż użycie wodnego solubilizatu (preparatu gotowego witaminy A) w przypadku euceryny może doprowadzić do rozwarstwienia maści.



Rysunek 1. Od lewej: tanina – surowiec do receptury aptecznej, 5% roztwór taniny z maścią cholesterolową w proporcji 1:1 (fot. Barbara Żołna).

oraz lek wykonany z jej użyciem przedstawiono na rys. 1.

Doskonała tolerancja tanin i brak wchłaniania przez skórę pozwalają na zastosowanie preparatów z taniną u dzieci i ciężarnych. W przypadku schorzeń skórnych stosuje się roztwory taniny w postaci okładów lub wprowadza roztwór do podłoża z wytworzeniem postaci półstałych. Przykłady receptur z zastosowaniem kwasu taninowego przedstawiono w tabeli 3.

Łuszczyca

Łuszczyca to przewlekła, ogólnoustrojowa choroba zapalna, która istotnie obniża jakość życia pacjentów. Charakterystycznym objawem łuszczycy jest występowanie zmian skórnych, wynikających z zaburzonego procesu złuszczenia i regeneracji naskórka. W terapii zmian łuszczykowych o łagodnym przebiegu stosuje się leki o działaniu miejscowym. W pierwszym etapie leczenia wykorzystuje się preparaty keratolityczne, których celem jest usunięcie

łusek pokrywających zmiany łuszczykowe. W kolejnym etapie stosowane są preparaty o działaniu redukującym i przeciwzapalnym. Jako leczenie wspomagające i zapobiegające nawrotom wykorzystywane są emolienty, które ograniczają łuszczenie oraz świąd skóry [5].

Substancje recepturowe w leczeniu łuszczycy

Jako substancje keratolityczne w leczeniu łuszczycy wykorzystuje się substancje recepturowe takie jak kwas salicylowy, mocznik w stężeniach powyżej 30%, kwas mlekowy czy siarkę. Substancją redukującą wykorzystywaną w leczeniu łuszczycy jest cygnolina, czyli dithranol. Emolienty, które mogą być używane jako leczenie wspomagające, zostały omówione w części dotyczącej leczenia AZS.

Kwas salicylowy

Kwas salicylowy jest najlepiej poznany i najczęściej stosowanym surowcem o działaniu keratolitycznym. W stężeniach 5% i więcej zmniejsza

przyleganie korneocytów, rozpuszcza cement międzykomórkowy i obniża pH, przez co zwiększa nawilżenie i zmiękczenie naskórka. W terapii łuszczycy wykorzystywany jest do usuwania łuski na pierwszym etapie leczenia oraz jako dodatek do składników redukujących i przeciwzapalnych w celu zwiększenia ich penetracji w głąb naskórka [6].

Należy pamiętać, że surowiec praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, przez co do postaci półstałych wprowadzany jest w postaci proszku, dlatego w sposób szczególnie dokładny należy przeprowadzić proces mikronizacji. Kwas salicylowy podczas rozcierania może pylić i wywierać drażniące działanie na skórę czy błony śluzowe, dlatego nigdy nie rozcieramy go bez dodatków.

Dithranol

Cygnolina wykazuje działanie redukujące poprzez hamowanie nadmiernej proliferacji keranocytów. Jej zastosowanie pozwala na uzyskanie długich okresów remisji, pozostaje także standardem w miejscowej terapii łuszczycy u dzieci z bardziej nasilonymi zmianami skórnymi [5]. Cygnolina jest substancją barwną, co przedstawiono na Rys. 2., w związku z czym może przebarwiać skórę i odzież. Posiada także specyficzny zapach, nie zawsze akceptowany przez pacjentów. Brak jest dostępnych na rynku preparatów gotowych z cygnoliną, dlatego leki recepturowe pozostają obecnie jedyną opcją terapeutyczną.



Rysunek 2. Dithranol, substancja recepturowa wykorzystywana w leczeniu łuszczycy (fot. Barbara Żołna).

Tabela 3. Przykłady receptur z wykorzystaniem taniny.

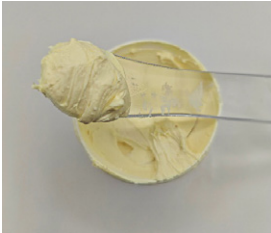
Rp. 5% sol. tannini Ung. cholesteroli aa ad 100,0 M. f. cremor DS. 2x dziennie na skórę dłoni	Rp. Tannini 5,0 Aquae ad 100,0 M.f. sol. DS. 1x dziennie do okładów	Rp. Tannini 2,0 Aquae Eucerini aa ad 100,0 M.f. cremor DS. Na zmienioną skórę 2x dziennie
--	--	--

W pierwszym etapie przygotowania leku należy rozpuścić taninę na gorąco w wodzie, następnie przestudzony roztwór wprowadzić porcjami do podłoża.

Roztwór taniny należy przygotować na gorąco.

Przygotowany roztwór taniny wprowadzić należy porcjami do podłoża.

Tabela 4. Przykłady receptur z wykorzystaniem cygnoliny

<i>Rp. Cignolini 0,25 Acidi salicylici 1,0 Vasellini albi ad 100,0</i>	<i>Rp. Cignolini 0,25 Pastae zinci ad 100,0 M.f. pastae</i>	<i>Rp. Cignolini 0,25 Acidi salicylici 2,0 Paraffini 5,0 Pastae zinci ad 100,0 M.f. pastae</i>
Wykonanie recepty wymaga dokładnego roztarcia kwasu salicylowego z niewielką ilością podłoża. Zastosowanie wazeliny jako podłoża nie wymaga stabilizacji kwasem salicylowym, ale jego dodatek opóźnia proces utleniania.	Cygnolina jest nietrwała w zasadowym środowisku, dlatego połączenie z pastą cynkową powoduje zmianę zabarwienia na kolor brązowy, na skutek utlenienia cygnoliny do brunatnych pochodnych. Przepis ten to przykład niezgodności farmaceutycznej.	Dodatek kwasu salicylowego pozwala na wytworzenie kwaśnego środowiska, w którym cygnolina pozostaje w zredukowanej formie. Parafina umożliwia zlewigowanie cygnoliny oraz zmiękcza podłoże, co ułatwia aplikację.
		

Cygnolinę najczęściej stosuje się w warunkach szpitalnych we wzrastających stężeniach (od 0,05% do 2–3%), pozostawiając na skórze na kilka godzin (zazwyczaj 2–4 godziny). Innym sposobem jest wykorzystanie stężeń wyższych (0,5–3%) w terapii minutowej (SCAT, ang. *Short Contact Anthralin Therapy*), kiedy lek pozostaje na skórze jedynie 10–30 minut. Według badania porównującego obie terapie, skuteczność leczenia jest podobna, a zastosowanie terapii minutowej pozwala na ograniczenie podrażnienia skóry i powstawania przebarwień [7]. Z uwagi na działanie drażniące na skórę poleca się stosowanie podłoży twardszych, które nie spływają, co ogranicza drażniące działanie na zdrowy naskórek.



Rysunek 3. Jednorazowe mieszadła do miksera recepturowego (fot. Barbara Żołna).

Przykłady receptur z wykorzystaniem cygnoliny zaprezentowano w tabeli 4.

Wykonując lek recepturowy z cygnoliną warto użyć jednorazowych mieszadeł do miksera recepturowego (Rys. 3) oraz użyć jednorazowych rękawiczek, bo substancja działa silnie barwiąco.

