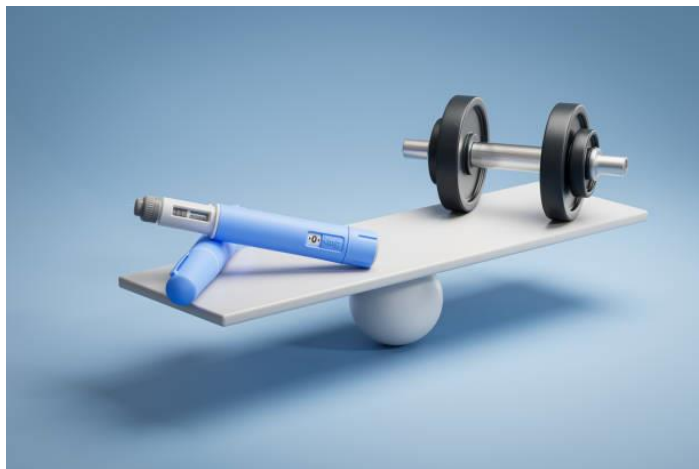

FARMACJA

REGIONU PÓŁNOCNO-WSCHODNIEGO

BIULETYN INFORMACYJNY
OKRĘGOWEJ IZBY APTEKARSKIEJ
W BIAŁYMSTOKU



Na okładce: Otyłość jest przewlekłą, uleczalną chorobą neurometaboliczną, która według prognoz dotknie prawie jedną czwartą populacji świata do 2035 roku. W numerze przedstawiamy przegląd danych literaturowych dotyczących stosowania agonistów GLP-1, GIP i glukagonu w leczeniu otyłości u dorosłych.

Farmacja Regionu Północno-Wschodniego
Biuletyn Informacyjny Izby Aptekarskiej w Białymstoku

Komitety Redakcyjne:

Dorota Bielonko, Agnieszka Kita, Katarzyna Kruk,
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.

SŁOWO OD PREZESA

Koleżanki i Koledzy,

w dniu 22 października 2024 r. w Warszawie odbyły się obchody Ogólnopolskiego Dnia Farmaceuty organizowane przez Naczelną Izbę Aptekarską, które zostały połączone z konferencją w temacie „Sztuczna inteligencja i farmacja: trendy, wyzwania, perspektywy”. Było to wyjątkowe wydarzenie, tym bardziej, że po kilkuletniej przerwie odbyło się ono na żywo. Okręgowa Izba Aptekarska w Białymstoku wzięła udział w powyższym wydarzeniu, była reprezentowana przez Prezesa ORA, Wiceprezesów ORA oraz Wojewódzkiego Konsultanta ds. Farmacji Szpitalnej – Panią dr Beatę Kocięcką. W obchodach Dnia Farmaceuty uczestniczył także Podlaski WIF – Pani mgr farm. Justyna Gosk-Frankowicz.

Podczas konferencji omawiane były m.in. nowe role farmaceutów w systemie ochrony zdrowia. Jako grupa zawodowa licząca 37 tysięcy wykwalifikowanych pracowników medycznych powinniśmy pamiętać, iż nasza tradycyjna rola w postaci ekspediowania produktów leczniczych powoli staje się zastępowana przez nowe technologie i automatyzację (w Niemczech trwają prace nad regulacjami umożliwiającymi funkcjonowanie aptek bez fizycznej obecności farmaceuty). Oczywiście, powyższe nie wydarzy się z „dnia na dzień”, jednakże z tego też względu musimy stale adoptować się do zmieniających okoliczności i trendów, będąc przygotowanym do świadczenia zupełnie nowej roli w systemie ochrony zdrowia. W trakcie pandemii COVID-19 pokazaliśmy, iż apteka może być centrum opieki zdrowotnej, którego najlepszym przykładem było i jest wykonywanie szczepień ochronnych, zarówno przeciw COVID-19 jak i grypie (aktualnie prowadzone są zaawansowane prace, dzięki którym farmaceuta będzie mógł wystawiać refundowaną receptę farmaceutyczną na szczepionkę przeciwko grypie). W tym miejscu warto pamiętać o postrzeganiu nas – farmaceutów przez Ministerstwo Zdrowia – obecna na obchodach Pani Wiceminister Zdrowia Urszula Demkow, stwierdziła, że **„nie ma ochrony zdrowia bez farmaceutów”**. Wykorzystajmy to przesuwając się jeszcze bliżej ku pacjentom i świadczeniom medycznym.

Podczas debaty poświęconej sztucznej inteligencji wskazano, iż AI już w chwili obecnej wspomaga zarządzanie szpitalami, zaopatrzenie w leki oraz kontroluje prawidłowość terapii, sugerując ewentualne błędy do sprawdzenia. Wspomaga personel medyczny, ale też samych pacjentów przypominając o potrzebie przyjmowania danych leków. Z danych dostarczonych przez Centrum e-Zdrowia wynika, iż tylko kilka procent szpitali i gabinetów wykorzystuje, w swojej pracy sztuczną inteligencję, co pokazuje, że jesteśmy na początku drogi wykorzystania AI w systemie ochrony zdrowia. Warto tu przytoczyć wniosek wpływający z

przeprowadzonej debaty – „**w erze sztucznej inteligencji farmaceuci nie znikną, ale będą musieli się dostosować**”.

W dniu 30 października zostało opublikowane rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii I i preparatów zawierających te środki lub substancje. Rozporządzenie wprowadza wykaz substancji, na które wystawienie recepty będzie musiało zostać poprzedzone osobistym zbadaniem pacjenta przez lekarza (wymóg ten nie będzie jednak dotyczył lekarzy POZ przepisujących lek w ramach kontynuacji leczenia; nie obejmie także lekarzy działających w ramach nocnej i świątecznej opieki zdrowotnej). Wymogiem tym zdecydowano się objąć substancje takie jak: fentanyl, morfina oraz oksykodon. W wykazie umieszczono też ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne. Uwzględniono także wszystkie inne wyciągi z konopi innych niż włókniste i żywicę konopi. Powyższe rozporządzenie jest próbą przeciwdziałania, przez Ministerstwo Zdrowia zdalnemu wystawianiu recept na tego typu preparaty (poprzez „receptomaty”), które w zdecydowanej większości wypisywano nie ze względów medycznych, ale „rekreacyjnych”.

Pozaapteczny obrót produktami leczniczymi (OTC) i jego realna kontrola (a właściwie brak kontroli ze strony organów Inspekcji Farmaceutycznej) niejednokrotnie był tematem rozmów i rozważań, wskazujących na pilną potrzebę finalnego uregulowania tej kwestii. Temat powrócił ponownie za sprawą niedawnego wycofania z obrotu jednego z produktów leczniczych i jego realnego przebiegu w jednej z popularnych sieci handlowych (pomimo decyzji o wycofaniu z obrotu produktu o konkretnym numerze serii dalej był możliwy jego zakup przez klientów). W tym samym okresie został opublikowany raport przygotowany przez Naczelną Izbę Kontroli o temacie „Nadzór nad dopuszczeniem i obrotem lekami bez recepty w świetle bezpieczeństwa pacjentów”, który wskazał na realny problem z kontrolą obrotu pozaaptecznego, przez organy Inspekcji Farmaceutycznej. W odpowiedzi na powyższe zdarzenia Naczelna Rada Aptekarska w dniu 11 grudnia 2024 r. podjęła stanowisko IX/4/2024 w sprawie wniosku do Ministra Zdrowia o podjęcie bezzwłocznych działań w celu opracowania i wprowadzenia rozwiązań prawnych regulujących zasady prowadzenia obrotu pozaaptecznego lekami OTC. Zachęcam do zapoznania się z pełną treścią stanowiska, które dostępne jest pod adresem <https://www.nia.org.pl/2024/12/13/stanowisko-nr-ix-4-2024-naczelnaj-rady-aptekarskiej-z-dnia-11-grudnia-2024-r-w-sprawie-wniosku-do-ministra-zdrowia-o-podjecie-bezzwlocznych-dzialan-w-celu-opracowania-i-wprowadzenia-rozwiazan-prawnych/>.

