PAŹDZIERNIK 2026 | NR 68 www.urtica.pl/farmakoekonomika-szpitalna ISSN 2081 299X

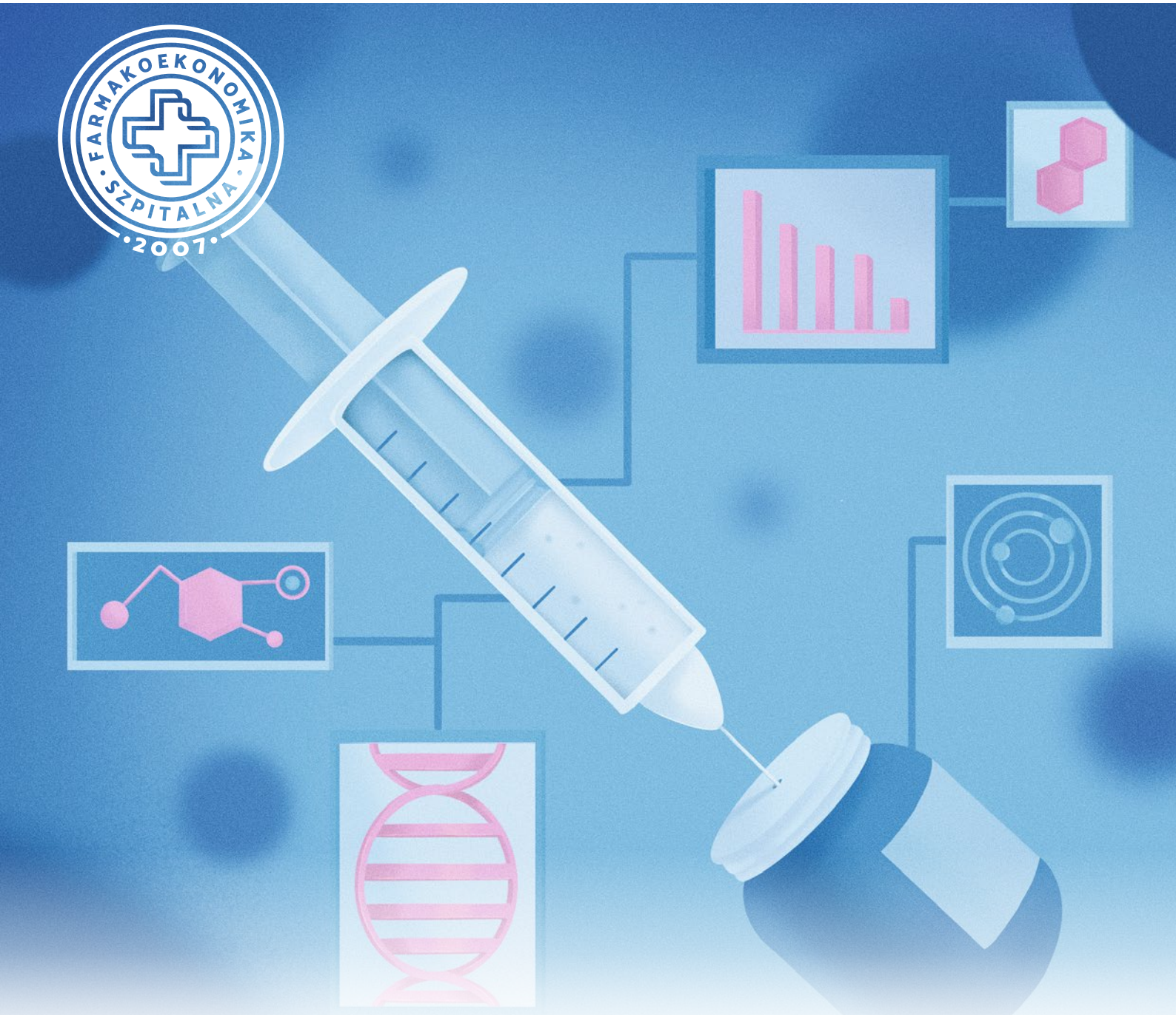
5 Problemy z brakiem dostępności leków na rynku. Analiza rynkowo-farmakoekonomiczna

21 Działania niepożądane antybiotyków w praktyce klinicznej

39 CRRT bez zgadywania – od prostej matematyki do modeli popPK

FARMAKOEKONOMIKA SZPITALNA

Magazyn dla farmaceutów szpitalnych



Dose banding w praktyce szpitalnej – standaryzacja dawkowania leków onkologicznych a bezpieczeństwo i koszty terapii

CZASOPISMO DOSTĘPNE W RAMACH BEZPŁATNEJ PRENUMERATY DLA OSÓB UPRAWNIONYCH WYDAWCĄ KWARTALNIKA JEST urtica

Od Redakcji

Szanowni Czytelnicy!

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce 68. wydanie kwartalnika „Farmakoekonomika Szpitalna".

Od 19 lat nasze czasopismo towarzyszy farmaceutom szpitalnym w codziennej pracy, dostarczając specjalistycznej, praktycznej i aktualnej wiedzy. To także przestrzeń do prezentowania tematów ważnych dla środowiska farmaceutów szpitalnych – zarówno tych związanych z codzienną organizacją pracy apteki, jak i tych, które dotyczą zmian systemowych, nowych terapii, efektywności kosztowej leczenia czy odpowiedzialnego zarządzania zasobami szpitala.

Najnowsze wydanie niezmiennie łączy zagadnienia z zakresu farmakoekonomiki, farmakoterapii oraz farmakologii. W bieżącym numerze znajdą Państwo m.in. opracowanie poświęcone standaryzacji dawkowania leków onkologicznych i wpływu tej procedury na bezpieczeństwo oraz koszty terapii, analizę rynkowo-farmakoekonomiczną związaną z problemami dotyczącymi dostępności leków na rynku, a także artykuł omawiający działania niepożądane antybiotyków w praktyce klinicznej. Nie zabrakło również treści przygotowanych przez ekspertów Urtiki oraz aktualności związanych z działalnością firmy, Fundacji Urtica Dzieciom i naszych partnerów.

Mamy nadzieję, że przygotowane treści będą dla Państwa nie tylko cennym źródłem wiedzy, ale również inspiracją do szerszego spojrzenia na wyzwania i kierunki rozwoju współczesnej farmacji szpitalnej.

Życzę Państwu owocnej 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 1000 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
Łukasz Tumidajski,
Studio Grafpa, www.grafpa.pl

KOREKTA JĘZYKOWA
Julia Kasprzyk

KONTAKT DO REDAKCJI/ REKLAMA
redakcja@urtica.pl

ZAPIS DO PRENUMERATY ELEKTRONICZNEJ
www.urtica.pl/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

Spis Treści

01 FARMAKOEKONOMIKA

5 Problemy z brakiem dostępności leków na rynku. Analiza rynkowo-farmakoekonomiczna
mgr farm. Jagoda Kępińska-Smyczek

9 *Dose banding* w praktyce szpitalnej – standaryzacja dawkowania leków onkologicznych a bezpieczeństwo i koszty terapii
mgr farm. Adam Mokshaha-Zarzycki

15 Nowoczesne leki w kolejce do finansowania. Jak TLI może zmieniać dostęp do leczenia w szpitalach?
mgr farm. Jagoda Kępińska-Smyczek

21 Działania niepożądane antybiotyków w praktyce klinicznej
mgr farm. Aleksandra Mroczkowska,
mgr farm. Aleksandra Napiórkowska, dr n. farm. Adrian Bryła

02 FARMAKOLOGIA

28 Octan hydrokortyzonu w recepturze szpitalnej – od właściwości surowca do praktycznego zastosowania
mgr farm. Barbara Żołna

34 Leki i substancje pomocnicze potencjalnie nieodpowiednie w pediatrii – na podstawie The KIDs List. Część 2
mgr farm. Milczarek Maciej

39 CRRT bez zgadywania – od prostej matematyki do modeli popPK
dr n. med. i n. o zdr. Arkadiusz Adamiszak

03 FARMAKOTERAPIA

46 Powikłania kardiologiczne leczenia onkologicznego – od antracyklin po immunoterapię. Nadzór kardiologiczny u pacjentów po leczeniu nowotworów. Część 2
dr n. farm. Magdalena Olejniczak-Rabinek, mgr farm. Anna Okolus

04 AKTUALNOŚCI

54 Urtica przyjęła Strategię Zrównoważonego Rozwoju na lata 2026–2030
Alicja Nowak

55 „Tworzę swoją moc!”. Za nami 16. edycja „Słonecznej Galerii”
Paulina Kucińska

56 „ONKOkonsultacje”. Wsparcie dostępne wtedy, gdy jest najbardziej potrzebne
Paulina Kucińska

57 Wybór prac małych Artystów
Dominika Jura

58 Nowe miejsce dla pacjentów Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie zostało oficjalnie otwarte!
Dominika Jura

WSPÓŁPRACA



mgr farm. Jagoda Kępińska-Smyczek
Starszy Specjalista ds. Jakości
Dział Hurtowni i Reklamacji,
Urtica Sp. z o.o.

Problemy z brakiem dostępności leków na rynku. Analiza rynkowo-farmakoekonomiczna

Streszczenie

Niedobory produktów leczniczych stały się jednym z kluczowych wyzwań dla systemów ochrony zdrowia w Europie, wpływając na bezpieczeństwo pacjentów, ciągłość terapii oraz koszty funkcjonowania opieki zdrowotnej. Przyczynami tego zjawiska są m.in. globalizacja produkcji farmaceutycznej, koncentracja wytwarzania substancji czynnych poza Unią Europejską, ograniczona liczba dostawców leków generycznych, presja cenowa w zamówieniach publicznych oraz zakłócenia globalnych łańcuchów dostaw nasilone przez pandemię COVID-19 i kryzysy geopolityczne.

Celem artykułu jest analiza problemu dostępności leków w kontekście projektu Critical Medicines Act oraz ocena jego potencjalnego wpływu na rynek farmaceutyczny i bezpieczeństwo lekowe Unii Europejskiej. Szczególną uwagę poświęcono ekonomicznym przyczynom niedoborów, konsekwencjom dla pacjentów i płatników publicznych oraz zmianom w polityce zakupowej produktów leczniczych.

Analiza wskazuje, że dotychczasowy model rynku farmaceutycznego, oparty głównie na minimalizacji kosztów i wyborze najtańszych ofert w przetargach publicznych, przyczynił się do zwiększenia efektywności ekonomicznej, ale jednocześnie obniżył odporność systemu na zakłócenia. Niedobory leków generują koszty pośrednie, takie jak konieczność stosowania droższych terapii alternatywnych, wydłużenie hospitalizacji, ryzyko powikłań oraz opóźnienia w rozpoczęciu leczenia. Critical Medicines Act zakłada zmianę podejścia do bezpieczeństwa lekowego poprzez uwzględnienie w polityce zakupowej nie tylko ceny, ale również odporności łańcuchów dostaw, dywersyfikacji źródeł produkcji oraz zdolności producentów do zapewnienia ciągłości zaopatrzenia.

Z perspektywy farmakoekonomicznej proponowane rozwiązania mogą oznaczać wzrost krótkoterminowych kosztów zakupu wybranych produktów leczniczych, jednak mogą równocześnie ograniczyć znacznie większe koszty wynikające z niedoborów leków i destabilizacji systemów ochrony zdrowia.

Słowa kluczowe: niedobory leków, bezpieczeństwo lekowe, Critical Medicines Act, rynek farmaceutyczny, farmakoekonomika, łańcuch dostaw, zamówienia publiczne, Unia Europejska, dostępność leków, polityka zdrowotna

Abstract

Medicine shortages have become one of the major challenges affecting European healthcare systems, with significant implications for patient safety, continuity of treatment, and healthcare expenditure. The main drivers of shortages include globalization of pharmaceutical manufacturing, dependence on third countries for active pharmaceutical ingredients, limited numbers of suppliers of generic medicines, price-driven public procurement policies, and disruptions in global supply chains intensified by the COVID-19 pandemic and geopolitical instability.

The aim of this article is to analyze the issue of medicine availability in the context of the Critical Medicines Act and to assess its potential impact on the pharmaceutical market and medicine security in the European Union. Particular attention is given to the economic causes of shortages, their consequences for patients and public payers, and possible changes in pharmaceutical procurement policies.

The analysis demonstrates that the current pharmaceutical market model, largely based on cost minimization and selection of the lowest-priced offers in public tenders, has improved short-term economic efficiency but has also reduced the resilience of supply chains. Medicine shortages generate substantial indirect costs, including the need to use more expensive alternative treatments, prolonged hospital stays, increased risk of complications, and delays in initiating appropriate therapy. The Critical Medicines Act represents a shift in the approach to pharmaceutical security by introducing criteria beyond price, including supply chain resilience, diversification of production sources, and manufacturers' ability to maintain continuous supply.

From a pharmacoeconomic perspective, the implementation of these measures may increase short-term procurement costs for some medicines; however, it may also prevent substantially higher costs associated with shortages, treatment disruptions, and healthcare system instability.

Keywords: medicine shortages, medicine security, Critical Medicines Act, pharmaceutical market, pharmacoeconomics, supply chain resilience, public procurement, European Union, medicine availability, health policy

Wstęp

W ostatnich latach problem niedoborów produktów leczniczych stał się jednym z najistotniejszych wyzwań europejskich systemów ochrony zdrowia [1–3]. Zakłócenia w globalnych łańcuchach dostaw, koncentracja produkcji substancji czynnych poza Unią Europejską, rosnące koszty wytwarzania oraz presja na obniżanie cen leków sprawiły, że zapewnienie ciągłości dostaw produktów o kluczowym znaczeniu terapeutycznym stało się istotnym elementem polityki zdrowotnej Unii Europejskiej [2–5]. Niedobory obejmują zarówno leki stosowane w terapii chorób przewlekłych, jak i produkty niezbędne w leczeniu stanów nagłych, co przekłada się nie tylko na pogorszenie dostępności terapii dla pacjentów, ale również na wzrost kosztów funkcjonowania systemów ochrony zdrowia.

Odpowiedzią na te wyzwania jest inicjatywa legislacyjna Critical Medicines Act, której celem jest wzmocnienie bezpieczeństwa lekowego Unii Europejskiej poprzez zwiększenie odporności łańcuchów dostaw oraz ograniczenie ryzyka występowania niedoborów leków krytycznych [6]. Projekt zakłada m.in. wspieranie dywersyfikacji produkcji, zwiększenie zdolności wytwórczych na terenie Unii Europejskiej oraz uwzględnianie kryteriów bezpieczeństwa dostaw w procesach zamówień publicznych. Istotnym etapem procesu ustawodawczego było osiągnięcie 12 maja 2026 r. wstępnego porozumienia pomiędzy Radą Unii Europejskiej a Parlamentem Europejskim, które przybliżyło przyjęcie nowych regulacji.

Proponowane rozwiązania wykraczają poza kwestie organizacyjne i mają potencjał do istotnego przeobrażenia europejskiego rynku farmaceutycznego. W szczególności mogą wpłynąć na sposób prowadzenia postępowań przetargowych, w których dotychczas dominującym kryterium wyboru była cena. Nowe podejście zakłada większe uwzględnienie bezpieczeństwa dostaw, odporności łańcuchów logistycznych oraz zdolności producentów do zapewnienia ciągłości zaopatrzenia. Oznacza to zmianę podejścia w zakupach publicznych – od maksymalizacji krótkoterminowych oszczędności do budowania długoterminowego bezpieczeństwa lekowego.

Artykuł analizuje założenia Critical Medicines Act w kontekście problemu niedoborów leków oraz ocenia potencjalny wpływ projektowanych regulacji na funkcjonowanie rynku farmaceutycznego i systemów ochrony zdrowia. Szczególną uwagę poświęca ekonomicznym przyczynom ograniczonej dostępności produktów leczniczych, konsekwencjom niedoborów dla pacjentów i płatników publicznych oraz możliwym zmianom w polityce zakupowej, które mogą przyczynić się do zwiększenia bezpieczeństwa lekowego w Unii Europejskiej.

Analiza projektu Critical Medicines Act – nowe podejście do bezpieczeństwa lekowego w Unii Europejskiej

Dlaczego powstał Critical Medicines Act?

Przez wiele lat europejska polityka farmaceutyczna opierała się na założeniu, że globalizacja produkcji leków pozwala zapewnić ich powszechną dostępność przy możliwie najniższych kosztach. Produkcja substancji czynnych (API) oraz gotowych produktów leczniczych była stopniowo przenoszona do krajów azjatyckich, przede wszystkim Chin i Indii, gdzie koszty wytwarzania były znacznie niższe niż w Europie. Jednocześnie państwa członkowskie prowadziły politykę zakupową opartą głównie na kryterium najniższej ceny [2,3,7].

Model ten okazał się jednak podatny na zakłócenia. Pandemia COVID-19, kryzys energetyczny, napięcia geopolityczne oraz problemy logistyczne ujawniły wysoką zależność Europy od zewnętrznych dostawców [2,4,8]. W efekcie coraz częściej dochodziło do niedoborów leków podstawowych, w tym antybiotyków, insulin, środków znieczulających czy leków stosowanych w intensywnej terapii. Critical Medicines Act stanowi odpowiedź na te wyzwania. Jego głównym celem nie jest zwiększenie liczby nowych produktów leczniczych na rynku, lecz stworzenie bardziej odpornego systemu zapewniającego ciągłość dostaw leków o strategicznym znaczeniu dla zdrowia publicznego.

Jednym z najbardziej przełomowych elementów projektu jest odejście od dominacji kryterium ceny w zamówieniach publicznych [6,8]. Dotychczas postępowania przetargowe na produkty lecznicze były w wielu państwach członkowskich rozstrzygane przede wszystkim na podstawie najniższej oferowanej ceny. Takie podejście sprzyjało ograniczaniu kosztów, jednak prowadziło również do koncentracji rynku wokół niewielkiej liczby producentów zdolnych do oferowania najniższych cen. Z ekonomicznego punktu widzenia oznaczało to zwiększenie ryzyka systemowego. Awaria jednego zakładu produkcyjnego, niedobór substancji czynnej czy problemy logistyczne mogły skutkować przerwaniem dostaw do wielu państw jednocześnie. Projekt rozporządzenia przewiduje obowiązek uwzględniania w postępowaniach zakupowych kryteriów związanych z odpornością łańcucha dostaw. Ocenie mogą podlegać między innymi lokalizacja produkcji, liczba zakładów wytwarzających dany produkt, dywersyfikacja dostawców substancji czynnych czy zdolność producenta do utrzymania ciągłości dostaw w sytuacjach kryzysowych.

Kolejnym istotnym rozwiązaniem jest promowanie produkcji leków krytycznych na terytorium Unii Europejskiej [6]. Nie oznacza to pełnej rezygnacji z importu spoza UE, ale dążenie do ograniczenia nadmiernej zależności od pojedynczych regionów świata. Z punktu widzenia bezpieczeństwa zdrowotnego jest to rozwiązanie racjonalne. Skrócenie łańcuchów dostaw zmniejsza ryzyko przerw wynikających z ograniczeń eksportowych, katastrof naturalnych czy konfliktów geopolitycznych. Produkcja zlokalizowana bliżej odbiorców umożliwia także szybsze reagowanie na nagłe zmiany zapotrzebowania. Jednocześnie należy zauważyć, że przeniesienie części produkcji do Europy będzie wiązało się ze wzrostem kosztów wytwarzania. Wyższe koszty pracy, energii oraz wymogi środowiskowe sprawiają, że europejscy producenci nie zawsze będą mogli konkurować cenowo z przedsiębiorstwami z Azji. W praktyce oznacza to konieczność pogodzenia dwóch celów – efektywności ekonomicznej oraz bezpieczeństwa dostaw.

Critical Medicines Act rozwija również koncepcję wspólnych zakupów leków przez państwa członkowskie [6]. Mechanizm ten był już wykorzystywany podczas pandemii COVID-19 przy zakupach szczepionek i został oceniony jako narzędzie zwiększające siłę negocjacyjną Unii Europejskiej wobec producentów.

Problem niedoborów leków – przyczyny systemowe

Niedobory produktów leczniczych nie są nowym zjawiskiem, jednak w ostatniej dekadzie ich skala znacząco wzrosła. Według analiz Komisji Europejskiej



oraz Europejskiej Agencji Leków problem dotyczy praktycznie wszystkich państw członkowskich i obejmuje zarówno leki innowacyjne, jak i produkty generyczne, których ceny są relatywnie niskie [2,3]. Podobne wnioski przedstawiono w ostatnim artykule Adama Zarzyckiego „Epidemia niedoborów – wpływ ograniczonej dostępności leków na lecznictwo szpitalne" opublikowanym w 67. numerze „Farmakoekonomiki Szpitalnej". Autor wskazuje tam, że niedobory leków mają obecnie charakter strukturalny i wywierają bezpośredni wpływ na organizację świadczeń szpitalnych, bezpieczeństwo farmakoterapii oraz koszty funkcjonowania placówek medycznych. W publikacji podkreślono, że problem ten wymaga działań systemowych wykraczających poza doraźne zarządzanie zapasami, co pozostaje spójne z założeniami projektowanego Critical Medicines Act [2,3].

Najważniejsze systemowe przyczyny niedoborów leków obejmują:

- koncentrację produkcji substancji czynnych (API) w Chinach i Indiach [2],
- ograniczoną liczbę producentów wielu leków generycznych,
- politykę zakupową opartą niemal wyłącznie na najniższej cenie,
- wzrost kosztów energii, transportu i pracy,
- zaburzenia globalnych łańcuchów dostaw po pandemii COVID-19,
- napięcia geopolityczne wpływające na handel międzynarodowy.

Model produkcji farmaceutycznej wypracowany w ostatnich dwóch dekadach był ukierunkowany przede wszystkim na maksymalizację efektywności kosztowej. W praktyce oznaczało to przenoszenie produkcji do państw oferujących niższe koszty wytwarzania oraz ograniczanie liczby zakładów produkujących substancje czynne. Z ekonomicznego punktu widzenia rozwiązanie to pozwalało obniżyć ceny leków, jednak równocześnie znacząco zmniejszało odporność systemu na zakłócenia.

Ekonomika niedoborów leków

Paradoksalnie, dążenie do minimalizacji kosztów zakupu może prowadzić do wzrostu całkowitych kosztów funkcjonowania systemu ochrony zdrowia. Farmakoekonomika wskazuje, że cena produktu leczniczego stanowi jedynie część kosztów ponoszonych przez płatnika. Niedobór leku może powodować:

- konieczność stosowania droższych terapii zastępczych,
- wydłużenie hospitalizacji,
- wzrost liczby powikłań,
- opóźnienie rozpoczęcia leczenia,
- zwiększenie śmiertelności w niektórych grupach pacjentów.

Przykładowo brak taniego antybiotyku może skutkować koniecznością zastosowania preparatu wielokrotnie droższego, który jednocześnie zwiększa ryzyko rozwoju oporności drobnoustrojów. W konsekwencji pozorne oszczędności osiągnięte podczas postępowania zakupowego mogą zostać wielokrotnie przekroczone przez koszty leczenia następstw niedoboru. Z tego względu coraz częściej podkreśla się potrzebę przejścia od oceny opartej wyłącznie na cenie do analizy całkowitego kosztu dla systemu (ang. *total cost of ownership*), uwzględniającej bezpieczeństwo dostaw oraz ryzyko przerw w dostępności produktu.

Critical Medicines Act jako zmiana filozofii rynku

Projekt Critical Medicines Act można postrzegać jako próbę zmiany dotychczasowego modelu funkcjonowania europejskiego rynku farmaceutycznego. Dotychczas polityka zakupowa państw członkowskich dotyczyła przede wszystkim osiągania jak najniższych cen.

W rezultacie producenci byli zmuszeni do dalszej optymalizacji kosztów, co prowadziło do koncentracji produkcji poza Europą oraz zmniejszenia liczby dostępnych dostawców [6,8].

Projekt regulacji zakłada odejście od takiego podejścia poprzez uwzględnienie dodatkowych kryteriów, takich jak:

- bezpieczeństwo dostaw,
- dywersyfikacja miejsc produkcji,
- odporność łańcucha logistycznego,
- zdolność producenta do utrzymania ciągłości dostaw,
- strategiczne znaczenie produktu leczniczego.

Oznacza to, że w przyszłości cena może przestać być jedynym lub dominującym kryterium wyboru oferty.

Konsekwencje dla zamówień publicznych

Jednym z najistotniejszych elementów projektowanych zmian jest wpływ na postępowania przetargowe. Szpitale oraz instytucje publiczne mogą zostać zobowiązane do uwzględniania kryteriów jakościowych oraz kryteriów bezpieczeństwa dostaw. Takie rozwiązanie funkcjonuje już częściowo w niektórych państwach europejskich. Możliwe kierunki zmian obejmują:

- większą liczbę dostawców jednego produktu,
- odejście od modelu „*winner takes all*",
- premiowanie producentów posiadających europejskie zakłady produkcyjne,
- ocenę odporności łańcucha dostaw,
- tworzenie strategicznych zapasów.

Nowe przepisy obniżają liczbę państw wymaganych do uruchomienia procedury wspólnego zakupu z dziewięciu do pięciu. Rozwiązanie to zwiększa elastyczność systemu i może przyspieszyć reakcję na pojawiające się niedobory. Z perspektywy farmakoekonomicznej wspólne zakupy mogą prowadzić do uzyskania korzystniejszych warunków cenowych oraz zmniejszenia kosztów transakcyjnych. Jednocześnie istnieje ryzyko ograniczenia konkurencji, jeśli zamówienia będą koncentrowane wokół niewielkiej liczby producentów. Skuteczność tego mechanizmu będzie zależała od właściwego projektowania postępowań zakupowych.

Dotychczas państwa członkowskie często budowały własne rezerwy w sposób niezależny, co w okresach kryzysowych prowadziło do pogłębiania niedoborów w innych krajach. Critical Medicines Act zakłada większą przejrzystość w zakresie tworzenia zapasów oraz rozwój mechanizmów wymiany informacji i dobrowolnej solidarności pomiędzy państwami.

Z ekonomicznego punktu widzenia utrzymywanie zapasów generuje dodatkowe koszty związane z magazynowaniem, rotacją produktów i ryzykiem ich przeterminowania. Jednocześnie zapasy pełnią funkcję swoistego ubezpieczenia systemu ochrony zdrowia. Ich wartość ujawnia się przede wszystkim w sytuacjach kryzysowych, kiedy koszt braku leku wielokrotnie przewyższa koszt jego magazynowania.

Projektowane regulacje mogą mieć szczególne znaczenie dla Polski, której system zamówień publicznych od wielu lat opiera się na silnej presji cenowej. Wprowadzenie obowiązku uwzględniania kryteriów odporności łańcucha dostaw może oznaczać konieczność modyfikacji praktyki zakupowej zarówno w szpitalach, jak i w innych podmiotach publicznych. Można również oczekiwać większego zainteresowania inwestycjami w krajową produkcję wybranych leków i substancji czynnych. Polska dysponuje rozwiniętym sektorem farmaceutycznym oraz zapleczem naukowym, co stwarza możliwości aktywnego uczestnictwa w realizacji celów Critical Medicines Act. Warunkiem będzie jednak stworzenie odpowiednich instrumentów wsparcia finansowego oraz stabilnych ram regulacyjnych.

Podsumowanie

Critical Medicines Act stanowi jedną z najważniejszych inicjatyw regulacyjnych Unii Europejskiej w obszarze polityki farmaceutycznej ostatnich lat [6]. Projekt odzwierciedla zmianę podejścia do bezpieczeństwa lekowego – od modelu skoncentrowanego na minimalizacji kosztów do modelu uwzględniającego odporność systemu, dywersyfikację dostaw oraz zdolność do reagowania na sytuacje kryzysowe.

Z perspektywy farmakoekonomicznej proponowane rozwiązania mogą prowadzić do wzrostu krótkoterminowych kosztów zakupu niektórych produktów leczniczych, jednak równocześnie ograniczać znacznie wyższe koszty wynikające z niedoborów leków, opóźnień terapeutycznych i destabilizacji funkcjonowania systemów ochrony zdrowia. W tym sensie Critical Medicines Act należy postrzegać nie jako koszt, lecz jako inwestycję w długoterminowe bezpieczeństwo zdrowotne Unii Europejskiej.

