

12 Wpływ jakości opakowań roztworów  
infuzyjnych na efektywność płynoterapii

36 Bakteriemia gronkowcowa – opis  
przypadku

39 Udział farmaceuty w terapii  
monitorowanej stężeniem leku  
na przykładzie wankomycyny

# FARMAKOEKONOMIKA SZPITALNA

Magazyn dla farmaceutów szpitalnych



**Waloryzacja wynagrodzenia wykonawcy obowiązkiem  
w zamówieniach publicznych na dostawy**

## Szanowni Państwo!

Jedną z wartości, jaką kieruje się Urtica w swoich działaniach, jest wiedza. Potwierdza to nie tylko praca nad niniejszym kwartalnikiem, ale także aktywność i chęć dzielenia się swoimi doświadczeniami przez naszych ekspertów. To wiedza skłania nas natomiast do ciągłego rozwoju i poszukiwania nowych rozwiązań. W związku z tym pragnę Państwu zaprezentować naszą nową platformę e-urtica.pl, która jest wyrazem dążenia do cyfryzacji i polepszania jakości świadczonych przez Urticę usług. Platforma skierowana jest do aptek szpitalnych współpracujących z Urticą. Za jej pośrednictwem mogą Państwo przejrzeć listę zamówień, faktur i listów przewozowych, pobrać faktury i korekty w formacie cyfrowym, dokonać reklamacji, zgłosić działanie niepożądane leku czy wyszukać zgodę na czasowe dopuszczenie leku do obrotu. Zachęcam do rejestracji i korzystania z funkcjonalności, które oferuje Państwu e-urtica.pl!

Renata Biel  
Prezes Urtica Sp. z o.o.

## Drodzy Czytelnicy!

W imieniu swoim oraz całego zespołu redakcyjnego zapraszam Państwa do zapoznania się z jubileuszowym 60. numerem kwartalnika „Farmakoeconomika Szpitalna”, czasopisma wydawanego już od ponad 17 lat przez Spółkę Urtica. Najnowsza „Farmakoeconomika Szpitalna” to źródło specjalistycznej wiedzy w postaci artykułów obejmujących swoją tematyką farmakoeconomikę, farmakoterapię i farmację szpitalną. Jubileuszowe wydanie poświęciliśmy przede wszystkim opracowaniom na temat farmakoterapii bólu u pacjentów chorych onkologicznie, terapii monitorowanej na przykładzie wankomycyny, płynoterapii, żywienia pozajelitowego, a także waloryzacji kontraktów publicznych w zamówieniach na dostawy. Ostatni z wymienionych tematów w swoim artykule poruszyła Justyna Dziwalska, Starsza Specjalistka ds. Zamówień Publicznych w Urtice – gorąco zachęcam do zapoznania się z publikacją naszej ekspertki.

Życzę przyjemnej lektury!

mgr farm. Justyna Werno  
Redaktor Naczelna

### WYDAWCA

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

### ADRES REDAKCJI

Farmakoeconomika Szpitalna  
Ul. Krzemieniecka 120,  
54-613 Wrocław

### MATERIAŁY GRAFICZNE

Adobe Stock

### PROJEKT OKŁADKI

Joanna Przystalska-Graczyk

### REDAKTOR NACZELNA

mgr farm. Justyna Werno  
justyna.werno@urtica.pl

### PROJEKT I SKŁAD

Kamil Potęga,  
Studio Grafpa, www.grafpa.pl

### KOREKTA JĘZYKOWA

Agnieszka Jakubowska

### KONTAKT DO REDAKCJI/ REKLAMA

redakcja@urtica.pl /

### ZAPIS DO PRENUMERATY ELEKTRONICZNEJ

www.farmakoeconomika.com.pl/magazyn

Nakład 1800 egz.  
ISSN: 2081 299X

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



urtica  
Na nas można liczyć

### DZIAŁ FARMAKOEKONOMIKA

- 4 Waloryzacja kontraktów publicznych w zamówieniach na dostawy  
Justyna Dziwalska
- 9 Rola szczepionek w ograniczaniu oporności bakteryjnej  
dr Joanna Bogusz
- 12 Wpływ jakości opakowań roztworów infuzyjnych na efektywność płynoterapii  
mgr farm. Adam Mokshaha-Zarzycki

### DZIAŁ FARMAKOTERAPIA

- 20 Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nowotworami i towarzyszącym bólem  
dr n. farm. Adrian Bryła
- 24 Farmakoterapia bezsenności – część 2  
mgr farm. Wojciech Gostomczyk
- 29 Medyczna marihuana – zastosowanie w medycynie vs. konsekwencje zdrowotne  
dr hab. n. farm. Anna Paczkowska, mgr Anna Słotała,  
dr hab. n. farm. Dorota Kopciuch, dr hab. n. farm. Krzysztof Kus

### PANEL EDUKACYJNY

- 36 Bakteriemia gronkowcowa – opis przypadku  
mgr farm. Piotr Łój

### FARMACJA SZPITALNA

- 39 Udziału farmaceuty w terapii monitorowanej stężeniem leku na przykładzie wankomycyny  
mgr farm. Magdalena Wieczorek
- 43 Przegląd najczęstszych powikłań występujących przy żywieniu pozajelitowym  
mgr farm. Martyna Melka-Turska,  
mgr farm. Aleksandra Grzelak-Stepień
- 49 Przykłady roli farmaceuty w obszarze chirurgicznym  
mgr farm. Karolina Miernik, mgr farm. Kamila Urbańczyk

### AKTUALNOŚCI

- 53 O farmacji klinicznej w 2024 roku. Rozmowa z Kamilą Urbańczyk i Adrianem Bryłą – Prezeską i Wiceprezesem Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej  
Redakcja
- 58 CO DALEJ Z HES-ami? Trochę historii i aktualne informacje  
Małgorzata Czekierda-Kurczab
- 60 PLMVS A FAŁSZOWANE LEKI  
Fundacja Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków:  
Iwona McManus, Patryk Grelow
- 64 Innowacje w Ochronie Zdrowia: Czy system weryfikacji autentyczności leków musi być drogi? Koszty vs. Korzyści  
Redakcja
- 68 Kampania 1,5%  
Fundacja Urtica Dzieciom
- 69 Podsumowanie Onkokonsultacji  
Fundacja Urtica Dzieciom
- 69 Zimowa edycja Urtica Dzieciom Camp  
Fundacja Urtica Dzieciom

### WSPÓŁPRACA



pharmalink



PTf@





Justyna Dziwalska<sup>1,2</sup>

1. Starsza Specjalistka ds. zamówień publicznych, Dział Zamówień Publicznych Urtica Sp. z o.o.
2. Praktykuje w obszarze zamówień publicznych branży farmaceutycznej od ponad 15 lat. Aktualnie zajmuje się konsultowaniem i doradzaniem w obszarze umów w sprawie zamówień publicznych po stronie wykonawczej

**urtica**

## Waloryzacja kontraktów publicznych w zamówieniach na dostawy

## Valorization of public contracts in supply orders

### Streszczenie

Efektywny mechanizm waloryzacyjny daje możliwość adaptacyjnego reagowania na zmiany makrootoczenia, w którym wykonywany będzie kontrakt. Adekwatnie ukształtowany przyczynia się do zwiększenia konkurencyjności prowadzonego postępowania i sprzyja prawidłowej i racjonalnej realizacji zawartej w jego wyniku umowy.

**Słowa kluczowe:** prawo zamówień publicznych, farmacja szpitalna, przetarg publiczny

### Summary

An effective indexation mechanism allows for adaptive response to changes in the macro-environment in which the contract will be performed. If properly shaped, it contributes to increasing the competitiveness of the proceedings and promotes the correct and rational implementation of the contract concluded as a result of it.

**Keywords:** public procurement law, hospital pharmacy, public tender

## Wstęp

Umowy w sprawach zamówień publicznych, zwłaszcza te realizowane długoterminowo, nie są odporne na zdarzenia o charakterze makroekonomicznym wpływającym na obniżenie realnej wartości wynagrodzenia. Wśród nich znajdują się zjawiska inflacyjne, osłabienie wartości rodzimej waluty, wzrost cen materiałów lub surowców czy obciążenia publicznoprawnych. Z tego też powodu polski ustawodawca, mimo braku bezpośredniego nakazu w przepisach prawa UE, zdecydował się na wprowadzenie do prawa krajowego regulacji nakładających obowiązek zamieszczenia klauzul urealnianających wynagrodzenie wykonawcy.

Jedną z naczelnych zasad zamówień publicznych jest ich wzajemność i wynikająca z tego odpłatność. Wyrażona jest wprost w definicji pojęcia zamówienia publicznego zawartej w art. 7 pkt 32 ustawy z dnia 11 września 2019 r. – Prawo zamówień publicznych (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 1605). Zgodnie z nią przez zamówienie należy rozumieć umowę odpłatną, zawieraną między zamawiającym a wykonawcą, której przedmiotem jest nabycie przez zamawiającego od wybranego wykonawcy robót budowlanych, dostaw lub usług. Co istotne, wysokość wynagrodzenia stanowi zawsze punktowany element oferty (art. 242 ust. 1 pzp).

Przyjęta w polskim prawie zasada nominalizmu stanowi z kolei, że zobowiązania pieniężne powinny zostać spełnione w swojej wysokości nominalnej. Jak stanowi art. 358<sup>1</sup> §1 ustawy z dnia 23 kwietnia 1964 r. – Kodeks cywilny (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 1610), jeżeli przedmiotem zobowiązania jest suma pieniężna, spełnienie świadczenia następuje przez zapłatę sumy nominalnej. Uzupełnieniem powyższego jest wyrażona w art. 487 §2 kc zasada ekwiwalentności świadczeń, według której umowa jest wzajemna, gdy obie strony zobowiązują się w taki sposób, że świadczenie jednej z nich ma być odpowiednikiem (ekwiwalentem) świadczenia drugiej. Zasady te w oczywisty sposób dotyczą także umów regulowanych prawem zamówień publicznych (art. 8 pzp).

Waloryzacja wynagrodzenia wykonawcy nie jest zatem związana ze zwiększeniem zakresu świadczenia, który uzasadniałby wzrost wartości wynagrodzenia, lecz z aktualizacją jego pierwotnej, nominalnej, wartości.

Obecna sytuacja rynkowa charakteryzująca się nieprzewidywalnymi zmianami

cen towarów i nośników energii, a także problemami z utrzymywaniem łańcuchów dostaw produktów i ich komponentów istotnie oddziałuje na opłacalność realizowanych zamówień i może znacząco ograniczać płynność przedsiębiorstw. W takich okolicznościach prawidłowe kształtowanie oraz stosowanie instrumentów waloryzacyjnych nabiera szczególnego znaczenia i jest niezwykle istotne dla wszystkich uczestników rynku zamówień publicznych.

Do najistotniejszych zalet umownego mechanizmu waloryzacyjnego należy więc możliwość adaptacyjnego reagowania na zmiany otoczenia gospodarczego, w jakim wykonywany ma być kontrakt zawierany często w zupełnie innej rzeczywistości. Jego celem powinno być natomiast przywrócenie równowagi ekonomicznej i realnej ekwiwalentności świadczeń wynikających z zawartej umowy [1].

W kontekście tym wypowiadał się już wielokrotnie Urząd Zamówień Publicznych, trafnie podsumowując, że prawidłowo sformułowane i adekwatne do danego stanu faktycznego klauzule waloryzacyjne nie tylko przyczyniają się do zwiększenia konkurencyjności prowadzonego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego, ale także sprzyjają prawidłowej i efektywnej realizacji zawartej w jego wyniku umowy [2].

### Zmiana wynagrodzenia w kontekście dyrektyw unijnych

Prawo UE traktuje waloryzację wynagrodzenia wykonawcy analogicznie do każdego innego klasycznego rodzaju modyfikacji umowy. Jako instrument prawny służący zmianie treści umowy wskazuje na nią już preambuła do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/24/UE z dnia 26 lutego 2014 r. w sprawie zamówień publicznych, uchylająca dyrektywę 2004/18/WE z dnia 26 lutego 2014 r. (Dz. Urz. UE. L nr 94, str. 65) – dyrektywa klasyczna. Zgodnie z motywem (111) „instytucje zamawiające powinny mieć możliwość, w odniesieniu do poszczególnych zamówień, przewidzenia modyfikacji zamówienia w drodze klauzul przeglądowych lub klauzul dotyczących opcji, jednak klauzule takie nie powinny dawać im nieograniczonej swobody decyzyjnej [...]”. Szerzej temat ten ujęty został w typologii modyfikacji umowy w art. 72 ust. 1 lit. a, według którego „zamówienia i umowy ramowe

można modyfikować bez przeprowadzenia nowego postępowania o udzielenie zamówienia [...], gdy modyfikacje, niezależnie od ich wartości pieniężnej, zostały przewidziane w pierwotnych dokumentach zamówienia w jasnych, precyzyjnych i jednoznacznych klauzulach przeglądowych, które mogą obejmować klauzule zmiany ceny, lub opcje. Tego rodzaju klauzule podają zakres i charakter możliwych modyfikacji lub opcji, a także warunki, na jakich można je stosować. Nie mogą one przewidywać modyfikacji ani opcji, które zmieniłyby ogólny charakter umowy w sprawie zamówienia lub umowy ramowej”.

Implementacja powyższego do krajowego porządku prawnego nastąpiła za pośrednictwem art. 455 ust. 1 pkt 1) pzp stanowiącego, że „dopuszczalna jest zmiana umowy bez przeprowadzenia nowego postępowania o udzielenie zamówienia niezależnie od wartości tej zmiany, o ile została przewidziana w ogłoszeniu o zamówieniu lub dokumentach zamówienia, w postaci jasnych, precyzyjnych i jednoznacznych postanowień umownych, które mogą obejmować postanowienia dotyczące zasad wprowadzania zmian wysokości ceny, jeżeli określają rodzaj i zakres zmian, warunki wprowadzenia zmian oraz nie przewidują takich zmian, które modyfikowałyby ogólny charakter umowy”.

Polski ustawodawca, wdrażając idee unijne, skłania więc do zmiany sposobu postrzegania prawa zamówień publicznych, transponując generalną funkcję tego prawa promującą dążenie do efektywnej realizacji zamówienia publicznego. W szczególności dotyczy to przepisów normujących zasady modyfikacji zawartych umów. W porównaniu z obowiązującymi uprzednio regulacjami aktualnie obowiązująca ustawa zawiera rozbudowane i dostosowane do kontekstu rozwiązania, które mają na celu umożliwić optymalne wyważenie równowagi ekonomicznej pomiędzy zamawiającym a wykonawcą i jednocześnie zapewniać elastyczność pozwalającą reagować na zmiany uwarunkowań.

### Klasyfikacja klauzul waloryzacyjnych

Przepisy regulujące waloryzację wynagrodzenia można grupować według różnych kryteriów. Z praktycznego punktu widzenia najistotniejszy wydaje się być jednak podział na zmiany obowiązkowe i nieobowiązkowe oraz wprowadzane automatycznie i takie,

które wymagają uprzedniego przeprowadzenia negocjacji.

### Podział ze względu na rodzaj zdarzenia i obowiązek stosowania:

Z tego punktu widzenia, poprzez pojęcie waloryzacji umowy w sprawie zamówienia publicznego należy rozumieć mechanizm zmiany tej umowy, możliwy lub obowiązkowy do uruchomienia po wystąpieniu konkretnych, wymienionych przez ustawodawcę przesłanek.

### Podział ze względu na mechanizm zmiany:

Ten aspekt wskazuje na sposób określenia metody zmiany wynagrodzenia tj. okoliczności, których zaistnienie powoduje zmianę lub upoważni strony do podjęcia negocjacji w przedmiocie zmiany [3]. Dobór właściwego mechanizmu przeglądowego ma ważne znaczenie, pozwala bowiem (lub nie) na spełnienie funkcji waloryzacji tj. elastycznego dostosowywania umowy do zmieniającego się otoczenia gospodarczego lub warunków rynkowych bez uszczerbku dla realizacji zamówionego świadczenia.

Metoda negocjacyjna, czasem nazywana „koszykową”, polega na odniesieniu się do zasadniczych kosztów oraz cen materiałów, których zmiana prowadziła będzie do zmiany wynagrodzenia. Jest to czasochłonna i skomplikowana metoda, wymagająca zazwyczaj zatrudnienia specjalistów (kosztorysantów). Stosowana przy najbardziej złożonych

zamówieniach – najczęściej przy robotach budowlanych.

Najpowszechniej wykorzystywana w umowach na dostawy jest natomiast metoda automatyczna. Jej główną zaletą jest prostota i jednoznaczność. Nie wymaga ona udowadniania faktycznie poniesionych przez Wykonawcę kosztów, a jedynie wystąpienia zmiany wskazanego w umowie wskaźnika. Prawidłowo skonstruowana nie powinna wymagać interpretacji i nastroczać trudności w zastosowaniu. Najczęściej używanym przez zamawiających indeksem jest wskaźnik zmiany cen towarów i usług konsumpcyjnych odzwierciedlający dane znajdujące zastosowanie w największej liczbie rodzajów zamówień. Istotne jest przy tym, że podczas stosowania tego mechanizmu podstawą do obliczenia zmiany wynagrodzenia powinien być sam fakt zmiany wybranego wskaźnika, a skorzystanie przez strony umowy z wybranej metody rewizji nie wymaga przeprowadzenia przez wykonawcę dodatkowych dowodów i wyjaśnień [5]. Mówiąc inaczej, efektywna klauzula indeksacyjna powinna kreować roszczenie.

### Kluczowe elementy normy waloryzacyjnej

Umowa w sprawie zamówienia publicznego, której czas realizacji będzie wynosił więcej niż 6 miesięcy, obligatoryjnie zawierała będzie postanowienia waloryzacyjne na wypadek zmiany ceny

materiałów lub kosztów związanych z realizacją zamówienia. Ich treść powinna regulować warunki brzegowe, przy których możliwa będzie zmiana wysokości wynagrodzenia, kompleksowo wymienione w art. 439 ust. 2 pzp:

1. poziom zmiany ceny materiałów lub kosztów, uprawniający strony umowy do żądania zmiany wynagrodzenia oraz początkowy termin ustalenia zmiany wynagrodzenia;
2. sposób ustalania zmiany wynagrodzenia:
  - a. z użyciem odesłania do wskaźnika zmiany ceny materiałów lub kosztów, w szczególności wskaźnika ogłaszanego w komunikacie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego lub
  - b. przez wskazanie innej podstawy, w szczególności wykazu rodzajów materiałów lub kosztów, w przypadku których zmiana ceny uprawnia strony umowy do żądania zmiany wynagrodzenia;
3. sposób określenia wpływu zmiany ceny materiałów lub kosztów na koszt wykonania zamówienia oraz określenie okresów, w których może nastąpić zmiana wynagrodzenia wykonawcy;
4. maksymalną wartość zmiany wynagrodzenia, jaką dopuszcza zamawiający w efekcie zastosowania postanowień o zasadach wprowadzania zmian wysokości wynagrodzenia.

Tabela 1. Podział klauzul waloryzacyjnych – podział ze względu na rodzaj zdarzenia i obowiązek stosowania

KLAUZULE OBLIGATORYJNE DLA WSZYSTKICH RODZAJÓW UMÓW (USŁUGI, DOSTAWY, ROBOTY BUDOWLANE):		FAKULTATYWNE DLA WSZYSTKICH UMÓW
zawieranych na okres pow. 12 miesięcy:	zawieranych na okres pow. 6 miesięcy:	
Zmiany podatkowe Art. 436 pkt 4) lit. b) tiret pierwsze pzp. np. zmiana stawki VAT, akcyzy, cła.	Zmiany kosztów zatrudnienia Art. 436 pkt 4) lit. b) tiret drugie – czwartego pzp. np. zmiana minimalnego wynagrodzenia, składek zdrowotnych.	Inne dopuszczone przez zamawiającego Art. 455 ust. 1 pkt 1 pzp. np. zmiana limitu finansowania, cen urzędowych, kursów walut.

Tabela 2. Klauzule automatyczne i klauzule negocjacyjne – porównanie

KLAUZULE AUTOMATYCZNE (INDEKSACYJNE)	KLAUZULE NEGOCJACYJNE
Występują pod postacią postanowień na tyle precyzyjnych, że będzie z nich wynikał automatyczny obowiązek zmiany warunków bez potrzeby dokonywania jakichkolwiek dodatkowych uzgodnień pomiędzy stronami [4]. Najczęściej oparte są na łatwo dostępnych, obiektywnych, jednoznacznych i na bieżąco aktualizowanych wskaźnikach.	Są postanowieniami nienadającymi się do automatycznego zastosowania, lecz wymagają od stron podjęcia szacowania, a następnie negocjacji w celu wypracowania porozumienia co do treści modyfikacji, która ostatecznie wyrażana jest w postanowieniach odrębnego dokumentu (aneksu).

Reasumując, zamawiający zobowiązany jest określić w projekcie umowy, w jakich okolicznościach będzie mogło dojść do waloryzacji wynagrodzenia, od jakiego terminu i z jaką częstotliwością będzie ona możliwa, wskazać sposób zmiany wynagrodzenia i metodę obliczenia jego wysokości po indeksacji oraz maksymalny limit zmian. Jednocześnie ważne jest, aby wszystkie powyższe elementy nie tylko zostały uwzględnione w klauzuli przeglądowej, ale aby łącznie realizowały cel art. 439 pzp, a więc służyły przywróceniu stanu równowagi ekonomicznej między stronami umowy, który został zachwiany przez określone zdarzenia mające miejsce w trakcie jej realizacji [6].

Co również istotne, klauzula rewizyjna musi nadawać się do faktycznego zastosowania. Nie można do umowy wprowadzać uregulowań mających charakter pozorny, tj. zawierających warunki, które powodują, że waloryzacja wynagrodzenia wykonawcy nie wiadomo czy nastąpi lub uzależniającej zakres waloryzacji od decyzji zamawiającego, co do zażyczenia zestawienia cen i kosztów mających wpływ na waloryzację. Nie jest również dopuszczalne doprowadzenie do takiej sytuacji, w której na dzień składania ofert nie będzie wiadomo, na jakich zasadach będzie przeprowadzana waloryzacja lub ustanowienie limitu zmiany wynagrodzenia na poziomie uniemożliwiającym przywrócenie ekonomicznej równowagi stron [7].

### Jak zbudować efektywną klauzulę indeksacyjną?

Uregulowania ustawowe obejmujące kwestię wprowadzania klauzul waloryzacyjnych określają ich elementy składowe, nie narzucając przy tym treści. O ile zatem samo wprowadzenie do umowy określonych norm bywa obligatoryjne, o tyle konkretne ich ukształtowanie leży w gestii zamawiającego odpowiedzialnego za projektowanie postanowień umowy.

Jednak mimo dość obszernej regulacji, przepisy nie są w pełni klarowne i mogą w praktyce nastroczać wątpliwości interpretacyjnych. Istotne wytyczne w tym zakresie przynosi dorobek orzeczniczy KIO. Zgodnie z ugruntowanym już poglądem „[...] celem zastosowania art. 439 Prawa zamówień publicznych jest faktyczne umożliwienie zmiany wysokości wynagrodzenia wykonawcy [...]”. Dla prawidłowego zastosowania tego przepisu nie jest zatem wystarczające formalne zawarcie w projektach umów postanowień dotyczących kwestii w tym przepisie wymaganych, ale konieczne jest takie określenie zasad waloryzacji, które da stronom umowy szansę na zmianę wysokości wynagrodzenia uwzględniającą zmiany cen na rynku i na rozłożenie ryzyka wzrostu cen na obie strony umowy [8].

Kluczem do zbudowania skutecznej klauzuli waloryzacyjnej wydaje się być umiejscowienie w niej jednoznacznej odpowiedzi na następujące pytania:

- ◆ Jaki poziom zmiany cen materiałów lub kosztów realizacji zamówienia uruchomi waloryzację?
- ◆ Uwzględniając specyfikę danego zamówienia i rynku, zamawiający ma możliwość określenia pułapu zmiany cen w taki sposób, że zarówno ochroni go to przed zbyt częstymi roszczeniami wykonawcy o podwyżkę, jak i samego wykonawcę przed osiągnięciem stanu, w którym dalsza realizacja zamówienia staje się dla niego nieopłacalna.
- ◆ W jaki sposób i jak często wynagrodzenie będzie podlegało aktualizacji? W tym miejscu należy wymienić konkretną metodę waloryzacji, automatyczną lub negocjacyjną. Dodatkowo, indeksacja wymaga wskazania konkretnego wskaźnika, np. cieszącego się największą popularnością wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogłaszanego przez prezesa GUS wraz z adekwatnym do aktualnej sytuacji rynkowej określeniem jego częstotliwości (miesięczny/kwartalny/półroczny/średnioroczny).
- ◆ Jak ustalany będzie wpływ zmian ceny materiałów i kosztów na koszt wykonania zamówienia? Konieczność oznaczenia wielkości zmiany wynagrodzenia w przypadku ziszczenia się warunku stanowiącego podstawę tej klauzuli. W tym przypadku nie chodzi o to, jak to bywa mylnie interpretowane, o dodatkowy



warunek o charakterze dowodowym, nakazujący wymaganie od wykonawcy wykazywania, że zmiana cen materiałów lub kosztów oddziałuje na koszt wykonania zamówienia, a o jednoznaczny sposób oznaczenia nowej kwoty wynagrodzenia.

♦ **Jakiej wysokości będzie maksymalny limit zmiany wynagrodzenia?**

Określenie przez zamawiającego uczciwych zasad podziału ryzyka pozwala wykonawcom na skalkulowanie oferty bez doliczania do niej kosztów ryzyka wzrostu cen. W przypadku braku zapewnienia rzetelnych zasad waloryzacji wykonawca, aby nie ponieść straty i osiągnąć zysk, musi uwzględnić w cenie oferty, m.in. ryzyko wynikające ze wzrostu cen na rynku. Tymczasem dla zamawiającego bardziej korzystna jest sytuacja, gdy będzie on dokonywał ewentualnego podwyższenia wynagrodzenia w wysokości wynikającej z rzeczywistego wzrostu cen określonego według obiektywnych wskaźników, np. z komunikatów GUS, niż gdyby musiał ponieść te koszty (ewentualnego wzrostu cen) w wysokości wynikającej wyłącznie z tego, jak wybrany wykonawca ocenił ryzyko w tym zakresie i jaką dodatkową kwotę w związku z tym uwzględnił w cenie oferty. W takim wypadku

Zamawiający z góry ponosił będzie koszty przewidywanego przez wykonawcę wzrostu cen – w postaci wypłaty wynagrodzenia równego cenie oferty – nawet jeśli przewidywania te się nie potwierdzą [9].

Ustawodawca traktuje waloryzację jako istotny instrument prawny służący rzeczywistemu i uczciwemu utrzymaniu równowagi ekonomicznej pomiędzy wykonawcą a zamawiającym, czemu wyraz dał w nowelizacji pzp w ustawie z dnia 7 października 2022 r. o zmianie niektórych ustaw w celu uproszczenia procedur administracyjnych dla obywateli i przedsiębiorców (Dz. U. z 2022 r., poz. 2185), którą znacząco rozszerza zakres umów, w których wprowadzenie klauzul waloryzacyjnych stało się obowiązkowe.

Zagadnienie norm przeglądowych jest jednak przede wszystkim ważne dla bezpośrednich interesariuszy rynku zamówień publicznych – dla zamawiających, którzy w przypadku ziszczenia się zmiany dysponują mechanizmami rewizyjnymi, dzięki czemu otrzymują realne wyceny, ale także dla wykonawców, którzy mogą rzetelnie skalkulować oferty i nie muszą w rezerwach kontraktowych uwzględnić różnych hipotetycznych ryzyk [10].

Konstruując efektywną klauzulę waloryzacyjną, zamawiający powinien więc wszechstronnie rozważyć oraz przeanalizować stan faktyczny danej

sprawy, w celu wybrania odpowiedniej klauzuli i adekwatnego dostosowania jej parametrów do warunków danego zamówienia. Ponadto kształtując postanowienia aktualizacyjne, powinien mieć na uwadze zasadność równomiernego rozłożenia na obie strony (zamawiającego i wykonawcę) kosztów ryzyka wzrostu cen materiałów i kosztów niezbędnych do wykonania umowy, przy czym podział ten nie powinien wypaczać istoty omawianej instytucji. Klauzula waloryzacyjna skonstruowana w sposób jednoznaczny i z poszanowaniem interesów stron kontraktu publicznego pozwala bowiem uchronić interesy finansowe wykonawcy, zaś zamawiającemu zapewnić należyta, terminową i bezpieczną realizację zamówienia publicznego [11].

Niedokonanie waloryzacji wynagrodzenia wykonawcy może natomiast nie tylko poważnie zachwiać równowagą ekonomiczną stron, ale częstokroć prowadzi do negatywnych konsekwencji dla zamawiającego, tj. do skutków mniej korzystnych niż stosowna zmiana umowy, a co za tym idzie może zostać ocenione jako niegospodarne. Odbiera bowiem możliwość adaptacyjnego ustalenia wysokości wynagrodzenia wykonawcy w stosunku do zmian cen na rynku, bez konieczności prowadzenia sporów na drodze sądowej.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/24/UE z dnia 26 lutego 2014 r. w sprawie zamówień publicznych, uchylająca dyrektywę 2004/18/WE z dnia 26 lutego 2014 r. Dz. Urz. UE. L nr 94, str. 65.
2. Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. kc Dz.U. z 2023 r. poz. 1610.
3. Ustawa z dnia 11 września 2019 r. – pzp. Dz.U. z 2023 r. poz. 1605.
4. Ustawa z dnia 7 października 2022 r. o zmianie niektórych ustaw w celu uproszczenia procedur administracyjnych dla obywateli i przedsiębiorców. Dz. U. z 2022 r., poz. 2185).
5. Wyrok KIO z 5 stycznia 2022 r., KIO 3600/21.
6. Wyrok KIO z 10 września 2021 r., KIO 2355/21.
7. Wyrok KIO z 02 marca 2022 r., KIO 440/22.
8. Wyrok KIO z 14 czerwca 2022 r., KIO 1192/22.
9. Wyrok KIO z 20 grudnia 2022 r., KIO 3251/22.
10. Wyrok KIO z 31 stycznia 2023 r., KIO 134/23.
11. Hartung M, Bağaj M, Michalczyk T, Wojciechowski M, Krysa J, Kuźma K, Dyrektywa 2014/24/UE w sprawie zamówień publicznych. Komentarz, komentarz do art. 72.
12. Wiktorowska E., Klauzule waloryzacyjne w świetle regulacji Prawa zamówień publicznych, a postanowienia waloryzacyjne w praktyce., 2023(8); 6.
13. UZP, Klauzule przeglądowe. Wzorce i dobre praktyki; 2020; 10.
14. UZP, Klauzule przeglądowe. Wzorce i dobre praktyki; 2020; 32-33.
15. UZP, Przykładowe klauzule waloryzacyjne dla sektora budownictwa; 2022; 3.





dr Joanna Bogusz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych  
i Nadzoru NIZP-PZH

<sup>2</sup> Uczestniczka prac epidemiologicznego  
ośrodka koordynującego ogólnopolskie  
programy eradykacji chorób zakaźnych  
Światowej Organizacji Zdrowia na terenie Polski

## Rola szczepionek w ograniczaniu oporności bakteryjnej

### The role of vaccines in reducing bacterial resistance

#### Streszczenie

Kiedy drobnoustroje stają się odporne na leki, możliwości w leczeniu wywoływanych przez nie chorób są ograniczone. Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe występuje we wszystkich częściach świata dla szerokiego zakresu mikroorganizmów z rosnącą częstością występowania, która zagraża zdrowiu ludzi i zwierząt. Bezpośrednie konsekwencje zakażenia opornymi mikroorganizmami mogą być poważne, w tym wydłużony okres choroby, zwiększona śmiertelność, przedłużone pobyty w szpitalu, utrata ochrony dla pacjentów poddawanych operacjom i innym procedurom medycznym oraz zwiększone koszty leczenia. Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe wpływa na wszystkie obszary zdrowia, dotyczy wielu sektorów i ma wpływ na całe społeczeństwo. Istnieje szereg opublikowanych raportów oceniających możliwości badawczo-rozwojowe zwalczania infekcji lekoopornych za pomocą szczepionek. Szczepionki mogą być bardzo skutecznymi narzędziami w walce z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe. Zmniejszają one częstość występowania zarówno opornych, jak i podatnych infekcji, zmniejszając tym samym zużycie antybiotyków.

**Słowa kluczowe:** szczepionki, oporność, bakterie, skuteczność

#### Summary

When microorganisms become resistant to drugs, treatment options for the diseases they cause are limited. Antimicrobial resistance occurs in all parts of the world for a wide range of microorganisms with increasing prevalence that threatens human and animal health.

The immediate consequences of infection with resistant microorganisms can be serious, including prolonged illness, increased mortality, prolonged hospital stays, loss of protection for patients undergoing surgery and other medical procedures, and increased medical costs. Antimicrobial resistance affects all areas of health, affects many sectors and affects society as a whole. There are a number of published reports assessing research and development opportunities to combat drug-resistant infections with vaccines. Vaccines can be very effective tools in the fight against antimicrobial resistance. They reduce the incidence of both resistant and susceptible infections, thereby reducing the use of antibiotics.

**Keywords:** vaccines, resistance, bacteria, effectiveness

## Wstęp

Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe stanowi globalne zagrożenie dla zdrowia. W 2019 r. zarejestrowano 4,95 mln zgonów związanych z bakteryjną opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe na całym świecie. Sześć głównych patogenów powodujących zgony związane z opornością odpowiedzialnych było za 929 tys. zgonów przypisywanych oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe i 3,57 mln zgonów związanych z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe w 2019 r. [1].

Szczepionki są niedoceniane jako narzędzia w zapobieganiu oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Przegląd roli szczepionek w ograniczaniu oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe kształtuje się następująco:

- ♦ kraje opracowują krajowe Plany Działania w celu ograniczenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe
- ♦ tylko w 43% krajowych planów działania szczepionki są wykorzystywane jako narzędzia zapobiegania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe [2].

## Dostępne dane i opracowania

*Analiza szczepionek bakteryjnych w fazie rozwoju przedklinicznego i klinicznego:*

2021 Światowej Organizacji Zdrowia jest pierwszym raportem WHO dotyczącym „kandydatów” na szczepionki w fazie rozwoju przedklinicznego i klinicznego w 2021 r., w kontekście oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR, ang. *antimicrobial resistance*) [3].

Analiza koncentruje się na kandydatach na szczepionki opracowywanych przeciwko patogenom z listy priorytetowych patogenów bakteryjnych WHO, *Clostridioides difficile* i *Mycobacterium tuberculosis*. W analizie wyróżniono 61 kandydatów na szczepionki na różnych etapach rozwoju klinicznego oraz 94 kandydatów w fazie rozwoju przedklinicznego [3].

Szczepionki są potężnymi narzędziami do zapobiegania infekcjom, a zatem mogą potencjalnie ograniczyć rozprzestrzenianie się infekcji opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe i zmniejszyć zużycie środków przeciwdrobnoustrojowych. Raport WHO na temat szczepionek ma na celu lepsze zrozumienie zastosowania opracowywanych szczepionek przeciwko priorytetowym bakteriom opornym na środki przeciwdrobnoustrojowe, aby ukierunkować działania i inwestycje. Raport ten jest częścią działań WHO na rzecz informowania o zrównoważonych inwestycjach w badania i rozwój nowych leków, narzędzi diagnostycznych i innych interwencji

mających na celu kontrolę oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe odnosi się do rosnącego zagrożenia ze strony bakterii, wirusów, grzybów lub pasożytów.

Pasożyty przestają reagować na leki przeciwdrobnoustrojowe [4-6]. Najnowsze dane wykazują, że w 2019 r. 4,95 mln zgonów było związanych z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, co oznacza, że gdyby udało się zapobiec wszystkim infekcjom opornym na środki przeciwdrobnoustrojowe, można by uratować wielu pacjentów. Modele szacują również, że oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe może spowodować 2,4 miliona zgonów w Europie, Ameryce Północnej i Australii w latach 2015-2050. [1].

## Szczepionki jako narzędzie ograniczające rozprzestrzenianie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe

Wyzwanie związane z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe nie ogranicza się do możliwości wyczerpania się skutecznych metod leczenia chorób zakaźnych. Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe zagraża również innym nowoczesnym procedurom

Tabela 1. Podział priorytetowych patogenów bakteryjnych WHO, wobec których opracowywane są szczepionki [3]

GRUPA	PATOGENY	ZALECENIA
A	Patogeny, na które istnieją już licencjonowane szczepionki	<i>S. enterica</i> ser. Typhi, <i>S. pneumoniae</i> , Hib ( <i>Haemophilus influenzae</i> typ B) i <i>M. tuberculosis</i>
B	patogeny z kandydatami na szczepionki, na późnym etapie rozwoju klinicznego	<i>ExPEC</i> , <i>S. enterica</i> ser. <i>Paratyphi A</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> i <i>C. difficile</i>
C	stanowi pięć patogenów, dla których kandydaci na szczepionki wykazują umiarkowaną lub wysoką skuteczność, większość z nich znajduje się we wczesnych badaniach klinicznych	<i>ETEC</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>NTS</i> ( <i>Nontyphoidal salmonellae</i> ), <i>Campylobacter spp.</i> i <i>Shigella spp</i>
D	patogeny, które uznano za mało przydatne do opracowania szczepionki ze względu na biologiczne i inne wyzwania związane z opracowaniem produktu	<i>A.baumannii</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> i <i>H. pylori</i>

medycznym, które opierają się na skutecznej kontroli wtórnych zakażeń, w tym chirurgii, przeszczepom narządów i leczeniu HIV, chorób wątroby i nerek, urazów fizycznych i nowotworów [4].

Potencjał szczepionek jako skutecznych narzędzi spowalniających powstawanie i rozprzestrzenianie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe jest dobrze znany. Brakuje jednak dogłębnego przeglądu danych w zakresie opracowywania szczepionek, który stanowiłby źródło informacji dla fundatorów, badaczy i decydentów [5].

Przegląd danych oraz analiza szczepionek bakteryjnych w fazie rozwoju przedklinicznego i klinicznego jest częścią szerszego projektu Światowej Organizacji Zdrowia, mającego na celu optymalizację rozwoju i stosowania szczepionek w ograniczaniu rozprzestrzeniania się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe [3]. Należy zauważyć, że kryteria ustalania priorytetów rozwoju antybiotyków różnią się od kryteriów ustalania priorytetów rozwoju szczepionek. Patogeny odporne na środki przeciwdrobnoustrojowe, które mają niską częstość występowania, mogą być lepiej kontrolowane za pomocą innych metod niż szczepionki profilaktyczne [2]. Istnieje szereg opublikowanych raportów oceniających możliwości badawczo-rozwojowe (R&D) w celu zwalczania infekcji lekoopornych za pomocą szczepionek [7].