Pozostając przy stanowiskach wydanych przez Naczelną Radę Aptekarską wskazuję na stanowisko IX/3/2024 z dnia 11 grudnia 2024 r. w sprawie wyrażenia sprzeciwu wobec bezpodstawnego i nieuprawnionego podważania, przez organy Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej zasadności decyzji farmaceutów o wystawieniu recepty farmaceutycznej. W poniższym stanowisku Naczelna Rada Aptekarska wyraziła stanowczy sprzeciw wobec bezpodstawnego podważania, przez niektóre organy Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej decyzji farmaceutów o wystawieniu recept farmaceutycznych. NRA podkreśliła, że zgodnie z obowiązującymi przepisami farmaceuci mają prawo do podejmowania samodzielnych decyzji w sytuacjach zagrożenia zdrowia pacjenta, a ich działania nie podlegają kontroli w zakresie oceny zasadności wystawienia recepty. Pełna treść stanowiska jest dostępna pod adresem <https://www.nia.org.pl/2024/12/17/stanowisko-nr-ix-3-2024-naczelnej-rady-aptekarskiej-z-dnia-11-grudnia-2024-r-w-sprawie-wyrazeniu-sprzeciwu-wobec-bezpodstawnego-i-nieuprawnionego-podwazania-przez-organy-panstwowej-inspekcji-farmaceu/>.

Z okazji zbliżających się Świąt Bożego Narodzenia, wraz z członkami Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku oraz pracownikami Biura Izby składam serdeczne życzenia spokojnych, radosnych i rodzinnych Świąt. W nadchodzącym, Nowym Roku życzę dużo zdrowia i energii oraz wszelkiej pomyślności.

Pozdrawiam serdecznie

Tomasz Sawicki

Prezes ORA w Białymstoku

SPIS TREŚCI

Słowo od Prezesa	1
Spis treści	4
Kalendarium prac OIA za IV kwartał 2024 r.	5
Komunikat Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymstoku	11
STREFA FARMACEUTY – nowa funkcjonalność dedykowana członkom OIA w Białymstoku	13
Z prac Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku	
Sprawozdanie z działalności ORA za IV kwartał 2024 r.	14
Praktyka i receptura apteczna	
Olej kakaowy versus witepsol H15 – recepturowe podłoża czopkowe – <i>mgr farm. K. Kruk</i>	18
Medycyna dla Farmaceutów	
Profilaktyka zakażenia wirusem RSV (respiratory syncytial virus) u wybranych grup populacji w świetle najnowszych wytycznych i rekomendacji – <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	26
Wzrost zakażeń ludzkim metapneumowirusem (HMPV) – czy należy obawiać się epidemii ? – <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	39
Przegląd danych literaturowych dotyczących stosowania agonistów GLP-1, GIP i glukagonu w leczeniu otyłości u dorosłych – <i>mgr farm. J. Mateuszuk</i>	45
Przeciwciała monoklonalne w profilaktyce migreny – <i>mgr farm. E. Muracka</i>	51

KALENDARIUM PRAC OIA W BIAŁYMSTOKU

04.10.2024 r.

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

15.10.2024 r.

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

22.10.2024 r.

Udział Prezesa ORA, Wiceprezesów ORA oraz Wojewódzkiego Konsultanta ds. Farmacji Szpitalnej – dr Beaty Kocięckiej w obchodach Ogólnopolskiego Dnia Farmaceuty.

24.10.2024 r.

Udział Wiceprezesa Jarosława Mateuszuka w posiedzeniu Zespołu ds. Opieki Farmaceutycznej przy NRA.

29.10.2024 r.

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

12.11.2024 r.

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

13.11.2024 r.

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

26.11.2024 r.

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

28.11.2024 r.

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

10.12.2024 r.

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

11.12.2024 r.

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

17.12.2024 r.

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

W minionym okresie Prezes oraz Wiceprezes – mgr farm. Jarosław Adam Mateuszuk, w imieniu ORA w Białymstoku opiniowali i udzielali informacji na wniosek Naczelnej Izby Aptekarskiej w następujących projektach:

1. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii;
2. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej;
3. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (MZ 1706);
4. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (MZ 1707);
5. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe;
6. Autopoprawki do poselskiego projektu ustawy o zmianie ustawy o szczególnych rozwiązaniach związanych z usuwaniem skutków powodzi;
7. Rozporządzeniu Ministra Edukacji zmieniającego rozporządzenie w sprawie podstaw programowych kształcenia w zawodach szkolnictwa branżowego oraz dodatkowych umiejętności zawodowych w zakresie wybranych zawodów szkolnictwa branżowego;
8. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z wczesnym zapaleniem stawów (MZ 1713);
9. Uchwały nr 26/2024 Rady ds. Zdrowia Publicznego w sprawie powołania zespołu roboczego ds. przeciwdziałania otyłości;
10. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie sposobu i trybu finansowania z budżetu państwa świadczeń opieki zdrowotnej

wykonywanych w związku z przeciwdziałaniem skutkom powodzi (MZ 1721);

11. Ustawy o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz niektórych innych ustaw (UD 85);
12. Zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne;
13. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie zmiany rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie w sprawie ogólnych warunków umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (MZ 1722);
14. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie składu i oznakowania suplementów diety (MZ 1712);
15. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (MZ 1720);
16. Rozporządzeniu Ministra Finansów zmieniającego rozporządzenie w sprawie zwolnień z obowiązku prowadzenia ewidencji sprzedaży przy zastosowaniu kas rejestrujących (nr 875);
17. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie szpitalnego oddziału ratunkowego (MZ 1717);
18. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie zmiany rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie w sprawie szpitalnego oddziału ratunkowego (MZ1724);
19. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami (MZ1723);
20. Ustawy o Krajowej Sieci Kardiologicznej (UD145);
21. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie ogólnych warunków umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (MZ1725);
22. Rozporządzeniu Ministra Cyfryzacji Strategia Cyfryzacji Polski do 2035 roku;

23. Ustawy o zmianie ustawy o podatku od towarów i usług oraz zmieniająca ustawę o zmianie ustawy o podatku od towarów i usług oraz niektórych innych ustaw (nr UD158);
24. Ustawy o zmianie ustawy o szczególnych rozwiązaniach związanych z usuwaniem skutków powodzi oraz niektórych innych ustaw (druk nr 802);
25. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (MZ1718);
26. Rozporządzeniu Ministra Finansów w sprawie danych zawartych w powiadomieniu o zamiarze skorzystania ze zwolnienia w państwie członkowskim innym niż Rzeczpospolita Polska oraz informacji kwartalnej (nr 910);
27. Uchwały Rady Ministrów zmieniającej uchwałę w sprawie ustanowienia programu wieloletniego pn. Narodowy Program Chorób Układu Krążenia na lata 2022–2032 (ID66);
28. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie sposobu ustalania ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej (MZ 1726);
29. Ustawy o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (UD71);
30. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie standardu organizacyjnego opieki zdrowotnej w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii (MZ 1739);
31. Krajowej Listy Leków Krytycznych przygotowanej przez Ministerstwo Zdrowia;
32. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie szczegółowego komunikatu XML dotyczącego przekazywania dokumentów rozliczeniowych w postaci dokumentu elektronicznego;
33. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne;

34. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów (MZ 1557);
35. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (MZ 1731);
36. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie nadania statutu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (MZ 1719);
37. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie zakresu niezbędnych informacji przetwarzanych przez świadczeniodawców, szczegółowego sposobu rejestrowania tych informacji oraz ich przekazywania podmiotom zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych (MZ 1736);
38. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (MZ 1740);
39. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego w zakresie edukacji żywieniowej oraz poprawy jakości żywienia w szpitalach – „Dobry posiłek w szpitalu” (MZ1741);
40. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego „Profilaktyka 40 PLUS” (MZ1743);
41. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie wykazu substancji czynnych wchodzących w skład produktów leczniczych, które mogą być dopuszczone do obrotu w placówkach obrotu pozaaptecznego oraz punktach aptecznych, oraz kryteriów klasyfikacji tych produktów do poszczególnych wykazów (MZ 1735);
42. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (MZ 1734);
43. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie ramowego programu kursu w dziedzinie medycyny rodzinnej (MZ 1744);

44. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie określenia wzoru dokumentu „Karta stażu podyplomowego lekarza” oraz wzoru dokumentu „Karta stażu podyplomowego lekarza dentysty” (MZ 1745);
45. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej (MZ 1728);
46. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie zakresu informacji gromadzonych w Systemie Ewidencji Zasobów Ochrony Zdrowia oraz sposobu i terminów przekazywania tych informacji (MZ 1737);
47. Zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenie wysokospecjalistyczne;
48. Zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką;
49. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć;
50. Zarządzeniu Prezesa zmieniającego zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie;
51. Zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe;
52. Zarządzeniu Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia;

**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 okręgowa rada aptekarska (**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 oraz <https://strefa.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 zmianie nazwiska, uzyskanych specjalizacji, czy stopni naukowych, należy to zrobić logując się <https://strefa.oiab.com.pl>

W imieniu Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku

Prezes ORA w Białymstoku
mgr farm. Tomasz Sawicki

Skarbnik ORA w Białymstoku
mgr farm. Agnieszka Kita



Szanowni Państwo,

przypominamy, że od listopada 2023 roku Okręgowa Izba Aptekarska w Białymstoku uruchomiła na swojej stronie internetowej nową funkcjonalność, jaką jest **STREFA FARMACEUTY**.

Każdy członek Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymstoku, po zarejestrowaniu się i zalogowaniu na swoim indywidualnym koncie może zweryfikować wszelkie dane osobowe znajdujące się w rejestrze prowadzonym przez Okręgową Radę Aptekarską w Białymstoku, do których należą:

- dane teleadresowe;
- wykształcenie (dyplom, uczelnia, stopień naukowy, specjalizacje);
- miejsca pracy (stanowisko, etat, datę rozpoczęcia i zakończenia);
- okresy edukacyjne (*dla osób nie posiadających karty ciągłego szkolenia - wyłącznie przez Strefę Farmaceuty*);
- saldo składek z możliwością opłacenia przez system Przelewy24.

Powyższe dane można edytować (składając wniosek o ich modyfikację), co ułatwi Państwu w znaczny sposób ich aktualizację i bieżące weryfikowanie (bez konieczności wypełniania dodatkowych - papierowych formularzy, czy też osobistego przyjazdu do siedziby Izby). Dzięki temu sprawdzenie miejsca zatrudnienia, salda składek, czy też okresów edukacyjnych będzie możliwe o każdej porze dnia i w dowolnym miejscu (w zasięgu internetu). Kolejną możliwością jest składanie wniosków o wydanie rękojmi na stanowisko kierownika apteki, hurtowni farmaceutycznej, działu farmacji aptecznej, co powinno przyspieszyć i uprościć sam proces.

W przypadku pojawienia się jakichkolwiek problemów lub błędów proszę o kontakt telefoniczny z biurem Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymstoku lub e-mail: biuro@oiab.com.pl

Bezpośrednie linki do Strefy farmaceuty:

- rejestracja <https://strefa.oiab.com.pl/register>
- logowanie <https://strefa.oiab.com.pl/login>

Z PRAC OKRĘGOWEJ RADY APTEKARSKIEJ W BIAŁYMSTOKU

Sprawozdanie z działalności Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku za IV kwartał 2024 r.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 15.10.2024 r.

W zdalnym głosowaniu w systemie oia24.pl, Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 7. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwałę ws. opinii dotyczącej warunków pełnienia funkcji kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Gołdapi przy Placu Zwycięstwa.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie kandydatce na kierownika działu farmacji szpitalnej w Klinice Chirurgii i Medycyny Estetycznej mieszczącej się w Białymstoku przy, Al. 1000-lecia Państwa Polskiego.

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 29.10.2024 r.

W zdalnym głosowaniu w systemie oia24.pl, Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 7. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwałę ws. wpisania jednej osoby do rejestru farmaceutów prowadzonego przez Okręgową Radę Aptekarską w Białymstoku

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

- Śniadowie przy ul. Ostrołęckiej
- Łomży przy ul. Dwornej

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie w związku z planowanym objęciem funkcji zastępcy kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Białymstoku, Al. Jana Pawła II.

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 12.11.2024 r.

W zdalnym głosowaniu w systemie oia24.pl, Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 8. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło uchwałę dotyczącą darowizny na rzecz Naczelnej Izby Aptekarskiej z przeznaczeniem wyłącznie na pokrycie jego kosztów związanych z zawarciem i wykonaniem umowy w sprawie zapewnienia farmaceutom, spółkom farmaceutów oraz innym podmiotom zaakceptowanym przez Obdarowanego licencji na aplikację wspierającą proces sprawozdawania do Narodowego Funduszu Zdrowia, w szczególności wykonanych szczepień ochronnych finansowanych ze środków publicznych oraz modyfikację i rozbudowę aplikacji.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło jednogłośnie uchwałę ws. opinii dotyczącej warunków pełnienia funkcji kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Białymstoku przy ul. Paderewskiego.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie do pełnienia funkcji kierownika apteki szpitalnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Lublinie przy ul. Jaczewskiego.

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 26.11.2024 r.

W zdalnym głosowaniu w systemie oia24.pl, Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 7. jego członków.

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

- Nowodworcach przy ul. Stokrotki
- Białymstoku przy ul. Malmeda

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło jednogłośnie uchwałę ws. zrzeczenia się prawa wykonywania zawodu farmaceuty przez członka OIA w Białymstoku w związku z wykonywaniem zawodu lekarza.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie do pełnienia funkcji zastępcy kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Bielsku Podlaskim przy ul. Piłsudskiego.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku przedłużyło jednej osobie okres rozliczeniowy szkoleń ciągłych 2020-2024, o dwa lata tj. do 31 grudnia 2026 roku.

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 10.12.2024 r.

W zdalnym głosowaniu w systemie oia24.pl, Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 8. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie do pełnienia funkcji kierownika apteki szpitalnej w Szpitalu Ogólnym w Wysokim Mazowieckiem przy ul. Szpitalnej.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku podjęło jednogłośnie uchwałę ws. opinii dotyczącej warunków pełnienia funkcji kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w:

- Białymstoku przy ul. Kawaleryjskiej
- Białymstoku przy ul. Transportowej
- Białymstoku przy ul. Mickiewicza

Na tym posiedzenie zakończono.

Posiedzenie Okręgowej Rady Aptekarskiej - 17.12.2024 r.

W posiedzeniu uczestniczyli członkowie Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku, Okręgowy Rzecznik Odpowiedzialności Zawodowej - mgr farm. Ewa Wińska-Jeleniewska, Przewodniczący Okręgowego Sądu Aptekarskiego - mgr farm. Robert Natusiewicz oraz dziekan Wydziału Farmacji UMB - prof. dr hab. n. farm. Wojciech Miłtyk.