Trądzik różowaty

Trądzik różowaty (ang. *rosacea*) to przewlekła zapalna choroba skóry, której najczęstszymi objawami są: nawracające zaczerwienienie skóry twarzy, teleaniektazje czy grudki i krosty w obrębie centralnej części twarzy. Obraz kliniczny trądziku różowatego jest niejednorodny, a objawy i stopień ich nasilenia mogą zmieniać się podczas kolejnych zaostrzeń choroby. Z tego względu podkreśla się konieczność indywidualizacji terapii, z uwzględnieniem charakteru zmian skórnych, chorób współistniejących czy preferencji samego pacjenta [8].

Substancje recepturowe w leczeniu trądziku różowatego

Substancje lecznicze wykorzystywane w leczeniu trądziku różowatego, które są zarejestrowane jako substancje recepturowe, to metronidazol i brymonidyna.

Metronidazol

Metronidazol wykazuje działanie przeciwbakteryjne, jednak w terapii trądziku

różowatego wykorzystywane jest jego działanie przeciwzapalne, niezwiązane z supresją bakterii na skórze. Metronidazol redukuje uszkodzenie tkanek poprzez hamowanie mediatorów stanu zapalnego oraz inhibicję reaktywnych form tlenu. Jest szczególnie polecany w leczeniu typu grudkowo-krostkowego trądziku różowatego [9, 10].

Leki recepturowe z metronidazolem dają możliwość wykonania preparatów o dobranym dla pacjenta stężeniu, pozbawionych substancji pomocniczych (m.in. glikolu propylenowego, etanolu czy parahydroksybenzoesanu propylu obecnych w preparatach gotowych) lub połączonych z innymi substancjami leczniczymi, np. brymonidyną. Co więcej, w zależności od podłoża możemy otrzymać preparaty nawilżające lub natłuszczające o różnych konsystencjach, dobranych do preferencji pacjenta. Wśród podłoży preferowanych w preparatach metronidazolu wymienić należy eucerynę, wazelinę białą, masę cholesterolową czy lekobazę [9]. Na szczególne zainteresowanie zasługuje lekobaza, amfifilowe podłoże zawierające do 40% wody w swoim składzie. Dzięki dużej zawartości wody aplikacja podłoża na twarz daje uczucie chłodzenia, które jest szczególnie pożądane u pacjentów z trądzikiem różowatym. Lekobaza ma również duże zdolności wiązania wody, dzięki czemu możliwe jest jej rozcieńczenie do konsystencji mleczka (Rys. 4), w przeciwieństwie do podłoża o innym charakterze, jakim jest Lekobaza Lux, która nie jest w stanie związać dużych ilości wody (Rys. 5). Różnica pomiędzy podłożami została przedstawiona szczegółowo w tabeli 5.



Rysunek 4. Lekobaza z wodą w stosunku 1:5 – utworzenie lekkiej konsystencji mleczka (fot. Barbara Żołna).

Tabela 5. Porównanie Lekobazy i Lekobazy Lux

PODŁOŻE	LEKOBAZA	LEKOBAZA LUX
Charakter podłoża	Amfifilowy	Hydrofobowy
Emulgatory	Zarówno w/o jak i o/w	Tylko w/o
Zawartość wody	Około 40%	Około 65%
Wiązanie wody do podłoża	Duże (do postaci mleczka)	Małe (do 20–30%)
pH	Fizjologiczne 5,5	Zbliżone do fizjologicznego 3,5–5,5
Zmywalność ze skóry	łatwo	trudno
Mechaniczne mieszanie	Zwiększenie objętości	Nie zwiększa objętości
Wygląd		

Tabela 6. Przykłady leków recepturowych w terapii trądziku różowatego

Rp. Metronidazoli 1,5 Lekobazae 30,0 Aquae ad 100,0 DS. Wieczorem na skórę twarży	Rp. Metronidazoli 0,75 Brimonidini tart. 0,5 Aquae 20,0 Eucerini ad 100,0 M.f. cremor DS. 1 raz dziennie na skórę twarzy	Rp. Brimonidini 0,33 Aquae 10,0 Celugeli ad 100,0 M.f. gelatum DS. 1 FTU rano na twarz
--	---	---

Uzyskanie konsystencji mleczka jest możliwe dzięki stopniowemu wprowadzaniu wody do podłoża. Lek należy wykonywać na niskich obrotach miksera recepturowego (do stopnia 4–5), co zapobiega „puszeniu” podłoża. Kluczowym etapem wykonania leku jest mikronizacja trudno rozpuszczalnego w wodzie metronidazolu, którą można przeprowadzić z niewielką częścią podłoża.

Winian brymonidyny dobrze rozpuszcza się w wodzie (ok. 15,4 g/100 g wody). W pierwszym etapie należy przeprowadzić mikronizację metronidazolu z częścią podłoża. Następnie wprowadzić roztwór do preparatu.

W podanym przepisie należy przeliczyć ilość brymonidyny na ilość potrzebnego surowca recepturowego, czyli winanu brymonidyny [0,5 g winianu brymonidyny odpowiada 0,33 g brymonidyny]. Warto zauważyć, że większość badań klinicznych nad zastosowaniem brymonidyny w leczeniu trądziku różowatego była prowadzona z wykorzystaniem podłoży żelowych [11].



Rysunek 5. Lekobaza Lux z wodą w stosunku 1:5 – rozdział faz (fot. Barbara Żołna).

Brymonidyna

Brymonidyna jest substancją z grupy agonistów receptora α_2 -adrenergicznego, który zastosowany na skórę wykazuje działanie vazokonstrykcyjne, przeciwzapalne oraz zmniejszające obrzęk i rumień [11]. Obecnie, pomimo że substancja znajduje się polskich wytycznych leczenia trądziku różowatego, nie ma na rynku preparatu gotowego przeznaczonego do stosowania na skórę. Jediną możliwością daje wykorzystanie surowca recepturowego – winanu brymonidyny. Przykładowe propozycje recepturowe dla pacjentów z trądzikiem różowatym przedstawiono w tabeli 6.

Podsumowanie

Receptura apteczna stanowi jeden z filarów medycyny personalizowanej. Lek recepturowy to doskonały przykład terapii szytej na miarę, dostosowanej do potrzeb i preferencji pacjenta. Szczególnie cenne jest wykorzystanie leków recepturowych w schorzeniach dermatologicznych, takich jak atopowe zapalenie skóry, łuszczyca czy trądzik różowaty. Niejednokrotnie lek recepturowy stanowi jedyną opcję terapeutyczną, z uwagi na brak preparatów gotowych, jak w przypadku brymonidyny czy ditranolu.