PIŚMIENNICTWO

1. European Medicines Agency. Medicine and availability issues [Internet]. Dostęp z: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-availability-issues [cytowano: 25.07.2026 r.].
2. European Commission. Communication from the commission to the European Parliament, the council, the european economic and social committee and the committee of the regions. Addressing medicine shortages in the EU. European Comission; Brussels: 2023. Dostęp z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=-CELEX%3A52023DC0672& [cytowano: 25.07.2026 r.].
3. European Commission. Union list of critical medicines [Internet]. Brussels: European Commission; 2023. Dostęp z: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-availability-issues/availability-medicines-during-crises/union-list-critical-medicines [cytowano: 26.07.2026 r.].
4. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance: Europe 2024. Paris: OECD Publishing; 2024.
5. World Health Organization. The impact of suspensions and reductions in health official development assistance on health systems: 7 March – 2 April 2025. World Health Organization; 2025. Dostęp z: https://www.who.int/publications/m/item/the-impact-of-suspensions-and-reductions-in-health-official-development-assistance-on-health-systems [cytowano: 25.07.2026 r.].
6. Critical Medicines Act [Internet]. European Commission; 2025. Dostęp z: https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-critical-medicines-act_en [cytowano: 26.07.2026 r.].
7. European Medicines Agency. EU medicines agencies reflect on lessons learned from COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency; 2023. Dostęp z: https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-medicines-agencies-reflect-lessons-learned-covid-19#external-links-64017 [cytowano: 25.07.2026 r.].
8. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliment, The Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Pharmaceutical Strategy for Europe [Internet]. European Commission: Brussels; 2020. Dostęp z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020DC0761 [cytowano: 25.07.2026 r.].
9. European Commission. Joint Procurement Agreement for medical countermeasures. European Commission: Brussels.



mgr farm. Adam Mokshaha-Zarzycki
Apteka Szpitalna,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
im. prof. K. Gibińskiego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Dose banding w praktyce szpitalnej – standaryzacja dawkowania leków onkologicznych a bezpieczeństwo i koszty terapii

Streszczenie

Dose banding (przedziałowanie dawek) to metoda standaryzacji dawkowania cytostatyków, w której indywidualnie wyliczoną dawkę zaokrągla się do najbliższego przedziału standardowego przy odchyleniu nieprzekraczającym 5%. Metoda umożliwia seryjne przygotowywanie preparatów, co skraca czas przygotowania oraz redukuje ryzyko utylizacji leków przy zmianie terapii. Badania zagraniczne wykazują realne oszczędności finansowe wynikające z lepszego wykorzystania fiolek, skrócenia czasu pracy personelu oraz ponownego wykorzystania gotowych preparatów, szczególnie w przypadku leków biologicznych. Artykuł opisuje zasady metody, jej ograniczenia, aspekty rozliczeniowe wobec Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz propozycję procesu wdrożenia w pracowni cytostatyków.

Słowa kluczowe: *dose banding*, sporządzanie, standaryzacja, cytostatyki

Abstract

Dose banding is a method of standardizing cytostatic dosing in which an individually calculated dose is rounded to the nearest standard band, with a deviation not exceeding 5%. This method enables batch preparation of medications, which shortens preparation time and reduces the risk of drug wastage in the event of therapy changes. Foreign studies demonstrate real financial savings resulting from better vial utilization, shorter staff working hours, and the reuse of ready-to-use preparations, particularly in the case of biological drugs. The article describes the principles of the method, its limitations, aspects of settlement with the National Health Fund (NFZ), and a proposed implementation process in a cytostatic preparation unit.

Keywords: dose banding, compounding, standardization, cytostatics

Wstęp

Wzrost kosztów onkologii szpitalnej oraz ograniczone budżety NFZ wymuszają poszukiwanie metod zwiększających efektywność kosztową terapii bez utraty jej skuteczności i bezpieczeństwa. Jedną z takich metod jest *dose banding*, czyli standaryzacja dawek cytostatyków oparta na wcześniej zdefiniowanych przedziałach, umożliwiająca seryjną produkcję preparatów i ograniczenie strat wynikających z odwołanych terapii. W niniejszym artykule przedstawiono zasadę działania tej metody, jej różnice względem dawkowania indywidualnego, potencjalne oszczędności finansowe wykazane w badaniach zagranicznych oraz praktyczne kroki wdrożenia w pracowni leków cytostatycznych, z uwzględnieniem specyfiki polskiego systemu refundacji.

Definicja i zasada działania metody

Dose banding (przedziałowanie dawek) to metoda dawkowania leków przeciwnowotworowych, w której indywidualną dawkę pacjenta, wyliczoną na podstawie PC lub masy ciała, zaokrągla się do najbliższej, wcześniej zdefiniowanej wartości standardowej, czyli środka „przedziału" (ang. *band*). Plumridge i Sewell [1] zdefiniowali tę metodę jako system, w którym dawki leków cytotoksycznych podawanych dożylnie wyliczane są indywidualnie i przybliżane do ustalonych dawek standardowych. Jednocześnie maksymalna różnica między dawką obliczoną a standardową nie przekracza 5%.

Koncepcja *dose banding* opiera się na obserwacji, że precyzja klasycznego dawkowania w oparciu o mg/kg masy ciała lub mg/m² PC nie przekłada się na równoważną precyzję w odniesieniu do całkowitej ekspozycji organizmu na lek, mierzonej jako AUC (ang. *Area Under the Curve*). Wynika to z faktu, że zmienność osobnicza klirensu cytostatyków może różnić się między pacjentami nawet od 4- do 10-krotnie, co wynika z różnic metabolizmu, czynników genetycznych i środowiskowych oraz interakcji z innymi lekami czy suplementami [2–4].

Różnice względem dawkowania tradycyjnego

Z racji tego, że osobniczy metabolizm wywiera większy wpływ na AUC cytostatyków niż PC czy masa pacjenta, różnice w metodzie dawkowania mają charakter pragmatyczny i nie wpływają na efektywność kliniczną leczenia [2,3,5]. Dawkowanie tradycyjne wymaga indywidualnego przygotowania preparatu po zatwierdzeniu recepty, co generuje opóźnienia oraz ryzyko jego utylizacji w przypadku zmiany terapii [1,6,7].

Z kolei metoda *dose banding* umożliwia seryjne, wyprzedzające sporządzanie leków dla określonych przedziałów dawkowania. Dzięki temu przygotowany preparat można podać każdemu pacjentowi zakwalifikowanemu do danego przedziału, co skraca czas od zlecenia do podania preparatu pacjentowi [2,3,6,8].

Należy jednak pamiętać, że warunkiem efektywnego wykorzystania tej metody jest wybór leków o odpowiednio długiej stabilności fizykochemicznej po wyprodukowaniu. Literatura zaleca, aby trwałość końcowego preparatu wynosiła ok. 30 dni, co ułatwia zarządzanie zapasami i minimalizuje straty [7]. Jednakże przy kilkudniowej trwałości produkcja seryjna również jest możliwa, lecz wymaga dokładnej analizy pod kątem ilości i częstotliwości najczęściej ordynowanych przedziałów dawkowania, aby zapobiec marnowaniu leków [3,8]. Główne różnice zestawiono w poniższej tabeli.

Dose banding nie jest pozbawione wad. Metoda nie jest zalecana dla leków o nieliniowej farmakokinetyce, takich jak 5-fluorouracyl, gdzie nawet niewielka zmiana dawki prowadzi do nieproporcjonalnie dużej zmiany ekspozycji na lek. Metody nie rekomenduje się przy dawkowaniu opartym o klirens kreatyniny, np. karboplatyny, gdyż wymóg ok. 70 dawek standardowych niweczy korzyści logistyczne [2,8].

Ograniczenia dotyczą również pacjentów pediatrycznych, osób ze skrajną masą ciała oraz chorych wysokiego ryzyka, np. z ciężką niewydolnością narządową lub epizodami nietolerancji na lek. W takich przypadkach zaokrąglenie dawki może powodować znaczne

Tabela 1. Porównanie metod dawkowania leków cytostatycznych [2–4, 7–9].

PARAMETR	DAWKOWANIE INDYWIDUALNE	DOSE BANDING
Podstawa wyliczenia dawki	Dokładna wartość PC lub masy ciała pacjenta.	Przyporządkowanie indywidualnie wyliczonej dawki pacjenta do najbliższego przedziału (zwykle ±5%).
Moment produkcji preparatu	Po akceptacji zlecenia lekarskiego przez farmaceutę; tuż przed podaniem.	Seryjnie, z wyprzedzeniem, choć lek jest wydawany również dopiero po akceptacji zlecenia przez farmaceutę.
Ryzyko utylizacji przy zmianie terapii	Wysokie; przygotowany lek zawiera unikalną dawkę pacjenta.	Preparat można przekazać innemu pacjentowi z tego samego przedziału dawkowania.
Czas przygotowania na dawkę	Dłuższy, ze względu na indywidualne obliczenia i kontrolę.	Krótszy dzięki produkcji seryjnej i wielokrotnemu wykorzystaniu materiałów.
Ryzyko błędu obliczeniowego lub transkrypcyjnego	Obecne przy manualnym przeliczaniu dawek; niskie przy zastosowaniu dedykowanego oprogramowania.	Zredukowane, po automatyzacji w systemie informatycznym jest bliskie zeru.
Ryzyko przeterminowania gotowego preparatu	Niskie; leki sporządzane, wyłącznie dla pacjenta zakwalifikowanego do terapii; przeterminowanie możliwe w przypadku znaczącego odroczenia terapii.	Wyższe niż w przypadku dawkowania indywidualnego; wymaga ścisłego zarządzania zapasami, prognozowania statystycznego zapotrzebowania i wyboru leków o długiej stabilności.



odchylenia AUC i grozi dodatkową toksycznością lub utratą efektywności leczenia [7,8,10].

Wątpliwości budzić może również kwestia rozliczeń z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ), gdyż dawki ze środka przedziałów dawkowania odbiegają od dawek indywidualnych opisanych w Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL) o ±5%. W przypadku produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych metoda *dose banding* nie może być stosowana, ponieważ NFZ wymaga dawkowania bądź jego modyfikacji dokładnie w zgodzie z zapisami danego programu. Jakakolwiek zmiana dawki lub jej zaokrąglenie z przyczyn nieprzewidzianych w zapisie programu lekowego grozi zakwalifikowaniem świadczenia jako wykonanego w innej jakości niż zamówione, co skutkuje ryzykiem odmowy refundacji [11,12].

Inaczej sytuacja wygląda w przypadku produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii. Wdrażanie procedury *dose banding* opiera się bowiem na obowiązku leczenia zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i należytą starannością. Autonomię lekarza w modyfikacji dawkowania potwierdza orzecznictwo Sądu Najwyższego, które jednoznacznie wskazuje, że lekarz nie jest związany ChPL. Ma ona bowiem charakter wyłącznie informacyjny, a nie normatywny i nie uwzględnia szybkiego rozwoju nauki. Wobec NFZ kluczowe jest wykazanie, że standaryzacja chroni zdrowie pacjenta poprzez minimalizację błędów obliczeniowych, transkrypcyjnych i przygotowawczych, co podnosi bezpieczeństwo terapii, podczas gdy dopuszczalne odchylenie 5% nie wpływa na efektywność ani bezpieczeństwo leczenia [12,13]. Co więcej, z uwagi na rosnące problemy finansowe NFZ, sam płatnik może być zainteresowany sposobami leczenia pozwalającymi zwiększyć efektywność kosztową bez utraty efektywności klinicznej [14,15].

Potencjalne oszczędności finansowe dla szpitala

Główną oszczędnością w *dose banding* jest redukcja marnotrawstwa leków onkologicznych, zwłaszcza niewykorzystanych pozostałości fiolek oraz strat przygotowanych preparatów, których nie można ponownie wykorzystać. Choć cytostatyki stanowią większość nominalnej redukcji odpadów, największe korzyści finansowe zapewniają leki biologiczne ze względu na wysoki koszt jednostkowy [8].

Jako przykład posłużyć może porównanie badań z ośrodków holenderskiego oraz amerykańskiego [8,9]. Badanie przeprowadzone przez van Huët i wsp. [8] wykazało, że mimo zaoszczędzenia aż 381 fiolek tradycyjnej chemioterapii rocznie, w tym paclitaxelu, gemcytabiny, irynotekanu czy oksaliplatyny, przełożyło się to na roczne oszczędności rzędu zaledwie ok. 5200 €. Z kolei badanie Vandyke i wsp. [9] wykazało, że zaledwie 6 leków biologicznych, stanowiących 7% analizowanych preparatów, wygenerowało 78% całkowitych rocznych oszczędności finansowych (148 978 $ z 192 192 $). Należy jednak podkreślić, że w badaniu dopuszczano 5% odchylenia od dawki indywidualnej dla cytostatyków oraz 10% dla leków biologicznych. Odchylenie wynoszące 10% uznano za dopuszczalne z uwagi na nieistotne względem zmienności osobniczej AUC [10,9].

Znaczące oszczędności z uwagi na lepsze wykorzystanie fiolek oraz redukcję kosztów utylizacji odpadów cytotoksycznych wykazało również włoskie badanie w Istituto Oncologico Veneto [3]. W badaniu objęto analizą pięć cytostatyków (gemcytabinę, oksaliplatynę, paklitakselu, trastuzumab i 5-fluorouracyl). Analiza 13 490 dawek z 2018 roku udokumentowała roczne oszczędności 281 058,40 € dzięki produkcji seryjnej, w tym od 30 195,62 € (2,26%) dla trastuzumabu i do 121 189,60 € (6%) dla paklitakselu.

Kolejną składową jest skrócenie czasu pracy personelu pracowni przypadającego na jeden preparat, co przy takim samym budżecie osobowym pozwala obsłużyć większy wolumen pacjentów lub przesunąć zasoby do przygotowania bardziej złożonych produktów leczniczych [2,3,16]. W badaniach Chiumente i wsp. [3] średni czas sporządzania paklitakselu w *dose banding* spadł do 1,7 minuty wobec 3,9 minut przy wytwarzaniu indywidualnym



Wdrożenie *dose banding*

KROK 1: Analiza retrospektywna i wybór potencjalnych leków.
Punktem wyjścia jest analiza historycznego zużycia, wielkości dawek i odwołań terapii. Do *dose banding* kwalifikuje się leki kosztowne, o dużym obrocie i długiej stabilności [5,7,3].

KROK 2: Utworzenie zespołu wielodyscyplinarnego.
Wdrożenie standaryzacji wymaga zespołu strategicznego lekarzy i farmaceutów akceptującego leki oraz odchylenia [7,10], zespołu technicznego farmaceutów i informatyków konfigurujących oprogramowanie szpitalne [5] oraz poziomu operacyjnego koordynującego seryjną produkcję dawek standardowych, z naciskiem na określanie jej wielkości [3,7].

KROK 3: Zdefiniowanie przedziałów dawkowania.
Zespół farmaceutów i lekarzy określa przedziały dawek o odchyleniu do 5% względem dawki indywidualnej, zależnie od rozkładu PC lub masy ciała pacjentów w danym ośrodku. Wartości skrajne są pomijane z uwagi na większą opłacalność produkcji indywidualnej małych ilości preparatów [1,2,5,7–10,20].

KROK 4: Aktualizacja dat ważności oraz etykietowania.
Seryjna produkcja wymaga ustalenia czasu przydatności do użycia przygotowywanych preparatów. Czas ten należy określić indywidualnie dla każdej substancji, a nawet dla każdego leku generycznego. Etykieta powinna czytelnie zestawiać indywidualną dawkę zleconą z dawką rzeczywiście podawaną, wynikającą z przedziału dawkowania, co zapobiega rozbieżnościom w dokumentacji pacjenta. Należy na niej zamieścić również datę przygotowania oraz termin ważności preparatu. [1,7,10].

KROK 5: Reorganizacja procesu przygotowania leków w pracowni.
Praca przesuwa się z przygotowania leków tuż przed podaniem na produkcję seryjną partiami. Z uwagi na ryzyko przeterminowania preparatów produkowanych seryjnie, podstawowym wyznacznikiem wielkości produkcji powinna być rzeczywista liczba zleceń lekarskich lub ilość przewidywana na podstawie tygodniowego planu przyjęć. Pozwala to na równomierne rozłożenie pracy i oszczędność czasu [3,7].

KROK 6: Automatyzacja w systemie informatycznym.
Ostatni etap wdrażania *dose banding* polega na wbudowaniu tego procesu w system informatyczny służący do przygotowywania preparatów onkologicznych w celu automatyzacji. Choć etap ten jest opcjonalny z uwagi na różny stopień elastyczności programów, niesie jednak pewne korzyści. Fahey i wsp. [5] wykazali, że wdrożenie przedziałów dawkowania do oprogramowania onkologicznego eliminuje ręczne przeliczanie, redukując błędy transkrypcyjne i skracając czas pracy. Zgłoszenia błędów zaokrąglania spadły o 1,5% (z 4 na 264 preparaty) przed automatyzacją, a po wdrożeniu – do zera [5].

wykazanym w innym badaniu, gdzie produkcja była wspierana systemem informatycznym [3,17]. Ta oszczędność 2,2 minuty oznacza zysk ok. 36 godzin na 1000 preparatów, a przy udziale farmaceuty i technika daje 72 roboczogodziny zaoszczędzonej pracy, przekładając się na oszczędność ok. 3 585 zł. Do obliczeń przyjęto minimalne wynagrodzenie na poziomie 9 081,63 zł/miesiąc dla farmaceuty oraz 7 657,06 zł/miesiąc dla technika farmacji oraz 168 godzin przeciętnego miesięcznego czasu pracy [18,19].

W realiach polskich pracowni cytostatyków, gdzie powszechnie stosuje się już zasadę dzielenia fiolek między pacjentami oraz grupowanie sesji dla drogich leków, obok oszczędności czasu pracy metoda *dose banding* może wykazywać zalety o charakterze logistycznym. Głównym mechanizmem generującym korzyści nie jest tu bowiem unikanie strat z otwartych fiolek, lecz ponowne wykorzystanie gotowych preparatów [8]. W tradycyjnym modelu dawkowania opartego na PC, odwołanie podania produktu leczniczego po wyprodukowaniu skutkuje jego utylizacją. Natomiast standaryzacja dawek w ramach *dose banding* nadaje gotowym preparatom charakter wymienny, umożliwiając ich podanie innemu pacjentowi z tego samego przedziału dawkowania [3,6,7,10]. Dodatkowo, przejście z jednostkowego przygotowywania leków *ex tempore* na produkcję seryjną znacząco odciąża personel apteczny, zmniejsza zużycie sprzętu jednorazowego oraz skraca czas oczekiwania chorych na podanie wlewu [3]. Biorąc pod uwagę złożoność metody *dose banding*, rodzi się pytanie: jak przebiega proces wdrażania? Wymaga to systemowych kroków przedstawionych poniżej [7,3].

Podsumowanie

Dose banding stanowi obiecującą metodę optymalizacji kosztów i redukcji strat lekowych w onkologii szpitalnej, oferując dodatkowo korzyści logistyczne oraz skrócenie czasu pracy personelu. Jej skuteczne wdrożenie wymaga jednak systemowego przygotowania, wyboru odpowiednich leków oraz wypracowania akceptowalnego stanowiska wobec wymogów rozliczeniowych NFZ.



PIŚMIENNICTWO

1. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(18):1760–1764.
2. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1100–1106.
3. Chiumente M, Russi A, Todino F, Mengato D, Coppola M, Rivano M, et al. Preparation of intravenous chemotherapy bags: evaluation of a dose banding approach in an Italian oncology hospital. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2021;8:29–34.
4. Puisset F, Le Louedec F, Dalenc F, Verguet L, De Maio E, Lacaze JL, et al. Investigating the clinical impact of dose-banding for weekly paclitaxel in patients with breast cancer: A retrospective and monocentric study. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(7):2283–2294.
5. Fahey OG, Koth SM, Bergsbaken JJ, Jones HA, Trapskin PJ. Automated parenteral chemotherapy dose-banding to improve patient safety and decrease drug costs. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;26(2):345–350.
6. Kaestner S, Sewell G. Dose-banding of carboplatin: rationale and proposed banding scheme. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13(2):109–117.
7. O'Leary CE, Collins A, Henman MC, King F. Introduction of a dose-banding system for parenteral chemotherapy on a haematology–oncology day ward. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(8):577–585.
8. van Huët AGC, Fiebrich-Westra HB, Nygård P, Smolders EJ. Optimizing chemotherapy practices: The impact of dose banding on reissuing and waste reduction. *J Oncol Pharm Pract*. 2025;1–10.
9. Vandyke TH, Athmann PW, Ballmer CM, Kintzel PE. Cost avoidance from dose rounding biologic and cytotoxic antineoplastics. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(5):379–383.
10. Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, Gilmore S, Markham R. Dose rounding of biologic and cytotoxic anticancer agents: A position statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract*. 2018;14(3):e130-e136.
11. Hematoonkologia.pl. Rozliczanie świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych w hematoonkologii. Webinar część 2/3 [Internet]. Hematoonkologia.pl; 2019. Dostęp z: https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/3438-rozliczanie-swiadczen-z-zakresu-chemioterapii-i-programow-lekowych-w-hematoonkolog [cytowano: 30.08.2026 r.].
12. Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony). Dostęp z: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl-tekst-ujednolicony,7022.html [cytowano: 30.08.2026 r.].
13. Gazeta Lekarska. Czy stosować się do zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego? [Internet]. Gazeta Lekarska; 2018. Dostęp z: https://gazetalekarska.pl/czy-stosowac-sie-do-zapisow-charakterystyki-produktu-leczniczego/#:~:text=nie%20mo%C5%BCe%20by%C4%87%20zwi%C4%85zany%20sposobem%20dawkowania%20leku [cytowano:a 01.09.2026 r.].
14. Lurka K. Jak nie płacić za programy lekowe? [Internet]. Menedżer Zdrowia; 2026. Dostęp z: https://www.termedia.pl/mz/Jak-nie-placic-za-programy-lekowe-,67479.html [cytowano: 01.09.2026 r.].
15. Borkowska A. NFZ nie zapłacił szpitalowi w Chrzanowie 13,6 mln zł. „Nie możemy powiedzieć pacjentom, że nie podamy im chemii" [Internet]. Polityka Zdrowotna; 2026. Dostęp z: https://politykazdrowotna.com/artykul/nfz-nie-zaplacil-szpitalowi-n2479577?srsltid=AfmBOopZk_I6sSyCH6han XKPioTG386lrrnEymgV 3r3uQL7UeSqIe05g [cytowano: 04.09.2026 r.].
16. Finch M, Masters N. Implications of parenteral chemotherapy dose standardisation in a tertiary oncology centre. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(7):1687–1691.
17. Meren ÜH, Waterson J. Evaluating an automated compounding workflow software for safety and efficiency: Implementation study. *JMIR Hum Factors*. 2021;8(4):e29180.
18. Mgr.farm.pl. Od 1 lipca podwyżki dla farmaceutów i techników farmaceutycznych [Internet]. Mgr.fram.pl; 2026. Dostęp z: https://mgr.farm/aktualnosci/od-1-lipca-podwyzki-dla-farmaceutow-i-technikow-farmaceutycznych/ [cytowano: 04.09.2026 r.].
19. Asistwork.pl. Pełny etat – ile godzin w miesiącu? Poznaj wymiar czasu pracy. Asistwork.pl; 2026. Dostęp z: https://asistwork.pl/pelny-etat-ile-godzin-w-miesiacu-poznaj-wymiar-czasu-pracy/ [cytowano:dnia 04.09.2026 r.].
20. Sanguinetti JM, Cisneros FN, Marin GH. Dose banding. Estudio observacional sobre optimización de costos en quimioterapia. *Medicina (B Aires)*. 2025;85:96–100.



mgr farm. Jagoda Kępińska-Smyczek
Starszy Specjalista ds. Jakości
Dział Hurtowni i Reklamacji, Urtica Sp. z o.o.

Nowoczesne leki w kolejce do finansowania. Jak TLI może zmieniać dostęp do leczenia w szpitalach?

Streszczenie

Dynamiczny rozwój innowacyjnych terapii powoduje, że coraz częściej pojawia się potrzeba skrócenia czasu pomiędzy rejestracją produktu leczniczego a jego udostępnieniem pacjentom w ramach finansowania publicznego. Jednym z narzędzi wspierających ten proces w Polsce jest mechanizm technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), funkcjonujący w ramach Funduszu Medycznego. Celem artykułu jest przedstawienie zasad działania wykazu TLI oraz ocena jego znaczenia dla dostępności nowoczesnych terapii, funkcjonowania szpitali i polityki refundacyjnej. Omówiono podstawy prawne mechanizmu, rolę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz przebieg procesu prowadzącego do objęcia refundacją technologii o wysokim poziomie innowacyjności. Przedstawiono również najważniejsze grupy terapeutyczne pojawiające się na wykazach TLI, ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych i leków stosowanych w chorobach rzadkich. Analiza wskazuje, że TLI może przyspieszać dostęp pacjentów do przełomowych terapii, wspierać wdrażanie nowych standardów leczenia oraz dostarczać danych z praktyki klinicznej wykorzystywanych w procesach refundacyjnych. Z perspektywy farmakoekonomicznej mechanizm ten umożliwia wcześniejszą ocenę efektywności klinicznej i ekonomicznej nowych technologii medycznych przy jednoczesnym zachowaniu kontroli nad wydatkami publicznymi. W kolejnych latach znaczenie TLI może wzrastać wraz z rozwojem terapii genowych, komórkowych i innych wysoko innowacyjnych technologii medycznych.

Słowa kluczowe: technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności, TLI, Fundusz Medyczny, refundacja leków, innowacyjne terapie, farmakoekonomika, AOTMiT, programy lekowe, *real-world evidence*, polityka lekowa

Abstract

The rapid development of innovative medicines has increased the need to shorten the time between marketing authorization and public reimbursement. In Poland, one of the instruments supporting this objective is the Highly Innovative Drug Technologies (TLI) mechanism established under the Medical Fund. The aim of this article is to present the principles of the TLI framework and evaluate its role in improving access to innovative therapies, supporting hospital care, and shaping pharmaceutical reimbursement policy. The paper discusses the legal basis of the mechanism, the role of the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT), and the pathway leading to reimbursement of highly innovative medicines. Particular attention is given to therapeutic areas most frequently represented on the TLI lists, including oncology and rare diseases. The analysis indicates that TLI may accelerate patient access to breakthrough therapies, facilitate the implementation of new treatment standards, and provide real-world evidence supporting future reimbursement decisions. From a pharmacoeconomic perspective, the mechanism enables earlier assessment of the clinical and economic value of innovative health technologies while maintaining control over public healthcare expenditure. As gene therapies, cell therapies, and other advanced medicinal products continue to emerge, the importance of the TLI mechanism is expected to increase within the Polish healthcare system.

Keywords: Highly Innovative Drug Technologies, TLI; Medical Fund, drug reimbursement, innovative therapies, pharmacoeconomics, AOTMiT, drug programmes, real-world evidence, pharmaceutical policy

Wstęp

Rozwój medycyny w ostatnich latach przyniósł przełomowe terapie, które znacząco poprawiają rokowanie i jakość życia pacjentów [1,2]. Innowacyjne leki onkologiczne, terapie biologiczne czy leki stosowane w chorobach rzadkich coraz częściej oferują skuteczność, która jeszcze niedawno była nieosiągalna. Jednocześnie ich wysoka cena sprawia, że proces wprowadzania ich do powszechnego finansowania ze środków publicznych wymaga czasu i przejścia przez wieloetapową ocenę [3,4].

W efekcie wielu pacjentów w Polsce musi czekać na dostęp do terapii, pomimo tego, że została ona już dopuszczona do obrotu i jest dostępna w innych krajach.

Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) to jeden z najciekawszych instrumentów wprowadzonych w ramach Funduszu Medycznego [5]. Choć temat ten rzadko pojawia się w debacie publicznej, w praktyce może mieć ogromny wpływ zarówno na dostęp pacjentów do przełomowych terapii, jak i na decyzje producentów leków dotyczące wprowadzania innowacji na polski rynek. Temporary Listing Instrument (TLI) umożliwia czasowe finansowanie wybranych leków jeszcze przed zakończeniem standardowego procesu refundacyjnego [5,6]. Dzięki temu pacjenci mogą uzyskać dostęp do nowoczesnych terapii wcześniej, a system ochrony zdrowia zyskuje możliwość zebrania dodatkowych danych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa oraz rzeczywistych efektów leczenia.

W wielu chorobach, zwłaszcza nowotworowych, neurologicznych czy rzadkich, każdy miesiąc opóźnienia w rozpoczęciu terapii może wpływać na rokowanie pacjenta [7–9]. Oczekiwanie na zakończenie procesu refundacyjnego oznacza często konieczność stosowania mniej skutecznych metod leczenia lub całkowity brak możliwości skorzystania z najnowszych osiągnięć medycyny.

Mechanizmy umożliwiające wcześniejsze finansowanie innowacyjnych leków pozwalają ograniczyć tę lukę [10]. Dają również lekarzom możliwość stosowania terapii zgodnych z aktualną wiedzą medyczną oraz międzynarodowymi wytycznymi.

Czym właściwie jest wykaz TLI?

Zgodnie z przepisami Funduszu Medycznego, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) minimum raz w roku przygotowuje wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności [5]. Trafiają do niego produkty spełniające kryteria innowacyjności i potencjalnej wartości klinicznej, które posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Europejską.

Należy jednak podkreślić, że umieszczenie produktu w wykazie nie jest równoznaczne z automatycznym objęciem go refundacją. Stanowi ono przede wszystkim podstawę do skorzystania z przyspieszonej ścieżki refundacyjnej. W praktyce producent może złożyć wniosek o objęcie leku refundacją do ministra zdrowia, który powinien rozpatrzyć podanie w terminie 60 dni [3,5]. W przypadku wydania pozytywnej decyzji produkt zostaje objęty finansowaniem ze środków publicznych, najczęściej w ramach programu lekowego.