Prezes ORA w Białymstoku – mgr farm. Tomasz Sawicki przywitał zebranych i złożył Bożonarodzeniowe i Noworoczne życzenia. Następnie wszyscy przełamali się opłatkiem.

Uczestnicy spotkania omówili bieżące sprawy związane z zawodem oraz poruszyli sprawy różne.

Na tym spotkanie zakończono.

Posiedzenie Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej - 19.12.2024 r.

W zdalnym głosowaniu w systemie oia24.pl, Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku uczestniczyło 8. jego członków.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie w związku z planowanym objęciem funkcji kierownika działu farmacji szpitalnej w Klinice Leczenia Uzależnień „Odwrócenie” mieszczącej się w miejscowości Kal.

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku wydało zaświadczenie w związku z planowanym objęciem funkcji zastępcy kierownika apteki ogólnodostępnej mieszczącej się w Białymstoku przy ul. Sienkiewicza

Prezydium Okręgowej Rady Aptekarskiej w Białymstoku przedłużyło dwóm osobom okres szkoleniowy 2020-2024 do 31 grudnia 2025 roku.

Na tym posiedzenie zakończono.

Sekretarze
ORA w Białymstoku
IX karencji

dr Beata Kocięcka

dr Michał Aleksiejczuk

PRAKTYKA I RECEPTURA APTECZNA

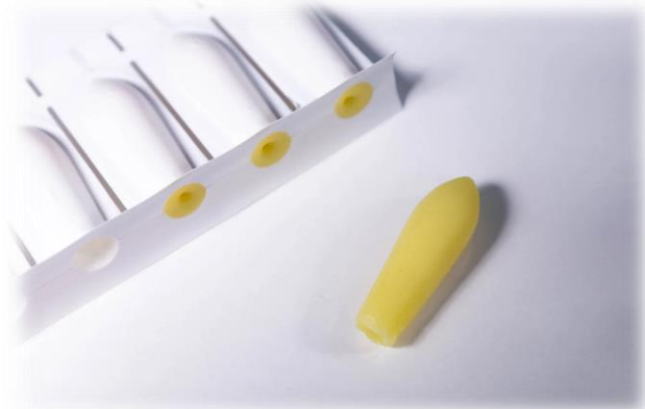
Mgr farm. Katarzyna Kruk

OLEJ KAKAOWY *versus* WITEPSOL H15 – RECEPTUROWE PODŁOŻA CZOPKOWE

Czopki to stała, jednodawkowa postać leku, którą podaje się doodbytniczo (czopki doodbytnicze), dopochwowo (globulki i pręciki dopochwowe) oraz znacznie rzadziej docewkowo (pręciki docewkowe) w celu osiągnięcia działania ogólnoustrojowego lub miejscowego. Kształt i masa pojedynczej jednostki dawkowania różnią się w zależności od drogi podania. Od właściwości podłoża zależy, czy ulegnie stopieniu w temperaturze ciała, czy rozpuszczeniu w wydzielinach błon śluzowych w miejscu aplikacji. Zaleca się wykonywanie czopków wyłącznie w przypadku braku gotowego produktu leczniczego. Drogą doodbytniczą leki podaje się przede wszystkim pacjentom pediatrycznym, osobom starszym oraz leżącym. Brak możliwości podania leku drogą doustną np. na skutek wymiotów, pacjentom z trudnościami w połykaniu lub nieprzytomnym jest również wskazaniem do podania doodbytniczego. O zastosowaniu podania doodbytniczego mogą zdecydować również właściwości substancji leczniczej. Rozkład leku w kwaśnym środowisku żołądka, degradacja enzymatyczna w jelitach, wywieranie działania drażniącego na błonę śluzową żołądka oraz znaczny tzw. „efekt pierwszego przejścia” (metabolizm w wątrobie) wpływają na zmniejszenie biodostępności leku po podaniu doustnym. Należy więc podać lek inną drogą, np. doodbytniczą, która pozwoli na osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego (1-3).

Podłoża

czopkowe dzieli się na dwie grupy: lipofilowe i hydrofilowe, różniące się rozpuszczalnością w wodzie. Wśród nierozpuszczalnych w wodzie podłoży lipofilowych wyróżnia się tłuszcze naturalne (olej



kakaowy) oraz półsyntetyczne triglicerydy kwasów tłuszczowych z dodatkiem mono- i diglicerydów. Podłoża te topią się w temperaturze ciała, w zależności od zawartości emulgatorów mieszają się z wydzieliną błon śluzowych w mniejszym lub większym stopniu. Podłoża hydrofilowe (masy żelatynowo-glicerolowe oraz makrogole) rozpuszczają się w wodzie i wydzielinach błon śluzowych w miejscu aplikacji. Niezależnie od właściwości fizykochemicznych czy przeznaczenia podłoże czopkowe powinno spełniać pewne ogólne wymagania. Po aplikacji powinno topić się lub rozpuszczać w wydzielinie błon śluzowych. W temperaturze pokojowej powinno zachowywać stałą konsystencję oraz nadany kształt, aby aplikacja czopka była możliwa. Temperatura topnienia i krzepnięcia podłoża są kluczowe biorąc pod uwagę względy aplikacyjne oraz technologiczne. Temperatura topnienia powinna być zbliżona do temperatury ciała (około 37°C), aby umożliwić stopienie podłoża i uwolnienie substancji czynnej, jednak nie za niska, aby podłoże nie topiło się w temperaturze pokojowej przed aplikacją. Różnica między temperaturą topnienia i krzepnięcia jest równie istotna, ponieważ czopki powinny relatywnie szybko zastygać po wylaniu do formy. Zbyt duża rozpiętość między tymi temperaturami umożliwia sedymantację substancji stałych zawieszonych w podłożu w czasie powolnego zastygania. Gromadzenie się proszków w końcówce czopka na skutek sedymantacji może powodować kruszenie przy wyjmowaniu z opakowania lub podczas aplikacji i w konsekwencji utratę części dawki leku. W ograniczeniu zjawiska sedymantacji może pomóc odpowiednia lepkość podłoża, która wpływa również na redukcję wycieku stopionej lub rozpuszczonej formulacji z miejsca aplikacji. Z drugiej strony niedostateczna różnica między temperaturą topnienia i krzepnięcia może utrudniać wylanie czopków do formy z uwagi na zbyt szybkie zastyganie formulacji np. w tubie do unguatora.



Co więcej, podczas zastygania podłoże powinno wykazywać kontrakcję, czyli zjawisko zmniejszania objętości w czasie krzepnięcia, co ułatwia wyjmowanie czopka z opakowania. W przypadku czopków na podłożach lipofilowych pożądane są właściwości emulgujące, które

umożliwiają wprowadzanie roztworów wodnych w czasie sporządzania czopków (np. wodnych roztworów witaminy A) oraz mieszanie się stopionej formułacji z wydzieliną błony śluzowej odbytnicy lub pochwy (w przypadku globulek). Podłoże czopkowe powinno być trwałe fizykochemicznie w czasie przechowywania. Nie może wykazywać właściwości alergizujących oraz drażniących (1,2).

Olej kakaowy (syn. masło kakaowe, Cacao oleum, Oleum Cacao, Butyrum Cacao) należy do lipofilowych podłoży czopkowych o naturalnym pochodzeniu otrzymywanym przez wyłaczanie na ciepło lub ekstrakcję nasion kakaowca (*Theobroma cacao*). Pod względem chemicznym składa się z mieszaniny triglicerydów nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych (głównie kwasu stearynowego, palmitynowego, oleinowego, laurynowego oraz linolenowego). W składzie podłoża nie występują wolne kwasy tłuszczowe. Masło kakaowe oferowane obecnie przez producentów surowców farmaceutycznych do receptury występuje w postaci żółtawobiałych peletek. Podstawowym zastosowaniem oleju kakaowego w recepturze jest sporządzanie czopków, globulek i rzadziej przecików. Dawniej surowiec ten był również często wykorzystywany jako dodatek do maści, kremów i emulsji do użytku zewnętrznego. Obecnie sporadycznie w recepturze stosuje się masło kakaowe w półstałych postaciach leku, np. w maściach regenerujących, z witaminami A i E, olejem lnianym, rycynowym, rzepakowym oraz w maściach nawilżających i natłuszczających z mocznikiem w połączeniu z maścią cholesterolową lub eucerynową (1-5).

