
FARMACJA

REGIONU PÓŁNOCNO-WSCHODNIEGO

BIULETYN INFORMACYJNY
OKRĘGOWEJ IZBY APTEKARSKIEJ
W BIAŁYMSTOKU



Na okładce: Sepsa (łac. sepsis), dawniej nazywana posocznicą, jest gwałtowną uogólnioną reakcją zapalną organizmu na zakażenie. Reakcję tę wywołują krążące w krwi drobnoustroje, najczęściej bakterie oraz ich toksyny, ale też grzyby, rzadziej wirusy.

Farmacja Regionu Północno-Wschodniego ***Biuletyn Informacyjny Izby Aptekarskiej w Białymstoku***

Komitet Redakcyjny:

Dorota Bielonko, Agnieszka Kita,
Jarosław Mateuszuk /redaktor prowadzący/,
Elżbieta Rutkowska, Tomasz Sawicki, Michał Tomczyk.

Przygotowanie do druku: Elżbieta Jarmoc - Biuro OIA Białystok

Wydawca:

Okręgowa Izba Aptekarska w Białymstoku

15-435 Białystok, ul. Ludwika Zamenhofska 27

tel./fax 085-732-52-75, tel. 085-740-60-72

www.oiab.com.pl

e-mail: biuro@oiab.com.pl

Nr konta bankowego: 16 1020 1332 0000 1102 0232 6403

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, (ogólne rozporządzenie o ochronie danych osobowych), zwane powszechnie RODO informujemy, że: Administratorem Pani/Pana danych osobowych jest Okręgowa Izba Aptekarska w Białymstoku, ul. Zamenhofska 27; 15-435 Białystok

- Pani/Pana dane osobowe przetwarzane będą w celu realizacji przepisów prawa.
- Posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych oraz do ich poprawiania.

Podanie danych osobowych zawartych w Biuletynie Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymstoku jest dobrowolne.

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam umieszczonych w biuletynie.

Poezje w nr 4/114 Biuletynu

W niniejszym numerze Biuletynu po raz kolejny prezentujemy wiersze **mgr farm. Haliny Wnorowskiej**. Pochodzą one z najnowszego tomiku autorki pt.: „Dopóki jestem”, wydanego w Łomży w roku 2022.

Serdecznie zachęcamy wszystkich Państwa do prezentacji swoich talentów na łamach naszego periodyku.

Red.

Halina Wnorowska

Jest taka cisza...

Jest taka cisza,
gdy każde westchnienie
gromadzi w sobie doskonałą całość.
Na poły - smutek, rozpacz i cierpienie,
na poły - wiara w miłosierdzia stałość.

Są takie wiatry
odnową wiejące,
co przekartkują i zamkną kroniki.
Są takie róże, na śniegu kwitnące,
balsamy duszy, nadziei świetliki.

Jest taka iskra,
co budzi sumienie,
jasność widzenia czyni wszechobecną.
Jest taka miłość, która nie ocenia,
przy której zawsze czuję się jak dziecko.

SPIS TREŚCI

Poezje w nr 4/114	1
Spis treści	2
Słowo od Prezesa	3
Kalendarium prac OIA za IV kwartał 2022 r.	7
Z prac Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku	
Sprawozdanie z działalności ORA za IV kwartał 2022 r.	14
Komunikat Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymstoku	17
Porady Prawne	
Informacja o pracy prawnika OIA w Białymstoku.....	19
Kontrola aptek przez WIF – <i>r.pr. E. Nowak</i>	20
Informacja ogólna dotycząca wystawiania recept farmaceutycznych – <i>mgr farm. J. Mateuszuk, r.pr. E. Nowak</i>	26
Medycyna dla Farmaceutów	
Sepsa i wstrząs septyczny - „cichy zabójca”- <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	32
Perspektywy rozwoju terapii genowej w aspekcie zastosowania w chorobach uznawanych za nieuleczalne - <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	43
Innowacyjna terapia genowa wrodzonej ślepoty Lebera - <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	49
Hormonalna terapia zastępcza u kobiet - wybrane zagadnienia związane z bezpieczeństwem terapii - <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	52
Hormonalna terapia zastępcza u mężczyzn - wybrane zagadnienia związane z bezpieczeństwem terapii - <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	60

Słowo od Prezesa

Koleżanki i koledzy,

czwarty kwartał 2022 r. przyniósł całemu środowisku kilka niespodzianek, których autorem było Ministerstwo Zdrowia lub Główny Inspektor Farmaceutyczny. Pierwszą z „niespodzianek” okazała się publikacja, w dniu 18 listopada 2022 r. rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 października 2022 r. w sprawie szczegółowych warunków prowadzenia apteki. Pomimo wcześniejszego apelu skierowanego przez Naczelną Izbę Aptekarską do Ministra Zdrowia (jeszcze na etapie prac legislacyjnych) o nie podpisywanie tego rozporządzenia, jak też późniejszego, stanowczego sprzeciwu Naczelnej Rady Aptekarskiej powyższe, kontrowersyjne rozporządzenie zostało podpisane i opublikowane w Dzienniku Ustaw. Dlaczego napisałem, iż jest to rozporządzenie kontrowersyjne? Głównym powodem użycia takiego określenia są wprowadzane w nim merytorycznie nieuzasadnione przepisy dotyczące m.in. konieczności wymiany wzorcowanych termo-higrometrów w pomieszczeniach apteki na takie, które monitorują temperaturę i wilgotność całodobowo, choć w pomieszczeniach apteki nie występują nagle i niespodziewane skoki temperatur. W dobie obecnej sytuacji gospodarczej, rosnącej inflacji, problemów z dostępnością wielu leków i dalszego braku podniesienia marż urzędowych nakładanie, na podmioty prowadzące apteki kolejnych obowiązków, wymagających poniesienia dużych nakładów finansowych może okazać się dla wielu z nich problemem, z którym sobie nie poradzą. W zależności od wielkości apteki mówimy o kilku lub kilkunastu termo-higrometrach oraz całym, pozostałym systemie nimi zarządzającym, który wymaga ciągłego monitorowania (zapisu danych z zebranych pomiarów) oraz okresowego ich wzorcowania. Samo rozporządzenie nie precyzuje zasad postępowania w przypadku, potencjalnych skoków temperatury (mało prawdopodobnych) budząc, uzasadnione obawy farmaceutów co do dalszego postępowania i idących za tym, potencjalnych konsekwencji. Podkreślę, iż obecny nadzór nad warunkami przechowywania produktów leczniczych, wyrobów medycznych czy też surowców farmaceutycznych jest na bardzo wysokim poziomie, podlegając m.in. kontroli przez Wojewódzkich Inspektorów Farmaceutycznych. Tym bardziej nałożenie tego obowiązku na apteki wydaje się niezasadne, gdyż poza nałożeniem kolejnych obciążeń finansowych na podmioty prowadzące apteki nie będzie to miało wpływu na rzeczywiste bezpieczeństwo przechowywania produktów leczniczych, wyrobów medycznych czy też surowców farmaceutycznych. Jedynym efektem tego zapisu w rozporządzeniu, poza wspomnianymi kosztami będzie nałożenie na kierownika apteki kolejnych, w mojej opinii nieuzasadnionych zadań. W chwili obecnej kierownik apteki i tak jest już

obciążony wieloma, często dyskusyjnymi obowiązkami – czy musi zostać obciążony kolejnymi, powodującymi, że stanie się jeszcze bardziej „urzędnikiem” aniżeli farmaceutą (nie mając czasu na pracę z pacjentem)? W rozporządzeniu przewidziano okres dostosowawczy (vacatio legis) wynoszący 12 miesięcy w przypadku termohigrometrów oraz 6 miesięcy w przypadku pozostałych zapisów rozporządzenia.

Rozmawiając o kolejnych, nieuzasadnionych kosztach, które ustawodawca ma zamiar nałożyć na **niektórych** uczestników rynku obrotu produktami leczniczymi (w tym aptek ogólnodostępne, punkty apteczne i hurtownie farmaceutyczne) należy powiedzieć o wymienionej na wstępie, drugiej „niespodziance”. Stanowią ją zapisy projektu „Pionizacji Inspekcji Farmaceutycznej” („wrzutkę” dotyczącą obejścia przepisów AdA opisywałem w poprzednim Biuletynie), przygotowanej przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego, będącej elementem prac legislacyjnych nad projektem ustawy o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw. Zgodnie z projektowanymi zmianami podmioty posiadające zezwolenia na prowadzenie apteki ogólnodostępnej, hurtowni farmaceutycznej lub punktu aptecznego będą zobligowane do wnoszenia tzw. „opłaty rocznej”, która ma być jednym z elementów finansowania działalności Inspekcji Farmaceutycznej. Na „opłatę roczną” składałyby się 2 rodzaje obciążeń:

1. Podatek od posiadania zezwoleń (apteka ogólnodostępna, hurtownia farmaceutyczna, punkt apteczny);
2. Podatek od obrotu z działalności objętej zezwoleniem (wysokość podatku miałyby wynosić **0,02% przychodu** w rozumieniu ustawy o podatku dochodowym od osób prawnych lub odpowiedniej ustawy o podatku dochodowym od osób fizycznych. Poza mikroprzedsiębiorcami wszystkie pozostałe podmioty, których dotyczy projektowana zmiana zostałyby dwukrotnie opodatkowane podatkami dochodowymi od tych samych przychodów.

W tym miejscu należałoby zadać pytanie – dlaczego podatek ma być nałożony na apteki ogólnodostępne, hurtownie farmaceutyczne i punkty apteczne, nie zaś na pozostałych uczestników rynku obrotu produktami leczniczymi – sklepy ogólnodostępne, sklepy zielarsko-medyczne i inne placówki obrotu pozaaptecznego? Skala działalności tych podmiotów (ich liczba) jest zdecydowanie większa od liczby funkcjonujących na rynku aptek ogólnodostępnych, hurtowni farmaceutycznych czy punktów aptecznych – dlaczego więc taka opłata miałyby być wnoszona tylko przez część uczestników rynku obrotu produktami leczniczymi? Inną kwestią pozostaje

faktyczna kontrola prawidłowego obrotu produktami leczniczymi w tych placówkach, co leży w zakresie obowiązków Inspekcji Farmaceutycznej. Z jednej strony na apteki/hurtownie farmaceutyczne nakładane są coraz to nowe obowiązki i wymagania (choćby omawiana wyżej kwestia całodobowego monitorowania temperatury i wilgotności w aptekach), będące skrupulatnie weryfikowane przez Inspekcję Farmaceutyczną, z drugiej zaś nie widać takich działań w kierunku podmiotów obrotu pozaaptecznego (które nawet nie są ujęte w żadnym centralnym rejestrze).

Sam przepis o opłacie rocznej narusza także konstytucyjną zasadę równości wobec prawa – inne podmioty, poza mikroprzedsiębiorcami byłyby zobligowane do opłacania podatku od przychodu z całej działalności objętej zezwoleniem, w tym przychodów z obrotu produktami nie wymagającymi zezwoleń. Prowadzi to do uprzywilejowania podmiotów prowadzących obrót takim samym asortymentem, nie wymagającym zezwoleń, ponieważ ich nie dotyczy opłata roczna.

Warto też pamiętać, iż wprowadzenie opłaty rocznej nie pozostanie bez wpływu na pacjentów – podmioty zobowiązane do wnoszenia nowego podatku zostaną zmuszone (przez coraz trudniejszą sytuację ekonomiczną) do przełożenia tych kosztów na ceny produktów, co w konsekwencji dotknie samych pacjentów.

Przedstawione uwagi znalazły się także w stanowisku Naczelnej Rady Aptekarskiej, które zostało przekazane Pani Ewie Krajewskiej, Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu. Swoją ważną głos i stanowisko w sprawie „opłaty rocznej”, skierowany do Prezesa Rady Ministrów, Ministra Zdrowia oraz Głównego Inspektora Farmaceutycznego wystosowały także organizacje rynku farmaceutycznego, wśród których znalazła się Naczelna Izba Aptekarska.

Niespodzianką, na pewno nie są coraz częstsze braki dotyczące różnych produktów leczniczych – z tym problemem zmagają się cały rynek farmaceutyczny. Sytuacji nie ułatwia rosnąca ilość infekcji, w tym coraz częściej diagnozowanej grypy typu B. Braki dotyczą różnych grup – zarówno antybiotyków w postaciach pediatrycznych, preparatów przeciwwirusowych, jak też choćby semaglutynu czy wielu innych. W ostatnich tygodniach, na polecenie Ministerstwa Zdrowia Główny Inspektor Farmaceutyczny przygotował i rozpoczął systematyczne przekazywanie informacji o lekach o utrudnionej dostępności. Informacja ta jest przekazywana zarówno lekarzom (poprzez NIL i dalej OIL), jak i farmaceutom (odpowiednio przez NIA i OIA). Zachęcam do zapoznawania się z przesyłanymi zestawieniami. Równocześnie pamiętajmy (niezależnie od wypowiedzi przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia czy też GIF-u), iż o prawdziwej dostępności będziemy mogli mówić dopiero wówczas, kiedy pacjenci nie będą musieli biegać w poszukiwaniu leków od apteki do apteki.

W bieżącym wydaniu Biuletynu zostały opublikowane ciekawe materiały dotyczące zakresu kontroli przeprowadzanych w aptekach przez Inspekcję Farmaceutyczną (na

co warto zwrócić uwagę przygotowując się do takiej kontroli) jak też omówienie tematu związanego z wystawianiem recept farmaceutycznych. W imieniu autorów – mgr farm. Jarosława Mateuszuka (Redaktora Naczelnego Biuletynu) oraz Rady Prawnego OIA w Białymstoku – mec. Elżbiety Nowak gorąco zapraszam do zapoznania się z przygotowanymi artykułami.

Zgodnie z ostatnimi informacjami, od dnia 1 stycznia 2023 r. Narodowy Fundusz Zdrowia będzie w dalszym ciągu finansował wykonywanie szczepień przeciw grypie. Za każde podanie szczepionki przeciw grypie NFZ zapłaci 21,83 zł. Stawkę wyliczyła Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opłata obejmuje kwalifikację do szczepienia oraz podanie szczepionki przez osobę uprawnioną, zaś samo finansowanie potrwa do końca marca 2023 r.

W przypadku jakichkolwiek pytań pozostaję do dyspozycji wraz z członkami Okręgowej Rady Aptekarskiej oraz pracownikami Biura Izby.

W Nowym Roku życzę wszystkim jak najwięcej zdrowia, samych sukcesów, realizacji wszystkich postawionych sobie celów w życiu prywatnym i zawodowym oraz dużo uśmiechu i zrozumienia ze strony pacjentów.

Pozdrawiam serdecznie,

Tomasz Sawicki

Prezes ORA w Białymstoku

Halina Wnorowska

Chwytam, unoszę

Chwytam, unoszę
nici pamięci, urywki rozmów,
strzępy uśmiechów.
Obecność skryta, nieoczywista
lecz odczuwalna
w każdym oddechu.

Czy ją przywołam ?
-Pragnienie wielkie.
Dziś tajemnicą przyobleczona.
Sny - czystą kartą,
jawa - nie zdradza,
przez którą bramę,
na którą stronę...

Kalendarium prac OIA w Białymstoku

IV kwartał 2022 r.

04.10.2022 r.

Udział Prezesa ORA w zebraniu zespołu ds. aptek Naczelnej Rady Aptekarskiej, telekonferencja.

07.10.2022 r.

Udział Prezesa ORA w inauguracji nowego roku akademickiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku .

25.10.2022 r.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku (sprawozdanie w Biuletynie), telekonferencja.

26.10.2022 r.

Udział Prezesa ORA oraz Wiceprezesa (członka NRA) – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka w posiedzeniu Naczelnej Rady Aptekarskiej.

26.10.2022 r.

Udział Wiceprezesa – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka jako reprezentanta NRA w inauguracyjnym posiedzeniu zespołu ds. zmiany standardów kształcenia na Wydziałach Farmaceutycznych powołanym przez Ministra Zdrowia

28.10.2022 r.

Udział Prezesa ORA w posiedzeniu Zarządu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego o/Białystok.

15.11.2022 r.

Udział Prezesa ORA w zebraniu zespołu ds. aptek Naczelnej Rady Aptekarskiej, telekonferencja.

16.11.2022 r.

Udział Prezesa ORA w posiedzeniu Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w Białymstoku.

16.11.2022 r.

Udział Wiceprezesa – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka jako reprezentanta NRA w posiedzeniu zespołu ds. zmiany standardów kształcenia na Wydziałach Farmaceutycznych powołanym przez Ministra Zdrowia

21.11.2022 r.

Udział Wiceprezesa – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka w spotkaniu pracodawców zatrudniających absolwentów Wydziału Farmacji UMB z nauczycielami akademickimi dotyczącym zmiany standardów kształcenia na Wydziałach Farmaceutycznych

22.11.2022 r.

Wykład Prezesa ORA mgr farm. Tomasza Sawickiego na temat wykonywania zawodu farmaceuty i funkcjonowania samorządu zawodowego w świetle aktualnych przepisów prawnych oraz Wiceprezesa ORA mgr farm. Jarosława Mateuszuka na temat realnych zagrożeń dotyczących potencjalnego użycia broni biologicznej dla studentów farmacji zrzeszonych w PTSF

23.11.2022 r.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku (sprawozdanie w Biuletynie), telekonferencja.

29.11.2022 r.

Udział Wiceprezesa – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka jako reprezentanta NRA w posiedzeniu zespołu ds. zmiany standardów kształcenia na Wydziałach Farmaceutycznych powołanym przez Ministra Zdrowia

30.11.2022 r.

Udział Wiceprezesa – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka w posiedzeniu Prezydium NRA (telekonferencja)

13.12.2022 r.

Posiedzenie Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku (sprawozdanie w Biuletynie).

14.12.2022 r.

Udział Prezesa ORA oraz Wiceprezesa (członka NRA) – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka w posiedzeniu Naczelnej Rady Aptekarskiej.

29.12.2022 r.

Zdalne głosowanie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej nad uchwałami w sprawie opiniowania kandydatów na kierowników aptek i hurtowni

30.12.2022 r.