W raporcie WHO zidentyfikowano następujące cztery szerokie

grupy patogenów w BPPL WHO (BPPL, ang. *Bacterial Priority Pathogen List*) na podstawie badań przedklinicznych i klinicznych oraz oceny realności opracowania szczepionki.

W przeglądzie roli szczepionek w zmniejszaniu oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe opracowano statyczny model do oszacowania wpływu szczepionek przeciwko 15 patogenom posiadającym oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe. Przy użyciu danych IHME uzyskano następujące efekty szczepień wobec przykładowych patogenów:

- ◆ *Streptococcus pneumoniae*: 123 526 zgonów związanych z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, których uniknięto dzięki zastosowaniu szczepionki posiadającej 50% skuteczność przeciwko infekcji dolnych dróg oddechowych (LRI, ang. *Lower respiratory infections*) oraz 70% skuteczności wobec innych postaci i szczepów.
- ◆ *Mycobacterium tuberculosis*: 118 250 zgonów związanych z opornością, których uniknięto dzięki zastosowaniu szczepionki o skuteczności wynoszącej 80%, podawanej noworodkom (skutek dożywotniej ochrony lub wzmocnienia odporności),
- ◆ inne szczepionki których zastosowanie pozwoliło na uniknięcie ponad 50 tys. zgonów (*Mtb*, *Mycobacterium tuberculosis* (M72), *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *S.aureus*) [11].

Przeprowadzone badanie w zakresie oceny aktualnych dowodów/danych wpływu szczepionek na używanie antybiotyków wykazało, że w przypadku szczepionki przeciw grypie istnieją dowody o wysokiej pewności na zmniejszenie stosowania antybiotyków (nadkażenia bakteryjne) u zdrowych dorosłych (redukcja o 28,1%). W przypadku szczepionki przeciwko pneumokokom – dowody umiarkowane na zmniejszenie stosowania antybiotyków u dzieci (od 6 tygodni do 6 lat) [12].

## Podsumowanie

W 2019 r. odnotowano prawie 5 mln zgonów związanych z opornymi infekcjami.

Pomimo potencjału, szczepionki nadal pozostają niedoceniane jako narzędzia zapobiegania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. WHO w swoim raporcie oceniła wartość szczepionek, które istnieją, są opracowywane lub hipotetyczne mogą zostać wykorzystane w odniesieniu do oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Pomimo że przeprowadzone analizy mają wiele ograniczeń, można stwierdzić, że szczepionki mogą zapobiec znacznej części obciążen zdrowotnych i ekonomicznych związanych z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz zmniejszyć zużycie antybiotyków. Analizy podkreślają potrzebę lepszego wykorzystania istniejących szczepionek oraz opracowania nowych szczepionek w celu ograniczenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext) (stan: 24.02.2024)
2. Global action plan on antimicrobial resistance; 2016. <https://www.who.int/publications/item/9789241509763> (stan: 24.02.2024)
3. An analysis of bacterial vaccines in pre-clinical and clinical development; 2021. <https://www.who.int/publications/item/9789240052451> (stan: 24.02.2024)
4. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. Washington (DC): World Bank; 2017. <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf> (stan: 26.02.2024)
5. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-General of the United Nations. New York: United Nations; 2019.
6. Stemming the superbug tide: just a few dollars more. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing; 2018 <https://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm> (stan: 27.02.2024)
7. Antibacterial agents in clinical and pre-clinical development. World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340694> (stan: 27.02.2024)
8. Nontraditional products for bacterial Infections in clinical development. In: Pew Trusts/Projects [website]. Philadelphia (PA): Pew Charitable Trusts; 2021 (<https://www.pewtrusts.org/en/researchand-analysis/data-visualizations/2017/nontraditional-products-for-bacterial-infections-in-clinical-development>) (stan: 28.02.2024)
9. Antimicrobial resistance benchmark 2020. Amsterdam: Access to Medicine Foundation; 2020. <https://accessmedicinefoundation.org/resource/2020-antimicrobial-resistance-benchmark> (stan: 26.02.2024)
10. Vaccines to tackle drug resistant infections: an evaluation of R&D opportunities. London and Boston (MA): Wellcome Trust and Boston Consulting Group; 2019 (<https://vaccinesforum.org/read-thereport>) (stan: 27.02.2024)
11. Kim Ch, Holm M, Frost I. Global and regional burden of attributable and associated bacterial antimicrobial resistance avertable by vaccination: modelling study. *BMJ Global Health* <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/8/7/e011341.full.pdf> (stan: 27.02.2024)
12. Buckley BS, Henschke N, Bergman H. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 25, Issue 10, October 2019, Pages 1213-1225.



mgr farm. Adam Mokshaha-Zarzycki<sup>1</sup>  
1. Apteka Szpitalna, Uniwersyteckie Centrum  
Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego  
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

## Wpływ jakości opakowań roztworów infuzyjnych na efektywność płynoterapii

### The influence of the quality of infusion solution packaging on the effectiveness of fluid therapy

#### Streszczenie

Płynoterapia stanowi najczęściej wykonywaną procedurę medyczną w szpitalu. Biorąc pod uwagę efekt skali, nawet niewielkie zmiany w wykonaniu tego zabiegu mogą znacząco wpłynąć na jego skuteczność. W niniejszym artykule opisano wpływ jakości opakowań roztworów do infuzji na bezpieczeństwo pacjenta i efektywność kosztową płynoterapii.

**Słowa kluczowe:** Płynoterapia, efektywność kosztowa, etykietowanie, KabiPac, KabiClear

#### Summary

Fluid therapy is the most frequently performed medical procedure in hospitals. Taking into account the scale effect, even small changes in the implementation of this procedure can significantly affect its effectiveness. This article describes the impact of the quality of packaging of infusion solutions on patient safety and the cost effectiveness of fluid therapy.

**Keywords:** Fluid therapy, cost effectiveness, labeling, KabiPac, KabiClear

Płynoterapia jest najczęstszą formą leczenia pacjentów w warunkach szpitalnych. Wykorzystywana jest w tak podstawowych czynnościach medycznych jak podaż leków, planowane zabiegi, stany nagłe oraz w wielu specjalistycznych procedurach. W związku z powszechnością stosowania infuzji nawet niewielkie zmniejszenie kosztów płynoterapii oraz częstotliwości występowania ludzkich błędów może przelożyć się na istotne oszczędności dla szpitala [1, 2].

W związku z powyższym w terapii płynami infuzyjnymi od prawidłowego zastosowania preparatów infuzyjnych nie mniej ważna jest świadomość bezpieczeństwa podaży związanego z jakością opakowań, w których płyny te są przechowywane. Czynniki takie jak jałowość portów czy łatwość w rozróżnieniu składu płynów nie tylko zwiększają bezpieczeństwo stosowanego leczenia, ale również poprawiają efektywność kosztową stosowanych procedur medycznych [3, 4]. Dodatkowo właściwe oznaczenia na opakowaniach mogą ułatwić personelowi medycznemu identyfikację i wybór odpowiednich preparatów infuzyjnych, co przyczyni się do bezpiecznego i skutecznego leczenia pacjenta. W związku z tym istotne jest, aby opakowania preparatów infuzyjnych spełniały odpowiednie normy jakościowe i były starannie zaprojektowane [4].

## Znaczenie aseptyki w efektywnej płynoterapii

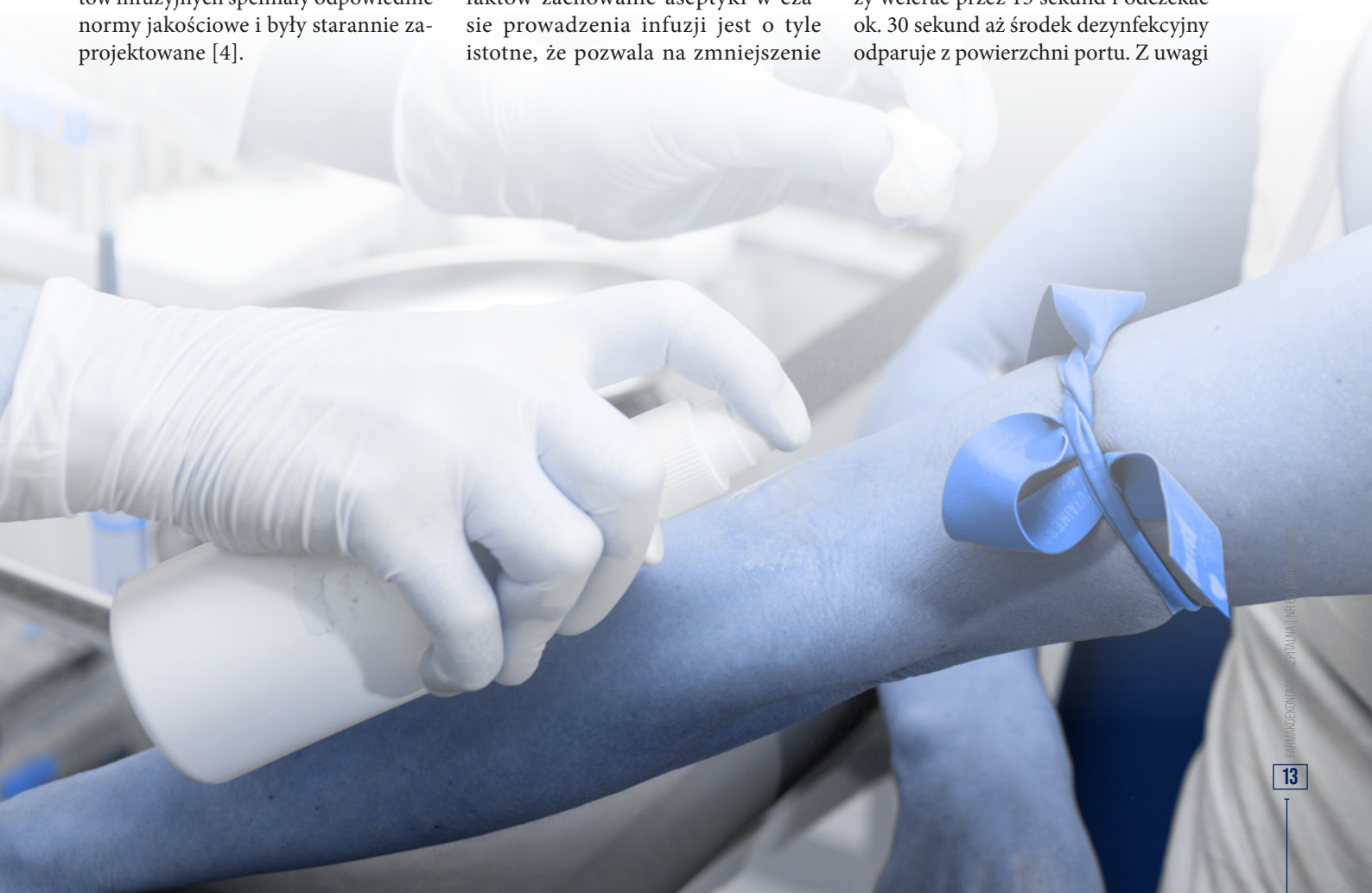
Zachowanie aseptyki stanowi jeden z kluczowych elementów zapewniających bezpieczeństwo i skuteczność płynoterapii. Nieprzestrzeganie zasad higieny i sterylności może prowadzić do poważnych powikłań, stanowiących wewnątrznaczyniowe zakażenia szpitalne [5]. Badania przeprowadzone w jednym ze szpitali klinicznych we Włoszech wykazały, że w przypadku wystąpienia zakażeń odcewnikowych czas hospitalizacji wydłuża się średnio o 20 dni, a koszt leczenia zwiększa się o ponad 16,5 tys. euro [2]. Zapalenie żył z powodu bakteryjnej kolonizacji obwodowego cewnika żylnego, stanowiące zakażenie przyszpitalne, dotyczyć może 5-7% pacjentów, u których założono obwodowy dostęp żylny. Natomiast w przypadku założonego wkłucia centralnego zakażenie cewnika pojawiało się w ciągu 8 dni u średnio 25% pacjentów [6]. Niezwykle ważne jest więc stosowanie odpowiednich technik i procedur pozwalających na zachowanie jałowości zarówno obwodowego, jak i centralnego dostępu żylnego.

## Jałowość portów

W świetle przytoczonych powyżej faktów zachowanie aseptyki w czasie prowadzenia infuzji jest o tyle istotne, że pozwala na zmniejszenie

odcewnikowych zakażeń krwi. Badania na przestrzeni lat wykazały, iż wdrożenie wieloaspektowych, popartych badaniami naukowymi strategii prewencji zakażeń odcewnikowych pozwala zredukować ryzyko ich wystąpienia o nawet 66% [5, 7].

Zalecenia zawarte w rekomendacjach można podzielić na zależne od personelu i pacjenta oraz rozwiązania systemowe. Te pierwsze są łatwe do wdrożenia, ale obarczone ryzykiem błędu ludzkiego. Tutaj do zalecanych technik aseptycznych zaliczyć można stosowanie odpowiedniej techniki mycia rąk, częstotliwości zmiany opatrunku i oceny jego stanu [5]. Najbardziej zależnym od błędu ludzkiego spośród rekomendowanych zaleceń utrzymania aseptyki wydaje się jednakże stosowanie prawidłowej techniki dezynfekcji. Dotyczy to zarówno dezynfekcji portów w założonym dostępie naczyniowym, jak i w opakowaniach pojemników infuzyjnych, korków gumowych fiolek, całych ampulek oraz powierzchni, na której infuzja jest przygotowywana [5, 6]. Prawidłowo wykonana dezynfekcja wymaga doboru odpowiedniego środka aseptycznego, takiego jak: 2-4% alkoholowy roztwór chlorheksydyny, sterylny 70% izopropanol lub 70% etanol. Następnie środek alkoholowy należy wcierać przez 15 sekund i odczekać ok. 30 sekund aż środek dezynfekcyjny odparuje z powierzchni portu. Z uwagi



na czasochłonność zalecane procedury dezynfekcyjne często nie są dochowywane [5, 6, 8-12].

Badania wykazały, że niezgodności z rekomendowanymi technikami aseptycznymi występują w wielu szpitalach na całym świecie. Jako przykład posłużyć może badanie Cousins i wsp. [12], w którym wykazano, że w Wielkiej Brytanii 100% z audytowanych szpitali przeprowadzało czynności aseptyczne niezgodnie z rekomendacjami. Co ważne, jedynie 4% pielęgniarek dezynfekowało zamknięcia pojemników przed ich wykorzystaniem do infuzji. W Stanach Zjednoczonych wykazano natomiast, że w ¼ szpitali rekomendowane praktyki aseptyczne nie były wykonane rutynowo [5, 13]. Przyczyn takiego stanu rzeczy upatrywano przede wszystkim w przepracowaniu, a także w nieodpowiednich warunkach pracy oraz braku doświadczenia personelu fachowego [14].

Z uwagi na powyższe problemy bardziej efektywne wydają się rozwiązania systemowe. Stanowią one zorganizowane podejście mające na celu zmniejszenie liczby zakażeń związanych z prowadzeniem infuzji poprzez poprawę warunków pracy. Podejście systemowe skupia się na tworzeniu mechanizmów zapobiegających i łagodzących błędy spowodowane czynnikiem ludzkim [7, 9, 15]. Takie rozwiązania polegają przede wszystkim na wdrażaniu procedur zgodnych z rekomendacjami opartymi na dowodach naukowych oraz ciągłym szkoleniu personelu [5-7]. Oprócz samych

procedur istotny element stanowią również stosowane wyroby medyczne oraz inne materiały wykorzystywane do podawania infuzji. Przykładem takich rozwiązań może być stosowanie cewników impregnowanych chlorheksydyną i solą srebrową sulfadiazyny [5].

W kontekście płynoterapii na szczególną uwagę zasługują jednak pojemniki z dwoma jałowymi portami, które nie wymagają dezynfekcji przed użyciem [3]. Rozwiązanie takie pozwala na zredukowanie czasu i wykonywanych czynności aseptycznych, przez co zmniejsza się ryzyko nieprawidłowej dezynfekcji portów. W konsekwencji maleje prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia jatrogennego. Co więcej, zredukowany zostaje czas pracy personelu pielęgniarskiego [1, 3, 5]. W prawdzie 45 sekund może się wydawać mało istotną ilością czasu, jednakże w przeliczeniu na 100 tysięcy pojemników z jałowymi portami uwolnionych zostaje 1 250 roboczogodzin. Z uwagi na regulację wynagrodzeń w służbie zdrowia [16] można oszacować, na jakie oszczędności pieniężne przełoży się zaoszczędzony czas pracy. Od lipca 2024 roku, w przypadku pracowników posiadających jedynie licencjat pielęgniarstwa, wyliczona ilość roboczogodzin pozwoli na oszczędność w kwocie ok. 52 540 zł brutto. Dla personelu z tytułem magistra pielęgniarstwa bez specjalizacji oszczędności te rosną natomiast do kwoty ok. 57 020 zł brutto [17].

Oprócz wyżej przytoczonych zalet wymienić należy jeszcze redukcję

kosztów zużycia środków dezynfekcyjnych stosowanych do przecierania portów oraz wywozu śmieci [1, 3]. Nawet dla najtańszych spośród znalezionych kompresów gazowych nasączonych alkoholem, posiadających rejestrację jako wyrób medyczny i produkt biobójczy, cena brutto opakowania zawierającego 100 chusteczek wynosiła 16,76 zł [18]. Oznacza to, że w przeliczeniu na 100 000 pojemników infuzyjnych koszt dezynfekcji wyniesie 16 760,00 zł, a łącznie o taką kwotę można zredukować koszty przy zastosowaniu pojemników z fabrycznie jałowymi portami. Co więcej, masa opakowania chusteczek alkoholowych wynosi 0,6 kg, a co za tym idzie dezynfekcja portów w 100 000 pojemników wygeneruje odpady o masie 600 kg [18]. Biorąc pod uwagę, że cena wywozu odpadów medycznych waha się od 6 zł do nawet 30 zł za kilogram odpadów, na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto, że jako odpady medyczne niezakaźne stawka wyniesie 6 zł za kilogram odpadów. W związku z powyższym szacunkowy koszt odbioru 600 kg odpadów wyniesie 3 600 zł brutto [19].

Podsumowując powyższe wyliczenia, zastosowanie pojemników do infuzji zawierających jałowe porty pozwoli na łączne obniżenie kosztów o 20 360 zł brutto dzięki zmniejszeniu wykorzystywanych środków dezynfekcyjnych. Biorąc pod uwagę zaoszczędzony czas pracy personelu pielęgniarskiego, całkowite oszczędności wynieść mogą od 72 900 zł

do 77 380 zł brutto w przeliczeniu na 100 000 wykorzystanych pojemników do infuzji. Dlatego zastosowanie opakowań infuzyjnych z fabrycznie jałowymi portami może okazać się opłacalne dla wielu szpitali [16-19].

Kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na efektywność kosztową prowadzonej płynoterapii jest szczelność membran stosowanego pojemnika infuzyjnego. Szczelne, samozamykające się membrany portów zabezpieczają opakowanie przed aspiracją niejałowego powietrza i wyciekami zawartości w czasie prowadzenia infuzji [1-3]. Fakt ten sprawia, że szczelność membran jest niezbędna do uzyskania zamkniętego systemu infuzyjnego [20]. System zamknięty to taki, który nie dokonuje wymiany niefiltrowanego powietrza między układem infuzyjnym, a środowiskiem zewnętrznym [1].

Tarricone i wsp. [2] wykazali, że przejście z systemów infuzyjnych otwartych na zamknięte wiązało się ze wzrostem bezpieczeństwa i efektywności kosztowej prowadzonej płynoterapii. W prospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym, przeprowadzonym w jednym ze szpitali klinicznych we Włoszech, nastąpił istotny statystycznie spadek występowania zakażeń krwi związanych z obecnością cewników żyły centralnej (CLABSI). Przejście na zamknięte systemy infuzyjne pozwoliło na uniknięcie 4,7 CLABSI na 1000 cewnikodni w porównaniu z systemami otwartymi. Wyliczone przez autorów koszty szpitalne, których można uniknąć, wahają się od 7 770 € do nawet 37 800 € na każde 500 cewnikowanych pacjentów [2].

W kontekście zamkniętych systemów infuzyjnych szczelne i samozamykające



Ryc. 1. Podobieństwo w wyglądzie roztworów powszechnie stosowanych w płynoterapii.

się membrany pojemników do infuzji są o tyle istotne, że większość wlewów dożylnych służy jako nośnik do podażi leków. Szczelna membrana portu iniekcyjnego gwarantuje, że system nie będzie zasysał niejałowego powietrza z otoczenia w czasie prowadzenia wlewu, gdy w miarę ubywania roztworu infuzyjnego w pojemniku zacznie wytwarzać się podciśnienie [1, 3].

Co więcej, szczelna i samozamykająca się membrana chroni przed niekontrolowanym rozlaniem leku w sytuacji przypadkowego wypadnięcia jednorazowego zestawu do infuzji z pojemnika. W takim przypadku szczelna membrana nie tylko chroni przed kontaminacją otoczenia, ale także pozwala na kontynuowanie wlewu po ponownym montażu nowego zestawu infuzyjnego [1].

### Wpływ wyglądu etykiet na ryzyko błędów w płynoterapii

Oprócz jałowości portów i szczelności membran w efektywnej płynoterapii ważną rolę odgrywa czytelność etykiet. Wynika to z faktu, że błędy w wydawaniu

i podawaniu leków należą do jednych z najczęstszych błędów medycznych na całym świecie, niezależnie od kraju. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) oszacowała, że nawet 20% błędów lekowych może być związanych z mylącym, podobnym wyglądem opakowań i słabą jakością etykietowaniem (LASA – *ang. Look-Alike, Sound-Alike*) [21]. Nieco dokładniejsze dane o skali problemu dostarczają badania ze szpitali w Wielkiej Brytanii, gdzie podanie leków innych niż zleczone dotyczyło ok. 17% wszystkich błędów medycznych, z czego 8,5% było spowodowanych podobnym wyglądem opakowań i etykiet [22]. Według najnowszych doniesień WHO z 2023 r. częstotliwość błędów medycznych wynikających z podobieństwa leków wynosi ok. 2,2 na 100 000 zrealizowanych recept i zleceń lekarskich w szpitalach [23].

Przyczyn tego rodzaju błędów upatruje się przede wszystkim w przechowywaniu podobnie wyglądających leków obok siebie, z jednoczesnym zdejmowaniem produktu leczniczego z półki na podstawie jego wyglądu i zapamiętanego miejsca składowania. Zarazem



Ryc. 2. Kodowanie kolorystyczne, stanowiące rozwiązanie systemowe w zmniejszeniu ryzyka pomyłki podawanych leków.

w przypadku występowania błędów LASA wskazuje się na niedochowywanie procedur podwójnego sprawdzenia wydawanego leku oraz brak kodowania kolorystycznego. Podkreślić przy tym należy, że zaniebdania te, choć dotyczą wszystkich państw, są szczególnie częste w krajach o niskich i średnich dochodach, gdzie obciążenie pracą i presja czasowa są znaczne [21-23].

Dlatego też WHO, jak i inni autorzy opisują szereg rekomendacji mających na celu zwiększenie bezpieczeństwa wydawania oraz podawania leków pacjentom, tak w aptekach, jak i na oddziałach szpitalnych [22, 23]. Rekomendacje te podkreślają wagę strategii zmniejszających ryzyko wystąpienia błędów ludzkich poprzez rozwiązania systemowe zamiast personalnych. Rozwiązania takie wykazują większą skuteczność w zwalczaniu podstawowych czynników ryzyka, takich jak błędy w konstrukcji procedur czy nieodpowiednie warunki pracy [15, 23].

Działania podejmowane przez jednostki służby zdrowia mogą polegać na tworzeniu list produktów, których dotyczą lub mogą dotyczyć błędy LASA. Następnie należy zadbać o dodatkowe informacje ostrzegawcze umieszczone w miejscach składowania produktów, co do których zidentyfikowano podwyższone ryzyko błędów LASA. Takie rozwiązanie ma też słabe strony wynikające z potrzeby ciągłej aktualizacji list leków LASA oraz nadzoru nad zachowaniem idealnie tych samych miejsc składowania z uwagi na pozostawione tam ostrzeżenia o możliwej pomyłce. Z uwagi na powyższe przytoczone problemy potrójne sprawdzanie poprawności wydawanego leku z receptą lub zleceniem szpitalnym pozostaje złotym standardem [22, 23].

Dlatego też szczególną rolę w minimalizacji błędów LASA odgrywają producenci leków oraz regulatorzy, którzy mają największy wpływ na nazewnictwo i wygląd opakowań produktów leczniczych [23]. Regulator może tworzyć wytyczne co do tworzenia przejrzystego nazewnictwa i układu graficznego opakowania, a wręcz wydawać pozwolenia do obrotu z uwzględnieniem tych czynników [24].

Producent, wprowadzając do obrotu nowe produkty lecznicze, powinien brać pod uwagę potencjalne podobieństwo w wyglądzie i nazewnictwie do innych swoich produktów [22-24]. W kontekście płynoterapii szczególnie dużym podobieństwem w wyglądzie wykazują się wlewy w workach do infuzji (Ryc. 1). Wynika to z faktu,

że nadruk stanowiący etykietę nanie-siony jest bezpośrednio na przezroczystą folię, co zmniejsza czytelność względem białej, naklejanej etykiety. Co więcej kolor, czcionka oraz układ graficzny nadruku są często takie same, zwiększając ryzyko popełnienia błędu [25]. Przytoczone powyżej ryzyko jest o tyle znaczące, że wiele leków może być podawanych jedynie w konkretnym rodzaju roztworu. W takim przypadku pomylenie roztworów może narazić pacjenta na działania niepożądane lub niepowodzenie terapii. Szpital ponosi natomiast dodatkowe koszty ponownego przygotowania leku i przedłużającego się pobytu pacjenta [23, 25]. Dlatego producent powinien zadbać o wyraźne oznaczenie każdego produktu, tak, aby

personel medyczny mógł łatwo odróżnić różne rodzaje wlewów (Ryc. 2) [24].

### Opakowania KabiPac i KabiClear, a bezpieczna i efektywna płynoterapia

Produktami próbującymi sprostać wyżej wymienionym problemom i rekomendacjom są płyny infuzyjne w opakowaniach *KabiPac* oraz *KabiClear*. Opakowania te posiadają dwa niezależne jałowe porty: iniekcyjny i infuzyjny, które dodatkowo opatrzone są strzałkami dla ich łatwiejszego rozróżnienia. Jałowość portów jest dodatkowo zagwarantowana wpisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla każdego roztworu przechowywanego w tych opakowaniach [26, 27]. Jałowe membrany oznaczają brak konieczności dezynfekcji

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) stanowi podstawowe źródło wiedzy na temat właściwości produktu leczniczego, skierowane do pracowników Służby Zdrowia. Zakres informacji zawartych w ChPL został ustanowiony w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Są to m.in. informacje dotyczące składu leku, jego właściwości farmakologicznych, dawkowania, zastosowania oraz przeciwwskazań do jego stosowania, a także oznaczenie Podmiotu Odpowiedzianego oraz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podstawą merytoryczną opracowania treści ChPL są wyniki badań farmaceutycznych, fizykochemicznych, biologicznych, farmakologicznych oraz badań klinicznych.

Doniosłość informacji zawartych w ChPL przejawia się na wielu płaszczyznach. Przede wszystkim determinują one zakres leczenia, w którym lek może być stosowany. Nadto mają one wpływ na treść reklamy produktu leczniczego, jak również na treść decyzji refundacyjnej (w zakresie, w jakim ChPL wyznacza wskazania co do stosowania refundowanego leku). ChPL pełni również **kluczową rolę na gruncie postępowania o udzielenie zamówienia publicznego, albowiem dostarcza oficjalnych oraz rzetelnych informacji o produkcie leczniczym, będącym przedmiotem zamówienia.**

Prymat ChPL nad innymi środkami dowodowymi potwierdziła sama **Krajowa Izba Odwoławcza**, która w wyroku z dnia 13 maja 2022 r. o sygn. akt KIO 1106/22 zajęła stanowisko, zgodnie z którym **ChPL zawiera wiarygodne i rzeczywiste informacje na temat kluczowych w kontekście przedmiotu zamówienia właściwości leku.** W przywołanej sprawie, sprowadzającej się do porównania dwóch produktów leczniczych pod kątem spełnienia przez nie wymogu jednodawkowości, Izba odmówiła wiarygodności opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, uznając że – w odróżnieniu od ChPL – nie posiada ona wiążącego charakteru. Nadto Izba przyjęła, że **w przypadku rozbieżności treści ww. opinii oraz treści ChPL, nadrzędny charakter należy przypisać ChPL.** Uzasadniając powyższe konstatacje Izba wskazała, że treść ChPL stanowi element dokumentacji obowiązkowo załączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, a co za tym idzie każdorazowo podlega weryfikacji w toku procedury rejestracji leku. Organem rozstrzygającym jest zaś Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, będący centralnym organem administracji rządowej właściwym w sprawach związanych z dopuszczaniem do obrotu produktów leczniczych. Stąd też informacje zawarte w ChPL uznać należy za oficjalne.

W konsekwencji powyższego, **Izba unieważniła wybór oferty Wykonawcy, który jako potwierdzenie właściwości leku przedłożył ww. opinię, zamiast treści ChPL. W ten sposób Izba potwierdziła szczególny status oraz rangę dokumentu, jakim jest ChPL.**



przed pierwszym użyciem, co znacząco zmniejsza koszty prowadzenia płynoterapii. Szacunkowo wartość unikniętych kosztów może wynosić ok. 72 900 zł do 77 380 zł na 100 000 wykorzystanych pojemników infuzyjnych [16-19, 26, 27].

Membrany zastosowane w portach pojemników *KabiPac* oraz *KabiClear* są nie tylko jałowe, ale i szczelne nawet po wielokrotnym zakłuciu, co chroni personel przed wyciekami substancji leczniczych z pojemnika i co za tym idzie skażeniem środowiska pracy. Co więcej, takie rozwiązanie umożliwia prowadzenie płynoterapii w systemie zamkniętym, co dodatkowo zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażeń odcewnikowych [1-2, 6, 20, 26].

Dodatkowo zastosowanie kolorowych etykiet na opakowaniach ułatwia szybką identyfikację roztworu oraz zmniejsza ryzyko wyboru niewłaściwego produktu leczniczego. Co więcej, etykiety zawierają podstawowe informacje w formie czarnego nadruku na białym tle, co znacznie poprawia ich czytelność względem nadruku bezpośredniego na przezroczystej ścianie worka [21-24, 27].

Dzięki wyżej wymienionym rozwiązaniom płyny do infuzji w opakowaniach *KabiPac* i *KabiClear* wychodzą naprzeciw złożonym potrzebom szpitali, zarówno pod względem poprawy komfortu pracy, jak i efektywności kosztowej przeprowadzanych **płynoterapii**.

## Podsumowanie




Szybki wzrost cen oraz płac z ostatnich lat może przyczynić się do wzrostu kosztów prowadzonej płynoterapii. Dlatego ważne jest, aby szpitale inwestowały w wysokiej jakości opakowania, które nie tylko przyspieszają pracę personelu medycznego, ale także przyczyniają się do poprawy bezpieczeństwa pacjenta oraz zmniejszają koszty zużycia dodatkowych materiałów. Innowacyjne rozwiązania w zakresie opakowań mogą być kluczowe dla efektywnego i ekonomicznego prowadzenia płynoterapii w placówkach medycznych.

## PIŚMIENNICTWO

- Witt P, Malara M, Ziółkowski G: Bezpieczna podaż leków dożylnych – bezpieczeństwem pacjenta, bezpieczeństwem pielęgniarki. *Pielęgniarka Epidemiologiczna* 2018; 4 (75): 18-21.
- Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, Rosenthal VD: Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc.* 2010; 10 (8): 8  
<https://www.rynekzdrowia.pl/Finanse-i-zaradzanie/Plyny-infuzyjne-To-co-wydaje-sie-drozsze-jest-tansze-Dlaczego,252882,1.html> (stan z dnia 06.02.2024r.)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Medication safety for look-alike, sound-alike medicines. w: *Medication safety for look-alike, sound-alike medicines*. 2023.
- O'GRADY, Naomi P, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases*. 2011; 52:9: 162-193.
- Szczeniowski A, Biegańska M: Zapobieganie infekcjom związanym z obecnością cewników naczyniowych Zalecenia Komisji Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Infekcjom przy Instytucie Roberta Kocha (RKI). *Polskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Epidemiologicznych*. 2009; VI  
[https://pspe.pl/wp-content/uploads/2017/04/Zeszyt\\_VI.pdf](https://pspe.pl/wp-content/uploads/2017/04/Zeszyt_VI.pdf) (stan z dnia 08.02.2024r.)
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006; 355 (26): 2725-2732
- Dolan SA, Arias KM, Felizardo G, Barnes S, Kraska S, Patrick M, Bumsted A: APIC position paper: Safe injection, infusion, and medication vial practices in health care. *Am J Infect Control*. 2016; 1 44(7):750-7.
- Latos M, Jadcak M, Łodzińska M, Szczypta A, Kołatek M, Wróblewski Ł i wsp. Bezpieczny dostęp naczyniowy Rekomendacje Ekspertów Grupy Roboczej Bezpieczny Dostęp Naczyniowy. *Koalicja na Rzecz Bezpieczeństwa Szpitali oraz Polskie Towarzystwo Pielęgniarsstwa Infuzyjnego*.  
[https://pspe.pl/wp-content/uploads/2023/12/Raport-Rekomendacje-Eksperto%CC%81w-Grupy-Roboczej-Bezpieczny-Doste%CC%A8p-Naczyniowy\\_WWW-1-1.pdf](https://pspe.pl/wp-content/uploads/2023/12/Raport-Rekomendacje-Eksperto%CC%81w-Grupy-Roboczej-Bezpieczny-Doste%CC%A8p-Naczyniowy_WWW-1-1.pdf) (stan z dnia 11.02.2024r.)
- [https://www.gloves.com.uk/files//0f04c-284-884f-4949-aa97-acb000c6c170/WPS96\\_Clinell\\_Alcoholic\\_Chlorhexidine\\_Wipes\\_Brochure.pdf](https://www.gloves.com.uk/files//0f04c-284-884f-4949-aa97-acb000c6c170/WPS96_Clinell_Alcoholic_Chlorhexidine_Wipes_Brochure.pdf) (stan z dnia 11.02.2024r.)
- DOUGHERTY, L., et al. Standards for infusion therapy. *Royal collage of nursing, Third edition London*, 2010.
- <https://www.area-c54.it/public/royal%20college%20of%20nursing%20-%20standards%20for%20infusion%20therapy.pdf> (stan z dnia 11.02.2024r.)
- Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T: Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care*. 2005; 14(3): 190-5
- Jadcak M, Zdun A, Witt P. Zalecenia w sprawie pielęgnowania pacjenta z założonym krótkoterminowym centralnym cewnikiem naczyniowym. Zalecenia postępowania. *Zalecenia PTPAIO*, WYDANIE 2018. <https://ptpaio.pl/dokumenty/77.pdf> (stan z dnia 11.02.2024r.)
- Lavery I: Intravenous therapy: preparation and administration of IV medicines. *Br J Nurs*. 2011; 9 20(4): S28, S30-4
- Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320(7237):768-70.
- Ustawa z dnia 8 czerwca 2017 r. o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych. *Dz. U.* 2017 poz. 1473. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170001473/U/D20171473Lj.pdf> (stan z dnia 21.02.2024r.)
- Lurka K. Podwyżki w ochronie zdrowia. *Medycyna Zdrowia*. 2024. <https://www.termidia.pl/mz/Podwyżki-w-ochronie-zdrowia,54814.html> (stan z dnia 21.02.2024r.)
- [https://erli.pl/produkt/chusteczki-do-dezynfekcji-velox-duo-wipes-box,153268650?gad\\_source=1&gclid=Cj0KCQiAw6yuBhDrARIsACf94RXL-HWFaG\\_yBhmuNQHP6Wf\\_aMnzPx6TUMCa4uz4rUTmJgP8EJHwqKYaAiLIEALw\\_wcB](https://erli.pl/produkt/chusteczki-do-dezynfekcji-velox-duo-wipes-box,153268650?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAw6yuBhDrARIsACf94RXL-HWFaG_yBhmuNQHP6Wf_aMnzPx6TUMCa4uz4rUTmJgP8EJHwqKYaAiLIEALw_wcB) (stan z dnia 21.02.2024r.)
- Paweł Miller: 1,6 mld zł wart jest polski rynek odpadów medycznych. Potrzebne alternatywne technologie wobec spalania. *PolitykaZdrowotna.Com*. 2022. <https://politykazdrowotna.com/artukul/na-piatek-16-mld/904048> (stan z dnia 21.02.2024r.)
- Chmal-Jagiełło K, Jankowiak-Grac H, Bicz M, Korczowska E, Bochniarz M. Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, IV. Warszawa: *Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne*, 2018.
- Larmené-Beld KHM, Alting EK, Taxis K. A systematic literature review on strategies to avoid look-alike errors of labels. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2018;74:985-93.
- Saha T, Tewthanom K. Dispensing Errors Associated with Look-A-Like and Sound-A-Like Products and Remedies. *Current Status and Prevention Strategies* 2018; 11.
- World Health Organization. Medication safety for look-alike, sound-alike medicines. *Medication safety for look-alike, sound-alike medicines*. 2023.
- Guidance document for industry: review of drug brand names. Health Canada; 2014 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-industry-review-drug-brand-names.html> (stan z dnia 21.02.2024r.)
- McCoy LK. Look-alike, Sound-alike Drugs Review: Include Look-alike Packaging as an Additional Safety Check. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2005;31:47-53.
- Bezpieczne opakowania Życie w Płylinie. Życie w Płylinie. 2022 <https://zyciewplylinie.pl/bezpieczne-infuzje/bezpieczne-opakowania/> (stan z dnia 22.02.2024r.)
- Fresenius Kabi. Płyny infuzyjne i roztwory do irygacji bezpieczeństwo i efektywność. 2022. <https://zyciewplylinie.pl/wp-content/uploads/2023/09/Katalog-Plyny-infuzyjne-2022.pdf> (stan z dnia 22.02.2024r.)