Gotowe receptury online tylko na: www.galfarm.pl

Terapia szyta na miarę®

PIŚMIENNICTWO

1. Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarski M, Wilkowska A, Czarnecka-Operacz M, Kowalewski C, et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2020;37(1):1–10. doi:10.5114/ada.2020.93423.
2. Kaszuba A, Pastuszka M, A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009;3(5).
3. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(6):1905–1915. doi:10.1007/s13555-021-00611-y
4. Fölster-Holst R, E. Synthetic tannins in dermatology – a therapeutic option in a variety of pediatric dermatoses. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(3):296–301. doi:10.1111/j.1525-1470.2007.00406.x
5. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Krasowska D, Lesiak A, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2020;107(2):110–137. doi:10.5114/dr.2020.95259.
6. Jacobi A, Mayer A, M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5:1–18.
7. Lowe NJ, Ashton RE, Koudsi H, Verschoore M, H. Anthralin for psoriasis: short-contact anthralin therapy compared with topical steroid and conventional anthralin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;10(1): 69–72.
8. Woźniacka A, Czuwara J, Krasowska D, Chlebus E, Wąsik G, Wojas-Pelc A, et al. Trądzik różowaty. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1. Epidemiologia, klasyfikacja i obraz kliniczny. *Przegląd Dermatologiczny*. 2022;109(2).
9. Woźniacka A, Czuwara J, Krasowska D, Chlebus E, Wąsik G, Wojas A, et al. Trądzik różowaty. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2. Leczenie. *Przegląd Dermatologiczny*. 2022;109(6).
10. McClellan KJ, S. Topical metronidazole: a review of its use in rosacea. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2000;1:191–199.
11. Saki N, Amani M, Nezhad NZ, et al. Efficacy and safety of topical brimonidine in dermatology: A review article. *Dermatol Ther*. 2022;35(11):e15819. doi:10.1111/dth.15819.



mgr farm. Wojciech Gostomczyk^{1,2,3}

1. Specjalista farmacji aptecznej

2. w trakcie specjalizacji z farmacji klinicznej

3. Zespół Opieki Zdrowotnej w Brodnicy

im. R. Czerwiakowskiego, ul. Wiejska 9,
87-300 Brodnica

Zakażenia układu moczowego u osób dorosłych a zarządzanie antybiotykoterapią – część II

Urinary tract infections in adults and antibiotic therapy management – part II

Pierwszą część artykułu znajdują Państwo w 62. numerze naszego kwartalnika na stronach 24–28.

Streszczenie

Interwencje z zakresu zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym są skuteczną metodą wzrostu optymalizacji antybiotykoterapii w zakresie leczenia zakażeń układu moczowego i wiążą się z skróceniem czasu leczenia oraz skróceniem hospitalizacji pacjenta. W opracowaniu zestawiono jednostki chorobowe zaliczane do ZUM wraz z opisem ich leczenia za pomocą preparatów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Słowa kluczowe: zakażenie dróg moczowych, zarządzanie antybiotykoterapią, bezobjawowy bakteriomocz

Summary

Antimicrobial drug management interventions are an effective method for increasing the optimization of antibiotic therapy in the treatment of urinary tract infections and are associated with shorter treatment times and shorter hospitalization of the patient. The study summarizes the diseases classified as UTIs along with a description of their treatment with antimicrobial agents.

Keywords: urinary tract infection, antibiotic stewardship, asymptomatic bacteriuria

Niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek (łac. *pyelonephritis*)

Według niektórych źródeł każde zakażenie górnych dróg moczowych należy uznać za powikłane. Jednakże EAU, podobnie jak w przypadku zapalenia pęcherza moczowego, klasyfikuje odmiedniczkowe zapalenie nerek przebiegające u nieciężarnych kobiet w wieku przedmenopauzalnym niewykazujących anomalii anatomicznych w obrębie dróg moczowych, jako niepowikłane. Cechami różnicującymi pyelonephritis od zapalenia pęcherza moczowego są:

- ♦ gorączka $>38^{\circ}\text{C}$,
- ♦ dreszcze,
- ♦ ból w boku (okolica lędźwiowa) – prawie u wszystkich pacjentek,
- ♦ zawroty głowy,
- ♦ wymioty,
- ♦ ból lub tklliwość kąta żebrowo-kręgowego (dodatni objaw Goldflama).

Powyższe objawy mogą towarzyszyć lub występować bez cech charakterystycznych dla zapalenia pęcherza moczowego. W przypadku podejrzenia odmiedniczkowego zapalenia nerek sugeruje się wykonanie posiewu oraz badania ogólnego moczu. Dodatkowa diagnostyka w postaci USG powinna być przeprowadzona u pacjentów z historią kamieni nerkowych, zaburzeń funkcji nerek oraz wysokim pH moczu [4, 24].

Niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek może być, w zależności od ciężkości przebiegu, leczone parenteralnie w szpitalu (ang. *inpatient*) lub doustnie w domu (ang. *outpatient*). Wybrane opcje terapeutyczne leczenia empirycznego zebrano w tabeli 4.

W przypadku poprawy stanu pacjentki należy rozważyć terapię sekwencyjną (zmiana leku parenteralnego na doustny), a po uzyskaniu wyniku bakteriologicznego, terapię celowaną (furydyna, pivmecillinam oraz doustna fosfomycyna nie osiągają odpowiedniego stężenia poza pęcherzem moczowym, stąd nie powinny być one stosowane nawet jeśli patogen jest na nie wrażliwy *in vitro*).

Po ustąpieniu objawów nie ma potrzeby przeprowadzania kontrolnego badania moczu. Jednakże, gdy gorączka nie ustępuje w przeciągu 72 h po wdrożeniu odpowiedniego, zgodnego z antybiogramem leczenia, należy wykonać badanie uroTK w celu ustalenia braku skuteczności terapii (powikłane zakażenie) [4, 17, 18].

Tabela 4. Empiryczna terapia niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek [nie zawiera ona opcji leczenia w przypadku podejrzenia szczepów wielolekoopornych, gdyż takie zakażenie należy traktować jako powikłane] [15].

LECZENIE DOUSTNE	LECZENIE PARENTERALNE
Ciprofloksacyna* 500 mg co 12 h przez 5-7 dni	Ciprofloksacyna* 400 mg co 12 h
Lewofloksacyna* 750 mg co 24 h przez 5-7 dni	Lewofloksacyna* 750 mg co 24 h
Kotrimoksazol** 960 mg co 12 h ** przez 7-14 dni	Ceftriakson 2 g co 24 h

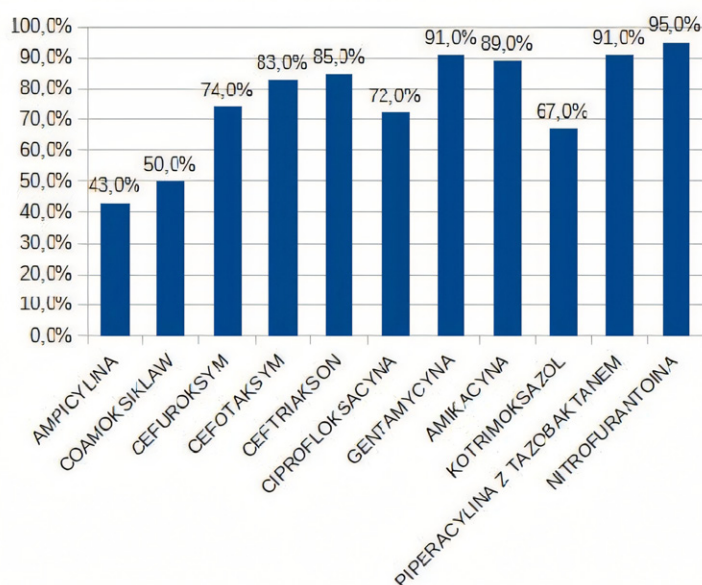
* Gdy oporność *Escherichia coli* na fluorochinolony przekracza 10% należy zastosować jedną dawkę: ceftriaksonu 1-2 g IV lub gentamycynę 5 mg/ kg skorygowanej masy ciała, a następnie kontynuować terapię fluorochinolonom (w ośrodku autora *Escherichia coli* oporność na fluorochinolony wynosi 30%).

** Należy zastosować jedną dawkę: ceftriaksonu 1-2 g IV lub gentamycynę 5 mg/ kg skorygowanej masy ciała, a następnie kontynuować terapię kotrimoksazolem.