Do najważniejszych cech definiujących właściwości podłoża czopkowego należy temperatura topnienia. Dla masła kakaowego zawiera się ona w przedziale 30-35°C. Temperatura krzepnięcia podłoża wynosi 22-26,5°C. W temperaturze ciała ulega stopieniu, natomiast w temperaturze pokojowej ma postać stałą. Olej kakaowy charakteryzuje się niską liczbą wodną (20-30), co świadczy o słabej zdolności wiązania roztworów wodnych wynikającej z braku lipidów amfifilowych (emulgatorów) w składzie chemicznym podłoża. Niska liczba wodna przekłada się na słabe zdolności mieszania się z wydzielinami błon śluzowych ograniczając dyfuzję substancji leczniczej z czopka. Biorąc pod uwagę praktyczne aspekty sporządzania czopków z wykorzystaniem oleju kakaowego należy pamiętać, że charakteryzuje się ono występowaniem kilku odmian polimorficznych różniących się między sobą przede wszystkim stabilnością i temperaturami topnienia. Odmiany polimorficzne α , β , β' oraz γ posiadają temperatury topnienia odpowiednio: 18°C, 34-35°C, 24°C oraz 28-31°C. Z uwagi na temperaturę topnienia zbliżoną do temperatury ciała odmiana β jest najkorzystniejsza, ponieważ odmiany α , β' oraz γ topią się w temperaturze pokojowej lub poniżej. Zmiany form polimorficznych zachodzą w czasie ogrzewania

oleju kakaowego w temperaturze powyżej 36°C, forma β przechodzi w mniej stabilne odmiany α , β' oraz γ , które topią się i krzepną w niższych temperaturach. Zmiany form polimorficznych można zaobserwować podczas topienia masła kakaowego. Podłoże stopione w prawidłowy sposób powinno być opalizujące, mętne. Powstanie klarownej, jasnożółtej cieczy świadczy o przekroczeniu temperatury 36°C, przegrzaniu oleju kakaowego i zniszczeniu jego struktury β . Czopki wykonane na przegrzanym podłożu wykazują niższą temperaturę topnienia, co może utrudniać ich zastyganie po wylaniu do form. Aby zminimalizować ryzyko przegrzania masła kakaowego podczas stapiania w parownicy należy użyć łaźni wodnej. Należy stopić część obliczonej ilości, następnie dodać pozostałą część, co spowoduje obniżenie temperatury w parownicy. Ryzyko przegrzania masła kakaowego jest mniejsze podczas sporządzania czopków metodą wylewania z wykorzystaniem miksera recepturowego (1).

Olej kakaowy jest często wykorzystywany w polskiej recepturze aptecznej. Podłoże jest bardzo plastyczne, dzięki czemu z jego wykorzystaniem możliwe jest wykonywanie czopków wszystkimi metodami (wylewanie, wytłaczanie oraz metoda formowania ręcznego). Charakteryzuje się działaniem łagodzącym podrażnienia przy chorobie hemoroidalnej oraz nie wykazuje właściwości drażniących ani alergizujących. W wielu krajach europejskich, jak również w przemysłowej produkcji czopków masło kakaowe jest zastępowane nowocześniejszymi podłożami czopkowymi. W Farmakopei Europejskiej nie ma obecnie monografii tego surowca. Olej kakaowy charakteryzuje się niską trwałością chemiczną w porównaniu z innymi podłożami, z uwagi na obecność około 30-40% nienasyconych kwasów tłuszczowych w składzie, co czyni go surowcem podatnym na utlenianie (jeliczenie). Z tego względu masło kakaowe należy przechowywać w chłodnym miejscu. Olej kakaowy nie wykazuje kontrakcji w czasie zastygania, natomiast podczas stapiania łatwo doprowadzić do przegrzania surowca i przemian do niestabilnych form polimorficznych charakteryzujących się zbyt niskimi



temperaturami topnienia i krzepnięcia, co przekłada się niekorzystnie na jakość wykonywanych postaci leku.

Pólsyntetyczne lipofilowe podłoża czopkowe są opisane w monografii farmakopealnej pod nazwą *Adeps solidus* (tłuszcz stały). Mogą występować pod wieloma nazwami handlowymi: Adeps neutralis, Massa Estarinum, Witepsol, Wecobee, Massupol oraz Suppocire. Jedynym podłożem czopkowym z tej grupy zarejestrowanym w Polsce jako surowiec farmaceutyczny do receptury jest **Witepsol H15**. Nazwa „Witepsol” dotyczy grupy podłoży oznaczonych różnymi literami. Litera H w nazwie oznacza niską liczbę hydroksylową (≤ 15). Witepsol H15 zawiera niewielką ilość wolnych grup -OH, a więc niewiele mono- i diglicerydów i wykazuje dużą twardość. Spośród witepsoli jest najbardziej zbliżony właściwościami do masła kakaowego. W nazwach występują również inne oznaczenia: litera S (podłoża, które zawierają pegylowane (etoksyłowane) emulgatory) oraz litera E (topnieją w temperaturze powyżej temperatury ciała). Pod względem chemicznym to pólsyntetyczne triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych z domieszką niewielkiej ilości di- i monoglicerydów (takich jak monostearynian i monopalmitynian glicerolu), otrzymane w procesie uwodornienia, estryfikacji lub transestryfikacji tłuszczów roślinnych (oleju kokosowego lub palmowego). Bardzo niska zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych w składzie pólsyntetycznych podłoży czopkowych czyni je trwalszymi chemicznie, a więc mniej podatnymi na utlenianie w porównaniu z olejem kakaowym. Obecne w składzie Witepsolu H15 mono- i diglicerydy kwasów tłuszczowych pełnią rolę emulgatorów, dzięki czemu podłoże charakteryzuje się większą zdolnością wiązania wody niż masło kakaowe, co sprawia, że łatwiej miesza się z hydrofilowymi wydzielinami błon śluzowych i lepiej rozprzestrzenia się w miejscu aplikacji. Witepsol H15 występuje w postaci małych, prześwitujących, białych lub białozółtych peletek (1,3-5).

Witepsol H15 topi się w temperaturze 33,5-35,5°C, natomiast krzepnie w

przedziale 32,5-34,5°C.

Rozpiętość między tymi temperaturami jest niewielka, mniejsza w porównaniu do masła kakaowego. Witepsol H15 charakteryzuje się wyższą liczbą wodną (100) w porównaniu do oleju kakaowego. Do podłoża można



wprowadzać zarówno roztwory wodne (np. solubilizowany roztwór witaminy A), jak i roztwory olejowe (np. roztwór testosteronu). Podobnie jak olej kakaowy, Witepsol H15 posiada kilka odmian polimorficznych: α , β' oraz β . Najbardziej trwałą jest odmiana β , która charakteryzuje się wysoce uporządkowaną strukturą wewnętrzną. Odmiana α , najbardziej niestabilna forma polimorficzna o najmniejszym uporządkowaniu struktury wewnętrznej podczas przechowywania przechodzi poprzez formę pośrednią – β' – w formę najtrwalszą (β). Ogrzewanie Witepsolu H15 w temperaturze 55-60°C przez około 10 minut powoduje całkowite przejście formy β w α , jednak podczas zestalania się czopków następuje spontaniczny powrót do pierwotnej odmiany równomiernie w całej objętości czopka, co zwiększa wytrzymałość mechaniczną (np. na pęknięcia). Zgodnie z zaleceniami producenta różnica między temperaturą stapienia podłoża a temperaturą, w której zachodzi zestalanie się czopków powinna wynosić maksymalnie 15°C. Praktyka recepturowa pokazuje, że najczęściej ta różnica wynosi kilka °C. Warto zauważyć, że czopków sporządzonych na Witepsolu H15 nie należy pozostawiać do zestalania się w lodówce, tylko w temperaturze pokojowej, ponieważ zbyt szybkie zestalanie w niskiej temperaturze może powodować łamliwość czopków poprzez ich nieforemne kurczenie się.