Mechanizm ten istotnie skraca czas pomiędzy rejestracją produktu leczniczego a zapewnieniem pacjentom realnego dostępu do terapii. Jednocześnie proces refundacyjny nadal obejmuje negocjacje warunków finansowych oraz ocenę wpływu finansowania leku na budżet publicznego płatnika, co stanowi niezbędny element podejmowania decyzji refundacyjnych.



Art. 40a. [Wykaz technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności; raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności]

1. Minister właściwy do spraw zdrowia może wydać decyzję administracyjną o objęciu refundacją dla technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności, w przypadku gdy wnioskodawca nie złożył dotychczas wniosku o objęcie refundacją dla danego leku w tym wskazaniu.
2. Ustalenie poziomu innowacyjności technologii lekowych stosowanych w onkologii lub chorobach rzadkich oraz ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w szczególności wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych, jest dokonywane przez Agencję w formie wykazu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności nie rzadziej niż raz w roku, jednak nie później niż do dnia 15 marca roku następującego po roku opracowania tego wykazu. Agencja określa populację docelową oraz szczegółowe warunki stosowania technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, uwzględniając przy tym wyniki raportu ze wspólnej oceny klinicznej, o którym mowa w art. 13 ust. 1 lit. a oraz c rozporządzenia 2021/2282, dotyczącego ocenianej technologii medycznej, jeżeli został opublikowany na platformie informatycznej, o której mowa w art. 30 rozporządzenia 2021/2282.
3. Agencja przekazuje ministrowi właściwemu do spraw zdrowia i publikuje w Biuletynie Informacji Publicznej wykaz, o którym mowa w ust. 2, niepóźniej niż do dnia 31 marca roku następującego po roku, którego dotyczyć będzie ten wykaz.
4. Agencja ustala poziom innowacyjności oraz zasady tworzenia wykazu, o którym mowa w ust. 2, uwzględniając wiedzę z zakresu oceny technologii medycznych, w szczególności oczekiwane efekty zdrowotne, biorąc pod uwagę między innymi siłę interwencji, jakość danych naukowych, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wielkość populacji docelowej oraz priorytety zdrowotne.
5. Minister właściwy do spraw zdrowia, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, konsultantów krajowych z danej dziedziny medycyny oraz Rzecznika Praw Pacjenta, publikuje na swojej stronie internetowej oraz w Biuletynie Informacji Publicznej listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności na podstawie wykazu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności przekazanego przez Agencję. Minister właściwy do spraw zdrowia informuje podmioty odpowiedzialne, których technologie lekowe znajdują się na tej liście, o możliwości złożenia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b.
6. Objęte refundacją technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności podlegają w warunkach rzeczywistych opieki zdrowotnej porównaniu przez Agencję z alternatywnymi sposobami postępowania medycznego pod względem skuteczności i działań niepożądanych w oparciu o analizy danych otrzymane od podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.
7. Na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy o świadczeniach, pod warunkiem, że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające.

7a. W przypadku gdy dane kliniczne niezbędne do opracowania raportu, o którym mowa w ust. 7, są niewystarczające, okres refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności ulega wydłużeniu o kolejne 2 lata, a Agencja publikuje raport niepóźniej niż w terminie 180 dni przed wygaśnięciem przedłużonej decyzji, w oparciu o dostępne dane kliniczne. Przedłużenie okresu refundacji minister właściwy do spraw zdrowia potwierdza w decyzji wydanej z urzędu.

8. Ustalenie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej oraz ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych, jest dokonywane przez Agencję jednorazowo w formie wykazu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej. Do wykazu stosuje się odpowiednio przepisy ust. 3–5 [5]".



TLI jako sygnał dla rynku

Interesujące jest spojrzenie na wykaz TLI nie tylko jako na listę technologii lekowych potencjalnie kwalifikujących się do objęcia refundacją, lecz również jako na narzędzie odzwierciedlające kierunki rozwoju polskiej polityki lekowej oraz priorytety państwa w zakresie finansowania innowacyjnych terapii. Analiza zawartości wykazu pozwala identyfikować obszary terapeutyczne uznawane za szczególnie istotne z punktu widzenia potrzeb zdrowotnych społeczeństwa, a także obserwować tendencje związane ze wspieraniem nowoczesnych metod leczenia oraz zwiększaniem dostępności terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej. Jedną z najważniejszych korzyści wynikających z funkcjonowania wykazu TLI jest możliwość przyspieszenia procesu udostępniania pacjentom innowacyjnych technologii lekowych. W praktyce oznacza to skrócenie czasu oczekiwania na objęcie terapii finansowaniem ze środków publicznych oraz zwiększenie szans na rozpoczęcie leczenia na odpowiednim etapie rozwoju choroby. W wielu przypadkach wczesne wdrożenie skutecznej terapii ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia optymalnych efektów terapeutycznych, ograniczenia progresji

choroby oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań.

Szybszy dostęp do nowoczesnego leczenia przekłada się nie tylko na poprawę wyników klinicznych, takich jak wydłużenie przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji, lecz również na poprawę jakości życia pacjentów. Równie istotne jest ograniczenie nierówności w dostępie do innowacyjnych terapii. Pacjenci nie są zmuszeni do poszukiwania leczenia za granicą ani finansowania kosztownych terapii z własnych środków.

Z perspektywy szpitali wcześniejsze finansowanie nowych leków oznacza możliwość prowadzenia terapii zgodnie z aktualnymi standardami klinicznymi bez konieczności poszukiwania dodatkowych źródeł finansowania. Ułatwia również planowanie procesu leczenia oraz ogranicza liczbę indywidualnych wniosków o finansowanie wyjątkowych przypadków.

Dla płatnika publicznego TLI może stanowić narzędzie wspierające podejmowanie przyszłych decyzji refundacyjnych. Dane zebrane podczas stosowania leku w rzeczywistej praktyce klinicznej (*real-world evidence*) pozwalają lepiej ocenić jego efektywność, bezpieczeństwo oraz wpływ na budżet systemu ochrony zdrowia [11,12].

Wyzwania związane z wdrażaniem TLI

Skuteczne funkcjonowanie mechanizmu wymaga jasno określonych zasad kwalifikacji pacjentów, przejrzystych kryteriów wyboru terapii oraz sprawnego monitorowania efektów leczenia [4,11]. Istotne znaczenie ma również współpraca pomiędzy producentami leków, szpitalami, ekspertami klinicznymi oraz instytucjami odpowiedzialnymi za finansowanie świadczeń. Nie bez znaczenia pozostają kwestie organizacyjne, takie jak odpowiednie przygotowanie placówek medycznych, systemów raportowania oraz monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Rosnąca liczba innowacyjnych terapii sprawia, że tradycyjne modele finansowania coraz częściej wymagają uzupełnienia o bardziej elastyczne rozwiązania. Mechanizmy takie jak TLI mogą stanowić ważny element nowoczesnej polityki lekowej, umożliwiając szybsze wdrażanie przełomowych terapii przy jednoczesnym zachowaniu kontroli nad wydatkami publicznymi.



Tabela 1. Charakterystyka wykazu TLI oraz dominujące kierunki rozwoju innowacyjnych technologii lekowych.

OBSZAR ANALIZY	CHARAKTERYSTYKA	ZNACZENIE DLA SYSTEMU OCHRONY ZDROWIA
Rola wykazu TLI	Corocznie publikowany wykaz TLI stanowi źródło informacji o technologiach lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, które mogą zostać objęte refundacją. Analiza kolejnych edycji umożliwia śledzenie zmian zachodzących w rozwoju farmakoterapii.	Wykaz może być traktowany jako wskaźnik kierunków rozwoju polskiej polityki lekowej oraz „barometr innowacyjności" rynku farmaceutycznego.
Obszary terapeutyczne	Analiza wykazu pozwala ocenić, które dziedziny medycyny rozwijają się najszybciej, w szczególności udział terapii onkologicznych, leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz innych wysoko innowacyjnych technologii.	Ułatwia identyfikację priorytetowych potrzeb zdrowotnych oraz planowanie przyszłych decyzji refundacyjnych.
Nowe technologie	Kolejne edycje wykazu odzwierciedlają rosnącą liczbę terapii genowych, komórkowych oraz leków wykorzystujących nowe mechanizmy działania.	Pozwala ocenić tempo wdrażania przełomowych technologii do praktyki klinicznej.
Mechanizmy działania	Wykaz umożliwia obserwację zmian w standardach leczenia poprzez analizę nowych mechanizmów działania leków pojawiających się w poszczególnych latach.	Dostarcza informacji o kierunkach rozwoju współczesnej farmakoterapii i przyszłych standardach terapeutycznych.
Aktywność producentów	Analiza wykazu pozwala określić, które przedsiębiorstwa farmaceutyczne najczęściej wprowadzają innowacyjne technologie lekowe.	Stanowi źródło wiedzy o aktywności innowacyjnej rynku farmaceutycznego.
Proces refundacyjny	Możliwa jest ocena czasu pomiędzy umieszczeniem technologii na wykazie TLI a objęciem jej refundacją.	Pozwala analizować efektywność procesu refundacyjnego oraz dostępność innowacyjnych terapii dla pacjentów.



Tabela 2. Najczęściej występujące grupy technologii lekowych w wykazach TLI.

GRUPA TECHNOLOGII	CHARAKTERYSTYKA	PRZYKŁADOWE SUBSTANCJE CZYNNE
Nowoczesne terapie onkologiczne	Najliczniejszą grupę stanowią innowacyjne leki stosowane w leczeniu nowotworów, przeznaczone głównie dla pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych linii terapii. Obejmują one nowatorskie mechanizmy działania zwiększające skuteczność leczenia.	Mosunetuzumab, epkoritamab, elranatamab, mirwetuksymab sorawtanzyny, talquetamab, dostarlimab (w nowych wskazaniach) [13–17].
Przeciwciała monoklonalne	Leki ukierunkowane na specyficzne cele molekularne komórek nowotworowych lub elementów układu odpornościowego.	Przykłady obejmują m.in. mosunetuzumab oraz dostarlimab.
Inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego	Preparaty aktywujące odpowiedź immunologiczną organizmu przeciwko komórkom nowotworowym.	Przykładem jest dostarlimab.
Inhibitory kinaz	Leki hamujące aktywność kinaz biorących udział w proliferacji i przeżyciu komórek nowotworowych.	Wiele terapii celowanych stosowanych w onkologii.
Przeciwciała dwuswoiste	Przeciwciała wiążące jednocześnie dwa różne antygeny, zwiększające skuteczność odpowiedzi immunologicznej.	Mosunetuzumab, epkoritamab, talquetamab.
Koniugaty przeciwciało–lek (ADC)	Połączenie przeciwciała monoklonalnego z cytotoksycznym lekiem umożliwiające selektywne dostarczenie substancji do komórek nowotworowych.	Mirwetuksymab sorawtanzyny.
Leki sieroce	Innowacyjne terapie przeznaczone do leczenia chorób rzadkich, często o bardzo ograniczonych możliwościach terapeutycznych. Coraz częściej są to terapie jednorazowe lub leczenie ukierunkowane molekularnie.	Terapie stosowane m.in. w rdzeniowym zaniku mięśni, mukowiscydozie, hemofilii, chorobach metabolicznych, dystrofiach mięśniowych oraz amyloidozie.

Tabela 3. Korzyści wynikające z wdrażania mechanizmu TLI.

KORZYŚĆ	NA CZYM POLEGA?	PRZYKŁADY
1. Większa liczba pacjentów objętych leczeniem	Refundacja zwiększa dostępność terapii. Pacjenci nie muszą korzystać z indywidualnych zgód ani finansować leczenia samodzielnie.	W przypadku chorób rzadkich refundacja może stworzyć pierwszą realną możliwość leczenia dla pacjentów.
2. Zmiana standardów terapeutycznych	Nowoczesne leki mogą zastępować wcześniejsze schematy leczenia i wpływać na zmianę wytycznych oraz praktyki klinicznej.	◆ Immunoterapia wypiera klasyczną chemioterapię w części nowotworów. ◆ Terapie celowane zastępują leczenie nieselektywne. ◆ Przeciwciała dwuswoiste mogą ograniczać konieczność stosowania bardziej toksycznych terapii.
3. Wpływ na budżet	Mimo wysokiej ceny pojedynczych terapii ich całkowity wpływ ekonomiczny nie zawsze jest negatywny. Należy uwzględniać całkowity koszt opieki nad pacjentem, a nie tylko cenę leku.	◆ Mniej hospitalizacji. ◆ Niższe koszty leczenia powikłań. ◆ Wydłużenie okresu bez progresji choroby. ◆ Mniejsza potrzeba kosztownych procedur medycznych.
4. Wpływ na konkurencję rynkową	Refundacja innowacyjnej terapii wpływa na strategie innych producentów posiadających konkurencyjne produkty.	◆ Nowe wnioski refundacyjne. ◆ Niższe ceny. ◆ Negocjowanie instrumentów dzielenia ryzyka. ◆ Rozszerzanie wskazań refundacyjnych.

Jakie korzyści daje ten mechanizm?

Lista technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności może być postrzegana jako zapowiedź tego, jak będzie wyglądać polski system refundacyjny za kilka lat. Znajdujące się na niej substancje często wyznaczają kierunki rozwoju terapii i wskazują, które obszary terapeutyczne będą wymagały największych nakładów finansowych. Dla pacjentów wykaz TLI oznacza nadzieję na szybszy dostęp do nowoczesnego leczenia. Dla lekarzy – możliwość stosowania terapii zgodnych z najnowszą wiedzą medyczną. Dla producentów – szansę na szybsze wejście do systemu refundacyjnego. Natomiast dla decydentów jest to narzędzie pozwalające stopniowo wprowadzać najbardziej wartościowe innowacje przy zachowaniu kontroli nad wydatkami publicznymi.

Podsumowanie

W kolejnych latach znaczenie TLI prawdopodobnie będzie rosło. Wraz z rozwojem terapii genowych, komórkowych i wysoce spersonalizowanych leków mechanizm ten może stać się jednym z kluczowych elementów polityki lekowej państwa, łącząc potrzebę szybkiego dostępu do innowacji z odpowiedzialnym zarządzaniem środkami publicznymi [2,5,11].

Nowoczesne leki coraz częściej pojawiają się szybciej niż system refundacyjny jest w stanie zapewnić ich powszechne finansowanie. Mechanizmy takie jak Temporary Listing Instrument mogą skrócić czas oczekiwania pacjentów na innowacyjne terapie i jednocześnie dostarczyć cennych danych wspierających przyszłe decyzje refundacyjne. Odpowiednio zaprojektowane rozwiązania tego typu mają potencjał, aby poprawić dostęp do leczenia, zwiększyć efektywność wykorzystania środków publicznych oraz przyspieszyć wdrażanie innowacji w polskich szpitalach.

PIŚMIENNICTWO

1. European Medicines Agency. Annual Report 2024. The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2024 [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025. Dostęp z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2024-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf [cytowano: 20.07.2026 r.].
2. World Health Organization. Access to medicines and health products [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Dostęp z: https://www.who.int/our-work/access-to-medicines-and-health-products [cytowano: 20.07.2026 r.].
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z późn. zm. 2011.
4. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2021/2282 z dnia 15 grudnia 2021 r. w sprawie oceny technologii medycznych (HTA).
5. Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym. Dz.U. z późn. zm. 2020.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI). Warszawa: AOTMiT; kolejne edycje 2021–2025.
7. European Society for Medical Oncology. ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. Lugano; aktualne wydania. Dostęp z: https://www.esmo.org/guidelines [cytowano: 20.07.2026 r.].
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Plymouth Meeting; aktualne wydania. Dostęp z:https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines [cytowano: 20.07.2026 r.].
9. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical research publications [Internet]. Dostęp z: https://www.eortc.org/ [cytowano: 20.07.2026 r.].
10. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance: Europe. Paris: OECD Publishing; 2024.
11. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Real World Evidence in Health Technology Assessment. Lawrenceville: ISPOR.
12. European Medicines Agency. Data Analysys and Real World Interrogatin Network (DARWIN EU) [Internet]. Dostęp z:https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/data-regulation-big-data-other-sources/real-world-evidence/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu [cytowano: 20.07.2026 r.].
13. European Commission Marketing Authorisation; European Medicines Agency. Mosunetuzumab.
14. European Medicines Agency. Epcoritamab.
15. European Medicines Agency. Elranatamab.
16. European Medicines Agency. Mirvetuximab soravtansine.
17. European Medicines Agency. Talquetamab, Dostarlimab.



mgr farm. Aleksandra Mroczkowska[1]
mgr farm. Aleksandra Napiórkowska[1]
Opiekun merytoryczny:
dr n. farm. Adrian Bryła[1,2,3]

[1] Zespół Farmacji Klinicznej – Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
[2] Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJCM
[3] Komisja ds. Farmacji Szpitalnej i Klinicznej OIA w Krakowie

Działania niepożądane antybiotyków w praktyce klinicznej

Streszczenie

Narastająca lekooporność drobnoustrojów sprawia, że antybiotykoterapia wiąże się dziś z coraz większymi kosztami w lecznictwie szpitalnym. Znacznie rzadziej analizowanym czynnikiem zwiększającym wydatki związane z terapią zakażeń są działania niepożądane wywołane przez antybiotyki. Ich wystąpienie może wymagać wdrożenia dodatkowej farmakoterapii, wykonania badań diagnostycznych, konsultacji specjalistycznych, a niekiedy także procedur zabiegowych. W niniejszym artykule omówiono wybrane grupy leków przeciwbakteryjnych oraz charakterystyczne dla nich działania niepożądane, ze szczególnym uwzględnieniem praktycznych aspektów ich zapobiegania, rozpoznawania oraz postępowania.

Słowa kluczowe: antybiotyki, działania niepożądane, toksyczność, zakażenia szpitalne

Summary

Antimicrobial resistance is an significant factor contributing to the increasing costs of antibiotic therapy in hospital care. The antibiotics side effects is a much less analyzed factor that increases the cost of treating infections. They may require additional pharmacological treatment, diagnostic tests, specialist consultations and additional medical procedures. This article examines selected classes of antibiotics and their characteristic adverse effects, with a particular focus on the practical aspects of recognizing, preventing, and management.

Key words: antibiotics, side effects, toxicity, hospital infections

Wstęp

Globalny problem lekooporności drobnoustrojów sprawia, że coraz częściej jedyną opcją terapeutyczną w leczeniu zakażeń są nowe, kosztowne antybiotyki. Istotnym czynnikiem zwiększającym wydatki na leczenie są działania niepożądane antybiotyków. Ich wystąpienie może wymagać wdrożenia dodatkowej farmakoterapii (prowadząc do tzw. kaskady lekowej), wykonania badań diagnostycznych, konsultacji specjalistycznych, a niekiedy także procedur zabiegowych. Konsekwencją może być również konieczność modyfikacji antybiotykoterapii, wydłużenie czasu hospitalizacji oraz wzrost całkowitych kosztów opieki nad pacjentem. Dobór optymalnego antybiotyku powinien opierać się nie tylko na antybiogramie, ale również na lokalizacji zakażenia lub jego punktu wyjścia, właściwościach farmakokinetycznych antybiotyku, a także ocenie przeciwwskazań i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u danego pacjenta. Optymalizując antybiotykoterapię, należy uwzględnić choroby towarzyszące pacjenta, jego stan ogólny, wydolność nerek i wątroby. Pozwala to zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Fluorochinolony

Fluorochinolony to grupa leków, których stosowanie jest obecnie mocno ograniczone ze względu na narastającą oporność oraz ryzyko ciężkich działań niepożądanych.

Ciprofloksacyna wykazuje dobrą aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa* i ze względu na wysoką biodostępność po podaniu doustnym może być stosowana jako kontynuacja leczenia dożylnego u niektórych pacjentów. Wykorzystuje się ją również w wybranych zakażeniach związanych z obecnością biofilmu, m.in. w ortopedii. Lewofloksacyna charakteryzuje się natomiast większą aktywnością wobec części bakterii Gram-dodatnich i atypowych, dlatego znajduje zastosowanie m.in. w zakażeniach dróg oddechowych, ale również w wybranych zakażeniach układu moczowego (ZUM), skóry i tkanek miękkich, przede wszystkim w leczeniu celowanym.

Ograniczenie zastosowania fluorochinolonów wynika m.in. z wysokiej oporności bakterii. Według danych EARS-Net i WHO GLASS około 28,7% szczepów *E. coli* oraz 57,4% szczepów *K. pneumoniae* wykazuje oporność na fluorochinolony [1].

Stosowanie fluorochinolonów prowadzić może do rozwoju ciężkich, często nieodwracalnych działań niepożądanych, które zostały określone w komunikatach bezpieczeństwa URPL. Przed rozpoczęciem leczenia należy indywidualnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz dostępność bezpieczniejszych alternatyw. Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami neurologicznymi, chorobami ścięgien oraz innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych (tabela 1).

Istotne są również interakcje lekowe wywoływane przez fluorochinolony. Ciprofloksacyna silnie hamuje CYP1A2. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie tego leku z tyzanidyną, ponieważ może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia tego leku i ciężkiego niedociśnienia, bradykardii oraz nadmiernej sedacji. Należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ciprofloksacyny i warfaryny ze względu na ryzyko wystąpienia krwawienia [2]. Lewofloksacyna wykazuje znacznie mniej istotnych interakcji za pośrednictwem CYP450.



Tabela 1. Działania niepożądane fluorochinolonów, sposoby ich zapobiegania i postępowanie.

CHARAKTERYSTYCZNE DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE	OCENA PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA	MONITOROWANIE W TRAKCIE TERAPII
Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca, ryzyko rozwoju tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz niedomykalnością zastawki serca (największe ryzyko dla moksifloksacyny).	Wywiad w kierunku zespołu długiego QT, chorób układu sercowo-naczyniowego, stosowanych leków wydłużających QT, EKG u pacjentów z grup ryzyka.	Kontrola EKG i elektrolitów u chorych z czynnikami ryzyka lub podczas dłuższej terapii.
Tendinopatia, zapalenie i zerwanie ścięgna (szczególnie ścięgna Achillesa), bóle i osłabienie mięśni, bóle i obrzęki stawów, zaburzenia chodu.	Ocena czynników ryzyka (wiek >60 lat, jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów, przewlekła choroba nerek, przeszczep narządu).	Wywiad dotyczący bólu, obrzęku lub tkliwości ścięgien, unikanie intensywnej aktywności fizycznej.
Neuropatia obwodowa, bezsenność, zaburzenia pamięci, depresja, zmęczenie, lęk, zaburzenia widzenia, słuchu, smaku i węchu.	Wywiad w kierunku istniejącej neuropatii i chorób przebiegających z uszkodzeniem nerwów obwodowych, przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego.	Monitorować występowanie parestezji, drętwienia, pieczenia lub bólu neuropatycznego.



Aminoglikozydy

Aminoglikozydy to antybiotyki o silnej aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych. Największe znaczenie w terapii zakażeń szpitalnych mają obecnie amikacyna i gentamycyna. W skojarzeniu z innymi antybiotykami, stosowane są w leczeniu zapaleń płuc, infekcyjnym zapaleniu wsierdzia (IZW) czy bakteriemii. Ze względu na wysokie stężenie, które osiągają w moczu są również skutecznymi lekami w zakażeniach dróg moczowych. Słabo penetrują jednak do tkanek miękkich, dlatego ich zastosowanie w leczeniu np. ran czy zakażeń wewnątrzbrzusznych jest ograniczone.

Najbardziej charakterystycznym działaniem niepożądanym tej grupy leków jest nefrotoksyczność i ototoksyczność. Ryzyko ich wystąpienia jest ściśle zależne od czasu trwania terapii ze względu na ich zdolności do kumulacji w niektórych tkankach. Zaleca się, aby czas leczenia był jak najkrótszy i nie przekraczał 5–7 dni. W celu uniknięcia nefrotoksyczności, która jest wyraźnie zależna od stężeń aminoglikozydów w surowicy, stadardem postępowania dla aminoglikozydów jest dziś terapia monitorowana stężeniem antybiotyku we krwi (ang. TDM – *Therapeutic Drug Monitoring*). W przeciwieństwie do nefrotoksyczności, uszkodzenie słuchu lub narządu równowagi zwykle jest nieodwracalne. Wśród mniej znanych, choć groźnych działań niepożądanych aminoglikozydów, wymienić należy neurotoksyczność, objawiającą się osłabieniem mięśni, parestezjami i blokadą nerwowo-mięśniową, a także paraliżem oddechowym. FDA (ang. *Food and Drug Administration*) wydała komunikaty bezpieczeństwa dotyczące tego właśnie działania aminoglikozydów, wskazując jednocześnie, że ryzyko ich wystąpienia jest większe u pacjentów z miastenią, chorobą Parkinsona, z hipokalcemią i u chorych z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowymi oraz podczas jednoczesnego stosowania leków zwiotczających mięśnie (np. podczas operacji) [3].

Wankomycyna

Kolejnym lekiem o działaniu nefrotoksycznym jest wankomycyna – antybiotyk glikopeptydowy o wysokiej aktywności wobec bakterii Gram-dodatnich, stosowany m.in. w leczeniu zakażeń wywołanych przez metycylinoopornego gronkowca złocistego (MRSA – *Staphylococcus aureus*).

Nefrotoksyczność stanowi istotne ograniczenie stosowania wankomycyny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, w stanie ciężkim oraz w połączeniu z innymi lekami nefrotoksycznymi. Szacuje się, że działanie to może rozwinąć się u 10–20% pacjentów stosujących standardowe dawki i nawet

u 30–40% pacjentów stosujących wyższe dawki [4]. Aby uzyskać maksymalną skuteczność leczenia przy zminimalizowaniu ryzyka nefrotoksyczności, obecnie zaleca się monitorowanie stężeń wankomycyny i wyliczanie indywidualnych dawek antybiotyku.

Wśród innych, charakterystycznych działań niepożądanych wankomycyny wymienić należy tzw. zespół czerwonego człowieka (ang. *Red Man Syndrome*, choć bardziej aktualna nazwa to *Vancomycin Infusion Reaction* – VIR). Jest to reakcja pseudoalergiczna związana z uwalnianiem histaminy z komórek tucznych i bazofilów. Najczęściej rozwija się w wyniku zbyt szybkiego wlewu leku – już w trakcie infuzji pojawia się silne zaczerwienienie twarzy, szyi i górnej części klatki piersiowej, ale również uczucie gorąca i świąd skóry. Rzadziej odczuwalny jest ból w klatce piersiowej, duszność, hipotensja, skurcz oskrzeli, tachykardia czy omdlenia. Przerwanie lub spowolnienie infuzji najczęściej powoduje ustąpienie objawów.

Podawanie dożylne wankomycyny może prowadzić do wystąpienia objawów miejscowych, takich jak ból w miejscu wkłucia, zaczerwienienie, czy zakrzepowe zapalenie żył [5], które początkowo może przypominać infekcję odcewnikową. Optymalne rozcieńczenie preparatu (maksymalnie 10 mg/ml) i czas trwania infuzji z przepływem 10 mg/min minimalizują ryzyko ich rozwoju.

W trakcie terapii wankomycyną może dojść do pojawienia się gorączki polekowej, która rozwija się na drodze mechanizmów immunologicznych. Pojawia się w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia, co może mylnie sugerować nieskuteczność antybiotykoterapii. To z kolei przyczyniać się może do zmiany antybiotyku lub do wydłużenia antybiotykoterapii.

Gorączka może być również częścią ciężkiej reakcji nadwrażliwości, jaką jest zespół DRESS (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Jest to reakcja immunologiczna przebiegająca z gorączką, wysypką i zajęciem narządów (wątroby, nerek, płuc lub serca). Towarzyszą jej również eozynofilia, rzadziej atypowa limfocytoza czy limfadenopatia [6]. W ustaleniu rozpoznania DRESS stosowana jest skala *RegiSCAR DRESS validation score*, uwzględniająca wymienione parametry. Zespół ten rozwija się zwykle w 2–3 tygodniu leczenia, a śmiertelność wynosi nawet 10% [7]. Najczęstszą przyczyną zgonu są ciężkie uszkodzenia narządowe (zwłaszcza zapalenie wątroby i mięśnia sercowego). W przypadku wystąpienia zespołu DRESS należy unikać ponownej ekspozycji, ponieważ kolejny przebieg może być cięższy.

Linezolid

Linezolid jest jedynym antybiotykiem z grupy oksazolidynonów dostępnym na polskim rynku. Jego spektrum obejmuje bakterie Gram-dodatnie, w tym oporne na wankomycynę enterokoki VRE (*vancomycin-resistant enterococci*). Charakteryzuje się wysoką biodostępnością doustną oraz dobrą penetracją do tkanek miękkich, płuc i kości [8]. Oprócz działania przeciwbakteryjnego, wykazuje właściwości odwracalnego inhibitora monoaminooksydazy (MAO), z tego względu należy uwzględnić przy włączaniu tego antybiotyku pozostałe leki pacjenta o aktywności serotoninergicznej, gdyż takie połączenie może prowadzić do wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu



Tabela 2. Działania niepożądane aminoglikozydów, wankomycyny i linezolidu, sposoby ich zapobiegania oraz postępowanie.

DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE	OCENA PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA	MONITOROWANIE W TRAKCIE TERAPII
Ototoksyczność – aminoglikozydy	Wywiad w kierunku niedosłuchu, zaburzeń równowagi, ocena czynności nerek; unikać jednoczesnego stosowania innych leków ototoksycznych.	W razie podejrzenia ototoksyczności odstawić aminoglikozyd lub zmienić leczenie; skierować pacjenta na ocenę audiologiczną.
Nefrotoksyczność – aminoglikozydy, wankomycyna	Oznaczenie kreatyniny/eGFR; identyfikacja czynników ryzyka (PChN, odwodnienie, wiek podeszły, jednoczesne stosowanie NLPZ, kontrastu lub innych leków nefrotoksycznych), dostosowanie dawki do czynności nerek.	Kontrola stężenia kreatyniny i eGFR co 2–3 dni (codziennie u chorych niestabilnych); monitorowanie diurezy; TDM (aminoglikozydy i wankomycyna zgodnie z lokalnym protokołem).
Reakcje nadwrażliwości – wankomycyna	Wywiad dotyczący wcześniejszych reakcji alergicznych; odróżnić alergię od zespołu infuzyjnego (*red man syndrome*).	Obserwacja podczas pierwszych podań – wysypka, świąd, duszność, hipotensja, gorączka. Wlew o stężeniu 5 mg/ml z prędkością 10–15 mg/min. Bardziej stężone roztwory do 10 mg/ml należy podawać przez wkłucie centralne (CVC) [11].
Mielotoksyczność – linezolid	Morfologia krwi, większa ostrożność przy planowanej terapii >10–14 dni lub istniejących zaburzeniach hematologicznych.	Morfologia co najmniej raz w tygodniu (częściej u pacjentów z niewydolnością nerek lub długotrwałą terapią), zwłaszcza pod kątem małopłytkowości, niedokrwistości lub neutropenii.
Neurotoksyczność – linezolid, aminoglikozydy	Wywiad w kierunku neuropatii i chorób neurologicznych.	Ocena występowania parestezji, zaburzeń widzenia i osłabienia siły mięśni; przy terapii linezolidem >28 dni kontrola okulistyczna w razie objawów.
Inhibicja MAO – linezolid	Przegląd stosowanych leków pod kątem interakcji, zwłaszcza z lekami o aktywności serotoninowej (SSRI, SNRI, TLPD, inhibitory MAO, tramadol, petydyna, dekstrometorfan), wywiad dotyczący nadciśnienia.	Obserwacja pod kątem objawów zespołu serotoninowego (pobudzenie, drżenie, hiperrefleksja, gorączka) oraz przełomu nadciśnieniowego.

zespołu serotoninowego, objawiającego się m.in. pobudzeniem, splątaniem, wzrostem napięcia mięśniowego, drżeniami, hipertermią oraz zaburzeniami autonomicznymi [9].

Wśród charakterystycznych działań niepożądanych linezolidu należy wspomnieć o mielotoksyczności, a co za tym idzie – odwracalnej trombocytopenii obserwowanej najczęściej po 1–2 tygodniach leczenia. Po 4 tygodniach leczenia może dojść również do nieodwracalnej neurotoksyczności (neuropatia obwodowa i uszkodzenie nerwu wzrokowego) [10].

Rzadko obserwowanym działaniem niepożądanym jest występowanie drgawek podczas terapii linezolidem, szczególnie u pacjentów z padaczką w wywiadzie lub innymi czynnikami predysponującymi. Z tego względu wskazana jest ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu innych leków zwiększających ryzyko zaburzeń neurologicznych. W praktyce klinicznej większe znaczenie mają jednak mielotoksyczność, neuropatia obwodowa i wzrokowa oraz interakcje serotoninergiczne.

Trimetoprim-sulfametoksazol

Trimetoprim-sulfametoksazol (kotrimoksazol) to lek aktywny wobec niektórych szczepów bakterii Gram-ujemnych oraz Gram-dodatnich. Jego zastosowanie w leczeniu empirycznym aktualnie jest mocno ograniczone ze względu na wysoką i wciąż narastającą oporność wielu drobnoustrojów. Jest jednak lekiem z wyboru w zakażeniach wywołanych przez *Pneumocystis jirovecii* oraz *Stenotrophomonas maltophilia*, a w przypadku leczenia celowanego, także w zakażeniach skóry i tkanek miękkich, OUN, czy układu moczowego. Kotrimoksazol, zwłaszcza w wyższych dawkach, wykazuje działanie nefrotoksyczne, wywołując ostre uszkodzenie nerek (AKI), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, czy krystalurię. Trimetoprim blokuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach nerkowych, dlatego w trakcie jego stosowania może dojść do wzrostu kreatyniny we krwi bez pogorszenia filtracji nerek. Kotrimoksazol hamuje kanały sodowe w cewkach dystalnych, ograniczając wydalanie potasu. Może więc wywołać istotną klinicznie hiperkaliemię. W trakcie terapii tym lekiem ważne jest więc monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi. Należy również unikać jednoczesnego stosowania innych leków mogących podnosić poziom potasu we krwi. Wśród charakterystycznych działań niepożądanych kotrimoksazolu wymienia się również rzadkie, choć bardzo ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu polekowe reakcje skórne, takie jak Zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka, czy zespół DRESS. Kotrimoksazol może wywołać zaburzenia hematologiczne, wynikające z toksycznego wpływu na metabolizm kwasu foliowego, a także z mechanizmów immunologicznych. Należą do nich leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość megaloblastyczna, czy pancytopenia.

Karbapenemy

Najczęstsze działania niepożądane karbapenemów są zwykle łagodne, jednak niektóre mają istotne znaczenie kliniczne i wymagają działań profilaktycznych.

Wśród nich warto wspomnieć o działaniu drgawkotwórczym i neurotoksyczności. Największe ryzyko występuje w przypadku imipenemu, rzadziej meropenemu [13]. Wyjątkową ostrożność należy zachować u chorych z padaczką lub uszkodzeniem OUN, a także u osób stosujących jednocześnie inne leki obniżające próg drgawkowy.

Penicyliny

Penicyliny należą do najstarszych i najczęściej stosowanych grup antybiotyków β-laktamowych. Ich znaczenie kliniczne wynika z dobrego profilu bezpieczeństwa, skuteczności wobec wielu patogenów oraz możliwości stosowania w różnych zakażeniach, od łagodnych infekcji ambulatoryjnych po ciężkie zakażenia szpitalne. Jednocześnie w praktyce klinicznej istotnym problemem pozostaje nadmierne rozpoznawanie „uczulenia na penicyliny", które często prowadzi do niepotrzebnego stosowania antybiotyków alternatywnych o szerszym spektrum działania i większym ryzyku działań niepożądanych. Szacuje się, że około 10% populacji zgłasza alergię na penicyliny, jednak po przeprowadzeniu diagnostyki alergologicznej jedynie około 1–5% pacjentów rzeczywiście wykazuje utrzymującą się nadwrażliwość [13]. Wiele zgłaszanych reakcji w przeszłości to: wysypki plamisto-grudkowe pojawiające się podczas infekcji wirusowej, objawy wynikające z samego przebiegu zakażenia, działania niepożądane niezwiązane z mechanizmem immunologicznym. Nieprawidłowo rozpoznana alergia prowadzi do:

- częstszego stosowania klindamycyny, fluorochinolonów, wankomycyny,
- większego ryzyka zakażeń *Clostridioides difficile*,
- wzrostu kosztów leczenia,
- zwiększenia presji selekcyjnej i rozwoju antybiotykooporności.

W przypadku alergii na penicylinę, alternatywą są cefalosporyny, a zwłaszcza cefazolina. Ze względu na swój unikalny łańcuch boczny R1, ma niskie ryzyko alergii krzyżowych [14].

Wśród charakterystycznych działań niepożądanych penicylin, warto wspomnieć o inhibitorze betalaktamaz często stosowanym w połączeniu z amoksycyliną. Kwas klawulanowy jest najczęstszą przyczyną polekowego uszkodzenia wątroby (ang. DILI – *drug-induced liver injury*) spośród antybiotyków. Uszkodzenie ma charakter idiosynkratyczny (niezależny od dawki) i prawdopodobnie jest związane z mechanizmem

Tabela 3. Działania niepożądane kotrimoksazolu oraz wybranych β-laktamów, sposoby ich zapobiegania oraz postępowanie w przypadku wystąpienia.

DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE	OCENA PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA	MONITOROWANIE W TRAKCIE TERAPII
Nefrotoksyczność i zaburzenia elektrolitowe (kotrimoksazol)	Oznaczenie kreatyniny/eGFR i stężenia K+, identyfikacja czynników ryzyka AKI i hiperkaliemii (PChN, odwodnienie, podeszły wiek); przegląd leków zwiększających stężenie K^+ (ACEI, ARB, spironolakton, eplerenon, emiloryd, suplementacja potasu).	Kontrola parametrów nerkowych i stężenia K+ we krwi, szczególnie przy wysokich dawkach oraz u pacjentów z PChN; ocena diurezy i odpowiednie nawodnienie.
Neurotoksyczność i drgawki (karbapenemy, szczególnie imipenem)	Wywiad w kierunku padaczki, drgawek, chorób OUN i wcześniejszych reakcji neurologicznych; oznaczenie eGFR/CrCl; przegląd leków obniżających próg drgawkowy.	Obserwacja pod kątem splątania, zaburzeń świadomości, mioklonii, drżeń i napadów padaczkowych, regularna ocena funkcji nerek.
Reakcje nadwrażliwości (penicyliny)	Dokładny wywiad dotyczący rodzaju, czasu wystąpienia i ciężkości reakcji po penicylinach/β-laktamach; rozróżnienie prawdziwej reakcji alergicznej od nietolerancji (np. nudności) lub niespecyficznej wysypki.	Obserwacja po podaniu pod kątem pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, duszności, hipotensji i reakcji skórnych opóźnionych.
Hepatotoksyczność / DILI (amoksycylina + kwas klawulanowy)	Wyjściowe ALT, AST, ALP i bilirubina, szczególnie u osób z chorobami wątroby, w podeszłym wieku lub przy planowanym dłuższym leczeniu, wywiad w kierunku wcześniejszego DILI po amoksycylinie/klawulanianie.	Przy czynnikach ryzyka kontrola ALT/AST, ALP i bilirubiny, obserwacja pod kątem świądu, żółtaczki, ciemnego moczu i bólu brzucha. Objawy mogą wystąpić również kilka tygodni po zakończeniu leczenia.
Biegunka poantybiotykowa / zakażenie *Clostridioides difficile* (penicyliny z inhibitorami i cefalosporyny)	Ocena czynników ryzyka: wcześniejsze *C. difficile*, hospitalizacja, antybiotykoterapia, podeszły wiek.	W przypadku rozwoju biegunki w trakcie terapii, szczególnie z bólem brzucha/gorączką, diagnostyka pod kątem *C. difficile*.
Neurotoksyczność (cefepim)	Ocena eGFR/CrCl; wywiad w kierunku padaczki, chorób OUN i wcześniejszych zaburzeń neurologicznych, przegląd leków mogących wpływać na OUN.	Codzienna/regularna ocena stanu neurologicznego, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek: świadomość, splątanie, afazja, mioklonie, drgawki, niedrgawkowy stan padaczkowy.

immunologicznym. Objawy (świąd, żółtaczka, ciemny mocz) mogą pojawić się w trakcie leczenia lub nawet 1–6 tygodni po jego zakończeniu [15].

Cefalosporyny

Cefalosporyny należą do najczęściej stosowanych antybiotyków β-laktamowych. Poszczególne generacje i cząsteczki różnią się spektrum działania, właściwościami farmakokinetycznymi oraz profilem bezpieczeństwa, dlatego znajomość tych różnic ma istotne znaczenie dla skuteczności leczenia i ograniczania ryzyka działań niepożądanych. Przykładem cefalosporyn bardzo często stosowanych w lecznictwie szpitalnym jest ceftriakson i cefepim.

Stosowanie ceftriaksonu, ze względu na szerokie spektrum działania, długi okres półtrwania oraz drogę eliminacji, wiąże się z wysokim ryzykiem zakażenia *Clostridioides difficile*, zwłaszcza u osób starszych, hospitalizowanych i otrzymujących długotrwałą antybiotykoterapię. U każdego pacjenta, u którego podczas leczenia lub w ciągu kilku tygodni po jego zakończeniu wystąpi biegunka, należy uwzględnić możliwość zakażenia *C. difficile*.

Warto również pamiętać, że ciężka hipoalbuminemia może zmniejszać skuteczność ceftriaksonu. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami zwiększa się wówczas frakcja wolna leku, ale jednocześnie dochodzi do zwiększenia objętości dystrybucji i szybszej eliminacji, co może skracać czas utrzymywania stężeń terapeutycznych. Zjawisko to ma największe znaczenie u pacjentów w stanie krytycznym, z sepsą, marskością wątroby, zespołem nerczycowym lub ciężkim niedożywieniem i w razie nieskuteczności leczenia może wymagać optymalizacji dawkowania lub zmiany na cefotaksym [16].

Najistotniejszym działaniem niepożądanym cefepimu jest neurotoksyczność, manifestująca się zaburzeniami świadomości, splątaniem, afazją, miokloniami, drżeniami mięśniowymi, napadami padaczkowymi lub stanem padaczkowym występującym bez drgawek. Ryzyko jej wystąpienia jest największe u pacjentów z niewydolnością nerek i niedostosowanym dawkowaniem, choć opisywano ją również u chorych z prawidłową czynnością nerek, zwłaszcza leczonych na oddziałach intensywnej terapii. Objawy pojawiają się zwykle po 2–5 dniach leczenia i najczęściej ustępują w ciągu 24–72 godzin po odstawieniu cefepimu lub zmniejszeniu dawki; u pacjentów dializowanych ich cofnięcie może zostać przyspieszone przez hemodializę [17].

Podsumowanie

Działania niepożądane antybiotyków mogą mieć istotne konsekwencje zarówno dla pacjenta, jak i całego procesu terapeutycznego. W zależności od ich rodzaju i nasilenia, mogą prowadzić do pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, konieczności modyfikacji lub przerwania leczenia oraz wdrożenia dodatkowych interwencji diagnostycznych i terapeutycznych, a nawet do zgonu. Jedną z najbardziej toksycznych grup antybiotyków są fluorochinolony, objęte komunikatami bezpieczeństwa. Ich zastosowanie jest obecnie mocno ograniczone ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, ale również wysokiej lekooporności drobnoustrojów. Wankomycyna i aminoglikozydy, pomimo działania nefrotoksycznego, odgrywają istotną rolę w leczeniu zakażeń w warunkach szpitalnych. Ryzyko uszkodzenia nerek znacząco zmniejsza prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi. β-laktamy z kolei są powszechnie stosowaną i stosunkowo dobrze tolerowaną grupą antybiotyków. Optymalizacja antybiotykoterapii ma na celu m.in. zwiększenie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia, ale również ograniczenie rozwoju lekooporności drobnoustrojów i racjonalizowanie kosztów hospitalizacji.

PIŚMIENNICTWO:

1. Żabicka D, Bysiek J, Hryniewicz W. Monitorowanie oporności na antybiotyki w sieci EARS-Net i WHO GLASS w Polsce – dane z 2024 roku. Raport z realizacji zadania realizowanego ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2020-2025, finansowanego przez Ministra Zdrowia. 2024.
2. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and cypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2–mediated presystemic metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(6):598–606. doi:10.1016/j.clpt.2004.08.018.
3. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J*. 2011;41(6):441–9. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x.
4. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243–55. doi:10.1007/s00228-012-1259-9.
5. Hadaway L, Chamallas SN. Vancomycin: new perspectives on an old drug [Internet]. *Journal of Infusion Nursing*. 2003;26(5):278–84. Dostęp z: https://www.researchgate.net/publication/9083836_Vancomycin_new_perspectives_on_an_old_drug [cytowano: 19.08.2026 r.].
6. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100673. doi:10.1016/j.waojou.2022.100673 PubMed PMID: 37082745; PubMed Central PMCID: PMC10112187.
7. de Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A literature review. *Contact Dermatitis*. 2022;86(6):443–79. doi:10.1111/cod.14090.
8. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1759–67. doi:10.2147/DDDT.S164515 PubMed PMID: 29950810; PubMed Central PMCID: PMC6014438.
9. Bai DA, McKenna S, Wise H, Loeb M, Gill SS. Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants. *JAMA Netw Open*. 2026;5(12):e2247426. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.47426.
10. Gerson SL, et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(8):2723–2726.
11. Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Intravenous vancomycin use in Adults: Intermittent (Pulsed) infusion. 2017.
12. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure*. 2020;81:167–74. doi:10.1016/j.seizure.2020.08.012.
13. Sarfani S, Stone CA, Murphy GA, Richardson DR. Understanding Penicillin Allergy, Cross-reactivity, and Antibiotic Selection in the Preoperative Setting. J *Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(1):e1–5. doi:10.5435/jaaos-d-21-00422 PubMed PMID: 34669610; PubMed Central PMCID: PMC8928301.
14. Sexton ME., Kuruvilla ME. Management of Penicillin Allergy in the Perioperative Setting. *Antibiotics*. 2024; 13(2):157. https://doi.org/10.3390/antibiotics13020157.
15. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. [cytowane 20 sierpnia Dostęp z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/ PubMed PMID: 31643176 [cytowano: 20.08.2026 r.].
16. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498–509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2 PubMed PMID: 24768475; PubMed Central PMCID: PMC4181663.
17. Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*.2017;4(4):ofx170. doi:10.1093/ofid/ofx170.



mgr farm. Barbara Żołna
apteka otwarta, współzałożycielka
Stowarzyszenia Edukacji Zdrowotnej

Octan hydrokortyzonu w recepturze szpitalnej – od właściwości surowca do praktycznego zastosowania

Streszczenie

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) pozostają jedną z podstawowych grup leków stosowanych w terapii chorób skóry o podłożu zapalnym. Receptura apteczna umożliwia wykorzystanie ich działania w preparatach o składzie, stężeniu i właściwościach podłoża dostosowanych do potrzeb konkretnego pacjenta. Wprowadzenie do obrotu octanu hydrokortyzonu jako surowca farmaceutycznego poszerza możliwości sporządzania leków recepturowych w postaci maści, kremów, emulsji, żeli oraz wybranych preparatów doodbytniczych i dopochwowych. W porównaniu z hydrokortyzonem octan hydrokortyzonu charakteryzuje się większą lipofilowością i mniejszą rozpuszczalnością w wodzie, a dostępność surowca w postaci zmikronizowanej ułatwia jego równomierne rozproszenie w podłożu. Szczególnie interesujące z perspektywy receptury szpitalnej są możliwości łączenia go z substancjami keratolitycznymi, nawilżającymi, miejscowo znieczulającymi i przeciwdrobnoustrojowymi. Dobór składników dodatkowych oraz podłoża powinien jednak uwzględniać ich wpływ na penetrację glikokortykosteroidu, bezpieczeństwo terapii i stabilność gotowego preparatu.

Słowa kluczowe: octan hydrokortyzonu, hydrokortyzon, miejscowe glikokortykosteroidy, receptura szpitalna, leki recepturowe, podłoża dermatologiczne

Abstract

Topical glucocorticosteroids remain one of the main pharmacological groups used in the treatment of inflammatory skin diseases. Pharmaceutical compounding enables their use in formulations with the composition, concentration and vehicle properties tailored to the needs of individual patients. The introduction of hydrocortisone acetate as a pharmaceutical raw material broadens the range of extemporaneous preparations, including ointments, creams, emulsions, gels and selected rectal and vaginal dosage forms. Compared with hydrocortisone, hydrocortisone acetate is more lipophilic and less soluble in water, while its micronised form facilitates uniform dispersion in the vehicle. From the perspective of hospital compounding, combinations with keratolytic, moisturising, local anaesthetic and antimicrobial agents are of particular interest. However, the selection of additional active substances and vehicles should take into account their impact on glucocorticoid penetration, treatment safety and formulation stability.

Keywords: hydrocortisone acetate, hydrocortisone, topical glucocorticosteroids, hospital compounding, compounded preparations

Wstęp

Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy wykazują działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, antyproliferacyjne, wazokonstrykcyjne i przeciwświądowe. Efekt terapeutyczny nie zależy jednak wyłącznie od rodzaju zastosowanego glikokortykosteroidu. Istotne znaczenie mają jego budowa chemiczna, stężenie, rodzaj użytego podłoża, obecność dodatkowych substancji czynnych, sposób aplikacji, lokalizacja zmian oraz stan bariery naskórkowej pacjenta [1].

Zależności te mają szczególne znaczenie w recepturze szpitalnej. W przeciwieństwie do gotowego produktu leczniczego, lek recepturowy umożliwia jednoczesną modyfikację kilku elementów formulacji: dawki i postaci glikokortykosteroidu, rodzaju podłoża i jego właściwości okluzyjnych oraz obecności dodatkowych substancji czynnych. Pozwala to sporządzać preparaty przeznaczone m.in. dla pacjentów ze zmianami hiperkeratotycznymi, nasilonym świądem i bólem czy współistniejącym zakażeniem wymagającym leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Receptura apteczna daje także możliwość wykorzystania mGKS w terapii pacjentów pediatrycznych.

Dotychczas w recepturze wykorzystywano jako surowce farmaceutyczne hydrokortyzon i prednizolon. Wprowadzenie octanu hydrokortyzonu jako odrębnego surowca farmaceutycznego zwiększa możliwości formulacyjne, nie oznacza jednak, że powinien on być traktowany jako prosty zamiennik hydrokortyzonu.

Zastosowanie kliniczne miejscowych glikokortykosteroidów

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) przenikają przez błonę komórkową i wiążą się z cytoplazmatycznym receptorem glikokortykosteroidowym, a powstały kompleks przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie moduluje transkrypcję genów odpowiedzialnych za odpowiedź zapalną. Efektem jest m.in. zahamowanie syntezy cytokin prozapalnych i mediatorów pochodnych kwasu arachidonowego, ograniczenie aktywacji komórek immunologicznych oraz działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, przeciwproliferacyjne i wazokonstrykcyjne. Klinicznie mGKS są lekami z wyboru w wielu dermatozach zapalnych, hiperproliferacyjnych i autoimmunologicznych, m.in. w atopowym i kontaktowym zapaleniu skóry, łuszczycy, liszaju płaskim czy łojotokowym zapaleniu skóry. Skuteczność terapii zależy jednak nie tylko od siły działania steroidu, ale również od lokalizacji zmian, rodzaju podłoża, sposobu aplikacji, czasu leczenia i stanu bariery naskórkowej, dlatego dobór preparatu powinien być dostosowany do obrazu klinicznego i indywidualnych cech pacjenta [1].

Octan hydrokortyzonu – nowy surowiec recepturowy

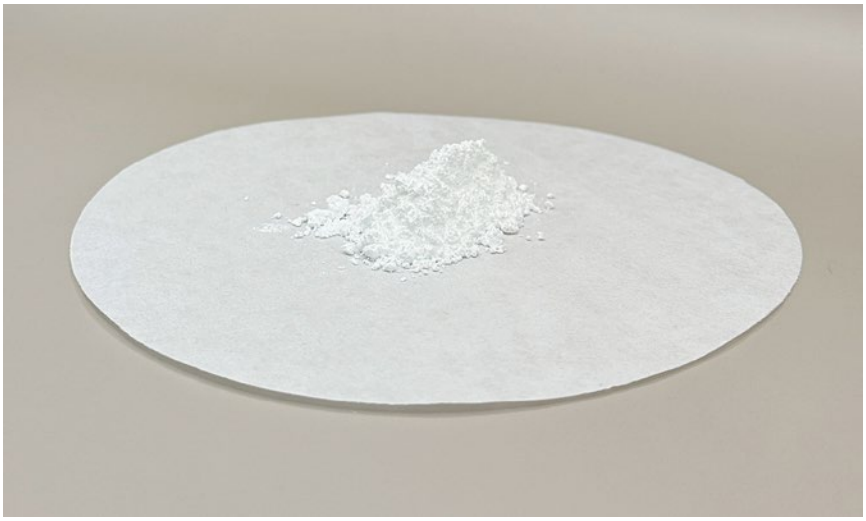
Octan hydrokortyzonu (*Hydrocortisoni acetas*) jest estrem hydrokortyzonu, w którym estryfikacji ulega grupa hydroksylowa przy atomie węgla C21. Modyfikacja ta wpływa na właściwości fizykochemiczne cząsteczki. Estryfikacja jest jedną ze strategii stosowanych w technologii farmaceutycznej w celu modyfikowania m.in. rozpuszczalności, stabilności czy właściwości farmakokinetycznych substancji. Octan hydrokortyzonu ma większą lipofilowość niż hydrokortyzon, a jego współczynnik przenikania przez modelowe błony silikonowe jest wyższy. Cząsteczka octanu hydrokortyzonu wykazuje większe powinowactwo do podłoży lipofilowych, a jednocześnie mniejszą rozpuszczalność w wodzie [2]. Wygląd surowca przedstawiono na zdjęciu 1.

Odmienna budowa obu cząsteczek sprawia, że nie jest uzasadnione wyznaczanie „równoważnej" ilości hydrokortyzonu i jego octanu jedynie na podstawie różnicy mas molowych. Również klinicznej siły preparatu miejscowego nie można oceniać wyłącznie poprzez stężenie substancji. Zarówno hydrokortyzon, jak i octan hydrokortyzonu zaliczane są w klasyfikacjach miejscowych GKS do preparatów o małej sile działania, a preparaty zawierające prednizolon również znajdują się wśród słabych miejscowych glikokortykosteroidów [1]. O ostatecznej aktywności preparatu decyduje jednak także formulacja.

Wpływ podłoża na uwalnianie substancji czynnej

W przypadku miejscowych glikokortykosteroidów podłoże jest jednym z elementów determinujących biodostępność leku. Podłoża maściowe zwiększają uwodnienie warstwy rogowej i mogą nasilać penetrację substancji czynnej, dlatego znajdują zastosowanie zwłaszcza w zmianach suchych, hiperkeratotycznych i zlichenizowanych. Preparaty bardziej hydrofilowe, takie jak kremy czy żele, chociaż słabiej penetrują skórę, są korzystniejsze w ostrych stanach zapalnych, zwłaszcza z tendencją do wysięku. Z kolei postacie płynne, takie jak roztwory czy lotiony, są wykorzystywane do leczenia skóry owłosionej [1].

W miejscowej kortykoterapii nie zawsze chcemy, aby lek przenikał przez skórę w dużym stopniu. Jeśli działanie ma pozostać miejscowe, formulacja powinna zapewnić odpowiednie uwolnienie substancji, ale jednocześnie ograniczać jej dalszą absorpcję i potencjalną ekspozycję ogólnoustrojową. W badaniu z 2008 r. badano rozpuszczalność octanu hydrokortyzonu, jego uwalnianie oraz przenikanie przez błonę biologiczną z czterech różnych formulacj: hydrofilowej mikroemulsji, żelu wodnego, emulsji hydrofobowej



Zdjęcie 1. Mikronizowany octan hydrokortyzonu – surowiec farmaceutyczny (fot. Actifarm).

oraz maści bezwodnej. Najlepsze rozpuszczenie substancji udało się uzyskać w mikroemulsji hydrofobowej, a to właśnie frakcja rozpuszczona może bezpośrednio uczestniczyć w dyfuzji i tworzeniu gradientu stężeń. W badaniach wykazano, że mikroemulsje stanowią układy zwiększające penetrację, głównie poprzez obecność promotorów wchłaniania. Z kolei żel i maść bezwodna mogą być korzystne wtedy, gdy celem jest ograniczenie absorpcji octanu hydrokortyzonu i utrzymanie działania przede wszystkim w miejscu aplikacji. Autorzy zwracają jednak uwagę na cenę takiego zwiększenia penetracji – mikroemulsje wymagają dużych ilości surfaktantów, które mogą wpływać na barierę skórną i potencjalnie zwiększać ryzyko reakcji miejscowych. Warto zauważyć, że rodzaj podłoża oraz substancje pomocnicze mogą zmieniać zachowanie octanu hydrokortyzonu co najmniej w takim samym stopniu jak sama jego lipofilowość. Duże powinowactwo lipofilnego octanu hydrokortyzonu do hydrofobowego podłoża może ograniczać jego przechodzenie do skóry, podczas gdy dodatek kosolwentów i promotorów penetracji może radykalnie zwiększyć transport przez barierę skórną [3].

Z perspektywy receptury aptecznej surowiec może być wprowadzany zarówno do podłoży bezwodnych, takich jak wazelina biała czy oleożele, jak również do podłoży absorpcyjnych i emulsyjnych. W badaniu formulacyjnym sporządzono preparaty zawierające 1% octanu hydrokortyzonu na wazelinie białej, eucerynie, podłożu kremowym, oleożelowym oraz hydrożelowym. Podczas rozcierania zmikronizowanego octanu nie obserwowano istotnego pylenia ani tworzenia agregatów, a do uzyskania jednorodnego rozproszenia surowca wystarczało krótkotrwałe roztarcie z częścią podłoża. Z technologicznego punktu widzenia zasadne pozostaje sporządzanie koncentratu przez roztarcie substancji z niewielką ilością podłoża, a następnie stopniowe wprowadzanie jego kolejnych porcji. W przypadku stosowania miksera recepturowego pozwala to ograniczyć ryzyko nierównomiernego rozmieszczenia substancji czynnej [4].