# Opakowania KabiPac & KabiClear

-  jałowe porty potwierdzone zapisem ChPL
-  szczelne membrany
-  kolorystyczne różnicowanie etykiet



**Jałowe porty,  
bez dezynfekcji,  
bez kłopotu**



Jałowe porty, bez konieczności dezynfekcji przed pierwszym zastosowaniem.

Jałowość portów potwierdzona zapisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego



**Szczelność  
membran  
w portach**



Membrany zachowują szczelność nawet po wielokrotnym nakłuciu.

Brak niepożądanego wycieku leku z opakowania.



**Kolorystyczne  
zróżnicowanie  
etykiel**



Pomaga minimalizować ryzyko pomyłki i użycia niewłaściwego produktu leczniczego.

Poprawia komfort i wygodę pracy pielęgniarki.



**Stosowanie płynów infuzyjnych  
w opakowaniach KabiPac i KabiClear  
to gwarancja korzyści finansowych dla szpitala**



Mniejsze zużycie środków do dezynfekcji



Mniej zbędnych czynności personelu medycznego



Mniejsza ilość odpadów wymagających utylizacji



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134, 02-305 Warszawa  
+48 22 345 67 89  
info.poland@fresenius-kabi.com

Dowiedz się więcej na naszej stronie  
[www.fresenius-kabi.com/pl/](http://www.fresenius-kabi.com/pl/)

dr n. farm. Adrian Bryła<sup>1,2,3</sup>

1. specjalista farmacji klinicznej

2. Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera  
w Krakowie, Osiedle Złotej Jesieni 1, 31-826  
Kraków

3. Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra  
Farmakologii, Wydział Lekarski CMUJ,  
Grzegorzewska 16, 33-332 Kraków

## Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nowotworami i towarzyszącym bólem

## Therapeutic treatment in patients with cancer and associated pain

### Streszczenie

Do kluczowych aspektów opieki onkologicznej, oprócz leczenia przyczynowego, należą dobra diagnostyka i odpowiednie leczenie bólu. Według dostępnych danych aż 30-50% pacjentów boryka się z dolegliwościami bólowymi, natomiast w zaawansowanym stadium choroby problem ten dotyczy ponad 80% pacjentów. Farmakoterapia to podstawowa metoda leczenia bólu u chorych na nowotwór. Leczenie farmakologiczne chorych w zaawansowanym stanie choroby nowotworowej ma cechy politerapii, która powinna być bezpieczna i skuteczna. Dlatego musi się cechować świadomym i zindywidualizowanym dopasowaniem leków przeciwbólowych, których wybór jest zgodny zarówno z patomechanizmem powstawania bólu, jak i jego natężeniem oraz lokalizacją.

**Słowa kluczowe:** ból nowotworowy, ból neuropatyczny, farmakoterapia, politerapia

### Abstract

The main aspects of oncological care, in addition to causal treatment, include good diagnosis and appropriate pain treatment. According to available data, as many as 30-50% of patients struggle with pain, while in the advanced stage of the disease this problem affects over 80% of patients. Pharmacotherapy is the basic method of pain treatment in oncology patients. Pharmacological treatment of patients with advanced cancer has the features of polytherapy which should be safe and effective. Therefore, it must be characterized by a conscious and individualized selection of painkillers, the choice of which is consistent with the pathomechanism of pain, its intensity and location.

**Keywords:** cancer pain, neuropatic pain, pharmacotherapy, polytherapy

## Wstęp

Zachorowalność z powodu nowotworów na świecie i w Polsce stale rośnie. Nowotwory złośliwe są drugą – zaraz po chorobach układu sercowo-naczyniowego – przyczyną zgonów w Polsce. Szacuje się, że co czwarta osoba umrze z powodu nowotworu [1].

W 1985 roku John Bonica przedstawił dane opublikowane w 47 doniesieniach z 15 krajów. Według analizy występowanie bólu w całym przebiegu choroby nowotworowej określone zostało średnio na 58%, a w zaawansowanej postaci nowotworu na 71% [2]. Te dane liczbowe (pomimo niedoskonałości metodologicznych przeprowadzonego badania) są powszechnie przyjęte i zwyczajowo cytowane.

Szczególnym rodzajem bólu, który może towarzyszyć pacjentowi z bólem w przebiegu choroby nowotworowej, jest ból neuropatyczny. Częstość jego występowania jest istotną informacją

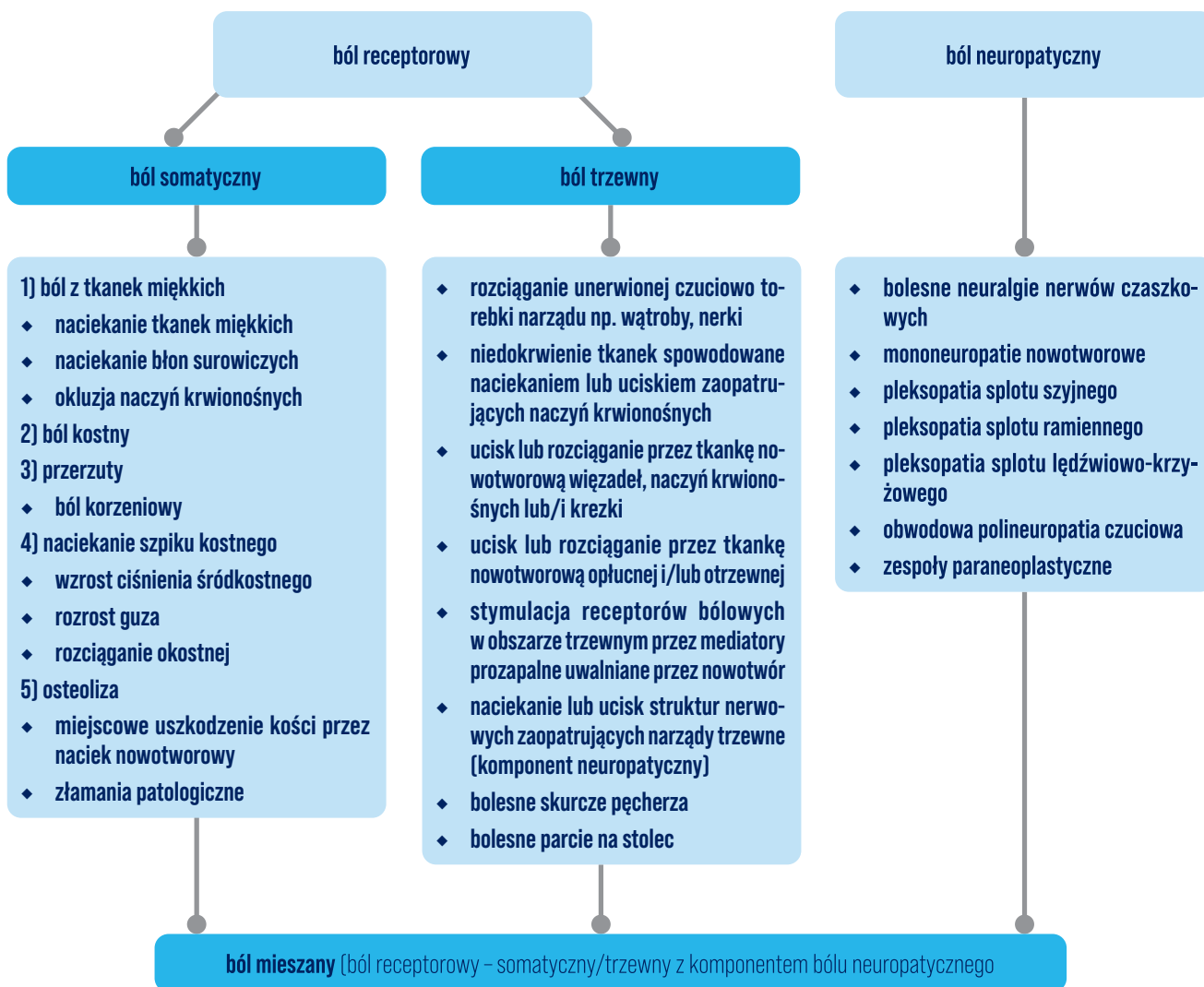
epidemiologiczną z uwagi na trudności w leczeniu tej postaci bólu. Ogólnie można ocenić częstość mechanizmu neuropatycznego w bólu nowotworowym na ponad 1/3 wszystkich przypadków. Ból ten wywołany jest głównie procesem rozrostu nowotworu (ok. 65%) oraz terapią (ok. 25%). Ból neuropatyczny jest częstszy u pacjentów starszych (>60 lat) płci męskiej.

Do kluczowych aspektów opieki onkologicznej, oprócz leczenia przyczynowego, należą dobra diagnostyka i odpowiednie leczenie bólu. Dane literaturowe dostarczają informacji, według których w okresie terapii radykalnej aż 30-50% pacjentów boryka się z dolegliwościami bólowymi, natomiast w stadium zaawansowanym problem ten dotyczy ponad 80% pacjentów [3].

### Przyczyny bólu u pacjentów chorych na nowotwór

Mechanizm powstawania bólu u chorego na nowotwór jest złożonym procesem

patologicznym, który obejmuje zarówno komórkowe, tkankowe i systemowe zmiany wywołane przez rozrastającą się tkankę nowotworową oraz przerzuty, jak i wzajemne oddziaływania pomiędzy komórkami nowotworowymi, obwodowym i ośrodkowym układem nerwowym oraz układem immunologicznym pacjenta [4]. Natomiast na nasilenie bólu mają wpływ: typ nowotworu, umiejscowienie ogniska pierwotnego i rozległość jego przerzutów, zaawansowanie choroby nowotworowej, wdrożona terapia przeciwnowotworowa oraz obecność schorzeń współistniejących, niezwiązanych z samym nowotworem i jego procesem terapeutycznym. Ważnym aspektem, mającym istotne znaczenie w nasileniu bólu odczuwanego przez pacjentów, są czynniki psychologiczne oraz emocjonalne, np.: uczucie lęku czy depresja. W związku z tym zasadnym jest, aby ten rodzaj bólu nazywany był „bólem u chorego na nowotwór”, a nie bólem nowotworowym.



Rycina 1. Przyczyny bólu w przebiegu choroby nowotworowej [5]

## Farmakoterapia bólu u pacjentów z nowotworem

Farmakoterapia jest podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwór i w tym postępowaniu obowiązują następujące ogólnie praktykowane zasady [6]:

- A. lek przeciwbólowy i dawka powinny być dobierane indywidualnie dla każdego chorego. Przede wszystkim z uwzględnieniem rodzaju bólu, z jakim boryka się pacjent, oraz mechanizmem powstawania tego bólu;
- B. należy utrzymać analgetyczne stężenie leku w surowicy krwi i stały efekt przeciwbólowy przez podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasowych, zależnych od jego farmakokinetyki i farmakodynamiki. Oznacza to, że błędnym postępowaniem jest podawanie analgetyku wyłącznie „w razie bólu” (na życzenie pacjenta). Oczywiście należy wyłączyć od tej zasady leczenie epizodów bólu przebijającego;
- C. w przypadku, kiedy wdrożona farmakoterapia nie jest wystarczająca lub nie jest skuteczna, należy zastosować silniejszy lek, postępując zgodnie z drabiną analgetyczną opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia;
- D. jeśli to możliwe, należy wykorzystywać doustną drogę podaży leków przeciwbólowych;
- E. konieczne jest monitorowanie całego procesu leczenia w celu eliminowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych lub ich eliminowania w przypadku wystąpienia.

### Miejsce nieopiodowych leków przeciwzapalnych w leczeniu bólu nowotworowego

Stosowanie analgetyków nieopiodowych (NLPZ, paracetamol, metamizol sodu) zalecane jest u pacjentów, u których natężenie bólu w 10 stopniowej skali NRS nie przekracza wartości 4. Leki te mogą być stosowane w monoterapii, natomiast w sytuacji wyższego natężenia bólu powinny stać się składnikiem tak zwanej terapii multimodalnej (analgezji multimodalnej), co pozwala na poszerzenie spektrum efektu analgetycznego innych analgetyków i zmniejszenie dawki całkowitej analgetyków opiodowych (zmniejszenie zapotrzebowania na opiod). Leki z grupy NLPZ

są skuteczne w każdym rodzaju bólu – zarówno w nocyceptywnym, jak i receptorowym. W kontekście skutecznej farmakoterapii bólu ważny jest fakt dotyczący paracetamolu (bezpiecznego leku w związku z tym, że stężenie toksyczne paracetamolu jest 6-10 razy większe od stężenia terapeutycznego). Z uwagi na brak działania przeciwzapalnego paracetamol nie jest skuteczny w bólu nocyceptywnym z komponentem zapalnym. Ze względu na profil farmakokinetyczny paracetamol nie będzie także skuteczny w bólu trzewnym. Paracetamolu „nie ma na obwodzie” – nie hamuje syntezy prostaglandyn na obwodzie. Biorąc pod uwagę fakt, że lek powinien działać tam, gdzie ból powstaje, a nie doprowadzać do hamowania percepcji bólu, stosując paracetamol w takim rodzaju bólu (na przykład w bólu brzucha) doprowadzimy do wystąpienia powikłania, jakim będzie hiperalgezia trzewno-trzewna. Należy także pamiętać, że paracetamol redukuje aktywność reninową osocza, w związku z czym nie powinien być stosowany u pacjentów odwodnionych [7]. Właściwości przeciwzapalnych pozabawiony jest także metamizol sodu. Charakteryzuje się natomiast dodatkowym działaniem – spazmolitycznym, co zapewnia skuteczne leczenie bólu trzewnego o charakterze kolkowym. Dla wszystkich analgetyków nieopiodowych zdefiniowano dawki pułapowe, czyli dawki powyżej których nie występuje zwiększenie skuteczności efektu przeciwbólowego, natomiast znacząco wzrasta ryzyko występowania działań niepożądanych. Maksymalna dawka dobową u pacjentów dorosłych dla metamizolu sodu wynosi 5 g. W przypadku paracetamolu nie należy przekraczać dawki 15 mg/kg mc., podawanej drogą doustną i dożylną. Taką dawkę można powtórzyć maksymalnie czterokrotnie w ciągu doby (do 4 g/doba) [8].

**Tabela 1.** Maksymalne dobowe dawki NLPZ stosowanych u pacjenta chorego na nowotwór [8].

LEK	DAWKA DOBOWA [MG]
deksketoprofen	150
diklofenak	150
ketoprofen	200
naproksen	1000
ibuprofen	3200
nimesulid	200

## Skala numeryczna (ang. Numerical rating scale, NRS) – opis narzędzia pomiaru dolgliwości bólowych [11]

- ♦ łatwa do zastosowania
- ♦ posiada dużą czułość i wiarygodność w porównaniu z innymi skalami pomiaru bólu
- ♦ skala zawiera 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 11 (gdzie 0 to całkowity brak bólu, a 10 najgorszy wyobraźalny ból)
- ♦ charakteryzuje się powtarzalnością wyników – przydatna w zastosowaniu naukowym
- ♦ polecana w praktyce klinicznej do oceny bólu ostrego oraz przewlekłego
- ♦ łatwo zrozumiała przez pacjentów i łatwa w stosowaniu
- ♦ niezalecana w użyciu u dzieci poniżej 9. roku życia

### Parametry farmakokinetyczne czynnikami determinującymi skuteczność farmakoterapii

Koniecznym jest, aby w wyborze leku przeciwbólowego uwzględnić parametry farmakokinetyczne, ponieważ to one decydują zarówno o skuteczności, jak i bezpieczeństwie stosowanej terapii. Istotny jest zarówno czas, po jakim lek wykazuje działanie przeciwbólowe, jak i czas, po którym w surowicy występuje stężenie maksymalne. W przypadku analgetyków opiodowych warto pamiętać, aby w bólu trzewnym i neuropatycznym nie stosować w monoterapii fentanylu. Jest to opiod, który w niemal 6 minut pokonuje barierę krew – mózg (ang. *Blood Brain Barrier*, BBB) z racji swojej lipofilności. Skutkiem działania przeciwbólowego tego leku jest przede wszystkim hamowanie percepcji bólu przy braku wystarczającego wpływu na nocycepcję obwodową, co w konsekwencji może doprowadzić do sensytyzacji obwodowej, czyli sytuacji, w której «boleć przestanie», ale za kilka dni ból odczuwalny przez pacjenta będzie silniejszy od tego, który był na początku – przed włączeniem do farmakoterapii fentanylu [9].

Jednym z rodzajów bólu przewlekłego, który często towarzyszy pacjentom z chorobą nowotworową, jest ból neuropatyczny. Jest on inicjowany pierwotnym uszkodzeniem

lub dysfunkcją części ośrodkowego układu nerwowego: mózgu, rdzenia kręgowego czy pojedynczych nerwów budujących obwodowy układ nerwowy. Lekami (tak zwanymi koanalgetykami) używanymi w leczeniu tego rodzaju bólu są na przykład leki przeciwdrgawkowe, których mechanizm działania polega na hamowaniu nadpobudliwości neuronów, która podobnie jak w przypadku padaczki występuje w bólu neuropatycznym. Leki te jednak charakteryzują się różną budową chemiczną, a w związku z tym, innymi profilami farmakodynamicznymi. W praktyce klinicznej najczęściej podaje się leki oddziałujące na podjednostkę  $\alpha$ -2- $\delta$  kanału wapniowego, czyli pregabalinę oraz gabapentynę. Pojawia się zatem pytanie – czy ma znaczenie, który z leków zastosujemy w leczeniu bólu neuropatycznego. Żeby odpowiedzieć

na to pytanie, należy bliżej przyjrzeć się profilom obu leków. Leczenie gabapentyną należy rozpocząć od dawki 100-300 mg i zwiększać ją systematycznie do uzyskania oczekiwanego działania analgetycznego. Dawka maksymalna wynosi 3600 mg/doba. Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania gabapentyny jest sedacja. Wynika to między innymi z faktu, że lek charakteryzuje się, w przeciwieństwie do pregabaliny, farmakokinetyką nieliniową. W przypadku stosowania gabapentyny należy pamiętać, że dawki dobowe  $<1200$  mg nie wykazują istotnego efektu terapeutycznego w leczeniu bólu. Co więcej, efekt działania leku występuje po około 30 dniach od rozpoczęcia stosowania. W przypadku stosowania pregabaliny efekt terapeutyczny pojawia się już po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia [10].

## Podsumownie

Leczenie farmakologiczne chorych w zaawansowanym stanie choroby nowotworowej ma cechy politerapii, która nie tylko powinna być skuteczna w łagodzeniu bólu, ale również w usmierzaniu innych objawów somatycznych. Żeby stosowane leczenie mogło być skuteczne, ale i bezpieczne dla pacjenta, musi cechować się świadomym i zindywidualizowanym wyborem leków przeciwbólowych, których dopasowanie jest zgodne zarówno z patomechanizmem powstawania bólu, jego natężeniem, jak i lokalizacją. W praktyce jednak często mamy do czynienia z nieprawidłowym doбором leków, co skutkuje nie tylko cierpieniem pacjenta, ale także zwiększa ryzyko chronifikacji bólu, zwielfokrotniając prawdopodobieństwo wystąpienia sensytyzacji oraz hiperalgezji.

## PIŚMIENNICTWO:

- Rucińska M.: Choroba nowotworowa – wprowadzenie. Choroba nowotworowa a inne choroby przewlekłe – etiologia, epidemiologia, rokowanie. In: Praktyczny podręcznik psychoonkologii dorosłych. Rogiewicz M. (ed.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 23.
- Bonica JJ.: Treatment of cancer pain: current status and future needs. [In:] Fields HL, Dubner R, Cervero F (eds.): Advances in Pain Research and Therapy. Raven. Press., New York 1985: 589-616.
- Machowska R, Marciniak B.: Terapia poznawczo-behawioralna bólu w przebiegu choroby nowotworowej – podejście spersonalizowane. Psychoonkologia. 2016; 20(3): 142-153.
- Brown MR, Ramirez JD.: Neuroimmune mechanisms in cancer pain. Curr. Opin. Support. Palliat. Care. 2015; 9: 103-111.
- RYCINA
- NCCN Clinical practice Guideline in oncology, Adult Cancer Pain. Version 2: 2017.
- Woroń J, Wojtasik-Bakalarz K, Wordliczek J, Siwek M.: Najczęstsze błędy w farmakoterapii bólu. Medycyna po Dyplomie. 2021;1: 122-131.
- Shinde S, Gordon P, Sharma P. i wsp.: Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? Support. Care. Cancer. 2015; 23: 695-703.
- Wordliczek J, Zajączkowska R, Woroń J. (red.). Leczenie bólu u chorych na nowotwory. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2020.
- Edwards HL, Mulvey MR, Bennett ML.: Cancer-Related Neuropathic Pain. Cancers. 2019; 11(3):
- Instytut leczenia i diagnostyki bólu. Artykuł dostępny w Internecie. [https://instytutleczeniabolul.pl/upload/file/kwestionariusze/SKALA\\_BOLU\\_1.pdf](https://instytutleczeniabolul.pl/upload/file/kwestionariusze/SKALA_BOLU_1.pdf) (stan z dn. 26.10.2023 r.).



mgr farm. Wojciech Gostomczyk<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> specjalista farmacji aptecznej  
<sup>2</sup> w trakcie specjalizacji z farmacji klinicznej

<sup>3</sup> Zespół Opieki Zdrowotnej w Brodnicy  
im. R. Czerwiakowskiego, ul. Wiejska 9,  
87-300 Brodnica

## Farmakoterapia bezsenności – część 2

## Pharmacotherapy of insomnia – part II

### Streszczenie

Bezsenność wpływa w istotny sposób na kliniczny dyskomfort pacjenta, stąd też znajomość farmaceuty produktów leczniczych stosowanych w farmakologicznym leczeniu tej dolegliwości ma bardzo duże znaczenie. W drugiej części artykułu w farmakologicznym leczeniu bezsenności skupiono się na możliwości zastosowania antagonistów receptora histaminowego H<sub>1</sub>, agonistów receptora melatoninowego, leków przeciwdepresyjnych oraz leków roślinnych i suplementów diety, wykazujących działanie nasenne i uspokajające.

**Słowa kluczowe:** bezsenność, farmakologia, zaburzenia snu

### Summary

Insomnia significantly affects the patient's clinical discomfort, therefore the pharmacist's knowledge of medicinal products used in the pharmacological treatment of this condition is very important. In the second part of the article, in the pharmacological treatment of insomnia, the focus is on the possibility of using histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists, melatonin receptor agonists, antidepressants, as well as herbal medicines and dietary supplements that have a hypnotic and sedative effect.

**Keywords:** insomnia, pharmacology, sleep disorders



## Antagoniści receptora histaminowego H<sub>1</sub>

Powyższa grupa nie jest grupą jednorodną, gdyż wiele leków hamujących receptor histaminowy H<sub>1</sub> wykazuje również inne działanie farmakologiczne. Efekt hamowania receptora histaminowego towarzyszy między innymi lekom przeciwdepresyjnym takim jak: doksepina, mianseryna, mirtazepina czy neuroleptykom – prometazyna. Antagoniści receptora histaminowego są lekami de facto przeciwalergicznymi, wynika to z ich działania na receptory znajdujące się na obwodzie. Sugeruję się, że działanie nasenne leków hamujących receptor histaminowy wiąże się z ich działaniem na ośrodkowy układ nerwowy, stąd działania takie będą wykazywały substancje przenikające barierę krew-mózg [7].

Związkami dającym najbardziej obiecujące wyniki leczenia wydaje się być doksepina, należąca do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Działanie doksepiny uzależnione jest od zastosowanej dawki. Dawki powyżej 25 mg wykazują działanie przeciwdepresyjne, związane jest to z hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny oraz noradrenaliny, z kolei dawki poniżej 25 mg wywołują efekt anksjolityczny, co wynika z blokady receptorów histaminowych w mózgu (dokładniej w tylnej części podwzgórza odpowiadającej za kontrolę snu). W Stanach Zjednoczonych zarejestrowane do leczenia bezsenności są dwie dawki doksepiny 3 mg oraz 6 mg, niestety preparaty te nie są dostępne w Polsce (zarejestrowane dawki w Polsce 10 oraz 25 mg), oczywiście istnieje możliwość wykonania proszków dzielonych zawierających ilości doksepiny, takie jak preparaty zarejestrowane w USA. Badania naukowe dowodzą, że nawet w przypadku długiego stosowania (3 miesiące) dawki doksepiny 1 mg, 3 mg oraz 6 mg nie wpływały na wydolność pacjentów następnego dnia po zastosowaniu. Co ważne, stosowanie niskich dawek doksepiny nie wpływało znacząco na przyrost wagi oraz wzrost apetytu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaparcia, suchość w ustach, uczucie senności oraz wzrost częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Sugeruje się, że zastosowanie doksepiny powinno się ograniczać do leczenia częstych wybudzeń nocnych, a nie trudności z zasypianiem. Związek ten metabolizowany jest za pośrednictwem CYP2D6, stąd inhibitory oraz substraty tego enzymu, takie jak

inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, mogą powodować zwiększenie stężenia doksepiny w osoczu. W związku z powyższym pacjentami wykluczonymi z stosowania doksepiny powinny być osoby leczone się na depresję. Ponadto leku tego nie powinny stosować osoby cierpiące na jaskrę oraz ciężkie zatrzymanie moczu. Brak zarejestrowanych niskich dawek doksepiny ogranicza jej zastosowanie w Polsce [28].

W praktyce klinicznej stosuje się również inne leki przeciwhistaminowe, zwłaszcza te należące do I klasy: hydroksyzyna, difenhydramina, doksylamina. Związki te, w porównaniu do doksepiny, częściej powodują działania niepożądane związane z działaniem na receptor muskarynowy (hamowanie układu przywspółczulnego). Z wymienionych związków produktem zarejestrowanym w Polsce do leczenia bezsenności jest doksylamina. Substancja ta występuje w dawce 12,5 mg, maksymalna dawka określona jest na 25 mg, zwykle stosuje się ją 30 min przed snem. Podobnie jak w przypadku leków działających na receptor benzodiazepinowy, okres jej stosowania powinien być jak najkrótszy, najlepiej mniej niż 7 dni. Charakterystycznymi działaniami niepożądanymi dla tego związku będą: suchość w ustach, zaparcia, zatrzymanie moczu. Przeciwwskazaniami do stosowania są jaskra, ciężkie zatrzymanie moczu, astma oskrzelowa oraz stany związane z blokadą pasażu jelitowego (działanie leku na układ przywspółczulny może nasilić efekt hamowania pasażu). Niektóre źródła sugerują, że siła działania uspokajającego doksylaminy zbliżona jest do benzodiazepin, jednakże w przeciwieństwie do nich nie powoduje uzależnienia, natomiast ryzyko wystąpienia tolerancji na jej działanie jest minimalne. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa w wielu krajach, w tym i w USA, produkty lecznicze zawierające tę substancję można zakupić bez recepty. Pacjent stosujący doksylaminę powinien zostać poinformowany o możliwości wystąpienia interakcji z doustnymi preparatami zawierającymi chlorek potasu (stosowane włącznie mogą powodować podrażnienia górnego odcinka przewodu pokarmowego, a w skrajnych przypadkach krwawienia). Co ciekawe, powyższą interakcję stwierdzano dla preparatów chlorku potasu w postaci tabletek i kapsułek, nie dla roztworów zawierających tę substancję. Ponadto substancja ta według FDA może

być stosowana w ciąży – polski CHPL nie zawiera informacji o możliwości jej stosowania w ciąży [29, 30, 31].

## Agoniści receptora melatoninowego

Substancjami należącym do tej grupy są melatonina, ramelton oraz tasimelton. Z powyższych tylko melatonina jest lekiem zarejestrowanym w Polsce w celu leczeniu trudności z zasypianiem. Tasimelton jest lekiem służącym do regulacji cyklu dobowego u całkowicie niewidomych pacjentów. Duże nadzieje związane były z rameltonem, który nie jest produktem zarejestrowanym w Polsce [8, 32].

Melatonina jest substancją endogenną pełniącą rolę hormonu i regulującą rytm dobowy. W Polsce zarejestrowanych jest kilka produktów leczniczych zawierających tę substancję. Są wśród nich również produkty dostępne bez recepty. Wynika to z faktu, iż produkty zawierające melatoninę posiadają dobrze poznany profil bezpieczeństwa. Skuteczność leków zawierających tę substancję jest jednak niższa, aniżeli agonistów receptora benzodiazepinowego. Nie wykazano za to tendencji do rozwijania tolerancji na melatoninę, a wraz ze wzrostem dawki odnotowywano wzrost efektywności leczenia. Rekomendowana dawka melatoniny waha się od 1 do 5 mg, które przyjmuje się około 1 h przed udaniem się do łóżka. Zwiększenie stężenia melatoniny w osoczu można zaobserwować przy stosowaniu jej razem z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19 (citalopram, lanzoprazol oraz omeprazol) oraz przyłączeniu melatoniny z cymetydyną lub estrogenami. Melatonina może nasilać działanie uspokajające benzodiazepin oraz cyklopirolonów. Zwiększenie stężenia melatoniny może prowadzić do wystąpienia charakterystycznych dla niej działań niepożądanych, w tym ginekomastii, wysypki, tachykardii, bóli głowy. Istnieją doniesienia sugerujące, że melatonina wchodzi w interakcję z lutropiną. Melatonina nie powinna być stosowana przez kobiety w okresie starania się o dziecko, gdyż może ona wpływać na gospodarkę hormonalną, ograniczając płodność. Brak badań naukowych wyklucza również jej użycie w czasie ciąży oraz podczas karmienia piersią. Sugeruje się, aby nie stosować tej substancji w przypadku współistniejących schorzeń autoimmunologicznych [33, 34].

## Leki przeciwdepresyjne

Na temat możliwości zastosowania leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności w literaturze naukowej można znaleźć sprzeczne informacje, z jednej strony znajdują się badacze podkreślający ich skuteczność, a z drugiej strony ich przeciwnicy, sugerujący, że przeprowadzone badania zostały źle zaprojektowane, a badane grupy pacjentów zbyt małe, aby móc wyciągnąć wnioski o skuteczności leków przeciwdepresyjnych. Pomimo tych wątpliwości trazodon, mirtazepina oraz mianseryna należą do leków chętnie przepisywanych przez lekarzy w celu leczenia bezsenności. W przypadku tego schorzenia leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (m.in. escitalopram, sertalina) nie są zalecane, gdyż ich działanie sedatywne jest ograniczone. Odnotowano jednak ciekawą zależność, mianowicie zastosowanie leków z grupy SSRI rano, przez pacjenta leczącego się na depresję, poprzez jego aktywizację w ciągu dnia wpływało pozytywnie na jakość jego snu. W przeciwieństwie do nich zastosowanie leków z grupy SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna) może znacząco pogorszyć jakość snu, stąd należy rozważyć przerwanie ich stosowania w przypadku nasilenia bezsenności. W związku z powyższym w celu leczenia bezsenności, pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu, znalazły zastosowanie trazodon, mirtazepina oraz mianseryna [35, 36].

Mirtazepina zastosowana w dawce od 7,5 do 15 mg wykazuje przewagę działania sedatywnego nad działaniem przeciwdepresyjnym. Ma to związek z tym, że w mniejszych dawkach substancja ta jest antagonistą receptora  $H_1$

oraz  $5-HT_{2A}$ , wraz z wzrostem dawki do 15-45 mg dochodzi dodatkowo do blokady receptora  $5-HT_3$  i receptora adrenergicznego  $\alpha_2$ . Maksymalne stężenie w osoczu mirtazepiny osiąga po 2 h po podaniu, a czas jej półtrwania wynosi od 20 do 40 h (stąd może ona wykazywać tendencję do kumulowania się w organizmie). W metabolizmie tej substancji uczestniczą enzymy mikrosomalne wątroby typu CYP3A4, CYP2D6 oraz CYP1A2. Zwłaszcza stosowanie substancji modulujących działanie CYP3A4 może wpływać na kinetykę mirtazepiny, stąd interakcje wykazywane przez tę substancję są zbliżone do tych dawanych przez midazolam. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na możliwość interakcji z inhibitorami MAO (selegina, moklobemid), zastosowanie mirtazepiny oraz inhibitora MAO powinno dzielić dwa tygodnie. Nie bez znaczenia jest możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego, gdy substancja ta stosowana jest włącznie z innymi preparatami modyfikującymi układ serotonergiczny, np. z ziołem dziurawca. Zespół serotoninowy jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu pacjenta, charakteryzuje się on występowaniem wzmożonego napięcia mięśniowego, podwyższonej temperatury ciała, uczucia pobudzenia, zwiększonej sekrecji przez śluzówki, wzmożonej potliwości oraz bardzo często zaburzeń żołądkowo-jelitowych, a w skrajnych przypadkach nawet śpiączki. Nasilenie powyższych objawów może być różne, odnotowywano przypadki zespołu serotoninowego przebiegającego z temperaturą ciała przekraczającą  $40^{\circ}\text{C}$  oraz ze znaczną tachykardią i znacznym nadciśnieniem tętniczym. Wymagały one interwencji



lekarskiej oraz hospitalizacji. Pacjenci odczuwający nadpobudliwość mięśniową oraz umysłową, wzmożoną temperaturę ciała oraz towarzyszącą jej potliwość powinni rozważyć poinformowanie lekarza o zaistniałej sytuacji, po kontakcie z nim wskazane byłoby zaprzestanie terapii mirtazepiną. Ustąpienie objawów świadczyłoby, że ich przyczyną był ten lek. Lekami mogącymi zwiększyć ryzyko zespołu serotoninowego są metoklopramid, dekstrometorfan, tramadol, prometazyna, sumatryptan oraz leki przeciwdepresyjne. Powyższe substancje są dość często stosowane, a dekstrometorfan dostępny jest w preparatach OTC, stąd należy zwrócić szczególną uwagę, gdy pacjent zamierza zastosować powyższe leki z mirtazepiną bądź z innymi lekami przeciwdepresyjnymi [37, 38, 42, 43].

Podobnie jak w przypadku mirtazepiny działanie nasenne trazodonu obserwowane jest przy zastosowaniu niższych niż przeciwdepresyjne dawek tej substancji. W celu wywołania działania nasennego stosuje się dawki od 25 do 150 mg z naciskiem na dolną granicę tego zakresu. Krótszy okres biologicznego półtrwania aniżeli mirtazepiny ogranicza ryzyko senności po przebudzeniu. Trazodon podobnie jak mirtazepina metabolizowany jest głównie przez CYP3A4 [37].

Powyżej scharakteryzowane substancje lecznicze wydają się być ciekawą opcją terapeutyczną dla pacjentów cierpiących jednocześnie na depresję oraz bezsenność. Należy przy tym pamiętać o ryzyku rozwinięcia zespołu serotoninowego, który może wystąpić po podaniu każdej z powyższych substancji. W celu określenia skuteczności w leczeniu bezsenności pierwotnej (pacjent nie cierpi na depresję, tylko na bezsenność) wymagane byłoby przeprowadzenie dalszych randomizowanych, kontrolowanych badań.

### Leki roślinne oraz suplementy diety o działaniu nasennym i uspokajającym

Jako że leki roślinne bądź preparaty zawierające wyciągi roślinne wykazujące działanie nasenne lub uspokajające są w większości preparatami dostępnymi bez recepty, pacjenci chętnie po nie sięgają. Często zastosowanie powyższych preparatów poprzedza fachową poradę lekarską. Można powiedzieć, że są to preparaty pierwszego rzutu. Pacjent,

pojawiąc się w aptece, prosi o pomoc w doborze odpowiedniego preparatu, który ma mu ułatwić zaśnięcie i wpływając pozytywnie na jakość snu. Najczęściej stosowanymi preparatami są te zawierające wyciągi z korzenia kozłka lekarskiego, liścia melisy lekarskiej, ziela męczennicy cielistej, szyszek chmielu bądź koszyczka rumianku pospolitego. Większość z powyższych swój mechanizm działania opiera o układ GABA-ergiczny [7].

Wyciąg z korzenia kozłka lekarskiego jest jednym z najpopularniejszych składników leków roślinnych wykazujących działanie nasenne. Efekt działania nasennego kozłka osiągnąć można po około 2-4 tygodniach stosowania. Preparaty zawierające powyższy surowiec powinien być przyjmowane około 1 h przed udaniem się do łóżka. W związku ze stopniowym działaniem powyższego surowca nie jest on wskazany do interwencyjnego stosowania w bezsenności. Przeciwwskazaniami do stosowania powyższego leku są dziedziczne nietolerancje fruktozy, galaktozy oraz niedobory sacharazy. Preparaty zawierające kozłek nie powinny być stosowane w ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u dzieci poniżej 12 roku życia, wynika to z braku badań ustalających bezpieczeństwo stosowania w powyższych sytuacjach. Kozłek może wykazywać niebezpieczne dla życia interakcje z lekami opioidowymi, bowiem może on nasilać ich działanie depresyjne na układ oddechowy. Ponadto nie zostały jeszcze dokładnie określone szlaki metaboliczne odpowiadające za metabolizm substancji zawartych w wyciągu korzenia kozłka, lecz badania sugerują, że nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z lekami modulującymi działanie cytochromów z grup CYP3A4 oraz CYP2D6. Należałoby jednak zwrócić uwagę na łączne stosowanie preparatów kozłka z syntetycznymi środkami sedatywnymi. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi charakterystycznymi dla tego leku roślinnego były te związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (nudności oraz skurcze w obrębie jamy brzusznej) [31, 44].

Liść melisy jest składnikiem preparatów złożonych (występuje włącznie z wyciągami z: korzenia kozłka, szyszek chmielu oraz ziela dziurawca), jak i w postaci jednoskładnikowych ziół do zaparzania. Melisa jest lekiem zazwyczaj dobrze tolerowanym. Nie jest ona wskazana do stosowania przez kobiety

w ciąży i karmiące piersią, ponadto nie powinno się jej podawać dzieciom poniżej 12 roku życia. Melisa może wpływać na obniżenie stężenia TSH, stąd należałoby zachować ostrożność w przypadku osób cierpiących na schorzenia tarczycy. W przypadku nieosiągnięcia efektu terapeutycznego w przeciągu 14 dni konieczna może okazać się być zmiana terapii [45].