Różnice między olejem kakaowym i Witepsolem H15 mają istotne znaczenie w praktyce recepturowej. Kluczowym etapem jest prawidłowe obliczenie ilości podłoża niezbędnego do sporządzenia czopków. Z uwagi na różnice gęstości między substancjami leczniczymi a podłożem należy stosować w obliczeniach tzw. współczynniki wyparcia. W podręcznikach dostępne są wartości współczynników wyparcia w odniesieniu do masła kakaowego, brak jest wartości współczynników wyparcia dla Witepsolu H15, ponieważ został niedawno zarejestrowany jako surowiec do receptury. W literaturze naukowej dostępne są wyznaczone doświadczalnie współczynniki wyparcia dla niektórych substancji leczniczych w odniesieniu do Witepsolu H15, co może być przydatne w recepturze aptecznej. W przypadku braku wyznaczonego współczynnika wyparcia dla Witepsolu H15 można przyjąć do obliczeń współczynnik wyparcia dla danej substancji w odniesieniu do masła kakaowego z uwagi na zbliżone gęstości obu podłoży. Wątpliwości może wzbudzać wyjaławianie podłoży czopkowych. Leki z antybiotykami (w tym czopki/globulki z antybiotykami) powinny być sporządzane z zachowaniem warunków podwyższonej czystości mikrobiologicznej (dezynfekcja blatu roboczego, przygotowanie pracownika, użycie zdezynfekowanego lub sterylnej sprzętu). Z uwagi na występowanie form polimorficznych oleju kakaowego w temperaturze powyżej 36°C wyjałowienie podłoża nie jest możliwe. Przeprowadzone badania dotyczące Witepsolu H15 wskazują natomiast na możliwość wyjaławiania tego surowca, jednak w ilości

niezbędnej do wykonania czopków, ponieważ wyjąłowane podłoże jest bardzo trudne do rozdrobnienia i tworzy zbitą masę, którą trudno upłynnić w mikserze recepturowym. Wyjąłowanie obliczonej ilości Witepsolu H15 w szklanym słoiczku i roztopienie go np. na łaźni wodnej sprawia, że nie trzeba odważać już wyjąłowanego podłoża. Przy sporządzaniu czopków z użyciem miksera recepturowego pamiętać należy również o innych parametrach mieszania dla omawianych podłoży. Dla masła kakaowego z reguły przyjmuje się czas mieszania 7 minut oraz obroty na poziomie 7. Upłynnienie Witepsolu H15 jest bardziej czasochłonne, wraz ze wzrostem ilości stapianego podłoża wydłuża się czas mieszania. Otrzymanie konsystencji pozwalającej na swobodne wylanie masy do formy jest niekiedy problematyczne. Szybkość obrotów miksera na poziomie 8-9 pozwoli na upłynnienie podłoża w czasie od 9 do 15 minut (odpowiednio dla 6 – 24 czopków o masie 2g). Należy pamiętać o sprawdzaniu czy nieupłynnione podłoże nie zbiera się na wieczku tuby (6-9).

Podłoże czopkowe Witepsol H15 stanowi atrakcyjną alternatywę dla oleju kakaowego. Oba podłoża charakteryzują się podobną gęstością i współczynnikami wyparcia niezbędnymi do obliczenia ilości podłoża niezbędnego do sporządzenia czopków lub globulek, jednakże w literaturze fachowej pojawiają się już opracowania zawierające współczynniki wyparcia ustalone doświadczalnie dla Witepsolu H15. Należy pamiętać, aby zestalanie czopków z Witepsolem prowadzić w temperaturze pokojowej. Oba podłoża mogą być zastosowane do wykonania czopków metodą wylewania z użyciem parownicy i miksera recepturowego, jednakże należy pamiętać, że upłynnienie Witepsolu H15 w unguatorze jest czasochłonne i wymaga długotrwałego mieszania na wyższych obrotach. Witepsol H15 charakteryzuje się większą trwałością chemiczną niż olej kakaowy (nie ulega jęlczeniu) oraz większą twardością (nie obserwuje się nadtapiania czopków podczas wyjmowania z formy i w czasie aplikacji, szczególnie w okresie letnim). Olej kakaowy oraz Witepsol H15 są stosowane w polskiej recepturze aptecznej i wykonując czopki lub globulki warto pamiętać o różnicach we właściwościach omawianych podłoży.

Literatura:

1. Farmacja Stosowana: Technologia Postaci Leku; Sznitowska, M., Ed.; PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, **2017**.
2. Receptura apteczna: sporządzanie leków jałowych i niejałowych; Wydanie I; red. Jachowicz, R. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, **2021**.
3. Farmakopea Polska, Wydanie XIII.; Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Polska), **2023**.

4. Podstawy receptury aptecznej: materiały do ćwiczeń dla studentów farmacji; Wydanie VII; red. Gajewska, M.; Sznitowska, M. Fundacja Pro Farmacia Futura, Warszawa, **2024**.
5. Receptura: niezbędnik dla początkujących i zaawansowanych, Wydanie I; red. Cieślak, P. Wydawnictwo Farmaceutyczne: Kraków, **2022**.
6. Szymańska, E; Czajkowska-Kośnik, A; Winnicka, K. Podłoże czopkowe Witepsol H15 – nowy surowiec recepturowy *Aptekarz Polski* **2019** 151, 33-41.
7. Maciejewska, A.; Niwiński, K.; Kornaus, K.; Rutkowski, P. Praktyczne aspekty stosowania podłoża Witepsol H15 w recepturze aptecznej *Farmacja Polska* **2023** 7 (79), 421-429.
8. Czajkowska-Kośnik, A; Wróblewska, M.; Petrykowska, J; Winnicka, K. O zastosowaniu podłoża czopkowego Witepsol H15 w recepturze *Aptekarz Polski* **2020** 167, 36-44.
9. Winnicki, A. Problemy technologiczne w recepturze czopków; Akademia Fagron **2024**.



MEDYCYNA DLA FARMACEUTÓW

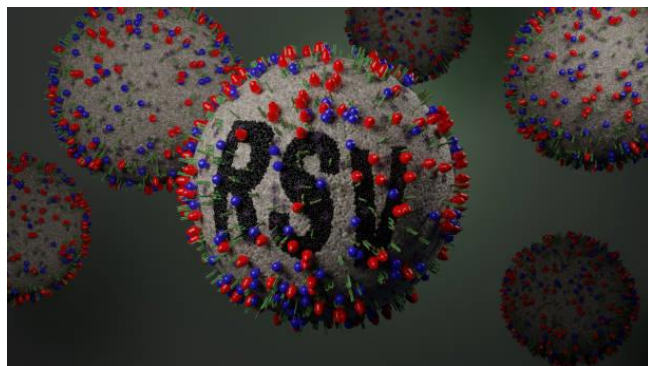
Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

PROFILAKTYKA ZAKAŻENIA WIRUSEM RSV (RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS) U WYBRANYCH GRUP POPULACJI W ŚWIELE NAJNOWSZYCH WYTYCZNYCH I REKOMENDACJI.