Octan hydrokortyzonu w preparatach wieloskładnikowych

Jedną z najważniejszych zalet dostępności octanu hydrokortyzonu jako surowca jest możliwość konstruowania preparatów wieloskładnikowych. Należy jednak pamiętać, że dodatek kolejnej substancji nie jest technologicznie ani farmakologicznie obojętny. W literaturze dotyczącej mGKS podkreśla się, że substancje towarzyszące mogą zmieniać penetrację steroidu oraz uzupełniać jego działanie. Przykładowo kwas salicylowy działa keratolitycznie i zwiększa penetrację GKS, natomiast w preparatach złożonych stosuje się również substancje przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze [1].

Substancje keratolityczne i nawilżające

Z punktu widzenia farmakoterapii zmian hiperkeratotycznych zasadne jest łączenie octanu hydrokortyzonu z kwasem salicylowym. Usunięcie nadmiernie zrogowaciałej warstwy naskórka ułatwia dostęp GKS do miejsca działania. Należy jednak uwzględnić, że wzrost penetracji steroidu może jednocześnie zwiększać jego ekspozycję miejscową. Zjawisko to jest dodatkowo nasilane przez zastosowanie podłoża okluzyjnego. W piśmiennictwie połączenie miejscowego kortykosteroidu z kwasem salicylowym wskazywane jest jako rozwiązanie szczególnie przydatne na obszarach o znacznej hiperkeratozie [1].

Octan hydrokortyzonu może być łączony także z mocznikiem, a w bardziej rozbudowanych formulacjach z mocznikiem, glicerolem i podłożem natłuszczającym. Takie składy mogą być rozważane w preparatach przeznaczonych do skóry suchej i nadmiernie rogowaciejącej. Przykłady obejmują m.in. połączenie octanu hydrokortyzonu z mocznikiem w preparatach przeznaczonych do leczenia zmian atopowych oraz połączenie octanu, mocznika i kwasu salicylowego w formulacji dla zmian z nasilonym rogowaceniem. Przykładowe recepty przedstawiono w tabeli 1.

Substancje miejscowo znieczulające i przeciwświądowe

Drugą interesującą grupą są substancje stosowane w celu ograniczenia bólu, pieczenia lub świądu. Substancje znieczulające wywołują znieczulenie miejscowe tkanek. Działają poprzez wiązanie się z kanałami sodowymi bramkowanymi napięciem, blokując napływ sodu, a tym samym hamując depolaryzację komórek nerwowych i przewodzenie impulsów. Porażenie zakończeń i włókien nerwów czuciowych blokuje odbieranie

Tabela 1. Składy recepturowe będące połączeniem mGKS oraz substancji keratolitycznych i nawilżających [5].

PASTA Z OCTANEM HYDROKORTYZONU	UWODNIONA MAŚĆ Z DODATKIEM MOCZNIKA	TŁUSTY OLEOŻEL
Rp. Hydrocortisoni acetici 0,5 Acidi salicylici 2,0 Pastae Zinci ad 100,0 M.f. pasta	Rp. Hydrocortisoni acetici 1,0 Ureae 3,0 3% sol. Acidi borici Eucerini aa ad 100,0 M.f. ung.	Rp. Hydrocortisoni acetici 1,0 Acidi salicylici Ol. Ricini aa 10,0 Oleogeli ad 100,0 M.f. ung.
W preparacie połączono mGKS z substancją o działaniu keratolitycznym, jednocześnie pełniącą funkcję promotora wchłaniania. Twardsza konsystencja pasty daje możliwość precyzyjnego zastosowania wyłącznie na miejsca objęte procesem chorobowym. Możliwość zastosowania np. w łuszczycy.	Uwodniona maść na podłożu eucerynowym, dodatkowo w składzie oprócz mgKS kwas borowy o działaniu przeciwzapalnym i mocznik. Możliwość wykorzystania składu m.in. w leczeniu AZS.	Tłusty oleożel zawierający w składzie mGKS oraz kwas salicylowy. Wykazuje dodatkowe działanie keratolityczne, sprawdzi się na zmiany zlichenifikowane, np. w przebiegu łuszczycy lub rybiej łuski.



i przewodzenie bodźców bólowych w miejscu podania [6]. Wśród substancji znieczulających wykorzystywanych w recepturze aptecznej wymienić można lidokainę, tetrakainę, prokainę, prylokainą i benzokainę. Prokaina jest najsłabszym preparatem z grupy leków miejscowo znieczulających, jednak działa silnie przeciwświądowo. W recepturze wykorzystywany jest także mentol, będący środkiem znieczulającym o działaniu drażniącym. Jego mechanizm polega na pobudzaniu zakończeń nerwowych przewodzących zimno i zmniejszaniu wrażliwości zakończeń przewodzących ból, co pozwala łączyć działanie znieczulające, chłodzące i przeciwświądowe. Jako surowiec recepturowy zarejestrowany jest także chlorowodorek prometazyny, lek z grupy antagonistów receptorów H_1, zapobiegający występowaniu objawów wywołanych przez uwolnioną w nadmiarze histaminę. Przykłady receptur zestawiono w tabeli 2.

Połączenia z lekami przeciwdrobnoustrojowymi

Możliwość sporządzenia preparatu zawierającego jednocześnie glikokortykosteroid i substancję przeciwdrobnoustrojową może być przydatna w wybranych stanach zapalnych skóry

Tabela 2. Składy recepturowe będące połączeniem mGKS oraz substancji znieczulających i przeciwświądowych.

MAŚĆ PRZECIWALERGICZNA	TŁUSTY ŻEL ZNIECZULAJĄCY	MAŚĆ Z PROKAINĄ
Rp. Hydrocortisoni acetici 1,0 Promethazini hydrochlorici 2,0 Lekobazae Lux ad 100,0 M.f. ung.	Rp. Hydrocortisini acetici 1,0 Anaesthesini 2,0 Mentholi 1,0 Oleogeli ad 100,0 M.f. ung.	Rp. Hydrocortisoni acetici 0,5 Procaini hydrochloridi 1,0 Vit. A + D3 liq. 4,0 Bismuthi subnitrici 5,0 Vaselini albi ad 100,0 M.f. ung.
Maść zawierająca w składzie mGKS oraz substancję przeciwuczuleniową – prometazynę. Sprawdzi się na zmiany uczuleniowe, pokrzywkę alergiczną, stany po ukąszeniach owadów oraz inne choroby skóry przebiegające ze świądem.	Tłusty żel łączący w składzie mGKS, substancję znieczulającą miejscowo oraz chłodzący mentol. Połączenie wykorzystywane w chorobach skóry z towarzyszącym świądem.	Tłusta maść zawierająca w składzie przeciwświądową prokainą, ściągający i wysuszający azotan bizmutu oraz regenerujące witaminy. Preparat idealny na otoczenie owrzodzeń czy zmiany hemoroidalne.

z towarzyszącym zakażeniem. Przykładowe połączenia obejmują możliwość wykorzystania siarczanu neomycyny, siarczanu gentamycyny, chlorowodorku klindamycyny, metronidazolu czy nystatyny.

Możliwości technologicznej nie należy jednak utożsamiać z zasadnością rutynowego stosowania takiego połączenia. Miejscowe GKS mogą modyfikować obraz kliniczny zakażenia, a nieprawidłowo stosowane mogą sprzyjać jego maskowaniu lub pogorszeniu. W opracowaniach dotyczących racjonalnej kortykoterapii zaleca się, aby w przypadku zmian z infekcją wdrożyć właściwe leczenie przeciwdrobnoustrojowe lub – gdy istnieją odpowiednie wskazania – zastosować preparat złożony zawierający GKS i lek przeciwbakteryjny [6]. Lipofilowy charakter octanu hydrokortyzonu umożliwia rozważenie jego wykorzystania także w innych postaciach leku, m.in. w połączeniu z podłożami czopkowymi, masłem kakaowym oraz Witepsolem H15. Jeszcze szersze możliwości daje receptura ginekologiczna i możliwość wykorzystania octanu hydrokortyzonu w postaci żeli i globulek dopochwowych. Przykładowe receptury zebrano w tabeli 3.

Aspekty kliniczne aplikacji mGKS

Octan hydrokortyzonu należy do słabych miejscowych glikokortykosteroidów, jednak mała siła działania nie eliminuje możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Ich ryzyko zwiększają przede wszystkim długi czas leczenia, stosowanie na dużą powierzchnię skóry, okluzja, uszkodzenie bariery naskórkowej oraz aplikacja w okolicach



Zdjęcie 2. Jednostka opuszki palca – FTU (źródło: www.dermnetz.org).

charakteryzujących się dużą przenikalnością. Do miejscowych działań niepożądanych mGKS należą m.in. zanik skóry, teleangiektazje, rozstępy, trądzik posteroidowy, zaburzenia pigmentacji oraz zwiększona podatność na nadkażenia. Znaczenie dla bezpieczeństwa może mieć również sam skład preparatu. Kwas salicylowy, glikol propylenowy czy okluzja mogą zwiększać penetrację GKS.

Jednostka FTU

Praktycznym narzędziem ułatwiającym dawkowanie półstałych preparatów z GKS jest jednostka opuszki palca – FTU (ang. *fingertip unit*). Jedna FTU odpowiada około 0,5 g maści lub kremu wyciśniętego z tuby z końcówką o średnicy około 5 mm na długości od dystalnego fałdu skórnego do końca palca wskazującego osoby dorosłej. Dla przykładu około 2,5 FTU wystarcza do jednorazowego pokrycia twarzy i szyi, 4 FTU – całej kończyny górnej wraz z ręką, a 8 – FTU całej kończyny dolnej ze stopą [7]. Jednostkę opuszki palca przedstawiono na zdjęciu 2.

Warto podkreślić, że prawidłowo dobrane i monitorowane leczenie mGKS wiąże się z niewielkim ryzykiem działań niepożądanych. Jednostka opuszki palca jest zalecana jako standaryzowana metoda komunikowania dawki preparatu miejscowego. Zastosowanie jednostki FTU pozwala zastąpić nieprecyzyjne zalecenia dotyczące ilości preparatu standaryzowanym sposobem dawkowania, ułatwia dostosowanie dawki do powierzchni leczonej skóry, ocenę przewidywanego zużycia leku i adherencji oraz może ograniczać ryzyko niedostatecznego stosowania mGKS wynikającego m.in. ze steroidofobii [7]. Orientacyjne dawkowanie półstałych preparatów miejscowych z wykorzystaniem jednostki opuszki palca przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 3. Składy recepturowe będące połączeniem mGKS i substancji przeciwdrobnoustrojowych [5].

TŁUSTY ŻEL Z NEOMYCYNĄ	LEKKI KREM (LOTION) PRZECIW NUŻEŃCOWI	ŻEL GINEKOLOGICZNY Z KLINDAMYCYNĄ
Hydrocortisoni acetici 1,0 Neomycini sulf. 3,0 3% sol. Acidi borici 20,0 Cholesteroli 2,0 Oleogeli ad 100,0 M.f. ung.	Rp. Metronidazoli 4,0 Hydrocortisoni acetici 2,0 Linomag liq. Aquae Calcis aa ad 200,0 M.f. linimentum	Rp. Clindamycini hydrochlorici 2,0 Hydrocortisoni acetici 0,8 3% sol.Acidi borici 15,0 Celugeli ad 100,0 M.f.gelatum
Żel oprócz mGKS zawiera w składzie antybiotyk aminoglikozydowy – siarczan neomycyny, wykorzystywany w preparatach do użytku zewnętrznego w leczeniu powierzchownych zakażeń bakteryjnych skóry i oczu.	Lekki lotion, który może być wykorzystany w recepturze dermatologicznej w leczeniu niektórych zakażeń skóry związanych z florą beztlenową oraz zakażeń nużeńcem.	Żel może być wykorzystany jako preparat ginekologiczny przy nadkażeniach bakteryjnych – klindamycyna działa przeciwbakteryjnie, a octan hydrokortyzonu ogranicza stan zapalny, rumień i świąd.

Tabela 4. Liczba jednostek FTU potrzebna do jednorazowej aplikacji oraz orientacyjna ilość preparatu potrzebna do stosowania 2 razy dziennie przez 7 dni u dorosłego mężczyzny [7].

OBSZAR CIAŁA	LICZBA FTU NA JEDNĄ APLIKACJĘ	ILOŚĆ PREPARATU POTRZEBNA NA 7 DNI PRZY STOSOWANIU 2 RAZY DZIENNIE
Twarz i szyja	2,5 FTU	17,5 g
Tułów – jedna powierzchnia	7 FTU	49 g
Jedna kończyna górna	3 FTU	21 g
Jedna dłoń	1 FTU	7 g
Jedna kończyna dolna	6 FTU	42 g
Jedna stopa	2 FTU	14 g

Terapia przerywana

Ograniczenie ekspozycji na miejscowy glikokortykosteroid nie musi oznaczać stosowania zbyt małej ilości preparatu podczas pojedynczej aplikacji. Jednym ze sposobów zmniejszenia skumulowanej dawki jest terapia przerywana. W praktyce stosuje się kilka jej wariantów: stosowanie GKS co drugi dzień naprzemiennie z obojętną bazą, schemat 3 dni GKS / 3 dni baza, aplikację steroidu dwa razy w tygodniu oraz schemat pulsowy, w którym w pozostałe dni stosowana jest baza obojętna. Terapia przerywana pozwala ograniczyć całkowitą ekspozycję na steroid i może zmniejszać ryzyko działań niepożądanych. Terapia przerywana pozwala na wykorzystanie skórnego rezerwuaru steroidu, gdyż po miejscowej aplikacji część steroidu pozostaje w przestrzeniach międzykomórkowych, a tylko około 1% wiąże się z receptorami cytoplazmatycznymi. Zastosowana później obojętna baza może mobilizować zmagazynowany steroid i ułatwiać jego dalsze przechodzenie do komórek [1]. Istnienie skórnego rezerwuaru dla miejscowo podawanych glikokortykosteroidów zostało potwierdzone eksperymentalnie. Wykazano m.in., że hydrokortyzon pozostający w skórze po wcześniejszej aplikacji może zostać ponownie uwolniony pod wpływem zastosowanej następnie formulacji nawilżającej [8].

Podsumowanie

Wprowadzenie octanu hydrokortyzonu jako surowca farmaceutycznego poszerza możliwości receptury szpitalnej przede wszystkim dzięki możliwości swobodnego doboru podłoża i komponowania preparatów wieloskładnikowych. Większa lipofilowość w porównaniu z hydrokortyzonem, bardzo mała rozpuszczalność w wodzie oraz dostępność w postaci zmikronizowanej determinują sposób jego wprowadzania do postaci leku i sprzyjają uzyskaniu równomiernego rozproszenia w preparatach półstałych.

Szczególnie interesujące są połączenia z kwasem salicylowym i mocznikiem w zmianach hiperkeratotycznych, z substancjami miejscowo znieczulającymi w preparatach przeznaczonych do zmian przebiegających z bólem lub świądem oraz – w odpowiednio dobranych wskazaniach – z lekami przeciwdrobnoustrojowymi. Dostępność surowca umożliwia ponadto sporządzanie czopków i globulek, co zwiększa zakres potencjalnego wykorzystania octanu hydrokortyzonu poza klasyczną recepturą dermatologiczną.

Jednocześnie możliwość technologicznego wykonania preparatu nie jest równoznaczna z potwierdzeniem jego stabilności i zasadności klinicznej. Każda nowa formulacja powinna być oceniana jako odrębny układ, a dobór substancji dodatkowych powinien uwzględniać zarówno oczekiwany efekt terapeutyczny, jak i wpływ na penetrację glikokortykosteroidu oraz bezpieczeństwo stosowania.

PIŚMIENNICTWO:

1. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009;3(5):347–358.
2. Hagen TA, Flynn, GL. Permeation of hydrocortisone and hydrocortisone 21-alkyl esters through silicone rubber membranes – relationship to regular solution solubility behavior. *Journal of Membrane Science*. 1987;30(1):47–65. https://doi.org/10.1016/S0376-7388(00)83340-2.
3. Fini A, Bergamante V, Ceschel GC, Ronchi C, De Moraes CA. Control of transdermal permeation of hydrocortisone acetate from hydrophilic and lipophilic formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2008;9(3):762–768. https://doi.org/10.1208/s12249-008-9107-z.
4. Czajkowska-Kośnik A, Wróblewska M, Winnicka K. Octan hydrokortyzonu – nowy surowiec farmaceutyczny w recepturze preparatów dermatologicznych. *Aptekarz Polski*. 2026;230(208E):30–37.
5. Actifarm Sp. z o.o. Octan hydrokortyzonu mikronizowany [Broszura informacyjna]. 2026. Dostęp z: https://actifarm.pl/wp-content/uploads/2026/07/Actifarm-Octan_hydrokortyzonu.pdf [cytowano: 20.07.2026 r.].
6. Żaba R, Mikołajczyk K. Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe – zasady racjonalnego stosowania. *Przewodnik Lekarza*. 2004;7(6):61–69.
7. Ladda M, Doiron P. Addressing topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: The role of the pharmacist. Canadian pharmacists journal: CPJ = Revue des pharmaciens du Canada: RPC. 2021;154(2):71–73. https://doi.org/10.1177/1715163521991577.
8. Turpeinen M. Absorption of hydrocortisone from the skin reservoir in atopic dermatitis. *The British Journal of Dermatology*. 1991;124(4): 358–360. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1991.tb00597.x.





mgr farm. Milczarek Maciej[1,2,3]
1) Farmaceuta kliniczny w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie
2) Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Farmacji Klinicznej dla Woj. Warmińsko-Mazurskiego
3) Koordynator Sekcji Neonatologicznej i Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej

Leki i substancje pomocnicze potencjalnie nieodpowiednie w pediatrii – na podstawie The KIDs List. Część 2

Potentially inappropriate medications and excipients in pediatrics – based on The KIDs List. Part 2

Artykuł stanowi kontynuację publikacji zamieszczonej w numerze 67.

Streszczenie

Amerykańskie Stowarzyszenie Farmacji Pediatrycznej (ang. *Pediatric Pharmacy Association*) opracowało listę leków i substancji pomocniczych potencjalnie nieodpowiednich w pediatrii (ang. KIDs: *Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics* [1]). Zawarte w niej leki i grupy leków mają udokumentowane działania niepożądane, które są częstsze i/lub cięższe w populacji pediatrycznej niż u pacjentów dorosłych. W tej części artykułu omówiono wybrane pozostałe leki i substancje pomocnicze zawarte w KIDs List, jak i spoza niej.

Słowa kluczowe: pediatria, bezpieczeństwo farmakoterapii, działania niepożądane leków

Summary

The American Pediatric Pharmacy Association has developed a list of drugs and excipients potentially inappropriate in pediatrics (KIDs). The drugs/drug groups included in the list have documented adverse effects that are more frequent and/or more severe in the pediatric population than in adult patients. Second part of the article discusses other drugs and excipients included in the KIDs list and those outside of it.

Keywords: pediatrics, safety of pharmacotherapy, adverse drug reactions

Substancje lecznicze c.d.

Dikloksacylina

Zalecenia: stosować ostrożnie < 1 m-ca życia.
Siła zaleceń: słaba.
Jakość dowodów: bardzo niska.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: encefalopatia bilirubinowa spowodowana wypieraniem bilirubiny związanej z białkami.
Rejestracja w Polsce: brak.

W Polsce penicyliny półsyntetyczne o podobnej budowie i zastosowaniu to kloksacylina i oksacylina. Obydwa antybiotyki są zarejestrowane do stosowania u noworodków i wykazują zdolność wypierania bilirubiny z połączeń z albuminami [2]. W przypadku noworodków w trakcie żółtaczki fizjologicznej wymagających leczenia infekcji z udziałem gronkowca złocistego, bezpieczniejszą alternatywą może być cefazolina, która w porównaniu do penicylin słabiej wypiera bilirubinę z połączeń z albuminami [3]. Nie jest ona jednak zarejestrowana do stosowania u noworodków i będzie to użycie leku *off label* wymagające poinformowania i zgody rodzica.

Loperamid

Zalecenia: unikać u dzieci < 3 r.ż. w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: wysoka.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: niedrożność porażenna przewodu pokarmowego, letarg.
Rejestracja w Polsce: od 6. r. ż. Jednocześnie jest u nas dostępny bezpieczniejszy lek alternatywny w postaci racekadotrylu – inhibitora enkefalinazy zarejestrowanego dla niemowląt w wieku powyżej 3. m-ca życia. Należy jednak pamiętać o ryzyku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego u pacjentów przyjmujących racekadotryl w połączeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Midazolam

Zalecenia: Ostrożnie u wcześniaków ważących mniej niż 1,5 kg.
Siła zaleceń: mała.
Jakość dowodów: niska.
Rejestracja w Polsce: preparaty do wstrzykiwań od 6. m-ca życia, bez ograniczeń w warunkach OIT; roztwór do stosowania w jamie ustnej od 3 m-ca życia [4].
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: krwawienie wewnątrzkomorowe, leukomalacja okołokomorowa – są to działania niepożądane nieujęte w polskiej ChPL ani w opracowaniu Neofax 2020 [5]. Ponadto istotnym czynnikiem ryzyka ich wystąpienia jest wcześniactwo. Midazolam wciąż jest lekiem powszechnie stosowanym w oddziałach intensywnej opieki nad noworodkiem.

Nalokson

Zalecenia: unikać stosowania u noworodków w resuscytacji poporodowej.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: wysoka.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: napady drgawek. Ponadto zgłaszano ostry zespół odstawienny, dekompensację krążeniowo-oddechową i zgony. W Wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji z 2025 roku nalokson został wykreślony z listy leków zalecanych do stosowania w resuscytacji poporodowej noworodka [6].
Rejestracja w Polsce: W ChPL nadal widnieje wskazanie będące w opozycji do powyższych zaleceń: „Znoszenie depresji ośrodka oddechowego noworodków, spowodowanej podaniem rodzącej narkotycznych leków przeciwbólowych podczas porodu [7]".

Antagoniści receptorów dopaminowych:

Neuroleptyki I generacji (m.in. haloperidol, chlorpromazyna)

Zalecenia: unikać < 18 r.ż.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: wysoka.
Rejestracja w Polsce: haloperidol w leczeniu zachowań agresywnych przy nieskuteczności innych leków jest zarejestrowany już od 6. r.ż. natomiast chlorpromazyna już od 1. r.ż.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: ostre reakcje dystoniczne takie jak kręcz szyi czy przełom okulogyryczny (napad przymusowego patrzenia w górę), ryzyko hiperprolaktynemii. Ze względu na wymienione działania niepożądane są to raczej leki ostatniego rzutu, stosowane w wyjątkowych sytuacjach.

Prometazyna

Zalecenia: unikać poniżej 2. r.ż., stosować ostrożnie u dzieci i młodzieży w wieku 2–18 lat.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: średnia.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: depresja oddechowa, zgon, ostre reakcje





dystoniczne takie jak kręcz szyi czy przełom okulogyryczny (napad przymusowego patrzenia w górę).
Rejestracja w Polsce: od 2. r.ż.

Wśród wskazań do stosowania leku znajdują się m.in. choroby alergiczne, jednak ze względu na dostępność bezpieczniejszych alternatyw, takich jak leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, prometazyna nie jest powszechnie stosowana jako lek przeciwalergiczny. Ponadto, ze względu na działanie cholinolityczne, lek jest przeciwwskazany m.in. w jaskrze i u pacjentów z zwężeniem ujścia cewki moczowej. Bywa natomiast stosowana w leczeniu uporczywych nudności i wymiotów w razie nieskuteczności innych leków przeciwwymiotnych.

Prochlorperazyna

Zalecenia: unikać poniżej 2. r.ż., stosować ostrożnie u dzieci i młodzieży w wieku 2–18 lat.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: średnia.

Ryzyko związane ze stosowaniem leku: jw.: ostre reakcje dystoniczne, takie jak kręcz szyi czy przełom okulogyryczny (napad przymusowego patrzenia w górę).
Rejestracja w Polsce: tylko u dorosłych.

ChPL wspomina o większej częstości występowania dyskinez w populacji pediatrycznej.

Metoklopramid

Zalecenia: unikać < 1 r.ż., stosować ostrożnie < 18 r.ż.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: wysoka.
Rejestracja w Polsce: od 1 r.ż.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: ostre reakcje dystoniczne, takie jak kręcz szyi czy przełom okulogyryczny.

Zgodnie z komunikatem bezpieczeństwa z 2013 [8], metoklopramid może być stosowany jako lek przeciwwymiotny drugiego rzutu i to nie dłużej niż pięć dni. Lek bywa też stosowany jako prokinetyk.

Wlewki doodbytnicze z fosforanem sodu

Zalecenia: unikać < 2 r.ż.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: wysoka.
Rejestracja w Polsce: od 3 r.ż.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: zaburzenia elektrolitowe, ostre uszkodzenie nerek, arytmia, zgon.

Najczęstsze zaburzenia elektrolitowe to hiperfosfatemia, hiperkalcemia i hipernatremia. Ponadto istnieje ryzyko retencji wlewki w jelicie grubym – jeśli dziecko z powodu silnego zaparcia lub wad anatomicznych (np. niewykrytej choroby Hirschsprunga) nie wydali jej w ciągu 5 minut, płyn zostaje uwięziony w jelicie i dojdzie do znacznej absorpcji składników leku bezpośrednio do krwiobiegu.



Tabela 1. Stężenie alkoholu benzylowego w wybranych preparatach.

PRODUKT LECZNICZY	STĘŻENIE ALKOHOLU BENZYLOWEGO
Heparinum WZF 5000 j./ml	9 mg/ml
Clindamycin Kabi, ClindamycinHameln roztwory do wstrzykiwań 150 mg/ml	9 mg/ml
Amiokordin roztwór do wstrzykiwań 50 mg/ml	20 mg/ml
Etoposid Ebewe 20 mg/ml	20 mg/ml
Etoposid Accord 20 mg/ml	30 mg/ml

Tabela 2. Stężenie alkoholu etylowego w wybranych preparatach.

PRODUKT LECZNICZY	STĘŻENIE ALKOHOLU ETYLOWEGO
Etoposid Ebewe 20 mg/ml	252 mg/ml
Etoposid Accord 20 mg/ml	240 mg/ml
Trimesolphar koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg/ml

Do bezpieczniejszych alternatyw należą wlewki na bazie miodu lub gliceryny.

Leki potencjalnie nieodpowiednie w pediatrii nie ujęte w KIDs List

Fluorochinolony

Fluorochinolony nie są lekami stosowanymi rutynowo u dzieci. Zazwyczaj są włączane jako leki drugiego lub trzeciego rzutu. Do ich licznych działań niepożądanych należą m.in. zaburzenia psychiczne (reakcje psychotyczne, myśli samobójcze), drgawki, wydłużenie odstępu QT (torsadogenność), dysglikemie, artropatie, biegunki poantybiotykowe.

Zerwanie ścięgna Achillesa u pacjentów pediatrycznych występuje bardzo rzadko. W Polsce fluorochinolony w określonych wskazaniach są zarejestrowane już od 1. r.ż. Przykładami sytuacji, w których ich zastosowanie w pediatrii może być uzasadnione, jest chociażby konieczność leczenia doustnego infekcji pałeczką ropy błętkinej bądź istotne przeciwwskazania do zastosowania innych antybiotyków.

8,4% wodorowęglan sodu, roztwór do wstrzykiwań

Zbyt szybkie podanie hipertonicznego roztworu wodorowęglanu sodu noworodkom i dzieciom poniżej 2 lat może spowodować hipernatremię, obniżyć ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego i w konsekwencji wywołać krwawienia wewnątrzczaszkowe [9]. Dlatego w tej grupie wiekowej lek należy podawać powoli i po rozcieńczeniu. Wodorowęglan sodu został również wykreślony z listy leków zalecanych do stosowania w resuscytacji poporodowej noworodka wg wspomnianych wyżej Wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji z 2025 roku oraz rekomendacji Międzynarodowego Komitetu Łącznikowego ds. Resuscytacji z tego samego roku [10]. Dodatkowo, ze względu na wysokie pH, lek ten wykazuje liczne niezgodności farmaceutyczne z innymi lekami podawanymi dożylnie oraz martwicę tkanek w przypadku wynaczynienia.

Substancje pomocnicze

Czuwając nad bezpieczeństwem farmakoterapii pacjenta pediatrycznego należy mieć na uwadze potencjalną toksyczność substancji pomocniczych zawartych w produktach leczniczych. Ryzyko zatrucia substancjami pomocniczymi wynika zarówno z większej przepuszczalności barier biologicznych (skóra, bariera krew-mózg), jak i niedojrzałości szlaków eliminacji tychże substancji i ich kumulacji w organizmie dziecka. Optymalnym rozwiązaniem (szczególnie w neonatologii) jest stosowanie preparatów niezawierających szkodliwych substancji pomocniczych. Jeśli jednak nie jest to możliwe, należy dobrać preparat o jak najniższej ich zawartości i monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Alkohol benzylowy

Zalecenia: unikać dawek > 99 mg/kg m.c. na dobę u dzieci < 1. m-ca życia.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: wysoka.
Rejestracja w Polsce: ChPL produktów leczniczych zawierających alkohol benzylowy zawierają ograniczenia i ostrzeżenia przed ich stosowaniem u dzieci < 3 r.ż.
Ryzyko związane ze stosowaniem: zaburzenia oddychania w postaci tzw. *gasping syndrome* przebiegającego z kwasicą metaboliczną.