Kolejnym surowcem będącym składnikiem leków roślinnych o działaniu nasennym jest ziele męczennicy cielistej. Leki zawierające wyciągi z męczennicy mogą wywołać uczucie nudności, odnotowano również przypadki nadwrażliwości na powyższą roślinę. Lek ten może sprzyjać rozwojowi tachykardii, dlatego powinno się go unikać w przypadku osób cierpiących na zaburzenia rytmu serca. Podobnie jak w przypadku kozłka, efekt działania męczennicy może pojawić się po dłuższym czasie jej stosowania. Leku tego nie powinny stosować kobiety w ciąży, karmiące piersią ani dzieci poniżej 12 roku życia. W związku z wpływem na odcinek QT w EKG męczennica nie powinna być łączona z lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi, tamoksifenem, indapamidem czy klarytromycyną. W wyniku interakcji może dojść do zaburzeń rytmu serca *torsade de pointes*. Należy również zachować szczególną ostrożność podczas stosowania go z syntetycznymi lekami uspokajającymi [31, 46].

Leki roślinne o działaniu nasennym mogą również zawierać wyciągi z szyszek chmielu. Zwykle są one dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane dotyczące możliwych działań niepożądanych w tym podwyższenia temperatury ciała pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach, nie odnotowywano ich u ludzi. Zwrócić należy jednak uwagę, że szyszki chmielu występują najczęściej w preparatach złożonych i działania niepożądane mogą mieć związek z składnikami towarzyszącymi [47].

Skuteczność leków roślinnych w leczeniu bezsenności, podobnie jak w przypadku leków przeciwdepresyjnych, podawana jest w wątpliwość. Część badaczy sugeruje, że efektywność działania powyższych leków nie różni się od placebo, a ich zastosowanie może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych, zwłaszcza po zastosowaniu kozłka lekarskiego. W przeciwieństwie do nich część środowiska naukowego traktując leki roślinne jako ciekawą i skuteczną

alternatywę dla leków syntetycznych. Sugeruje się, że w celu udowodnienia skuteczności powyższych preparatów konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań z podwójną ślepą próbą [39, 40].

### Antagoniści receptorów oreksynowych – przyszłość farmakologii bezsenności?

W 2014 roku FDA dopuściła do obrotu lek zawierający suvoreksant – antagonistę receptorów oreksynowych typu I oraz II. Substancja ta poprzez hamowanie aktywności oreksyn i neuropeptydów wydzielanych przez podwzgórze, regulujących cykl snu i czuwania, hamuje stan czuwania oraz promuje zaśnięcie. Sugeruje się, że związek ten może w mniejszym stopniu aniżeli benzodiazepiny upośledzać funkcje motoryczne oraz poznawcze. Co ciekawe, można go stosować nawet przez trzy miesiące. W metabolizmie suvoreksantu uczestniczy CYP3A4, stąd należy w przypadku jego zastosowania spodziewać się interakcji z lekami wpływającymi na ten izoenzym. Preparat ten, ze względu na krótki okres przebywania na rynku, wymaga dalszego

monitorowania. Odpowiadając na pytanie zawarte w tytule akapitu, antagoniści receptorów oreksynowych mogą być ciekawą alternatywą dla związków działających poprzez receptor benzodiazepinowy [41].

### Podsumowanie

Wybór substancji leczniczych, które można zastosować w przypadku wystąpienia bezsenności, jest bez wątpienia duży. Substancje te różnią się między sobą mechanizmem działania, właściwościami farmakokinetycznymi, działaniami niepożądanymi, tendencją do uzależniania oraz długością czasu, przez jaki można je stosować. Dobór odpowiedniej substancji powinien być warunkowany stanem pacjenta, to jest: jego wiekiem, historią, jeśli chodzi o wcześniejsze terapie bezsenności, chorobami współistniejącymi oraz przyjmowanymi przez niego lekami. Lekarz przepisujący leki nasenne może nie mieć wiedzy na temat wyżej wymienionych kwestii. Pacjenci często zatajają swoje dolegliwości oraz zapominają wspomnieć lekarzowi o innych lekach przez nich stosowanych.

Farmaceuta powinien mieć powyższe na uwadze, gdy pacjent zgłasza się w celu wykupienia preparatu nasennego (bądź w trakcie koncyliacji lekowej w oddziale szpitalnym). Często powyższemu zakupowi towarzyszy realizacja innych recept, na których to mogą znajdować się preparaty wchodzące z nim w interakcję. Wykrycie oraz ocena możliwości wystąpienia interakcji pomiędzy preparatami jest moralnym obowiązkiem farmaceuty. Poza aspektami farmakologicznymi farmaceuta powinien promować właściwą higienę snu, jako jeden z podstawowych elementów walki z bezsennością. Zagwarantowanie odpowiedniej temperatury pomieszczenia (18-20°C), niespożywanie posiłków po 18:00, wystrzeganie się kofeiny po 16:00, ograniczenie spożycia alkoholu, ustalenie stałej pory na sen czy nieoglądanie telewizji chwilę przed snem może znacząco wpłynąć na jakość snu i w konsekwencji zastosowanie farmakoterapii nie będzie konieczne, co likwiduje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku niedostatecznej skuteczności stosowanego leczenia powyższe wskazówki mogą wpłynąć na jego efektywność.

### PIŚMIENNICTWO

- Therapeutic rationale for low dose doxepin in insomnia patients. Jigar Katwala, Ananda K Kumar, Jaykumar J Sejjal, Marcelle Terrence, Manish Mishra. *Asian Pac J Trop Dis*. 2013 Aug; 3(4): 331-336.
- Doksyłamina w leczeniu zaburzeń snu i lęku. Marek Krzysztanek, Anna Białek, Artur Pałasz, Rafał Skowronek. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2016, 32 (1), 41-47.
- Leki w ciąży i laktacji. Przewodnik dla lekarzy i farmaceutów. Klaus Friese, Klaus Morike, Gerd Neumann, Adolf Widorfer. Wydanie 6.
- Drug Interaction Checker <https://www.drugs.com/drug-interactions> (dostęp 20.02.2024 r.)
- Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. Monique A J Mets, Juna M de Vries, Lieke M de Senerpont Domis, Edmund R Volkerts, Berend Olivier, Joris C Verster. *Sleep*. 2011 Oct 1;34(10):1327-34
- Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773
- Melatonina Lekam. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.bing.com/ck/a?!&=&=72be9ec90d0ceb71JmldtHM9MTcwODM4NzIwMCZpZ3VpZD0wOGNmMWMzZS1mZT EzLT YwZWItMzd hOC0wYzBlZmYwYT YxNjU maW5zaWQ9NTI xMw&ptn=3&ver=2&hsh=-38&fclid=08cflc3e-fe13-60eb-37a8-0c0eff0a6165&psq=Melatonina+Lekam.+Charakterystyka+Produktu+Leczniczego.&u=a1aHR0cHM6Ly9yZWpl-c3RyeWl1ZlHlJem5LmV6ZHJvd2llLmdvdi5wb-C9hcGkvcnBsL2l1ZGJjaW5hbC1wcm9kdWN-0cy85NzI0L2NoYXJhY3RlcmZldGJ&ntb=1> (dostęp 20.02.2024 r.)
- A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. Wallace B Mendelson. *J Clin Psychiatry* 2005 Apr;66(4):469-76.
- Subjective hypnotic efficacy of Trazodone and Mirtazapine in patients with chronic insomnia: a retrospective, comparative study. Mariantonietta Savarese, Mafalda Carnicelli, Valentina Cardinali, Maria Paola Mogavero, Francesco Federico. *Arch Ital Biol*. Jun-Sep 2015;153(2-3).
- Leki przeciwdepresyjne w terapii bezsenności pierwotnej. Karol Grabowski, Zbigniew Nowicki. *Psychiatria* 2012; 9, 3: 83-90.
- Remirta. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Rejestr Produktów Leczniczych dostępny na stronie internetowej URPL. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwji6uKv21bmeAaxV7Q\\_EDHHey-ODW8QFnoECA8QA w&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp1%2Fmedicinal-products%2F36137%2Fleaflet&usg=AOvVaw3QTpKC\\_YtmdQ-i\\_v5JPMJM&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwji6uKv21bmeAaxV7Q_EDHHey-ODW8QFnoECA8QA w&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp1%2Fmedicinal-products%2F36137%2Fleaflet&usg=AOvVaw3QTpKC_YtmdQ-i_v5JPMJM&opi=89978449) (dostęp 20.02.2024 r.)
- Melisa fix. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwji6uKv21bmeAaxV7Q\\_EDHHey-ODW8QFnoECA8QA w&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp1%2Fmedicinal-products%2F14902%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw31yZNI-cRgu927cyvY5tJg&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwji6uKv21bmeAaxV7Q_EDHHey-ODW8QFnoECA8QA w&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp1%2Fmedicinal-products%2F14902%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw31yZNI-cRgu927cyvY5tJg&opi=89978449) (dostęp 20.02.2024 r.)
- Passiflor. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://phytopharm.pl/pl/passiflor/> (dostęp 20.02.2024 r.)
- Szyszka chmielu. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.bing.com/ck/a?!&=&=cd9ca5bcf7fb8797JmldtHM9MTcwODM4NzIwMCZpZ3VpZD0wOGNmMWMzZS1mZT EzLT YwZWItMzd hOC0wYzBlZmYwYT YxNjU maW5zaWQ9NTI xMw&ptn=3&ver=2&hsh=3&fclid=08cflc3>



dr hab. n. farm. Anna Paczkowska<sup>1</sup>,  
mgr Anna Ślotała<sup>1</sup>,

dr hab. n. farm. Dorota Kopciuch<sup>1</sup>,  
dr hab. n. farm. Krzysztof Kus<sup>1</sup>

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

## Medyczna marihuana – zastosowanie w medycynie vs. konsekwencje zdrowotne

## Medical marijuana – use in medicine vs. health consequences

### Streszczenie

Marihuana to najpopularniejszy narkotyk świata, który znalazł zastosowanie w medycynie. Marihuana stosowana w lecznictwie aktualnie posiada niewykorzystany potencjał, o którym świadczą prowadzone badania kliniczne. Surowiec znany ludzkości od tysięcy lat, będący najpopularniejszym narkotykiem na świecie, stanowi obecnie duże wyzwanie dla badaczy i decydentów zajmujących się ochroną zdrowia. Celem prezentowanej pracy poglądowej był przegląd piśmiennictwa z zakresu zastosowania medycznej marihuany w medycynie oraz ocena jej profilu bezpieczeństwa stosowania.

**Słowa kluczowe:** medyczna marihuana, bezpieczeństwo farmakoterapii, farmakoekonomika, skuteczność kliniczna, regulacje prawne

### Summary

Marijuana is the most popular drug in the world that has been used in medicine. Marijuana used in medicine currently has untapped potential, as evidenced by ongoing clinical trials. A raw material known to mankind for thousands of years, which is the most popular drug in the world, is currently a big challenge for researchers and decision-makers dealing with health care. The aim of the presented review was to review the literature on the use of medical marijuana in medicine and to assess its safety profile.

**Keywords:** medical marijuana, pharmacovigilance, pharmacoeconomics, clinical effectiveness, legal regulations

## Definicja marihuany

Marihuana to roślina zawierająca substancję psychoaktywną, pozyskiwana z konopi siewnych (łac. *Cannabis sativa*). Ze względu na swoje właściwości psychotropowe wykorzystywana jest w celach rekreacyjnych już od 4000 lat. Ten najsłynniejszy narkotyk świata znalazł również zastosowanie w lecznictwie, a jego udowodniony potencjał terapeutyczny stał się powodem wielu debat dotyczących legalizacji konopi indyjskich [1]. Według szczegółowej monografii z Farmakopei Niemieckiej 2018 kwiaty konopi indyjskich składają się z całych lub pokruszonych, kwitnących, wysuszonych wierzchołków pędów żeńskich roślin *Cannabis sativa* L. (*Cannabaceae*). Lek zawiera nie mniej niż 90% i nie więcej niż 110% ilości kannabinoidów, takich jak  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol i kannabidiol, oraz kwasów karboksylowych kannabinoidów, takich jak kwas  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinolowy i kwas kannabidiolowy. [2]

Aktualna botaniczna klasyfikacja *Cannabis sativa* L. obejmuje dwa podgatunki ssp. *sativa* i ssp. *indica*, które występują w odmianach dzikich i uprawnych. Określenie marihuana odnosi się do suszonych kwiatostanów roślin żeńskich (*Cannabis flos*) zawierających żywice będące źródłem fitokannabinoidów. W konopiach siewnych zidentyfikowano ponad 100 kannabinoidów, a najbardziej znanymi i odpowiedzialnymi za działanie farmakologiczne są psychoaktywny  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD) [3]. Kannabinoidy syntezowane w roślinach są głównie w postaci kwasów. Dominują kwasy kannabidiolowy (CBDA) i tetrahydrokannabinolowy (THCA-A), które pod wpływem światła i wysokiej temperatury ulegają dekarboksylacji [4].

Klasyfikacja kannabinoidów obejmuje 4 podgrupy:

- ◆ kannabinoidy naturalne (pochodzące z konopi siewnych, np.  $\Delta^9$ -THC, kannabinol, kannabidiol);
- ◆ kannabinoidy syntetyczne (syntetyczny analog  $\Delta^9$ THC, np. dronabinol, nabilon);
- ◆ związki kannabinomimetyczne (aminoalkilindole);
- ◆ endokannabinoidy (syntetyzowane w organizmie ludzi i zwierząt, pochodne kwasu arachidonowego) [5].

Klasyfikacja kannabinoidów syntetycznych według Europejskiej Agencji Leków:

- ◆ Dronabinol to nazwa INN dla (-)-trans-delta-9-tetrahydrokannabinolu, który jest izomerem obecnym w *Cannabis*.
- ◆ Nabilone to syntetyczny kannabinoid podobny do THC, aktywny składnik dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, np. Cesamet® i Canemes®.
- ◆ Nabiximols® nie jest wyizolowanym składnikiem, to specyficzny preparat ziołowy (ekstrakt) z konopi indyjskich, zawierający określoną ilość specyficznych kannabinoidów, zatwierdzony jako lek złożony do podawania w postaci aerozolu przez błonę śluzową i znormalizowany pod względem składu, formy i dawki. Jego głównymi aktywnymi składnikami są kannabinoidy: tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD), ale zawiera on również inne mniejsze kannabinoidy, flawonoidy i terpeny. [6]

W lecznictwie istotne znaczenie mają odmiany konopi indyjskich zawierające duże ilości THC. [7]

## Definicja medycznej marihuany (konopi medycznych)

Produkty z konopi indyjskich, które są wykorzystywane do celów leczniczych, zarówno psychoaktywne THC, jak i niepsychoaktywny kannabidiol (CBD), są ogólnie określane jako „konopie medyczne”. Produkty z konopi indyjskich wykorzystywane w produkcji są powszechnie określane jako konopie przemysłowe. Produkty z konopi indyjskich wykorzystywane do odurzania się są różnie nazywane: konopiami niemedyicznymi, konopiami detalicznymi i konopiami rekreacyjnymi. Termin „konopie niemedyczne” nie precyzuje, że nie mogą one być przeznaczone do celów przemysłowych. Natomiast termin „handel detaliczny” odnosi się do formy dystrybucji, a nie motywu użycia, jak w przypadku konopi medycznych i „przemysłowych”. [8]

## Mechanizm działania kannabinoidów

Zawarte w marihuanie grupy związków aktywują system endokannabinoidowy. Z badań Komorowskiego i Stępienia wynika, że układ endokannabinoidowy zawierający receptory CB<sub>1</sub> (centralne) i CB<sub>2</sub> (obwodowe), agonistów – kannabinoidy i endokannabinoidy oraz enzymy regulujące go, znacząco wpływa

na działanie ośrodkowego układu nerwowego, układu dokrewnego, odpornościowego oraz reguluje metabolizm węglowodanów i lipidów. Obecna w konopiach grupa związków kannabinoidowych oddziałuje poprzez wspomniany układ endokannabinoidowy głównie na reakcje psychiczne, zmniejszając reakcje bólowe i stresowe przy jednoczesnym zwiększeniu dobrego samopoczucia oraz pobudzając apetyt przez działanie na układ limbiczny i podwzgórze oraz hamując perystaltykę jelit [9].

Lokalizacja receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> ma duże znaczenie w pełnionych przez nich funkcjach. Liczne umiejscowienie receptorów CB<sub>1</sub> w wielu narządach i tkankach (m.in. OUN, przysadce, tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, mięśniach, wątrobie, sercu, płucach, pęcherzu moczowym, współczulnych zwojach nerwowych) potwierdza jego znaczący potencjał farmakologiczny. W przeciwieństwie do CB<sub>1</sub> receptory CB<sub>2</sub> zlokalizowane są głównie w układzie odpornościowym [9–11].

## Mechanizm działania THC

Główną substancją psychoaktywną w konopiach indyjskich jest THC, który przede wszystkim działa jako słaby, częściowy agonista receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> z dobrze znanym wpływem na ból, apetyt, trawienie, emocje i procesy myślowe. W efektach tych pośredniczy układ endokannabinoidowy, homeostatyczny regulator różnych funkcji fizjologicznych [12]. THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol) oprócz działania psychotropowego wykazuje także działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne poprzez inhibicję enzymu cyklooksyzogenazy, a w konsekwencji zmniejszenie syntezy prostaglandyn [3].

## Mechanizm działania CBD

W przeciwieństwie do THC, CBD ma niewielkie bezpośrednie powinowactwo do receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>, a zamiast tego działa jako ujemny modulator alosteryczny CB<sub>1</sub> [12]. Antagonistyczne działanie kannabidiolu na receptory kannabinoidowe w odróżnieniu do tetrahydrokannabinolu wykazuje właściwości przeciwpyschotyczne. Tym samym działa on korzystnie na stany lękowe i depresję, co wiąże się prawdopodobnie z wpływem na przekaźnictwo serotonergiczne [3]. CBD ma również różnorodne działanie farmakologiczne na inne układy receptorów, takie jak TRPV1,

5-HT<sub>1A</sub>, adenozyzna A<sub>2A</sub> i mechanizmy niereceptorowe, co skutkuje różnymi innymi efektami, takimi jak działanie przeciwbólowe czy przeciwzapalne. Posiada ponadto zastosowanie jako środek przeciwdrgawkowy, przeciwpsychotyczny oraz neuroprotektoryjny (w chorobach autoimmunologicznych) [12–14].

### Zastosowanie medycznej marihuany w leczeniu

Zastosowanie medycznej marihuany jest bardzo szerokie. Obecnie największy problem stanowi potwierdzenie jej skuteczności we wszystkich wskazaniach, z uwagi na ograniczoną liczbę wiarygodnych badań naukowych [15]. Należy podkreślić, że suszone kwiaty konopi nie są lekiem, dlatego nie ma konkretnych dawek ani wskazań do

stosowania. Na podstawie swojej praktyki klinicznej, doświadczenia, wiedzy oraz przeglądu literatury lekarz podejmuje decyzję o rozpoczęciu kuracji marihuaną, ustala dawkę oraz dobiera preparat o odpowiednim stosunku THC/CBD. Przed przystąpieniem do leczenia dokonuje szczegółowej analizy i oceny pacjenta na podstawie wywiadu oraz skuteczności dotychczasowych metod leczenia [16].

### Zestawienie zastosowań medycznej marihuany według światowych organizacji ds. zdrowia i leków

Międzynarodowe organizacje ds. zdrowia i leków takie jak European Medicines Agency (EMA), Therapeutic Goods Administration (TGA), US Food and

Drug Administration (FDA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) w przedstawionych przez siebie raportach opublikowały serię dokumentów z wytycznymi klinicznymi, w których podsumowano dostępne dowody naukowe zastosowania medycznej marihuany. We wszystkich raportach wskazały brak ostatecznych dowodów na poparcie stosowania określonych produktów konopi indyjskich w różnych stanach chorobowych [17–20].

Zastosowanie medycznej marihuany w leczeniu zestawiono w poniższej tabeli, którą przygotowano w oparciu o wytyczne organizacji: Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA), Therapeutic

Tabela 1. Zastosowanie medycznej marihuany w leczeniu [17–20]

EMCDDA	TGA	FDA	NICE
Przeciwwymiotne	Nudności i wymioty wywołane chemioterapią	Nudności i wymioty wywołane chemioterapią	Nudności i wymioty wywołane chemioterapią
Pobudzenie apetytu	Opieka paliatywna	Pobudzenie apetytu u chorych na HIV/AIDS	Spastyczność
Ból neuropatyczny i spastyczność w stwardnieniu rozsianym	Stwardnienie rozsiane	Epilepsja (napady związane z zespołem Lennox-Gastauta lub zespołem Dravet)	Ciężka padaczka oporna na leczenie
Przewlekły ból nienowotworowy	Przewlekły ból nienowotworowy Epilepsja	<b>Inne zastosowania kannabinoidów w trakcie badań:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ pomoc w ograniczeniu stosowania opioidów;</li> <li>◆ ból przewlekły,</li> <li>◆ ból neuropatyczny;</li> <li>◆ epilepsja;</li> <li>◆ lęk;</li> <li>◆ jaskra;</li> <li>◆ objawy HIV/AIDS;</li> <li>◆ zapalna choroba jelit;</li> <li>◆ zespół jelita drażliwego;</li> <li>◆ zaburzenia ruchowe spowodowane zespołem Tourette'a;</li> <li>◆ stwardnienie rozsiane;</li> <li>◆ zespół stresu pourazowego (PTSD);</li> <li>◆ problemy ze snem.</li> </ul>	Przewlekły ból
Nieuleczalna padaczka dziecięca			
<b>Inne medyczne zastosowania kannabinoidów:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ zespół stresu pourazowego;</li> <li>◆ zaburzenia depresyjne;</li> <li>◆ zaburzenia snu;</li> <li>◆ rodzaje przewlekłego bólu nieuwzględnione w dotychczasowych badaniach klinicznych;</li> <li>◆ rodzaje przewlekłego bólu nieuwzględnione w dotychczasowych badaniach klinicznych;</li> <li>◆ zwyrodnieniowe schorzenia neurologiczne;</li> <li>◆ zwyrodnieniowe schorzenia neurologiczne;</li> <li>◆ choroby zapalne jelit np. choroba Crohna.</li> </ul>			

Goods Administration (TGA), US Food and Drug Administration (FDA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [17–20].

W przygotowanym raporcie przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii w krajach Unii Europejskiej, Turcji i Norwegii dozwolone są leki na bazie konopi (przykłady produktów leczniczych i ich aktywnych składników):

- ◆ Cesamet® i Canemes® zawierające nabilon (syntetyczny kannabinoid podobny do THC) w postaci kapsułek;
  - ◆ Marinol® i Syndros® zawierające dronabinol (syntetyczne THC) w postaci żelatynowych kapsułek;
  - ◆ Sativex® zawierający nabiximole (posiadające równe ilości CBD/THC), ekstrakt z konopi (olej) w postaci sprayu podjęzykowego;
  - ◆ Epidyolex® zawierający kannabidiol (CBD pochodzenia roślinnego) [8].
- Amerykańska Agencja Żywności i Leków nie zezwoliła jeszcze na wprowadzenie do obrotu konopi w celu leczenia jakichkolwiek stanów chorobowych. FDA zatwierdziła jednak do obrotu jeden produkt leczniczy pochodzący z konopi Epidyolex® [22] (kannabidiol) oraz trzy syntetyczne produkty lecznicze związane z konopiami: Marinol® [23] (dronabinol), Syndros® [24] (dronabinol) i Cesamet® [25] (nabilon), dostępne wyłącznie na receptę od licencjonowanego dostawcy usług medycznych. Warto podkreślić, że organizacja nie zatwierdziła żadnych innych produktów z konopi, pochodnych konopi ani kannabidiolu (CBD) dostępnych obecnie na rynku [21].

Agencja ministerstwa zdrowia w Wielkiej Brytanii w swoich wytycznych za produkty lecznicze na bazie konopi indyjskich uwzględniła:

- ◆ produkty na bazie konopi indyjskich przeznaczone do użytku leczniczego określone przez rząd brytyjski w rozporządzeniach z 2018 r.;
- ◆ licencjonowane produkty delta-9-tetrahydrokannabinol w połączeniu z kannabidiolem (Sativex®) [26] i nabilon;
- ◆ kannabinoidy pochodzenia roślinnego, takie jak czysty kannabidiol (CBD);
- ◆ związki syntetyczne, których struktura jest identyczna z naturalnie występującymi kannabinoidami, takimi jak delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), na przykład dronabinol [27].

Tabela 2. Wykorzystanie kannabinoidów w medycynie [7].

JEDNOSTKA CHOROBY	ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNE
<b>Choroba Parkinsona</b>	Receptory CB <sub>1</sub> rozmieszczone w mózgu pełnią istotną rolę w modyfikowaniu transmisji glutaminergicznej, GABA-ergicznej i dopaminergicznej w zwojach podstawy mózgu. Na modelach zwierzęcych wykazano, że przynajmniej częściowo za powstanie objawów choroby Parkinsona oraz dyskinez wywołanych przyjmowaniem lewodopy odpowiada narastające stężenie endokannabinoidów w mózgu oraz pobudzenie receptorów CB <sub>1</sub> w zwojach podstawy mózgu.
<b>Migrena</b>	Mechanizm przeciwmigrenowego działania kannabinoidów wynika z hamowania uwalniania serotoniny i stabilizowania płytek krwi podczas napadów migrenowych.
<b>Padaczka</b>	Istnieją nieliczne badania wskazujące na możliwość zastosowania kannabinoidów jako leków przeciwdrgawkowych.
<b>Jaskra</b>	Krople zawierające Δ9-THC w sposób zależny od dawki obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe nawet o 45%. Ostatnie badania wykazują, że selektywny agonista receptorów CB <sub>1</sub> skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe, co wskazuje na potencjalne zastosowanie tych związków w leczeniu jaskry.
<b>Stwardnienie rozsiane</b>	Niektóre dane wskazują, że nabilon w dawkach 2,5-5 mg może być stosowany w łagodzeniu spastyczności, bólu, drżenia i nocnego oddawania moczu u chorych ze stwardnieniem rozsianym lub uszkodzeniem rdzenia.
<b>Nudności i wymioty</b>	Kannabinoidy działają przeciwwymiotnie po chemioterapii i są porównywalne w skuteczności do leków będących antagonistami receptorów dopaminowych.
<b>Jadłowstręt</b>	Dronabinol w dawce 2,5 mg poprawia apetyt i zmniejsza nudności [30]. Niestety w wielu przypadkach terapeutyczne dawki powodują euforię. Niektórzy uważają, że palenie marihuany byłoby bardziej skuteczne niż doustne przyjmowanie Δ9 THC.
<b>Duszność</b>	Kannabinoidy zwiększają wrażliwość ośrodka oddechowego na podaż wartości pCO <sub>2</sub> . Nabilon znajduje czasem zastosowanie u chorych z ciężką dusznością, np. w stwardnieniu bocznym zanikowym. Związek ten jest wskazany u chorych ze stałą lub częstą napadową dusznością przebiegającą z lękiem, u których podawanie leków działających depresyjnie na ośrodek oddechowy wiąże się z ryzykiem niewydolności oddechowej.

Według australijskiej instytucji rządowej odpowiedzialnej za regulację dotyczące produktów terapeutycznych i leczniczych dostępne produkty z medyczną marihuaną to dronabinol (Marinol®, Syndros®), nabilon (Cesamet®), nabiximol (Sativex®), a także surowce ujęte w 5 kategoriach w zależności od stężenia CBD w preparacie tj.:

1. CBD ≥ 98%;
2. CBD ≥ 60% i < 98%;
3. CBD < 60% i ≥ 40%;
4. THC 60% – 98%;
5. THC > 98% [28].

Według licznych prac naukowych konopie indyjskie mają duży potencjał

leczniczy w schorzeniach, w przypadku których brakuje skutecznej konwencjonalnej terapii oraz gdy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w następstwie ich stosowania znacznie przewyższa korzyści terapeutyczne. Dowodem naukowym na słuszność powyższej tezy są badania Caroline A. MacCallum, Ethan B. Russo nad zastosowaniem leczniczej marihuany w zespołach wrażliwości ośrodkowej (fibromialgia, zespół chronicznego zmęczenia, migreny, zespół jelita drażliwego), stwardnieniu rozsianym, bólu neuropatycznym czy nudnościach opornych na leczenie [29]. W poniższej tabeli zebrano wykorzystanie



kannabinoidów w różnych jednostkach chorobowych z uwzględnieniem zastosowań terapeutycznych [7].

Australijska agencja regulacyjna ds. medycyny i terapii (TGA) w 2019 r. opublikowała dowody skuteczności produktów leczniczych z konopi indyjskich w leczeniu wybranych schorzeń [30]:

1. migrena;
2. fibromialgia;
3. zespół stresu pourazowego;
4. spastyczność w stwardnieniu rozsianym;
5. bezsenność;
6. padaczka (obejmuje zatwierdzenia dla padaczki oraz napadów psychogennych);
7. ból neuropatyczny (obejmuje zatwierdzenia dla bólu neuropatycznego i neuropatii obwodowej);
8. ból i objawy nowotworowe;
9. lęk;
10. przewlekły ból.

#### Profil bezpieczeństwa stosowania medycznej marihuany w lecnictwie

Biorąc pod uwagę, że bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna różnych substancji pochodzących z konopi zależy od zawartości poszczególnych kannabinoidów (stosunku między  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinolem – THC a kannabidiolem – CBD), należy sklasyfikować poszczególne kannabinoidy i zazwyczaj, podobnie jak w monografii DAB, uznaje się trzy różne grupy produktów [6].

Skuteczność i bezpieczeństwo produktów leczniczych na bazie konopi indyjskich powinno być monitorowane i oceniane, a dawki powinny być dostosowywane przez inicjującego lekarza specjalistę w ramach umowy o wspólnej opiece lekarskiej. Warto podkreślić, że stosowanie medycznej marihuany powinno stanowić uzupełnienie terapii farmakologicznej. Nie zaleca się stosowania jej w monoterapii. [17].

Wydaje się, że marihuana o kontrolowanej jakości, stosowana przez pacjentów z doświadczeniem w używaniu konopi jako część monitorowanego programu leczenia przez 1 rok, ma rozsądny profil bezpieczeństwa [31].

#### Rodzaje występowania działań niepożądanych w następstwie stosowania leczniczej marihuany

Działania niepożądane wynikające z rekreacyjnego stosowania konopi są powszechnie znane. Podczas gdy informacje o leczniczych skutkach ubocznych

Tabela 3. Interakcje lekowe związane z stosowaniem konopi indyjskich.

LEK	POTENCJALNE INTERAKCJE Z KONOPIAMI INDYJSKIMI
Leki antycholinergiczne (np. amitrypylina, klozapina, nortrypylina itp.)	Dodatkowa tachykardia i/lub nadciśnienie tętnicze
Środki działające depresyjnie na OUN (np. alkohol, barbiturany, benzodiazepiny*, opioidy itp.)	Efekty dodatkowe, np. sedacja, zaburzenia poznawcze *CBD może prowadzić do zwiększenia stężenia aktywnego metabolitu(ów) klobazamu
Substraty CYP1A2 (np. acetaminofen, amitrypylina, kofeina, klozapina, duloksetyna itp.)	Zwiększone stężenie tych leków w surowicy *Zmniejszone stężenie tych leków w surowicy w przypadku palenia marihuany
Substraty CYP2C19 (np. escitalopram, citalopram, omeprazol, sertralina)	Zwiększone stężenie tych leków w surowicy
Inhibitory CYP2C9 (np. flukonazol, fluoksetyna, mikonazol)	Zwiększone stężenie konopi w surowicy
Induktory CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampina, ziele dziurawca itp.)	Zmniejszone stężenie konopi w surowicy
inhibitory CYP3A4 (np. azolowe leki przeciwgrzybicze), sok grejpfrutowy, makrolidy itp.)	Zwiększone stężenie konopi w surowicy
Nikotyna	Dodatkowe działanie tachykardyczne i pobudzające
Środki pobudzające (np. amfetamina, ecstasy/MDMA)	Dodatkowa tachykardia, działanie hipertermiczne, Zwiększone ryzyko upośledzenia OUN (długotrwałe stosowanie)

stosowania medycznej marihuany są niewystarczające. Z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych można wnioskować, że produkty z marihuaną wykorzystywane do celów leczniczych, stosowane według zaleceń lekarskich, tj. ze zdefiniowaną drogą podania, dawką i w określonym wskazaniu są przez pacjentów dobrze tolerowane, a korzyści terapeutyczne przewyższają skutki uboczne [32].

Przyczyny efektów ubocznych przypisuje się głównie  $\Delta^9$ -THC, natomiast uważa się, że przeciwny kannabinoid CBD łagodzi jego skutki, a raczej ułatwia uczenie się, zapobiega psychozie i łagodzi lęk. Marihuana uliczna często zawiera duże ilości  $\Delta^9$ -THC i znikome CBD. [14] Według badania *Evaluation of Patient Reported Safety and Efficacy of Cannabis From a Survey of Medical Cannabis Patients in Canada* najczęstsze działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów po 6 tygodniach leczenia medyczną marihuaną to suchość w ustach, senność, niepokój i zmniejszona pamięć. [34] Wykazano, że większość

długoterminowych skutków działania konopi ustępuje w ciągu 6 tygodni abstynencji w ich stosowaniu [33].

Działania niepożądane w następstwie stosowania konopi indyjskich można zaklasyfikować na potencjalne krótkotrwałe obejmujące działanie na: ośrodkowy układ nerwowy, sercowo-naczyniowy, pokarmowy i wpływający na zdrowie psychiczne oraz potencjalne długoterminowe wpływające na: układ rozrodczy, pokarmowy, funkcję poznawczą i psychiczną a także specyficzne dla palenia marihuany [35].

Krótkoterminowe zdarzenia niepożądane są podobne do tych występujących w przypadku innych powszechnie stosowanych leków i dotyczą takich objawów jak: zawroty głowy, suchość w ustach, dezorientacja, nudności, euforia, dezorientacja, senność [18] zaburzenia pamięci, pogorszenie nastroju, halucynacje, tachykardia, zwiększony apetyt [36]. Ciężkie zdarzenia niepożądane występują rzadko, ich prawdopodobieństwo wystąpienia

jest największe na początku leczenia, ponieważ skorelowane jest ze stosowaną dawką leczniczą [37–39]. Wraz z czasem leczenia efekty terapeutyczne stosowania konopi oraz działania niepożądane ustępują ze względu na rozwój tolerancji [32, 39].

### Interakcje lekowe w następstwie stosowania leczniczej marihuany

Interakcje lekowe leczniczej marihuany z innymi lekami mogą zależeć od aktywności na podobne układy efektorowe lub zachodzić w wyniku interakcji metabolicznych.

Kannabinoidy są silnie związane z białkami, dlatego mogą wystąpić interakcje z innymi lekami wiążącymi się z tymi białkami. Mogą również wchodzić w interakcje z lekami, które są metabolizowane przez enzymy kompleksu CYP [39].

THC i CBD, przez swoje właściwości hamujące metabolizm, mogą zwiększać poziom leków metabolizowanych przez CYP 1A2, 1B1, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2 i 3A4/5/7. Dotyczy to leków takich jak klozapina (1A2), metadon (2B6, 2C19), warfaryna (2C9), większości beta-blokerów (2D6) oraz licznych leków przeciwpadaczkowych (3A4). Stopień zahamowania zależy od

zastosowanej dawki i częstości zażywania leków [41].

Największe znaczenie kliniczne ma wzmocnienie uspokajającego działania innych substancji psychotropowych (alkohol, benzodiazepiny) oraz interakcja z substancjami działającymi na układ sercowo-naczyniowy (takimi jak amfetamina, adrenalina, atropina,  $\beta$ -bloker, leki moczopędne i trójpierścieniowe leki przeciwdrożdżycowe). Palenie tytoniu może indukować CYP1A2, a indukcja ta zwykle przeważa nad hamowaniem przez kannabinoidy. Niemniej jednak w przypadku stosowania marihuany w znacznych dawkach (tj. dabbing), hamowanie przeważa nad indukcją. Należy zachować ostrożność podczas łączenia marihuany z produktami o wąskim indeksie terapeutycznym lub u pacjentów ze złożoną, trudną do kontrolowania chorobą [40]. Dabbing polega na wdychaniu przez waporyzator lub podobne urządzenie woskowych preparatów z konopi indyjskich, zawierających niezwykle skoncentrowany tetrahydrokannabinol (THC) [41].

W tabeli 8 przedstawiono interakcje lekowe konopi indyjskich scharakteryzowane przez Kanadyjskie Stowarzyszenie Farmaceutów w dokumencie *Bezpieczeństwo: Przeciwwskazania, Działania*

*niepożądane, Interakcje, Zaburzenia związane z używaniem konopi indyjskich z roku 2018* [35].

### Podsumowanie

W przeglądach raportów badań i publikacjach dostępnych na stronach rządowych poświęconych medycynie nadal brakuje wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bądź bezpieczeństwo stosowania konopi indyjskich. Wszystkie dostępne publikacje dotyczące stosowania marihuany medycznej podkreślają istotność kontynuacji badań klinicznych i przeglądowych w zakresie oceny bezpieczeństwa, jak i wykorzystania surowców konopnych. Istotne jest również opracowanie wytycznych dla personelu ochrony zdrowia, które będą zawierać informacje dotyczące wskazań do leczenia, dawkowania i monitorowania przyjmowania medycznego konopi. Decydenci do spraw ochrony zdrowia i kształcenia na uniwersytetach medycznych powinni zwrócić uwagę na rosnące zainteresowanie produktami konopnymi w medycynie, ogrom błędnych, niepotwierdzonych informacji dotyczących surowca i jego wykorzystania w dostępnej literaturze i w Internecie.