Charakterystyka wirusa oraz odpowiedzi immunologicznej na kontakt z wirusem

Wirus RSV jest syncytialnym wirusem oddechowym. Należy do rodziny Paramyxoviridae z rodzaju Pneumovirus. RSV jest wirusem zbudowanym z jednoliciowego RNA o wielkości 150 – 300 nm. zawierającego około 15 tys. nukleotydów. Nazwa wirusa pochodzi od etapu jego replikacji, w którym dochodzi do tworzenia syncytiów (wielojądrzastych zespólni z zaatakowanych komórek – syncytiów). Wirus posiada 2 typy antygenowe A i B z wieloma serotypami, czyli odmianami, które można określić za pomocą reakcji serologicznych z użyciem przeciwciał lub dopełniacza.

Różnice między serotypami zależą od antygenów znajdujących się na powierzchni patogenu, które są białkami o kluczowym znaczeniu dla patogenyzy reakcji zapalnej organizmu lub związkami odpowiedzialnymi za mniejszą lub większą wrażliwość na czynniki odpornościowe. Wirus RSV ma typową budowę w postaci RNA związanego z białkami wirusowymi, tworzącego rdzeń nukleokapsydu, który otoczony jest osłonką lipidową. Zidentyfikowanych 10 genów wirusa koduje pojedyncze białka, z czego 8 białek strukturalnych obecnych jest w wirionach i w zakażonych komórkach podczas replikacji, a 2 białka NS nie mające charakteru strukturalnego, które głównie wykrywane są w zakażonych komórkach, natomiast w



wirionach obecne są w śladowych ilościach. Dwa najważniejsze z nich to białko strukturalne G (glikoproteina) pośredniczące w przyleganiu wirusa do komórek i białko F (fusion protein)

odpowiedzialne za wnikanie wirusa do cytoplazmy oraz tworzenie zespólności. Są one białkami powierzchniowymi, które w największym stopniu pod względem antygenowym indukują powstawanie przeciwciał neutralizujących. Replikacja wirusa polega na przyleganiu wirusa do komórki gospodarza za pośrednictwem białka G, po czym następuje fuzja otoczki wirusa z błoną cytoplazmatyczną komórki poprzez białko F. Po uwolnieniu nukleokapsydu wirusa do cytoplazmy zachodzi replikacja z tworzeniem mRNA, który służy jako matryca w procesie translacji białek wirusa. Wirion RNA powstaje w drodze transkrypcji z matrycy komplementarnego RNA. Różnice antygenowe w białkach powierzchniowych G i F oraz białkach nukleokapsydu N (nukleoproteina) i P (fosfoproteina) określają przynależność do określonego serotypu.

Prawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny gospodarza powinien zapewnić ochronę przed zakażeniem wirusem RSV, a jeśli już do niego dojdzie to samoograniczenie i ustąpienie infekcji. Do zakażenia dochodzi poprzez pośredni lub bezpośredni kontakt z wydzielinami z nosa lub gardła. Czynniki biorącymi udział w odpowiedzi immunologicznej są przeciwciała wydzielnicze, przeciwciała w surowicy krwi i u niemowląt, przeciwciała „matczyne” oraz efekторы późnej odpowiedzi immunologicznej w postaci limfocytów T cytotoksycznych. Przeciwciała „matczyne” noworodek uzyskuje od matki drogą przełożyskową i podczas karmienia piersią. Miano ich spada w przeciągu kilku miesięcy. Przeciwciała wydzielnicze i surowicze własnego organizmu powstają w odpowiedzi na zakażenie i proces ten ma miejsce już u młodych niemowląt, chociaż miano ich może być za niskie aby uzyskać wystarczającą odpowiedź immunologiczną, do pokonania infekcji (niedojrzałość układu immunologicznego). Odpowiedź humoralna w klasie IgM rozwija się w okresie 5 do 10 dni, w klasie IgG przeciwciała powstają w okresie 20 do 30 dni od początku zakażenia, zaś najpóźniej rozwija się odpowiedź przeciwwirusowa w postaci surowicznych i sekrecyjnych immunoglobulin IgA.

Epidemiologia i symptomatologia zakażenia wirusem RSV

WHO szacuje, że w całej populacji ludzkiej RSV odpowiada za około 64 milionów zakażeń każdego roku i nawet 160 tysięcy zgonów związanych z zakażeniem RSV. W Polsce nasilone infekcje wirusem RSV mogą występować w formie epidemii w odstępach czasu, z największym nasileniem jesienią i zimą, jednak o różnej częstotliwości występowania choroby w poszczególnych latach. Dotyczą one niemowląt i małych dzieci. W okresie niemowlęcym infekcja wirusem RSV jest najważniejszą przyczyną hospitalizacji, powodując około 90% przypadków zapalenia oskrzelików i 50% przypadków zapalenia płuc. Obraz kliniczny zakażenia RSV

zależy od wieku pacjenta. Pierwsze infekcje u dzieci występują w okresie od 6 tygodnia do 2 roku życia pod postacią zapalenia oskrzelików i płuc. Zmiany w drobnych oskrzelach związane są z martwicą nabłonka, obrzękiem błony podśluzowej i wzmożonym wydzielaniem śluzu z tworzeniem czopów śluzowych, a następnie co za tym idzie – obwodowym rozdęciem płuc lub odcinkową niedodmą. Do specyficznych objawów klinicznych zapalenia oskrzelików i płuc należą: świszczący oddech, duszność, zaburzenia oddychania, trudność w karmieniu i ze strony objawów radiologicznych nadmierne upowietrzenie płuc. Charakterystyczną manifestacją zakażenia u wcześniaków są bezdechy. U starszych dzieci i dorosłych zakażenie RSV przebiega bezobjawowo lub jest rozpoznawane jako choroba przeziębieniowa, przy czym grupę ryzyka rozwoju ciężkiego zapalenia płuc o etiologii RSV stanowią osoby dorosłe w trakcie immunosupresji, osoby w podeszłym wieku, a zwłaszcza chorujący na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Pediatryczną grupę ryzyka ciężkiego przebiegu choroby stanowią niemowlęta urodzone przedwcześnie oraz z wrodzonymi wadami serca, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, chorobami onkologicznymi, po przeszczepie szpiku kostnego i chorzy na mukowiscydozę. Rocznie na świecie z powodu zakażenia RSV umiera 3-4 tysięcy dzieci.

Diagnostyka i leczenie zakażenia wirusem RSV

Najbardziej czułą i swoistą metodą wykrywania wirusa RSV jest metoda genetyczna RT-PCR polegająca na stwierdzeniu patogenu w materiale badanym (wymaz z nabłonka jamy nosowej), stosowana analogicznie jak w przypadku diagnostyki wirusa SARS-CoV-2. Podobnie jak w przypadku SARS-CoV-2 ograniczeniem wykonania testu genetycznego jest krótki czas do jego przeprowadzenia, ponieważ wirus jest obecny w górnych drogach oddechowych tylko przez kilka dni. Jednak najpopularniejszą metodą diagnostyczną jest szybki test antygenowy wykrywający antygeny RSV.



Jest on wykonywany często w gabinecie lekarza, a wynik uzyskuje się w ciągu godziny.