Raport EMA z 2017 roku [11] przytacza przypadki zgonów wśród wcześniaków którym podano alkohol benzylowy dożylnie. Tabela 1 przedstawia zawartość alkoholu benzylowego w wybranych preparatach. W praktyce klinicznej ryzyko

przekroczenia progu dopuszczonego przez EMA jest niewielkie.

Etanol

Zalecenia: stosować ostrożnie < 12 r.ż.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: średnia.
Ryzyko związane ze stosowaniem leku: zahamowanie OUN, hipoglikemia.

Etanol z oczywistych względów nie jest mile widziany wśród substancji pomocniczych w lekach pediatrycznych. Niestety, bywa potrzebny jako rozpuszczalnik lub współrozpuszczalnik substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie. Maksymalne stężenia etanolu w lekach OTC przyjmowanych doustnie wg regulacji FDA wynoszą:

- dzieci > 12 lat – do 10% v/v,
- dzieci 6–12 lat – do 5% v/v,
- dzieci < 6 lat – do 0,5% v/v.

Etanol dobrze wchłania się przez skórę i błony śluzowe przewodu pokarmowego. Wytyczne EMA [12] z 2019 roku określają limity ekspozycji na etanol liczone na jedną dawkę leku:

- < 15 mg/kg na dawkę – efekty niezauważalne u wszystkich grup wiekowych,
- 15–75 mg/kg na dawkę – dorośli i starsze dzieci zazwyczaj nie odczuwają skutków, jednak wpływ na małe dzieci jest niepewny,
- ≥ 75 mg/kg na dawkę – wymagane ostrzeżenie na opakowaniu, dotyczy wszystkich grup wiekowych.

Tabela 3. Stężenie glikolu propylenowego w wybranych preparatach.

PRODUKT LECZNICZY	STĘŻENIE GLIKOLU PROPYLENOWEGO
Tegretol zawiesina doustna	25 mg/ml
Rupafin roztwór doustny	200 mg/ml
Trimesolphar koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	420 mg/ml

Glikol propylenowy

Zalecenia:

- unikać ekspozycji powyżej 1mg/kg/dobę u dzieci < 1. m-ca życia, lub < 44 tygodnia życia w przypadku wcześniaków,
- unikać ekspozycji powyżej 50 mg/kg/dobę u dzieci w wieku między1. miesiącem a 5 r.ż.

Zalecenia EMA [13] są spójne z powyższymi i dodatkowo określają limit ekspozycji na glikol propylenowy dla zakresu wiekowego od 5 do 17 r.ż. na poziomie 500 mg/kg.
Siła zaleceń: duża.
Jakość dowodów: średnia.
Rejestracja w Polsce: produkty lecznicze zawierające glikol propylenowy zwykle nie są zarejestrowane do stosowania u noworodków (patrz: komunikat bezpieczeństwa dotyczący Tegretolu w zawiesinie [14]).
Ryzyko związane ze stosowaniem: kwasica metaboliczna, depresja OUN, hipoglikemia, hemoliza, drgawki.

Podsumowanie

Opisane leki i substancje pomocnicze nie wyczerpują listy substancji potencjalnie nieodpowiednich w pediatrii. Ostateczna decyzja o ich zastosowaniu zależy od stosunku korzyści do ryzyka w danej sytuacji klinicznej. Niemniej wskazane jest zachowanie czujności i w miarę możliwości weryfikacja zasadności i prawidłowości ich użycia u dzieci. Zarówno farmaceuci pracujący w szpitalach, jak i w aptekach otwartych, pełnią ważną rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa farmakoterapii, szczególnie tej o wysokim ryzyku powikłań.

PIŚMIENNICTWO

1. McPherson C, Meyers RS, Thackray J, Stutzman DL, Mills KP, Said SJ, et al. Pediatric Pharmacy Association 2025 KIDs List of Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2025;30(4):422–439. doi: 10.5863/JPPT-25-00061. PMID: 40821415; PMCID: PMC12351480.
2. Stacey Fink, Warren Karp, Alex Robertson, Effect of penicillins on bilirubin--albumin binding, *The Journal of Pediatrics*,1988;113(3):566–568, ISSN 0022-3476.
3. Wadsworth SJ, Suh B. In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1988;32(10):1571–5. 10.1128/AAC.32.10.1571.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Midanium, Dostęp z: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [cytowano: 29.04.2026 r.]
5. Micromedex. NeoFax Drug Monograph Summary. 2020.
6. Hogeveen M, Monnelly V, Binkhorst M, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Newborn Resuscitation and Support of Transition of Infants at Birth Resuscitation. *Resuscitation*. 2025;215. doi: 10.1016/j.resuscitation.2025.110766.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Naloxon WZF. Dostęp z: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [cytowano: 20.06.2026 r.]
8. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Informacja Prezesa Urzędu o zaleceniach Europejskiej Agencji Leków odnośnie wprowadzenia zmian w stosowaniu metoklopramidu [Internet]. 2013. Dostęp z:https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-o-zaleceniach--europejskiej-agencji-lek%C3%B3w-odno%C5%9Bnie-wprowadzenia-zmian-w-0 [cytowano:30.07.2026 r.]
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Natrium bicarbonicum 8,4% Polpharma, 84 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań [Internet]. Dostęp z: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [cytowano: 20.06.2026 r.]
10. Liley HG, Weiner GM, Wyckoff MH, Rabi Y, Schmölzer GM, de Almeida MF, et al. International Liaison Committee on Resuscitation. Neonatal Life Support: 2025 International Liaison Committee on Resuscitation Consensus on Science With Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2026;157(1):e2025074766. doi: 10.1542/peds.2025-074766. PMID: 41122837.
11. European Medicines Agency. Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use. EMA/CHMP/704195/2013. [aktualizacja: 9.10.2017 r.]
12. Hogan Lovells Cadwalader. Use of ethanol in medicinal products: European Medicines Agency publishes guidance concerning safety information for the package leaflet [Internet]. Lexology; 2019. Dostęp z: https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=c2bb-3292-5d4b-447f-b8c6-06f9c208c104 [cytowano: 20.06.2026 r.]
13. European Medicines Agency. Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use. EMA/CHMP/704195/2013. [aktualizacja: 9.10.2017 r.]
14. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Tegretol (Carbamazepinum), 20 mg/ml, zawiesina doustna: ograniczenie stosowania u noworodków z powodu przekroczenia zalecanego poziomu substancji pomocniczej, glikolu propylenowego [Internet]. Gov.pl; 2025. Dostęp z: https://www.gov.pl/web/urpl/tegretol-carbamazepinum-20-mgml-zawiesina-doustna-ograniczenie-stosowania--u-noworodkow-z-powodu-przekroczenia-zalecanego-poziomu-substancji-pomocniczej-glikolu-propylenowego [cytowano: 28.07.2026 r.]



dr n. med. i n. o zdr. Arkadiusz Adamiszak [1,*]
[1] PharmSquared, Gwiazdowo, Polska
* Autor korespondencyjny (arkadiusz.adamiszak@gmail.com)

CRRT bez zgadywania – od prostej matematyki do modeli popPK

Streszczenie

Optymalizacja dawkowania leków usuwanych drogą nerkową u pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej (CRRT) stanowi istotne wyzwanie w praktyce szpitalnej. Brak jednoznacznych wytycznych w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) czy uznanych przewodnikach klinicznych stwarza ryzyko stosowania niewłaściwych dawek leków. Artykuł analizuje metodykę szacowania klirensu podczas CRRT na przykładzie antybiotykoterapii. Przedstawiono w nim fizykochemiczne parametry filtracji (wiązanie z białkami, współczynniki *SC* oraz *SA*) oraz uproszczone wzory matematyczne wraz z nowoczesnymi modelami farmakokinetyki populacyjnej (PopPK). Szybkie kalkulacje, pozwalające na wyznaczenie „zastępczego eGFR", dostarczają wstępnej orientacji klinicznej, niezbędnej do natychmiastowego wyboru możliwie skutecznej i bezpiecznej dawki przy łóżku pacjenta. Z kolei metodologia PopPK umożliwia prowadzenie precyzyjnych symulacji optymalnych schematów dawkowania i stanowi docelowy standard w tworzeniu specjalistycznych wytycznych (np. *Stanford Dosing Guide*).

Słowa kluczowe: ciągła terapia nerkozastępcza, optymalizacja dawkowania, klirens leku, farmakokinetyka populacyjna, antybiotykoterapia

Abstract

Dose optimization for renally cleared drugs in patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) represents a significant clinical challenge. The lack of clear guidelines in the Summary of Product Characteristics (SmPC) or established clinical guidebooks creates a risk of administering incorrect drug doses. This article analyzes the methodology of estimating drug clearance during CRRT, using antibiotics as a clinical example. It presents the physicochemical parameters of filtration (protein binding, SC and SA coefficients) and simplified mathematical formulas, alongside modern population pharmacokinetic (PopPK) models. Quick bedside calculations, which determine a "surrogate eGFR", provide essential initial clinical orientation needed to immediately select the most effective and safe dose. Concurrently, modern PopPK methodology enables precise simulations of optimal dosing regimens, serving as the foundational standard for developing specialized clinical guidelines (e.g., the *Stanford Dosing Guide*).

Keywords: continuous renal replacement therapy, dose optimization, drug clearance, population pharmacokinetics, antibiotic therapy

Pacjent na CRRT – ile leku naprawdę zostaje w organizmie?

Wyobraź sobie klasyczną sytuację z intensywnej terapii: stoisz przy łóżku pacjenta w ciężkiej sepsie. Obok pracuje aparat do ciągłej terapii nerkozastępczej (CRRT), a Ty musisz ustalić plan dawkowania leków na najbliższe doby. Znasz charakterystykę pacjenta, masz komplet wyników laboratoryjnych, znasz ogólny profil farmakokinetyczny leku, nad którego dawkowaniem się zastanawiasz. Problem w tym, że rolę biologicznych nerek przejął właśnie układ pomp, drenów i sztuczna membrana filtra.

Warto pamiętać o jednej kwestii – filtr CRRT nie wybiera leków po nazwie ani po wskazaniu. Problem dawkowania dotyczy każdej substancji eliminowanej w znacznej mierze drogą nerkową – niezależnie od tego, czy mówimy o lekach uspokajających, przeciwbólowych, kardiologicznych czy przeciwpadaczkowych.

W tym artykule skupimy się przede wszystkim na antybiotykach, ponieważ mają określony cel PK/PD, do którego możemy się odnieść – w ich przypadku stawka na OIOM-ie jest też wyjątkowo wysoka:

- **dawki subterapeutyczne** w pierwszych dobach ciężkiego zakażenia drastycznie obniżają szanse na wyleczenie i sprzyjają selekcji szczepów opornych,
- **dawki supraterapeutyczne** narażają pacjenta na narastającą toksyczność oraz generują niepotrzebne koszty.

Pojawia się zasadnicza wątpliwość – czy podana dawka osiągnie cel terapeutyczny, czy może w większości zostanie wypłukana przez filtr? Sięgając po Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), najczęściej zderzamy się z brakiem wytycznych dotyczących CRRT lub ze wskazówkami odnoszącymi się do wczesnych metod dializoterapii. W codziennej praktyce braki te bywają uzupełniane intuicją, „doświadczeniem" lub schematami, które bez uwzględnienia parametrów terapii nerkozastępczej mogą prowadzić do błędnych decyzji.

Zrozumieć hydraulikę CRRT

Skuteczność eliminacji leku zależy bezpośrednio od mechanizmu, z jakim działa aparat do CRRT. Inaczej zachowa się substancja w trybie CVVH (gdzie kluczowe są konwekcja i płyny zastępcze), inaczej w CVVHD (opierającym się na dyfuzji), a jeszcze inaczej w wariancie mieszanym CVVHDF. Na ostateczny klirens wpływa także to, czy płyn uzupełniający podajemy przed czy po filtrze.

Zanim przejdziemy do wzorów i przeliczania dawek musimy mieć jasny obraz tego, jak aparatura CRRT fizycznie usuwa substancje z krwi. Klirens każdego leku zależy przecież bezpośrednio od wybranego trybu zabiegu (CVVH, CVVHD czy CVVHDF) oraz miejsca podawania płynów (*pre-* vs *post-dilution*). Aby ułatwić sobie odbiór dalszej części tekstu, warto zacząć od krótkiego wprowadzenia do hydrauliki układu. Poniższy kod QR i link prowadzą do zwięzłego materiału wideo, który w przejrzysty, wizualny sposób wyjaśnia różnice w przepływach i mechanizmach usuwania cząsteczek – stanowiąc idealny punkt odniesienia do równań, które omówimy za chwilę.

LINK: www.youtube.com/watch?v=mxzLrpJB03Q

Gdy znamy już trochę hydraulikę układu, możemy przejść do praktycznej strony dawkowania. W kolejnych częściach artykułu prześledzimy drogę od prostych obliczeń szacunkowych „na kartce papieru" lub w prostym Excelu (z wykorzystaniem parametrów CRRT i współczynnika przenikania lub wiązania z białkami) po bardziej zaawansowane modele populacyjne (popPK), stanowiące trzon nowoczesnej farmakoterapii precyzyjnej.

Anatomia klirensu – co decyduje o tym, czy lek przejdzie przez filtr?

Sztuczna błona dializacyjna nie usuwa leków w sposób losowy. O tym, jak szybko substancja opuszcza organizm pacjenta poddanego ciągłej terapii nerkozastępczej, decyduje surowa fizykochemia leku połączona z ustawieniami aparatu [1,2].

Aby przewidzieć losy leku w trakcie prowadzonej CRRT, musimy przyjrzeć się trzem kluczowym właściwościom leku oraz jednemu wyznacznikowi, który pośrednio je podsumowuje.

1. Masa cząsteczkowa

Nowoczesne błony hemofiltracyjne posiadają pory przepuszczające cząsteczki o masie do kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu kilodaltonów (kDa). Większość antybiotyków to cząsteczki stosunkowo małe – od meropenemu (ok. 383 g/mol, czyli ok. 0,38 kDa) po wankomycynę (ok. 1449 g/mol, czyli ok. 1,45 kDa). Sama wielkość cząsteczki rzadko stanowi więc dla nich barierę na filtrze.

2. Wiązanie z białkami i frakcja wolna

To najważniejszy parametr farmakokinetyczny w kontekście prowadzonej CRRT. Albuminy i inne białka osocza są zbyt duże, by przejść przez pory błony filtracyjnej. Lek związany z białkiem zostaje zatrzymany w łożysku naczyniowym. Przez filtr przechodzi wyłącznie



frakcja wolna (f_u), czyli cząsteczki leku krążące swobodnie w osoczu:

- lek o niskim wiązaniu z białkami (np. meropenem – wiązanie ok. 2%) przechodzi przez filtr niemal bez przeszkód,
- lek silnie związany z białkami (np. daptomycyna – wiązanie ok. 90–96%) pozostaje w większości w osoczu pacjenta, a jego klirens na CRRT jest znikomy.

3. Objętość dystrybucji V_d

Klirens dializacyjny dotyczy wyłącznie tej części leku, która w danym momencie znajduje się w osoczu. Leki hydrofilne (np. beta-laktamy, aminoglikozydy) mają małą objętość dystrybucji i pozostają głównie w przestrzeni pozakomórkowej, przez co są stale narażone na wypłukiwanie przez filtr. Z kolei leki lipofilne łatwo przenikają do tkanek i tłuszczu – filtr ma do nich ograniczony dostęp.

Wszystkie te właściwości zbiegają się w jednym parametrze – **współczynniku przenikania** (***SC – Sieving Coefficient***) lub **współczynniku saturacji** (***SA – Saturation Coefficient***) [1,3]. Mówią one o tym, z jaką łatwością lek pokonuje membranę filtra i osiąga stężenie w ultrafiltracie lub dializacie:

$$SC = \frac{C_{ultrafiltrat}}{C_{krew}} \qquad SA = \frac{C_{dializat}}{C_{krew}}$$

- **SC lub SA = 1**: lek przenika swobodnie; jego stężenie w płynie opuszczającym filtr jest identyczne jak we krwi.
- **SC lub SA= 0**: lek nie przechodzi przez filtr wcale.

Jednakże w badaniach klinicznych i/lub naukowych nie dla każdego leku odnajdziemy gotowe, zmierzone współczynniki *SC* lub *SA*. W takich sytuacjach z pomocą przychodzi prosta zależność fizykochemiczna [1]: „*SC*" lub „*SA*"≈1-stopień wiązania z białkami.

Jeśli wiemy z Charakterystyki Produktu Leczniczego, że dany antybiotyk wiąże się z białkami osocza w 35% (czyli frakcja wolna wynosi 65%), możemy w miarę bezpiecznie założyć do szybkich szacunków, że jego *SC* lub *SA* ≈ 0,65. Otrzymujemy w ten sposób gotowy

Tabela 1. Przykładowe wartości wiązania z białkami oraz współczynnika przenikania dla wybranych antybiotyków [1].

ANTYBIOTYK	WIĄZANIE Z BIAŁKAMI (%)	WSPÓŁCZYNNIK PRZENIKANIA (SC)
Meropenem	~2%	0,80 ±0,12
Cefepim	~20%	0,86 ±0,15
Wankomycyna	~50%	0,71 ±0,03
Daptomycyna	90–96%	0,13 ±0,05





punkt wyjścia do obliczenia przybliżonego klirensu leku.

Warto jednak pamiętać o ryzyku bezkrytycznego stosowania tego przybliżenia dla współczynnika saturacji (***SA***). Zależność ta przestaje działać w przypadku leków o większej masie cząsteczkowej (powyżej 500–1000 Da, np. wankomycyna) oraz przy wysokich przepływach dializatu (Q_d). Dyfuzja zachodzi wówczas zbyt wolno, by w pełni nasycić płyn, przez co rzeczywisty *SA* jest wyraźnie niższy niż 1-*stopień wiązania z białkami*. W efekcie grozi to przeszacowaniem klirensu dyfuzyjnego i podaniem pacjentowi subterapeutycznej dawki leku. Zatem w przypadku *SA* warto poświęcić trochę więcej czasu na poszukanie jego wyznaczonej wartości w literaturze.

Matematyka na marginesie karty zleceń – jak oszacować klirens w 30 sekund?

Gdy już wiemy, jakie właściwości fizykochemiczne cząsteczki decydują o jej przechodzeniu przez filtr, czas odpowiedzieć na podstawowe pytanie kliniczne: jaki klirens („zastępczy GFR") tak naprawdę generuje nasz dializator? Dobra wiadomość jest taka, że do uzyskania względnie zgodnego z prawdą klirensu wystarczy prosty rachunek, który można wykonać na brzegu karty zleceń. Zacznijmy jednak od bardziej precyzyjnych kalkulacji.

Z punktu widzenia fizyki zabiegu klirens leku uzyskiwany podczas hemofiltracji lub hemodializy ciągłej opisuje równanie uwzględniające całkowity przepływ ultrafiltratu (Q_{uf}), całkowity przepływ dializatu (Q_d), całkowity przepływ krwi (Q_b), współczynnik przenikania (***SC***) lub współczynnik saturacji (***SA***) oraz ewentualny wpływ płynów uzupełniających podawanych przed filtrem (Q_{rf}) w trybie CVVH [3]. Zatem, znając parametry wybranej metody CRRT oraz korzystając z poniższych wzorów, jesteśmy w stanie dość precyzyjnie określić klirens interesującego nas leku.

Kluczową uwagą z perspektywy praktycznej jest to, by otrzymany wynik przepływów (najczęściej w ml/h) ostatecznie sprowadzić do jednostki tożsamej z klasycznym GFR (ml/min).

Zdarzają się sytuacje, w których nie mamy czasu na szukanie w literaturze wspomnianych wyżej współczynników, a potrzebujemy błyskawicznej orientacji. W takich momentach sprawdza się prosta reguła stosowana m.in. przez brytyjskie szpitale NHS czy University of Alabama w Birmingham [4]:

$$\mathrm{CL_{CRRT}}\left[\mathrm{ml/min}\right] \approx$$

$$\approx \frac{\text{Całkowita ilość płynów opuszczających filtr [ml/h]}}{60}$$

Metoda ta zakłada teoretyczne *SC* lub *SA* = 1. Daje nam ona górną granicę klirensu generowanego przez aparat, co pozwala natychmiast oszacować „zastępczy GFR" wynikający z samej pracy dializatora. Niemniej, dla zwiększenia precyzji, zawsze możemy pomnożyć otrzymany wynik przez współczynnik *SC* lub *SA*.

Weryfikacja w praktyce – porównanie wyników

Przeanalizujmy konkretny przykład pacjenta z intensywnej terapii:

- masa ciała: 70 kg,
- CVVH, zlecony sumaryczny przepływ płynów dializacyjnych (ultrafiltratu): 35 ml/kg/h,
- antybiotykoterapia cefepimem (niezbędne do obliczeń wartości w tabeli 1).

Przepływ ultrafiltratu [ml/h] =
= 70 kg × 35 ml/kg/h = 2450 ml/h

Współczynnik przenikania *SC*

$$\mathrm{CL} \approx \frac{2450 \times 0{,}86}{60} = 35{,}12\ \mathrm{ml/min}$$

Wiązanie z białkami

$$\mathrm{CL} \approx \frac{2450 \times 0{,}80}{60} = 32{,}67\ \mathrm{ml/min}$$

Uproszczona metoda

$$\mathrm{CL} \approx \frac{2450}{60} = 40{,}83\ \mathrm{ml/min}$$

Zestawienie wyników uzyskanych na podstawie trzech wariantów obliczeń prowadzi do kluczowego wniosku klinicznego: wszystkie drogi prowadzą mniej więcej w to samo miejsce. Niezależnie od poziomu szczegółowości wzoru i uwzględnienia współczynnika *SC*, uzyskane wartości mieszczą się w tym samym przedziale klirensu: 30–40 ml/min. Oznacza to, że w tym konkretnym przypadku pacjent poddany CRRT z zerową własną diurezą w rzeczywistości charakteryzuje się eliminacją leku odpowiadającą umiarkowanej niewydolności nerek. Nawet najprostszy szacunek daje natychmiast prawidłowy rząd wielkości i chroni przed możliwym błędem terapeutycznym.

Warto w tym miejscu powrócić do kluczowego założenia metody uproszczonej – wyznacza ona jedynie górną, teoretyczną granicę klirensu generowanego przez aparat, milcząco przyjmując *SC* lub *SA* = 1. O ile założenie to stanowi wystarczające przybliżenie dla leków o niskim wiązaniu z białkami osocza, o tyle w przypadku substancji silnie wiążących się z albuminami staje się poważną pułapką kliniczną.

Niezależnie od tego, czy eliminacja leku zachodzi głównie na drodze konwekcji (gdzie operujemy współczynnikiem przenikania *SC*), czy dyfuzji (gdzie mowa o współczynniku nasycenia dializatu *SA*), przy znacznej frakcji leku związanej z białkami oba te parametry drastycznie spadają. W konsekwencji rzeczywista eliminacja leku stanowi jedynie znikomy ułamek wydajności

CVVH$_{\text{pre-dilution}}$

$$\mathrm{CL_{CVVH}} = \mathrm{Q_{uf}} \times \mathrm{SC} \times \frac{\mathrm{Q_b}}{\mathrm{Q_b} + \mathrm{Q_{rf}}}$$

CVVHD

$$\mathrm{CL_{CVVHD}} = \mathrm{Q_d} \times \mathrm{SA}$$

CVVH$_{\text{post-dilution}}$

$$\mathrm{CL_{CVVH}} = \mathrm{Q_{uf}} \times \mathrm{SC}$$

CVVHDF

$$\mathrm{CL_{CVVHDF}} = \mathrm{Q_{uf}} + \mathrm{Q_d} \times \mathrm{SA}$$

Gdzie:

- Q_{uf} – całkowity przepływ ultrafiltratu przez filtr
- Q_d – całkowity przepływ dializatu przez filtr
- Q_b – szybkość przepływu krwi
- Q_{rf} – szybkość przepływu płynu uzupełniającego podawanego przed filtrem (*pre-filter replacement fluid*)
- *SC* – współczynnik przenikania leku
- *SA* – współczynnik saturacji leku

dializatora. Utożsamienie wyliczonego „zastępczego GFR" z realnym klirensem substancji prowadzi wówczas do drastycznego przeszacowania eliminacji leku. W efekcie grozi to błędną decyzją o nieuzasadnionym zwiększeniu dawki i narażeniem pacjenta na kumulację leku oraz narastającą toksyczność.

Z tego powodu pomnożenie wyniku przez właściwy dla danego trybu współczynnik przestaje być jedynie opcjonalnym zabiegiem zwiększającym precyzję, a staje się bezwzględnym wymogiem poprawności analizy za każdym razem, gdy lek w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza.



Od wyniku z kalkulatora do konkretnej dawki na zleceniu

Co w praktyce oznacza dla nas wyliczenie, że klirens dializacyjny danego leku wynosi np. 35 ml/min? Otrzymana wartość stanowi nasz „zastępczy eGFR", wynikający bezpośrednio z pracy aparatu CRRT. Mając ten wynik, możemy wrócić do standardowych tabel dawkowania zawartych w uznanych przewodnikach klinicznych (np. w kontekście antybiotyków szczególnie warto sięgnąć po Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide [5]). Zamiast szukać dedykowanych wierszy dla CRRT, które często nie istnieją, wystarczy odnaleźć wiersz odpowiadający przedziałowi klirensu uwzględniającemu wyliczoną wartość i natychmiast wybrać właściwy, bezpieczny schemat dawkowania.

Od tabel do modeli PopPK – skąd biorą się rekomendacje dawkowania podczas CRRT?

Wracając na chwilę do wspomnianych wcześniej wytycznych Stanforda (*Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide*), możemy zauważyć dedykowaną rubrykę dotyczącą rekomendacji podczas dializoterapii, w tym CRRT [5]. Żeby odpowiedzieć na pytanie, skąd wzięły się w niej rekomendowane dawki, zachęcam do zerknięcia do bibliografii i referencji. Okazuje się, że za większością tych zaleceń stoją modele populacyjnej farmakokinetyki (PopPK). Udowadnia to, że farmakokinetyka populacyjna nie jest zatem akademicką abstrakcją, lecz ukrytym silnikiem napędzającym współczesne wytyczne i personalizowaną farmakoterapię.

Doskonałym tego przykładem i bezpośrednim dowodem w referencjach są przełomowe prace Al-Shaera i współautorów [6,7] dotyczące cefepimu u chorych w stanie krytycznym poddawanych CRRT. Badacze ci stworzyli wielokompartmentowe modele półmechanistyczne, w których parametry pracy aparatu, w tym przestój filtra (*downtime*), całkowity przepływ krwi (Q_b) oraz realny przepływ effluentu (Q_{eff}), wbudowano bezpośrednio w opis losów leku w organizmie. To właśnie ich symulacje wykazały, że przy wysokich przepływach tradycyjne przerywane wlewy nie osiągają celu terapeutycznego ($100\%fT>MIC$), co dało naukową podstawę do wpisania do wytycznych Stanforda wlewów przedłużonych i ciągłych.