### PIŚMIENNICTWO:

- Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology* 1999; 58 (4): 315-348.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [Internet]. Dostępne na: [www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)
- Stasiłowicz A, Tomala A, Podolak I, Cielecka-Piontek J. Cannabis sativa L. As a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment. T. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. s. 1–31.
- Siudem P, Wawer I, Paradowska K. Konopie i kannabinoidy Cannabis and cannabinoids. T. 2015; 8: 1-8.
- Borowska M, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Woliński K, Płazińska MT, Mikołajczak P, i in. The effects of cannabinoids on the endocrine system. *Endokrynol Pol*. 2018;69(6):705–19.
- compilation-terms-definitions-cannabis-derived-medicinal-products\_en.
- Arkadiusz Kazula. Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii. Dostępne na: <https://www.ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/farmacja-polska/103/-/11673>
- Cannabis legislation in Europe. Dostępne na: [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu)
- Komorowski J, Stępień H. Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka\* The role of the endocannabinoid system in the regulation of endocrine function and in the control of energy balance in humans [Internet]. Dostępne na: [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_61/10161.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10161.pdf)
- Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. T. 6, *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. Elsevier Inc.; 2021. s. 607–15.
- Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scano L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins (Basel)*. 1 luty 2021;13(2).
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. T. 49, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2018. s. 12–9.
- Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for pain treatment: Focus on pharmacology and mechanism of action. T. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. s. 1–22.
- Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. T. 105, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Nature Publishing Group; 2019. s. 1139–47.
- Arnold JC, Nation T, McGregor IS. Prescribing medicinal cannabis. *Aust Prescr*. 1 październik 2020;43(5):152–9.
- Medyczna marihuana – vademecum dla lekarzy – Remedium. Dostępna na: <https://remedium.md/publikacje/ciekawostki/medyczna-marihuana-vademecum-dla-lekarzy>
- Cannabis-based medicinal products NICE guideline [Internet]. 2019. Dostępne na: [www.nice.org.uk/guidance/ng144](http://www.nice.org.uk/guidance/ng144)
- Emcdda. Questions and answers for policymaking Medical use of cannabis and cannabinoids. 2018. Dostępne na: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking_en).
- Medicinal cannabis – guidance documents \_ Therapeutic Goods Administration (TGA).
- Lindan S, Throckmorton DC. FDA Role in Regulation of Cannabis Products NIDA Senior Advisor for Policy Office of Foods and Veterinary Medicine Food and Drug Administration. 2019. Dostępne na: <https://www.fda.gov/media/128156/download>
- FDA. FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process [Internet]. 2023 [cytowane 11 marzec 2023]. Dostępne na: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>
- [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150149/anx\\_150149\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150149/anx_150149_pl.pdf)
- <https://www.rxlist.com/marinol-drug.htm>
- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/205525s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205525s003lbl.pdf)
- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf)
- [file:///C:/Users/user/Downloads/Charakterystyka-29034-2023-07-20-14786\\_A-2023-08-25.pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Charakterystyka-29034-2023-07-20-14786_A-2023-08-25.pdf)
- Cannabis-based medicinal products NICE guideline [Internet]. 2019. Dostępne na: [www.nice.org.uk/guidance/ng144](http://www.nice.org.uk/guidance/ng144)
- Fact+Sheet-Medicinal+Cannabis+Products. Dostępne na: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/>

- connect/15eb0b8040db6e0ea47ca73ee9bece4b/Fact+Sheet++Medicinal+Cannabis+Products+%28Oct+2018%29.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=RO-OTWORKSPACE-15eb0b8040db6e0ea47ca73ee9bece4b-nwLYYP
29. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. T. 49, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2018. s. 12–9.
  30. Arnold JC, Nation T, McGregor IS. Prescribing medicinal cannabis. *Aust Prescr*. 1 październik 2020;43(5):152–9.
  31. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *Journal of Pain*. 2015;16(12):1233–42.
  32. Francesco Epifani, Fabio Firenzuoli, Idalba Loiacono. *Konopie... dla wszystkich. Lecnicze zastosowanie marihuany* Wrocław 2020. Dostępne na: <https://pzwł.pl/Konopie-dla-wszystkich-Lecnicze-zastosowanie-marihuany,4630504,p.html>
  33. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis cannabis use in Palliative Oncology: a review of the evidence for Popular indications. T. 19, 2017.
  34. Cahill SP, Lunn SE, Diaz P, Page JE. Evaluation of Patient Reported Safety and Efficacy of Cannabis From a Survey of Medical Cannabis Patients in Canada. *Front Public Health*. 20 maj 2021;9.
  35. Canadian PharmaSafety: Contraindications, Adverse Events, Interactions, Cannabis Use Disorder. Dostępne na: <https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/education-practice-resources/5-SafetyCannabisandPatientCareinPharmacy.pdf>
  36. Cahill SP, Lunn SE, Diaz P, Page JE. Evaluation of Patient Reported Safety and Efficacy of Cannabis From a Survey of Medical Cannabis Patients in Canada. *Front Public Health*. 20 maj 2021;9.
  37. Bourque J, Potvin S. Cannabis and Cognitive Functioning: From Acute to Residual Effects, From Randomized Controlled Trials to Prospective Designs. T. 12, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2021. Dostępne na: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.596601/full>
  38. Machado Bergamaschi M, Helena Costa Queiroz R, Zuardi AW, Alexandre J, Crippa S. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. T. 6, *Current Drug Safety*. 2011.
  39. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (4): 327-360. Dostępne na: <file:///C:/Users/user/Downloads/00003088-200342040-00003.pdf>
  40. Herbert A, Hardy J. Medicinal cannabis use in palliative care. *The Royal Australian College of General Practitioners* 2021. Reprinted Reprinted from *AJGP* Vol. 50, No. 6, June 2021. Dostępne na: <https://www1.racgp.org.au/getattachment/1cb6db60-c421-4345-a11c-606d6dc80fcc/Medicinal-cannabis-use-in-palliative-care.aspx>
  41. Mullins M.F. Cannabis dabbing: An emerging trend. *Nursing* 2021 May 1;51(5):46-50. doi: 10.1097/01.NURSE.0000743108.72528.d8. Dostępne na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871423/>



mgr farm. Piotr Łój<sup>1,2,3,4,5</sup>

1. specjalista farmacji klinicznej
2. Przewodniczący Zespołu ds. Antybiotykoterapii
3. Konsultant Farmacji Klinicznej i Antybiotykoterapii
4. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary w Sosnowcu – Centrum Urazowe
5. Koordynator Sekcji Terapii Zakażeń Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej

## Bakteriemia gronkowcowa – opis przypadku

## Staphylococcal bacteremia – a case report

### Używane skróty:

**AUC** pole stężenia pod krzywą  
**DALY's** ang. *disability-adjusted life years*, „lata życia skorygowane niesprawnością”  
**IZW** infekcyjne zapalenie wsierdzia  
**IV** dożylna podaż leku

**MSSA** metycylinowrażliwy *Staphylococcus aureus*  
**MRSA** metycylinooporny *Staphylococcus aureus*  
**PO** doustna podaż leku  
**S. aureus** *Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty

### Streszczenie:

Bakteriemia gronkowcowa jest często występującą sytuacją kliniczną, obarczoną dużą śmiertelnością i licznymi potencjalnymi powikłaniami. Brak adekwatnej antybiotykoterapii lub jej niedostateczny czas trwania zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych. Niestety nawet przy szybkim zastosowaniu adekwatnej antybiotykoterapii dalej występuje ryzyko powikłań, dlatego istotne jest, by prowadzić diagnostykę w celu wykluczenia ich wystąpienia.

**Słowa kluczowe:** *Staphylococcus aureus*, gronkowiec złocisty, bakteriemia, MSSA

### Summary

Staphylococcal bacteremia is a common clinical situation with high mortality and numerous potential complications. Lack of adequate antibiotic therapy or its insufficient duration increases the risk of infectious complications. Unfortunately, even with the prompt use of adequate antibiotic therapy, there is still a risk of complications – so it is important to carry out diagnostics to exclude their occurrence.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, bacteremia, MSSA

## Bakteriemia gronkowcowa – opis przypadku

*Staphylococcus aureus* występuje powszechnie w populacji ludzkiej, kolonizując błony śluzowe przedstonka nosa, jamy ustnej, gardła, pochwy, odbytu oraz powierzchnię skóry. Większość zakażeń gronkowcowych wywoływana jest przez szczepy mikroflory własnej człowieka, które po wtargnięciu w głąb tkanek mogą powodować infekcje. Spadek odporności organizmu, rozległe oparzenia, zabiegi chirurgiczne, głód, stres, immunosupresja oraz zaostrzenie atopowego zapalenia skóry mogą przyczynić się do rozprzestrzeniania się patogenu w organizmie. Gronkowce mogą się też przenieść poprzez bezpośredni kontakt z chorym lub nosicielem, kontakt pośredni (za pośrednictwem zanieczyszczonych bakteriami przedmiotów) oraz drogą kropelkową. W przypadku gronkowcowego zatrucia pokarmowego drobnoustroje są przenoszone drogą pokarmową. Potencjał chorobotwórczy określonego szczepu *S. aureus* wynika z efektów działania jego czynników wirulencji. Nie istnieje szczep gronkowca złocistego, który posiadałby wszystkie znane czynniki chorobotwórczości, dlatego obraz kliniczny zakażeń jest zróżnicowany. Mogą one wywoływać stany zapalne i ropnie we wszystkich tkankach i narządach [1].

Bakteriemia spowodowana przez *Staphylococcus aureus* wiąże się z 30-dniową śmiertelnością na poziomie 15-25% oraz całkowitą 90-dniową śmiertelnością około 25-30%. Powikłania bakteriemi, występujące u 1/3 pacjentów, obejmują infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW), zakażenia kości, ropnie przerzutowe do mięśni biodrowo-łędźwiowych, ropnie nadtwardówkowe w obrębie kręgosłupa lędźwiowego oraz ropnie wątroby i śledziony [1].

Według raportu EARS-Net (ang. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA*) za rok 2022, w Europie zarejestrowano 60 484 przypadki bakteriemi *Staphylococcus aureus*, a w Polsce 2 073. Szacuje się, że w 2019 roku *S. aureus* był odpowiedzialny za 83 000 zgonów, a wartość DALY's wynosiła 1 710 000, co czyniło go drugą najbardziej śmiertelną bakterią po *E. coli* [1, 2].

Wykazano, że wdrożenie pakietów działań ukierunkowanych na wczesną identyfikację i eliminację źródła zakażenia, stosowanie kloksacyliny w dawce 2 g *iv* co 6 godzin oraz odpowiedni czas trwania leczenia, nie krótszy niż 14 dni, spowodowały spadek śmiertelności o 47% [2].

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków wydał *Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakteriemię o etiologii Staphylococcus aureus*, wskazując kluczowe aspekty leczenia [3]:

- ◆ leczenie bakteriemi MSSA kloksacylina lub cefazolina, a MRSA wankomycyną;
- ◆ identyfikacja i usunięcia źródła infekcji;
- ◆ wykluczenie powikłań infekcyjnych poprzez wywiad, badania przedmiotowe i obrazowe;
- ◆ echokardiografia (wykluczenie IZW);
- ◆ kontrolne posiewy krwi po 72h od włączenia adekwatnego leczenia;
- ◆ czas leczenia bez powikłań min 14 dni, 4-6 tygodni w wypadku powikłań.

Poniżej przedstawiano przypadek 66-letniej pacjentki z bakteriemią MSSA, powikłaną udarem, IZW i ropniem mózgu,

## Powikłania u chorych z bakteriemią o etiologii *S. aureus* – czynniki predykcyjne wystąpienia [5]:

- ◆ czas wynoszący mniej niż 14 h do uzyskania pozytywnego wyniku posiewu krwi
- ◆ pozytywne wyniki posiewu krwi, która została pobrana w okresie 48-96 h od pierwszego wyniku
- ◆ utrzymująca się gorączka w czasie 72 h od momentu uzyskania pierwszego pozytywnego posiewu krwi
- ◆ zmiany skórne, które wskazują na ostre zakażenie układowe
- ◆ nowy rozkurczowy szmer sercowy

## Najczęstsze powikłania bakteriemi [5]:

- ◆ infekcyjne zapalenie wsierdzia
- ◆ zakażenia przerzutowe
- ◆ zakażenia szpiku i kości
- ◆ posocznicowe zapalenie stawów
- ◆ zapalenie opon mózgowych

## Leczenie zakażeń wywołanych przez *S. aureus* [5]:

- ◆ Leczeniem z wyboru zakażenia, które spowodowane jest przez *S. aureus* wrażliwego na metycylinę, jest penicylina izoksazolilowa (kloksacylina).
- ◆ W większości przypadków zakażeń metycylinoopornym *S. aureus* preferowana terapia obejmuje glikopeptydy podawane pozajelitowo.
- ◆ W ostatnich latach opracowano wiele nowych leków skutecznych w walce z *S. aureus*, w tym także z MRSA (oksazolidyny, daptomycyna, tygecyklina).

szczęśliwie wyleczoną po 128 dniach hospitalizacji (licząc z pobytem na Oddziale Rehabilitacji).

## Charakterystyka pacjentki – rozpoczęcie leczenia

- ◆ 66-letnia chora została przyjęta do Oddziału Neurologii celem leczenia udaru mózgu. Przywieziona z powodu utrzymujących się od wieczornych godzin dnia poprzedniego zaburzeń orientacji, pamięci. Rodzina pacjentki informowała o wymiotach i złym samopoczuciu. Bez dolegliwości bólowych, bez duszności.
- ◆ Według informacji z karty Zespołu Ratownictwa Medycznego temperatura ciała pacjentki wynosiła 39°C. Dane pozyskane podczas wywiadu: cukrzyca prawdopodobnie typu LADA od ponad 10 lat, choroba Hashimoto, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, trądzik różowaty. Używkę, uczulenia neguje.
- ◆ Chora przytomna podsypiająca, spowolniała, budowa prawidłowa, odżywienie dobre, czynność serca miarowa 96/min nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, RR 154/70, brzuch miękki, bez oporów patologicznych.

- ♦ W badaniu neurologicznym: przytomna, kontakt logiczny utrudniony, afazja czuciowo-ruchowa, asymetria ust, niedowład prawej kończyny górnej. Tomografia komputerowa głowy jak w przypadku ostrych zmian niedokrwiennych (24h do 7 dni).
- ♦ Do leczenia włączono antybiotykoterapię empiryczną (Ceftriakson 2 g IV na dobę), leczenie kontynuowano po uzyskaniu wyników posiewów (MSSA w posiewie moczu) po konsultacji z farmaceutą klinicznym poproszono o posiewy krwi (u pacjenta bez cewnika moczowego MSSA we krwi może być wtórne do bakteriemii).
- ♦ Po wdrożonej terapii uzyskano poprawę stanu ogólnego, a także neurologicznego. W badaniach laboratoryjnych spadek parametrów zapalnych.

### 13 doba hospitalizacji – ropień mózgu

W 13 dobie hospitalizacji wystąpiło pogorszenie stanu neurologicznego i ogólnego pacjentki, wzrost temperatury, zaburzenia kontaktu. Odbyła się konsultacja kardiologiczna; stwierdzono infekcyjne zapalenie wsierdza. Na podstawie powyższej konsultacji wdrożono antybiotykoterapię empiryczną IZW – wankomycynę, ampicylinę i gentamycynę, która została zmodyfikowana po uzyskaniu wyniku posiewu krwi – *Staphylococcus aureus* (kloksacylina 2g co 4h IV). Wykonano rezonans magnetyczny głowy z rozpoznaniem ropnia mózgu.

**Krwio pochodny ropień mózgu** jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem bakteriemii (w tym gronkowcowej). W terapii celowanej ropni mózgu należy używać antybiotyków dobrze penetrujących do ośrodkowego układu nerwowego, przy braku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (brak zwiększonej penetracji bariery krew-mózg). Czas trwania terapii to zazwyczaj 6-8 tygodni pod kontrolą badań obrazowych. Sama antybiotykoterapia może być wystarczająca jedynie w przypadku małych ropni (o średnicy mniejszej niż 2 cm), gdy objawy wystąpiły krócej niż od 2 tygodni, brak cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, brak neurologicznych objawów ogniskowych – efekty terapii powinny być kontrolowane przez diagnostykę obrazową. W innych przypadkach, lub w celu identyfikacji mikroorganizmu sprawczego, należy zdrenować ropień za pomocą stereotaktycznej tomografii komputerowej lub klasycznym zabiegiem neurochirurgicznym. U opisywanej pacjentki wystarczającym było wydłużenie i odpowiednie dobranie antybiotykoterapii [4].

### Izolacja gronkowców metycylinoopornych koagulazoujemnych

W następnych dniach hospitalizacji, po wstępnej poprawie, następowało pogorszenie stanu pacjentki, narost parametrów zapalnych, a także izolacja gronkowców metycylinoopornych koagulazoujemnych. Do terapii wdrożono wankomycynę 1g IV co 24 h (dawka ustalona na podstawie funkcji nerek i wagi pacjentki, następnie kontrolowana za pomocą pomiaru stężeń minimalnych i maksymalnych wankomycyny we krwi (AUC w okolicach 550 ug/mL x hr i zmieniana w razie gdy AUC było poza zakresem 400-600 ug/mL x hr i rifampicyna 300 mg co 12h PO). Pacjentkę konsultowano także w kwestii leczenia żywieniowego.

Pacjentka wymagała operacyjnej wymiany zastawki mitralnej na protezę biologiczną w 52 dobie hospitalizacji, a w 63 dobie przeszła sepsę o etiologii *K. pneumoniae* ESBL – do leczenia dołączono meropenem 2 g co 8 h wlew 3 h.

W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego i spadek parametrów zapalnych. Pacjentkę zakwalifikowano do rehabilitacji kardiologicznej jako pacjentkę leżąco-siedzącą, niesamodzielną, z objawami zespołu słabości; w echokardiografii – frakcja wyrzutowa 55%. Odbyła się również konsultacja psychologiczna i dietetyczna.

Pacjentka dobrze tolerowała zadawane wysiłki fizyczne. Stosowanym leczeniem fizjoterapeutycznym uzyskano szybkie spionizowanie chorej i samodzielny chód z balkonikiem. Test marszowy 6 minutowy po korytarzu wykazał wydolność. Z powodu pojawienia się u chorej luźnych stolców pobrano stolec na badanie w kierunku *Clostridioides difficile*, które wykazało obecność antygenu dehydrogenazy glutaminianowej oraz toksyn A i B. W leczeniu włączono wankomycynę 125 mg co 6h PO przez 10 dni, z dobrym efektem klinicznym.

Pacjentka wypisana do domu po 28 dniach hospitalizacji w stanie ogólnym dobrym, z poprawą stanu ogólnego i funkcjonalnego, z zaleceniami.

### Podsumowanie

Mimo szybkiego włączenia adekwatnej antybiotykoterapii u pacjentki wystąpiły istotne powikłania bakteriemii gronkowcowej – IZW (możliwe, że to IZW było przyczyną udaru mózgu, czyli „pierwszego objawu”) i ropień mózgu. Dzięki ich sprawnej detekcji, odpowiedniej terapii z odpowiednim czasem trwania i dzięki rehabilitacji udało się uzyskać dobry stan pacjentki. Wymagało to dobrej współpracy i wielospecjalistycznego leczenia.

### PIŚMIENNICTWO:

1. Monika Bigos: BAKTERIOLOGIA MEDYCZNA- NAJWAŻNIEJSZE PATOGENY, 2022 Łódź, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) -Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
3. Hryniewicz W., Ozorowski T., Deptuła A.: Protokół postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono bakterię o etiologii *Staphylococcus aureus*. NPOA, Warszawa 2018
4. Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. NPOA, Warszawa 2011.
5. Matthijs Backx, Brendan Healy: Serious staphylococcal infections. *Clin Med* 2008;8:535-8

mgr farm. Magdalena Wieczorek<sup>1,2</sup>

1. Specjalistka w dziedzinie farmacji klinicznej
2. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

## Udział farmaceuty w terapii monitorowanej stężeniem leku na przykładzie wankomycyny

### The role of pharmacist in drug-monitored therapy on the example of vancomycin

#### Streszczenie

Terapia monitorowana stężeniem leku (TDM, ang. *therapeutic drug monitoring*) to monitorowanie farmakoterapii poprzez pomiar stężenia leku w płynach ustrojowych pacjenta zmierzające do uzyskania terapeutycznych stężeń leku przy minimalnym ryzyku działań niepożądanych. Jednym z obszarów terapeutycznych wymagających prowadzenia terapii monitorowanej jest farmakoterapia chorób zakaźnych, w tym antybiotykoterapia wankomycyną. Ze względu na złożoność czynników wpływających na farmakokinetykę tego leku do interpretacji wyników TDM oraz optymalizacji dawkowania konieczne jest włączenie farmaceuty.

**Słowa kluczowe:** terapia monitorowana stężeniem leku, wankomycyna, bezpieczna farmakoterapia

#### Summary

Therapeutic drug monitoring is pharmacotherapy monitoring by measuring the concentration of the drug in the patient's body fluids in order to achieve therapeutic drug concentrations with minimal risk of side effects. One of the therapeutic areas requiring monitored therapy is pharmacotherapy of infectious diseases, including vancomycin antibiotic therapy. Due to the complexity of factors influencing the pharmacokinetics of drugs, it is necessary to involve a pharmacist in the interpretation of TDM results and dosage optimization.

**Keywords:** therapeutic drug monitoring, vancomycin, dosage optimization

## Terapia monitorowana stężeniem leku

Terapia monitorowana stężeniem leku (TDM, ang. *therapeutic drug monitoring*) według definicji Międzynarodowego Towarzystwa Terapii Monitorowanej Leków i Toksykologii Klinicznej (IATDMCT, ang. *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*) to monitorowanie farmakoterapii poprzez pomiar stężenia leku w płynach ustrojowych pacjenta zmierzające do ustalenia takiego dawkowania, aby uzyskane stężenia leku mieściły się w zakresie terapeutycznym o wysokim stopniu skuteczności, a jednocześnie minimalizowały ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [1].

Podstawowe wskazania kliniczne do prowadzenia TDM obejmują:

- ♦ brak spodziewanego wyniku leczniczego lub wystąpienie nieoczekiwanych objawów toksycznych mimo prawidłowo, zgodnie z wytycznymi, zaplanowanego schematu dawkowania;
- ♦ brak możliwości odpowiedniej klinicznej lub laboratoryjnej kontroli terapii;
- ♦ choroby, w których objawy związane z nieskutecznie leczoną chorobą są takie same jak toksyczne objawy działania leku;
- ♦ współistnienie chorób narządów odpowiedzialnych za losy leków w organizmie, m.in. niewydolność nerek, wątroby;
- ♦ jednoczesne stosowanie leków przy możliwości wystąpienia między nimi interakcji;
- ♦ ochronę przed toksycznym działaniem niektórych leków stosowanych celowo w dużych dawkach;
- ♦ ocenę wartości terapeutycznej nowych leków;
- ♦ ocenę stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta.

Kryteria wyboru leku do monitorowania to:

- ♦ wąski współczynnik terapeutyczny;
- ♦ niebezpieczne działania toksyczne;
- ♦ trudny do identyfikacji końcowy efekt leczniczy;
- ♦ współzależność między stężeniem a działaniem;
- ♦ długotrwała terapia (w przypadku chorób zagrażających życiu);
- ♦ różnice osobnicze w zakresie farmakokinetyki;
- ♦ farmakokinetyka nieliniowa [2].

Jednym z obszarów terapeutycznych wymagających prowadzenia terapii monitorowanej są niewątpliwie choroby

zakaźne. Optymalizacja stosowania antybiotyków jest niezbędna dla skutecznego leczenia infekcji, zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i ograniczania narastania lekooporności. Aktualne zalecenia, w tym wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, niejednokrotnie wskazują na konieczność prowadzenia farmakoterapii monitorowanej i modyfikowanej opartej na parametrach farmakokinetycznych antybiotyków, ich stężenia w surowicy i wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*) wzrost drobnoustrojów [3]. Jednym z takich antybiotyków jest wankomycyna.

## Wankomycyna

Wankomycyna jest trójpierścieniowym antybiotykiem glikopeptydowym, który hamuje syntezę ściany komórkowej wrażliwych bakterii przez wiązanie się z dużym powinowactwem z D-alanylo-D-alaninowym końcem cząsteczek prekursorowych ściany komórkowej, wywierając powolne działanie bakteriobójcze wobec dzielących się mikroorganizmów oraz zaburzając przepuszczalność błony [4].

Wskazania do podania dożylnego wankomycyny obejmują pacjentów wszystkich grup wiekowych w leczeniu następujących zakażeń:

- ♦ powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. *complicated skin and soft tissue infections*);
- ♦ zakażenia kości i stawów;
- ♦ pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP, ang. *community-acquired pneumonia*);
- ♦ szpitalne zapalenie płuc (HAP, ang. *hospital-acquired pneumonia*), w tym respiratorowe zapalenie płuc (VAP, ang. *ventilator-associated pneumonia*);
- ♦ zakaźne zapalenie wsierdza;
- ♦ ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- ♦ bakteriemia występująca w skojarzeniu z którymkolwiek, potwierdzonym lub podejrzanym, z wyżej wymienionych stanów;
- ♦ okołoperacyjna profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdza u pacjentów z wysokim ryzykiem.

Zakres aktywności przeciwbakteryjnej wankomycyny jest ograniczony do mikroorganizmów Gram-dodatnich, a racjonalne stosowanie antybiotyku uwzględnia zakres aktywności przeciwbakteryjnej, profil bezpieczeństwa

oraz zasadność standardowego leczenia przeciwbakteryjnego u konkretnego pacjenta. Czas trwania antybiotykoterapii winien być dostosowany do typu i ciężkości zakażenia oraz do indywidualnej odpowiedzi klinicznej – sugerowany od 7 do 14 dni, np. w szpitalnym zapaleniu płuc do nawet 4-6 tygodni w przypadku powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich z martwicą [4].

## Dawkowanie wankomycyny

Dawka początkowa podania dożylnego wankomycyny powinna być ustalona i oparta na całkowitej masie ciała (również u pacjentów otyłych), a kolejne modyfikacje dawki powinny być uzależnione od stężenia leku w surowicy z zamiarem osiągnięcia docelowego stężenia terapeutycznego. Przy ustalaniu kolejnych dawek i odstępów pomiędzy nimi należy też wziąć pod uwagę czynność nerek. Po podaniu pozajelitowym wankomycyna wydalana jest bowiem niemal wyłącznie na drodze filtracji kłębuszkowej jako substancja mikrobiologicznie czynna (około 75-90% w ciągu 24 h). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, a klirens całkowity jest zmniejszony [4].

Wankomycyna wykazuje aktywność niezależną od stężenia, gdzie iloraz pola powierzchni pod krzywą (AUC) i minimalnego stężenia hamującego (MIC) mikroorganizmu docelowego stanowi główny przewidywalny parametr skuteczności. Uznaje się, że pożądane i docelowe wartości tego parametru PK/PD (model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny opisujący zależność pomiędzy stężeniem leku w płynach ustrojowych u danego pacjenta oraz innymi parametrami farmakokinetycznymi a mierzalnym efektem działania tego leku) konieczne do uzyskania skuteczności klinicznej wankomycyny mieszczą się w zakresie 400-600 mg\*h/l. Do osiągnięcia tego celu, gdy MIC jest >1,0 mg/l, konieczne jest stosowanie dawek z górnej części zakresu i utrzymanie dużego minimalnego stężenia w surowicy (15-20 mg/l) [5].

Aktualne zalecenia dotyczące dawkowania wankomycyny na podstawie monitorowania stężeń leku w surowicy przedstawiają się następująco:

- ♦ pierwsza dawka – nasycająca 25-30 mg/kg (rzeczywistej masy ciała);
- ♦ następnie 30 mg/kg w 2-3 dawkach podzielonych wg klirensu kreatyniny;



- ◆ po 4. dawce u stabilnych hemodynamicznie pacjentów można rozpocząć monitorowanie terapeutyczne, oznaczając stężenie minimalne przed kolejną dawką;
- ◆ kolejne dawki wankomycyny ustala się na podstawie stężenia leku w surowicy [3, 6].

Zakres optymalnych stężeń minimalnych wankomycyny oznaczanych w osoczu wynosi [6]:

- ◆ dla zakażeń średnio ciężkich 10-20 mg/l;
- ◆ dla zakażeń bardzo ciężkich gronkowcowych 15-20 mg/l.

Stężenie maksymalne zwiększające ryzyko toksyczności to 40 mg/l.

Zaleca się, aby schemat kontroli terapeutycznego stężenia wankomycyny dostosować indywidualnie do sytuacji klinicznej i reakcji na leczenie. Częstość pobierania próbek może wynosić od codziennego pobierania u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów do co najmniej raz na tydzień u stabilnych pacjentów z widoczną reakcją na leczenie. W zależności od sytuacji klinicznej, można rozważyć nawet wstrzymanie kolejnej dawki do czasu oznaczenia stężenia wankomycyny we krwi [4, 5, 7].

### Działania niepożądane i monitorowanie terapii

W miejscu podania wankomycyny może pojawić się ból i zapalenie żyły, a szybkie jej podanie w bolusie może być związane ze znacznym niedociśnieniem tętniczym, włącznie ze wstrząsem, reakcją histaminopodobną oraz wysypką grudkowo-plamistą lub rumieniową tzw. zespół czerwonego człowieka lub zespół czerwonej szyi. W celu zminimalizowania reakcji związanych z infuzją (VIR, ang. *Vancomycin Infusion Reaction*), antybiotyk powinien być podawany wyłącznie w powolnej infuzji dożylniej, trwającej co najmniej godzinę, lub z maksymalną szybkością 10 mg/min w odpowiednio rozcieńczonym roztworze (2,5 do 5 mg/ml), a miejsce infuzji winno być regularnie zmieniane. Pacjenci z ograniczeniem podaży płynów mogą otrzymywać roztwór o stężeniu 10 mg/ml, jednak przy większym stężeniu ryzyko działań niepożądanych związanych z infuzją jest zwiększone. U pacjentów z niestabilnym klirensiem wankomycyny można rozważyć stosowanie ciągłej infuzji tego antybiotyku [4].

Ponadto wszyscy pacjenci otrzymujący wankomycynę powinni w regularnych odstępach czasu przechodzić

testy hematologiczne, analizę moczu oraz testy czynności wątroby i nerek. Ze względu na działanie ototoksyczne zalecane są też regularne testy słuchu, a szum w uszach, prawdopodobnie poprzedzający wystąpienie głuchoty, powinien być traktowany jako wskazanie do przerwania leczenia [4].

### Farmaceuta w TDM wankomycyny

Terapia monitorowana stężeniem leku w organizmie to usługa farmacji klinicznej, której celem jest dostosowanie dawkowania leków w celu uzyskania optymalnego efektu w różnych sytuacjach klinicznych [8].

W przypadku wankomycyny regularne kontrolowanie stężenia leku we krwi powinno być stosowane w każdym przypadku parenteralnego podania antybiotyku pacjentowi w terapii powyżej 48 h, w przypadku długotrwałej antybiotykoterapii i stosowania dużych dawek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami dotyczącymi narządu słuchu, jak również w razie jednoczesnego podawania substancji o działaniu nefrotoksycznym lub ototoksycznym.

Zadania farmaceuty w ramach prowadzenia TDM wankomycyny obejmują:

- ◆ współtworzenie procedury prowadzenia TDM z określeniem szczegółowych zasad pobierania próbek

w celu wyznaczenia AUC dobowego (standardowo preferowana I próbka 60 min po zakończeniu wlewu 4 dawki – C1 w celu ekstrapolacji do Cmax i II próbka 60 min przed podaniem 5 dawki – C2 w celu ekstrapolacji do Cmin) z uwzględnieniem różnych sytuacji klinicznych (np. pacjent w trakcie CRRT, ang. *Continuous Renal Replacement Therapy* lub HD ang. *hemodialysis*, itp.);

- ◆ współpracę z laboratorium analitycznym w zakresie metodyki badania;
- ◆ szkolenie personelu lekarskiego i pielęgniarskiego z zasad TDM, w tym w szczególności w zakresie pobierania próbek krwi w ściśle określonym czasie;
- ◆ obliczenia PK/PD, w tym wyznaczenie AUC 24;
- ◆ interpretację obliczeń (z uwzględnieniem czynności nerek, parametrów stanu zapalnego, poziomu albumin itp.) i opracowanie konsultacji farmaceutycznej indywidualnego pacjenta;
- ◆ monitorowanie reakcji związanych z infuzją oraz niepożądanych działań leku.

Do obliczenia wartości parametrów farmakokinetycznych można wykorzystać zmodyfikowaną metodę Sawchuka-Zaske. Pomocne równania zestawiono w tabeli 1.:

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne. Opracowanie własne na podstawie przeglądu literatury

Stała szybkości eliminacji $k_e$	$k_e = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$
Stężenie maksymalne $C_{max}$	$C_{max} = \frac{C_1}{e^{-k_e \cdot (t_1 - T)}}$
Stężenie minimalne $C_{min}$	$C_{min} = C_2 \cdot e^{-k_e(\tau - t_2)}$
Objętość dystrybucji $V_d$	$V_d = \frac{R_{inf} [1 - e^{(-k_e \cdot T)}]}{k_e}$
Klirens leku	$Cl = k_e \cdot V_d$
AUC dobowe (AUC 24)	$AUC_{24} = \frac{D_{dobowa}}{Cl}$
Nowa dawka leku	$D_{nowa} = D_{aktualna} \cdot \frac{AUC_{24_{nowe}}}{AUC_{24_{aktualne}}}$

$C_1$  – stężenie oznaczone w ramach TDM, ekstrapolacja do  $C_{max}$   
 $t_1$  – godzina pobrania próbki w celu oznaczenia  $C_1$   
 $C_2$  – stężenie oznaczone w ramach TDM, ekstrapolacja do  $C_{min}$   
 $t_2$  – godzina pobrania próbki w celu oznaczenia  $C_2$   
 $T$  – czas trwania wlewu  
 $R_{inf}$  – szybkość wlewu (iloraz dawki leku i czasu trwania wlewu)  
 $\tau$  – przedział dawkowania antybiotyku

Tabela 2. Przykłady interwencji farmaceutycznych w zakresie terapii monitorowanej stężeniem wankomycyny. Opracowanie własne.

PRZYPADEK KLINICZNY	KRE-ATYNINA [μMOL/L]	SCHEMAT DAWKOWANIA WANKOMYCYN	OZNACZONE STĘŻENIA [μG/ML]	DOBOWE AUC [μG*H/ML] ZAKRES STĘŻEŃ TERAPEUTYCZNYCH 400-600 μG*H/ML	KONSULTACJA FARMACEUTYCZNA
Pacjent lat 82, stan po leczeniu operacyjnym rozejścia zespoleń pęcherzowo-cewkowego	158,3	1000 mg q 12 h wlew 1 h	C1 =33 C2 =25	695 ↑	zmiana dawkowania 750 mg q 12 h wlew 1 h
Pacjent lat 42, neuroinfekcja	43,5	3000 mg wlew ciągły	C <sub>ss</sub> =17	408 ↔	utrzymanie dawkowania
Pacjent lat 65, respiratorowe zapalenie płuc	77,5	1000 mg q 12 h wlew 1 h	C1 =25 C2 =20	536 ↔	utrzymanie dawkowania
Pacjent lat 72, posocznica, nieokreślona	298,3	1000 mg q 8h wlew 30 min	C1 =62 C2 =43	1280 ↑	odstawienie wankomycyny na 24 h z kontrolnym pomiarem stężenia; czas wlewu 1 h
Pacjent lat 17, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego z rozlanym zapaleniem otrzewnej	34,3	750 mg q 8h wlew 30 min	C1=20 C2=9	338 ↓	zmiana dawkowania 1000 mg q 8 h; czas wlewu 1 h

W codziennej praktyce w przewidywaniu indywidualnego dawkowania koniecznego do osiągnięcia odpowiedniej wartości AUC 24 przydatne są oparte na modelach populacyjnych normogramy oraz kalkulatory dawkowania wankomycyny, gdzie na podstawie dokonanych oznaczeń stężeń, danych biometrycznych oraz laboratoryjnych farmaceuta dokonuje oznaczenia podstawowych parametrów farmakokinetycznych, wyznacza AUC 24 oraz proponuje możliwą zmianę dawkowania wankomycyny.

Przykłady interwencji farmaceutycznych w zakresie TDM wankomycyny przedstawia tabela 2.

## Podsumowanie

TDM to multidyscyplinarna specjalność kliniczna mająca na celu poprawę opieki nad pacjentem poprzez indywidualne dostosowanie dawek leków, dla których doświadczenie lub badania kliniczne wykazały możliwości poprawy wyników w populacjach ogólnej lub specjalnej chorych [1].

W przypadku wankomycyny wąski zakres stężeń terapeutycznych oraz potencjalna nefro- i ototoksyczność leku sprawiają, że w wielu przypadkach antybiotyk ten jest stosowany w zbyt niskich lub zbyt wysokich dawkach. Zwiększenie skuteczności leczenia można uzyskać po wprowadzeniu TDM wankomycyny,

lecz ze względu na złożoność czynników wpływających na farmakokinetykę leku do interpretacji wyników oraz optymalizacji dawkowania konieczne jest włączenie farmaceuty, który, dzięki posiadaniu wysokospecjalistycznej wiedzy, zapewnia nadzór nad poprawnością przebiegu farmakoterapii, optymalizacją schematów dawkowania leku i umożliwia podjęcie interwencji w sytuacji zmieniającego się stanu klinicznego chorego, jak również wpływa na zmniejszenie częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych. Oznaczanie stężeń wankomycyny we krwi wraz z ich bieżącą analizą przez farmaceutę umożliwia prowadzenie bezpiecznej antybiotykoterapii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. <https://iatdmct.org/about-us/> (dostęp 14.02.2024)
2. Rybak M.J., Le J., Lodise T.P. i wsp.: Therapeutic monitoring of vancomycin for serious Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2020; 71: 1361-1364.
3. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020 Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii Pod redakcją: dr n. med. Agnieszki Żukowskiej prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz
4. rekomendacje-diagnostyki-terapii\_2021.03.02.pdf (antybioytki.edu.pl) (dostęp 14.02.2024)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Edicin <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl> (dostęp 14.02.2024)
6. Reuter SE, Stocker SL, Alffenaar JC, et al. Optimal Practice for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Position Statement From the Anti-infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Ther Drug Monit 2022; 44(1): 121-32.
7. Szpitalna lista antybiotyków – 2020 Propozycja kierowana do szpitali Pod redakcją: prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz dr n. med. Tomasza Ozorowskiego dr n. med. Agnieszki Żukowskiej [https://antybioytki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/09/rekomendacje-antybioytki\\_2020.09.02.pdf](https://antybioytki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/09/rekomendacje-antybioytki_2020.09.02.pdf) (dostęp 14.02.2024)
8. Matsumoto K, Oda K, Shoji K, et al. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. Pharmaceutics 2022; 14(3)
9. Raport 2022. Rozwiązania w zakresie farmacji klinicznej oraz działalności farmaceutów w podmiotach leczniczych. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-2022-rozwiazania-w-zakresie-farmacji-klinicznej-oraz-dzialalnosci-farmaceutow-w-podmiotach-leczniczych> (stan z dn. 12.02.2024r)

mgr farm. Martyna Melka-Turska<sup>1</sup>  
mgr farm. Aleksandra Grzelak-Stępień<sup>1</sup>  
1. farmaceutka w trakcie specjalizacji  
z farmacji klinicznej

## Przegląd najczęstszych powikłań występujących przy żywieniu pozajelitowym

### Review of the most common complications occurring with parenteral nutrition

#### Streszczenie

Żywienie pozajelitowe to dostarczenie drogą dożylną wszelkich niezbędnych składników odżywczych, takich jak: białko, węglowodany, tłuszcze, witaminy, elektrolity, pierwiastki śladowe oraz woda. Ta metoda umożliwiła przeżycie pacjentom z niewydolnością przewodu pokarmowego, którzy wcześniej skazani byli na śmierć głodową. Jednak jak każda procedura medyczna, nie jest pozbawiona powikłań i komplikacji. Możemy je podzielić na te związane z dostępem naczyniowym oraz metaboliczne. Uzyskanie dostępu naczyniowego to inwazyjna procedura medyczna, w czasie której dochodzi do przerwania ciągłości skóry i ścian naczyń krwionośnych oraz umieszczenia w nich ciała obcego – cewnika naczyniowego – dlatego wiążą się z nią zdarzenia niepożądane. Wśród powikłań związanych z dostępem naczyniowym możemy wyróżnić mechaniczne, infekcyjne i zakrzepowe. Kolejną grupą są powikłania metaboliczne. Brak podaży składników odżywczych do przewodu pokarmowego sprawia, że organizm pacjenta nie jest w stanie samodzielnie kontrolować ilości przyswajanych składników, dlatego może dojść do przekarmienia lub niedożywienia. Dodatkowo taki stan powoduje zaburzenia motoryki jelit, zanikanie kosmków jelitowych, niewłaściwy rozwój flory jelitowej oraz wpływa na funkcjonowanie wątroby i dróg żółciowych, co prowadzi do rozwoju dalszych chorób, np. zespołu ponownego odżywiania albo choroby metabolicznej kości. W przedstawionej pracy omówiono najczęstsze powikłania występujące przy żywieniu pozajelitowym.