Powikłane zakażenie układu moczowego

Zakażenie uznaje się za powikłane, gdy występują czynniki, które mogą wpłynąć na skuteczność leczenia, a zatem pogarszają rokowanie pacjenta (czynnikami takimi są: niedrożność dróg moczowych, ciało obce, zaleganie moczu, refluks pęcherzowo-moczowodowy, wcześniejsze cewnikowanie, izolacja szczepów wielolekoopornych, płeć męska, ciąża, cukrzyca, immunosupresja, szpitalne zakażenie układu moczowego). Podstawową metodą zarządzania powikłanym zakażeniem układu moczowego jest ustalenie, a następnie usunięcie/redukcja czynnika powodującego powikłany przebieg zakażenia oraz antybiotykoterapia. Przed wdrożeniem odpowiedniego empirycznego schematu należy, o ile to możliwe, pobrać próbkę

moczu w celu wykonania posiewu oraz badania ogólnego. Jako że powikłany przebieg zakażenia układu moczowego sprzyja rozwojowi urosepsy, pacjenci prezentujący ciężki przebieg, powinni mieć wykonany posiew krwi. Przed uzyskaniem wyników badania bakteriologicznego terapia empiryczna powinna opierać się w przypadku zakażenia szpitalnego o mapowanie mikrobiologiczne, a zakażenia pozaszpitalnego o lokalne dane o wrażliwości (ewentualnie historię pacjenta – wcześniejsze wyniki, ryzyko zakażenia szczepami wielolekoopornymi). Niestety dane dotyczące wrażliwości rodziny *Enterobacteriaceae* pochodzące z sieci EARS-NET dla Polski dotyczą izolatów uzyskanych z krwi (co ciekawe, wrażliwości *Escherichia coli* uzyskiwane w posiewach moczu dla osób dorosłych w szpitalu



Wykres 1. Wrażliwość *Escherichia coli* izolowanego w posiewie moczu u osób dorosłych w Szpitalu Powiatowym w Brodnicy (opracowanie własne).

w Brodniczy dobrze korespondują z danymi EARS-NET posiewu krwi).

Na podstawie danych dotyczących wrażliwości należy stwierdzić, że fluorochinolony nie są adekwatnym wyborem w celu empirycznego leczenia powikłanych zakażeń układu moczowego (oporność przekracza 10 %). Wytyczne EAU zalecają stosowanie:

- ♦ amoksycyliny (ampicyliny) wraz z aminoglikozydem,
- ♦ cefalosporyn drugiej generacji wraz z aminoglikozydem,
- ♦ cefalosporyn trzeciej generacji w przypadku objawów systemowych [4, 20].

Urosepsa

Jest szczególnym przypadkiem powikłanego zakażenia układu moczowego. W celu szybkiej identyfikacji pacjentów z potencjalną sepsą można posłużyć się uproszczoną skalą SOFA zawartą w tabeli 5. (skali tej nie można używać jako jedyne narzędzia przesiewowego – silna rekomendacja Surviving Sepsis Campaign, wytyczne te sugerują opracowanie szpitalnego schematu wykrywania sepsy). Konieczne jest niezwłoczne pobranie posiewu krwi, a następnie wdrożenie empirycznej antybiotykoterapii w zależności od ryzyka udziału szczepów opornych przy zastosowaniu:

- ♦ ceftriaksonu 2 g co 12 h wraz z amikacyną 15 mg/ kg skorygowanej masy ciała co 24 h;
- ♦ piperacylinę z tazobaktamem 4,5 g co 8 h (wlew przedłużony);
- ♦ imipenem/cilastin 0,5/0,5 g co 6-8 h – w przypadku ryzyka ESBL+.

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu należy deeskalować terapię, której czas zwykle określa się na 7-10 dni. Ważnym jest ustalenie przyczyny, dlatego zakażenie układu moczowego rozwinęło się w urosepsę. Ma to na celu ograniczenie ryzyka nawrotu poprzez zastosowanie odpowiednio długiego czasu antybiotykoterapii i, o ile to możliwe, zarządzanie czynnikami ryzyka. [4, 19, 21, 22]

Zakażenia układu moczowego związane z cewnikiem – ang. *Catheter-Associated Urinary Tract Infection, CAUTI*

Są to zakażenia, których przebieg związany jest z obecnością cewnika w drogach moczowych (pacjent cewnikowany obecnie lub w przeciągu ostatnich 48 h). Pacjent cewnikowany pozbawiony jest części mechanizmów obronnych

Tabela 5. Uproszczona skala SOFA [23].

CZYNNIK	OCENA	
Zaburzenia przytomności skala Galsgow <15	Nie-0	Tak-1
Częstość oddechów 22/min lub więcej	Nie-0	Tak-1
Ciepłota skurczowa 100 mmHg lub mniej	Nie-0	Tak-1
Suma	Wynik 2 lub więcej – grupa wysokiego ryzyka zgonu	

(uropatogeny posiadają ułatwiony dostęp do pęcherza moczowego), a ryzyko zakażenia jest tym większe, im dłużej trwa cewnikowanie. Rozpoznanie CAUTI powinno opierać się na wspólnej analizie objawów i wyników badania mikrobiologicznego i ogólnego moczu. Stwierdzono, że pacjenci cewnikowani mogą przejawiać bezobjawową bakteriurię niewymagającą leczenia. Decyzja o zastosowaniu terapii przeciwdrobnoustrojowej nie powinna się opierać wyłącznie na wynikach laboratoryjnych (ropomocz, zapach i zmętnienie moczu nie są czynnikami różnicującymi zakażenie od kolonizacji). W przypadku stwierdzenia objawów zakażenia układu moczowego należy:

- ♦ dokonać wymiany/usunięcia cewnika moczowego;
- ♦ wykonać posiew moczu;
- ♦ zastosować antybiotykoterapię, jak w przypadku powikłanych zakażeń układu moczowego (sugerowany czas terapii 5-10 dni);
- ♦ deeskalować terapię wg wyniku badania mikrobiologicznego.

Wśród metod ograniczenia ryzyka rozwoju CAUTI na uwagę zasługują cewniki hydrofilowe (zalecane przez EAU) oraz skrócenie czasu cewnikowania. Nie udowodniono skuteczności cewników zawierających srebro lub powlekanych innymi środkami przeciwbakteryjnymi, nie zaleca się również rutynowej profilaktyki antybiotykowej [4, 8, 16].

Zapalenie cewki moczowej u mężczyzn

Ten rodzaj zapalenia jest najczęściej manifestacją zakażenia przenoszonego drogą płciową, którego typowymi czynnikami etiologicznymi są: *Neisseria gonorrhoeae*, bakterie atypowe (*Chlamydia sp.*, *Ureaplasma sp.*, *Mycoplasma sp.*), pierwotniaki (*Trichomonas sp.*) lub wirusy (*Herpes* typu 2). Powyższe patogeny nie są wykrywane podczas rutynowych posiewów mikrobiologicznych, dlatego