Udział Wiceprezesa – mgr farm. Jarosława Adama Mateuszuka jako reprezentanta NRA w posiedzeniu zespołu ds. zmiany standardów kształcenia na Wydziałach Farmaceutycznych powołanym przez Ministra Zdrowia

W minionym okresie Prezes oraz Wiceprezesi, w imieniu ORA w Białymstoku opiniowali i udzielali informacji na wniosek Naczelnej Izby Aptekarskiej w następujących projektach:

1. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego „Profilaktyka 40 PLUS”;
2. Poselskiego projektu ustawy o zmianie niektórych ustaw w celu ustanowienia 35-godzinnego tygodnia pracy;

3. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego w zakresie świadczeń opieki zdrowotnej zapewnianych przez platformę pierwszego kontaktu oraz centra medycznej pomocy doraźnej (MZ 1407);
4. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (MZ 1404);
5. Rozporządzeniu Rady Ministrów w sprawie pozbawienia statusu obszaru ochrony uzdrowiskowej Osiedla Zdrojowego położonego na obszarze miasta na prawach powiatu Skierniewice oraz sołectw: Maków, Krężce i Dąbrowice położonych na obszarze gminy Maków (RD 598);
6. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego w centrach zdrowia psychicznego (MZ 380);
7. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego oddziaływań terapeutycznych skierowanych do dzieci i młodzieży problemowo korzystających z nowych technologii cyfrowych oraz ich rodzin (MZ 1398);
8. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (MZ 1410);
9. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie podziału kwoty środków finansowych w 2023 r. stanowiącej wzrost całkowitego budżetu na refundację (MZ 1412);
10. Poselskiego projektu ustawy o zmianie ustawy o działalności leczniczej;
11. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego w zakresie elektronicznej rejestracji centralnej na wybrane świadczenia opieki zdrowotnej z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (MZ 1402);
12. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (MZ 1389);
13. Ustawy o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (UD442);
14. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe;

15. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia;
16. Ustawy o zmianie ustawy o Państwowym Ratownictwie Medycznym oraz niektórych innych ustaw (UD 396);
17. Zarządzeniu Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień;
18. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy (MZ 1409);
19. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniający rozporządzenie w sprawie specjalizacji w dziedzinach mających zastosowanie w ochronie zdrowia (nr 1416);
20. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie trybu przyznawania liczby dofinansowanych ze środków budżetu państwa miejsc szkoleniowych dla poszczególnych jednostek szkolących w dziedzinach medycyny laboratoryjnej (MZ 1413);
21. Rozporządzeniu Ministra Finansów zmieniającego rozporządzenie w sprawie szczegółowego zakresu danych zawartych w deklaracjach podatkowych i w ewidencji w zakresie podatku od towarów i usług (nr 557 w wykazie prac legislacyjnych Ministra Finansów), wraz z uzasadnieniem oraz Oceną Skutków Regulacji;
22. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne oraz zlecenia naprawy wyrobu medycznego MZ 1419;
23. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wzoru dokumentu „Prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego” (nr 1415);
24. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie sposobu ustalania ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej na okres rozliczeniowy obejmujący okres od dnia 1 stycznia 2022 r. do dnia 31 grudnia 2022 r. (MZ 1426);
25. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie sposobu ustalania ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (MZ 1427);

26. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wysokości oraz sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego (MZ 1414);
27. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie wykazu granicznych stacji sanitarno-epidemiologicznych (MZ 1422);
28. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie kierowania na leczenie uzdrowskowe albo rehabilitację uzdrowskową (MZ 420);
29. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (MZ 1377);
30. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie skierowań wystawianych w postaci elektronicznej w Systemie Informacji Medycznej (MZ 1425);
31. Rozporządzeniu Prezesa Rady Ministrów zmieniającego rozporządzenie w sprawie wykazu zawodów regulowanych i działalności regulowanych, przy wykonywaniu których usługodawca posiada bezpośredni wpływ na zdrowie lub bezpieczeństwo publiczne, w przypadku których można wszcząć postępowanie w sprawie uznania kwalifikacji (numer w wykazie prac legislacyjnych Prezesa Rady Ministrów – 182);
32. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie określenia priorytetowych dziedzin medycyny (MZ 1431);
33. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie zmiany rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania (MZ 1429);
34. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej MZ 1405;
35. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie kierowania do zakładów opiekuńczo-leczniczych i pielęgnacyjno-opiekuńczych MZ 1406;
36. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego w zakresie wykorzystania plasterów EKG w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej MZ 1369);
37. Strategii rozwoju na lata 2023–2027 Centrum e-Zdrowie;
38. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie substancji wzbogacających dodawanych do żywności MZ 1424;
39. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wzorów dokumentów dotyczących rejestracji i zatwierdzania zakładów produkujących lub

- wprowadzających do obrotu żywności oraz materiały i wyroby przeznaczone do kontaktu z żywnością, podlegających urzędowej kontroli organów Państwowej Inspekcji Sanitarnej MZ 1423;
40. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniające rozporządzenie sprawie zakresu informacji gromadzonych w Systemie Ewidencji Zasobów Ochrony Zdrowia oraz sposobu i terminów przekazywania tych informacji MZ 1428;
 41. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie kosztów, których wysokość nie jest zależna od parametrów wskazanych w art. 118 ust. 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (MZ 1433);
 42. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia kompleksowe;
 43. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne (MZ 1401);
 44. Zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
 45. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia uchylającego rozporządzenie w sprawie uproszczonego wzoru zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne przysługujące comiesięcznie w przypadku kontynuacji zlecenia;
 46. Ustawy o zmianie ustawy o ochronie zdrowia psychicznego;
 47. Komisyjnego projektu ustawy o zmianie ustawy o Polskim Czerwonym Krzyżu;
 48. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie potwierdzania znajomości języka polskiego koniecznej do wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (MZ 1418);
 49. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej (MZ 1452);
 50. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie standardu organizacyjnego opieki zdrowotnej w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii MZ 1445;
 51. Zarządzeniu zmieniającego zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna;

52. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa uzdrowiskowego (MZ 1383);
53. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie sposobu ustalania ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (MZ 1451);
54. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie badań na obecność alkoholu lub środków działających podobnie do alkoholu w organizmie pracownika (MZ1444);
55. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniające rozporządzenie w sprawie ogólnych warunków umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (MZ1449);
56. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie stażu podyplomowego lekarzy i lekarzy dentyistów (MZ1450);
57. Zarządzeniu zmieniającego zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia;
58. Zarządzeniu zmieniającego zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie ustalenia jednolitego pliku sprawozdawczego w postaci szczegółowych komunikatów sprawozdawczych XML.

Halina Wnorowska
Dzień zapachu świec

Złociste serca posłał wiatr
pod krzyż samotny, lasu skraj.
Rosy oddadzą swoje łzy
zuchowi, który w polu śpi.

Rozdygotane nasze "dziś"
wyciszy dzień zapachu świec,
chryzantem morze, dzwonu pieśń,
wspomnienia tych, dla których - cześć !

Szelest rozmowy poprzez łzy,
zabrakło dla niej wczoraj chwil.
Aura serdeczna...Płomień drży...
Modlitwy moc...Tajemność...My...

Z prac Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku

Sprawozdanie z działalności Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku za IV kwartał 2022 r.

Posiedzenie Okręgowej Rady Aptekarskiej - 17.10.2022 r.

W zdalnym posiedzeniu Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 15. jej członków oraz Przewodnicząca Okręgowego Sądu Aptekarskiego – mgr farm. Ewa Wińska-Jeleniewska.

Okręgowa Rada Aptekarska Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymstoku jednogłośnie poparła w całej rozciągłości apel Okręgowej Rady Aptekarskiej Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej we Wrocławiu zawarty w Uchwale nr RA/19/VIII/22 z dnia 20 września 2022 r., do przedstawicieli władzy ustawodawczej o wprowadzenie nowelizacji ustawy – Prawo farmaceutyczne w celu uszczelnienia wprowadzonych w 2017 r. przepisów dot. zasad prowadzenia aptek, w szerokim obiegu znanych jako tzw. „apteka dla aptekarza”.

Rada popiera stanowisko Rady DIA we Wrocławiu i wyzwa Naczelną Izbę Aptekarską w Warszawie do podjęcia odpowiedniej inicjatywy ustawodawczej.

Okręgowa Rada Aptekarska w Białymstoku jednogłośnie podjęła uchwałę w/w sprawie

Zdalnie głosowało 15 osób. 15 głosowało - „za”, głosów wstrzymujących się i przeciwnych nie było.

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 25.10.2022 r.

W zdalnym posiedzeniu Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 6. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwały o przyznaniu dwóm osobom Prawa Wykonywania Zawodu Farmaceuty

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwały o wpisaniu pięciu osób do rejestru farmaceutów prowadzonego przez Okręgową Radę Aptekarską w Białymstoku.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwały ws. opinii dotyczącej spełnienia warunków do pełnienia funkcji kierownika aptek ogólnodostępnych mieszczących się:

- w Białymstoku przy ul. Słonimskiej
- w Białymstoku przy ul. Komisji Edukacji Narodowej

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie do pełnienia funkcji kierownika działu farmacji szpitalnej w miejscowości Makówka, gm. Narew.

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 23.11.2022 r.

W zdalnym posiedzeniu Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 6. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwałę o wpisaniu jednej osoby do rejestru farmaceutów prowadzonego przez Okręgową Radę Aptekarską w Białymstoku:

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło chwały ws. opinii dotyczącej spełnienia warunków do pełnienia funkcji kierownika aptek ogólnodostępnych mieszczących się:

- w Białymstoku przy ul. Mickiewicza
- w Łomży przy ul. Gen. Józefa Bema

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenia:

- do pełnienia funkcji zastępcy kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Mońkach przy Al. Niepodległości
- do pełnienia funkcji zastępcy kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Sokółce przy ul. 1. Maja
- do pełnienia funkcji zastępcy kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Białymstoku przy ul. Warszawskiej
- do pełnienia funkcji kierownika hurtowni farmaceutycznej mieszczącej się w miejscowości Kanie, ul. Strefowa

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Okręgowej Rady Aptekarskiej - 13.12.2022 r.

W stacjonarnym posiedzeniu Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 9. jej członków oraz Przewodnicząca Okręgowego Sądu Aptekarskiego - mgr farm. Ewa Wińska-Jeleniewska.

Okręgowa Rada Aptekarska w Białymstoku podjęła uchwałę ws. opinii dotyczącej spełnienia warunków do pełnienia funkcji kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Siemiatyczach przy ul. Plac Jana Pawła II.

Okręgowa Rada Aptekarska w Białymstoku podjęła uchwałę ws. przyznania zapomogi finansowej członkowi Okręgowej Izby aptekarskiej w Białymstoku na jego rehabilitację i leczenie.

Okręgowa Rada Aptekarska w Białymstoku podjęła uchwałę ws. zmiany od 1 stycznia 2023 r. oraz ogłoszenia jednolitego regulaminu zamieszczania ogłoszeń na stronie internetowej OIA w Białymstoku.

Na tym posiedzenie zakończono.

Zdalne głosowanie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 29.12.2022 r.

W zdalnym głosowaniu Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 7. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwały ws. opinii dotyczącej spełnienia warunków do pełnienia funkcji kierownika aptek ogólnodostępnych mieszczących się:

- w Białymstoku przy ul. Przejazd
- w Wiźnie przy ul. Wł. Raginisa

Na tym głosowanie zakończono.

Sekretarze

ORA w Białymstoku VIII karencji

mgr farm. Agnieszka Kita

dr Joanna Mikita

**Członkowie
Okręgowej Izby Aptekarskiej
w Białymstoku**

KOMUNIKAT

Uprzejmie informujemy, że 16 kwietnia 2021 roku weszła w życie Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty (Dz.U. 2021 poz. 97). Nowelizuje ona zapis w ustawie o izbach aptekarskich dotyczący sytuacji, w której farmaceuta posiadający Prawo Wykonywania Zawodu może być skreślony z rejestru farmaceutów.

Art. 82. Zmienia brzmienie art. 8 f ustawy z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich, który określa, kiedy można skreślić farmaceutów z rejestru prowadzonego przez okręgową radę aptekarską. Taki przypadek następuje wskutek nieopłacenia składek członkowskich przez okres dłuższy niż 24 miesiące. (art. 8f ust.1 pkt. 5).

Art. 25. Ustawy o zawodzie farmaceuty uzależnia wykonywanie zawodu od wpisu do rejestru farmaceutów, który prowadzi okręgową radę aptekarską (**Art. 25. Zawód farmaceuty może wykonywać osoba posiadająca prawo wykonywania zawodu farmaceuty, która złożyła ślubowanie i jest wpisana do rejestru farmaceutów, o którym mowa w art. 8 ust. 1 ustawy z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich.**)

W związku z powyższym prosimy o sprawdzenie, czy nie zalegacie Państwo z płatnościami, a jeżeli ma to miejsce – jak najszybsze uregulowanie zadłużenia.

Niewywiązanie się z obowiązku comiesięcznego opłacania składek, skutkować będzie podjęciem przez Okręgową Radę Aptekarską w Białymstoku uchwały o skreśleniu z rejestru farmaceutów, a co za tym idzie niemożnością wykonywania zawodu, tj. realizacji recept w aptekach, sprawowania funkcji kierownika apteki lub osoby odpowiedzialnej w hurtowni, podpisywanie zestawień refundacyjnych, wystawiania recept farmaceutycznych oraz recept *pro familia* i *pro auctore*, etc. Powyższa ustawowa sankcja nie zwalnia OIA z dochodzenia swoich należności w drodze postępowania administracyjnego (Urzędy Skarbowe) lub sądowo-komorniczego, co w przeszłości było procedurami stosowanymi wobec dłużników.

Jednocześnie przypominamy, że składki należy opłacać do 20-go dnia każdego miesiąca. Informacje na temat zaległości można uzyskać w naszym biurze drogą

telefoniczną 85 732-52-75, 740-60-72 lub wysyłając zapytanie na adres biuro@oiab.com.pl

Przypominamy również, że członkowie Izby powinni **niezwłocznie** informować organy Izby o każdorazowej zmianie danych objętych rejestrem farmaceutów prowadzonym przez Okręgową Izbę Aptekarską w Białymstoku tj.: miejsca zatrudnienia i zamieszkania, jak również zmianę nazwiska, uzyskanych specjalizacji czy stopni naukowych.

W imieniu Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku

Prezes ORA w Białymstoku
mgr farm. Tomasz Sawicki

Skarbnik ORA w Białymstoku
mgr farm. Joanna Moroz

Halina Wnorowska

Mateczka

Jawi mi się dzisiaj
przytuleniem ciszy,
zagadką wyboru,
skrywaną fatygą.
Jawi mi się dzisiaj
istnieniem, by spełniać,
nadzieją szafować,
rozumieć pomimo.

Wdzięczna za zapachy,
kolory i dźwięki,
błądząca samotnie
w zaułkach wierszowań.
Romantyczka sioła
i wróżka na straży
pięknej codzienności.
Dzisiaj...Echo woła...

PORADY PRAWNE

Szanowne Koleżanki i Koledzy,

Nie ma praktycznie tygodnia, w którym nie byłoby procedowania różnych zmian prawnych, dotyczących zarówno kwestii zawodowych związanych z wykonywaniem zawodu farmaceuty, prowadzonej działalności czy codziennego życia. Wynikająca z coraz to nowych ustaw i rozporządzeń, zwiększająca się ilość obowiązków nakładanych na farmaceutów i apteki, czy hurtownie nie pozostaje bez wpływu na jakość i komfort pracy, co ostatecznie ma wpływ także na pacjenta i świadczone, na jego rzecz usługi. Wsłuchując się w Wasze oczekiwania, mając na względzie potrzebę i obowiązek wspierania Was w prawidłowym wykonywaniu zawodu zwiększamy dostępność do usług prawnych świadczonych przez OIA w Białymstoku.

Od dnia 5 lutego 2023 r. Pani Mecenas jest dostępna dla wszystkich farmaceutów – członków naszej Izby w następujących dniach i godzinach:

- **Poniedziałek w godzinach 10.00 – 18.00;**
- **Wtorek, środa, czwartek w godzinach 8.00 – 16.00.**

Jeżeli pojawi się jakikolwiek problem prawny związany m.in. z wykonywaniem zawodu farmaceuty, potrzebą wsparcia farmaceuty będącego pracownikiem lub pracodawcą, czy też pomocą w wyjaśnianiu i rozwiązywaniu, w ramach posiadanej wiedzy i kompetencji problemów pokontrolnych (dotyczących różnych instytucji i organów kontrolujących funkcjonowanie aptek, działów farmacji, czy też hurtowni) serdecznie zapraszam do kontaktu.

Dane kontaktowe:

Mecenas Elżbieta Nowak

tel: 790 791 505

e-mail: prawnik@oiab.com.pl

W przypadku chęci umówienia się na spotkanie z Panią Mecenas w siedzibie Izby uprzejmie proszę o wcześniejszy kontakt pod podanym wyżej numerem telefonu lub adresem e-mail.

Pozdrawiam serdecznie

Tomasz Sawicki

Prezes ORA w Białymstoku

R. pr. Mec. Elżbieta Nowak

KONTROLA APTEK PRZEZ WOJEWÓDZKĄ INSPEKCJĘ FARMACEUTYCZNĄ

Kontrolę przeprowadza się w obecności przedsiębiorcy lub upoważnionej do tego osoby. Inspekcja Farmaceutyczna może przeprowadzić kontrolę także mimo nieobecności przedsiębiorcy lub osoby upoważnionej, wówczas w obecności jednego z pracowników, którego powołuje się na świadka.

I. Oznakowanie apteki

Sprawdane jest, czy apteka :

- 1) posiada widoczne oznakowanie i godziny czynności, także dotyczące ewentualnych szczepień czy pobierania wymazów,
- 2) posiada informacje, że realizuje recepty refundowane i ma umowę z NFZ,
- 3) w zakresie treści szyldu nie wykracza poza dopuszczalny zakres informacji,
- 4) ma podane godziny pracy zgodne z rejestrem aptek, weryfikowane są też informacje o numerze telefonu, adresie poczty elektronicznej, stronie WWW itp.,
- 5) posiada odpowiednie informacje przeznaczone dla pacjentów, które powinny być wywieszane w izbie ekspedycyjnej, tj. informacje o: danych kontaktowych OIA, NFZ, WIF, uprawnieniach do nabywania leków poza kolejnością, zasadach zwrotów produktów leczniczych i możliwości nabycia tańszych odpowiedników, RODO
- 6) uwidacznia ceny detaliczne towarów

II. Sprawdzenie wykonania decyzji WIF z ostatniej kontroli.

III. Personel apteki i procedury

Kierownik apteki jest zobowiązany prowadzić ewidencję zatrudnionych w aptecę farmaceutów i techników farmaceutycznych. Sprawdzane jest/są :

- 1) czy ewidencja prowadzona jest zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 października 2002 r. w sprawie wzoru prowadzenia ewidencji zatrudnionych w aptecę farmaceutów i techników farmaceutycznych. (Dz. U. z 2002r. nr 187 poz 1566).
- 2) czy ewidencja jest zarejestrowana we właściwym wojewódzkim inspektoracie farmaceutycznym,
- 3) kopie dyplomów, świadectw, praw wykonywania zawodu oraz zaświadczeń ukończenia stażu przez techników farmaceutycznych,
- 4) plakietki identyfikacyjne,
- 5) dokumenty dotyczące struktury organizacyjnej apteki, opisy stanowisk oraz nadzorowanie szkoleń, jakie odbywa personel apteki,

6) podstawowe procedury obowiązujące w aptece (gotowe wzory procedur do **zaimplementowania** w aptekach na stronie NIA oraz OIAB)

IV. Lokal apteki i wyposażenie

Kontrolujący sprawdzają:

1) czy poszczególne pomieszczenia są zgodne z planem architektonicznym zgłoszonym do WIF,

Uwaga!

Wszystkie przebudowy powinny być zgłaszane do WIF wraz z nowym planem i opisem technicznym.

2) czy każde pomieszczenie jest oznakowane,

3) zgodność wykorzystania pomieszczeń.