**Słowa kluczowe:** żywienie pozajelitowe, powikłania żywienia pozajelitowego, dostęp centralny, dostęp obwodowy, zespół leczenia żywieniowego

#### Summary

Parenteral nutrition is the intravenous delivery of all necessary nutrients, such as: protein, carbohydrates, fats, vitamins, electrolytes, trace elements and water. This method enabled the survival of patients with gastrointestinal failure who had previously been sentenced to starvation. However, like any medical procedure, it is not without complications. They can be divided into those related to vascular access and metabolic ones. Obtaining vascular access is an invasive medical procedure during which the continuity of the skin and blood vessel walls is interrupted and a foreign body – a vascular catheter – is placed in them – therefore it is associated with adverse events. Complications related to vascular access include mechanical, infectious and thrombotic. The next group are metabolic complications. The lack of supply of nutrients to the digestive tract means that the patient's body is unable to independently control the amount of nutrients absorbed, which may result in overfeeding or undernourishment. Additionally, this condition causes intestinal motility disorders, atrophy of intestinal villi, improper development of intestinal flora and affects the functioning of the liver and bile ducts, which leads to the development of further diseases, e.g. refeeding syndrome or metabolic bone disease. The presented article discusses the most common complications occurring during parenteral nutrition

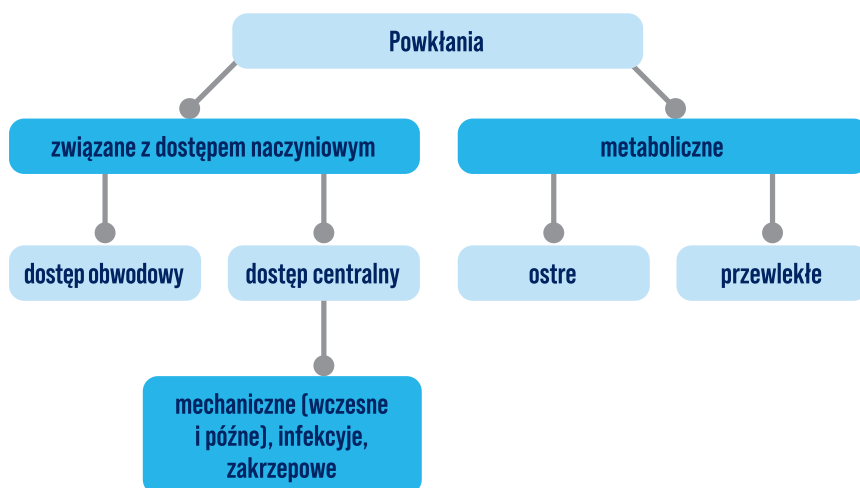
**Keywords:** parenteral nutrition, complications of parenteral nutrition, central access, peripheral access, nutritional treatment syndrome

## Wstęp

Żywnienie pozajelitowe (parenteralne) to dostarczanie drogą dożylną wszelkich niezbędnych składników odżywczych, takich jak: białko, węglowodany, tłuszcze, witaminy, elektrolity, pierwiastki śladowe oraz woda. I choć historię ma długą, bo już w XVII opisano pierwsze próby przetoczenia składników odżywczych parenteralnie, to dopiero w 1967 roku żywnienie pozajelitowe weszło do praktyki klinicznej w USA, a rok później zaczęto je stosować również w Europie. Często można spotkać się ze stwierdzeniem, że żywnienie pozajelitowe jest czwartym kamieniem milowym medycyny XX wieku, zaraz po antyseptyce, antybiotykoterapii oraz anestezji. Ta metoda umożliwiła przeżycie pacjentom z niewydolnością przewodu pokarmowego, którzy wcześniej skazani byli na wyniszczenie organizmu, a w konsekwencji śmierć głodową. Niektórzy pacjenci mogą wymagać żywienia pozajelitowego tylko tymczasowo, inni muszą je otrzymywać do końca swojego życia. Jak każda procedura medyczna, również żywnienie pozajelitowe nie jest pozbawione powikłań i komplikacji. Możemy je podzielić na te związane z dostępem naczyniowym oraz metaboliczne – dokładny podział przedstawiono na schemacie 1. Celem przedstawionej pracy jest omówienie najczęstszych powikłań występujących przy żywieniu pozajelitowym zebranych w piśmiennictwie [1, 2, 3].

### Powikłania związane z dostępem naczyniowym

Podawanie żywienia pozajelitowego wymaga wytworzenia dostępu naczyniowego



Schemat 1. Podział powikłań występujących przy żywieniu pozajelitowym [1, 2, 3].

obwodowego (podaż przez żyłę obwodową przedramienia) lub centralnego (podaż przez żyłę główną). Przy wyborze sposobu podaży ważne jest uwzględnienie długości leczenia, a także określenie ciśnienia osmotycznego preparatów, które będzie otrzymywał pacjent. Żywnienie pozajelitowe centralne może być stosowane długotrwale, drogą tą można podawać produkty o dowolnej osmolarności [4, 5, 6]. Żywnienie pozajelitowe drogą obwodową jest natomiast przeznaczone do krótkotrwałego leczenia (do 14 dni) preparatami o niskiej osmolarności. W zależności od źródeł maksymalna osmolarność waha się od 850 do 1000 mOsm/l, co jest uwarunkowane m.in.: wiekiem czy stanem klinicznym pacjenta [6, 7, 8].

Uzyskanie dostępu naczyniowego to inwazyjna procedura medyczna, w czasie której dochodzi do przerwania ciągłości skóry i ścian naczyń krwionośnych oraz umieszczenia w nich ciała obcego – cewnika naczyniowego – dlatego wiążą się z nią zdarzenia niepożądane [9]. Długoterminowe utrzymywanie cewnika w żyłę centralnej prowadzi do powikłań mechanicznych, septycznych czy zakrzepowych. Kolejnym kryterium podziału powikłań jest czas ich powstania: wczesne (powstałe już na etapie wytwarzania dostępu) i późne (powstałe w trakcie użytkowania dostępu naczyniowego) [8].

### Powikłania związane z dostępem obwodowym

Żywnienie pozajelitowe podawane drogą naczyń obwodowych wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia żył. Powikłanie to można stosunkowo łatwo rozpoznać, gdyż tkanki otaczające wkłucie

są zaczerwienione, bolesne, towarzyszy temu obrzęk oraz zgrubienie żył [10, 11]. Jest to proces odwracalny, ale konieczna jest stała obserwacja miejsca wkłucia przez pielęgniarkę lub pacjenta/opiekuna, a jeśli zmiany już się pojawią – szybkie podjęcie leczenia. Narzędziem, które może pomóc w ocenie ryzyka zapalenia żył, jest skala Baxtera (tabela 1) [9]. Późne rozpoznanie pierwszych objawów zapalenia żył i brak szybkiej interwencji może prowadzić do poważniejszych następstw tj.: martwica tkanek czy posocznica. Profilaktyka nie jest skomplikowana, wystarczy pamiętać o podstawowych zasadach m.in.: unikanie użycia żył obwodowych kończyn dolnych, używanie do podaży roztworów hipotonicznych oraz podawanie mieszanin typu AIO (ang. All In One), czyli takich, które zawierają w swoim składzie emulsję tłuszczową [6, 7, 10]. Oczywiście w tym przypadku jest także konieczność przestrzegania zasad higieny rąk przez personel łącznie z odpowiednią dezynfekcją, codzienna obserwacja kaniuli, każdorazowa zmiana zabrudzonego lub zamoczonego opatrunku, a także stosowanie przezroczystych opatrunków, co pozwala na obserwację tkanki otaczającej wkłucie [12].

### Powikłania mechaniczne związane z dostępem centralnym

Występowanie wczesnych powikłań mechanicznych w dużej mierze zależy od doświadczenia lekarza, który zakłada dostęp, od warunków i opieki okołoperacyjnej, a także od odpowiedniego ułożenia cewnika [14]. Do powikłań występujących w trakcie implantacji cewnika należą: uszkodzenie lub przypadkowe nakłucie tętnicy, czego następstwem jest podskórne krwawienie, zator powietrzny, a także niewłaściwe lub nieudane założenie dostępu, co wiąże się z koniecznością powtórzenia całej procedury. Jednym z częstych powikłań jest także odma opłucnowa, która bez szybkiego rozpoznania może okazać się dla pacjenta niebezpieczna [15]. Najczęstszym powikłaniem jest krwiak, dlatego miejsce wkłucia należy okładać lodem lub dodatkowo zastosować leki przeciwbólowe i heparynę niefrakcjonowaną [16]. Wszystkim tym powikłaniom może zapobiec przeszkolony personel medyczny pracujący zgodnie z obowiązującymi procedurami, a także odpowiednie przygotowanie pacjenta, tj.: nawodnienie, wcześniejsze rozpoznanie ewentualnych

Tabela 1. Skala Baxtera [13]

PUNKTACJA	OBSERWACJA	POSTĘPOWANIE
0	wkłucie bez widocznych zmian	kontynuacja rutynowej obserwacji
1	niewielki ból w miejscu wkłucia, zaczerwienienie, brak stwardnienia, obrzęku	możliwe pierwsze objawy zapalenia naczyń, kontynuacja obserwacji
2	ból w miejscu wkłucia, zaczerwienienie, niewielki obrzęk, brak stwardnienia i wyczuwalnego powrózka	wczesne objawy zapalenia naczyń, konieczne usunięcie wkłucia, nowe powinno być założone w innym miejscu
3	ból wzdłuż wkłucia, zaczerwienienie, stwardnienie wzdłuż wkłucia, obrzęk, wyczuwalny powrózek żylny mniejszy niż 3 cale nad wkłuciem	objawy zapalenia naczyń, usunięcie wkłucia, należy rozważyć leczenie
4	ból wzdłuż wkłucia, zaczerwienienie, obrzęk, wyczuwalne zgrubienie naczyń, powrózek żylny większy niż 3 cale nad miejscem wkłucia	zaawansowane zapalenie naczyń, usunięcie wkłucia, rozpoczęcie leczenia
5	ból wzdłuż wkłucia, zaczerwienienie, podwyższona temperatura, wyczuwalne zgrubienie naczyń, obrzęk, widoczna zakrzepica żylna i wszystkie objawy z 4 stopnia	podawanie dożylnie płynów i leków powinno być zaprzestane, usunięcie wkłucia, rozpoczęcie leczenia

zaburzeń krzepnięcia czy zbadanie anatomii żył [10]. *American Society of Echocardiography* (ASE) i *American Society of Anesthesiologists* (ASA) zalecają, aby kaniulacji dokonywać z użyciem USG, co znacznie zmniejsza ryzyko uszkodzenia naczyń krwionośnych, a także umożliwia ocenę położenia kaniuli [17, 18]. Również wybór silikonowych lub poliuretanowych cewników pozwala na sprawniejsze wytworzenie dostępu naczyniowego, gdyż są to materiały bardziej elastyczne [8]. W trakcie użytkowania cewnika także mogą pojawić się powikłania – może dojść do braku drożności cewnika. Niedrożność jest często spowodowana mechanicznym uszkodzeniem cewnika lub przemieszczaniem się jego końcówki, dlatego w takim przypadku należy skontrolować położenie cewnika i wymienić go lub zmienić jego położenie [8]. Kolejnymi czynnikami powodującymi niedrożność cewnika mogą okazać się złogi lipidowe lub złogi powstające z leków lub związków wapnia i fosforu. Niezbędne jest wtedy zamknięcie w świetle cewnika alkoholu 70% na 4-6 h lub, w przypadku złogów leków, roztworu, który je rozpuści. O przywróceniu drożności cewnika mówimy wtedy, gdy działa on w obie strony, czyli bez oporu podaje się płyn do

cewnika i jednocześnie zachowana jest możliwość aspiracji krwi [19]. Należy także pamiętać, że cewniki silikonowe mogą częściej ulegać niedrożności przez złogi lipidowe z powodu ich adherencji do silikonu [8]. Czynniki predysponującymi do wystąpienia powikłań mechanicznych jest BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> lub < 20 kg/m<sup>2</sup>, a także stan odwodnienia [20].

#### Powikłania zakrzepowe związane z dostępem centralnym

Powikłania zakrzepowe występują wtedy, gdy na końcu lub wewnątrz cewnika powstanie skrzeplina lub wystąpi zakrzepica żylna w naczyniu z cewnikiem. Pacjenci szczególnie narażeni na wystąpienie tego powikłania to chorzy na hemofilię typu A i B, chorobę von Willebranda czy osoby z niedoborem czynnika XIII lub fibrynogenu. Pierwszym objawem świadczącym o zakrzepicy jest brak możliwości zaaspirowania krwi z cewnika – jest to jednocześnie objaw mechanicznego uszkodzenia cewnika lub jego niedrożności – dlatego przed stwierdzeniem zakrzepicy należy wyeliminować powyższe możliwości. W przypadku obecności skrzepliny w cewniku zaleca się stosowanie I (streptokinaza i urokinaza) lub II (alteplaza) generacji

leków trombolitycznych. Inaczej jest przy wystąpieniu zakrzepicy żyłnej – w tym przypadku zaleca się podawanie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, a także antagonistów witaminy K (acenokumarol i warfaryna) [8]. Jeśli chodzi o powikłania zakrzepowe, często dyskusji poddawane jest to, czy w takiej sytuacji należy usunąć cewnik centralny i czy zasadne jest stosowanie profilaktycznych dawek leków przeciwzakrzepowych u pacjentów, którzy muszą być żywieni drogą pozajelitową. Otóż większość specjalistów uważa, że same powikłania zakrzepowe (bez innych powikłań, zwłaszcza infekcyjnych) nie wymagają usunięcia cewnika, również profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest zalecana. Uzasadnienie w profilaktyce znajduje jedynie codzienna pielęgnacja cewnika roztworem soli fizjologicznej [21, 22].

#### Powikłania infekcyjne związane z dostępem centralnym

Wielokrotne manipulacje przy miejscu wytworzenia dostępu żylnego, a także długie pozostawianie cewnika w świetle naczyń sprzyjają powikłaniom infekcyjnym [23]. Kluczowe w zapobieganiu powstawania zakażeń bakteryjnych jest stosowanie się do zasad aseptyki i antyseptyki przez personel medyczny. Niestety liczne badania pokazują, że dużym problemem wśród personelu medycznego opiekującego się wkłuciem centralnym jest niedostateczna higiena rąk czy nieodpowiednia dezynfekcja skóry pacjenta przed wykonaniem wkłucia [24]. Nie da się także uniknąć obecności chociażby *Staphylococcus aureus* czy *Staphylococcus epidermidis*, które naturalnie bytują na skórze człowieka, a po migracji do miejsca wkłucia mogą je kontaminować [25]. Innymi mikroorganizmami, które są odpowiedzialne za powikłania infekcyjne cewników, są bakterie – *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. i *Acinetobacter* spp. oraz grzyby – *Candida* spp. [26]. Niezwykle istotne przy tego rodzaju powikłaniach są analizy mikrobiologiczne poszczególnych oddziałów, które pozwolą na zastosowanie antybiotykoterapii empirycznej, a także współpraca z pracownią mikrobiologiczną, która przeprowadzi badanie konkretnej próbki krwi i oceni wrażliwość bakterii na antybiotyki. Korzystniejsze jest jednoczesne pobieranie na posiew krwi obwodowej i krwi z portu niż tylko wykonanie badania mikrobiologicznego

krwi z portu [27]. Często stosowanymi antybiotykami w leczeniu są genatamycyna i amikacyna, a także wankomycyna [28]. Stosuje się również zamykanie 2% tauroolidyny w świetle cewnika, która ma szerokie spektrum bakterioobójcze i przeciwgrzybicze [29]. Leczenie jest skuteczne w przypadku, gdy objawy infekcji ustąpiły, a w badanej próbce krwi nie stwierdza się już obecności bakterii. Od tej pory należy podawać antybiotyki jeszcze przez 7 dni, a następnie zakończyć leczenie [30].

W jednym z polskich szpitali (Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku) przeprowadzono badania mające na celu określić liczbę i rodzaj powikłań u dzieci onkologicznych z dostępem centralnym. Wykazano, że do konieczności wymiany cewnika centralnego dochodziło częściej u dzieci z białaczką niż u dzieci z chłoniakami czy guzami litymi. Jedynie 32% dzieci nie doświadczyło powikłań odcewnikowych, u ponad połowy z nich doszło do rozwoju jednego powikłania, a 16% dzieci cierpiało na więcej niż jedno powikłanie związane z założeniem dostępu centralnego (Wykres 1). Najczęstszym rodzajem powikłań były powikłania infekcyjne i mechaniczne (Wykres 2) [31].

### Powikłania metaboliczne

Kolejną grupą są powikłania metaboliczne. Można je podzielić na ostre – występujące nagle, wkrótce po rozpoczęciu terapii żywieniowej oraz przewlekłe – występujące u pacjentów żywionych długoterminowo. Brak podaży składników odżywczych do przewodu pokarmowego sprawia, że organizm pacjenta nie jest w stanie samodzielnie kontrolować ilości przyswajanych składników. To osoba układająca skład mieszaniny do żywienia musi prawidłowo ocenić stan odżywienia pacjenta, jego zapotrzebowanie na poszczególne składniki i możliwości metaboliczne. Dlatego też przekarmienie lub niedożywienie jest częstym problemem przy żywieniu pozajelitowym i prowadzi do rozwoju powikłań metabolicznych. Brak podaży pokarmu drogą doustną lub dojelitową powoduje zaburzenia motoryki jelit, zanikanie kosmków jelitowych, niewłaściwy rozwój flory jelitowej oraz wpływa na funkcjonowanie wątroby i dróg żółciowych. W kolejnej części artykułu zostaną omówione najczęstsze powikłania metaboliczne oraz sposoby zapobiegania im [10, 32, 33].

### Zaburzenia metabolizmu glukozy

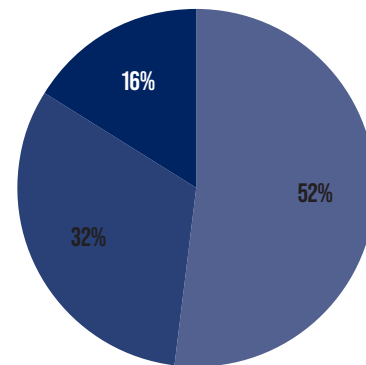
Częstym powikłaniem żywienia pozajelitowego jest hiperglikemia, czyli stężenie glukozy we krwi powyżej 180 mg/dl (10 mmol/l). Może ona wystąpić nawet u 50% pacjentów żywionych pozajelitowo [34]. Występuje znacznie częściej podczas żywienia pozajelitowego niż dojelitowego lub doustnego oraz przyczynia się do zwiększenia śmiertelności u pacjentów w ciężkim stanie i może predysponować do rozwoju powikłań septycznych [35, 36]. Aby uniknąć hiperglikemii nie należy przekraczać dziennego zapotrzebowania na glukozę oraz stale monitorować glikemię. Jeśli wystąpi, należy zmniejszyć podaż glukozy, a jeśli to nie pomoże, wdrożyć insulinoterapię. U pacjentów żywionych pozajelitowo wystąpić może również hipoglikemia – spadek stężenia cukru poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l), który najczęściej pojawia się podczas nagłego przerwania wlewu. Dlatego też od 30 do 60 min po zakończeniu wlewu mieszaniny do żywienia pozajelitowego należy sprawdzić glikemię. Jeśli zostanie stwierdzona nieprawidłowość, należy podać bolus z 10% roztworem glukozy lub podłączyć mieszaninę [8].

### Hipertrójglicerydemia

Szacuje się, że hipertrójglicerydemia pojawia się od 25% do nawet 50% pacjentów otrzymujących mieszaniny żywieniowe [37]. Została ona zdefiniowana jako podwyższone stężenie trójglicerydów w surowicy, przekraczające 400 mg/dl. Najczęściej pojawia się w wyniku zbyt dużej podaży emulsji tłuszczowej, ale może być również spowodowana hiperglikemią, niewydolnością nerek czy stosowanymi lekami, takimi jak sterydy lub heparyna [38]. Dodatkowo czynnikami predysponującymi są otyłość, cukrzyca, posocznica, choroby wątroby oraz zapalenie trzustki. Jeśli trójglicerydy przekroczą 400 mg/dl, należy przerwać codzienną podaż emulsji tłuszczowej i ograniczyć ją do 2-3 razy w tygodniu. Nie należy całkowicie rezygnować z podaży lipidów, aby uniknąć niedoborów niezbędnych kwasów tłuszczowych [39].

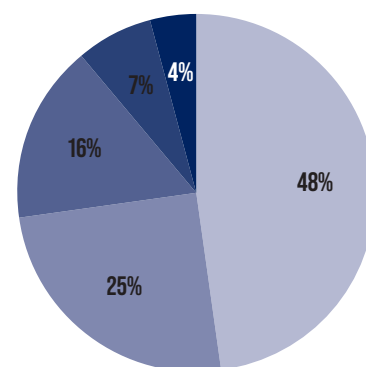
### Zaburzenia wodno-elektrolitowe i równowagi kwasowo-zasadowej

Zaburzenia wodno-elektrolitowe mogą się rozwinąć przy źle opracowanym składzie mieszaniny żywieniowej. Aby ich uniknąć, konieczne jest przeprowadzanie bilansu



- brak powikłań
- jedno powikłanie
- więcej niż jedno powikładnie

Wykres 1. Częstość występowania powikłań odcewnikowych w badanej grupie dzieci [31].



- p. infekcyjne
- p. mechaniczne
- zaburzenia drożności cewnika
- p. zakrzepowe
- zmiany skórne i inne

Wykres 2. Częstość występowania powikłań odcewnikowych w badanej grupie dzieci [31].

płynów oraz kontrola stężenia elektrolitów w surowicy. Skład mieszaniny musi być modyfikowany w zależności od wyników. Czasami do uzupełnienia niedoborów płynów można podać 0,9% roztwór NaCl lub płyn wieloelektrolitowy [8, 10]. Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej mogą rozwijać się na skutek utleniania glukozy zawartej w mieszaninie, w wyniku którego powstaje CO<sub>2</sub> [37]. Należy zwrócić uwagę na stosowane preparaty, bo sole chlorkowe mogą wywoływać lub nasilać istniejącą już kwasicę metaboliczną, natomiast sole kwasu octowego powodować zasadowicę. Zmiana stosunku soli chlorkowych do octanów może pomóc w wyrównaniu tego zaburzenia [40].

### Refeeding syndrom czyli zespół ponownego odżywiania

Zespół ponownego odżywiania (ang. *refeeding syndrome*) jest niezwykle

groźnym, potencjalnie śmiertelnym powikłaniem, mogącym pojawić się kilka dni po wdrożeniu żywienia pozajelitowego u pacjentów skrajnie niedożywionych. Jest to ciężkie zaburzenie równowagi elektrolitowej, której towarzyszy zatrzymanie płynów i sodu oraz zaburzenia gospodarki glukozy. Prowadzi to do niewydolności wielonarządowej [41]. Nie jest zjawiskiem rzadkim, bo występuje u 19-28% pacjentów, a w grupie ryzyka są osoby starsze, pacjenci onkologiczni oraz pacjenci cierpiący na jadłowstręt psychiczny [10]. Zespół ponownego odżywiania rozwija się w skutek nagłego dostarczenia glukozy i innych składników odżywczych organizmowi, który przez dłuższy czas był głodzony. Głównym objawem jest ciężka hipofosfatemia (poniżej 0,3 mmol/l), ale towarzyszą jej hipomagnezemia, hipokaliemia, niedobór tiaminy oraz kwasica metaboliczna. W celu uniknięcia zespołu ponownego odżywiania należy stopniowo wprowadzać leczenie żywieniowe i powoli zwiększać podaż składników odżywczych. Nie powinno się zapominać o podawaniu elektrolitów, nawet gdy ich wartości wyjściowe są prawidłowe. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta – prowadzić bilans płynów, regularnie ważyć pacjenta, monitorować pracę serca oraz zlecać badania laboratoryjne krwi i moczu. Przed wdrożeniem żywienia pozajelitowego należy suplementować tiaminę (witamina B<sub>1</sub>) [8, 42].

### Choroba metaboliczna kości

Choroba metaboliczna kości jest bardzo częstym powikłaniem u pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe długoterminowo. Szacuje się, że demineralizacja kości może wystąpić u 40% do nawet 100% pacjentów [43]. Początkowo rozwija się osteopenia, która może przejść w osteoporozę grożącej złamaniami. W początkowej fazie choroba metaboliczna kości rozwija się bezobjawowo, dopiero później pacjent odczuwa ból kości i pleców oraz jest zagrożony patologicznymi złamaniami. Czynniki predysponującymi są choroba podstawowa upośledzająca wchłanianie,

zaburzenia metabolizmu witaminy D, niedobór wapnia i fosforu, długotrwałe unieruchomienie, toksyczność glinu, który może znaleźć się w mieszaninie jako zanieczyszczenie oraz terapia glikokortykosteroidami lub heparyną [8, 40]. W celu uniknięcia choroby metabolicznej kości należy stale monitorować poziom wapnia, fosforu, parathormonu, witaminy D i suplementować w razie niedoborów. Zaleca się też regularne wykonywanie densytometrii raz do roku. Istnieją przesłanki sugerujące, że bisfosfoniany mogą być pomocne w leczeniu tej choroby [44].

### Choroba wątroby związana z niewydolnością jelit

Szacuje się, że u od 15% do 40% pacjentów żywionych pozajelitowo mogą rozwinąć się powikłania wątrobowe [37]. Jednym z najpoważniejszych i potencjalnie śmiertelnych powikłań metabolicznych żywienia pozajelitowego jest choroba wątroby związana z niewydolnością jelit – IFALD (ang. *intestinal failure associated liver disease*). Rozwija się znacznie częściej u dzieci, niż dorosłych pacjentów żywionych długoterminowo. W przypadku stwierdzenia cholestazy, czyli stężenia bilirubiny sprzężonej w surowicy powyżej 2 mg/dl, przy jednoczesnym wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby możemy rozpoznać IFALD [8, 45]. Dzieci, a w szczególności wcześniaki, mają niedojrzałe drogi żółciowe oraz nie w pełni rozwiniętą wątrobę, która jest bardziej podatna na uszkodzenia. Długotrwałe wyłączenie przewodu pokarmowego, przerost mikroflory jelit, sepsa odcewnikowa czy nadmierna podaż glukozy i emulsji tłuszczowej mogą predysponować do rozwinięcia się choroby wątroby związanej z niewydolnością jelit [8]. W patogenezie tego schorzenia mogły brać udział również dawniej stosowane emulsje tłuszczowe, oparte tylko na oleju sojowym zawierającym dużo fitosteroli, prowadzących do rozwoju cholestazy. Dlatego zalecane jest stosowanie złożonych emulsji tłuszczowych, które oprócz oleju sojowego

mają również olej z oliwek, trójglicerydy o średniej długości łańcucha oraz olej rybi bogaty w kwasy omega-3. W celu uniknięcia tego powikłania należy, o ile to jest możliwe, podawać choć niewielką ilość pokarmu drogą doustną lub dojelitową, a w przypadku wcześniaków podawać niewielkie ilości mleka matki w celu pobudzenia układu pokarmowego do pracy oraz unikać powikłań infekcyjnych [10].

### Podsumowanie

Wszystkie omówione powikłania są niebezpieczne dla pacjenta i mogą grozić pogorszeniem stanu zdrowia lub nawet prowadzić do jego śmierci. Ponadto generują dodatkowe koszty związane z leczeniem powikłań oraz przedłużonym pobytem w szpitalu. W celu ich uniknięcia ważny jest fachowy personel oraz utworzenie interdyscyplinarnego zespołu ds. żywienia, w którego skład powinni wchodzić: lekarz, pielęgniarka, dietetyk oraz farmaceuta kliniczny, którzy współpracują z innymi pracownikami służby zdrowia, takimi jak psycholog czy mikrobiolog. Tak stworzony zespół jest świadomy tego, że wdrożenie żywienia pozajelitowego musi być zaplanowaną i dobrze przemyślaną procedurą przeprowadzaną po wcześniejsze zbadanie i ocenie odżywienia pacjenta z uwzględnieniem jego stanu klinicznego [8,10]. Badania pokazują, że działalność zespołu żywieniowego pozwala na zmniejszenie ilości powikłań mechanicznych o 20,4%. Okazuje się również, że w szpitalach, w których funkcjonuje zespół ds. żywienia, znacznie częściej prawidłowo dobierana jest ilość białka i kalorii w diecie, a także nie dochodzi do błędnej kwalifikacji pacjenta do żywienia pozajelitowego, gdy wystarczy wdrożenie żywienia dojelitowego, które nie jest obciążone tak dużą ilością powikłań, jak pozajelitowe. Również pod względem finansowym jest to korzystne rozwiązanie – koszty leczenia zmniejszają się o 16% [46]. Dlatego każdy ośrodek powinien dążyć do powołania multidyscyplinarnego zespołu, co przyniesie korzyści zarówno pacjentom, jak i szpitalowi.

1. Tomczak S, Dadej A, Zielińska-Tomczak Ł, Jelińska A, Rys historyczny żywienia klinicznego. 2019. *Farmacja Współczesna*, 12:162-167.
2. Dudrick SJ, History of parenteral nutrition. 2019. *J. Am. Coll. Nutr.*, 28(3):243-51.
3. Głazewski T, Dyrła P, Gil J, Podstawowe zasady żywienia pozajelitowego. 2017. *Pediatr. Med. Rodz.*, 13 (1):29-39.
4. Turpin RS, Liu F X, Prinz M, Macahilig C, Malinoski F, Parenteral nutrition prescribing pattern: a medical chart review of 191 preterm infants. 2013. *Nutr. Clin. Pract.*, 28(2):242-246.
5. Tajchman SK, Tucker AM, Rodriguez JE, Cardenas-Turanzas M, Finch CG, Nates JL, Validation Study of Energy Requirements in Critically Ill, Obese Cancer Patients. 2015. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 40(6):806-813.
6. Relph WL, Measuring the quality of nutritional care. 2015. *Nurs. Manag.*, 22(5):20-23.
7. Green CK, Nutrition-focused physical examination in pediatric patients. 2015. *Nutr. Clin. Pract.*, 30(2):203-209.
8. Książek J, et al., Zalecenia leczenia żywieniowego u dzieci. 2021. PZWL, wyd. I, Warszawa.
9. Benedysiuk E, Wójtowicz K, The standard care of vascular access as a tool to monitor infections of cardiovascular bed. 2017. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 4:187-194.
10. Sobotka L, et al., Podstawy żywienia klinicznego. 2008. PZWL, wyd. I, Warszawa.
11. Cosmi B, Superficial vein thrombosis: new perspectives and observations from recent clinical trials. 2017. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 15(1):32-35.
12. Kłęk S, et al., Standardy żywienia dojelitowego i pozajelitowego. Aneks. 2020. Scientifica, wyd. I, Kraków.
13. Kapała W, Pielęgniarstwo w chirurgii. Wybrane problemy z praktyki pielęgniarskiej oddziałów chirurgii ogólnej. 2006. Wydawnictwo Czelej, wyd. II, Lublin.
14. Barbetakis M, Asteriou C, Kleontas A, Tsilikas C, Totally implantable central venous access ports. Analysis of 700 cases. 2011. *J. Surg. Oncol.*, 104(6):654-656.
15. Jastrzębska M, Diagnostyka laboratoryjna w hemostazie. 2009. Wydawnictwo Ośrodek Informacji Naukowej Oinpharma, Warszawa.
16. Młynarski R, Port dożylny. 2009. Wydawnictwo Info Studio, Lublin.
17. Rupp SM, Apfelbaum JL, Blitt C, Practice Guidelines for Central Venous Access. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. 2012. *Anesthesiology*, 116:539-573.
18. Troianos CA, Hartman GS, Glas KE, Skubas NJ, Eberhardt RT, Walker JD, et al., Guidelines for Performing Ultrasound Guided Vascular Cannulation: Recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. 2011. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 24:1291-1318.
19. Bartoszewicz L, Kalicki B, Jung A, Żuber J, Rustecka A, Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w populacji dziecięcej — czynniki ryzyka, profilaktyka, leczenie. 2010. *Pediatr. Med. Rodz.*, 6:100-105.
20. Lapalu J, Losser MR, Albert O, Totally implantable port management: impact of positive pressure during needle withdrawal on catheter tip occlusion (an experimental study). 2010. *J. Vasc. Access*, 11:46-51.
21. Geerts W, Central venous catheter-related thrombosis. 2014. *American Society of Hematology*, 5:306-311.
22. Schiffer CA, Mangu P, Wade JC, Central Venous Catheter Care for the patient with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. 2013. *J. Clin. Oncol.*, 31:1357-1370.
23. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ, Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. 2002. *Pediatrics*, 110:481-5.
24. Cichońska M, Reizer-Kucaba K, Maciąg D, Borek M, Kowalska K, Poziom wiedzy pielęgniarek na temat pielęgnacji dostępow naczyń. 2021. *Forum zakażeń*, 12(6):229-236.
25. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel P, Edmond MB, Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. 2004. *Clin. Infect. Dis.*, 39:309-17.
26. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. 2011. CDC.
27. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Guidelines for the management of vascular catheter-related infections. 2001. *Clin. Infect. Dis.*, 32:1249-1272.
28. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. 2005. *Ann. Oncol.*, 16:648-654.
29. Magrian G, Białobrzeska B, Application of Taurosept in long-term maintenance of hemodialysis catheters. 2012. *Forum Nefrologiczne*, 2012, 2(5):159-168.
30. Jarosz J, Krzakowski M, Dworżański K, Czech I, Filipczyk-Cisarż E, Głogowska I, et al., Totally implantable central venous access ports. 2006. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 1(2):40-48.
31. Panas A, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Noninfectious complications of central venous lines in children with cancer – single center experience. 2010. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne*, 1:13-19.
32. Książczyk K, Sankowski B, Wybrane aspekty żywienia pozajelitowego. 2017. *Biul. Wydz. Farm. WUM*, 4:34-39.
33. Górniak P, Wady żywienia pozajelitowego. 2018. Dostęp [08.02.2024]: <https://aptekaszpitalna.pl/farmaceuta-w-szpitalu/wady-zywienia-pozajelitowego/>
34. Roszali MA, Zakaria AN, Mohd Tahir NA, Parenteral Nutrition-Associated Hyperglycemia: Prevalence, Predictors and Management. 2021. *Clin. Nutr. ESPEN*, 41:275-80.
35. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X, Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. 2001. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74(4):534-542.
36. Btaiche IF, Khalidi N, Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. 2004. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 61(18):1938-1949.
37. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P, Complications and Monitoring – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. 2009. *German Medical Science* 2009, 7.
38. Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Pérez M, et al., The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. 2003. *Clin. Nutr.*, 22(6):577-583.
39. Ukleja A, Romano MM, Complications of Parenteral Nutrition. 2007. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 36:23-46.
40. Btaiche IF, Khalidi N, Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. 2004. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 61(19):2050-2057.
41. Püsküllüoğlu M, Nieckula J, Laprus I, Zespół ponownego odżywienia u pacjentów z chorobą nowotworową. 2011. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 7(1):24-30.
42. Kłęk S, Jankowski M, Kruszewski WJ, Fijuth J, Kapała A, et al., Standardy leczenia żywieniowego w onkologii. 2015. *Journal of Oncology*, 65 (4):320-337.
43. Pironi L, Labate AM, Pertkiewicz M, et al., Espen-Home Artificial Nutrition Working Group. Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. 2002. *Clin. Nutr.* 21:289-96.
44. Nishikawa RA, Intravenous pamidronate improves bone mineral density in home parenteral nutrition patients. 2003. *Clin. Nutr.*, 22:88.
45. Lipiński P, Choroba wątroby związana z przewlekłą niewydolnością jelit. 2017. *Standardy Medyczne/Pediatrica*, 14. Dostęp [10.02.2024]: <https://www.standardy.pl/artykuly/id/1327>
46. Szlagatys-Sidorkiewicz A, Słomińska-Frączek M, Borkowska A, Sroka M, Krzykowski G, et al., Rola organizacji leczenia żywieniowego w zapobieganiu powikłaniom infekcyjnym. 2010. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 5(2):104-109.



**mgr farm. Kamila Urbańczyk<sup>1,2,3,4</sup>**

1. Specjalista farmacji klinicznej, Zintegrowany Obszar Chirurgiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
  2. Asystent, Katedra I Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
  3. Prezes, Polskie Towarzystwo Farmacji Klinicznej
  4. Członek Komitetu Głównego, Europejskie Towarzystwo Farmacji Klinicznej
- mgr farm. Karolina Miernik<sup>5</sup>**
5. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

## Przykłady roli farmaceuty w obszarze chirurgicznym

## Examples of the role of a pharmacist in the surgical area

### Streszczenie

W piśmiennictwie została dobrze udokumentowana rola farmaceutów klinicznych m. in. w optymalizacji farmakoterapii i zapewnieniu edukacji personelowi medycznemu pracującemu na obszarze chirurgicznym. Farmaceuci kliniczni posiadają wiedzę farmaceutyczną, rozumieją zasady bezpiecznego i racjonalnego podawania leków, w związku z tym są w stanie wnieść cenny wkład w system opieki zdrowotnej.