odpowiednie podejście diagnostyczne powinno być oparte na analizie objawów, takich jak pojawienie się ropnej wydzieliny z penisa, bolesne oddawanie moczu oraz świąd cewki moczowej. Zalecane jest wykonanie barwienia metodą Grama bądź błękitem metylenowym ropnej wydzieliny. Stwierdzenie negatywnie zabarwionych dwoinek wewnątrz leukocytów potwierdza rzeżączkę, z kolei 5 leukocytów w polu widzenia potwierdza zapalenie cewki moczowej (mikroskopia pozwala również wykryć rzesistka pochwowego). Wykrycie bakterii atypowych opiera się na teście amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) próbki moczu z pierwszego strumienia, a wirusowa etiologia wykluczana jest na podstawie oznaczenia poziomu przeciwciał. Wykrycie dwoinki rzeżączki nie wyklucza chlamydiozy, stąd gdy niedostępne jest badanie NAAT, należy zastosować terapię pokrywającą obydwa patogeny. Według wytycznych CDC jedna dawka ceftriaksonu 0,5 g (podanego domięśniowo) wraz z doksykyną 100 mg co 12 h przez 7 dni (CDC zaleca stosowanie ceftriaksonu w monoterapii w leczeniu izolowanej rzeżączki). Inne podejście proponowane jest przez EAU, które nawet w przypadku pewności, że jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za stan pacjenta jest dwoinka rzeżączki, sugeruje zastosowanie jednej dawki ceftriaksonu w dawce 1 g (podanie domięśniowe – brak badań udawadniających skuteczność dawki podawanej dożylnie) wraz z 1 g azytromycyny podanej jednorazowo doustnie. Co ciekawe, powyższy schemat wykazuje aktywność wobec bakterii atypowych. Pomimo że proponowane są również segmenty oparte na doustnych cefalosporinach III generacji, są one mniej skuteczne i mogą być przyczyną wzrostu antybiotykooporności. Wobec pierwotniaków powodujących zapalenie cewki moczowej aktywny jest metronidazol (jednorazowa doustna dawka 2 g, lub 500 mg dwa razy dziennie doustnie przez 7 dni). Poza

wdrożeniem odpowiedniego leczenia istotna jest odpowiednia edukacja pacjentów (konieczność abstynencji seksualnej przez 7 dni od rozpoczęcia terapii, poinformowanie i leczenie partnerów seksualnych) [4, 8, 22].

Rola farmaceuty

Świadomość objawów charakterystycznych dla zakażeń układu moczowego oraz cech bezobjawowego bakteriomoczu jest konieczna w celu właściwej

kontroli, czy antybiotyki są stosowane w szpitalu w sposób właściwy. Farmaceuci kliniczni, jako członkowie zespołów terapeutycznych, ze swoją wiedzą na temat farmakokinetyki oraz aktywności poszczególnych antybiotyków mogą okazać się kluczowym ogniwem zespołu ds. antybiotykoterapii. Obowiązkiem farmaceuty jest weryfikacja zasadności zlecenia antybiotyku oraz propozycja ewentualnej korekty w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości. Budowanie roli farmaceuty

jako aktywnego członka zespołów ds. antybiotykoterapii może, w celu jego przebicia się do personelu lekarskiego, opierać się na aktywnym udziale w analizie map mikrobiologicznych, a następnie opracowywanie szpitalnych schematów postępowania. Jako że zakażenia układu moczowego są jednymi z najczęściej spotykanych, opracowanie takich schematów może znacząco wpłynąć na poprawę bezpieczeństwa pacjentów oraz zmniejszenie zużycia antybiotyków.

PIŚMIENNICTWO

1. Chardavoyne PC, Kasmire KE. Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Urinary Tract Infections. *West J Emerg Med.* 2020;21(3):633–639. doi: 10.5811/westjem.2020.1.45944.
2. Khalawi F. et al. Appropriateness of antibiotic prescribing for urinary tract infection in the emergency department of a tertiary care hospital. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2024;27:101608. doi: 10.1016/j.cegh.2024.101608.
3. Hulscher ME. et al. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:167. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70027-X
4. EAU. Guidelines on Urological Infections. 2024.
5. LaRosa LA, Fishman NO, Lautenbach E, Koppel RJ, Morales KH, Linkin DR Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of „stealth dosing”. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(5):551.
6. Interwencje z zakresu zarządzania środkami przeciwdrobnoustrojowymi – praktyczny przewodnik. Kopenhaga, Regionalne Biuro WHO dla Europy; 2021.
7. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) Events. *NHSN.* 2024.
8. Hryniewicz W. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków; 2015.
9. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomicin trometamol: a review. *Infection.* 1992;20(Suppl. 4).
10. Murphy DM, Stassen L, Car ME. et al. Bacteraemia during prostatectomy and other transurethral operations: influence of timing of antibiotic administration. *J Clin Pathol.* 1984;37:673–676.
11. Chong TJ. Pre-procedural antibiotics for endoscopic urological procedures: Initial experience in individuals with spinal cord injury and asymptomatic bacteriuria. *J Spinal Cord Med.* 2015; 38(2):187–92.
12. Echols RM. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):113.
13. Bielec F. Nitrofurantoin Derivatives Cross-Resistance Evidence – Uropathogenic *Escherichia coli* Nitrofurantoin and Furozidin In Vitro Susceptibility Testing. *J Clin Med.* 2023;12(16):5166.
14. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Komunikat EMA; 11.3.2019.
15. Gupta K. Recurrent simple cystitis in women. UpToDate; 1.7.2024.
16. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne; 2018.
17. Singh KP. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5284.
18. Gupta K. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103.
19. Raith EP et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and HYPERLINK „https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114553” q-SOFAHYPERLINK „https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114553” Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017 Jan 17;317(3):290–300.
20. Żabicka D. Raport Monitorowanie oporności na antybiotyki w sieci. EARS-Net i WHO GLASS w Polsce – dane z 2021 roku. 2021.
21. Mold H. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 2024.
22. Workowski KA Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1.
23. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. 2021.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801.
25. Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults and adolescents. UpToDate. 01.07.2024.

KORZYSTASZ Z PORTALU E-URTICA.PL?

Powiedz nam, co myślisz!

e-Urtica to platforma tworzona z myślą o farmaceutach szpitalnych — dla Ciebie i z Twoim udziałem. Podziel się swoimi doświadczeniami i wypełnij krótką ankietę.

- Co sprawdza się w e-Urtice?
- Co możemy poprawić?
- Jakie nowe funkcje byłyby dla Ciebie przydatne?



forms.office.com/e/kP3wnxX93U

Wypełnij ankietę — to tylko kilka minut!
Zeskanuj kod QR i podziel się swoją opinią.
Twoje zdanie naprawdę ma znaczenie.





e-Urtica ma już rok

urtica

rozmowa z Aleksandrą Cencorą, administratorką

Z okazji pierwszej rocznicy funkcjonowania platformy e-Urtica rozmawiamy z administratorką portalu, która od początku jest zaangażowana w jego rozwój. O tym, jakie były największe wyzwania, jakie zmiany wprowadzono i co przyniesie przyszłość, opowiada w rozmowie z redakcją „Farmakoekonomiki Szpitalnej”.

R.: Minął rok od startu e-Urtica. Jakie były największe wyzwania na początku i co uznajesz za największy sukces platformy?

A.C.: Miniony rok to intensywny okres pełen wyzwań, ale też ogromnej satysfakcji. Kiedy uruchamialiśmy platformę, mieliśmy świadomość, że zmiana sposobu działania w obszarze reklamacji i zarządzania danymi nie będzie łatwa. Jednak dzisiaj widzimy, że to była słuszna decyzja – większość współpracujących z nami aptek szpitalnych jest już zarejestrowana w systemie i duża część reklamacji odbywa się właśnie za jego pośrednictwem.

R.: Jak klienci przyjęli e-Urticę?