Jeśli apteka posiada recepturę wówczas:

4) kontrola dotyczy legalności i sprawności wagi, łoży z nawiewem laminarnym i sterylizatorów oraz

5) sprawdzane są zaświadczenia wystawione przez laboratorium Sanepidu i serwis łoży.

V. Wskazania przyrządów pomiarowych

Sprawdzone są :

1) rejestry temperatury i wilgotności dla poszczególnych pomieszczeń

VI. Warunki przechowywania produktów leczniczych i innych

Kontrolujący sprawdzają:

1) czy leki są przechowywane zgodnie z zaleceniami producentów,

2) czy leki bardzo silnie działające oraz narkotyki i leki psychotropowe znajdują się w wydzielonych szafkach, odpowiednio zabezpieczone przed dostępem osób nieuprawnionych.

3) czy produkty lecznicze są oddzielone od pozostałego asortymentu (suplementów diety, wyrobów medycznych, kosmetyków itd.) ,

4) czy w sali ekspedycyjnej szafy ekspedycyjne są zamykane do wysokości 60 cm,

5) czy w magazynie i komorze przyjęć znajdują się palety i regały,

6) czy termometry i higrometry są w izbie ekspedycyjnej, magazynach, komorze przyjęć i recepturze. Kontrolowane są także lodówki,

7) czy apteka posiada torebki termoizolacyjne do wydawania produktów termolabilnych.

UWAGA!

Wśród produktów wymagających niskich temperatur specjalne miejsce zajmuje Validol, który powinien być przechowywany w zakresie temperatur 8-15 C, szczepionki i surowice wymagają 2-8 C. Warunki przechowywania to także ochrona przed nasłonecznieniem. Okna, przez które może bezpośrednio świecić słońce

powinny być wyposażone w żaluzje, rolety, folię ochronną, czy inne rozwiązania pozwalające ograniczyć światło.

VII. Źródła zaopatrzenia

Weryfikowane mogą być następujące zagadnienia:

- 1) dokumenty umów z dostawcami,
- 2) rzetelność prowadzonej ewidencji zakupu i jej zgodność z fakturami,
- 3) uprawnienia podmiotów do sprzedaży i zakupu produktów leczniczych (tzn. czy hurtownie znajdują się w rejestrze hurtowni farmaceutycznych i jaki mają zakres działalności) oraz
- 4) czy podmioty nabywające leki są wpisane do rejestru działalności gospodarczej i ewentualnie podmiotów leczniczych,
- 5) prawidłowość prowadzenie ewidencji zrealizowanych zapotrzebowań od podmiotów leczniczych,
- 6) ewidencjonowanie obrotu lekami psychotropowymi kategorii III-P i IV-P, prekursorów oraz środków odurzających i psychotropowych II-P.

VIII. Kontrola obrotu produktami leczniczymi

Kontrola obejmuje:

- 1) sprawdzenie zgodności stanów wybranych leków pomiędzy systemem komputerowym, faktycznym stanem magazynowym a obrotem obliczanym na podstawie remanentu z początku roku, zakupów i sprzedaży do dnia kontroli,
- 2) recepty, papierowe i elektroniczne, pod względem ich prawidłowej realizacji i czy nie miało miejsca wydanie pacjentowi leku o statusie Rp. bez recepty,
- 3) sprzedaż leków OTC zawierających substancje psychoaktywne (z **pseudoefedryną, kodeiną i dekstrometorfanem**), czy nie przekroczono dopuszczalnej ilości substancji dla jednego pacjenta w czasie jednej transakcji (ilości na jednym paragonie) [ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 16 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu substancji o działaniu psychoaktywnym oraz maksymalnego poziomu ich zawartości w produkcie leczniczym, stanowiącego ograniczenie w wydawaniu produktów leczniczych w ramach jednorazowej sprzedaży (Dz.U. z 2016 r. poz. 2189)]
- 4) faktury dla odbiorców instytucjonalnych, zapotrzebowania i recepty weterynaryjne pod kątem sprzedaży leków psychotropowych i narkotyków,
- 5) obrót lekami sprowadzanymi dla pacjentów w ramach importu docelowego,
- 6) **ewidencje zapotrzebowań oraz zrealizowanych zapotrzebowań podmiotów wykonujących działalność leczniczą** na produkty lecznicze i wyroby medyczne w postaci elektronicznej albo papierowej oraz sprawdzanie czy są zgodne ze wzorem wynikającym z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie zapotrzebowań oraz wydawania z apteki produktów leczniczych, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych (Dz.U. z 2018 r. poz. 2008).

7) zapotrzebowania na preparaty zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe: i ich zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2006 r. w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii I i preparatów zawierających te środki lub substancje (t.j. Dz.U. z 2021 r. Poz. 166], do zapotrzebowań winny być dołączona zgoda WIF dla danego podmiotu oraz realizacja zapotrzebowania w konkretnej aptece,

8) ewidencję psychotropów – środków odurzających grupy II-N, substancji psychotropowych grup III-P i IV-P oraz prekursorów kategorii I

- recepty narkotyczne
- stany psychotropów
- przeliczenie stanów
- zasady prowadzenia ewidencji [Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2006 r. w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii I i preparatów zawierających te środki lub substancje (t.j.Dz.U. z 2021 poz.166]

9) ewidencję środków odurzających grupy I-N i substancji psychotropowych grupy II-P – książka narkotyczna

- czy każdy lek ma swoją rubrykę (każdy EAN)
- zasady prowadzenia ewidencji, obecnie w postaci elektronicznej albo papierowej

10) ewidencję recept farmaceutycznych

- kto i na jakiej podstawie wystawia recepty farmaceutyczne,

11) recepty weterynaryjne:

- czy recepta zawiera określenie płci i rasy zwierzęcia
- uwaga! na nowe zasady realizacji recept weterynaryjne na psychotropy!

12) stan leków deficytowych

13) daty ważności i zgodność serii produktów z fakturami

14) czy nie dokonano w systemie podczas sprzedaży zmiany statusu leku z Rp na OTC

15) wstrzymanie i wycofanie z obrotu

- jakie są procedury w aptece
- czy powstają raporty o podjętych działaniach
- czy na wycofaniach są pieczętki kierownika

- 16) faktury wystawiane pacjentom, ale również podmiotom gospodarczym (ich zestawienie i stan faktyczny za wybrany okres),
- 17) faktury zakupu za wybrany okres i ich ewidencja z komputera, korekty FV ,
- 18) decyzje i raporty wstrzymania i wycofania GIF
- 19) terminowa wysyłka do ZSMOPL-a, czy raporty są poprawne i terminowo wysyłane,
- 20) system KOWAL, NMVS –statystyki, alerty, żądanie okazania procedury postępowania z alertami PLMVS
- 21) system ZORZ– czy wysyłane są kopie odmów z hurtowni
- 22) kontrola zwrotów do hurtowni i korekt (również w zakresie tzw. odwróconego łańcucha dystrybucji),
- 23) sprawdzenie wydruku sprzedaży jednego (wybranego) dnia
- 24) sprawdzenie czy w aptece znajduje się archiwum recept za ostatnie 5 lat,
- 25) protokoły przekazania do utylizacji przeterminowanych i zniszczonych produktów leczniczych,
- 26) sprawdzenie czy zdarzyły się zgłoszenia od pacjentów działań niepożądanych lub podejrzenia, że produkt jest niepełnowartościowy, czy jest dokumentacja takich przypadków i ich zgłoszeń do odpowiednich organów,
- 27) dokumenty potwierdzające przeszkolenie personelu w zakresie działań związanych z serializacją oraz alertów technicznych i sposobów postępowania z nimi,
- 28) procedurę dotyczącą odwrócenia statusu wycofanego unikalnego identyfikatora,
- 29) procedurę sprawdzającą autentyczność niepowtarzalnego identyfikatora oraz nienaruszalność elementu uniemożliwiającego otwarcie opakowania,
- 30) zasadność dzielenia opakowań.

IX. Receptura

Kontrola obejmuje przede wszystkim :

- 1) warunki przechowywania i wyposażenie izby recepturowej, służy i zmywalni ,
- 2) wyposażenie w naczynia i utensylia apteczne, środki ochrony osobistej niezbędne do pracy z substancjami szkodliwymi, strój roboczy przeznaczony wyłącznie do receptury, środki odkażające narzędzia i powierzchnie,
- 3) prowadzenie ewidencji wykonanych recept na leki robione, protokoły z wykonania tych leków i analizy leków wykonanych w aptece,
- 4) pobieranie próbek leku zrobionego do analizy,
- 5) stany magazynowe kilku wybranych surowców i zgodność serii oraz dat ważności,
- 6) wodę do receptury, zwracając uwagę na 18-godzinny przedział przydatności po otwarciu butelki.

X. Szczepienia

Jeśli apteka uczestniczy w Narodowym Programie Szczepień przeciwko COVID-19, sprawdzana jest:

- 1) zgodność wyposażenia z wymogami określonymi w rozporządzeniu MINISTRA ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie szczegółowych wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal apteki , przechowywanie szczepionek i odpadów oraz uprawnienia farmaceutów prowadzących kwalifikację i szczepienie Dz.U. z 2022r. Poz.38),
- 2) umowa na odbiór odpadów medycznych i karty odbioru tych odpadów ,
- 3) niezbędne procedury, w szczególności określającą zasady dostępu osób szczepionych do pomieszczenia, w którym prowadzone jest szczepienie.

XI. Dostęp do literatury fachowej, dokumentów urzędowych i dokumentacja dotycząca obrotu lekami

- 1) wymagana jest aktualna Farmakopea Polska obecnie XII wydanie,
- 2) dostęp do internetowej bazy prawnej oraz stron internetowych GIF, WIF, URPL.

XII. Protokół i decyzja WIF

Z dokonanej kontroli inspektor spisuje protokół. Kontrolowany ma prawo wnieść w ciągu 7 dni uwagi do protokołu.

W związku z ustaleniami zawartymi w protokole kontroli Organ wydaje decyzję, w której nakazuje przedsiębiorcy usunięcie w toku kontroli uchybień wskazując przy tym termin na ich usunięcie. Ponadto obliguje stronę do poinformowania WIF o wykonaniu decyzji na piśmie wraz z przedstawieniem dowodów potwierdzających usunięcie uchybień.

Uwaga!

Przedsiębiorca może wnieść w terminie 14 dni od dnia doręczenia decyzji odwołanie do GIF za pośrednictwem WIF.

Uwaga!

Nie wystarczy sama informacja o wykonaniu nakazów. Należy okazać dowody w postaci wydruków, zestawień, dokumentów, zdjęć , itp.

Warto przed zapowiedzianą kontrolą zajrzeć do poprzedniego protokołu i zaleceń pokontrolnych i sprawdzić, czy wszystko zostało wykonane zgodnie z nakazem.

Uwaga!

Ponowne stwierdzenie tych samych wykroczeń jest poważnym zarzutem wobec przedsiębiorcy i kierownika apteki.

Mgr farm Jarosław Mateuszuk – Redaktor Naczelny Biuletynu:

Uwaga!

Powyższe opracowanie ma charakter informacyjny i nie stanowi stosowanego w trakcie kontroli źródła prawa, natomiast może pomóc w przestrzeganiu zasad dotyczących prowadzenia apteki i wykonywania zawodu. Schemat i zakres kontroli może różnić się w zależności od rodzaju i okresu kontroli, oraz rodzaju kontrolowanego podmiotu.

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

R. pr. Mec. Elżbieta Nowak

INFORMACJA OGÓLNA DOTYCZĄCA WYSTAWIANIA RECEPT FARMACEUTYCZNYCH

Ze względu na stwierdzane w trakcie kontroli liczne nieprawidłowości dotyczące wystawiania recept farmaceutycznych z systemu aptecznej sprzedaży dla pacjentów (nie dotyczy aplikacji gabinet.gov.pl) proszę o zapoznanie się z poniższą informacją:

Wystawianie recept farmaceutycznych reguluje **art. 96 ust. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne**, który m.in. określa zasady i warunki niezbędne do wystawienia recepty farmaceutycznej, a w szczególności mówi, że:

Ust. 4. Farmaceuta posiadający prawo wykonywania zawodu może wystawić receptę dla osoby, o której mowa w art. 95b **ust. 3**, albo receptę farmaceutyczną – w przypadku zagrożenia zdrowia pacjenta, do których stosuje się między innymi następujące zasady:

2) może być wystawiona na produkty lecznicze o kategorii dostępności Rp, z zastrzeżeniem produktów leczniczych zawierających środki odurzające, substancje psychotropowe, o których mowa w **ustawie z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii**;

3) zawiera dane, o których mowa w **art. 96a ust. 1** z wyłączeniem pkt 5 lit. b, oraz przyczynę wydania – w przypadku recepty farmaceutycznej;

Z powyższego m.in. wynika, że:

- Wystawienie recepty farmaceutycznej jest prawem farmaceuty, a nie obowiązkiem.

- Prawo to posiada farmaceuta posiadający PWZ i pracujący w aptece ogólnodostępnej lub w punkcie aptecznym.
- Recepta może być wystawiona na wszystkie produkty lecznicze o kategorii dostępności Rp, z zastrzeżeniem produktów leczniczych zawierających środki odurzające, substancje psychotropowe ...
- Farmaceuta może wystawić receptę farmaceutyczną na leki w ilościach oraz interwałach czasowych analogicznych, jak w przypadku ordynacji pielęgniarskiej (odesłanie do art. 96a ust. 4 i 4a) oraz wystawiać recepty farmaceutyczne w ilości analogicznej, jak w przypadku ordynacji pielęgniarskiej (odesłanie do art. 96a ust. 5).
- Farmaceuta wystawiając receptę farmaceutyczną każdorazowo kwalifikuje sytuację, w której znajduje się pacjent - jako stan zagrożenia zdrowia, biorąc odpowiedzialność za kwalifikowaną pomoc jaką udziela pacjentowi lub jej nieudzielenie
- Wystawienie recepty farmaceutycznej i wydanie na jej podstawie produktu leczniczego jest obarczone ryzykiem i odpowiedzialnością, szczególnie w sytuacji gdy farmaceuta nie posiada żadnej udokumentowanej informacji o historii choroby czy zastosowanej terapii farmakologicznej. Farmaceuta może nie mieć całkowitej pewności, czy pacjent faktycznie przyjmuje sugerowany przez siebie lek. Wydanie nieodpowiedniego produktu bądź odmowa wystawienia tzw. recepty farmaceutycznej może z jednej strony narazić pacjenta na szkodę w postaci pogorszenia stanu zdrowia, co w konsekwencji może skutkować złożeniem przez pacjenta skargi do Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej, z drugiej zaś skutkować odpowiedzialnością zawodową, a nawet cywilnoprawną czy karną.
- Ocena stanu zdrowia i okoliczności mogących wpłynąć na decyzję o wystawieniu recepty należy wyłącznie do kompetencji farmaceuty, przede wszystkim na podstawie samodiagnozy pacjenta, historii wydawanych produktów leczniczych w bazie aptecznej, karty informacyjnej, wypisu z podmiotu leczniczego lub zaświadczenia lekarskiego.
- Farmaceuta powinien:
 - a. dokonać profesjonalnej oceny zasadności wystawienia recepty w kontekście ustalonego stanu zdrowia pacjenta,
 - b. ocenić potencjalne interakcje lekowe lub działania niepożądane,
 - c. wybrać lek, postać, dawkę, dawkowanie stosownie do wytycznych aktualnej wiedzy medycznej

- Przyczyna wydania określonego produktu leczniczego umieszczona na receptce farmaceutycznej powinna być zgodna z zasadami przetwarzania danych osobowych, w tym danych wrażliwych takich jak objawy czy jednostki chorobowe pacjenta, któremu wystawiono receptę farmaceutyczną
- Przepisy o dokumentowaniu wystawiania recept farmaceutycznych, ze względu na brak kompetencji farmaceuty do diagnostyki stanu zdrowia pacjenta, nie zawierają upoważnienia do prowadzenia dodatkowej, szczegółowej dokumentacji medycznej dla pacjentów otrzymujących recepty farmaceutyczne w aptece, a sama recepta farmaceutyczna jest w tym przypadku szczególnym rodzajem dokumentacji medycznej przechowywanym w systemie komputerowym apteki, a przede wszystkim dokumentem wydania leku.
- Recepty farmaceutyczne są realizowane tylko w aptece, w której dokonano wystawienia recepty.

W związku z ujawnionymi przypadkami w Polsce, przestrzegamy przed wystawianiem recept farmaceutycznych na przypadkowych pacjentów z bazy aptecznej (bez ich wiedzy), ponieważ takie ordynacje są widoczne dla lekarza i pacjenta w IKP. W przypadku ujawnienia takich sytuacji farmaceuta ponosi odpowiedzialność zawodową i karną za takie działanie.

Niedopuszczalne są uzasadnienia dla wystawienia recepty farmaceutycznej takie jak „dla psa” „proboszcz”, „dla mnie” itp. Natomiast często spotykane uzasadnienie „kontynuacja leczenia” może być używane w przypadku, kiedy rzeczywiście jesteśmy w stanie udowodnić, że pacjent dany lek już stosował i z obiektywnych powodów nie może otrzymać w danym momencie recepty lekarskiej.

Wystawienie recepty przez farmaceutę „ pro auctore” i „ pro familiae” jest możliwe jedynie poprzez aplikację gabinet.gov.pl

INFORMACJA DOTYCZĄCA WYSTAWIANIA RECEPT PRO AUCTORE, PRO FAMILIA Z POZIOMU APLIKACJI GABINET.GOV.PL

Ustawą z dnia 31 marca 2020 r. – o zmianie niektórych ustaw w zakresie systemu ochrony zdrowia związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 ustawodawca wprowadził zmiany w ustawie z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne dotyczące m.in. art. 96 ust. 4. Zgodnie z tym przepisem farmaceuta posiadający prawo wykonywania zawodu może wystawić receptę dla

osoby, o której mowa w art. 95b ust. 3 pkt 1 i 2 ufp, a więc receptę „**pro auctore**” oraz receptę „**pro familiae**”. Poniżej znajdują się podstawowe zasady ich wystawiania:

Recepta „**pro auctore**” to recepta dla osoby wystawiającej, a więc farmaceuty. Recepta „**pro familiae**” może być wystawiona jedynie dla osób najbliższych, tj. dla małżonka lub osoby pozostającej we wspólnym pożyciu, krewnych lub powinowatych w linii prostej, a w linii bocznej do stopnia pokrewieństwa między dziećmi rodzeństwa osoby wystawiającej. W przypadku, gdy farmaceuta pozostaje w związku nieformalnym, „pozostaje z osobą we wspólnym pożyciu”, jest uprawniony do wystawienia recepty tylko dla tej osoby, z wyłączeniem rodziny tej osoby.

Powyższe recepty mogą być wystawione tylko na produkty lecznicze o kategorii dostępności Rp, z zastrzeżeniem produktów leczniczych zawierających środki odurzające, substancje psychotropowe, co wyklucza również możliwość wystawiania recepty na:

- leki o kategorii dostępności Rpz,
- leki recepturowe
- wyroby medyczne (opatrunki, testy diagnostyczne)
- środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Recepta „**pro auctore**” oraz „**pro familiae**” może zostać wystawiona na leki z refundacją, o ile farmaceuta udowodni w przypadku kontroli NFZ celowość zastosowania przepisów o refundacji, w każdym przypadku wystawienia recepty.