Tego typu analiza staje się bezcenna w sytuacjach, gdy w przewodnikach zderzamy się z brakiem informacji. Spoglądając na ceftarolinę, nowoczesną cefalosporynę V generacji stosowaną m.in. w ciężkich zakażeniach MRSA, w rubryce CRRT w przewodniku Stanforda znajdziemy jedynie krótki opis *No data*. Dlatego też wspomniane prace zespołu Al-Shaera stały się bezpośrednią inspiracją dla naszego zespołu, aby uzupełnić ten brak danych. Opracowaliśmy podobny model dla ceftaroliny, a wykorzystując analizę prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (PTA) dla różnych modalności CRRT i ustawień aparatury, wskazaliśmy precyzyjne rekomendacje dotyczące dawkowania w różnych scenariuszach klinicznych [8]. *Być może i nasza praca znajdzie się w kolejnej aktualizacji guidebooka Stanforda?*

W tym miejscu zamyka się pełna ścieżka ewolucji dawkowania w trakcie prowadzonej CRRT – od szybkich



szacunków na marginesie karty zleceń (dających natychmiastowy „zastępczy eGFR"), przez korzystanie z dedykowanych tabel, aż po docelowe modele PopPK. Sukcesywne zastępowanie haseł *No data* w światowych wytycznych konkretnymi zaleceniami z badań PopPK to krok w stronę medycyny precyzyjnej – sytuacji, w której zespół terapeutyczny przy łóżku pacjenta nie musi zgadywać, lecz otrzymuje precyzyjne, poparte nauką zalecenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Jang SM, Awdishu L. Drug dosing considerations in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2021;34(6):480–488. doi: 10.1111/sdi.12972.
2. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother*. 2020;54:43–55. doi: 10.1177/1060028019865873.
3. Bentley ML. Principles of Estimating Renal Clearance, Acute Kidney Injury, and Renal Replacement in the Critically Ill Patient. *ACCP Updates in Therapeutics® 2015: Critical Care Pharmacy Preparatory Review Course*. 2015; Virginia.
4. Beaubien-Souligny W, Thompson Bastin M, Teixeira JP, Cerda J, Connor MJ, Dijanic Zeidman A, et al. Proceedings of the University of Alabama at Birmingham Continuous Renal Replacement Therapy Academy (2023–2024). *Kidney360*. 2025;6(10):1798–809. doi: 10.34067/KID.0000000951.
5. Department of Pharmacy. Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide. Dostęp z: https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-ABX-Dosing-Guide.pdf [cytowano: 15.04.2026 r.).
6. Al-Shaer MH, Philpott CD, Droege CA, Courter JD, Healy DP, Droege ME, et al. Cefepime Population Pharmacokinetics and Target Attainment in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*. 2021;65(6):e00144–21. doi: 10.1128/AAC.00144-21.
7. Al-Shaer MH, Maguigan K, Ashton J, Venugopalan V, Droege ME, Philpott CD, et al. Applying Cefepime Population Pharmacokinetics to Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*. 2022;66(1):e0161121. doi: 10.1128/AAC.01611-21.
8. Adamiszak A, Pietrzkiewicz K, Bartkowska-Śniatkowska A, Smuszkiewicz P, Kusza K, Grześkowiak E, et al. Do Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy Require Ceftaroline Dosage Adjustments? Ceftaroline PopPK Model and Dosage Simulations with the Probability of Target Attainment Analysis Based on Retrospective Data. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14:347. doi: 10.3390/antibiotics14040347.

dr n. farm. Magdalena Olejniczak-Rabinek[1]
mgr farm. Anna Okolus[2]

[1] Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
[2] Beskidzkie Centrum Onkologii – Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej ul. Wyzwolenia 18, 43-300 Bielsko-Biała
anna.okolus@onkologia.bielsko.pl

Powikłania kardiologiczne leczenia onkologicznego – od antracyklin po immunoterapię. Nadzór kardiologiczny u pacjentów po leczeniu nowotworów. Część 2

Artykuł stanowi kontynuację publikacji zamieszczonej w numerze 67.

Streszczenie

Toksyczność sercowo-naczyniowa terapii przeciwnowotworowych jest wiodącą przyczyną zachorowalności i śmiertelności u osób, które przeżyły chorobę nowotworową. Artykuł omawia powikłania kardiologiczne w czterech obszarach: antracyklin i leków alkilujących, z uwzględnieniem zasad obliczania dawek ekwiwalentnych, postępowania przy sekwencyjnym stosowaniu różnych preparatów oraz roli preparatów liposomalnych; nowych leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii; zaburzeń rytmu serca ze szczególnym uwzględnieniem interakcji z kortykosteroidami, lekami przeciwwymiotnymi i przeciwdepresyjnymi; długoterminowego nadzoru kardiologicznego po zakończeniu leczenia. Zalecenia oparto na Wytycznych ESC 2022 dotyczących kardioonkologii. Szczególną uwagę poświęcono dorosłym po nowotworach przebytych w dzieciństwie – ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest w tej grupie 7-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej i utrzymuje się przez całe dorosłe życie.

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, antracykliny, kardioonkologia, zaburzenia rytmu, immunoterapia, nadzór kardiologiczny, nowotwory dziecięce, dawka ekwiwalentna

Abstract

Cardiovascular toxicity of anticancer therapies represents one of the leading causes of morbidity and mortality among cancer survivors. The article reviews cardiac complications across four therapeutic areas: anthracyclines and alkylating agents, including cumulative dose equivalence and the role of liposomal formulations; novel targeted therapies and immunotherapy; cardiac arrhythmias with emphasis on drug interactions; and long-term cardio-oncological surveillance after treatment. Childhood cancer survivors carry a 7-fold higher cardiovascular mortality risk compared to the general population – a risk that persists throughout adult life and demands lifelong cardiac follow-up. Despite progress in cardio-oncology, a critical evidence gap remains in the paediatric population, resulting in significant variability in clinical practice.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, cardio-oncology, arrhythmia, immunotherapy, cardiac surveillance, childhood cancer survivors, equivalent dose



CZĘŚĆ III. Zaburzenia rytmu serca a interakcje lekowe

Zaburzenia rytmu serca stanowią istotny i wciąż niedoceniany aspekt kardiotoksyczności leczenia onkologicznego. Rzeczywista częstość arytmii jest prawdopodobnie niedoszacowana z powodu niewystarczającego monitorowania i ograniczenia nadzoru do sporadycznych, punktowych zapisów EKG [1]. Spektrum zaburzeń rytmu obejmuje migotanie przedsionków, wydłużenie QTc z ryzykiem *torsade de pointes* oraz bradyarytmie – każda z tych kategorii wymaga odrębnego podejścia i ma specyficzny profil interakcji lekowych [8,11–14]. W tabeli 6 zebrano wybrane interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków przeciwnowotworowych istotne klinicznie dla zespołu terapeutycznego.

15. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (AF, ang. *atrial fibrillation*) jest najczęstszą klinicznie istotną arytmią u pacjentów onkologicznych, dotyczy 2–16% leczonych, z wyraźnie wyższą częstością po zabiegach torakochirurgicznych (6–32% po operacjach na płucach). Dwukierunkowy związek między nowotworem a AF jest dobrze udokumentowany – ryzyko nowotworu jest 3-krotnie wyższe w pierwszych 3 miesiącach po rozpoznaniu AF, a ryzyko AF wzrasta o 20% w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania nowotworu [1]. Spośród leków onkologicznych szczególny wpływ na migotanie przedsionków ma ibrutynib (AF u 3–16% pacjentów), inhibitory mTOR, antracykliny (poprzez remodeling przedsionków prowadzący do ich włóknienia) i ICI (poprzez autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego) [2,11–14].

Interakcje z lekami wspomagającymi

Kortykosteroidy, niezbędny element wielu schematów chemioterapii, wykazują udokumentowane działanie proarytmiczne, działając zarówno poprzez bezpośredni wpływ na kanały jonowe kardiomiocytów, jak i pośrednio, powodując retencję sodu i wody, hipokaliemię oraz nadciśnienie tętnicze. Dane literaturowe wskazują na 2–4-krotnie wyższe ryzyko AF przy stosowaniu wysokich dawek glikokortykosteroidów w populacji ogólnej. W skojarzeniu z TKI metabolizowanymi przez CYP3A4 kortykosteroidy mogą ponadto istotnie zmieniać stężenie leku onkologicznego we krwi, modyfikując zarówno skuteczność terapii onkologicznej, jak i toksyczność kardiologiczną. Beavers i wsp. wskazują, że steroidy podawane razem z terapiami onkologicznymi powodującymi nadciśnienie mogą działać synergistycznie [12–14].

Ondansetron i inne antagonisty 5-HT3 (granisetron, palonosetron) stosowane jako leki przeciwwymiotne wykazują działanie proarytmiczne poprzez blokadę kanałów hERG (IKr) i wydłużenie odstępu QT. Efekt ten jest szczególnie niepokojący przy jednoczesnym stosowaniu leków onkologicznych wysokiego ryzyka QTc – trójtlenku arsenu, nilotynibu lub rybocyklibu [1,8,11–14].

Leki przeciwdepresyjne są stosowane u około 25% pacjentów onkologicznych, zarówno w depresji reaktywnej, jak i w leczeniu bólu neuropatycznego. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA – amitryptylina, nortryptylina) blokują jednocześnie kanały sodowe i hERG, co może prowadzić do wydłużenia QTc i zwiększonego ryzyka *torsade de pointes*. Niektóre SSRI – szczególnie citalopram i escitalopram – wydłużają QTc w mechanizmie dawkozależnym i wymagają szczególnej ostrożności. Odrębną klinicznie ważną interakcją jest wpływ leków przeciwdepresyjnych na skuteczność tamoksyfenu: silne inhibitory CYP2D6 – paroksetyna, fluoksetyna i bupropion – zmniejszają konwersję tamoksyfenu do jego aktywnego metabolitu endoksyfenu. U kobiet przyjmujących tamoksyfen zaleca się zatem preferowanie leków przeciwdepresyjnych o minimalnym hamowaniu CYP2D6, takich jak mirtazapina, trazodon lub wenlafaksyna [12–14].

16. Wydłużenie QTc i *torsade de pointes*

Wydłużenie QTc jest punktem konwergencji działania wielu jednocześnie stosowanych leków poprzez blokadę szybkiego prądu prostującego potasowego IKr przenoszonego przez kanał kodowany przez gen hERG [2]. ESC 2022 zaleca obliczanie QTc metodą Fridericii ($QTcF = QT/\sqrt[3]{RR}$), która jest

Tabela 6. Terapie przeciwnowotworowe związane z kardiomiopatią i niewydolnością mięśnia sercowego – farmakokinetyka, farmakodynamika i wskazówki kliniczne istotne dla zespołu terapeutycznego [8].

KLASA TERAPEUTYCZNA	KLUCZOWE INTERAKCJE I WSKAZÓWKI KLINICZNE
Antracykliny (daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, idarubicyna, mitoksantron, postacie liposomalne)	Substrat CYP3A4: doksorubicyna (i liposomalna). Substrat P-gp: daunorubicyna, doksorubicyna, idarubicyna, mitoksantron i postacie liposomalne. Induktor P-gp: antracykliny. Addytywne ryzyko CTRCD z inhibitorami HER-2 i innymi lekami o podobnym działaniu. Addytywne ryzyko zakrzepicy z IMiD/sterydami, ponatynibem lub pegaspargazą. Addytywne ryzyko wydłużenia QTc. Doksorubicyna może obniżać stężenie digoksyny o ~50% – monitorować SDC. Wybrane inhibitory CYP3A4 i P-gp (np. leki antyarytmiczne klasy IV, atorwastatyna, tikagrelor) mogą zwiększać stężenie antracyklin. Karwedilol może zwiększać stężenie antracyklin.
Antagoniści HER-2 (trastuzumab i pochodne IV/SC; TKI: lapatynib, neratynib, tukatynib PO)	Substrat CYP3A4 i P-gp: ado-trastuzumab emtanzyna, fam-trastuzumab derukstekan, lapatynib, neratynib, tukatynib. Inhibitor CYP3A4/P-gp: lapatynib, tukatynib, neratynib. Addytywne ryzyko CTRCD z antracyklinami. Addytywne ryzyko wydłużenia QTc z wybranymi TKI HER-2/EGFR. Inhibitory CYP3A4 i P-gp (np. leki antyarytmiczne klasy IV, atorwastatyna, tikagrelor) mogą zwiększać stężenie antagonistów HER-2. Karwedilol może zwiększać stężenie wybranych antagonistów HER-2. Doustni antagoniści HER-2 mogą wchodzić w interakcje z DOAC, statynami i lekami antyarytmicznymi.
Wybrane leki alkilujące (cyklofosfamid IV/PO, trabektedyna IV)	Substrat CYP3A4: cyklofosfamid, trabektedyna. Substrat CYP2C19/2C9: cyklofosfamid. Substrat P-gp: trabektedyna. Addytywne ryzyko CTRCD z antracyklinami. Wybrane inhibitory CYP3A4 (np. leki antyarytmiczne klasy IV, atorwastatyna, tikagrelor) mogą zwiększać stężenie cyklofosfamidu i trabektedyny.
Inhibitory BCR-ABL (ascyminib, bozutynib, dazatynib, imatynib, nilotynib, ponatynib PO)	Substrat i inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-gp (szczegółowo: patrz oryginał). Addytywne ryzyko HTN z ponatynibem i imatynibem. Addytywne ryzyko nadciśnienia płucnego z dazatynibem. Addytywne ryzyko zakrzepicy z ponatynibem i IMiD/sterydami. Wybrane inhibitory CYP3A4 i P-gp mogą zwiększać stężenie TKI BCR-ABL. Imatynib może zwiększać stężenie beta-blokerów, flekainidu i propafenonu. Karwedilol może zwiększać stężenie TKI BCR-ABL. Wybrane TKI BCR-ABL mogą zwiększać stężenie statyn, DOAC, leków antyarytmicznych i CCB.
Inhibitory BRAF/MEK (dabrafenib, enkorafenib, trametynib, binimetynib, selumetynib, wemurafenib PO)	Substrat CYP3A4 i P-gp (większość). Inhibitor i induktor CYP3A4: dabrafenib, enkorafenib, wemurafenib. Addytywne ryzyko zapalenia mięśnia sercowego z inhibitorami BRAF i MEK. Addytywne ryzyko HTN z wemurafenibem. Addytywne ryzyko wydłużenia QTc. Wybrane inhibitory CYP3A4 i P-gp mogą zwiększać stężenie inhibitorów BRAF/MEK. Karwedilol może zwiększać stężenie inhibitorów BRAF/MEK. Wemurafenib może zwiększać stężenie beta-blokerów, flekainidu i propafenonu.
Inhibitory VEGF (przeciwciała: bewacyzumab, aflibercept, ramucyrumab IV; TKI: aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitynib, wandetanib PO)	Substrat CYP3A4 i P-gp (większość TKI). Inhibitor CYP3A4/2C9/2C19/P-gp: wybrane TKI. Addytywne ryzyko HTN przy wszystkich VEGFi. Addytywne ryzyko krwawienia przy wybranych VEGFi. Addytywne ryzyko wydłużenia QTc z wybranymi VEGFi. Wybrane inhibitory CYP3A4 i P-gp mogą zwiększać stężenie VEGFi. Karwedilol może zwiększać stężenie VEGFi. Wybrane VEGFi mogą zwiększać stężenie statyn, DOAC, leków antyarytmicznych i CCB. Ostrożność przy suplementach (witamina E, olej rybny) – ryzyko krwawienia.
Inhibitory BTK (akalabrutynib, ibrutynib, pirtobrutynib, zanubrutynib PO)	Substrat CYP3A4 i P-gp (większość). Inhibitor CYP3A4: ibrutynib, zanubrutynib. Addytywne ryzyko krwawienia z innymi lekami wpływającymi na hemostazę. Wybrane inhibitory CYP3A4 i P-gp mogą zwiększać stężenie BTKi. Karwedilol może zwiększać stężenie wybranych BTKi. Ostrożność przy suplementach (witamina E, olej rybny) – ryzyko krwawienia.
Inhibitory proteasomu (bortezomib IV/SC, karfilzomib IV, iksazomib PO)	Substrat CYP3A4/2C9/2D6: bortezomib, iksazomib. Substrat P-gp: karfilzomib, iksazomib. Addytywne ryzyko nadciśnienia. Wybrane inhibitory CYP3A4 i P-gp mogą zwiększać stężenie bortezomibu lub iksazomibu. Karwedilol może zwiększać stężenie karfilzomibu lub iksazomibu.
Inhibitory punktów kontrolnych (ICI)	Brak istotnych interakcji farmakokinetycznych. Addytywne ryzyko CTRCD (np. z antracyklinami), HTN (np. z VEGFi). Ryzyko zapalenia mięśnia sercowego wyższe przy stosowaniu dwóch ICI jednocześnie.
Terapia komórkami CAR-T	Brak istotnych interakcji farmakokinetycznych. Addytywne ryzyko CTRCD (związane głównie z CRS).

Skróty: AAD – leki przeciwarytmiczne; CAM – medycyna komplementarna i alternatywna; CCB – blokery kanału wapniowego; CTRCD – dysfunkcja serca związana z leczeniem nowotworów; HTN – nadciśnienie tętnicze; IMiD – leki immunomodulujące; IND – induktor; INH – inhibitor; SUB – substrat; SDC – stężenie digoksyny w surowicy; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; VPA – leki wazopresyjne. Interakcje lekowe mogą być złożone – zaleca się konsultację z farmaceutą klinicznym. Źródło: [9].

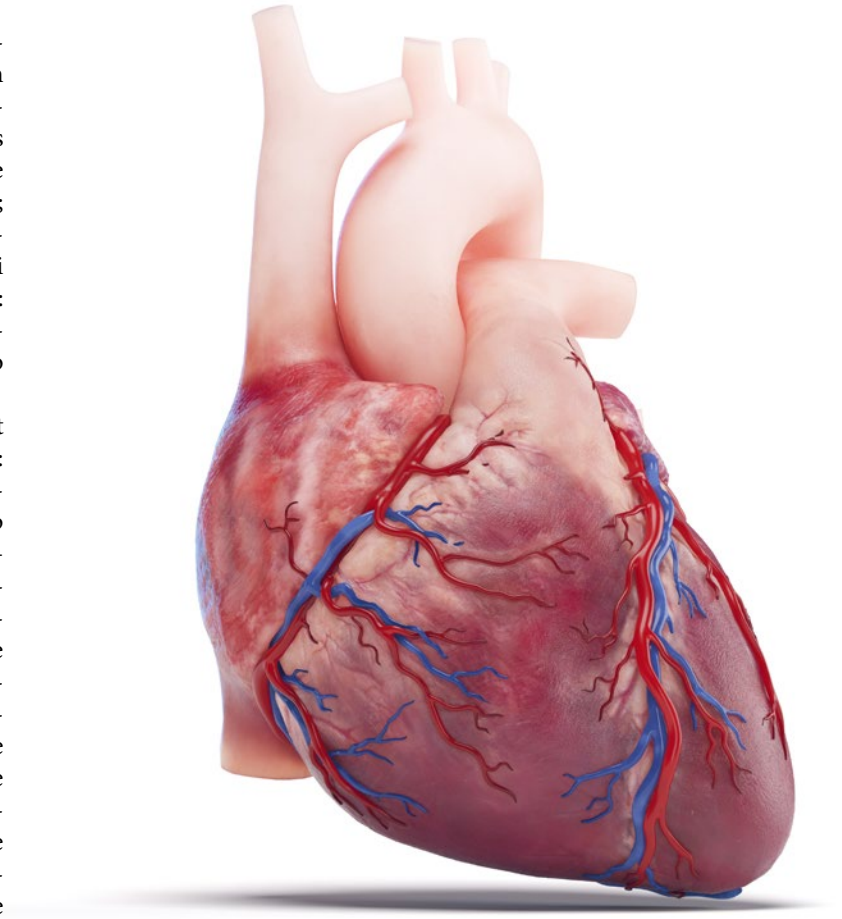
dokładniejsza od powszechniej stosowanego wzoru Bazetta przy skrajnych częstościach rytmu serca. Za wartości progowe przyjęto: QTcF ≥480 ms – zintensyfikowane monitorowanie i korekcja odwracalnych przyczyn; QTcF ≥500 ms – bezwzględna interwencja i wstrzymanie leku [1]. Leki onkologiczne wysokiego ryzyka TdP to: trójtlenek arsenu, nilotynib, wandetanib, rybocyklib, pazopanib, sunitynib i toremifen [2,11–14].

Rzeczywiste ryzyko kliniczne jest wynikiem kumulacji trzech wymiarów: farmakodynamicznego (addytywna blokada hERG przez leki z różnych grup – lek onkologiczny + ondansetron + SSRI + azol lub makrolid), farmakokinetycznego (inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie TKI, nasilając działanie na hERG) i elektrolitowego (hipokaliemia K^+ ≤3,5 mmol/l i hipomagnezemia Mg^{2+} ≤1,6 mmol/l samodzielnie wydłużają QTc). ESC zaleca utrzymanie K^+ >4,0 mmol/l i Mg^{2+} >2,0 mg/dl u pacjentów przyjmujących leki wpływające na wydłużenie odcinka QTc. Prawidłowe stężenia elektrolitów są szczególnie trudne do utrzymania przy nudnościach, wymiotach i biegunkach towarzyszących chemioterapii lub nefrotoksyczności leków onkologicznych [1,11–14].

Beavers i wsp. opracowali szczegółową klasyfikację leków nieonkologicznych wydłużających QTc, na które szczególnie należy zwracać uwagę u pacjentów onkologicznych: z grupy leków przeciwwymiotnych – ondansetron, droperidol i chlorpromazyna; z antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych – azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, cyprofloksacyna i flukonazol; z leków psychotropowych – citalopram, escitalopram, haloperidol i metadon; z leków antyarytmicznych – amiodaron, dofetylid, sotalol i chinidyna [12].

Algorytm decyzyjny:

- QTcF ≥480 ms i <500 ms → cotygodniowe EKG, korekcja czynników odwracalnych (elektrolity, eliminacja interakcji);
- QTcF ≥500 ms → wstrzymanie stosowania leku onkologicznego;
- TdP lub utrwalona arytmia komorowa → bezwzględne odstawienie leku i leczenie zgodne z wytycznymi kardiologicznymi.
- Po normalizacji QTcF ≤480 ms – rozważyć wznowienie stosowania leku w zmniejszonej dawce po konsultacji z multidyscyplinarnym zespołem [1].



17. Bradyarytmie

Bradykardia zatokowa dotyczy niemal 30% pacjentów leczonych paklitakselem (wpływ na mikrotubule układu bodźcoprzewodzącego) i nawet 50% chorych ze szpiczakiem przyjmujących talidomid (wzrost napięcia przywspółczulnego). Wśród inhibitorów kinaz tyrozynowych bradykardia jest najczęstsza przy pazopanibie (2–19%); inhibitory kinazy ALK (kryzotynib) wywołują ją u ok. 15% pacjentów poprzez bezpośredni wpływ na kanały If w węźle zatokowo-przedsionkowym [2]. Blokery kanałów wapniowych z grupy niedihydropirydynowej (werapamil, diltiazem) i beta-adrenolityki stosowane w kontroli rytmu lub profilaktyce kardiotoksyczności mogą addytywnie nasilać bradykardię wywołaną przez leki onkologiczne [1,8,11–14].

18. Leczenie AF i monitorowanie arytmii

Leczenie migotania przedsionków (AF) u pacjentów onkologicznych powinno być zgodne ze schematem ABC [leczenie przeciwkrzepliwe (ang. *Anticoagulation*), lepsza kontrola objawów (ang. *Better symptom control*), leczenie chorób współistniejących (ang. *Cardiovascular risk factors*]. W kontroli częstości rytmu komór preferowane są beta-adrenolityki. Diltiazemu i werapamilu należy unikać ze względu na interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP3A4 [1]. W wyborze antykoagulacji preferowane są NOAC (nowe doustne antykoagulanty, ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) z zastrzeżeniem licznych interakcji farmakokinetycznych przy wielu TKI. Beavers i wsp. wskazują, że rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane zarówno przez CYP3A4, jak i glikoproteinę P, podczas gdy dabigatran i edoksaban zależą wyłącznie od glikoproteiny P – znajomość tych szlaków pozwala przewidzieć interakcje z konkretnymi TKI i dobrać bezpieczniejszy antykoagulant. Należy unikać NOAC w nowotworach przewodu pokarmowego [8,12–14].

Antracykliny stosowane w leczeniu ostrych białaczek, chłoniaków i mięsaków dziecięcych tworzą substrat arytmogenny poprzez uszkodzenie mitochondriów kardiomiocytów i zwłóknienie mięśnia sercowego, ujawniający się klinicznie jako arytmie nadkomorowe lub komorowe dopiero wiele lat po zakończeniu leczenia. Radioterapia z polem obejmującym śródpiersie prowadzi do postępującego zwłóknienia układu bodźcoprzewodzącego predysponującego do bradyarytmii i bloków przedsionkowo-komorowych. ESC 2022 zaleca



coroczne EKG u dorosłych po nowotworach dziecięcych leczonych antracyklinami lub radioterapią klatki piersiowej przez całe dorosłe życie [1,5,7].

CZĘŚĆ IV. Opieka kardiologiczna po zakończeniu leczenia onkologicznego

Zakończenie leczenia onkologicznego nie oznacza końca ryzyka sercowo-naczyniowego. Wiele toksyczności ujawnia się lub nasila z opóźnieniem, niekiedy po wielu latach od ekspozycji na kardiotoksyczne leczenie [2,8]. Wytyczne ESC 2022 wprowadziły usystematyzowane, oparte na dowodach zalecenia długoterminowej obserwacji dla wszystkich grup pacjentów po leczeniu onkologicznym, definiując strategie nadzoru adekwatne do indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego [1]. Strategie zapobiegawcze i podejścia terapeutyczne w kardiotoksyczności przedstawiono w tabeli 7.

19. Zasady ogólne i ramy czasowe

Punktem wyjścia jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w ciągu pierwszego roku, z obowiązkowym TTE u wszystkich dorosłych leczonych antracyklinami. Uzasadnieniem jest fakt, że subkliniczna dysfunkcja lewej komory – szczególnie obniżenie GLS (ang. *global longitudinal strain*, globalne odkształcenie podłużne) przy zachowanej LVEF – może być obecna u pacjentów klinicznie pozornie zdrowych i identyfikować ich jako osoby zagrożone późną kardiomiopatią. GLS jest czulszym wskaźnikiem wczesnej dysfunkcji skurczowej niż LVEF i jest zalecany do rutynowej oceny przy każdym TTE u pacjentów po leczeniu onkologicznym [1,8].

ESC 2022 zaleca ponowną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego po 5 latach od zakończenia leczenia uwzględniającą nowe lub rozwijające się czynniki ryzyka CVD i nowe incydenty sercowo-naczyniowe. Ryzyko u wyleczonych z raka nie jest statyczne – ulega zmianie w czasie i wymaga cyklicznej weryfikacji. U wszystkich pacjentów z LVEF <50% (niezależnie od czasu, jaki upłynął od leczenia) zaleca się wdrożenie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityku [1].

Tabela 7. Strategie zapobiegawcze i podejścia terapeutyczne w kardiotoksyczności [9,15].

STRATEGIA	OPIS	ZASTOSOWANIE
Wstępna ocena ryzyka	Przesiewowe badanie sercowo-naczyniowe przed rozpoczęciem terapii.	Identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka na podstawie chorób współistniejących i historii kardiologicznej.
Regularne monitorowanie kardiologiczne	Rutynowe badania obrazowe (TTE z GLS) i ocena biomarkerów (troponina, BNP/NT-proBNP).	Wczesne wykrycie CTRCD.
Leki kardioprotekcyjne	ACEI/ARB, beta-adrenolityki, statyny.	Zapobieganie lub łagodzenie kardiotoksyczności.
Preparaty liposomalne antracyklin	Zamknięcie leku w nanocząsteczkach lipidowych zmniejsza jego wychwyt przez kardiomiocyty.	Kardioprotekcja przy kontynuacji leczenia antracyklinami u pacjentów wysokiego ryzyka.
Ćwiczenia i interwencje stylu życia	Ustrukturyzowane programy ćwiczeń aerobowych i interwencje dietetyczne.	Poprawa wydolności sercowo-oddechowej i łagodzenie skutków leczenia.
Wielodyscyplinarna współpraca kardio-onkologiczna	Ścisła współpraca onkologów, kardiologów, farmaceutów, dietetyków, fizjoterapeutów.	Optymalizacja terapii nowotworowej i działań kardioprotekcyjnych.

20. Opieka po antracyklinach – specyfika późnej kardiotoksyczności

Progi interwencji farmakologicznej po zakończeniu leczenia są precyzyjnie określone przez ESC 2022. Umiarkowana bezobjawowa CTRCD (LVEF 40–49% lub mniejszy spadek do tej wartości + nowy spadek GLS >15% i/lub wzrost biomarkerów) wymaga wdrożenia ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityku. Łagodna bezobjawowa CTRCD (LVEF ≥50%, ale nowy spadek GLS >15% i/lub wzrost biomarkerów) wymaga rozważenia ACEI/ARB. Leki kardiologiczne wdrożone z powodu ciężkiej CTRCD podczas leczenia należy kontynuować długoterminowo. Decyzja o ewentualnym odstawieniu wymaga multidyscyplinarnej oceny [1,13,15].

Pacjentki po raku piersi leczone sekwencją antracyklina → trastuzumab stanowią grupę podwyższonego ryzyka późnej kardiomiopatii. TTE co 3 miesiące podczas trastuzumabu powinno być kontynuowane przez co najmniej 12 miesięcy po jego zakończeniu. Wzrost cTn przed przejściem na trastuzumab identyfikuje pacjentki zagrożone nieodwracalną dysfunkcją lewej komory [2,12–14].

Bloom i wsp. wskazują, że u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca po kardiotoksycznym leczeniu onkologicznym wśród poddanych implantacji LVAD (ang. *left ventricular assist device*, urządzenie wspomagające lewą komorę) z powodu kardiomiopatii indukowanej antracyklinami nie stwierdzono istotnych różnic w rocznym przeżyciu w porównaniu z pacjentami z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Koncepcja permisywnej kardiotoksyczności – akceptowania pewnego zwiększonego ryzyka sercowego w imię optymalnego leczenia onkologicznego – jest istotnym elementem decyzji klinicznych. Badanie SAFE-HEaRt wykazało, że 90% pacjentek z rakiem piersi HER2+ i dysfunkcją lewej komory było w stanie ukończyć planowane leczenie onkologiczne przy odpowiedniej kardioprotekcji [8].