A.C.: Zainteresowanie platformą było bardzo duże. Już w pierwszym kwartale zarejestrowało się około 300 szpitali. Muszę jednak przyznać, że nie wszystkich udało się na samym początku zadowolić. Wiadomo, że każda zmiana wymaga czasu – klienci mają swoje przyzwyczajenia, schematy działania, a do tego dochodzi konieczność

poświęcenia czasu na wdrożenie się w nową platformę. Przekonanie farmaceutów szpitalnych do korzystania z nowego narzędzia było dla nas wyzwaniem. Dzięki sugestiom i zaangażowaniu naszych użytkowników uprościliśmy proces rejestracji w e-Urtice, dzięki czemu w ciągu kilku tygodni grono naszych odbiorców niemal się podwoiło.

R.: Jakie znaczenie ma proces rejestracji konta w portalu dla bezpieczeństwa użytkowników?

A.C.: e-Urtica to platforma, w której kluczową rolę odgrywa bezpieczeństwo danych. Konta są przypisane do konkretnych osób, a nie do całych podmiotów. Dzięki temu funkcje, takie jak potwierdzanie zapotrzebowań na środki kontrolowane, mogą być dostępne tylko dla osób posiadających odpowiednie uprawnienia wynikające z prawa wykonywania zawodu. Na początku konieczność uzyskania potwierdzenia zatrudnienia od dyrektora czy prezesa zarządu była problemem dla niektórych użytkowników. Nie każdy ma z nimi

codzienny kontakt, więc szukaliśmy rozwiązania. Po konsultacjach prawnych i akceptacji specjalistów ds. jakości i bezpieczeństwa danych znacznie przyspieszyliśmy proces aktywacji kont kierowników aptek, którzy ponadto mogą teraz sami potwierdzać zatrudnienie innych pracowników.

R.: Niedawno udało się również wprowadzić zmiany w procesach reklamacyjnych.

A.C.: Tak, to kolejny krok, który ułatwił codzienną pracę farmaceutów. Użytkownicy sygnalizowali, że konieczność każdorazowego drukowania, skanowania i dołączania protokołów była niewygodna. Po raz kolejny usiedliśmy do rozmów, analizując, jak możemy usprawnić ten proces, zachowując jednocześnie zgodność z regulacjami prawnymi. Dzięki wspólnym działaniom udało się uprościć procedury reklamacyjne, wprowadzając zmiany, które ułatwiają korzystanie z systemu bez rezygnacji z kluczowych zabezpieczeń.

Obecnie podpis i pieczęć kierownika apteki są wymagane tylko

w przypadku reklamacji, które powodują powrót towaru do obiegu. To istotny wymóg, ponieważ kierownik apteki musi potwierdzić, że produkt był przechowywany w odpowiednich warunkach i może trafić z powrotem na rynek. Wierzmy, że to dobre rozwiązanie, które zwiększa wygodę użytkowników i jednocześnie zapewnia zgodność z obowiązującymi przepisami.

R.: Przy e-Urtice pracuje wiele osób z różnych działów. Jak ta współpraca wpływa na rozwój platformy?

A.C.: Wdrożenie, rozwój i funkcjonowanie platformy e-Urtica to efekt pracy wielu specjalistów. Od samego początku angażowaliśmy prawników, ekspertów ds. jakości, specjalistów od reklamacji, przedstawicieli działów handlowych, marketingu, IT i programistów. Wszystkie te działania spina Project Managerka Renata Fogel, która czuwa nad całością projektu. To właśnie dzięki temu interdyscyplinarnemu podejściu możemy wprowadzać realne i skuteczne zmiany.

R.: Kolejna nowość to uruchomienie nowego modułu – WIEDZA. Cieszymy się, że możemy w tym obszarze współpracować.

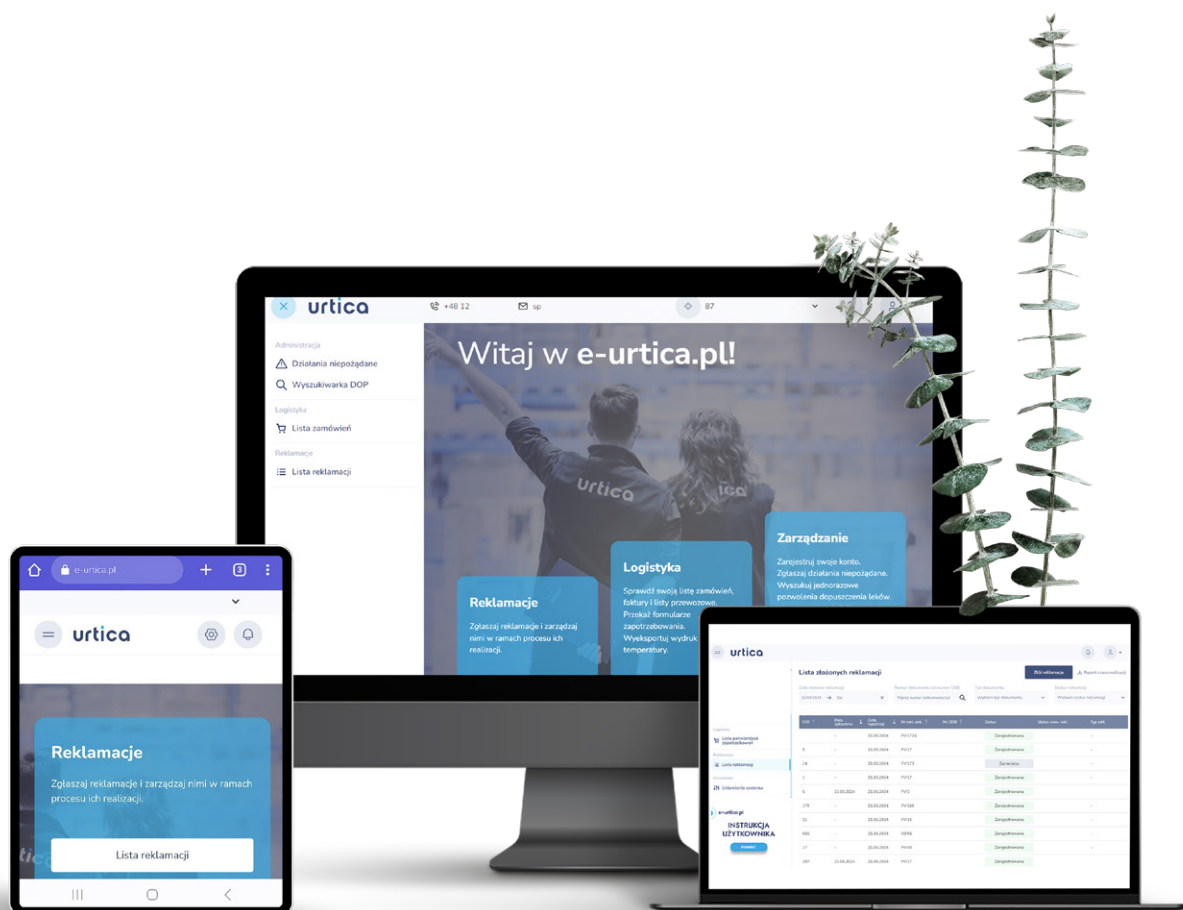
A.C.: Zgadza się, to jeden z większych kroków w rozwoju platformy. **Od początku istnienia e-Urtiki chcieliśmy, by była nie tylko narzędziem usprawniającym procesy administracyjne, ale także centrum wiedzy.** Wiemy, jak ważne dla naszych klientów są rzetelne, sprawdzone informacje – dlatego w nowej sekcji będziemy publikować specjalistyczne artykuły na temat farmacji szpitalnej, farmakoekonomiki i innych kluczowych zagadnień. Współpracujemy z ekspertami oraz autorami „Farmakoekonomiki Szpitalnej”, więc jestem pewna, że treści będą wartościowe i przydatne w codziennej pracy. W porozumieniu z redaktor naczelną zdecydowaliśmy się udostępnić najciekawsze eksperckie treści portalu farmakoekonomika.pl właśnie tutaj. Dzięki temu wszystkie materiały znajdą się w jednym miejscu, co ułatwi ich wyszukiwanie i zapewni stały dostęp do wiedzy.