Nie ma możliwości zastosowania uprawnień dla seniorów „S” i kobiet w ciąży „C” !!!

Do recept „**pro auctore**” i „**pro familiae**” stosuje się odpowiednio art. 96a ust. 4-5 Ustawy Prawo farmaceutyczne w zakresie ordynacji maksymalnej ilości produktu leczniczego oddzielnie dla recept papierowych i elektronicznych (jak w przypadku ordynacji pielęgniarskiej)

Farmaceuta wystawiający recepty „**pro auctore**” i recepty „**pro familiae**”, stosownie do art. 96 ust. 4b Ustawy Prawo farmaceutyczne, zobowiązany jest prowadzić ich wykaz zawierający: numer kolejny wpisu, datę wystawienia recepty, dane osobowe pacjenta, rozpoznanie choroby lub opis problemu zdrowotnego lub urazu oraz dane dotyczące przepisanego produktu leczniczego (międzynarodową lub własną nazwę produktu leczniczego, postać, w jakiej ma być wydany, jeżeli występuje w obrocie w więcej niż jednej postaci, dawkę, jeżeli występuje w obrocie w więcej niż jednej dawce, ilość produktu leczniczego), sposób dawkowania. Wykaz jest szczególnym rodzajem dokumentacji medycznej pacjenta, zawiera dane wrażliwe i może podlegać przede wszystkim kontroli przez NFZ, zwłaszcza w przypadku

ordynacji leków z refundacją. Farmaceuta ma obowiązek prowadzić wykaz tych recept wystawionych zarówno w formie elektronicznej jak i papierowej.

Powyższe recepty mogą być zrealizowane w dowolnej aptece.

Powyższe opracowanie ma charakter informacyjny i nie stanowi stosowanego w trakcie kontroli źródła prawa, natomiast może pomóc w przestrzeganiu zasad dotyczących prowadzenia apteki i wykonywania zawodu, zwłaszcza wystawiania recept przez farmaceutów.

Różnice pomiędzy receptami , które może wystawić farmaceuta, w skrócie obrazuje poniższa tabela :

	Recepta od farmaceuty (<i>pro auctore /pro familiae</i>)	Recepta farmaceutyczna
Kto wystawia?	Każdy farmaceuta	Farmaceuta w aptece ogólnodostępnej lub w punkcie aptecznym
Komu wystawia?	Sobie lub rodzinie (w zakresie wskazanym w ustawie)	Każdemu pacjentowi
W jakim systemie?	gabinet.gov.pl	System apteczny
Na ile opakowań?	Maksymalnie na 180 dni stosowania wg podanego na recepcie sposobu dawkowania (e-recepta); 120 dni stosowania (recepta papierowa)	Maksymalnie na 180 dni stosowania wg podanego na recepcie sposobu dawkowania (e-recepta); 120 dni stosowania (recepta papierowa)
Na jakie produkty lecznicze?	Produkty lecznicze o kategorii dostępności Rp (z wyłączeniem substancji psychotropowych i	Produkty lecznicze o kategorii dostępności Rp(z wyłączeniem substancji psychotropowych i

	odurzających)	odurzających)
Kto prowadzi ewidencję?	Farmaceuta	Apteka
Przyczyna formalna wystawienia recepty	Wpisana wyłącznie w dokumentacji farmaceuty	Umieszczona na recepcie
Przyczyna merytoryczna wystawienia recepty	Wg. wiedzy medycznej i rozpoznania farmaceuty	Zagrożenie zdrowia pacjenta
Odpowiedzialność za wystawioną receptę	Farmaceuta	Farmaceuta
Odpowiedzialność za prawidłowe prowadzenie ewidencji	Farmaceuta	Kierownik Apteki

Medycyna dla Farmaceutów

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

SEPSA i WSTRZĄS SEPTYCZNY – „CICHY ZABÓJCA”

Definicja, ogólne przyczyny i następstwa

Sepsa (zwana również posocznicą; „posoka – zepsuta krew”) jest klinicznym stanem bezpośredniego zagrożenia życia, w którym ogólnoustrojowa reakcja zapalna o gwałtownym przebiegu powoduje pojawienie się objawów związanych z zakażeniem krwi, wymagających jak najszybszej specjalistycznej interwencji lekarskiej. Czynnikiem mogącym wywołać taki stan kliniczny jest zakażenie drobnoustrojami, najczęściej bakteriami i ich toksynami, rzadziej grzybami i wirusami. Przyczyną zgonu chorego jest wstrząs septyczny, który powstaje w wyniku wyczerpania się możliwości kompensacyjnych organizmu dotyczących dysproporcji pomiędzy zapotrzebowaniem a podażą wystarczającej ilości tlenu i substancji odżywczych do tkanek i narządów. W wyniku tego dochodzi do niewydolności, między innymi nerek, wątroby, płuc i serca.

Historia

Pojęcie sepsy, które oznaczało proces gnicia albo rozkładu materii organicznej wprowadził Hipokrates w IV wieku p.n.e. Określenia „gnicie krwi” dla chorób o ciężkim przebiegu połączonych z procesem ropnym użył Awicenna w XI wieku. Przez wiele lat używano niesprecyzowanego pojęcia „sepsis”, stopniowo ograniczając jego użycie do zakażeń ogólnoustrojowych. W 1991 r. amerykańskie stowarzyszenia naukowe takie jak American College of Chest Physicians i Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) opracowały klasyfikację obrazu klinicznego sepsy i ujednoliciły nazewnictwo związane z tą chorobą. W 2004 roku stowarzyszenie Surviving Sepsis Campaign (SSC) opracowało wytyczne postępowania klinicznego w sepsie i wstrząsie septycznym, które zostały znowelizowane w 2016 roku.

Epidemiologia

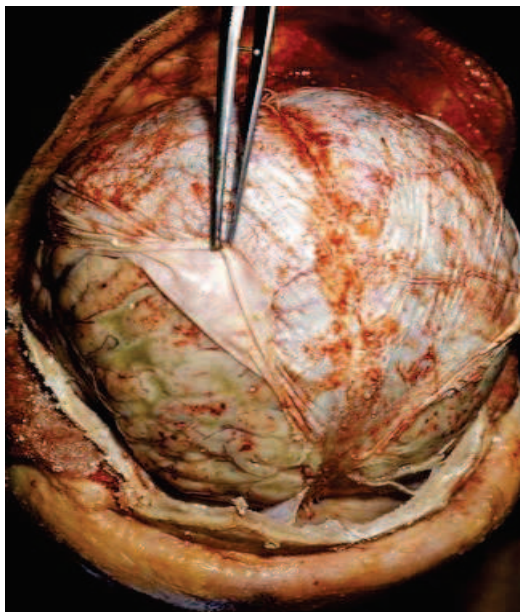
Sepsa jest poważnym problemem na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Szacuje się, że w USA sepsa może być drugą co do częstości przyczyną zgonów [1]. W krajach UE rocznie umiera na sepsę około 150 000 pacjentów. W Polsce sepsa występuje na oddziałach OIT przeciętnie u co trzeciego pacjenta (34%), jej ciężka postać w 16%, a wstrząs septyczny dotyka 6% pacjentów [2]. Rocznie w Polsce na sepsę umiera ok. 1000 osób. Rosnąca tendencja występowania przypadków sepsy

wynika z pojawiania się między innymi zaburzeń odporności, chorób przewlekłych, nadmiernej antybiotykoterapii i sterydoterapii oraz radio- i chemioterapii w onkologii. Zakażenia bakteryjne są na pierwszym miejscu, jeśli chodzi o przyczyny etiologiczne wywoływania sepsy i stanowią 75 % – 85 % przyczyn sepsy [3]. W warunkach pozaszpitalnych sepsa dotyka głównie dzieci, młodzież i osoby w wieku podeszłym, osoby z obniżoną odpornością oraz osoby przebywające w dużych skupiskach ludzkich (szkoły, żłobki, przedszkola, koszary, więzienia).

Czynniki etiologiczne, w tym zakaźne

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przyczyną sepsy może być każdy drobnoustroj, stosunkowo rzadko są to grzyby, pasożyty, wirusy i bakterie atypowe (np. prątek gruźlicy). W warunkach szpitalnych sepsę wywołują najczęściej patogeny, które w normalnych warunkach nie są groźne dla człowieka (tzw. potencjalnie chorobotwórcze). Są to głównie bakterie Gram-ujemne – *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ale również bakterie Gram-dodatnie – gronkowce np. *Staphylococcus aureus* lub paciorkowce. W warunkach pozaszpitalnych najczęściej kojarzoną bakterią z piorunującymi postaciami sepsy jest dwoinka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*Neisseria meningitidis*) i inne patogeny wywołujące zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych np. *Streptococcus*. W warunkach pozaszpitalnych za wystąpienie sepsy odpowiedzialne są głównie patogeny wywołujące zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, takie jak: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus*

influenzae czy *Streptococcus pneumoniae*.



*Fot. Zdjęcie wykonane podczas sekcji zwłok ukazujące objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae*.*

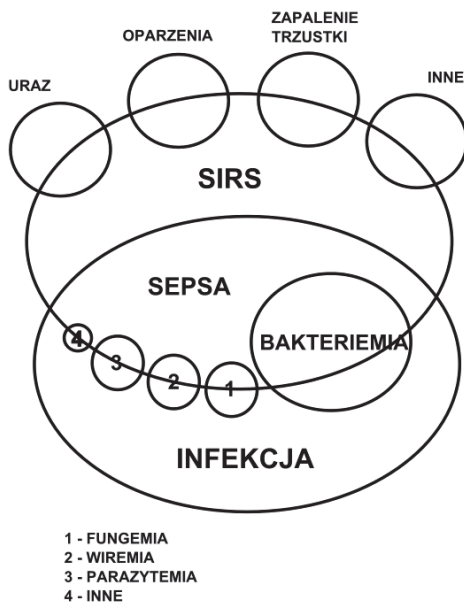
Pinceta odciąga oponę twardą (biała) pod którą leżą opona pajęczna i opona miękka.

Widoczny obrzęk i liczne wybroczyny (czerwone) oraz ropa (zielonkawe).

(Autorstwa Photo Credit:Content Providers(s): CDC/ Dr. Edwin P. Ewing, Jr. - This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=826966>)

Przyczyny kliniczne i czynniki ryzyka

Na pojawienie się i przebieg sepsy nie ma wpływu rodzaj czynnika zakaźnego oraz jego obecność we krwi. Źródłem sepsy pierwotnie mogą być zakażenia różnych narządów m.in. w jamie brzusznej (np. zapalenie otrzewnej, zapalenie dróg żółciowych, ostre zapalenie trzustki), układu moczowego (odmiedniczkowe zapalenie nerek), układu oddechowego (zapalenie płuc), OUN (neuroinfekcje), wsierdzia, kości i stawów, skóry i tkanki podskórnej (rany w wyniku urazów, odleżynowe i pooperacyjne), układu rozrodczego (m.in. zakażenia pustego jaja płodowego u ciężarnych). Często ognisko zakażenia jest utajone i dotyczy np. zębów i tkanek okołozębowych, zatok przynosowych, migdałków, pęcherzyka żółciowego, układu rozrodczego oraz ropni w narządach wewnętrznych. Czynniki ryzyka wystąpienia sepsy mogą być procedury terapeutyczne z użyciem kaniul, cewników, drenów, protez czy rurek intubacyjnych.



Ryc. Czynniki etiologiczne i stany kliniczne sprzyjające wystąpieniu sepsy (Zespół Ogólnoustrojowej Reakcji Zapalnej SIRS) By I, Mrug, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2383405>

Patofizjologia sepsy i wstrząsu septycznego

Sepsa, jak wynika z definicji, to niewłaściwa reakcja ustroju na zakażenie z udziałem składników drobnoustrojów i ich endotoksyn, a także wytwarzanych przez organizm gospodarza mediatorów reakcji zapalnej (cytokin, chemokin, eikozanoidów i in.). Proces zapalny rozwija się w wyniku oddziaływania na organizm składników drobnoustrojów. Jednym z nich jest endotoksyna LPS – lipopolisacharyd występująca w ścianie komórkowej większości bakterii Gram-ujemnych. Uwalniana jest ona w momencie zniszczenia komórki bakteryjnej przez naturalne mechanizmy odpornościowe czy chemioterapeutyki. W efekcie tego powstają kompleksy ze specjalnymi białkami, które są wychwytywane przez odpowiednie receptory CD14 umieszczone na powierzchni takich komórek jak monocyty, makrofagi i neutrofile. W wyniku szeregu reakcji na poziomie jądra komórkowego dochodzi do indukcji ekspresji genów kodujących wytwarzanie szeregu mediatorów między innymi cytokin i chemokin prozapalnych: interleukin oraz TNFalfa. Ten ostatni czynnik jest jednym z głównych mediatorów reakcji septycznej, stymuluje leukocyty i komórki śródbłonna do wydzielania innych cytokin oraz samego siebie (mechanizm dodatniego sprzężenia zwrotnego jako przyczyna zjawiska zwanego burzą cytokin). U wszystkich pacjentów z sepsą stwierdza się wysoki poziom TNF-alfa. W efekcie dochodzi do rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej, w której biorą udział również leukotrieny (silne mediatory niedokrwienia), prostaglandyny (PGE2 i prostacyklina rozszerzają naczynia obwodowe), tromboksany (zwężają naczynia i zwiększają zlepianie się trombocytów), białka ostrej fazy i inne. W wyniku rozwinięcia się kaskady układu krzepnięcia pojawia się rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe oraz krwotoki. Istotną rolę w patogenezie sepsy i rozwoju niewydolności narządowej pełni śródbłonek. Warunkuje on, po stymulacji mediatorami prozapalnymi, adhezję i migrację leukocytów do okolicznych tkanek. Rezultatem tego jest uszkodzenie zarówno śródbłonna, jak i tkanek.

Powyższe zmiany patologiczne powodują niewydolność wielu narządów. W sercu dochodzi do zwolnienia szybkości skurczu i relaksacji mięśnia serowego. Zaburzenia hematologiczne występujące podczas sepsy sprowadzają się głównie do wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Niewydolność wątroby spowodowana niedotlenieniem tkanki wątrobowej powoduje hiperbilirubinemię oraz wzrost poziomu aminotransferaz wątrobowych. W tkance płucnej w wyniku uszkodzenia śródbłonna dochodzi do wynacznienia płynu do śródmiąższa i pęcherzyków płucnych co powoduje niewydolność oddechową. W wyniku poszerzenia łożyska naczyniowego i niedostatecznej perfuzji nerek, a także na skutek działania różnych mediatorów zapalnych dochodzi do oligurii, czyli zmniejszenia wytwarzania dobowego moczu poniżej 400 ml, pomimo że czasami

niewydolność nerek początkowo może przebiegać z poliurią (dobowa ilość moczu powyżej 2,5 – 3 l).

Wstrząs septyczny objawiający się hipotensją i hipoperfuzją tkanek jest następstwem wywołanych przez mediatory reakcji zapalnej różnych zaburzeń w funkcjonowaniu tkanek i narządów takich jak: niedostatecznego wypełnienia łożyska naczyniowego – hipowolemii względnej (rozszerzenie naczyń i zmniejszenie naczyniowego oporu obwodowego) i bezwzględnej (zwiększenie przepuszczalności naczyń), rzadziej zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego. Hipotensja i hipoperfuzja powodują hipoksję czyli zmniejszenie dowozu tlenu do tkanek i ich niedotlenienie, co z kolei nasila przemiany beztlenowe i prowadzi do kwasicy mleczanowej. Ewidentnymi objawami wstrząsu septycznego są: ostra niewydolność oddechowa (ARDS), ostra niewydolność nerek, zaburzenia świadomości wskutek niedokrwienia OUN i działania mediatorów zapalenia, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego powodujące zjawisko translokacji bakteryjnej czyli przemieszczanie się bakterii ze światła przewodu pokarmowego do krwi, krwawienia (ostra gastropatia krwotoczna i wrzody stresowe), niedokrwienne zapalenie jelita grubego, ostra niewydolność wątroby, zmniejszenie rezerwy nadnerczowej (względna niewydolność nadnerczy).

Podobjęcie i rozpoznanie sepsy

Gwałtowny przebieg sepsy często powoduje, że od momentu podejrzenia do momentu rozpoznania może upłynąć zbyt dużo cennego czasu potrzebnego do wdrożenia specjalistycznej terapii. Trudność rozpoznania w początkowym okresie wynika z niespecyficzności objawów, które mogą być zbliżone do zwykłego przeziębienia. Jednak wraz z rozwojem sepsy stan ogólny pacjenta szybko i wyraźnie się pogarsza. Rozwiniętej sepsie towarzyszy gorączka ($>38,3^{\circ}\text{C}$ lub hipotermia $<36^{\circ}\text{C}$), dreszcze, znaczne osłabienie, przyspieszenie akcji serca (>90 uderzeń na minutę u dorosłych) i oddechu (>20 na minutę u dorosłych), duszność, bóle mięśni i brzucha, zblednięcie lub zasinienie obwodowych części ciała i zaburzenia świadomości (ograniczenie świadomości, zamroczenie, utrata przytomności) oraz wymioty. Czasami występuje wysypka skórna.

Ciężka postać sepsy może w ciągu kilku godzin doprowadzić do zgonu chorego. Wysypka na skórze często jest bardzo charakterystyczna dla sepsy, ponieważ powstaje na skutek zmian krwotoczno- wybroczynowych i w odróżnieniu od zwykłych wysypek nie ustępuje po ucisku, ponieważ jest spowodowana przez zakrzepy krwi w naczyniach. Ważnym wskaźnikiem dobrego krążenia obwodowego jest czas powrotu kapilarnego, czyli czas po jakim uciśnięta zblednięta tkanka przybiera na powrót różowy kolor. Najłatwiej taki objaw sprawdzić na skórze mostka.

Objawami alarmowymi są zaburzenia świadomości, duszność oraz niskie ciśnienie krwi. Do innych objawów sugerujących sepsę u niemowląt i małych dzieci należą: skąpomocz, drażliwość, nadmierna senność, zaburzenia oddychania (bezdech), wysypka, zmiany zabarwienia skóry (zażółcenie skóry, sinica, zblednięcie) oraz obniżenie napięcia mięśniowego (wrażenie jakby dziecko „przelewało się przez ręce”).



Fot. Plamica (wybroczyny i wylewy skórne) w przebiegu sepsy meningokokowej (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.7.>)

Diagnostyka laboratoryjna

Badaniem potwierdzającym sepsę (zakażenie krwi) jest wyhodowanie bakterii z posiewu krwi. Niestety posiew krwi wymaga czasu i przynosi wstępny wynik dopiero po 2–3 dniach. Z krwi pobiera się co najmniej dwie próbki, w tym co najmniej jedną z osobnego wkłucia do żyły. Posiewy należy przeprowadzić zarówno w warunkach tlenowych jak i beztlenowych. Do identyfikacji mikrobiologicznej potencjalnego drobnoustroju można również wykorzystać materiał z dróg moczowych, oddechowych lub innych przestrzeni płynowych jak jama opłucnowa czy zbiorniki płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadku podejrzenia sepsy u chorego należy ocenić parametry zapalne (np. odczyn opadania krwinek [OB], stężenie białka C-reaktywnego [CRP], leukocytozę, stężenie prokalcytoniny [PCT]), liczbę płytek krwi oraz wskaźniki funkcji serca czy nerek. Pomocnicze w rozpoznaniu mogą być badania obrazowe RTG płuc, USG i TK jamy brzusznej czy TK mózgu. Wstępne rozpoznanie sepsy (przed uzyskaniem wyniku posiewu krwi) opiera się najczęściej na doświadczeniu lekarza, zebraniu wywiadu i starannym zbadaniu pacjenta. Pomocne mogą być lokalne dane epidemiologiczne.