**Słowa kluczowe:** farmaceuta kliniczny, chirurgia, farmacja kliniczna, optymalizacja farmakoterapii

### Summary

The role of clinical pharmacists is well documented in the literature, including: in optimizing pharmacotherapy and providing education to medical staff working in the surgical area. Clinical pharmacists have pharmaceutical knowledge, understand the principles of safe and rational administration of drugs, and are therefore able to make a valuable contribution to the health care system.

**Keywords:** clinical pharmacist, surgery, clinical pharmacy, optimization of pharmacotherapy

## Wstęp

Farmaceuci kliniczni posiadają specjalistyczną wiedzę w zakresie optymalizacji farmakoterapii, przez co mogą wnieść cenny wkład do systemu opieki zdrowotnej. Współpraca farmaceutów z lekarzami poprawia jakość, bezpieczeństwo i skuteczność farmakoterapii. Zalety udziału farmaceutów w zespole szpitalnym są liczne, m.in. udzielanie profesjonalnych porad lekarzom, weryfikacja zleconych leków, kontrolowanie działań niepożądanych leków, unikanie interakcji między lekami, wykonywanie wszystkich niezbędnych obliczeń dotyczących dawki leków i ewentualnej korekty dawki, identyfikacja błędów lekowych. Oprócz wyżej wymienionych aspektów farmaceuta może odgrywać ważną rolę w zmniejszaniu kosztów leczenia [1–3].

### Farmaceuci kliniczni a obszar chirurgiczny

Rola farmaceutów w obszarze chirurgicznym znajduje szerokie odzwierciedlenie w dostępnej literaturze. Pacjenci hospitalizowani na oddziałach chirurgii ogólnej są zazwyczaj narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia problemów lekowych (z powodu wielolekowości związanej z chorobami współistniejącymi i stosowaniem leków wysokiego ryzyka, takich jak antykoagulanty lub leki przeciwzakrzepowe). Aktywny udział farmaceutów klinicznych w opiece szpitalnej może mieć znaczący wpływ na ich identyfikację i redukcję, a także poprawę wyników leczenia pacjentów podczas pobytu w szpitalu i po wypisie. Obowiązki farmaceutów klinicznych mogą obejmować weryfikację leków przez cały okres hospitalizacji, udział w obchodach klinicznych i doradztwo przy wypisie ze szpitala. Farmaceuci mogą pracować na wielu oddziałach, m.in. na kardiologii, neurochirurgii, ortopedii [4].

**Farmaceuci mogą brać udział w opiece nad pacjentem na każdym etapie hospitalizacji, a także w każdej fazie: przedoperacyjnej, śródoperacyjnej i pooperacyjnej.**

### Udział farmaceuty klinicznego w okresie przedoperacyjnym

W okresie przedoperacyjnym farmaceuta kliniczny może uczestniczyć w procesie prehabilitacji, wykonywać koncyliację lekową i przegląd lekowy,

doradzać w zakresie tymczasowych zmian w farmakoterapii przed zabiegiem dotyczących np. antykoagulacji, leków przeciwkrwotocznych, profilaktyki antybiotykowej i profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. W niektórych krajach na etapie śródoperacyjnym może również pomagać anestezjologom w optymalizacji znieczulenia. Dawki opioidów są dostosowywane w oparciu o tolerancję pacjenta i ewentualne działania niepożądane. W okresie pooperacyjnym farmaceuta monitoruje zlecenia lekarskie i współpracuje z zespołem lekarskim w zakresie koniecznych zmian w farmakoterapii, np. dostosowania terapii przeciwbólowej, doboru antybiotykoterapii, dostosowania płynoterapii, żywienia czy dawek leków do aktualnej funkcji nerek. Główne korzyści dotyczące pracy farmaceutów klinicznych w obszarze chirurgicznym to: zmniejszenie liczby błędów w stosowaniu leków, zmniejszenie liczby niepożądanych działań leków, krótsze pobyty w szpitalu, niższe koszty pobytu pacjenta na oddziale [5].

Bond i Raehl podkreślali, że zaangażowanie farmaceuty w chirurgiczną profilaktykę antybiotykową doprowadziło do 52,1% niższej śmiertelności, skrócenie czasu pobytu o 10,2% i zmniejszenie o 34,3% częstość występowania zakażeń pooperacyjnych. Ponadto 90% lekarzy zgodziło się, że zalecenia farmaceutów są pomocne klinicznie, a farmaceuci zwiększyli swoją wiedzę na temat przepisywanych leków [6].

Badanie przeprowadzone w Libanie na oddziale ortopedycznym miało na celu ocenę wpływu koncyliacji lekowej prowadzonej przez farmaceutę w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala na oddział chirurgii ortopedycznej. Procedura ta zmniejszyła liczbę błędów lekowych. W obliczu kryzysu finansowego, który dotknął Liban, ograniczenie wydatków szpitali miało ogromne znaczenie. Libańskie Ministerstwo Zdrowia Publicznego w swojej najnowszej wersji standardów akredytacji szpitali wydanej w styczniu 2019 r. zaleciło przeprowadzanie koncyliacji lekowej przez farmaceutów podczas przyjęcia i wypisu ze szpitala oraz udostępnianie udokumentowanej listy leków wszystkim jednostkom medycznym, aptekom, a także pacjentowi [7].

Farmaceuci odgrywają również coraz większą rolę w przewlekłym leczeniu pacjentów poddawanych chirurgii bariatrycznej ze względu na

temat postaci, dawkowania leków i doświadczenia w stanach chorobowych, na które wpływa chirurgia bariatryczna. Dane dotyczące wchłaniania określonych leków po chirurgii bariatrycznej są ograniczone, wymagające czujnego monitorowania pacjentów pod kątem skuteczności i toksyczności. Ze względu na szybką utratę masy ciała w połączeniu z szeregiem zmian farmakokinetycznych, takich jak: zmniejszone wchłanianie niektórych leków ze względu na zmienioną anatomię przewodu pokarmowego i potencjalnie zwiększone stężenia niektórych leków ze względu na zmniejszoną objętość dystrybucji wynikającą z utraty masy ciała. Pacjenci chirurgii bariatrycznej mają wysokie długoterminowe ryzyko niedoboru witamin i minerałów wymagających przewlekłej suplementacji i monitorowania ich stężenia. Wiele chorób przewlekłych, w tym nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba refluksowa przełyku i nietrzymanie moczu, ulega poprawie po operacji bariatrycznej, ale wymaga ścisłego monitorowania w celu zapewnienia skuteczności farmakoterapii i uniknięcia działań niepożądanych. Zarządzanie lekami psychotropowymi jest również ważnym elementem, ponieważ leki przeciwdepresyjne są najczęściej stosowaną klasą

### Udział farmaceuty klinicznego w okresie śródoperacyjnym i pooperacyjnym

Optymalizacja farmakoterapii w okresie okołoperacyjnym (np. antybiotykoterapia, profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), strategii analgezji oszczędzającej opioidy) może bezpośrednio przyczynić się do poprawy wyników leczenia pacjentów, takich jak infekcje pooperacyjne, wskaźniki pooperacyjnej ŻChZZ, długość pobytu i ponowne hospitalizacje [10].

Jedna z publikacji pokazuje rolę farmaceuty klinicznego w leczeniu bólu okołoperacyjnego. Pacjenci byli kierowani do farmaceuty przed planowaną operacją. Farmaceuta współpracował z pacjentami nad opracowaniem indywidualizowanego okołoperacyjnego planu leczenia przeciwbólowego i zapewnił edukację dotyczącą operacji. Pacjenci byli obserwowani przez cały czas trwania operacji przez farmaceutę, a po wypisaniu ze szpitala farmaceuta przeprowadzał rozmowy telefoniczne z pacjentem średnio raz w tygodniu przez okres miesiąca. Następnie

### Profilaktyka ŻCHZZ

- Odpowiednie zarządzanie lekami stosowanymi przewlekle w okresie okołoperacyjnym
- Strategie oszczędzania opioidów
- Weryfikacja podawania leków stosowanych profilaktycznie

### Zmniejszenie ryzyka powikłań

- Odpowiednie zarządzanie lekami stosowanymi przewlekle w okresie okołoperacyjnym
- Strategie oszczędzania opioidów
- Weryfikacja podawania leków stosowanych profilaktycznie

### Leczenie przeciwbólowe

- Maksymalne wykorzystanie nieopiodowych leków przeciwbólowych
- Odpowiednie dawkowanie opioidów ze względu na wcześniejszą tolerancję i ryzyko działań niepożądanych związanych z opioidami
- Dostosowanie dawek leków do ew. dysfunkcji narządów pacjenta

### Gotowość do wypisania

- Kontynuacja, wstrzymanie lub dostosowanie nowych i przewlekłych leków przy wypisie ze szpitala
- Zdolność pacjenta/opiekuna do przestrzegania planu leczenia
- Bariery przystępności i dostępu do planu leczenia

**Rysunek 1.** Kompleksowa optymalizacja farmakoterapii po zabiegach chirurgicznych u pacjentów przyjętych w trybie planowym [10] leków wśród tej grupy pacjentów. Wiele leków może wymagać zmniejszenia dawki, a nawet zaprzestania ich stosowania w pierwszym roku po operacji [8, 9].

przeprowadzono ankietę telefoniczną dotyczącą satysfakcji pacjenta z tej usługi farmaceutycznej. Ankiety przeprowadzono również z personelem medycznym. Ponad 90% pacjentów stwierdziło, że „bardzo docenia” opiekę farmaceuty i ustalenia planu leczenia bólu zarówno przed operacją, jak i po wypisie. 100% personelu medycznego stwierdziło, że byli zadowoleni z roli farmaceuty w okołoperacyjnym leczeniu bólu [11].

W warunkach polskich w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu farmaceutka brała udział w obchodach lekarskich, przeprowadzała koncyliacje lekową i przegląd lekowy, weryfikowała zlecenia lekarskie i wyniki badań laboratoryjnych, udzielała porad personelowi medycznemu oraz edukowała pacjentów na temat poprawnego stosowania leków. W okresie 12 miesięcy na Oddziale Chirurgii Naczyniowej

wykonała 1349 interwencji, z czego 97% uzyskało akceptację ze strony personelu lekarskiego. Najczęstsze interwencje, które miały miejsce, to odstawienie leku, dodanie nowego lub brakującego leku oraz dostosowanie dawki leku. Leki związane z interwencjami należały do kategorii układ sercowo-naczyniowy, leki przeciwzakrzepowe, przewod pokarmowy i układ nerwowy. Potencjalne oszczędności wynikające z podjętych interwencji wyniosły 318 835 zł z dodatkowym zmniejszeniem wydatków na leki o 30 000 zł. Biorąc pod uwagę minimalny koszt zatrudnienia farmaceuty w okresie prowadzenia badania, uzyskano wskaźnik koszt-korzyść na poziomie 1:9 [12]. Wyniki te zyskały uznanie kapituły konkursu „Zdrowa przyszłość – inspiracje” i zagwarantowały 1 miejsce w kategorii „Bezpieczeństwo i redukcja zdarzeń niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń szpitalnych”.

### Podsumowanie

Współpraca farmaceutów z lekarzami na obszarze chirurgicznym poprawia jakość, bezpieczeństwo i skuteczność farmakoterapii. Dzięki obecności farmaceuty w zespole terapeutycznym w ostatnich latach osiągnięto kilka ulepszeń, takich jak zwiększenie racjonalności stosowania profilaktyki antybiotykowej, zwiększenie skuteczności leczenia bólu nowotworowego czy poprawę bólu pooperacyjnego. Farmaceuta odgrywa również ważną rolę w zmniejszaniu kosztów leczenia.

### PIŚMIENNICTWO

- Deng ZJ, Gui L, Chen J, Peng SS, Ding YF, Wei AH. Clinical, economic and humanistic outcomes of medication therapy management services: A systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA; 2023.
- Renaudin P, Coste A, Audurier Y, Berbis J, Canovas F, Jalabert A, et al. Clinical, Economic, and Organizational Impact of the Clinical Pharmacist in an Orthopedic and Trauma Surgery Department. *J Patient Saf*. 2018; Publish Ah(00):1–7.
- Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElnay JC. An innovative approach to integrated medicines management. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(5):781–8.
- Aburuz S, Jaber D, Basheti I, Sadeq A, Arafat M, Alahmad M, et al. Impact of pharmacist interventions on drug-related problems in general surgery patients: a randomised controlled trial. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2021 Nov 1;28(e1):E72–8.
- Wireko AA, Ohenewaa Tenkorang P, Tope Adebusey F, Yaa Asieduwa O, Mehta A, Fosuah Debrah A, et al. The importance of pharmacists in modern day surgery – editorial. *Int J Surg*. 2023 Feb 1;109(2):88–90.
- Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007 Sep 15;64(18):1935–42.
- Ouweini A El, Karaoui LR, Chamoun N, Assi C, Yammine K, Ramia E. Value of pharmacy services upon admission to an orthopedic surgery unit. *J Pharm Policy Pract*. 2021 Dec 1;14(1).
- Bland CM, Quidley AM, Love BL, Yeager C, McMichael B, Bookstaver PB. Long-term pharmacotherapy considerations in the bariatric surgery patient. Vol. 73, *American Journal of Health-System Pharmacy*. American Society of Health-Systems Pharmacy; 2016. p. 1230–42.
- Han A, Nguyen NY, Hung N, Kamalay S. Efficacy of a Bariatric Surgery Clinic-Based Pharmacist. *Obes Surg*. 2022 Aug 1;32(8):2618–24.
- Hyland SJ, Kramer BJ, Fada RA, Lucki MM. Clinical Pharmacist Service Associated With Improved Outcomes and Cost Savings in Total Joint Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2020 Sep 1;35(9):2307–2317.e1.
- Coulson EE, Kral LA. The Clinical Pharmacist's Role in Perioperative Surgical Pain Management. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2020 Jul 2;34(3):120–6.
- Urbańczyk K, Wnęk P, Roleder T, Witkiewicz W, McCague P, Scott M, et al. Optimized and cost-effective pharmacotherapy of vascular surgery patients: evaluation of clinical pharmacy service. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;29:74–9.

# AMPICILLIN ADAMED

*Ampicillinum*  
proszek do sporządzania roztworu  
do wstrzykiwań / do infuzji

Jedyna ampicylina na polskim rynku\* w postaci proszku  
do sporządzania roztworu do infuzji

Wygodne opakowanie  
zawierające 10 fiolek



▲ Informacja o leku  
ZESKANUJ KOD

\* Wg danych sprzedażowych IQVIA MAT/10/2023.

  
**ADAMED**  
Dla Rodziny





## O farmacji klinicznej w 2024 roku. Rozmowa z Kamilą Urbańczyk i Adrianem Bryłą – Prezeską i Wiceprezesem Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej (PTFK)

**Mamy początek 2024 roku. Farmacja kliniczna rozwija się dynamicznie, odpowiadając na złożone potrzeby pacjentów i osób wykonujących zawody medyczne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii. Jakie plany na kolejne miesiące ma PTFK?**

**Adrian Bryła:** Na początku, zanim o planach, chciałbym podkreślić ten dynamizm, który zawarłaś w pytaniu, a który dotyczy farmacji klinicznej w Polsce. Wiemy, że pierwsze próby w tym zakresie poczynione zostały dawno, ale finalnie nie było efektu, tak zwanego „wymarzonego”. 4 lata temu, kiedy zdecydowaliśmy się na powołanie do istnienia Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej, również mieliśmy wielkie plany (rozpatrywane pewnie w kategoriach marzeń), ale teraz po upływie 4 lat od tamtego momentu bezdyskusyjnie możemy stwierdzić, że pociąg o nazwie

„farmacja kliniczna” jest rozpędzony jak nigdy wcześniej i ma jeszcze zapas mocy. *(uśmiech)*

Co do planów na kolejne miesiące – to przede wszystkim wielośrodkowe badanie naukowe – „Zintegrowane zarządzanie farmakoterapią”, oceniające kompleksowe świadczenie usług farmacji klinicznej w stosunku do pacjentów hospitalizowanych w polskim systemie ochrony zdrowia, ale może o tym projekcie opowie Kamila, bo to ona wraz z prof. Wielą-Hojeńską (konsultantem krajowym w dziedzinie farmacji klinicznej) przygotowały projekt.

Kolejne aktywności dotyczą nawiązania, a właściwie „przypieczątowania” porozumień z polskimi i zagranicznymi Towarzystwami i rozpoczęcie z nimi kolejnych projektów dot. realizacji usług farmacji klinicznej – nie tylko w placówkach, jakimi są szpitale.

Jesteśmy również w trakcie organizacji 2 edycji Sympozjum Polskiego

Towarzystwa Farmacji Klinicznej, które odbędzie się 20.10.2024 r. w Krakowie w towarzystwie historycznego wydarzenia, jeśli chodzi o Polskę, a mianowicie – Europejskiego Sympozjum Farmacji Klinicznej, rozpoczynającego się 21.10.2024 r. i trwającego do 23.10.2024 r., również w Krakowie.

Nie jest to możliwe żeby przedstawić w tym krótkim wywiadzie wszystkie zaplanowane aktywności, dlatego przedstawiłem tylko te najważniejsze. Z pewnością zapiszą się one jako takie, które doprowadziły do umocowania prawnego polskiej farmacji klinicznej.

**Kamila Urbańczyk:** Przede wszystkim każde działanie, które pomoże farmaceutom w rozwijaniu swojej roli klinicznej z korzyścią dla pacjenta. Od webinarów, warsztatów, sympozjów po możliwość praktyk zagranicznych i realizowania projektów naukowych. Poprzez realizację tych celów będziemy również stopniowo pracować nad

danymi niezbędnymi do dalszych rozmów na temat możliwości implementacji oraz realizacji usług farmacji klinicznej w polskim systemie opieki zdrowotnej. Stawiamy także na wzmocnienie roli farmaceuty klinicznego jako członka zespołu interdyscyplinarnego. Z tego względu otwieramy się na współpracę zarówno z organami zawodowymi, innymi towarzystwami zrzeszającymi farmaceutów, jak i towarzystwami reprezentującymi pozostałe zawody medyczne. W ostatnim czasie podpisaliśmy porozumienie nie tylko z Europejskim Towarzystwem Farmacji Klinicznej, ale też z Polskim Stowarzyszeniem Farmaceutów Onkologicznych, Sekcją Onkologiczną Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, a także Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej!

Tak jak wspominał Adrian, badanie *Zintegrowane zarządzanie farmakoterapią – badanie randomizowane oceniające kompleksowe świadczenie usług farmacji klinicznej wobec pacjentów hospitalizowanych w polskim systemie ochrony zdrowia* zostało przygotowane przeze mnie oraz prof. dr hab. Annę Wielą-Hojeńską we współpracy z ośrodkiem Medicines Optimisation Innovation Centre w Irlandii Północnej i specjalistami Institute for Healthcare Improvement założonego w Stanach Zjednoczonych. Pierwsze prace koncepcyjnie rozpoczęły się już w 2019 r. Podstawą projektu są nie tylko dane i wieloletnie doświadczenia z innych krajów realizujących tego typu współpracę interdyscyplinarną, jest nią także 6-letnie doświadczenie Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, gdzie wdrażamy i udoskonalamy podobne rozwiązanie. Obecnie w projekcie mamy 18 szpitali z różnych regionów Polski i ponad 40 farmaceutów. To pierwsze przedsięwzięcie, w którym tak licznie uczestniczą Członkowie PTFK, i z pewnością nie ostatnie.

Wartością PTFK są również sami Członkowie, którzy w obrębie licznych Sekcji pomagają sobie nawzajem w rozwiązywaniu codziennych problemów i spotykają się regularnie, by planować kolejne przedsięwzięcia lub wymieniać się wiedzą. Chcemy ich w tym wspierać i odpowiadać na ich potrzeby.

**Za jakimi zmianami systemowymi postulujecie jako Zarząd PTFK (w znaczeniu zmian/rozwiązań, które umożliwią szeroką implementację usług farmacji klinicznej)? Jak sądzicie, jakie**

**zmiany uda się wdrożyć w niedalekiej przyszłości?**

**KU:** Z pewnością większa liczba ośrodków umożliwiająca realizację specjalizacji z farmacji klinicznej jest pozytywną informacją – w niedługim czasie będzie ich prawdopodobnie już 7. Musimy jednak w dalszym ciągu wzmocnić przygotowanie do roli klinicznej już na etapie studiów i umożliwiać studentom zdobywanie doświadczenia oraz praktycznej wiedzy w obszarze farmacji klinicznej. W ten sposób będziemy efektywniej budować nasz potencjał kadrowy. Kolejnym krokiem jest stworzenie mechanizmów wspierania rozwoju usług farmacji klinicznej na poziomie systemu opieki zdrowotnej. Zdecydowanie jest to obszar do wspólnej dyskusji z decydentami w zakresie odpowiedniego modelu. W pewnej części krajów europejskich sprawdza się połączenie wymagalności udziału farmaceuty w opiece nad pacjentem wraz z finansowaniem świadczonych usług. Podobne rozwiązania w naszym kraju zdecydowanie mogłyby doprowadzić do dynamiczniejszego rozwoju tej dziedziny. Zbliżone rekomendacje zawarliśmy w raporcie ministerialnym *Rozwiązania w zakresie farmacji klinicznej oraz działalności farmaceutów w podmiotach leczniczych*, który został przygotowany z końcem 2022 r.

**AB:** Mając na uwadze ogromne korzyści dla pacjentów (nie tylko tych hospitalizowanych) oraz dla całego systemu opieki zdrowotnej, naszym celem, albo inaczej – celem naszych działań – jest przede wszystkim doprowadzić do jasnego i jednoznacznego zdefiniowania miejsca i roli farmaceutów klinicznych w polskim systemie ochrony zdrowia i uznania oferowanych usług jako świadczeń refundowanych. Myślę, że wyniki, jakie otrzymamy po zakończeniu naszych badań i projektów, pozwolą na to, aby dalszy proces legislacji przebiegał sprawnie.

**Farmacja kliniczna po studiach farmaceutycznych jawi się jako jedna ze ścieżek zawodowych farmaceutów. Czy farmacja kliniczna może stać się zachętą do powrotu zainteresowania kierunkiem farmaceutycznym wśród młodych ludzi? Czy Waszym zdaniem może być konkurencją dla powszechnych tak ostatnio studiów lekarskich?**

**KU:** Uważam, że studenci są coraz bardziej świadomi zawodowo. Chcą, by wiedza zdobyta podczas studiów,

okupiona ciężką pracą, mogła być wykorzystana w codziennej pracy. Niestety obecny charakter zatrudnienia w aptece ogólnodostępnej wielokrotnie bywa rozczarowujący ze względu na poczucie zepchnięcia do roli sprzedawcy i odmienne oczekiwania absolwentów. Mam nadzieję, że stopniowe wdrażanie opieki farmaceutycznej zmieni ten trend. Praca jako farmaceuta kliniczny często bywa zarówno bardzo dynamiczna, jak i wymagająca. Każdy dzień może być inny i przynosić nowe wyzwania, co samo prowadzi do konieczności ciągłego doskonalenia się. Dla mnie to zdecydowanie jedna z lepszych części tej profesji. Wiele satysfakcji przynosi także bezpośredni wpływ na kształt opieki nad pacjentem i osiąganie przez niego oczekiwanych efektów terapeutycznych. Z badania przeprowadzonego jakiś czas temu na zlecenie firmy Gedeon Richter wynika, że aż 16% studentów farmacji chce w przyszłości zostać farmaceutą klinicznym. To więcej niż statystyki dotyczące aptek ogólnodostępnych. Jak wiadać, już w tej chwili przyszli absolwenci pragną zmierzać w tym kierunku i oczywiście chciałabym, żeby te wyniki były jeszcze wyższe w kolejnych latach! Jest to zdecydowanie szansa na zwiększenie zainteresowania zawodem farmaceuty.

**AB:** Zaczę od końca – nie rozpatrywałbym wymienionych dwóch kierunków studiów medycznych jako rywalizacji, bo od razu może pojawić się myśl, że coś jest lepsze lub coś jest gorsze, a przecież optymalizacja farmakoterapii pacjenta hospitalizowanego (i nie tylko) to przede wszystkim praca zespołowa w ramach terapeutycznych zespołów interdyscyplinarnych. Doświadczam tego każdego dnia w oddziałach Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, gdzie kieruję pracą Zespołu Farmacji Klinicznej. Myślę, że to właśnie ten wzajemny szacunek sprawi, że zmieni się postrzeganie kierunku studiów, jakim jest farmacja. Już teraz ja, Kamila i wiele osób z grona Członków Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej otrzymujemy wiadomości od studentów, w których możemy przeczytać o tym, że młodzi ludzie zauważają zmiany, które dzieją się w obszarze farmacji klinicznej i chcieliby właśnie z tą dziedziną farmacji związać swoją przyszłość, deklarując chęć nauki nie tylko w ramach obowiązkowych staży, ale także w ramach wolontariatów. Jesteśmy w momencie, w którym dokonane zostały zmiany w programach kształcenia

na kierunku farmacja oraz w programie specjalizacji z zakresu farmacji klinicznej. Zamykając odpowiedź – myślę, że to wszystko „pracuje” na zwiększenie zainteresowaniem farmacją – w tym farmacją kliniczną.

**Jaki wpływ farmacji klinicznej na farmację szpitalną dostrzegacie jako farmaceutyci kliniczni i Zarząd PTFK? Jakie korzyści dla farmacji szpitalnej niesie za sobą farmacja kliniczna?**

**AB:** Odpowiedzią na to pytanie jest dokument, w przygotowaniu którego brało udział między innymi Polskie Towarzystwo Farmacji Klinicznej, czyli *Raport 2022. Rozwiązania w zakresie farmacji klinicznej oraz działalności farmaceutów w podmiotach leczniczych*. To dokument dotyczący farmacji

klinicznej i szpitalnej oraz wsparcia kadr farmaceutycznych i ich rozwoju, a także wykazu badań zleczanych lub wykonywanych przez farmaceutów. Zmieniające się realia dotyczące farmacji klinicznej wpływają także na to, jak wygląda teraz farmacja szpitalna i jaka jest faktyczna rola farmaceuty szpitalnego. Następuje wyraźne przeorientowanie zainteresowań farmaceutów, dotychczas ukierunkowanych ściśle na wytwarzanie i dyspensowanie leków, w kierunku aktywnego rozpoznawania i zaspokajania potrzeb indywidualnych pacjentów, a więc zapewnieniu im skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii, jak również ku aktywnemu uczestniczeniu w procesie udzielania świadczeń zdrowotnych. Interwencje z zakresu farmacji szpitalnej od interwencji z zakresu farmacji klinicznej rozróżnia poziom, na którym

podjęwane są poszczególne działania. Interwencjami z zakresu farmacji szpitalnej są działania podejmowane przez farmaceutów szpitalnych zgodnie z ustawą o zawodzie farmaceuty i ustawą Prawo Farmaceutyczne na poziomie, który obejmuje gospodarkę lekiem oraz bezpieczeństwo farmakoterapii na poziomie systemowym w danej placówce ochrony zdrowia.

**KU:** Obie te dziedziny są ze sobą ściśle powiązane. Zgodnie z Ustawą o zawodzie farmaceuty usługi farmacji klinicznej może wykonywać zarówno specjalista farmacji klinicznej, jak i szpitalnej, ale też farmakologii. W polskich warunkach wielu farmaceutów podejmuje inicjatywę oddolną w zakresie opieki nad pacjentem właśnie z poziomu apteki szpitalnej.

**Rozmawiała Justyna Werno**

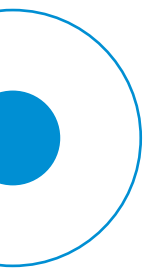


**OD REDAKTOR NACZELNEJ:**

W jaki sposób Kamila Urbańczyk pracuje jako farmaceutka kliniczna na oddziale chirurgii naczyniowej miałam okazję zobaczyć osobiście dobrych kilka lat temu, jeszcze jako magister farmacji – stażysta. Był to bardzo intensywny dzień, wynikający przede wszystkim z dynamiki pracy na oddziale chirurgii naczyniowej, co dla

osoby, która z tą częścią medycyny spotyka się po raz pierwszy, może być nie lada przeżyciem. Osobiście byłam pod wrażeniem tego, w jakiej relacji z lekarzami chirurgami Kamila pracuje jako farmaceutka kliniczna. Była to relacja pełna zaufania i szacunku z obu stron. Zapewne był to efekt długotrwałej współpracy, przekonywania

się do siebie i docierania, ale dla mnie, jako osoby niemającej wcześniej do czynienia z praktyczną stroną farmacji klinicznej, cały ten dzień jawił się jako wielkie: WOW i prowadził do konkluzji, że farmacja kliniczna w polskich realiach naprawdę ma miejsce i może mieć się bardzo dobrze.



# e-urtica.pl

Portal dla aptek szpitalnych

## RAZEM W STRONĘ PRZYSZŁOŚCI!





# e-urtica.pl

Portal dla aptek szpitalnych

## ZAREJESTRUJ SIĘ W 3 PROSTYCH KROKACH:

1

Uzupełnij dane w formularzu rejestracji pod adresem **e-urtica.pl**.

2

Pobierz wygenerowany dokument i poproś o podpis osobę uprawnioną do reprezentacji.

3

Zeskanuj lub zrób zdjęcie dokumentu i załącz we wskazanym miejscu. Poczekaj na zatwierdzenie konta przez administratora.

## SPRAWDŹ FUNKCJONALNOŚCI DOSTĘPNE NA PORTALU:

- przeglądaj listy zamówień, faktur i listy przewozowe
- złoż reklamację w kilka minut
- zgłoś działania niepożądane leku
- wyszukaj zgodę na czasowe dopuszczenie leku do obrotu
- pobieraj faktury i korekty w formacie cyfrowym

## MASZ PYTANIA?

Skontaktuj się z nami!



**[kontakt.e-urtica@urtica.pl](mailto:kontakt.e-urtica@urtica.pl)**



**+48 693 330 837**



**Małgorzata Czekierda-Kurczab**  
Dyrektor Bezpieczeństwa Farmakoterapii,  
Informacji Naukowej i Jakości  
Fresenius Kabi Polska

## CO DALEJ Z HES-ami? Trochę historii i aktualne informacje

**Roztwory HES, syntetyczne koloidy służące do zastępowania objętości osocza i wskazane do leczenia hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie krystaloidami nie jest wystarczające, były przez lata przedmiotem kilku europejskich ocen stosunku korzyści do ryzyka.**

Zamieszanie z HES-ami rozpoczęło się już ponad 10 lat temu, kiedy to w 2012 r. zostały opublikowane dane z przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania roztworów zawierających hydroksyetyloskrobię w leczeniu i zapobieganiu hipowolemii, porównujące stosowanie roztworów HES i krystaloidów u pacjentów w stanie krytycznym. Wskazywały one, że u pacjentów w stanie krytycznym lub z sepsą, otrzymujących roztwory HES, częściej konieczne jest stosowanie leczenia nerkozastępczego w porównaniu do pacjentów otrzymujących krystaloidy.

Europejska Agencja Leków (EMA) wszczęła w 2013 roku na wniosek niemieckiej Agencji Leków proces Referral (w ramach art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącego oceny nowych danych bezpieczeństwa), procedura była burzliwa, firmy produkujące HES, czyli głównie Fresenius Kabi i BBraun składały wielokrotne wyjaśnienia, ale jednocześnie ściśle współpracowały z Władzami Rejestracyjnymi na poziomie europejskim i lokalnym.

Ponieważ od 2013 roku produkty HES podlegały już dodatkowemu monitorowaniu kwestii bezpieczeństwa stosowania, zalecone zostały kolejne

badania kliniczne, które miały potwierdzić bezpieczeństwo stosowania. Ich wyniki ponownie wskazały, że pomimo nałożonych ostrzeżeń, produkty HES nadal są stosowane u pacjentów krytycznie chorych i z sepsą.

Następnym kamieniem milowym w historii HES-ów był kolejny proces oceny bezpieczeństwa stosowania HES (z art. 107, tzw. pilna procedura unijna dot. bezpieczeństwa) rozpoczęty w 2017 roku.

W styczniu 2018 roku, po burzliwej ocenie tych wyników komitet naukowy EMA wydał rekomendację, żeby produkty HES wycofać w ogóle z rynku.

Wytwórcy HES nie zgadzając się z tą rekomendacją odwoływali się od tej decyzji przedstawiając kolejne argumenty i dane. Ostatecznie 29 czerwca 2018 roku EMA wydała stanowisko, że HES-y pozostają na rynku, ale pod warunkiem wprowadzenia nowych środków minimalizacji ryzyka. Obejmowały one m.in. tzw. Program Kontrolowanego Dostępu, czyli dostępność w specjalistycznych szpitalach, ostrzeżenia w drukach informacyjnych, program szkolenia fachowych pracowników ochrony zdrowia dot. nowych zaleceń stosowania HES, komunikację do fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz prowadzenie dalszych badań oceniających stosowanie HES-ów zgodnie z nowymi zaleceniami.

Na podstawie kolejnych otrzymanych wyników z zalecanych badań stosowania leków (ang. Drug Utilisation Study, DUS) KE zdecydowała w 2022 r., że Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworów HES zostaną zawieszane, aby zapobiec ryzykom takim jak, zwiększona nefrotoksyczność i zwiększona śmiertelność u krytycznie chorych pacjentów, wynikającym ze stosowania niezgodnie ze wskazaniami.

Państwa członkowskie UE otrzymały jednak możliwość odroczenia zawieszenia krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na okres do 18 miesięcy. Jednocześnie określono warunki uchylenia zawieszenia. W Polsce, Prezes Urzędu Rejestracji, działając w porozumieniu z Ministerstwem

Zdrowia, skorzystał z możliwości odroczenia zawieszenia tych pozwoleń na okres 18 miesięcy z uwagi na względy zdrowia publicznego.

W celu uchylenia tego zawieszenia firma Fresenius Kabi przedłożyła wyniki dwóch badań dotyczących stosowania roztworów HES w planowych zabiegach chirurgicznych i u pacjentów urazowych (badania PHOENICS i THETHYS) które z punktu widzenia bezpieczeństwa wykazały, że Volulyte jest nie gorszy od Ionolyte (płyn wieloelektrolitowy składem zbliżony do składu Optilyte) w odniesieniu do zdefiniowanych punktów końcowych badań.

Wprowadzone zostały nowe środki minimalizacji ryzyka dotyczące stosowania produktów HES:

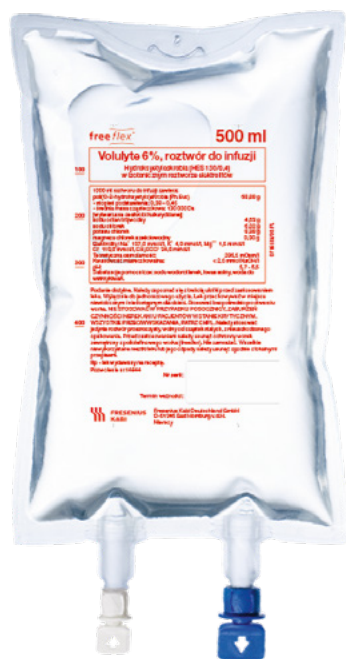
- ◆ Druki informacyjne roztworów HES zostały zmienione, usunięto informacje związane ze stosowaniem podczas cięcia cesarskiego.
- ◆ Zmieniono zasady Programu Kontrolowanego Dostępu – aktualnie fachowi pracownicy ochrony zdrowia podający roztwory HES są zobowiązani do odbycia corocznego obowiązkowego, indywidualnego szkolenia zakończonego testem – przeprowadzane za pośrednictwem platformy ESAIC (Europejskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii (<https://academy.esahq.org/volumetherapy>).
- ◆ Zobowiązanie podpisywane przez Kierownika/Ordynatora oddziału, które zostało wdrożone w kwietniu

2019 r. uległo zmianie. Obecnie Kierownik/Ordynator oddziału musi potwierdzić, że HESy nie są stosowane w przypadku braku nagłej utraty krwi (profilaktyka), w tym zapobieganiu niedociśnieniu u kobiet poddawanych cesarskiemu cięciu lub u pacjentów podczas operacji na otwartym sercu, podłączonych do płuco-serca i musi podać liczbę lekarzy na oddziale i liczbę lekarzy przeszkolonych zgodnie z nowymi wymaganiami.

- ◆ Dodatkowo, farmaceuci zamawiający roztwory HES muszą potwierdzić na Potwierdzeniu dla farmaceutów, że są one dystrybuowane wyłącznie do akredytowanych oddziałów szpitalnych (np. anestezjologii i intensywnej terapii, oddziały medycyny ratunkowej).

Spełnienie warunków określonych w decyzji Komisji Europejskiej (zarówno wyniki badań PHOENICS i THETHYS jak i aktualizacja środków minimalizacji ryzyka) spowodowały, że Prezes Urzędu Rejestracji podjął decyzję o uchyleniu zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w Polsce dla produktów HES.

Od 23 lutego br. uzyskanie akredytacji przez szpital wymaga spełnienia tych nowych wymagań zaleconych przez Europejską Agencję Leków. Szczegóły dotyczące zasad uzyskania akredytacji można znaleźć na stronie internetowej Fresenius Kabi w Polsce, jedyne wytwórcy produktów HES pod adresem <https://www.fresenius-kabi.com/pl/>



Iwona McManus  
Prezes Zarządu Fundacji Krajowa Organizacja  
Weryfikacji Autentyczności Leków  
Patrik Grelow  
Specjalista ds. analiz i obsługi



## PLMVS A FAŁSZOWANE LEKI

Fałszowanie produktów leczniczych jest procederem w skali światowej. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje że 1 na 10 produktów leczniczych w krajach o niskich i średnich dochodach jest lekiem sfałszowanym lub substandardowym, natomiast w krajach rozwijających się to około 1% wszystkich leków. Nie jest również zaskoczeniem, że 50% leków dostępnych przez Internet może być potencjalnie fałszowane, jest to najlepsze źródło dotarcia do nieświadomego pacjenta. W ostatnich latach w mediach coraz częściej słyszymy o zatrzymaniach osób zamieszanych w produkcję i handel lekami, nie tylko na arenie międzynarodowej, ale również w Polsce. Szacuje się, że udział w tym procederze daje 450-krotny zysk z inwestycji, podczas gdy handel podrobionymi papierosami czy narkotykami szacuje się „jedynie” na 20 do 40-krotność. Obrót fałszywymi lekami czy wyrobami medycznymi przybrał na sile i rozgłosie głównie przez pandemię. Zwiększenie zapotrzebowania na farmaceutyki dostępne przez Internet szło w parze z osłabieniem czujności kupujących. Media podawały informacje o fałszowaniu maseczek, płynów do dezynfekcji, respiratorów oraz szczepionek na COVID-19 sprzedawanych przez Internet.