R.: Co dalej? Jakie nowości czekają użytkowników e-Urtica w najbliższym czasie?

A.C.: Kolejka planowanych ulepszeń i możliwości zmian stale rośnie. Póki co pozwolę sobie zachować je w tajemnicy, aby nie zepsuć niespodzianki. To co chciałabym podkreślić, to że, głos klientów jest dla nas kluczowy. **Przez cały rok wsłuchiwalismy się w opinie użytkowników, a wiele zmian wprowadziliśmy i będziemy wprowadzać właśnie na podstawie ich sugestii.** Teraz przygotowaliśmy ankietę, w której można podzielić się swoimi doświadczeniami i pomysłami na dalszy rozwój portalu. Zachęcam wszystkich do jej wypełnienia – to właśnie użytkownicy kształtują przyszłość e-Urtiki.

R.: Dziękuję za rozmowę!

A.C.: Również bardzo dziękuję. Zachęcam do dalszego korzystania z e-Urtica lub rejestracji. To dopiero początek!





Anna Stodolska

absolwentka analityki medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, od września 2023 diagnostka laboratoryjna w Pracowni Immunologii Hematologicznej w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, w Szpitalu Klinicznym im. Karola Jonschera w Poznaniu.

Infinicyt™ – przełomowe oprogramowanie do diagnostyki

Dzięki wsparciu Fundacji Urtica Dzieciom, specjaliści w Szpitalu Klinicznym im. K. Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu mogą korzystać z innowacyjnego programu medycznego Infinicyt™. Czym jednak dokładnie jest i jakie ma zastosowanie w przypadku chorób nowotworowych? O tym przedstawicielom naszej Fundacji opowiada Anna Stodolska, diagnostka laboratoryjna Pracowni Immunologii Hematologicznej w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej w Poznaniu.

Oprogramowanie Infinicyt™ wyróżniają zaawansowane funkcje ułatwiające analizę, integrację i interpretację danych z cytometrii przepływowej. Jest to wąska dziedzina diagnostyki laboratoryjnej polegająca na badaniu immunofenotypu komórek. Program znajduje swoje zastosowanie w pracy osób zajmujących się oceną próbek klinik hematologicznych. Diagnostki laboratoryjni, dzięki metodom oraz standardom wyznaczanym przez towarzystwo zajmujące się

cytometrią przepływową, są w stanie określić fenotyp komórek nieprawidłowych, np. nowotworowych oraz monitorować organizm pacjenta podczas procesu leczenia.

Infinicyt™ otrzymał certyfikat europejski oznaczony znakiem CE dotyczącym wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro. Jest to istotne wyróżnienie, które w praktyce umacnia jego pozycję na rynku programów diagnostycznych, a tym samym pomaga

laboratoriom klinicznym w spełnianiu wymogów akredytacyjnych. Spełnianie normy CE-IVD jest ważne w codziennej pracy diagnostów – Infinicyt™ daje gwarancję wiarygodności i pewność, że wyniki badań małych pacjentów są jak najbardziej dokładne.

Wyniki uzyskane za pomocą Infinicyt™ mają zastosowanie w monitorowaniu choroby resztkowej – dzięki nim można kontrolować, jak organizm pacjenta reaguje na stosowane leczenie, aż

do jego zakończenia. Infinicyt™ umożliwia dokładne, precyzyjne i szybsze diagnozowanie. Program wykorzystuje się m.in. do oceny mierzalnej choroby resztkowej ostrej białaczki limfoblastycznej z linii B lub T lub ostrej białaczki szpikowej w materiale takim jak szpik kostny pacjenta. Oprócz tego, program może mieć także zastosowanie w ocenie innych próbek, które są niezwykle trudne w przygotowaniu tj. płyn mózgowo-rdzeniowy.

Analiza i interpretacja otrzymanych danych jest ułatwiona przez jego różne funkcje. Po pobraniu próbki od pacjenta i odpowiednim jej przygotowaniu diagnosta ma możliwość zbadania jej na wiele sposobów. Program pozwala na bramkowanie kilku populacji z różnych diagramów w tym samym momencie, co w praktyce oznacza przyłączenie danego zbioru komórek o dokładnie takim immunofenotypie, jaki był założony przez cytometrystę.

Infinicyt™ umożliwia oczyszczenie próbki ze wszystkiego, co nie jest potrzebne w danej analizie i co mogłoby dać zafałszowany wynik – możliwe jest to dzięki skatogramom służącym do odcinania tzw. śmieci komórkowych lub dubletów. Pobrany materiał i skupiska komórek można także automatycznie rozdzielić poprzez APS. Dzięki funkcji wyświetlania obrazów referencyjnych istnieje możliwość porównywania ze sobą różnych populacji komórek. Program ułatwia obróbkę, przez co wyciąganie wniosków staje się łatwiejsze i bardziej precyzyjne.

Jedną z cech wyróżniających Infinicyt™ na tle innych programów jest jego plastyczność. Jeżeli diagnosta chciałby przeanalizować próbkę ponownie na dowolnym etapie analizy, może to zrobić w każdym momencie, cofając się do precyzyjnie zbramkowanych populacji komórek bez tracenia tego, co do tego etapu udało się wypracować.

Otrzymane dane można przeglądać na wiele różnych sposobów. Program tworzy diagramy o wysokiej rozdzielczości i różnych rodzajach. Dostępne są zarówno klasyczne 2D i histogramy, jak i te w wymiarze 3D, pudełkowe lub wielowymiarowe.

Zaawansowana analiza danych jest możliwa nie tylko poprzez analizę ręczną – oprogramowanie potrafi tworzyć automatyczną analizę przy użyciu danych EuroFlow™ w celu diagnostyki chorób onkohematologicznych i pierwotnych niedoborów odporności oraz

oceny układu odpornościowego. Identyfikacja komórek nieprawidłowych jest przez to szybsza, powtarzalna i niezawodna – możemy mieć pewność, że dzięki zakresom referencyjnym zdefiniowanym w bibliotekach EuroFlow™

dokładniejszą diagnostykę. Za granicą stosowanie programu Infinicyt jest bardziej powszechne, w Polsce natomiast nadal jest stosunkowo nowy – jednak szkolenie z użytkowania go pokazuje, że zainteresowanie nim wśród osób,



Przedstawiciele Fundacji Urtica Dzieciom przekazujący darowiznę do Szpitala Klinicznego im. K. Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

nie zachodzą błędy. Program umożliwia raportowanie i opisywanie tego, jakie komórki i zmiany immunofenotypowe udało się zauważyć.

Infinicyt dzięki swojej specyfice oszczędza czas, a także pozwala na

dla których jest dedykowany rośnie i w związku z tym można oczekiwać, że w najbliższych latach jego stosowanie się upowszechni.