Leczenie przyczynowe

Wdrożenia skutecznego leczenia zależy od szybkiego postawienia właściwego rozpoznania, identyfikacji czynnika przyczynowego, równoczesnego rozpoczęcia leczenia przyczynowego i objawowego, najlepiej w podmiocie leczniczym posiadającym oddział OIT. Chory wymagający intensywnej terapii powinien być przyjęty na OIT jak najszybciej (wg Surviving Sepsis Campaign [SCC] w ciągu 6 h), najlepiej w ciągu 1–2 h, z natychmiastowym rozpoczęciem intensywnej terapii jeszcze poza OIT. Rokowanie zależy od wczesnego włączenia antybiotykoterapii i płynoterapii.

Leczenie przyczynowe najczęściej jest rozpoczynane jako leczenie wstępne – empiryczne, zwłaszcza w przypadku wstrząsu septycznego czy podejrzenia sepsy o wysokim prawdopodobieństwie. Każda godzina zwłoki we wdrożeniu antybiotykoterapii zwiększa w znacznym stopniu prawdopodobieństwo zgonu pacjenta. Zaleca się wdrożenie leczenia farmakologicznego w ciągu 1 godziny. U chorych z podejrzeniem sepsy, bez objawów wstrząsu leczenie powinno zostać wdrożone w okresie 3 godzin. Podstawowe zasady antybiotykoterapii to:

- zastosowanie co najmniej 1 antybiotyku o szerokim spektrum dożylnie
- uwzględnienie aktywności antybiotyku przeciwko najbardziej prawdopodobnym czynnikom etiologicznym (bakterie, wirusy, grzyby)
- uwzględnienie stopnia przenikania do zidentyfikowanego ogniska zakażenia
- uwzględnienie lokalnych uwarunkowań dotyczących lekowrażliwości czynnika etiologicznego
- zastosowanie u chorych z dużym prawdopodobieństwem zakażenia szczepami MRSA antybiotyku aktywnego wobec czynnika etiologicznego
- zastosowanie w przypadku dużego prawdopodobieństwa zakażenia drobnoustrojami wielolekoopornymi w leczeniu empirycznym dwóch antybiotyków skierowanych przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, a w przypadku leczenia celowanego 1 takiego antybiotyku
- zastosowanie u chorych z dużym prawdopodobieństwem zakażenia grzybiczego leku przeciugrzybiczego

U chorego należy codziennie oceniać stan kliniczny z powodu potencjalnej możliwości zastosowania leczenia o węższym spektrum lub wprowadzenia monoterapii, w przypadku skojarzonego, ukierunkowanego na ten sam patogen leczenia celowanego lub empirycznego.

W leczeniu celowanym należy dążyć do wprowadzenia monoterapii uwzględniając lekowrażliwość i właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne leku. W dawkowaniu należy uwzględnić szczególnie:

1. Stosowanie dawek nasycających – np. wankomycyna

2. Dostosowanie dawek leków do masy ciała lub wyników oznaczeń stężenia w surowicy – np. wankomycyna lub aminoglikozydy
3. Stosowaniu ciągłych lub przedłużonych wlewów w przypadku leków o działaniu zależnym od czasu – np. beta laktamy
4. Podawanie 1 × dz. leków o działaniu zależnym od ich stężenia maksymalnego i wyraźnym efekcie poantybiotykowym – np. aminoglikozydy
5. Stosowania dawek leków z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta np. klirensu nerkowego czy wyników oznaczeń prokalcytoniny PCT

Istotnym elementem postępowania terapeutycznego mającego na uwadze skrócenie czasu terapii i wyprowadzenie pacjenta ze wstrząsu jest eliminacja źródła zakażenia czyli zakażonych tkanek lub narządów (np. pęcherzyk żółciowy, martwiczy odcinek jelita), cewników (cewnik donaczyniowy, który może być źródłem zakażenia, należy usunąć niezwłocznie po uzyskaniu nowego dostępu naczyniowego), wszczepionych protez i urządzeń oraz drenaż ropni, ropniaków i innych zakażonych ognisk.

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe zależy od stanu klinicznego pacjenta i polega na wyrównaniu istniejących zaburzeń ze strony poszczególnych narządów i układów lub powinno zapobiegać ich wystąpieniu. We wstrząsie septycznym poza poprawą ogólnego stanu klinicznego i takich parametrów jak częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze, wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej, częstotliwość oddechów, temperatura ciała oraz diureza, uznaje się zmniejszenie stężenia mleczanów u chorych z hipoperfuzją oraz uzyskanie średniego ciśnienia tętniczego 65 mm Hg. Czasami wskazana jest dokładniejsza ocena hemodynamiczna (badanie echokardiograficzne serca) ze względu na możliwość jednoczesnego wystąpienia wstrząsu kardiogennego.

U chorych z hipoperfuzją i hipowolemią należy w pierwszych godzinach przetoczyć krystaloidy w ilości > 30 ml/kg masy ciała. W początkowym stadium postępowania nie zaleca się przetaczania roztworów hydroksyetylowanej skrobi, żelatyny czy dekstranu. W uzupełnieniu przetaczania krystaloidów sugeruje się przetaczanie roztworów albumin. W przypadku konieczności zastosowania restrykcyjnej płynoterapii (np. pacjenci z COVID-19 czy zespołem ostrej niewydolności oddechowej) w fazie początkowej stosuje się leki obkurczające naczynia. Preferowana jest noradrenalina, a jeśli jest niedostępna stosuje się adrenalinę lub wazopresynę. W przypadku nieskuteczności lub słabej skuteczności noradrenaliny, w celu uniknięcia dalszego jej zwiększania należy zastosować wazopresynę. Dodanie wazopresyny do umiarkowanej dawki noradrenaliny może być korzystniejsze niż zwiększanie dawki noradrenaliny (np. można rozpocząć podawanie wazopresyny, jeśli

dawka noradrenaliny wynosi 0,25–0,5 µg/kg mc./min). W przypadku kiedy leczenie skojarzone wazopresyną i noradrenalina nie jest skuteczne (utrzymująca się hipotensja przy właściwej podaży płynów) wskazane jest zastosowanie adrenaliny. U pacjentów z zaburzeniami kurczliwości mięśnia sercowego i hipoperfuzją należy rozważyć dodanie dobutaminy do noradrenaliny.

W przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej wytyczne SSC z 2021 r. zalecają zastosowanie wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej lub w cięższych przypadkach mechanicznej wentylacji inwazyjnej.

Te same wytyczne SSC dotyczące wyrównania kwasicy mleczanowej sugerują podawanie NaHCO₃ u chorych z sepsą, której towarzyszy kwasica we krwi tętniczej pH≤7,2 oraz ostre uszkodzenie nerek (w stopniu 2 lub 3).

Niekiedy przy utrzymującej się hipotensji pomimo stosowania leków wazopresyjnych i prawidłowego nawodnienia stosuje się kortykoterapię podając hydrokortyzon dożylnie w dawce 50 mg co 6 godzin lub w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 200 mg na dobę – do ustąpienia wstrząsu. W razie wystąpienia hiperglikemii należy podawać insulinę we wlewie.

Leczenie uzupełniające

W zależności od stanu klinicznego pacjenta i jego potrzeb terapeutycznych czasami wskazane są następujące kroki terapeutyczne:

- przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych (przeważnie przy Hb <7 g/dl) i/lub płytkowych (liczba płytek ≤10 000/µl) oraz świeżo mrożonego osocza i krioprecypitatu (gdy występuje czynne krwawienie)
- w miarę możliwości żywienie dojelitowe
- podawanie inhibitorów pompy protonowej w celu niedopuszczenia do powstania wrzodu stresowego (czynniki ryzyka krwawienia – koagulopatia i wentylacja mechaniczna)
- profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej poprzez zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (przy braku przeciwwskazań np. zagrażającego krwawienia)
- procedury wyskospecjalistyczne takie jak np. hemadsorpcja (hemoperfuzja z użyciem kolumn adsorbujących cytokiny i endotoksyny – np. LPS)

Rokowanie

Rokowanie w przebiegu sepsy jest bardzo niepewne. Nawet 30% - 50% przypadków sepsy leczonej w ośrodkach specjalistycznych kończy się zgonem. Dotyka to zarówno małe dzieci, osoby młode jak i osoby w wieku podeszłym. Decydującym czynnikiem dla pomyślnego rokowania jest czas jaki upłynął od momentu pojawienia się

pierwszych objawów do wdrożenia leczenia. Niestety często po ustąpieniu objawów dochodzi do rozwoju powikłań np. zmian martwiczych obwodowych części ciała (palców rąk i nóg), powikłań neurologicznych takich jak napady padaczkowe, porażenie ruchowe kończyn, zaburzenia pamięci.

Sama sepsa nie jest chorobą zakaźną, ponieważ o jej wystąpieniu decydują czynniki osobnicze związane przeważnie z stanem odpornościowym organizmu, jednak same czynniki etiologiczne, które są przyczyną sepsy są zakaźne jak np. meningokoki. W tym przypadku osoby z bliskiego otoczenia pacjenta z sepsą meningokokową powinny otrzymać profilaktykę antybiotykową. Medycyna nie dysponuje uniwersalną szczepionką przeciwko sepsie, natomiast można zaszczepić się szczepionkami skierowanymi przeciw drobnoustrojom, które są najczęstszymi patogenami wywołującymi sepsę. Bakterie powodujące sepsę, przeciwko którym mamy szczepionki, to przede wszystkim najbardziej zaraźliwe meningokoki (*Neisseria meningitidis*), pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*) oraz *Haemophilus influenzae* grupy B. Szczepienia należą w Polsce do zalecanych.



Fot. Wylewy skórne i martwica palców stopy w przebiegu sepsy meningokokowej (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.7>).

W tym roku Wielka Orkiestra Świątecznej Pomocy postanowiła przeznaczyć środki finansowe zebrane w tym roku na doposażenie 80 laboratoriów diagnostycznych w sprzęt do wykrywania czynników etiologicznych i parametrów biochemicznych w sepsie.

Teksty źródłowe:

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. „N Engl J Med.”. kwiecień 17;348(16), s. 1546–1554, 2003. PMID: [12700374](#)
2. [Andrzej Szczeklik](#): *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2005, s. t. II, 2064. ISBN 83-7430-069-8.
3. A.S. Fauci, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, J.D. Wilson, J.B. Martin, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo (red.), *Interna Harrisona*, Lublin, Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., s. 1151, t. II, 2001, ISBN 83-88063-41-3.
4. Intensywna terapia – postępy 2017/2018. *Med. Prakt.*, 2018; 7–8: 87–102
5. Postępowanie w sepsie i wstrząsie septycznym. Praktyczne wskazówki z wytycznych Surviving Sepsis Campaign 2021. *Med. Prakt.*, 2022; 10: 31–42
6. Postępowanie w sepsie i wstrząsie septycznym u dorosłych. Omówienie międzynarodowych wytycznych Surviving Sepsis Campaign 2016. *Med. Prakt.*, 2017; 6: 23–33
7. Porównanie skuteczności różnych płynów stosowanych w resuscytacji płynowej u chorych z sepsą lub ze wstrząsem septycznym – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową. *Med. Prakt.*, 2014; 10: 113
8. Przewodnik płynoterapii. Płynoterapia w leczeniu sepsy i wstrząsu septycznego. *Med. Prakt.*, 2020; 5: 124–131

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

PERSPEKTYWY ROZWOJU TERAPII GENOWEJ W ASPEKTCIE ZASTOSOWANIA W CHOROBAH UZNAWANYCH ZA NIEULECZALNE

Terapię genową można zdefiniować jako terapię opartą na wprowadzaniu genów do komórek pacjenta w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Terapia genowa polega na wprowadzeniu do komórek prawidłowej kopii genu, którego mutacja jest przyczyną choroby. Ponadto celem terapii może być włączenie lub wyłączenie funkcji danego genu albo wprowadzenie dodatkowego genu tzw. genu terapeutycznego.

Historia prac badawczych nad praktycznym zastosowaniem terapii genowej w medycynie sięga lat 60-tych ubiegłego wieku. W 1962 r. Waław Szybalski przeprowadził modyfikację komórek eukariotycznych poprzez wprowadzenie do komórek szpiku w miejsce zmutowanych genów prawidłowego fragmentu DNA. Pierwsza udana terapia genowa została zastosowana w 1990 r. u pacjenta z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID severe combined immunodeficiency) wynikającym z mutacji genu kodującego w warunkach prawidłowych enzym ADA (deaminaza adenozykowa). Enzym ten jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania limfocytów odpowiedzialnych za komórkową odporność organizmu, co w związku z jego niedoborem powoduje u osób dotkniętych schorzeniem częste i ciężkie zakażenia prowadzące do śmierci przed ukończeniem drugiego roku życia. W terapii wyizolowano limfocyty i wprowadzono do nich prawidłowe kopie uszkodzonego genu, po czym limfocyty ponownie wprowadzono do organizmu pacjentki. W okresie kilku lat stwierdzono wzrost stężenia brakującego enzymu, a stan zdrowia pacjentki się poprawił.

Pierwszym na świecie lekiem terapii genowej dopuszczonym do obrotu w 2003 roku był lek wykorzystywany w leczeniu raka kolczystokomórkowego skóry głowy i szyi o nazwie Gendicine. W USA i w UE dopuszczony został w 2013 roku. Mechanizm działania leku polegał na wprowadzeniu do komórek genu kodującego białko zmuszające komórki nowotworowe do ekspresji genów hamujących ich rozwój, a jednocześnie wzmacniających odpowiedź immunologiczną (ekspresja genu - proces, w którym informacja genetyczna zawarta w genie zostaje odczytana i przepisana na jego produkty, które są białkami lub różnymi formami RNA). W 2012 roku w UE dopuszczono pierwszy lek terapii genowej o nazwie międzynarodowej: alipogen typarwówek, a nazwie handlowej Glybera. Lek stosowano do roku 2017, ze

względu na bardzo rzadkie występowanie choroby, w której był stosowany i jednocześnie nieopłacalność produkcji. Choroba, w której był stosowany powstaje na skutek niedoboru lipazy lipoproteinowej. Od 2017 roku w USA (w UE od 2018 roku) pierwszym lekiem terapii genowej był tisagen lecleucel (Kymriah) stosowany w leczeniu jednej z postaci białaczki limfoblastycznej poprzez wprowadzenie do limfocytów T genu, dzięki któremu rozpoznają i zwalczają komórki nowotworowe.

Rodzaje terapii genowej

Biorąc pod uwagę rodzaj komórek na jaki działa terapia wyróżniamy terapię genową germinálną i somatyczną.

Terapia germinálna polega na manipulacji genetycznej komórek rozrodczych lub będących w początkowym stadium zarodkowym i polega na całkowitym usunięciu defektu genetycznego. Ze względów etycznych ten rodzaj terapii jest prawnie zakazany.

Terapia somatyczna polega na kompensacji skutków defektu genetycznego. Mechanizmy kompensacyjne mogą być różne i polegają na wprowadzeniu prawidłowej kopii genu objętego defektem albo włączenie lub wyłączenie funkcji danego genu albo wprowadzenie dodatkowego genu tzw. genu terapeutycznego. W leczeniu nowotworów wykorzystuje się geny, które mogą zniszczyć komórki nowotworową lub zahamują jej wzrost.

Z kolei mając na uwadze środowisko, w którym znajdują się komórki poddawane terapii wyróżniamy terapię *in vivo* i *ex vivo*.

W metodzie *in vivo* preparat genowy jest podawany za pomocą odpowiednich nośników (wektorów) do naczyń krwionośnych, domięśniowo lub do komórek guza.

Metoda *ex vivo* polega na pobraniu z organizmu określonych komórek (np. komórek szpiku), które następnie poddaje się odpowiednim modyfikacjom, po czym wprowadza z powrotem do organizmu.

Ze względu na cel terapii genowej wyróżniamy terapię suplementacyjną i terapię supresyjną.

W terapii suplementacyjnej uszkodzony w wyniku mutacji gen zastępujemy prawidłową kopią, która powoduje powstanie funkcjonalnych białek.

W terapii supresyjnej celem jest zahamowanie ekspresji niefunkcjonalnego genu.

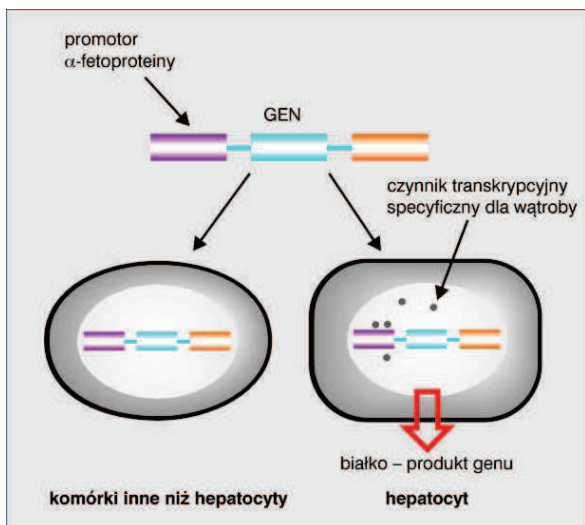
Mechanizm terapii genowej

Terapia genowa jest wiązana z postępowaniem genetyki molekularnej i możliwościami wprowadzania informacji zapisanej w kwasie nukleinowym do komórek w celu zmiany ich właściwości. Materiał genetyczny można wprowadzić do komórek za

pomocą wektorów wirusowych. Wyróżniamy następujące wektory wirusowe stosowane w terapii genowej:

1. Retrowirusy zawierające RNA, które mogą powodować długotrwałą modyfikację genu, przy niewielkiej mutagenności
2. Adenowirusy zawierające DNA wykazujące tropizm do komórek nabłonkowych
3. Wirusy satelitarne skojarzone z adenowirusem zawierające DNA i integrujące się z genomem komórek, które nie dzielą się i ze względu na rozmiar mogące przenosić niewielkie geny
4. Wirusy opryszczki zawierające DNA wykazujące neurotropizm (w stosunku do komórek układu nerwowego), ale posiadające silne właściwości cytotropiczne, które powodują cytolizę
5. Wirusy tzw. krowianki o właściwościach zbliżonych do wirusa opryszczki

Inną techniką wprowadzania materiału genetycznego jest transfekcja komórek cząsteczkami DNA specjalnie opłaszczonych lipidami (liposomy), w specjalnym kompleksie glikoproteinowo-polilizynowym. Możliwe jest także wstrzyknięcie DNA pozbawionego tzw. płaszcza. Cząsteczki DNA poza sekwencją kodującą prawidłowy gen zawierają czynniki kontrolujące jego transkrypcję. W celu swoistego oddziaływania na docelową tkankę stosuje się promotory jak np. alfa-fetoproteina uaktywniająca transkrypcję w tkance wątrobowej. Obecnie prowadzone są badania nad zastosowaniem promotorów indukowalnych, które uaktywniają transkrypcję po podaniu dodatkowych związków.