Polski System Weryfikacji Autentyczności Leków został uruchomiony 9 lutego 2019 roku, jest to unikalna inicjatywa w branży farmaceutycznej zakrojona na tak dużą skalę, co więcej jest to projekt finansowany z środków prywatnych wytwórców i producentów produktów leczniczych sprzedających swoje leki w Europie i obejmujący leki sprzedawane na receptę. W projekcie uczestniczą kraje Unii Europejskiej oraz Europejskiego Obszaru Gospodarczego, co jest dodatkową trudnością, gdyż kraje te tworzą jeden wspólny system informatyczny i muszą ze sobą ściśle oraz zgodnie współpracować. Idea systemu europejskiego, zwanego EMVS (ang. *European Medicines Verification System*) została oparta na systemie tzw. naczyń połączonych, co oznacza, że wszystkie dane o lekach są przechowywane w głównym repozytorium bazodanowym i z niego

przekazywane do systemów zlokalizowanych w poszczególnych krajach tzw. NMVS (ang. *National Medicines Verification System*). Zatem nasz krajowy PLMVS (ang. *Polish Medicines Verification System*) administrowany przez Fundację Krajowa Organizacja Weryfikacji Autentyczności Leków (KOWAL) przechowuje informacje o lekach sprzedawanych na naszym rynku. Czym natomiast są te „dane”? To zestaw czterech danych składających się z kodu produktu, numeru partii, numeru seryjnego oraz daty ważności, które na pojedynczym opakowaniu leku zapisane są w dwóch formach – czytelnej dla pacjentów oraz zapisanej w kodzie 2D Data Matrix. Ten kod jest właśnie podstawą do sprawdzenia, czy dany produkt jest oryginalny, czy może budzić podejrzenie, że został sfałszowany. Weryfikacja autentyczności leku odbywa się w aptece podczas

sprzedaży lub w szpitalu, zanim lek zostanie podany pacjentowi.

Pomimo kilkuletnich przygotowań nie obyło się bez wyzwań, jakie stanęły przed uczestnikami rynku już po uruchomieniu systemu w Europie. Części z nich nie dało się przewidzieć, dlatego też poszczególne kraje podejmują różne działania, aby te wyzwania minimalizować. Jednym z takich wyzwań są alerty techniczne, pojawiające się w systemie po zeskanowaniu kodu 2D Data Matrix znajdującym się na leku.

### CZYM JEST ALERT?

Alert jest powiadomieniem informującym użytkownika o niezgodności pomiędzy danymi znajdującymi się na opakowaniu leku a danymi w PLMVS. Każdy Alert posiada swój unikalny identyfikator nazywany Alert ID. Jest

to ciąg znaków rozpoczynający się od skrótu nazwy państwa, w którego bazie znajdują się dane weryfikowanego opakowania, np. dla Polski Alert ID będzie rozpoczynał się od znaków „PL”. Powody wygenerowania alertu można podzielić na kilka kategorii, do których zaliczamy m.in.: problemy techniczne, status opakowania leku lub brak danych w PLMVS. W momencie wygenerowania się alertu farmaceuta powinien bezzwłocznie zabezpieczyć opakowanie oraz przeprowadzić czynności wyjaśniające, mające na celu określenie przyczyny jego powstania. Farmaceuci mogą wyjaśniać alerty po zalogowaniu do aplikacji NAMS (<https://nams-prod-pl.nmvs.eu/>).

### PRAWIDŁOWE POSTĘPOWANIE PODCZAS WYGENEROWANIA ALERTU

W momencie wygenerowania alertu farmaceuta w pierwszej kolejności powinien zidentyfikować przyczynę alertu. Przyczyny alertów można podzielić na trzy grupy: przyczyny techniczne, czyli błędna kalibracja czytnika, błędne ustawienie klawiatury lub błąd ludzki dotyczący statusu weryfikowanego leku, np. ponowne ustawienie statusu na opakowaniu lub przyczyny po stronie wytwórcy związane z niezaladowaniem danych do bazy PLMVS. Prawidłowe postępowanie po wygenerowaniu alertu zostało szczegółowo opisane w Przewodniku Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego oraz Kompendium Wiedzy na temat PLMVS przygotowanym przez Fundację KOWAL. W niniejszym artykule postaramy się przybliżyć Państwu najważniejsze aspekty prawidłowego postępowania z alertem.

#### 1. Przyczyny techniczne

Jeśli przyczyną alertu było błędne ustawienie skanera lub klawiatury, należy ponownie skonfigurować oba sprzęty. Po usunięciu usterki, jeżeli ponowna weryfikacja danego leku zakończyła się wynikiem pozytywnym, lek może być wydany pacjentowi. Jeśli alert został wygenerowany z przyczyn technicznych, które zostały naprawione przez farmaceutę, należy wpisać odpowiedni komentarz w aplikacji NAMS, nie ma konieczności dalszego wyjaśniania alertu. Podobne postępowanie należy przeprowadzić jeżeli powodem wygenerowania alertu jest wciśnięty przycisk CAPS LOCK, należy go wyłączyć i ponownie weryfikację leku.

#### 2. Nieaktywny status opakowania

Jeśli przyczyną alertu została wskazana jako *ponowne ustawienie statusu na opakowaniu* (PCK\_19), należy zweryfikować czy pierwsza zmiana statusu leku na *nieaktywny* nastąpiła w tej samej placówce oraz wprowadzić odpowiedni komentarz do aplikacji NAMS dotyczący przyczyny ponownej próby wycofania leku z PLMVS.

#### 3. Brak danych w PLMVS

Główną przyczyną tego rodzaju alertów jest niezaladowanie danych do bazy przez wytwórcę. Treść alertów może być następująca: nieznan numer seryjny lub nieznan partia/seria produktu. W omawianej sytuacji farmaceuta powinien opisać okoliczności wygenerowania alertu w komentarzu w aplikacji NAMS. Należy pamiętać, aby załączyć zdjęcie omawianego opakowania, na którym będzie dobrze widoczny kod 2D. Opakowanie jest niezbędne do prawidłowego procedowania zgłoszenia przez wytwórcę. Po przeprowadzeniu analizy wytwórca poinformuje o dalszym postępowaniu względem omawianego leku. Do czasu otrzymania odpowiedzi i wyjaśnienia sytuacji dany lek nie może zostać wydany pacjentowi.

#### KOMUNIKAT

Komunikaty są to informacje wygenerowane przez system PLMVS lub oprogramowanie apteczne informujące o nieprawidłowościach, które farmaceuta powinien rozwiązać we własnym zakresie. Do najczęstszych komunikatów

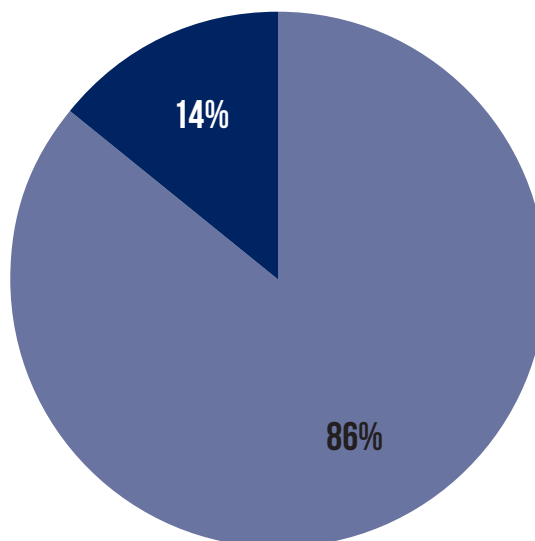
należą: nieprawidłowy LOGIN użytkownika lub błędne hasło wprowadzone podczas próby logowania do PLMVS, informacja o zablokowanym koncie, komunikat o wygaśnięciu certyfikatu do PLMVS. Informacje, jak należy postępować w takich przypadkach, znajdują się na stronie Fundacji KOWAL, w Kompendium Wiedzy na temat PLMVS lub w instrukcji oprogramowania dostarczonej przez dostawcę.

Innym rodzajem komunikatu jest informacja *Forbidden 403* pojawiająca się na stronie przeglądarki. Informuje ona o braku certyfikatu dostępowego do PLMVS na danym komputerze. Może się pojawić podczas wykonywania następujących czynności: próba logowania do aplikacji NAMS, próba logowania do Graficznego Interfejsu Użytkownika, próba zmiany hasła do PLMVS lub NAMS w przeglądarce. Po wyświetleniu się omawianego komunikatu farmaceuta powinien upewnić się, czy korzysta z jednostki komputerowej, na której fizycznie wgrany jest plik z certyfikatem dostępowym do PLMVS.

### GŁÓWNE PROBLEMY W PLACÓWKACH SZPITALNYCH

Podobnie jak pozostali użytkownicy systemu weryfikacji leków, również placówki szpitalne są zobowiązane do przestrzegania i wypełniania obowiązków wynikających z Rozporządzenia Delegowanego Komisji (UE) 2016/161 oraz przepisów krajowych. Fundacja KOWAL aktywnie wspiera farmaceutów zarówno w kwestiach administracyjnych oraz

Wykres 1. Alerty wygenerowane w placówkach szpitalnych w styczniu 2024



Źródło: własne

w przeprowadzaniu analiz wygenerowanych alertów. Fundacja KOWAL przeprowadziła szczegółową analizę dotyczącą alertów generowanych w grupie aptek szpitalnych oraz działów farmacji szpitalnej, następnie przedstawiła najczęstsze przyczyny alertów generowanych w omawianej grupie użytkowników.

Najczęstszą przyczyną alertów generowanych w placówkach szpitalnych jest – *Ponowne ustawienie statusu na opakowaniu* – PCK\_19. Alert ten

informuje farmaceutę o tym, że status danego opakowania został wcześniej zmieniony w tej lub innej placówce i nie może zostać zmieniony ponownie. Powodem wygenerowania omawianego alertu jest próba ponownego dezaktywowania w systemie PLMVS skanowanego opakowania leku przez farmaceutę. Zgodnie z przepisami lek o nieaktywnym statusie w systemie PLMVS nie może zostać z niego ponownie wycofany, każde takie działanie spowoduje

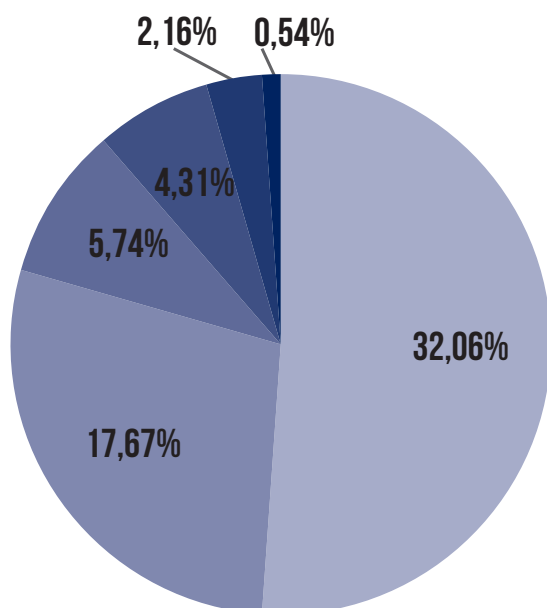
wygenerowanie kolejnego alertu o treści *Ponowne ustawienie statusu na opakowaniu* (PCK\_19).

Fundacja KOWAL jest w nieustającym kontakcie z farmaceutami i wspiera ich w rozwiązywaniu pojawiających się trudności podczas skanowania i weryfikowania leków. Najczęściej pojawiającymi się przyczynami wygenerowania alertów są nieprecyzyjne instrukcje postępowania przy skanowaniu leków lub wręcz ich brak oraz niewystarczające szkolenia w zakresie wdrożonych procedur postępowania przy skanowaniu leku. Przy wdrażaniu nowych rozwiązań w tak specjalistycznych podmiotach jak placówki szpitalne, przygotowanie odpowiednich procedur dokładnie opisujących poszczególne czynności jest niezbędne i pozwala na wyeliminowanie wątpliwości pracowników podczas codziennej pracy. Procedury muszą odzwierciedlać faktyczny obieg produktów leczniczych i być dostosowane do innych wdrożonych procedur. Nie jest to łatwe zadanie, jednak wykonanie tej pracy zapewni sprawniejszą realizację obowiązków spoczywających na szpitalu oraz zminimalizowanie liczby alertów podczas weryfikowania leków.

#### APLIKACJA NAMS – ŁATWIEJSZA ANALIZA ALERTÓW

Wychodząc naprzeciw potrzebom farmaceutów w lipcu 2023 roku Fundacja KOWAL udostępniła innowacyjną

Wykres 2. Przyczyny alertów wygenerowanych w placówkach szpitalnych w styczniu 2024



Źródło: własne

aplikację do zarządzania alertami – NAMS. Jest to darmowa aplikacja umożliwiająca monitorowanie i zarządzanie alertami w danej placówce oraz szybszą i bezpośrednią komunikacją z wytwórcą leku. Dzięki niej farmaceuta w jednym miejscu będzie miał dostęp do wszystkich alertów wygenerowanych w placówce, co umożliwi sprawną i skuteczną analizę. Aby uzyskać dostęp do aplikacji NAMS nie są potrzebne żadne dodatkowe dane lub certyfikaty. Jedynym warunkiem jest posiadanie aktualnego certyfikatu dostępowego do PLMVS na komputerze, a farmaceuta loguje się za pomocą loginu i hasła do PLMVS. Aplikacja NAMS posiada szereg funkcjonalności, które umożliwiają użytkownikom stałe monitorowanie wygenerowanych alertów, zawiera również szereg algorytmów, które wstępnie analizują przyczyny alertów, ułatwiając ich dalszą analizę i wyjaśnianie.

### NAMS – CO PO ZALOGOWANIU

Na stronie głównej widoczne są statystyki oraz wykresy dotyczące alertów wygenerowanych w danej placówce. Z powyższych danych farmaceuta może dowiedzieć się m.in. jaka liczba alertów została wygenerowana, jaka jest ich przyczyna oraz jaki jest aktualny status. W kolejnej zakładce o nazwie ALERTY, Farmaceuta ma dostęp do konkretnych alertów. Po kliknięciu w Alert ID zobaczymy szczegóły wygenerowanych

alertów, dzięki którym będzie można zidentyfikować m.in. nazwę leku, numer seryjny oraz datę wygenerowania alertu. Oprócz omawianych funkcji aplikacja NAMS posiada zaawansowane algorytmy, które wstępnie segregują alerty do poszczególnych kategorii, co ułatwia jego analizę. Alert może zostać przyporządkowany do takich kategorii jak m.in.: wskazany element jest za krótki, nieprawidłowa długość numeru seryjnego lub problem z wielkością znaków. Funkcja ta ma na celu skrócenie czasu analizy alertu przez farmaceutę oraz wskazanie, co mogło być prawdopodobną przyczyną jego wygenerowania. Oprócz wymienionych funkcjonalności aplikacja NAMS oferuje szybką i sprawną komunikację z wytwórcą w celu wyjaśnienia alertów oraz możliwość stałej kontroli i monitorowania postępów w ich wyjaśnianiu, a w przypadku konieczności zgłaszania ich do Inspekcji Farmaceutycznej.

### CO DALEJ?

Każdy z uczestników rynku farmaceutycznego mierzy się z wyzwaniami związanymi z wdrożeniem systemu weryfikacji. Począwszy od przygotowania systemów informatycznych, przechowujących informacje o lekach na receptę sprzedawanych w krajach Unii Europejskiej, poprzez zmianę linii produkcyjnych i dystrybucyjnych, aż po dostarczanie leków pacjentom

w aptekach i szpitalach. Specyfika zadań hurtowników i farmaceutów oraz różnorodność posiadanych rozwiązań informatycznych sprawia, że zadanie nie jest proste i wymaga odpowiednich nakładów pracy oraz czasu. Przed szczególnym wyzwaniem stoją placówki szpitalne, gdzie dotychczas niejednokrotnie obrót magazynowy odbywał się na papierze, a przejście na system informatyczny było zwykle odkładane w czasie z różnych względów. Należy się jednak przyjrzeć samej idei powstania systemu weryfikacji leków. Głównym założeniem jest zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów poprzez poprawę jakości świadczeń zdrowotnych oraz zwiększenie dostępności do terapii lekowych. Nie ma potwierdzonych doniesień o przypadkach wykrycia sfałszowanych produktów w legalnym łańcuchu dystrybucji w Polsce, ale pojawiły się sygnały o takich próbach w innych krajach europejskich. Niemalże znaczenie ma funkcja prewencyjna PLMVS, zdecydowanie trudniej jest sprzedać produkty sfałszowane do jednostki, która weryfikuje oryginalność każdego leku. Mając na uwadze informacje o fałszowanych lekach nie można ograniczać tego problemu wyłącznie do placówek aptecznych, zagrożenie może pojawić się także w szpitalach. Wdrożenie systemu weryfikacji w placówkach szpitalnych zdecydowanie podnosi bezpieczeństwo hospitalizowanych pacjentów i zwiększa ich zaufanie do opieki zdrowotnej.

Redakcja  
**urtica**

## Innowacje w Ochronie Zdrowia: Czy system weryfikacji autentyczności leków musi być drogi? Koszty vs. Korzyści

**W dzisiejszym świecie, gdzie innowacja spotyka się z potrzebą zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa i skuteczności w opiece zdrowotnej, rozmawiamy z Anną Gaworską-Olszewską, doświadczoną Managerką ds. Innowacji i Rozwoju Usług w Urtice, która dzieli się z nami swoimi spostrzeżeniami na temat SWAL – systemu weryfikacji autentyczności leków w Urtice.**

**Cześć Aniu, w Urtice piastujesz stanowisko Managerki ds. Innowacji i Rozwoju Usług. Opowiedz proszę, na czym polegają Twoje codzienne obowiązki.**

**A.G.O.:** Cześć Olu, cieszę się, że mogę uczestniczyć w tej rozmowie. Moje główne zadania obejmują identyfikację i analizę nowatorskich rozwiązań w branży. Na moim stanowisku współpracuję z zespołem handlowym, terenowym, projektowym, analizy danych i marketingiem. Biorę udział w procesie koncepcyjnym, a następnie komercjalizuję wybrane usługi. Moją rolą jest również monitorowanie wyników ich wdrożenia i dostosowywanie strategii, aby osiągnąć jak największy sukces.

**No właśnie, do takich usług należy również SWAL, czyli system weryfikacji autentyczności leków który proponuje Urtica. Powiedz, dlaczego weryfikacja autentyczności leków jest**

**tak istotna dla podmiotów leczniczych oraz dlaczego Urtica – hurtownia farmaceutyczna zdecydowała się na rozwój tego rodzaju usługi?**

**A.G.O.:** Weryfikacja autentyczności leków w szpitalach jest kluczowa. Po pierwsze, zapewnia to bezpieczeństwo pacjentów, eliminując ryzyko podawania podrabianych lub sfałszowanych leków. Po drugie, pomaga to w kontrolowaniu jakości farmaceutycznej, co jest istotne dla skuteczności leczenia.

Misja, wpisana w Katalog Wartości Urtiki brzmi: „Wszystko dla zdrowia, bo pacjent jest najważniejszy.” Decyzja, aby zbudować własny system weryfikacji autentyczności leków wynika z naszego zobowiązania do zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów oraz dostarczania najwyższej jakości usług farmaceutycznych. Wdrażanie systemu do weryfikacji autentyczności leków w szpitalach umożliwia nam aktywny udział

w zapobieganiu wprowadzaniu podrabianych leków do obiegu, co jest kluczowe dla ochrony zdrowia pacjentów.

Proponowany przez nas system nie tylko zwiększa bezpieczeństwo pacjentów poprzez weryfikację autentyczności leków, ale także ułatwia proces weryfikacji autentyczności leków w szpitalach. Redukuje ryzyko błędów związanych z identyfikacją leków, co ma wpływ na poprawę jakości obsługi farmaceutycznej w placówkach zdrowotnych. Dla nas jako hurtowni oznacza to dodatkowy nadzór nad serializacją.

**W ostatnich latach coraz częściej mówi się o konieczności implementacji systemów do weryfikacji autentyczności leków. Każde nowe przedsięwzięcie wiąże się z koniecznością poniesienia często wysokich kosztów...**

**A.G.O.:** Koszty wdrożenia systemu do weryfikacji autentyczności leków



są zazwyczaj uzasadnione przez korzyści, jakie przynoszą. Oczywiście, inwestycje te mogą być uznawane za kosztowne, ale trzeba spojrzeć na nie jako na inwestycję w bezpieczeństwo pacjentów i jakość leczenia. W dłuższej perspektywie mogą one przynieść oszczędności, unikając konsekwencji związanych z podawaniem nieautentycznych leków.

**Zapoznając się z ofertami, można zauważyć, że ceny są dość zróżnicowane. Z czego to wynika? Co różni droższe i tańsze systemy weryfikacji autentyczności leków?**

**A.G.O.:** Różnice mogą występować w zakresie funkcji, skomplikowania systemu czy szybkości działania. To co najważniejsze, każdy system powinien spełniać wymogi tzw. dyrektywy anty-falszywkowej oraz Krajowej Organizacji Weryfikacji Autentyczności Leków.

**Czy tak jest w przypadku rozwiązań proponowanych przez Urtikę?**

**A.G.O.:** Tak, nasze rozwiązanie w pełni integruje się z Krajową Organizacją Weryfikacji Autentyczności Leków, co oznacza, że działa zgodnie z obowiązującymi normami i standardami w zakresie bezpieczeństwa leków. Naszym celem jest nie tylko sprostać tym wymogom, ale również przewyższyć je, dostarczając najwyższej jakości narzędzia dla sektora farmaceutycznego.

**Jakość i gwarancja zgodności procesów z obowiązującym prawem to oczywiście podstawa. Powiedz, jakie są zalety naszego systemu weryfikacji autentyczności leków z perspektywy szpitala?**

**A.G.O.:** Nasza aplikacja – SWAL została stworzona z myślą o dostarczeniu szpitalom skutecznego i przystępnego cenowo narzędzia do weryfikacji autentyczności leków. Dzięki mobilnej aplikacji na terminal skanujący oraz dostępowi do kokpitu menedżerskiego, szpitale zyskują nie tylko szybkość wdrażania, ale także elastyczność w codziennych operacjach, takich jak wydanie, zniszczenie, zwrot czy pobieranie próbek leków.

**Jednym z wyróżniających elementów SWAL jest możliwość wyświetlania informacji z kodu dwuwymiarowego na terminalu skanującym. Jakie konkretne informacje mogą być odczytane**

**przez czytnik i jakie korzyści to niesie dla personelu szpitalnego?**

**A.G.O.:** Nasza aplikacja pozwala na odczytanie kluczowych informacji z kodu dwuwymiarowego, takich jak nazwa leku, producent, dawki, jednostki, informacja o zawartości opakowania, ilość sztuk, data ważności, kod EAN czy seria produkcyjna. Dzięki temu personel ma natychmiastowy dostęp do pełnych danych dotyczących danego leku, co znacząco ułatwia pracę, skraca czas obsługi procesu, a także zwiększa bezpieczeństwo pacjentów.

**Każdy nowy system ma na celu usprawnienie pracy, ale aby móc z niego w pełni korzystać trzeba się go nauczyć. Jak ma się ta kwestia w przypadku SWAL?**

**A.G.O.:** Zawsze projektujemy nasze systemy z myślą o intuicyjności i łatwości obsługi. Wspieramy także naszych klientów w procesie szkolenia, dostarczając niezbędne materiały edukacyjne. Naszym celem jest maksymalne ułatwienie personelowi aptek szpitalnych korzystania z naszych rozwiązań, aby mogli skupić się na zapewnieniu wysokiej jakości opieki farmaceutycznej. SWAL to nie tylko narzędzie, ale i wsparcie merytoryczne z naszej strony.

**Stworzenie intuicyjnej aplikacji to jedno, ale jak widać jego wprowadzenie na rynek to bardzo złożony proces. Powiedz, jakie są główne wyzwania mogą pojawić się podczas komercjalizacji systemu weryfikacji autentyczności leków, zwłaszcza w kontekście współpracy z placówkami szpitalnymi?**

**A.G.O.:** Jednym z najważniejszych wyzwań jest przekonanie szpitali do konieczności inwestycji w taki system. Wielu zarządców może obawiać się kosztów i obciążeń administracyjnych związanych z wdrożeniem nowej technologii. Ważne jest, aby skutecznie komunikować korzyści i długofalowe oszczędności związane z bezpieczeństwem pacjenta oraz efektywnością operacyjną.

**Czy SWAL to skończony produkt, a może istnieją plany rozwojowe związane z tym systemem w najbliższych latach?**

**A.G.O.:** Naszym celem jest rozszerzenie dostępności systemu dla większej

ilości szpitali i innych placówek opieki zdrowotnej. Jednocześnie stale pracujemy nad udoskonalaniem naszych produktów. Planujemy rozwijać funkcjonalności SWAL, dostosowując je do ewoluujących potrzeb szpitali i innych świadczeniodawców. Co ważne, intensyfikujemy też prace nad integracją SWAL z innymi systemami, aby nasze rozwiązanie było jeszcze bardziej wszechstronne i zgodne z wymaganiami klientów.

**Dziękuję Ci za udzielenie cennych informacji na temat systemu SWAL. Miło jest rozmawiać o kolejnych innowacyjnych narzędziach, które mogą przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa i zdrowia pacjentów w szpitalach a jeszcze milej – brać aktywny udział w ich wdrażaniu. Jakie to uczucie?**

**A.G.O.:** Cieszę się pracą w firmie, która stawia na innowacyjność i rozwój. Urtica oferuje inspirujące środowisko pracy, wspierając mnie w zdobywaniu nowych umiejętności i rozwijaniu się zawodowo. Fakt, że moja praca ma realny wpływ na rozwój firmy i satysfakcję klientów, stanowi dla mnie motywację do podejmowania nowych wyzwań i dążenia do ciągłego doskonalenia naszych usług.

**Czy jest coś, co szczególnie cenisz sobie w pracy w Urtice?**

**A.G.O.:** Możliwość współpracy z utalentowanymi i pasjonującymi ludźmi. Klimat otwartości na pomysły oraz gotowość do eksperymentowania sprawiają, że codzienna praca jest inspirująca i pełna wyzwań. Ponadto, nasza firma zawsze stawia klienta na pierwszym miejscu, co sprawia, że moja praca ma bezpośredni wpływ na zadowolenie klientów i rozwój firmy na rynku.

**Pięknie powiedziane. Aniu, raz jeszcze dziękuję Ci za rozmowę.**

**A.G.O.:** Dziękuję za zaproszenie, jestem dostępna do udzielenia dalszych informacji na temat naszych rozwiązań w każdej chwili.

**Rozmawiała:**

Aleksandra Cencora  
Specjalista ds. Marketingu  
Urtica Sp. z o.o.



# SWAL

## SYSTEM WERYFIKACJI AUTENTYCZNOŚCI LEKÓW



### GOTOWOŚĆ

Możliwość pracy 24/7.



### KONTROLA

Kontrolowanie produktów leczniczych pod kątem daty ważności.



### SMART

Praca na przenośnym urządzeniu mobilnym.



### ZGODNOŚĆ Z PRAWEM

Weryfikacja produktu leczniczego pod kątem Dyrektywy Antyfałszywkowej.



### WIELOZADA- NIOWOŚĆ

Możliwość pracy wielu użytkowników jednocześnie.



### OSZCZĘDNOŚĆ CZASU

Szybka i przejrzysta aplikacja.



### KOKPIT MENEDŻERSKI

Podgląd on-line wszystkich wykonanych skanów.



### DOSTĘP DO HISTORII

Pełna historia z uwzględnieniem szczegółowych informacji.



### WSPARCIE ZESPOŁU HELPDESK

Obsługa certyfikatów szpitala. Konta użytkowników.



### BEZPIECZEŃSTWO

Pełny monitoring statusu wykonania akcji.



### NIEZALEŻNOŚĆ

Praca niezależnie od systemu szpitalnego HIS.



### MOBILNOŚĆ

Możliwość pracy w dowolnym miejscu apteki i szpitala.

**Od 9 lutego 2019 r. apteki obligowane są do stosowania odpowiedniego systemu informacyjnego, który ma za zadanie weryfikowanie autentyczności produktów leczniczych.**

Wychodząc naprzeciw potrzebom rynkowym i unijnym regulacjom prawnym (Dyrektywa Antyfałszywkowa), Urtica udostępnia aptekom szpitalnym System Weryfikacji Autentyczności Leków (SWAL). Dzięki niemu apteki mają możliwość swobodnego skanowania produktów leczniczych i kontrolowania ich autentyczności. To również jeden z elementów procesu cyfryzacji, jaki zachodzi na rynku europejskim w branży medycznej.

## JAK WYGLĄDA WSPÓŁPRACA Z URTICĄ PRZY SYSTEMIE SWAL?



### KROK 1

Analiza potrzeb i zaproponowanie optymalnego rozwiązania dla Twojej placówki w zakresie weryfikacji autentyczności leków.



### KROK 2

Bezpłatny miesięczny pilotaż – przekonaj się, że to rozwiązanie jest uszyte na miarę Twoich potrzeb.



### KROK 3

Finalizacja ustaleń i wdrożenie systemu.



### KROK 4

Przeszkolenie ze sposobu użytkowania systemu.



### KROK 5

Wsparcie powdrożeniowe (HelpDesk).



### KROK 6

Bieżący kontakt z Twoją placówką i optymalizacja procesów w ramach SWAL.



# Fundacja Urtica Dzieciom

## Działajmy razem na rzecz dzieci chorych onkologicznie

### Kampania 1,5%

Julia Łowicka to 8-latką, która już od czterech lat zmagą się z ostrą białaczką szpikową. Pierwsze objawy pojawiły się w grudniu roku 2019. U dziewczynki nagle pojawił się straszny ból pleców oraz krwiak na nodze. Julka wraz z rodzicami mieszkała wtedy w Berlinie, a tamtejsi lekarze na początku podejrzewali przewiananie nerek. Jednak po wykonaniu morfologii i badań moczu, padła diagnoza – białaczka. Dziewczynka trafiła na oddział onkologii, gdzie przeszła 5 bloków chemioterapii. Dzięki determinacji Julki oraz lekarzy udało się osiągnąć remisję. Następnie Julka przez rok była na chemii podtrzymującej. Jednak po roku wykryto wznowę.

W dniu 15 października 2021 dziewczynka została przeniesiona do Kliniki „Przyłądek Nadziei” we Wrocławiu, gdzie dokonano przeszczepu szpiku. Wyniki były stabilnie, a leczenie Julki szło w dobrym kierunku, odstawiła nawet leki immunosupresyjne. Jednak po 14 miesiącach znowu wykryto wznowę. Objawami była angina, a następnie wybroczyny w buzi. Podczas biopsji okazało się, że szpik zajęty jest już w 80%. 24 lutego 2023 dziewczynka przeszła drugi przeszczep szpiku. Tym razem jednak pojawiły się bardzo poważne powikłania, w tym choroba zarostowa żył wątrobowych. Jednak Julia nie poddawała się i wygrała z chorobą po raz kolejny.

W lipcu dziewczynka przyjechała na rutynowe badania, podczas której wykryto trzecią wznowę. Julia ponownie trafiła do szpitala. Od października wraz z mamą, która tym razem była dawcą, przebywała na oddziale przeszczepowym. Julia dobrze zniosła wieść o kolejnym powrocie choroby. Jej mama określa ją jako dziecko pełne radości, po której nie widać choroby. Dziewczynka rozpoczęła naukę w 1 klasie szkoły podstawowej, jednak choroba uniemożliwiła jej kontynuowanie nauki. Jej największym marzeniem jest lot samolotem. Julka uwielbia być fotografowana, nie ma problemu z pozowaniem. To właśnie podczas sesji zdjęciowej Fundacji Urtica Dzieciom poznaliśmy tę niezwykłą dziewczynkę.

Dzięki działaniom Fundacji Urtica Dzieciom na oddziałach onkologii i hematologii w Polsce pojawia się radość

i nadzieja. Jednak nie moglibyśmy tego dokonać bez wsparcia darczyńców.

Razem malujemy nadzieję! Przekaż 1,5% dla Fundacji Urtica Dzieciom i spraw, aby życie na dziecięcych oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej w Polsce nabrało nowych barw. To bardzo proste! Rozlicz pit za pomocą naszej strony internetowej: [www.urticadzieciom.pl/wesprzyj-nas/przekaz-swoje-15-podatku/](http://www.urticadzieciom.pl/wesprzyj-nas/przekaz-swoje-15-podatku/) lub wpisz nasz numer KRS 0000693315!

BEZPŁATNE  
**ONKOkonsultacje**  
Edycja 2023



**Czym jest projekt?**

W ramach projektu „ONKOKONSULTACJE”, realizowanego przez Fundację Urtica Dzieciom, proponujemy dzieciom chorym na nowotwory oraz ich rodzicom, rodzeństwu opiekunom, konsultacje z psychologiem dziecięcym i psychoonkologiem. Specjaliści udzielą wsparcia w trudnej sytuacji, jaką jest choroba dziecka, pomogą odzyskać równowagę i wskażą kierunki działania.

**Dla kogo?**

Z bezpłatnych konsultacji z psychoonkologiem mogą skorzystać dzieci chorujące onkologicznie (w trakcie diagnozy, na każdym etapie leczenia, ale także osoby w okresie rekonwalescencji i utrzymania zdrowia) oraz członkowie ich rodzin.

**Ważny!** Weź udział w konsultacjach z psychologiem, online bądź telefonicznie!

**Jak się zapisać?**

Aby zapisać się na konsultacje, prosimy o wypełnienie poniższego formularza. Po jego uzupełnieniu skontaktujemy się w celu potwierdzenia zapisu oraz ustalenia terminu konsultacji.



[www.urticadzieciom.pl/zapisy-konsultacje](http://www.urticadzieciom.pl/zapisy-konsultacje)



mgr Katarzyna  
Nowak-Ledniowska



dr hab. n. med. Marzena  
Samaradkiewicz, prof. UM



mgr Iwona Nawara



mgr Elena Kanocha



[urtica.dzieciom](http://urtica.dzieciom)



[urticadzieciom.pl](http://urticadzieciom.pl)



## Podsumowanie Onkokonsultacji

Od października 2023 r. trwa czwarta edycja bezpłatnych „Onkokonsultacji” psychologicznych i dietetycznych dla dzieci chorych onkologicznie oraz ich najbliższych. Sesje terapeutyczne online prowadzone są przez specjalistów z Centrum Psychoonkologii Unicorn, z którym Fundacja Urtica Dzieciom współpracuje od lat. Konsultacje prowadzone są w języku polskim oraz ukraińskim. W gronie specjalistów znajdują się: dr hab. N. med. Marzena Samaradakiewicz, mgr Iwona Nawara, mgr Katarzyna Nowak-Ledniowska, mgr Elena Łanocha, Anna Załubska.

Obecnie uczestnikami jest 24 osoby, które przebywają pod opieką szpitali w: Krakowie, Warszawie, Wrocławiu, Katowicach, Zabrze, Bydgoszczy, Lublinie, a także w Norwegii. W sumie odbyło się już ponad 100 spotkań z dziećmi oraz ich najbliższymi. Projekt finansowany jest ze środków pozyskanych od organizacji Direct Relief i realizowany będzie do końca marca. Obecnie nadal prowadzone są zapisy do projektu, które odbywają się poprzez stronę internetową: [www.urtica-dzieciom.pl/zapisy-konsultacje](http://www.urtica-dzieciom.pl/zapisy-konsultacje). Do udziału w konsultacjach zapraszamy wszystkie dzieci chorujące onkologicznie, bez względu na etap choroby oraz osoby im najbliższe.



## Zimowa edycja Urtica Dzieciom Camp

Za nami zimowa edycja turnusów terapeutycznych Urtica Dzieciom Camp. Po raz kolejny turnusy odbyły się dzięki współpracy Fundacji Urtica Dzieciom z Centrum Psychoonkologii Unicorn w Krakowie. Uczestnikami campów były dzieci chore onkologicznie, pochodzące z Ukrainy, które obecnie przebywają na leczeniu w Polsce oraz ich rodzice.

Dzięki pozyskaniu grantu z organizacji Direct Relief sfinansowaliśmy dwa turnusy w terminach: 26.02.2024-02.03.2024 oraz 10.03.2024-15.03.2024, a uczestniczyło w nich ponad 30 osób. Podczas 6-dniowych zjazdów uczestnicy mieli okazję brać udział w warsztatach z: psychoonkologiem, psychologiem dziecięcym, dietetykiem, a także uczestniczyć w zajęciach muzycznych, ruchowych oraz przyrodniczych.



Wszyscy uczestnicy mieli także okazję zwiedzić przepiękny Kraków w towarzystwie wykwalifikowanego przewodnika. Nie zabrakło także niespodzianki zorganizowanej przez Fundację Urtica Dzieciom, czyli warsztatów plastycznych.

Celem turnusów jest budowanie poczucia własnej wartości, pewności siebie, zaufania oraz przyjaźni. Uczestnicy nie czują skrępowani, ponieważ każdy z nich mierzy się z tym samym problemem jakim jest choroba. Z relacji uczestników wiemy, że bardzo cenią sobie czas spędzony na turnusie i chcieliby uczestniczyć w kolejnych edycjach campów.

W wolnym czasie uczestnicy mogli skorzystać z indywidualnych konsultacji z psychologiem albo wybrać się na samodzielne wycieczki. Podczas turnusów towarzyszyli im także wolontariusze firmy Urtica, którzy wspierali kadre, ale także rodziców zapewniając im chwilę oddechu oraz dając możliwość integracji.

Opracowanie: Paulina Kucińska  
Specjalistka ds. marketingu  
Urtica Sp. z o.o.

URTICA  
Dzieciom  
EST. 1997  
FUNDACJA

1,5%

KRS 0000693315

RAZEM MALUJEMY NADZIEJĘ!

**Przekazując 1,5% podatku  
Fundacji Urtica Dzieciom,  
wspierasz oddziały  
onkologii dziecięcej**

URTICA  
EST. *Dzieciom* 1997  
FUNDACJA



# PORTAL CHARYTATYWNY

## FUrtka

JUŻ WKRÓTCE!  
BĄDŹ Z NAMI NA BIEŻĄCO





# e-urtica.pl

Portal dla aptek szpitalnych



Więcej o portalu przeczytasz na s. 56–57.

urtica