Rozmawiała: Julia Kasprzyk

Paulina Kucińska

I ONKOkonsultacje

Diagnoza i leczenie to ogromne wyzwanie nie tylko dla dziecka chorego onkologicznie, ale także dla jego bliskich, którzy często doświadczają strachu, niepewności i stresu. Proces leczenia wymaga od całej rodziny ogromnej siły psychicznej, ponieważ każdy dzień przynosi nowe wyzwania – zarówno zdrowotne, jak i emocjonalne. Z myślą o nich Fundacja Urtica Dzieciom stworzyła ONKOkonsultacje – projekt oferujący wsparcie psychologiczne dla dzieci zmagających

się z chorobami nowotworowymi oraz ich najbliższych.

Tegoroczna edycja ONKOkonsultacji już trwa! Aby umówić się na sesję, wystarczy wypełnić formularz zgłoszeniowy dostępny na stronie internetowej Fundacji. Spotkania odbywają się w formie zdalnej – telefonicznie lub online, co umożliwia uczestnictwo bez względu na miejsce zamieszkania. Za realizację ONKOkonsultacji odpowiada doświadczeni specjaliści z Centrum

Psychoonkologii Unicorn, którzy na co dzień pracują z dziećmi i dorosłymi w kryzysie. Konsultacje obejmują szeroki zakres tematów – od radzenia sobie z lękiem i stresem, po wsparcie w budowaniu siły psychicznej i odnajdywaniu nadziei. Program skierowany jest do dzieci chorych onkologicznie, rodziców i opiekunów oraz bliskich potrzebujących wsparcia psychologicznego. Każdy uczestnik może liczyć na indywidualne podejście i pomoc dostosowaną do jego potrzeb.

Edycja 2025

ONKOkonsultacje

Psychologiczne i dietetyczne

URTICA
EST 1997
Dzieciom
FUNDACJA

STOWARZYSZENIE UNICORN



<https://tiny.pl/v64wpmnk>

Julia Kasprzyk



Nowości na Furtce już dostępne!

Portal pomocowy Furtka to miejsce, gdzie możesz wesprzeć twórczość małych pacjentów oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej. W zamian za przekazanie darowizny dla Fundacji Urtica Dzieciom, otrzymasz wyjątkowy prezent.

Furtka – upominki z sercem

Produkty dostępne na Furtce charakteryzuje wysoka jakość wykonania, jednak tym, co najbardziej je wyróżnia, jest historia kryjąca się za ich powstaniem. Wzory na dostępnych upominkach są inspirowane pracami plastycznymi stworzonymi przez małych pacjentów z oddziałów onkologicznych i hematologicznych i są wyrazem ich bogatej wyobraźni.

Notatniki

Notatniki powstały na bazie motywów z wybranych obrazów licytowanych podczas 27. Gali Urtica Dzieciom. Do wyboru

mamy aż 11 wzorów. Notatniki w kropki są dostępne w formacie b5. Sprawdzą się świetnie do codziennych zapisków!

Dekoracyjne filiżanki

W styczniu zorganizowaliśmy we wrocławskiej Klinice „Przyłodek Nadziei” warsztaty z malowania ceramiki, na których mali pacjenci mieli mnóstwo zabawy! Efektem tych zajęć są przepiękne kolorowe filiżanki, własnoręcznie ozdobione przez dzieci najróżniejszymi technikami.

Kalendarze

Zachęcamy do nabycia kalendarzy naściennych na 2025 rok – każdy miesiąc zawiera inny obraz. Zapraszamy do świata pomagania pod linkiem: www.urticadzieciom.pl/furtka



Nowości na Furtce już dostępne!



www.urticadzieciom.pl/furtka/



Razem malujemy nadzieję. Podaruj 1,5% podatku dzieciom chorym onkologicznie!

Jak każdego roku, zachęcamy do przekazania 1,5% podatku na rzecz Fundacji Urtica Dzieciom. Każdy, nawet najmniejszy gest, to nieocenione wsparcie w niesieniu pomocy najmłodszym. Poznajcie dziś historię 6-letniej Łucji, pacjentki Oddziału Onkologii i Hematologii Dziecięcej Świętokrzyskiego Centrum Pediatrii w Kielcach i wyjątkowej Artystki, której prace zachwyciły nas w zeszłorocznej edycji „Słonecznej Galerii”!

Warsztaty, które integrują

„Słoneczna Galeria” to dla dzieci nie tylko kreatywna zabawa, ale także okazja do lepszego poznania innych uczestników. Często w trakcie zajęć mali pacjenci decydują się na tworzenie prac wspólnie z koleżankami i kolegami.

– To jest coś, co powinno być cały czas kontynuowane, ponieważ dzięki tym warsztatom dzieciaki się otwierają – mówi pani Iwona, mama Łucji, z którą spędziła 9 miesięcy w szpitalu – Okres początkowy na pewno jest dla nich bardzo trudny, bo jest to czas, w którym muszą się przestawić na życie na tym oddziale.

Łucja na pierwszych etapach leczenia miała trudności z zaadaptowaniem się do nowej codzienności. Była wycofana i chciała rozmawiać tylko z mamą. Gdy

trafiła do izolatki, pani Małgosia, arteterapeutka Fundacji prowadząca warsztaty plastyczne „Słoneczna Galeria” w Kielcach, zachęcała, by dziewczynka podczas pobytu w niej także tworzyła i rysowała.

– Tak jej się to spodobało, że kiedy otwierała oczy, pytała: a dzisiaj będzie pani Małgosia i będą dzisiaj warsztaty? – wspomina pani Iwona. – To był też czas, gdy w zamknięciu malowanie i kolorowanie sprawiało, że czas szybciej na tym oddziale mijał. Było co robić i człowiek odrywał się od tej szpitalnej rzeczywistości.

Łucja tworzyła niesamowite obrazy, a w okresie Świąt Bożego Narodzenia – kartki, które wysłano do jej rodziny, przyjaciół i pań przedszkolaków i które stały się pewnego rodzaju pocztówką z pobytu w szpitalu. Gdy wyszła z izolatki, chętnie uczestniczyła

w „Słonecznej Galerii” razem z mamą. To właśnie podczas zajęć stopniowo zaczęła nawiązywać kontakty z innymi dziećmi i integrować się z grupą. Jak sama mówi, najbardziej lubi malować „swoją rodzinę i motyle!”.

Nigdy nie zapominamy, że za każdym obrazem kryje się odrębna, trudna historia, a przede wszystkim – wyjątkowa młoda osoba!

Razem malujemy nadzieję

Decydując się na przekazanie 1,5% podatku Fundacji Urtica Dzieciom masz pewność, że podarowana kwota zostanie odpowiednio wykorzystana i wesprze nasze projekty, które przynoszą radość najmłodszym pacjentom takim jak Łucja. Wspólnie z nami udowadniaj, że pomaganie to sztuka.



Zdjęcie zrobione w Świętokrzyskim Centrum Pediatrii w Kielcach na Oddziale Onkologii i Hematologii Dziecięcej

urtica

SWAL

SYSTEM WERYFIKACJI AUTENTYCZNOŚCI LEKÓW

Kompleksowe wsparcie **aptek szpitalnych**
w weryfikacji autentyczności produktów leczniczych



GOTOWOŚĆ



MOBILNOŚĆ



PROSTOTA

Skontaktuj się z nami
i umów się na **bezpłatny miesiąc testowy**

[urtica.pl/swal-system-weryfikacji
-autentycznosci-lekow](https://urtica.pl/swal-system-weryfikacji-autentycznosci-lekow)



ODKRYJ MODUŁ WIEDZA NA E-URTICA.PL

Ekspertskie artykuły, studia przypadków i aktualności ze świata farmacji
zawsze pod ręką!



Więcej o nowościach w e-Urtice przeczytasz na stronie 48.