Źródło:

http://img.mp.pl/articles/www/inne_publicacje/dodatki/Rys_11_1.jpg

Perspektywy terapii genowej

Duże nadzieje w terapii nowotworów budzi terapia genowa celowana. Terapia celowana molekularnie to forma leczenia nowotworów będąca specyficznym rodzajem chemioterapii, jednak nie tej opartej na klasycznych cytostatykach. W terapii mają zastosowanie leki, które są lekami planowanymi molekularnie, wykorzystującymi swoiste mechanizmy komórkowe poprzez ich blokowanie lub oddziaływanie na receptory komórek nowotworowych. Leczenie celowane nowotworów jest elementem terapii spersonalizowanej czyli opartej na znajomości molekularnej patogenezы zmian u pojedynczego pacjenta, co pozwala na indywidualne podejście do pacjenta i optymalizację terapii. Jednym z przykładów mechanizmów zastosowania terapii genowej jest posłużenie się przeciwciałami rozpoznającymi nowotwory poprzez wyizolowanie tych limfocytów, które rozpoznają komórki guza nowotworowego (*tumor infiltrating lymphocytes* - TIL) i wyposażenie ich np. w wiele kopii genu kodującego TNF- α , który nasila ich właściwości cytotoksyczne. Inny mechanizm wykorzystuje zjawisko tropizmu narządowego niektórych wirusów. Zmodyfikowany genetycznie adenowirus powoduje zakażenie trzustki o stosunkowo łagodnym przebiegu. Wprowadzony do materiału genetycznego wirusa gen kinazy tymidynowej powoduje, że podany choremu acyklowir zamieniany jest w toksyczne metabolity, które skutecznie hamują podziały szybko dzielących się komórek raka trzustki. Ponadto dzięki obecności złącz szczelinowych (synaps elektrycznych) między komórkami niektórych guzów litych cytostatyczne metabolity acyklowiru mogą dyfundować do sąsiednich komórek nowotworowych, powiększając zasięg przeciwnotworowego działania terapii.

Nową ścieżką w terapii genowej niektórych chorób dziedzicznych jest wpływ na procesy molekularne zwane fałdowaniem białka. Proces fałdowania polipeptydu nazywany jest nawet wtórną translacją kodu genetycznego i następuje bezpośrednio po syntezie cząsteczki w rybosomach. Kształt cząsteczki białka, decydujący o jej właściwościach jest zdefiniowany przez sekwencję aminokwasów budujących określone białko. Mutacja genu, który koduje określone białko powoduje zaburzenie kształtu cząsteczki spowodowane zamianą aminokwasów. Częstym następstwem mutacji jest na przykład zwiększona podatność zmienionego białka na denaturację termiczną, zwana termolabilnością. Przykładowo zamiana aminokwasu polarnego na aminokwas pozbawiony ładunku elektrycznego powoduje szczególnie poważne zaburzenie kształtu fałdowanej cząsteczki. Związkami wspomagającymi proces fałdowania i składania białek są inne białka zwane czaperonami oraz enzymy. Są nimi białko nazwane kalneksyną oraz białka szoku cieplnego (heat shock protein - Hsp). Dwa enzymy, które są niezbędne do prawidłowego fałdowania białek to izomeraza

peptydylowo-prolylowa (peptydyl-prolyl isomerase - PPI) i izomeraza dwusiarczków białek (protein disulfide isomerase - PDI). Proces fałdowania nowo powstających białek jest bardzo złożony, co powoduje istnienie chorób spowodowanych jego zaburzeniami. Nieprawidłowo pofałdowane białko może być nadmiernie szybko degradowane, tworzyć cząsteczki o toksycznym działaniu lub zostać przetransportowane niezgodnie z przeznaczeniem. Przykładami takich chorób oraz nieprawidłowych białek występujących w tych chorobach w zależności od patologii są:

- nieprawidłowe fałdowanie:

Mukowiscydoza – białko: CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, błonowy regulator przewodnictwa) – białko tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej

Stwardnienie zanikowe boczne – białko: dysmutaza nadtlenkowa

Zespół Marfana – białko: fibrylina

- toksyczne białka o nieprawidłowej konformacji:

Choroba Creutzfeldta i Jakoba – białka prionowe

Choroba Alzheimerera – białko beta amyloid

Zaćma – białko: krystaliny

- nieprawidłowa lokalizacja białka spowodowana zaburzeniem fałdowania

Rodzinną hipercholesterolemia – białko receptorowe dla LDL

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki – białko: rodopsyna

Terapia, której celem byłoby zachowanie stabilności białka mimo zmienionej przez mutacje sekwencji aminokwasów, może się okazać prostsza niż korekta samego genu. Naprawę mutacji można osiągnąć terapią genową polegającą na wprowadzeniu do komórek organizmu DNA, korygującego wrodzony defekt genetyczny, to wspomaganie procesu prawidłowego fałdowania białek może być prostszym sposobem leczenia w chorobach spowodowanych niektórymi mutacjami.

Warto podkreślić, że w terapii genowej, jak w każdej nowej metodzie leczenia, najważniejsze jest bezpieczeństwo. Dlatego uzyskanie zgody na rozpoczęcie prób klinicznych u ludzi jest poprzedzone wieloma latami doświadczeń i badań prowadzonych na zwierzętach. Uzyskanie pozytywnego efektu w takich badaniach nie gwarantuje jeszcze ostatecznego sukcesu. Zdarza się, że już w trakcie badań u ludzi, terapia jest przerywana z uwagi na wystąpienie poważnych działań niepożądanych.

Teksty źródłowe:

<https://www.mp.pl/artykuly/10570,terapia-genowa>

<https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/genetyka/152305,terapia-genowa>

<https://www.esmo.org/oncology-news/fda-approves-first-adenoviral-vector-based-gene-therapy-for-high-risk-bacillus-calmette-guerin-unresponsive-non-muscle-invasive-bladder-cancer>

Jim Daley. *Wkracza terapia genowa*. „Świat Nauki”. 242 (2/2020), s. 68-69, 2020-02. Prószyński Media.

Halina Wnorowska

Dosięgły obłoków

Dosięgły obłoków prochy ziemi.
Teatr wojny, sceny "z piekła rodem".
Zamiast ziarna, w ziemię łyż padają.
Idzie wiosna - a ruiny przodem.

W Mariupolu płaczą nawet cienie.
Zbite miasto łapie oddech z trudem.
Człowiekowi - przysłużył się człowiek !
Życie, życie - byłeś takim cudem .

Nad Prypecią, Dniestrem wstaje dzień.
"Sze ne zmerla" - płynie na fali,
"Sze ne zmerla"powtarza step.
Dzwony Lwowa wtórują z dali.

Wiek kolejny w potrzasku wojny.
Na trawnikach mogiłki się ścielą.
Znów kroniki zapełnią się bólem
i historii tragedie powielą.

Leki sieroce stosowane w chorobach rzadkich

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

INNOWACYJNA TERAPIA GENOWA WRODZONEJ ŚLEPOTY LEBERA

Wrodzona ślepota Lebera (ang. *Leber congenital amaurosis; LCA*) – jest dziedziczną chorobą o podłożu genetycznym, spowodowaną przez wadę kilkunastu genów, w tym genu RPE65. Chorobę wywołuje mutacja genu RPE65, który kontroluje produkcję enzymu odpowiedzialnego za przetwarzanie retinolu, związku chemicznego potrzebnego do wychwytywania sygnałów świetlnych docierających do siatkówki. Gen RPE65 jest odpowiedzialny za wytwarzanie enzymu zwanego izomerazą all-trans-retinylową, konieczną do normalnego funkcjonowania komórek siatkówki, a jego brak lub obniżona aktywność blokuje cykl widzenia, skutkując utratą wzroku. Wraz z upływem czasu akumulacja toksycznych prekursorów prowadzi do obumierania komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, a w konsekwencji do postępującego obumierania fotoreceptorów. W chorobie tej dochodzi do stopniowej utraty wzroku, z powodu tego, iż fotoreceptory oka przestają reagować na światło. Przyczyną jest wadliwe działanie genu kodującego białko niezbędne do prawidłowego przeprowadzania procesu widzenia. Po urodzeniu pierwszymi zauważalnymi objawami choroby są oczopląs i światłowstręt. Choroba występuje z częstością około 1 na 30 000 urodzeń i zazwyczaj dziedziczy się autosomalnie recesywnie.

Od niedawna istnieje możliwość leczenia LCA metodą terapii genowej u pacjentów z mutacjami powyżej wymienionego genu. Lek voretigene neparvovec został zarejestrowany w 2017 r. pod nazwą handlową Luxturna

Dziedziczna dystrofia siatkówki jest chorobą rzadką, a lek Luxturna uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) dla dwóch postaci choroby (retinopatia barwnikowa i wrodzona ślepota Lebera). Terapia lekiem Luxturna jest terapią wysoce specjalistyczną i powinna zostać przeprowadzona przez lekarza okulistę mającego doświadczenie w mikrochirurgii oka. Prawidłową kopię genu RPE65 podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu w tylną część oka, pod siatkówkę. Przed przystąpieniem do leczenia drugiego oka powinno upłynąć co najmniej sześć dni od zakończenia pierwszego wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie worety genu neparvovec do przestrzeni podsiatkówkowej skutkuje transdukcją cDNA kodującego prawidłowe ludzkie białko RPE65 do komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce (uzupełniająca terapia genowa), zapewniając możliwość przywrócenia cyklu widzenia.

Produkt leczniczy Luxturna składa się z koncentratu zawierającego 5×10^{12} genomów wektora (vg) w 1 ml oraz rozpuszczalnik. Każda jednodawkowa fiolka o pojemności 2 ml zawiera 0,5 ml ekstrahowalnego koncentratu produktu leczniczego Luxturna, który wymaga rozcieńczenia w proporcji 1:10 przed podaniem. Koncentrat i rozpuszczalnik przechowuje się w stanie zamrożonym, a po rozmrożeniu, zarówno koncentrat jak i rozpuszczalnik są przezroczystymi, bezbarwnymi płynami, których pH wynosi 7,3, który przechowuje się przez ściśle określony czas w temp. poniżej 25° C.

Woretygen neparowek jest wektorem transferu genów, który wykorzystuje kapsyd wirusa zależnego od adenowirusów o serotypie 2 (AAV2), jako nośnik cDNA ludzkiego białka nabłonka barwnikowego siatkówki i jest otrzymywany z występujących w naturze AAV z zastosowaniem technik rekombinacji DNA. Zaleca się, aby 3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna do pierwszego oka rozpocząć leczenie immunomodulujące. W okresie przedoperacyjnym (3 dni) i w okresie pooperacyjnym (14 dni) podaje się prednizon, początkowo w dawce 1 mg/kg masy ciała/dobę, zmniejszając stopniowo dawkę do 0,5 mg/kg masy ciała, według schematu określonego w ChPL.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Zakażenie wewnątrz gałki ocznej lub zakażenie okołogałkowe.

Czynne zapalenie wewnątrzgałkowe.

Działania niepożądane

Zapalenie struktur oka (w tym zapalenie wnętrza gałki ocznej), uszkodzenie siatkówki i odwarstwienie siatkówki.

Choroba siatkówki (ścieńczenie dołka siatkówki, utrata funkcji dołka siatkówki), otwór w plamce żółtej, makulopatia

Wzrost ciśnienia śródgałkowego, dlatego należy monitorować ciśnienie śródgałkowe przed i po podaniu produktu leczniczego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.

W dalszym okresie pooperacyjnym możliwe są czasowo występujące zaburzenia widzenia, takie jak niewyraźne widzenie i światłowstręt.

W celu zminimalizowania jakichkolwiek powyższych działań niepożądanych w okresie pooperacyjnym niewskazane są podróże samolotem, aktywność fizyczna, zwłaszcza nurkowanie i pływanie.

Korzyści ze stosowania leku Luxturna wykazane w badaniach

Lek Luxturna poddano ocenie w jednym badaniu głównym z udziałem 31 pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki wywołaną mutacjami genu RPE65. Głównym kryterium oceny skuteczności były wyniki testu mobilności pacjentów, w którym mieli oni za zadanie pokonać trasę z zakrętami i przeszkodami w różnych warunkach oświetlenia. Po roku leczenia u pacjentów leczonych produktem Luxturna nastąpiła wyraźna poprawa widzenia, podczas gdy u pacjentów nieleczonych lekiem Luxturna wyniki uległy poprawie, ale bardzo nieznacznie, co oznacza, że pacjenci leczeni produktem Luxturna mogli swobodniej poruszać się wzdłuż wyznaczonej trasy. Ponadto 62% leczonych lekiem Luxturna zdało test mobilności w warunkach oświetlenia na poziomie 1 luksa (zbliżone warunki do słabo oświetlonego chodnika w nocy), podczas gdy pacjenci, którzy nie otrzymywali leku, nie byli w stanie tego dokonać. Poprawa widzenia u pacjentów utrzymywała się w okresie obserwacyjnym przez co najmniej 3 lata.

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Luxturna w UE

1. Lek Luxturna przyczynił się do poprawy widzenia pacjentów i zdolności do poruszania się
2. Jest to ważną korzyść kliniczną, biorąc pod uwagę brak zatwierdzonych metod leczenia dla tej postępującej, degeneracyjnej choroby.
3. Bezpieczeństwo leku Luxturna uznano za dopuszczalne, a działania niepożądane za możliwe do kontrolowania, dlatego EMA uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Luxturna przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.
4. Ponadto producent zobowiązał się, że podda obserwacji wszystkich pacjentów przez 15 lat, którym w badaniach głównych podawano lek Luxturna, aby opisać długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leku.

Teksty źródłowe:

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_pl.pdf
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/luxturna-epar-medicine-overview_pl.pdf
3. Grzeszkowiak Wojciech: Terapia genowa przywraca wzrok. 2009-08-14 (pol.)
4. Richard G. Weleber i inni, *Leber Congenital Amaurosis*, Margaret P. Adam i inni red., „GeneReviews”, Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993, PMID: 20301475

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

HOROMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA (HTZ) U KOBIET – WYBRANE ZAGADNIENIA ZWIĄZANE Z BEZPIECZEŃSTWEM TERAPII - CZ. I

Hormonalna terapia zastępcza jest to leczenie preparatami uzupełniającymi niedobór hormonów płciowych u kobiet w okresie menopauzy i u mężczyzn w okresie andropauzy.

Menopauza jest okresem w życiu kobiety pomiędzy wiekiem prokreacyjnym (reprodukcyjnym) a okresem starzenia. Jest to proces fizjologiczny pojawiający się przeciętnie około 50 roku życia, najczęściej w przedziale wiekowym 45 – 55 lat i trwającym około 1 – 2 lat. W okresie menopauzy stopniowo dochodzi do zatrzymania cyklu miesięczkowego, co jest poprzedzone okresem, w którym staje się on nieregularny. Przyczyną menopauzy jest stopniowa utrata cyklicznej, fizjologicznej funkcji jajników, czego następstwem są zmiany somatyczne i psychiczne pojawiające się w tym okresie, a mogące mieć wpływ na dalsze funkcjonowanie organizmu kobiety. Okresem poprzedzającym właściwą menopauzę jest premenopauza, która może pojawić się kilka lat wcześniej. Długość i moment pojawienia się premenopauzy jak i menopauzy jest indywidualną właściwością osobniczą organizmu kobiety i zależy od różnych czynników m.in. towarzyszących chorób czy stosowanej z tego powodu terapii. Obiektywnego stwierdzenia premenopauzy można dokonać poprzez wykonanie badań hormonalnych takich jak oznaczenie gonadotropin przysadkowych w surowicy krwi, których podwyższony poziom może wskazywać na jej wystąpienie. Utrata cyklicznej czynności układu podwzgórze – przysadka - jajnik jest główną przyczyną zmian zachodzących w organizmie kobiety w okresie premenopauzy, co objawia się niedoborem estrogenów. W tym czasie gonady stopniowo przestają odpowiadać na bodźce gonadotropowe. W efekcie tego zjawiska dochodzi do zmniejszenia produkcji 17- β estradiolu. Po menopauzie w organizmie kobiety estrogeny powstają na tzw. obwodzie. w następstwie reakcji aromatyzacji z nadnerczowego androstendionu, który ulega konwersji w estron, będący głównym hormonem okresu pomenopauzalnego. Jego ilość jest zmienna i zależy od produkcji androstendionu w nadnerczach i stopnia wydolności enzymatycznego układu konwersji, głównie w tkance tłuszczowej, kościach i mięśniach. W okresie pomenopauzalnym, który trwa do końca życia kobiety obserwuje się również spadek wspomnianego wcześniej androstendionu, dehydroepiandrostendionu (DHEA) oraz testosteronu, natomiast wzrasta poziom folikulotropiny (FSH).

Objawy okresu okołomenopauzalnego

Zaburzeniom endokrynnym towarzyszą objawy somatyczne i emocjonalne. W związku z wydłużeniem życia coraz więcej kobiet doświadcza zaburzeń zdrowia związanych z okresem pomenopauzalnym, w postaci nasilonych objawów neurovegetatywnych i psychicznych (zespół klimakteryczny, depresja), zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych (osteoporoza, choroba Alzheimera), zmian zanikowych w układzie moczowo-płciowym) oraz zaburzeń metabolicznych (choroba niedokrwienna serca). W samym okresie okołomenopauzalnym mogą wystąpić objawy wczesne i późne. Do objawów wczesnych należą tzw. objawy wypadowe czyli objawy zespołu klimakterycznego tzn. uderzenia gorąca, zlewne poty, kołatania serca, bóle i zawroty głowy, bezsenność, zmienność nastrojów, trudności w koncentracji i zapamiętywaniu, przygnębienie, a nawet depresja. Większość tych objawów ma podłoże neurovegetatywne i jest skutkiem niedoboru estrogenów w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w podwzgórzu i układzie limbicznym. Ponadto w związku z niedostatecznym wpływem wynikającym z niedoboru estrogenów na śluzówki układu moczowo-płciowego dochodzi do ich atrofii i związanym z tym następstw w postaci dyspareunii (odczuwany ból podczas stosunku płciowego), częstych zakażeń układu moczowo-płciowego oraz nietrzymania moczu. Z kolei długotrwały niedobór estrogenów jest jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za późniejszy rozwój miażdżycy i jej powikłań sercowo- -naczyniowych, osteoporozy oraz choroby Alzheimera.