21. Opieka nad dorosłymi po nowotworach dziecięcych

Dorośli po nowotworach przebytych w dzieciństwie stanowią grupę wyjątkową. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest w tej grupie 7-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a zwiększone ryzyko chorób sercowych utrzymuje się po 50. roku życia, co oznacza konieczność nadzoru przez całe dorosłe życie [3,6,7,13]. ESC 2022 zaleca coroczną przesiewową ocenę czynników ryzyka CVD u wszystkich leczonych antracyklinami lub radioterapią klatki piersiowej [1]. Guida i wsp. wskazują, że czynniki kardiometaboliczne były obecne u ok. 10% wyleczonych z raka dziecięcego do 35. roku życia i stanowiły silne predyktory późnej niewydolności serca i choroby niedokrwiennej [5].

Radioterapia klatki piersiowej powoduje waskulopatię popromienną ujawniającą się typowo 5–10 lat po leczeniu. Zmiany mają charakter koncentryczny, rozsiany, o morfologii odmiennej od klasycznej miażdżycy. Przy rewaskularyzacji preferowane jest PCI z użyciem stentów uwalniających lek nad CABG ze względu na trudności chirurgiczne w polu popromiennym. Wady zastawkowe, szczególnie zwężenie zastawki aortalnej, rozwijają się typowo powyżej 10 lat po napromienianiu śródpiersia [1,5–7].

22. Opieka po nowych lekach celowanych i immunoterapii

Zakończenie leczenia VEGFI wymaga stopniowej redukcji lub odstawienia leków hipotensyjnych pod kontrolą codziennych pomiarów ciśnienia. Migotanie przedsionków rozwinięte podczas ibrutynibu może mieć charakter przetrwały po jego zakończeniu i wymagać długoterminowej antykoagulacji. Pacjenci po nilotynibie i ponatynibie wymagają przez całe życie intensywnej kontroli czynników ryzyka CVD z coroczną oceną wskaźnika kostkowo-ramiennego (ABI). ICI mogą wywoływać późne powikłania sercowo-naczyniowe – przyspieszenie miażdżycy i hipercholesterolemia mogą ujawniać się miesiące lub lata po zakończeniu terapii, co wymaga corocznej oceny profilu lipidowego [1,13,14].

23. Ciąża, rehabilitacja i edukacja

Kobiety po kardiotoksycznym leczeniu onkologicznym planujące ciążę wymagają wielodyscyplinarnej oceny kardiologicznej przed lub w pierwszym trymestrze – wzrost rzutu serca o 40%–50% może ujawnić subkliniczną dysfunkcję lewej komory. Uprzednia CTRCD zwiększa ryzyko incydentów sercowych podczas ciąży aż 47-krotnie [1,5].

Wysiłek fizyczny jest silną, wielokierunkową opcją terapeutyczną. Każdy wzrost wydolności krążeniowo-oddechowej o 1 MET wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn CVD o 14%. Wszystkich pacjentów po nowotworach należy zachęcać do aktywności fizycznej przez co najmniej 150 minut tygodniowo [2]. Pacjent powinien dysponować dokumentem kardio-onkologicznej historii leczenia zawierającym: skumulowane dawki antracyklin w przeliczeniu na ekwiwalent doksorubicyny, pole i dawkę radioterapii (z MHD), stosowane leki celowane i immunoterapie oraz wyniki wyjściowej echokardiografii i biomarkerów – dokument ten powinien towarzyszyć pacjentowi przez całe życie i być aktualizowany przy każdym nowym leczeniu onkologicznym [1,5,13].

Rola farmaceuty w zespole kardioonkologicznym

Rola farmaceuty w wielodyscyplinarnym zespole kardioonkologicznym jest kluczowa dla zapewnienia zindywidualizowanej opieki nad pacjentem i optymalizacji wyników leczenia zarówno

Tabela 8. Nadzór echokardiograficzny dorosłych po nowotworach dziecięcych wg ESC 2022 [1].

KATEGORIA RYZYKA	GŁÓWNY WYZNACZNIK	TTE (CZĘSTOŚĆ)	DIAGNOSTYKA CAD
Bardzo duże	RT >25 Gy LUB antracykliny ≥400 mg/m^2	Co 2 lata	Od 5 lat po RT, co 5–10 lat
Duże	RT 15–25 Gy LUB antracykliny 250–399 mg/m^2	Co 2 lata	Od 5 lat po RT >15 Gy, co 5–10 lat
Umiarkowane	RT 5–15 Gy LUB antracykliny 100–249 mg/m^2	Co 5 lat	Przy objawach
Małe	RT <5 Gy LUB antracykliny <100 mg/m^2	Co 5 lat	Przy objawach

RT – radioterapia (dawka pochłonięta przez serce); dawki antracyklin wyrażone jako ekwiwalent doksorubicyny [1]. CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease).

onkologicznego, jak i kardiologicznego. Farmaceuci stanowią niezbędne ogniwo w zapobieganiu i zarządzaniu kardiotoksycznością związaną z terapią nowotworową [13,17–18]. Jak podkreśla Beavers i wsp. farmaceuci ze względu na swoje specjalistyczne przygotowanie odgrywają istotną rolę w ocenie farmakodynamicznych i farmakokinetycznych interakcji lekowych, w szczególności w identyfikacji interakcji o znaczeniu klinicznym oraz formułowaniu zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania lub zastosowania alternatywnych terapii [12].

Do zadań farmaceutów specjalizujących się w kardioonkologii należą:

- zarządzanie farmakoterapią: koncyliacja lekowa, przegląd lekowy, analiza problemów lekowych, w tym identyfikacja i minimalizowanie ryzyka interakcji – szczególnie w odniesieniu do leków wydłużających QTc, inhibitorów CYP3A4 i glikoproteiny P oraz leków wpływających na hemostazę;
- udział w procesach decyzyjnych dotyczących wyboru leków i dostosowywania dawek w oparciu o parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne oraz stan kliniczny pacjenta;
- edukacja pacjenta i personelu w zakresie właściwego stosowania leków, rozpoznawania i zgłaszania działań niepożądanych, wspieranie pacjentów w zmianie stylu życia;
- monitorowanie bezpieczeństwa prowadzonych terapii, w tym śledzenie skumulowanych dawek antracyklin i ich dokumentowanie w historii choroby.

Włączenie farmaceuty do multidyscyplinarnego zespołu terapeutycznego może zwiększyć bezpieczeństwo oraz skuteczność prowadzonych terapii, poprawić komunikację pomiędzy lekarzami różnych specjalności oraz wpływać korzystnie na farmakoekonomiczne aspekty leczenia. Znajomość tych interakcji może prowadzić do zdolności zapewnienia utrzymania ratujących życie terapii onkologicznych przy jednoczesnym unikaniu znaczących toksyczności [12,13,17,18].

Podsumowanie

Kardiotoksyczność związana z leczeniem onkologicznym jest zjawiskiem wielowymiarowym i dynamicznie zmiennym – jej spektrum obejmuje kardiomiopatię, zaburzenia rytmu, chorobę wieńcową, nadciśnienie tętnicze i płucne, wady zastawkowe oraz chorobę zakrzepowo-zatorową. Powikłania te mogą ujawniać się zarówno podczas stosowanej aktywnej terapii, jak i wiele lat lub dekad po jej zakończeniu.

W przypadku antracyklin, od dekad fundamentalnych dla onkologii pediatrycznej i dorosłych, kumulatywna kardiotoksyczność wymaga precyzyjnego monitorowania dawek ekwiwalentnych przez całe życie pacjenta, ze szczególną uważnością przy sekwencyjnym stosowaniu różnych preparatów tej klasy. W Polsce to preparaty liposomalne doksorubicyny stanowią główną dostępną strategię ograniczania kardiotoksyczności antracyklin ze względu na niedostępność deksrazoksanu. Nowoczesne leki celowane i immunoterapia przyniosły doniesienia o nowych odrębnych mechanizmach kardiotoksyczności, od przyspieszenia miażdżycy przy TKI BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji, przez zapalenie mięśnia sercowego przy ICI o śmiertelności do 50%, po kardiotoksyczność w przebiegu zespołu uwalniania cytokin przy terapii CAR-T.

Zaburzenia rytmu serca wymagają zarządzania polipragmazją z uwzględnieniem interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych z innymi lekami, w tym z kortykosteroidami, lekami przeciwwymiotnymi i przeciwdepresyjnymi, które stanowią nieodłączny element terapii wspomagających w trakcie leczenia onkologicznego. Fundamentem skutecznej opieki pozostaje multidyscyplinarny zespół kardio-onkologiczny, systematyczne monitorowanie oparte na aktualnych wytycznych ESC 2022 oraz długoterminowy nadzór kardiologiczny – szczególnie intensywny u dorosłych po nowotworach przebytych w dzieciństwie. Ważną rolę w opiece nad pacjentem w interprofesjonalnych zespołach kardioonkologicznych pełnią farmaceuci kliniczni.

PIŚMIENNICTWO

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361.
2. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):474–502.
3. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circ Res*. 2021;128(7):1040–1061.
4. Correra A, Cetoretta V, Maratea AC, et al. Pediatric Cardio-Oncology: From Gap in Evidence to Future Perspectives. *Diagnostics*. 2026;16:268. https://doi.org/10.3390/diagnostics16020268
5. Guida F, Fabi M, Balducci A, et al. Risk Stratification for Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors: State-of-the-Art Review and a Novel Two-Step Approach. *Cancers*. 2025;17:3740. https://doi.org/10.3390/cancers17233740.
6. Hegazy M, Ghaleb S, Das BB. Diagnosis and Management of Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure in Children. *Children (Basel)*. 2023;10(1):149.
7. Ryan TD, Bates JE, Kinahan KE, et al. Pediatric Heart Failure & Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Cardiovascular Toxicity in Patients Treated for Childhood Cancer: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2025;151(15):e926-e943. doi: 10.1161/CIR.0000000000001308.
8. Bloom MW, Vo JB, Rodgers JE, et al. Cardio-Oncology and Heart Failure: a Scientific Statement From the Heart Failure Society of America. *J Cardiac Fail*. 2025;31:415–455.
9. Kundnani NR, Passini V, Carlogea IS, et al. Overview of Oncology: Drug-Induced Cardiac Toxicity. *Medicina*. 2025;61:709.
10. Shil S, Kumar P, Mumbrekar KD. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: mechanisms and mitigations. *Heart Fail Rev*. 2025;30(5):1075–1092.
11. Kamaraju S, Mohan M, Zaharova S, et al. Interactions between cardiology and oncology drugs in precision cardio-oncology. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(11):1333–1351.
12. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. AHA. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e811–e838.
13. Bennetts JD, Williams TD, Beavers CJ, et al. The cardio-oncology multidisciplinary team: beyond the basics. *Cardiooncology*. 2025;11(1):69.
14. Gao F, Xu T, Zang F, Luo Y, Pan D. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms, Clinical Management and Innovative Treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:4089–4116.
15. Mir A, Badi Y, Bugazia S, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: an updated systematic review & network meta-analysis. *Cardiooncology*. 2023;9(1):10.
16. Osoro I, Jawahar S, Murugan A, et al. Drug-related problems in pediatric, adult and geriatric cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun*. 2026;46:101093.
17. Yaseen IF, Farhan HA. Cardiovascular drug interventions in the cardio-oncology clinic by a cardiology pharmacist: ICOP-Pharm study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:972455.
18. Fletcher DB, Loh GL, Chang Shu-Wen G, et al. Advancing cardiology pharmacy practice: A position paper on physician-led, pharmacist-enabled model for sustainable cardiovascular care. *Ann Acad Med Singap*. 2025;54(11):721–731.

IMPORT DOCELOWY W SZPITALU — KTO, KIEDY I ZA CO ODPOWIADA?

Przezentujemy e-book, w którym porządkujemy najważniejsze informacje dotyczące m.in. obiegu dokumentów w SOID, roli uczestników procesu, różnicy między zapotrzebowaniem a receptą, terminów, refundacji oraz realizacji importu docelowego.



POBIERZ DARMOWY E-BOOK!

import-docelowy-lekow-polska.grwebsite.pl

urtica



Alicja Nowak
Młodszy Specjalista
ds. Marketingu w Urtica

Urtica przyjęła Strategię Zrównoważonego Rozwoju na lata 2026–2030

W lipcu 2026 roku Zarząd Urtiki przyjął Strategię Zrównoważonego Rozwoju na lata 2026–2030. Dokument porządkuje działania firmy w obszarach ESG i wyznacza konkretne cele, dotyczące również stabilności łańcucha dostaw.

Urtica działa na rynku farmaceutycznym od 1991 roku, a jej średnia dzienna sprzedaż przekracza 75 tysięcy opakowań leków. Przy takiej skali ESG obejmuje nie tylko środowisko, kwestie społeczne i ład korporacyjny, ale też zgodność regulacyjną i zasady współpracy pomiędzy uczestnikami rynku.

Jakość i bezpieczeństwo dostaw

Spółka od 12 lat utrzymuje certyfikowany system zarządzania jakością ISO 9001, a od 2022 roku posiada certyfikat Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej (DPD) dla dystrybutora hurtowego. Systematycznie identyfikuje i ocenia ryzyka, które mogą wpłynąć na ciągłość dostaw, a jednym z celów na kolejne lata jest wdrożenie certyfikowanego Systemu Zarządzania Bezpieczeństwem Informacji.

Do 2027 roku Urtica planuje opracować Kodeks Partnerów Biznesowych oraz Dobre Praktyki ESG. Dokumenty ujednolicą standardy współpracy i rozszerzą zasady zrównoważonego rozwoju na podmioty uczestniczące w łańcuchu wartości.

Społeczność i środowisko

Strategia obejmuje również działania środowiskowe i społeczne, a niektóre z nich można dostrzec także w codziennej współpracy ze szpitalami. Ilość wysyłanej korespondencji papierowej spadła o 68%, a ponad 30% umów zawieranych jest elektronicznie. E-Urtica ułatwia również dostęp do dokumentacji, a za jej pośrednictwem można sprawdzić historię zamówień oraz pobrać faktury zgodne z KSeF, ich korekty czy wydruki temperatur.

Urtica angażuje się społecznie m.in. poprzez Fundację Urtica Dzieciom, która od lat działa na rzecz dzieci z chorobami onkologicznymi i hematologicznymi. Fundacja prowadzi obecnie warsztaty arteterapeutyczne na 18 oddziałach szpitalnych w całej Polsce – w 2025 roku uczestniczyło w nich 600 dzieci. W działania wolontariackie włącza się także ponad 10% pracowników Urtiki, m.in. podczas turnusów terapeutycznych oraz akcji malowania sal na dziecięcych oddziałach.



Odpowiedzialność jako element stabilności biznesu

Przyjęta strategia łączy różne obszary działania Urtiki wokół jednego celu – budowania stabilnej, odpowiedzialnie zarządzanej organizacji. W farmacji oznacza to przede wszystkim przewidywalne procesy, właściwe zarządzanie ryzykiem i bezpieczeństwo łańcucha dostaw produktów leczniczych.

Paulina Kucińska
Koordynator ds. CSR i Marketingu
Fundacja Urtica Dzieciom

„Tworzę swoją moc!”. Za nami 16. edycja „Słonecznej Galerii”

Kiedy kilka miesięcy temu do szpitali w całej Polsce trafiły paczki z materiałami plastycznymi, rozpoczęła się kolejna odsłona projektu „Słoneczna Galeria”. Dziś możemy powiedzieć, że za nami wiele godzin twórczej pracy, które przerodziły się w setki wyjątkowych obrazów i jeszcze więcej historii, które trudno zamknąć w liczbach. Zakończyliśmy 16. edycję warsztatów arteterapeutycznych realizowanych na 18 oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej w całej Polsce. Tegoroczne działania odbywały się pod hasłem „Tworzę swoją moc!”.

Od początku projektu chcemy, aby sztuka była dla dzieci przestrzenią do swobodnego wyrażania siebie. Szpitalna codzienność często podporządkowana jest leczeniu, badaniom i procedurom medycznym. Podczas warsztatów role odwracają się choć na chwilę. Młodzi Artyści wybierają kolory, techniki, tematy i sposób opowiadania własnych historii.

Tegoroczny motyw przewodni pozostawiał uczestnikom dużą swobodę interpretacji. Uczestnicy pokazywali swoją moc na wiele sposobów. Dla jednych była nią odwaga potrzebna każdego dnia podczas leczenia. Dla innych – wyobraźnia pozwalająca przenieść się do świata marzeń, bliskość rodziny, przyjaźń, uśmiech czy nadzieja. Powstałe prace po raz kolejny pokazały nam, jak różnorodnie można opowiadać o własnych doświadczeniach i emocjach.

W „Słonecznej Galerii” nie jest najważniejszy efekt końcowy, a sam proces tworzenia. Warsztaty to czas, w którym każdy może skupić się na swoich pomysłach, wyrazić emocje i na chwilę oderwać się od szpitalnej rzeczywistości. Uczestnicy tworzą we własnym tempie, bez oceniania i presji. Zajęcia odbywają się zarówno grupowo, jak i indywidualnie, dzięki czemu mogą być dostosowane do stanu zdrowia i potrzeb uczestników. Nad całym procesem czuwają wykwalifikowane arteterapeutki, które każdego roku wspierają dzieci i młodzież w odkrywaniu twórczego potencjału.

Tegoroczna edycja potwierdziła, jak ważne są tego typu działania. W 2026 roku warsztaty zostały zrealizowane na 18 oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej. W projekt zaangażowanych było 37 arteterapeutek i wolontariuszy, a udział w zajęciach wzięło ponad 450 młodych Artystek i Artystów. Łącznie przeprowadzono około 1000 godzin twórczych działań, podczas których dzieci mogły rozwijać swoje zainteresowania, wzmacniać poczucie pewności siebie i choć na chwilę oderwać się od szpitalnej codzienności.







Efektem tych spotkań są nie tylko wspomnienia i doświadczenia uczestników, ale również niezwykła kolekcja prac plastycznych. Do biura Fundacji trafiły 784 obrazy stworzone podczas warsztatów. Każdy z nich jest osobistą opowieścią, zapisem emocji, marzeń i indywidualnego sposobu postrzegania świata. To właśnie ta autentyczność sprawia, że prace powstające w ramach „Słonecznej Galerii” mają tak wyjątkową wartość.

O znaczeniu projektu najlepiej świadczą opinie jego uczestników. Warsztaty miały zauważalny wpływ na samopoczucie uczestników. Przed rozpoczęciem zajęć jedynie 19% badanych określało swoje samopoczucie jako bardzo dobre. Po zakończeniu warsztatów odsetek ten wzrósł do 70%, a łącznie aż 92% uczestników oceniło swoje samopoczucie jako dobre lub bardzo dobre. Rodzice podkreślali także pozytywny wpływ zajęć na rozwój kreatywności, motywację do działania, poczucie sprawczości oraz dumę z wykonanej pracy. Wśród najczęściej wskazywanych korzyści pojawiały się także poprawa nastroju, większa otwartość, możliwość integracji z rówieśnikami oraz chwila wytchnienia od codziennych wyzwań związanych z chorobą.

Przed nami jeszcze wyjątkowe zwieńczenie tegorocznej edycji. Wybrane dzieła stworzone podczas warsztatów zostaną zaprezentowane podczas Gali Urtica Dzieciom i trafią na aukcję charytatywną. Dzięki temu sztuka tworzona na szpitalnych oddziałach będzie mogła pomagać dalej, a środki pozyskane podczas licytacji wesprą działania na rzecz dzieci leczonych onkologicznie i hematologicznie. Tak jak co roku, prace małych Artystów zyskają nowe życie, stając się częścią domów, biur i kolekcji osób, które poprzez swój udział w aukcji chcą wspierać podopiecznych Fundacji.

Realizacja projektu nie byłaby możliwa bez wsparcia partnerów, którzy pomogli wyposażyć oddziały w materiały potrzebne do twórczej pracy – dziękujemy firmom Gralux oraz Savel.

Od lat „Słoneczna Galeria” pokazuje, że nawet w szpitalnej rzeczywistości można znaleźć przestrzeń na kreatywność, rozwój i radość tworzenia. To właśnie w takich chwilach dzieci przypominają nam, że siła nie zawsze jest spektakularna. Czasem ma kolor farby, ślad kredki na kartce i odwagę, by opowiedzieć światu własną historię.

Paulina Kucińska
Koordynator ds. CSR i Marketingu
Fundacja Urtica Dzieciom

„ONKOkonsultacje". Wsparcie dostępne wtedy, gdy jest najbardziej potrzebne

Choroba nowotworowa dziecka wpływa na życie całej rodziny. Oprócz leczenia i codziennych wyzwań związanych z pobytami w szpitalu pojawiają się emocje, pytania i niepewność, z którymi trudno mierzyć się samodzielnie. Właśnie dlatego Fundacja Urtica Dzieciom realizuje projekt „ONKOkonsultacje" – program bezpłatnego wsparcia psychoonkologicznego oraz dietetycznego dla dzieci z doświadczeniem choroby nowotworowej i ich bliskich.



W ramach projektu uczestnicy mogą skorzystać z indywidualnych konsultacji prowadzonych przez specjalistów. Ze wsparcia korzystają nie tylko młodzi pacjenci, ale także rodzice, opiekunowie i rodzeństwo, dla których diagnoza i leczenie dziecka również stanowią wymagające doświadczenie. Spotkania odbywają się online, dzięki czemu pomoc jest dostępna niezależnie od miejsca zamieszkania.

Każda rodzina mierzy się z innymi wyzwaniami, dlatego konsultacje dostosowywane są do indywidualnych potrzeb uczestników. Rozmowy z psychoonkologiem mogą dotyczyć radzenia sobie ze stresem, lękiem, zmianami w codziennym funkcjonowaniu czy wspierania dziecka na różnych etapach leczenia. To także przestrzeń do rozmowy o emocjach, relacjach i trudnościach, które często towarzyszą chorobie.

W tym roku projekt został rozszerzony również o bezpłatne konsultacje dietetyczne. Odpowiednie żywienie jest ważnym elementem procesu leczenia, a rodzice i opiekunowie często poszukują wiarygodnych informacji dotyczących diety dziecka. Spotkania z dietetykiem pozwalają uzyskać indywidualne wskazówki dotyczące odżywiania oraz odpowiedzi na pytania pojawiające się na różnych etapach terapii.

ONKOkonsultacje są dostępne dla dzieci będących w trakcie diagnozy, leczenia oraz rekonwalescencji, a także dla ich najbliższych. Udział w programie jest całkowicie bezpłatny, a zapisy prowadzone są poprzez formularz zgłoszeniowy dostępny na stronie Fundacji.



Dominika Jura

Wybór prac małych Artystów

Oficjalnie zakończyliśmy wybór obrazów stworzonych przez małych Artystów! 10 sierpnia nasi patroni merytoryczni spotkali się, aby w sposób profesjonalny wytypować dzieła, które trafią na Aukcję podczas 29. Gali Urtica Dzieciom. Za nimi trudne wyzwanie, ponieważ spośród 800 prac plastycznych musieli wytypować w sumie 210.









Mimo na pierwszy rzut oka przyjemnego zadania okazało się, że wybór między obrazem kota, morza czy motyla może stanowić artystyczny dylemat. W nadodrzańskiej scenerii bulwaru Xawerego Dunikowskiego zostały nagrane także audiowizualne recenzje.

Dzieła stworzone za pomocą mnogich technik, w różnych stylach i rozmiarach są dowodem na to, jak kreatywni i pomysłowi są nasi podopieczni. Wierzymy, że arteterapia, którą od lat promujemy, jest ważnym elementem wspierającym terapię psychologiczną dzieci i dorosłych. Jest realnym sposobem na wyrażenie siebie, swoich uczuć, obaw czy marzeń. Obrazy naszych podopiecznych niosą za sobą cały szereg emocji, często tych trudnych, z którymi mają moc, aby się mierzyć. Jesteśmy pod wrażeniem talentu i zaangażowania małych Artystów na 18 oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej w Polsce. Serdeczne podziękowania kierujemy do tegorocznych patronów merytorycznych, którzy zdecydowali się być częścią tej wartościowej inicjatywy.





Dominika Jura

Nowe miejsce dla pacjentów Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie zostało oficjalnie otwarte!

Dzięki wsparciu naszej Fundacji Urtica Dzieciom w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie powstała nowa przestrzeń – ogród sensoryczny dla pacjentów Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej, który został uroczyście otwarty 3 września.

Świętowanie rozpoczęto od przemówień, a na zgromadzonych czekały różnorodne zabawy prowadzone przez animatorkę, warsztaty z sadzenia kwiatów, a także spotkanie z alpakami oraz kurami jedwabistymi. Ponadto sama przestrzeń w postaci dwóch rabat kwiatowych oraz urządzeń sensorycznych stanowiła prawdziwą atrakcję dla dzieci i rodziców.

To kolejny ważny krok w wieloletniej współpracy Fundacji z Kliniką. Od lat Fundacja Urtica Dzieciom aktywnie wspiera najmłodszych pacjentów, nie tylko poprzez takie inicjatywy jak ta, ale także poprzez działania, które realnie wpływają na ich samopoczucie i doświadczenie leczenia. Dzięki Fundacji realizowane są m.in. warsztaty arteterapeutyczne „Słoneczna Galeria".

Ogród sensoryczny na dziedzińcu oddziału to miejsce stworzone z myślą o potrzebach bezpieczeństwa, zabawy i beztroski. To przestrzeń, w której dzieci mogą odpocząć, pobawić się i spędzić czas z rodzicami i rówieśnikami w otoczeniu natury oraz światła dziennego. Warto podkreślić, kontakt z różnorodnymi bodźcami sensorycznymi wspiera nie tylko samopoczucie, ale także proces zdrowienia. Wśród wyposażenia ogrodu znalazły się m.in.: ławki sensoryczne, domek, ścieżka sensoryczna, bloczki i tablice integracyjne.

W prace nad ogrodem włączyli się wolontariusze Fundacji, którzy zasadzili ponad 200 roślin, a w planach są przewidziane zajęcia hortiterapeutyczne dla dzieci.

Ogród sensoryczny stanowi ważne uzupełnienie opieki medycznej – pokazuje, jak istotne jest podejście, które uwzględnia nie tylko leczenie choroby, ale także potrzeby emocjonalne i rozwojowe pacjentów.

Nasza Fundacja Urtica Dzieciom zrealizowała projekt ogrodu sensorycznego w ramach katalogu wsparcia szpitali – przeznaczone na niego środki zostały zebrane podczas charytatywnej Gali Urtica Dzieciom, podczas której licytowane są prace plastyczne małych pacjentów, w tym podopiecznych Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie. Całkowity koszt realizacji projektu wyniósł około 155 000,00 zł.

Ogród sensoryczny jest także współfinansowany ze środków otrzymanych od Fundacja Erste Bank Polska S.A.



Co nowego w e-Urtice?

01

profil zaufany

WAŻNA ZMIANA

Profil zaufany przy protokołach i zapotrzebowaniach

Profilem zaufanym podpiszesz teraz protokoły reklamacyjne i zapotrzebowania na środki kontrolowane – bez konieczności korzystania z podpisu własnoręcznego lub kwalifikowanego.

02

Wyszukiwarka DOP

Wyszukiwarka DOP i ulotki

Sprawdzisz zgody ministra zdrowia na czasowe dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych nieposiadających pozwolenia w Polsce. Przy wybranych produktach pobierzesz także dostępne skany oryginalnych ulotek i ich tłumaczenia. Tłumaczenia mają charakter pomocniczy i nie są oficjalnymi dokumentami.

Zaloguj się i sprawdź nowe funkcje →

03

KSeF

WARTO PAMIĘTAĆ

Faktury z KSeF

Faktury ustrukturyzowane z KSeF pobierzesz bezpośrednio w e-Urtice – bez logowania do zewnętrznego systemu.

Zaloguj się do e-urtica.pl

urtica

29. Gala Urtica Dzieciom

URTICA Dzieciom FUNDACJA EST. 1997

29 października
Zamek Topacz
Ślęza, ul. Templariuszy 1



Transmisja live na social mediach Fundacji Urtica Dzieciom

Tworzę swoją moc!

PARTNERZY

urtica
pharmalink
CEPD.TECH

PATRONAT MERYTORYCZNY

Museum of Architecture in Wrocław
OSSOLINEUM
BWA
UKŁAD FORMALNY
KRUPA ART FOUNDATION
vivid gallery

PATRONAT HONOROWY

Wrocław miasto spotkań
Rzecznik Praw Dziecka
WOJEWODA DOLNOŚLĄSKI ANNA ZABSKA
DOLNY ŚLĄSK
PTPO
BCC
Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

PATRONAT MEDIALNY

ngo.pl
onkologia-dziecieca.pl
ONKORODZICE.PL ...bo wiedza pomaga
RADIO WROCŁAW
Medexpress.pl
ZWROTNIKRAKA.PL PORTAL ONKOLOGICZNY
HEMATO ONKOLOGIA.PL
poradnikzdrowie.pl
Tygodnik Medyczny
GAZETA MEDYCZNA
M JAK MAMA.PL
TVP 3 WROCŁAW