Hormonalna terapia zastępcza – zasady ogólne

Hormonalna terapia zastępcza ma na celu złagodzenie dolegliwości związanych z niedoborem estrogenów oraz zapobieganie i leczenie odległych jego następstw. Podstawowe znaczenie w tym zakresie mają estrogeny naturalne, które są najlepiej tolerowane przez ustrój i wykazują najbardziej fizjologiczne działanie. Spośród nich stosuje się 17b-estradiol, estriol i estrogeny skoniugowane. Korzystny wpływ estrogenów polega na ich zdolności do zapobiegania powstawaniu zmian w zdrowych tkankach. Istotną, jeśli nie najistotniejszą kwestią jest bezpieczeństwo terapii hormonalnej stosowanej w zapobieganiu opisanym powyżej zmianom. Wydaje się, że trzy zmienne czynniki znacząco wpływają na profil ryzyka i korzyści hormonalnej terapii zastępczej, tj. wiek w chwili rozpoczęcia terapii, dawka hormonów oraz droga podania.

Duże znaczenie dla ochrony wielu tkanek i układów, w tym kości i skóry, narządu rodnego i dolnych dróg moczowych, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego ma wyznaczenia najodpowiedniejszego momentu na rozpoczęcie terapii, nazywanego oknem terapeutycznym, co potwierdzają liczne

badania naukowe. Rozpoczęcie terapii hormonalnej do 60 roku życia lub w ciągu 10 lat od początku menopauzy jest optymalnym okresem maksymalizującym profil korzyści i ryzyka.

Drugim czynnikiem mającym istotny wpływ na profil ryzyka i korzyści hormonalnej terapii zastępczej jest odpowiednia dawka estrogenów i progestagenu. Istnieją solidne dowody, że małe dawki hormonów równie skutecznie zapobiegają utracie masy kostnej i leczą objawy menopauzy z mniejszą liczbą nieprawidłowych krwawień i innych działań niepożądanych i ryzykiem powikłań. W badaniu Nurses' Health Study (NHS) obejmującym obserwację ponad 70 tys. kobiet po menopauzie, które oceniało czas trwania terapii hormonalnej, dawki hormonów i rodzaj terapii hormonalnej stosowanej w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego wykazano, że przyjmowanie 0,3 mg estrogenów skoniugowanych/24 h wiąże się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i udaru, podczas gdy większe dawki zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, ale mogą nasilać ryzyko udaru.

W przypadku pacjentek z chorobą wieńcową, licznymi czynnikami ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie lub wrodzoną trombofilią istotna może być droga podania preparatów w ramach hormonalnej terapii zastępczej. Pacjentki z powyższymi obciążeniami zdrowotnymi z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego lub trombofilią, lub rozpoczynające terapię po 60 roku życia lub później niż 10 lat po menopauzie mogą przyjmować przezskórną, niskodawkową estrogenoterapię. Jak wykazano, droga przezskórną odznacza się mniejszym ryzykiem pojawienia się objawów żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zmian w syntezie czynników krzepnięcia i białek wątrobowych dzięki zjawisku eliminacji tzw. efektu pierwszego przejścia.

Istnieją trzy podstawowe zasady rozpoczynania hormonalnej terapii zastępczej:

1. Przed rozpoczęciem HTZ należy wykluczyć obecność przeciwwskazań oraz indywidualnie wyważyć korzyści i ryzyko z nią związane
2. Substytucję hormonalną należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach
3. Pacjentki stosujące HTZ powinny poddawać się regularnym kontrolom lekarskim

Podstawowymi wskazaniami do hormonalnej terapii zastępczej są:

1. Objawy wazomotoryczne o średnim i ciężkim nasileniu
2. Nocne napady potliwości, bezsenność, objawy depresji
3. Objawy ze strony układu moczowo-płciowego: suchość śluzówek, nietrzymanie moczu; zaleca się dopochwowe stosowanie estrogenów

Zaleca się stosowanie najmniejszych skutecznych dawek hormonów przez okres około 5 lat. Pomocne bywa też stopniowe zmniejszanie przyjmowanych dawek w okresie rezygnacji z terapii hormonalnej.

Preparaty stosowane w hormonalnej terapii zastępczej

Najczęściej przepisywanymi estrogenami są skoniugowane estrogeny końskie (CEE), syntetyczne estrogeny skoniugowane, mikronizowany 17β -estradiol i etynyloestradiol. W składzie skoniugowanych estrogenów końskich otrzymywanych z moczu ciężarnych klaczy znajdują się w większości siarczan estronu (słabszy niż estradiol) i mieszanina ponad 10 różnych aktywnych postaci estrogenów. Skoniugowane estrogeny końskie i estradiol są szybko metabolizowane do mniej aktywnych postaci, takich jak estron. W związku z tym stężenie różnych typów estrogenów i ich działanie na receptory estrogenowe mogą się różnić w poszczególnych tkankach.

Do najczęściej stosowanych progestagenów należą: octan medroksyprogesteronu (MPA), octan noretysteronu i naturalny progesteron. Głównym wskazaniem do zastosowania progesteronu w okresie okołomenopauzalnym jest profilaktyka rozrostu i raka endometrium podczas terapii estrogenowej.

W przypadku wskazania ochrony endometrium bez konieczności stosowania progestagenu można zastosować kompleks estrogenowy tkankowo swoisty jak bazedoksyfen, który jest wybiórczym modulatorem receptorów estrogenowych (agonista lub antagonistą estrogenu) w połączeniu z CEE.

Hormonalna terapia zastępcza w prewencji wybranych chorób

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Choroba niedokrwienna serca jest główną przyczyną zgonów kobiet w okresie pomenopauzalnym, które stanowią grupę podwyższonego ryzyka chorób układu krążenia. Jednym z odpowiedzialnych za to czynników jest, brak ochronnego działania estrogenów na układ sercowo-naczyniowy. Badania mówią, że niedobór estrogenów nasila progresję miażdżycy. Nasuwa się zatem logiczny wniosek, że uzupełnianie niedoboru estrogenów po menopauzie powinno hamować jej postęp. Jednak wyniki badań obecnie pokazują, że stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w prewencji choroby niedokrwiennej jest kontrowersyjne. Opublikowane rezultaty 2 randomizowanych prospektywnych badań: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) i Women's Health Initiative (WHI), w których oceniano wpływ ciągłej terapii estrogenowo - progestagenowej we wtórnej i pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej serca (IHD) nie potwierdziły jednak

kardioprotekcyjnego działania HTZ. Ostatecznie w badaniu nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka: zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zaobserwowano natomiast zwiększenie ryzyka zakrzepicy żył głębokich i częstości kamicy pęcherzyka żółciowego.

W Europie, w tym także w Polsce, w hormonalnej terapii zastępczej najczęściej stosuje się naturalny hormon żeński — 17 β -estradiol. Hormon ten można podawać także drogą parenteralną: przezskórną, domięśniowo lub donosowo. Najczęściej stosowanymi w HTZ gestagenami, poza doustnym octanem medroksyprogesteronu, podaje się octan norethisteronu. Obecnie nie ma optymalnego schematu stosowania terapii hormonalnej HTZ. Nie wiadomo, jaka droga podania jest najlepsza i który z dostępnych gestagenów wykazuje najkorzystniejszy profil metaboliczny. Duże nadzieje wiąże się z drospironem — gestagenem o właściwościach antymineralokortykoidowymi.

Osteoporoza

Udowodniono, że stosowanie HTZ zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia osteoporozy. Wykazano, że stosowanie estrogenów u kobiet po menopauzie zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych kręgow i szyjki kości udowej. Ze względu na dostępność innych leków (bisfosfoniany, sole strontu, parathormon) skutecznie hamujących postęp osteoporozy, hormonalną terapię zastępczą można rozważać jako leczenie pierwszego rzutu w prewencji złamań osteoporotycznych tylko u kobiet po menopauzie z nasilonymi objawami wegetatywnymi, które nie tolerują leczenia alternatywnego.

Choroba Alzheimerera

Coraz większa liczba dowodów naukowych wskazuje, że hipostrogenemia u kobiet po menopauzie pogarsza funkcje poznawcze oraz zwiększa ryzyko rozwoju choroby Alzheimerera. Estrogeny w warunkach przed menopauzą stymulują aktywność transferazy acetylocholinowej wpływającej na syntezę acetylocholiny, dlatego jej niedobór jest jedną z przyczyn choroby Alzheimerera. Jednak w badaniach wśród kobiet z rozpoznaniem już otępieniem, hormonalna terapia zastępcza nie zapobiegała postępowi choroby, nie pogarszała jej przebiegu i nie powodowała ustąpienia jej objawów, natomiast wykazano, że rozpoczęcie terapii hormonalnej powyżej 65 roku życia może przyczynić się do pogłębienia objawów otępiennych.

Przeciwwskazania i działania niepożądane HTZ

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania HTZ są:

- rak gruczołu piersiowego,
- rak błony śluzowej macicy,

- ostra faza zakrzepicy żył głębokich oraz
- ostra niewydolność wątroby.

Proponując rozpoczęcie leczenia, trzeba pamiętać o związanych z nim zagrożeniach:

- zwiększeniem ryzyka raka sutka i endometrium,
- powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz
- kamicy pęcherzyka żółciowego.

Obawa przed powikłaniem dotyczącym ryzyka wystąpienia raka gruczołu piersiowego, zarówno wśród pacjentek, jak i ich lekarzy, jest najważniejszym powodem niepodejmowania lub przerywania tej terapii. Jednak bezwzględne ryzyko rozwoju raka sutka u kobiet stosujących HTZ jest małe, ale ryzyko rozwoju raka sutka zdaje się wzrastać u kobiet stosujących złożoną HTZ (estrogenowo - progestagenową) przez okres powyżej 5 lat. Natomiast nie stwierdzono, aby samo stosowanie HTZ zwiększało śmiertelność z powodu raka sutka. Jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia raka endometrium to stosowanie samych estrogenów w hormonalnej terapii zastępczej może zwiększyć liczbę przypadków raka endometrium. Ryzyko wystąpienia nowotworu można zmniejszyć poprzez równoczesne stosowanie (pro)gestagenu przynajmniej przez 10 dni w miesiącu. Kobiety stosujące hormonalną terapię zastępczą są 2-3 –krotnie bardziej narażone na powikłania zakrzepowo-zatorowe. Ryzyko wystąpienia tego powikłania zwiększa się po zabiegu operacyjnym lub dłuższym unieruchomieniu w trakcie hospitalizacji. Wzrasta ono również wraz z wiekiem i zwiększaniem się wartości wskaźnika BMI. Najgroźniejszym następstwem choroby zakrzepowo-zatorowej może być zator płuc, który także zdarza się 2-krotnie częściej wśród kobiet poddanych doustnej HTZ. Wyniki badań retrospektywnych wykazały wzrost występowania kamicy pęcherzyka żółciowego i jego zapalenia wśród kobiet stosujących HTZ drogą doustną.

Podsumowanie

Przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej i podczas jej trwania wszystkie pacjentki powinny brać pod uwagę bilans korzyści i ryzyka. Większość z nich oczekuje korzyści towarzyszących terapii, takich jak ochrona przed chorobami układu sercowo-naczyniowego, osteoporozą, złamaniami kości, atrofią urogenitalną i atrofią skóry czy otępieniem. Włączenie leczenia hormonalnego u zdrowych młodszych kobiet przed 60 rokiem życia lub przed upływem 10 lat od rozpoczęcia menopauzy nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób serca ale może chronić naczynia wieńcowe oraz zmniejszać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Wybór najmniejszej skutecznej dawki łagodzącej objawy menopauzy minimalizuje ryzyko działań niepożądanych. Wraz z postępowaniem procesu starzenia maleje tempo

metaboliczne i powinno się rozważyć stopniową redukcję dawki. Stosowanie estrogenów w innej postaci niż doustna (plastry, żel, spray, krem, globulki czy krążki dopochwowe) ogranicza wpływ estrogenów na syntezę białek wątrobowych, co zalecane jest u kobiet z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami w układzie krzepnięcia, obciążonym wywiadem zakrzepowo-zatorowym, otyłością lub długotrwałym nadciśnieniem, cukrzycą lub ograniczeniem sprawności ruchowej. W przypadku wskazanej ochrony endometrium macicy przed nadmierną stymulacją estrogenową można włączyć progestagen. Dostępne są preparaty złożone zawierające zrównoważone dawki estrogenu i progestagenu, które minimalizują krwawienia maciczne oraz niektóre działania niepożądane. Rozważając ewentualne włączenie hormonalnej terapii zastępczej należy zebrać dokładny wywiad w kierunku przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii.

Publikacje źródłowe:

Beral V, Banks E, Reeves G. *Effects of estrogen-only treatment in postmenopausal women*. „JAMA”. 292 (6), s. 684, sierpień 2004. DOI: [10.1001/jama.292.6.684-a](https://doi.org/10.1001/jama.292.6.684-a). PMID: [15304460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15304460/)

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.

Farquhar C, Marjoribanks J, Leghaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *cochrane Database of Systematic reviews*. 2009. Issue 2. art. no.: Cd004143. doi: [10.1002/14651858.Cd004143.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.Cd004143.pub3).

Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *clin obstet Gynecol*. 2008;51(3):564-580.

<https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/inne/177278,terapia-hormonalna-2017-cz1,2>

<https://www.ginekologiaipoloznictwo.com/articles/premenopause--diagnostic-and-therapeutic-consideration-when-to-use-hormonal-therapy-when-contraception.pdf>

<https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdarticles/000/012/907/original/81-90.pdf?1472122050>

Iqbal M.M. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *South. Med. J*. 2000; 93: 2–18.

Rekomendacja Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej po badaniach WHI i Million Women Study. *Prz. Menopauz*. 2003; 5: 8–9.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. WHImS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative memory study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(20):2651-2662.

Słomko Z (red.) Ginekologia T. 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008 ISBN 978-83-200-3608-4 s. 442-449

Szamatowicz M. Doustne środki antykoncepcyjne zawierające progestageny trzeciej generacji – bezpieczeństwo stosowania. Medipress Ginekologia 1997; 3: 14-15.

Warenik-Szymankiewicz A. [Estrogens and aging in women]. Pol. Arch. Med. Wewn. 2001; 105 (supl.): 105–110.

Halina Wnorowska
Niech się śmieją dzieci

Chleb nasz powszedni
smakując dziś rano,
smutkiem dnia przegryzam,
goryczy przybywa.
Przerywają ciszę
zwiastuny gorszego.
Serce obolałe,
nadzieja wciąż żywa.

Myśli uciekają
na manowce świata,
tam za nieboskłony,
gdzie wrogość nie sięga.
Niebo bez ołowiu,
gniazda ocalałe,
kolory, zapachy,
natury potęga.

Na powrót do domu
składasz skrzydła w locie.
Mierzysz się z przekazem
w dzisiejszość wpisanym.
Przywróćmy najrychlej
chlubę z człowieczeństwa,
niech się śmieją dzieci,
kołyszą się łany...

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

HOROMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA (HTZ) U MĘŻCZYŹN – WYBRANE ZAGADNIENIA ZWIĄZANE Z BEZPIECZEŃSTWEM TERAPII - CZ. II

Definicja i terminologia

Andropauza jest potocznym terminem używanym do zdefiniowania okresu w życiu mężczyzny charakteryzującym się ujawnieniem postępujących wraz z wiekiem niedoborów hormonów: testosteronu, dihydrotestosteronu, hormonu wzrostu, a także melatoniny. Termin andropauza jest odzwierciedleniem terminu menopauza u kobiet, jednak jest terminem nieprecyzyjnym, w tym okresie funkcje wydzielnicze gonad są zachowane w przeciwieństwie do organizmu żeńskiego, gdzie funkcja wydzielnicza jajników wygasa. Bardziej precyzyjnym pojęciem byłby termin andropenia, chociaż w literaturze spotyka się inne terminy takie jak: hypogonadyzm o późnym początku (LOH - *late onset hypogonadism*), zespół niedoboru testosteronu (TDS - *testosterone deficiency syndrome*) lub częściowy niedobór androgenów u starzejących się mężczyzn (PADAM *partial androgen deficiency in the aging male*). Przedstawione terminy są nieprecyzyjne, ponieważ np. w przypadku terminu PADAM nie można mówić o „częściowym” deficycie (deficyt jest albo go nie ma) oraz ten deficyt pojawia się już u młodszych mężczyzn. Podobna sytuacja występuje w przypadku terminu LOH – wtórny lub późno ujawniający się hipogonadyzm, skoro deficyt testosteronu występuje już na przełomie czwartej i piątej dekady życia, w związku z tym trudno mówić tu o późnym okresie hipogonadyzmu. Terminami historycznymi i mającymi znaczenie bardziej potoczne są męski psychoendokrynologiczny zespół wieku średniego, męskie klimakterium, wiropauza itp. Jednak określenie „andropauza” przyjęło się powszechnie i przydatne jest jako pewnego rodzaju skrót myślowy. Natomiast do celów medycznych najbardziej przydatnym terminem wydaje się termin TDS - zespół deficytu testosteronu — *testosterone deficiency syndrome*. Według definicji zawartej w Standardach Endokrynologii „zespół deficytu testosteronu objawia się zmniejszeniem libido i potencji, stałym zmęczeniem, pogorszeniem samopoczucia i jakości snu, nerwowością, uderzeniami gorąca, obniżeniem stężenia testosteronu i wzrostem stężenia gonadotropin w surowicy”. Definicje International Society of Andrology (ISA) i European Association of Urology (EAU) podają, że jest to „zespół kliniczny i biochemiczny związany ze starzeniem się, charakteryzujący się typowymi objawami oraz obniżonym stężeniem testosteronu w surowicy krwi. Może on powodować

znaczne pogorszenie jakości życia i negatywnie wpływać na czynność wielu narządów i układów”.

Dane epidemiologiczne

Częstość występowania andropauzy w znacznym stopniu uzależniona jest od stanu zdrowia mężczyzn, o czym w większości decyduje styl życia, sposób odżywiania czy stosowanie używek, a także chorób współistniejących, cywilizacyjnych tj. nadciśnienia, dyslipidemii, otyłości, insulinooporności, cukrzycy, choroby wieńcowej. Przyjmuje się, że częstość występowania andropauzy w populacji mężczyzn:

- po 50. roku życia wynosi 10–20%;
- po 60. roku życia — 20–30%;
- po 70. roku życia — 30–40%;
- po 80. roku życia — 40–50%.

W przeciwieństwie do kobiecej menopauzy ten proces u mężczyzn przebiega inaczej. Przede wszystkim przebiega stopniowo i znacznie wolniej (spadek poziomu testosteronu następuje o około 1% na rok) i rozpoczyna się w szerokim przedziale wiekowym 40 – 60 lat. Równocześnie stężenie testosteronu wolnego i związanego z albuminami (testosteronu biodostępnego) obniża się o 2% rocznie. W tym okresie nie ma jednoznacznego objawu dotyczącego sfery fizycznej i psychicznej oraz laboratoryjnie nie można stwierdzić definitywnie andropauzy, ponieważ:

1. Spadek testosteronu, czyli głównego hormonu androgenowego jest stopniowy,
2. Zakres norm laboratoryjnych testosteronu jest inny w różnym przedziale wiekowym i ich zakres jest szeroki
3. Nie obserwuje się wzrostu poziomu hormonów przysadkowych jak w przypadku np. FSH w menopauzie
4. Zmniejszenie działania testosteronu wynika nie tylko ze spadku funkcji wydzielniczej jąder, ale również ze wzrostu białek wiążących androgeny (przez co są nieaktywne) oraz zmniejszenia aktywności przysadki mózgowej pobudzającej jądra do produkcji testosteronu

Innymi hormonami, których spadek jest obserwowany w trakcie andropauzy są: dehydroepiandrosteron (DHEA), niektóre estrogeny (estradiol i estron), hormon wzrostu i melatonina.

Obecnie problemem dotyczącym zdefiniowania zaburzeń jest odniesienie stężeń testosteronu u mężczyzn w różnych przedziałach wiekowych do dzisiejszych norm, ponieważ np. stężenia testosteronu u mężczyzn w wieku ok. 70 lat nierzadko sięgają bowiem górnych zakresów dzisiejszych norm, które zostały wyznaczone stosunkowo

niedawno dla dzisiejszej populacji. Logika nakazuje stwierdzić, że taki 70-latek mając kiedyś 30 lat miał zdecydowanie wyższe stężenie testosteronu niż obecni 30-latkowie zgodnie z obecnymi normami. Wynika to z negatywnego wpływu cywilizacji na stan zdrowia obecnie żyjących mężczyzn.

Diagnozowanie i rozpoznanie

Przed postawieniem diagnozy zaburzeń hormonalnych u mężczyzn należy zróżnicować te zaburzenia wynikające z procesu starzenia się organizmu z zespołem zaburzeń chorobowych określanym jako hipogonadyzm, który może być spowodowany następującymi chorobami:

1. Jąder,
2. Przysadki mózgowej, która wpływa na czynność gonad
3. Genetycznymi wynikającymi z zaburzeń rozwojowych w zakresie różnicowania się płci

Rozpoznawanie hipogonadyzmu nie przysparza trudności – w przypadku tego zaburzenia stwierdza się obniżone stężenie testosteronu, a stężenie hormonów przysadkowych (LH i FSH) w zależności od przyczyn jest znacznie podwyższone (choroby jąder) albo znacznie obniżone (choroby mózgowia). Konieczne jest także oznaczenie prolaktyny, gdyż objawy hipogonadyzmu mogą być wywołane przez hiperprolaktynemię. Natomiast rozpoznanie zaburzeń wynikających z samej andropauzy wymaga analizy całości obrazu klinicznego, w tym objawów zgłaszanych przez pacjenta. Niestety nie są one specyficzne dla andropauzy i mogą występować w przypadku różnych schorzeń. Należą do nich:

- zaburzenie funkcji seksualnych (spadek libido, impotencja, brak satysfakcji z życia seksualnego),
- wzrost ilości tkanki tłuszczowej (nawet o 10-15 kg), zmniejszenie masy mięśniowej (do 25%) i kostnej (osteopenia),
- zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy,
- objawy psychofizyczne, na przykład uczucie zmęczenia, zaburzenia snu, objawy depresyjne.

W trakcie andropauzy obserwuje się spłaszczenie rytmu dobowego wydzielania testosteronu, to znaczy stężenia poranne i wieczorne nie różnią się istotnie od siebie, gdzie w warunkach fizjologicznych testosteron jest syntetyzowany w ilości około 7 mg dziennie w rytmie dobowym, z najwyższym wydzielaniem do krwioobiegu w godzinach porannych i najmniejszym w godzinach popołudniowych.

Zaburzenia w zakresie wydzielania hormonów płciowych to nie tylko starzenie się organizmu czy choroby organiczne w zakresie układu podwzgórze - przysadka -

gruczoły płciowe, ale również codzienny nieprawidłowy tryb życia. Stres, problemy psychiczne, nadmierny wzrost albo spadek masy ciała, mała aktywność fizyczna albo przetrenowanie, zażywanie leki czy używki mogą doprowadzić do zmniejszenia wydzielania hormonów płciowych, co w zbieżności z okresem średniego wieku pacjenta może zostać uznane za wystąpienie andropauzy. Może to być przyczyną wdrożenia niepotrzebnego leczenia hormonalnego obarczonego ryzykiem powikłań, a nieprzynoszącego trwałych korzyści. W przypadku bardziej precyzyjnie zdefiniowanego zespołu deficytu testosteronu (TDS) rozpoznaje się go wtedy, gdy współwystępują niskie stężenia testosteronu i objawy kliniczne hipogonadyzmu, a więc stwierdzenie tylko i wyłącznie niedoboru testosteronu nie upoważnia do rozpoznania TDS. W badaniach amerykańskich Massachusetts Male Aging Study (MMAS) przyjęto roboczą definicję TDS jako obecność przynajmniej:

- 3 z 8 objawów hipogonadyzmu (dysfunkcja erekcyjna i zmniejszenie libido, pogorszenie jakości życia, zaburzenia snu, rozdrażnienie lub stany depresyjne, uczucie przewlekłego zmęczenia, otyłość brzuszna, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości),
- stężenie testosteronu całkowitego poniżej 6,94 nmol/l (2 ng/ml) lub
- stężenie testosteronu całkowitego pomiędzy 6,94 a 1,88 nmol/l (2–4 ng/ml) oraz testosteronu wolnego poniżej 0,31 nmol/l (89 pg/ml).

Istotnym problemem w rozpoznawaniu TDS jest brak powszechnie akceptowanej dolnej granicy normy testosteronu. Dotychczas przyjmowano różne wartości minimalnego stężenia testosteronu, uznawane za próg, którego nie należy przekraczać i poniżej którego należy wdrożyć substytucję hormonalną. Jednak te wartości progowe były rozbieżne — od 8,67 nmol/l do 12,12 nmol/l (rozzrzut prawie 40%).

Postępowanie terapeutyczne

W związku z faktem przeprowadzenia badań na różnych populacjach i z zastosowaniem różnych metod laboratoryjnych oceny stężeń testosteronu przyjęto, że nie należy wyznaczać norm wiekowych, a opracowane zalecenia odnoszą się do stężeń obserwowanych u zdrowych młodych mężczyzn. Normy te różnią się w zależności od odpowiednich rekomendacji i wahają między 2,3 ng/ml a 3,5 ng/ml (8–12 nmol/l). Nie stwierdza się prostej, liniowej korelacji między objawami klinicznymi hipogonadyzmu a stężeniami testosteronu.

Zalecenia opracowane przez międzynarodowe stowarzyszenia ISSAM, ISA i EAU podają następujące wartości w celu zastosowania w terapii zastępczej:

— w przypadku stężenia w surowicy testosteronu całkowitego poniżej 8 nmol/l (2,31 ng/ml) lub testosteronu wolnego poniżej 180 pmol/l (52 pg/ml) pacjent wymaga leczenia zastępczego testosteronem;

— w przypadku stężenia testosteronu całkowitego powyżej 12 mmol/l (3,46 ng/ml) lub testosteronu wolnego powyżej 250 pmol/l (72 pg/ml) pacjent nie wymaga leczenia zastępczego testosteronem;

— można rozważyć próbę leczenia zastępczego testosteronem u mężczyzn z objawami klinicznymi TDS i stężeniami testosteronu całkowitego pomiędzy 8 a 12 mmol/l (od 2,31 do 3,46 n/ml).

Powyższe zalecenia są dużym uproszczeniem, ponieważ nie odzwierciedlają ośrodkowego mechanizmu niedoboru testosteronu, czyli wpływu podwzgórza i przysadki na czynność gonad. W wyniku uwalniania gonadoliberyny GnRH w podwzgórzu, w uproszczeniu dochodzi do wydzielania przez przysadkę gonadotropiny LH, która z kolei stymuluje syntezę testosteronu w komórkach Leydiga w jądrach. Proces zmniejszania się syntezy testosteronu rozpoczyna się około 35.–40. roku życia i jest niezwykle zmienny osobniczo. Zmiany w obrębie jąder charakteryzują się postępującym zmniejszeniem liczby komórek Leydiga oraz pogorszeniem ich czynności, stopniowym pogarszaniem funkcji komórek Sertoliego i w konsekwencji zmniejszeniem wydzielania inhibiny, upośledzeniem mikrokrążenia i ukrwienia komórek jąder oraz zmianami wstecznymi. Jednak możliwość skutecznej endosyntezy testosteronu zachowana jest do późnej starości, co przeczy poglądom o zaniku wraz z wiekiem czynności komórek Leydiga, chociaż jest ona na pewno nieco słabsza niż w młodym wieku. Przydatnym wskaźnikiem laboratoryjnym do oceny nasilenia hipogonadyzmu jest wskaźnik deficytu testosteronu (WDT) obliczany według wzoru: stężenie testosteronu (ng/ml)/stężenie LH (jm./l), gdzie wartość WDT wynoszącą poniżej 1 uznano za charakterystyczny, hormonalny wykładnik hipogonadyzmu związanego z wiekiem. W tym przypadku na podstawie WDT i/lub stanu klinicznego pacjenta, można zastosować terapię indukcji endosyntezy testosteronu przy użyciu preparatu hormonalnego hCG czyli gonadotropiny kosmówkowej. W czasie terapii hCG następuje skuteczny, dający dobre efekty kliniczne, wzrost stężenia testosteronu, w związku z poprawą funkcji gonad. Po przerwaniu terapii hCG pacjenci uzyskują taką samą syntezę własnego testosteronu, jaką mieli przed terapią hCG, z czego około 30% z nich ma stężenie hormonu znacznie wyższe, niż mieli przed terapią.

Pomimo możliwości współistnienia złożonych niedoborów hormonalnych u mężczyzny z objawami hipogonadyzmu (niedobór dehydroepiandrosteronu [DHEA] i hormonu wzrostu/IGF-1 [insulin-like growth factor 1]), obecnie leczeniem z wyboru jest stosowanie preparatów testosteronu. Leczenie podejmuje się u mężczyzn z objawami klinicznymi spełniającymi kryteria nieprawidłowego poziomu testosteronu. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy:

- oznaczyć stężenie testosteronu całkowitego, hormonu LH i obliczyć wskaźnik niedoboru testosteronu,

- przeprowadzić badanie urologiczne (per rectum),
- wykonać ultrasonografię transrektalną,
- oznaczyć stężenie PSA, u wszystkich mężczyzn powyżej 45. roku życia,
- oznaczyć morfologię krwi, stężenie lipidów, glikemię, stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- ocenić funkcję wątroby i w miarę konieczności
- wykonać badanie densytometryczne kości.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia preparatami testosteronu jest rak gruczołu krokowego i rak sutka, ewidentna policytomia oraz zaawansowane schorzenia dolnych dróg moczowych.

Według dotychczasowych obserwacji klinicznych leczenie preparatami testosteronu jest bezpieczne, szczególnie przy doborze prawidłowych dawek leku. W czasie leczenia może wystąpić miernie nasilona tkliwość gruczołów piersiowych (szczególnie na początku leczenia) oraz wzrost hematokrytu i liczby erytrocytów, co jest wyrazem anabolicznego działania testosteronu na szpik. Objawem androgenizacji może być również niewielkie powiększenie gruczołu krokowego.

Pierwsze efekty wyrównywania niedoboru testosteronu odnoszące się do jakości życia pojawiają się po 2–4 tygodniach leczenia, ale funkcje seksualne ulegają zwykle istotnej poprawie dopiero po 3–6 miesiącach leczenia, a nawet później. Natomiast efekty metaboliczne ulegają poprawie zwykle po upływie minimum 1 roku leczenia. W przypadku zastosowania terapii preparatami hormonalnymi zawierającymi hCG (gonadotropinę kosmówkową) pobudzającymi endosyntezę testosteronu poprawa stanu klinicznego i metabolicznego występuje już po 1 – 2 miesiącach. Stosowanie hormonalnego leczenia zastępczego u mężczyzn powoduje poprawę wielu wskaźników klinicznych i metabolicznych:

- wzrostu masy i siły mięśniowej;
- wzrostu masy tkanki kostnej;
- profilu lipidowego osocza;
- zmniejszenia insulinemii i insulinooporności;
- zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej i wzrostu beztłuszczowej masy ciała.

Należy dodać, że długotrwałe podawanie testosteronu prowadzi w pierwszej kolejności do bezpłodności, a w dalszym czasie do nieodwracalnego zaniku jąder — mężczyzna jest do końca życia skazany na przyjmowanie testosteronu, czego nie obserwujemy w przypadku podawania hCG.

Obecnie w terapii stosowane są domięśniowe estry testosteronu stosowane co kilka tygodni oraz 1% i 2% preparaty testosteronu w żelu, aplikowane na skórę codziennie. Inną metodą, znaną od ponad 50 lat, jest podawanie gonadotropiny kosmówkowej. Metoda jest dość bezpieczna. W czasie jej wieloletniego stosowania

nie obserwowano żadnych powikłań. Potwierdzają to raporty Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych w Warszawie — w okresie ostatnich 14 lat nie stwierdzono u żadnego mężczyzny niepożądanego działania preparatów stosowanych w terapii, których aktywnym składnikiem jest hCG. W Polsce dostępne są produkty lecznicze zawierające hCG, które stosuje się domięśniowo lub podskórnie w dawkach od 2500j do 5000j co kilka dni (2 x w tyg).

Leczenie testosteronem powinno być nadzorowane przez lekarza endokrynologa, najlepiej o specjalizacji z andrologii oraz monitorowane poprzez okresową kontrolę parametrów metabolicznych, ze szczególnym uwzględnieniem okresowej kontroli stężeń hormonów. W uzasadnionych wskazaniach dotyczących rozpoczęcia terapii wyrównywanie niedoboru testosteronu związanego z wiekiem ma pozytywny wpływ na wiele czynników zdrowotnych. Obserwuje się poprawę jakości życia oraz zmniejszenie lub ustąpienie wielu objawów ze sfery psychiki i sfery seksualnej.

Teksty źródłowe:

- Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. i wsp. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1995–2010.
- Bonczyk M., Zdrojowy R., Makota D., Kołodziej A. Testosteron a rak stercza. *Urol. Pol.*, 2008; 61: 19–23
- Charakterystyka produktu leczniczego Androtop, żel 25 mg/saszetkę — pozwolenie nr 12266 z dnia 08.06.2006 na dopuszczenie leku do obrotu. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. https://journals.viamedica.pl/sexual_and_mental_health/article/viewFile/33565/24608
- Jakubowski Z., Kabata J., Kalinowski L., Szczepańska-Konkel M., Angielski S. Badania laboratoryjne w codziennej praktyce. MAKmed, Gdańsk 1998
- Mędraś M., Beblok L. Andropauza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: Warszawa
- Rabijewski M., Kubuj M., Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynol. Pol.* 2003; 3 (54): 293–300.
- Semczuk M, Kurpisz M. Andrologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
- Wdowiak A., Bakalczuk S., Bakalczuk G., Mroczkowski A., Jakiel G. Hypogonadyzm hypogonadotropowy u młodych mężczyzn — diagnoza i leczenie. *Endokrynol. Ped.* 2003; 4 (5): 43–46.

- Zgliczyński S. Hipogonadyzm u starszych mężczyzn — „andropauza”. W: Zgliczyński S., Zgliczyński W. (red.). Standardy Endokrynologii, Narodowa Fundacja Endokrynologii Warszawa 2002; 121–123
- Zgliczyński S., Rabijewski M., Wiktorowicz-Dudek A. Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się z wiekiem hipogonadyzmu. Endokrynologia Polska 2003; 2 (54): 148–154

Halina Wnorowska

Kiedy ?

Jakie ziarno wyda ziemia,
która szlochy te słyszała ?

Gdzie utuli matka dziecię,
wszak ich chata spocierała ?

Kiedy deszcze zmyją czerwień ziemi,
która rdzą rażona ?

Kiedy wiatr rozwieje rozpacz,
kiedy wolność odrodzona ?

Kiedy uśmiech twarz ozdobi,
kiedy dumka ciszę przerwie ?

Kiedy miłość, kiedy zgoda,
kiedy różę dla niej zerwiesz ?





APIPOLFARMA

PiniHelix

Hederae helicis extractum fluidum 101,9 mg/5 ml • 120 ml

**3 ZAWIERA
WYCIĄGI**

BLUSZCZ
substancja czynna

TYMIANEK
substancja pomocnicza

LUKRECJA
substancja pomocnicza



**NA BAZIE
NATURALNEGO
ZIOŁOMIODU
SOSNOWEGO**



Syrop PiniHelix to bogaty i naturalny skład!

STOSOWANY W PRZEZIĘBIENIACH

● zmniejsza kaszel ● ułatwia odkrztuszanie ● rozkurcza oskrzela ● przeciwwzapalny i odkażający

FARMINA SP. Z O.O. • UL. LIPSKA 44 • 30-721 KRAKÓW

apipol.com.pl

PiniHelix *Hederae helicis extractum fluidum* 101,9 mg/5ml 120 ml, Tradycyjny produkt leczniczy roślinny przeznaczony do stosowania w określonych wskazaniach wynikających wyłącznie z długotrwałego stosowania. **Skład:** 100 g syropu zawiera: Substancje czynne: Płynny wyciąg z liści bluszczu (*Hederae helicis extractum fluidum*) 1,7 g, ekstrakt: etanol 70% (v/v). Substancje pomocnicze: Suchy wyciąg z korzenia lukrecji (*Glycyrrhizae radix extr.sicc.*) 5,0 g, ekstrakt: woda do ekstrakcji, amonu wodorotlenek 10%, Płynny wyciąg z ziela tymianku (*Thymi extr. fl*) 4,0 g, ekstrakt: etanol 30% (v/v), woda amoniakalna, glicerol, woda amoniakalna, sodu benzoian, ziołomiod sosnowy, woda oczyszczona. **Dawkowanie:** Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 10 ml (2 łyżeczki) do herbaty 3 razy dziennie. **Wskazania:** Produkt leczniczy roślinny tradycyjnie stosowany w przeziębieniach. **Przeciwwskazania:** Nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, choroby wątroby i nerek, hipokaliemia. Nadwrażliwość na substancje czynne lub pomocnicze zawarte w preparacie. Uczulenie na miód lub produkty pszczele oraz na benzoian sodu, rośliny z rodziny Araliaceae. **Działania niepożądane:** Objawy niepożądane występują niezwykle rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne (jak pokrzywka, wysypka skórna, duszności), objawy z przewodu pokarmowego (jak wymioty, nudności, biegunka). Bardzo rzadko przy dłuższym stosowaniu i jednoczesnym przekraczaniu zalecanych dawek mogą pojawić się objawy związane z przyjmowaniem kwasu glicyryzynowego: utrata potasu, zatrzymanie sodu i wody, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, osłabienie mięśni. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Nie zaleca się stosowania u dzieci poniżej 12 r.ż. Należy zachować ostrożność u pacjentów z nieżyłami żołądka oraz z wrzodami. W przypadku odkrztuszania ropnej płwociny, gorączki lub duszności należy zasięgnąć porady lekarza bądź farmaceuty. Przy stosowaniu zgodnie z zaleceniami nie występują zagrożenia związane ze stosowaniem leku. Nie należy przekraczać zalecanych dawek. Nie stosować dłużej niż 7 dni. **Stosowanie podczas ciąży i laktacji:** Nie zaleca się stosowania preparatu w okresie ciąży i karmienia piersią. **Nr pozwolenia:** 9486. **Podmiot odpowiedzialny:** Farmina sp. z o.o., ul. Lipska 44, 30-721 Kraków. OPRAC. 02.2023

Tradycyjny produkt leczniczy roślinny z określonymi wskazaniami wynikającymi wyłącznie z długotrwałego stosowania.