W przypadku zakażenia wirusem RSV, które ma łagodny przebieg nie ma konieczności hospitalizacji dziecka, natomiast wymagana jest obserwacja jego stanu klinicznego i zastosowanie ogólnych preparatów i metod leczenia, utrzymujących drożność nosa i dróg oddechowych (wpuszczanie wody morskiej oraz odsysanie wydzieliny z nosa), czasami wykonywanie inhalacji z soli fizjologicznej, ewentualnie z innych leków rozszerzających oskrzela. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby lub narastania objawów, w tym pojawienia się duszności zachodzi potrzeba hospitalizacji. W czasie pobytu w szpitalu dziecko jest leczone w sposób objawowy, konieczne jest nawadnianie, zapobieganie wysokiej gorączce, a czasami podawanie tlenu. U zakażonych dzieci spada wysycenie krwinek tlenem, co może prowadzić do niedotlenienia poszczególnych narządów. Zaleca się podniesienie saturacji do poziomu powyżej 95%. Tylko w przypadku podejrzenia nadkażenia bakteryjnego stosuje się antybiotykoterapię celowaną. W postaci ciężkiej i często w umiarkowanej, w związku z problemami w odżywianiu, wskazane jest odżywianie pozajelitowe na ogólnie przyjętych zasadach. Jeśli chodzi o farmakoterapię podaje się sterydy np. Dexaven (wskazany w każdej postaci zapalenia oskrzelików niezależnie od etiologii) w dawkach zależnych od stopnia ciężkości od 0,5 mg do 1,0 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym 2 razy na dobę; leki rozszerzające oskrzela (bronchodylatory) np. salbutamol (Steri-Neb) w nebulizacji z 0,45% roztworem NaCl 4 razy w ciągu doby. W przypadku braku poprawy po zastosowaniu powyższych leków należy podać adrenalinę w postaci preparatów do inhalacji, która m.in. powoduje wzrost utlenowania krwi. W związku z obniżonym osoczymym stężeniem witaminy A wskazane jest jej uzupełnienie. Profilaktycznie można suplementować preparaty cynku, które wzmacniają odporność komórkową.

Profilaktyka

Właściwa dezynfekcja i stosowanie indywidualnych środków ochrony (maseczki) pozwala uniknąć pojawiania się ognisk zakaźnych w żłobkach i przedszkolach oraz rozprzestrzeniania się choroby.

W latach 90-tych ubiegłego stulecia FDA – Amerykańska Komisja Żywności i Leków zatwierdziła dla grup wysokiego ryzyka globuliny hiperimmunizowane, w celu uodpornienia biernego. W 1999 roku zostało zarejestrowane przeciwciało monoklonalne – **paliwizumab (Synagis)** do zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus

oddechowy (ang. respiratory syncytial virus - RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV tj.:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawana raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Zaleca się 5-krotne podanie preparatu w ciągu sezonu zakażeń. Nie jest wskazane stosowanie lecznicze przeciwciał monoklonalnych anty – RSV u dzieci z obecnym, ostrym zakażeniem RSV.

W roku 2024 właściwe towarzystwa naukowe i konsultanci krajowi w dziedzinie pediatrii, medycyny rodzinnej, perinatologii, neonatologii, chorób zakaźnych, epidemiologii, wakcynologii opublikowały „Stanowisko prezesów towarzystw naukowych, konsultantów krajowych oraz organizacji pacjentów w sprawie wdrożenia profilaktyki RSV przy użyciu przeciwciała monoklonalnego nowej generacji”. Powyższe stanowisko powstało na podstawie danych epidemiologicznych pochodzących z krajów, w których do profilaktyki wprowadzono długodziałające przeciwciała monoklonalne i odnotowano 90% redukcję hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Ekspertki wskazali na bardzo ograniczony zakres stosowanej od 2008 roku profilaktyki preparatem paliwizumab wśród niemowląt – do jej otrzymania uprawnionych jest ok. 2% dzieci i dlatego zaapelowali o wprowadzenie w Polsce powszechnej profilaktyki RSV preparatem nirsewimab, który z powodzeniem stosowany jest w wielu krajach Europy i świata. Twórcy stanowiska postulują:

1. bierne uodpornienie nirsewimabem wszystkich noworodków i niemowląt w pierwszym roku życia
2. podanie nirsewimabu noworodkom urodzonym w okresie wrzesień-marzec w Oddziale Noworodkowym lub w POZ do końca pierwszego miesiąca życia
3. podanie preparatu w POZ przed rozpoczęciem sezonu zakażeń noworodkom urodzonym w pozostałym okresie
4. sfinansowanie profilaktyki w całości ze środków publicznych w ramach Programu Szczepień Ochronnych lub Programu Profilaktyki Zdrowotnej

Eksperti wskazali, że w krajach, w których rozpoczęto podawanie nirsewimabu wszystkim niemowlętom, zaobserwowano znaczący spadek wizyt w placówkach POZ (o 48-80%), wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych (o 77-88%), liczby hospitalizacji (o 82-98%) oraz przyjęć na OIOM (o 70-90%) z powodu zakażeń RSV. Ponadto zauważono, że podanie nirsewimabu jest jednorazowe, skuteczne i bezpieczne oraz przyczynia się do zmniejszenia zużycia antybiotyków. Do końca lutego 2024 roku nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie zastosowania ok. 2 mln dawek preparatu na świecie.

Charakterystyka preparatu nirsevimab

W 2023 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków FDA (Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla leku Beyfortus firmy AstraZeneca. Wskazaniem do jego stosowania jest zapobieganie chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym wirusem RSV (Respiratory Syncytial Virus) u noworodków i niemowląt.

Nirsevimab jest rekombinowanym, neutralizującym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1kappa o długim czasie działania, skierowanym przeciwko konformacji przedfuzyjnej białka F wirusa RSV. Nirsevimab hamuje kluczowy etap fuzji cząsteczek wirusa z błoną komórkową gospodarza w procesie wnikania wirusa do organizmu, neutralizując wirusa i blokując fuzję komórek. Preparat występuje w postaci roztworu w ampułkostrzykawce zawierającej 50 mg nirsewimabu w 0,5 ml lub 100 mg w 1 ml. Zalecana dawka to pojedyncza dawka 50 mg dla niemowląt o masie ciała <5 kg i pojedyncza dawka 100 mg dla niemowląt o masie ciała ≥ 5 kg podawane domięśniowo. Produkt leczniczy podaje się domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia, ze względu na ryzyko uszkodzenia nerwu kulszowego. Nirsevimab jest przeciwciałem monoklonalnym, więc bierną szczepionką swoistą dla RSV, dlatego nie oczekuje się wpływu produktu leczniczego na aktywną odpowiedź immunologiczną organizmu, na jednocześnie podawane szczepionki. W badaniach klinicznych, gdy nirsevimab podawano z rutynowymi szczepionkami stosowanymi u dzieci, profil bezpieczeństwa i reaktogenności jednocześnie stosowanego schematu szczepień był podobny jak w przypadku szczepień wieku dziecięcego, podawanych bez nirsewimabu. Pomimo, że doświadczenie dotyczące jednoczesnego podawania szczepionek jest ograniczone, nirsevimab można podawać jednocześnie ze szczepionkami wieku dziecięcego. Z działań niepożądanych najczęściej obserwowano odczyny miejscowe takie jak zaczerwienienie i ból w okolicy wstrzyknięcia oraz ogólne w postaci wysypki i podwyższonej temperatury ciała.

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Beyfortus potwierdzono w trzech badaniach klinicznych. Kluczową miarą skuteczności była częstość występowania zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego przez RSV. Oceniano ją w ciągu 150 dni po podaniu produktu Beyfortus. Jedno z badań obejmowało 1453 wcześniaków, które urodziły się w trakcie lub przed sezonem RSV. 969 pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę leku Beyfortus, a 484 otrzymało placebo. Beyfortus zmniejszał ryzyko wystąpienia RSV o około 70% w porównaniu z placebo (odpowiednio 25 zakażeń w grupie immunizowanej vs 46 w grupie placebo). Z kolei w drugim badaniu o podobnej liczebności 994 noworodków urodzonych o czasie i późnych wcześniaków otrzymało pojedynczą dawkę leku, a 496 otrzymało placebo. Wśród niemowląt leczonych produktem Beyfortus 12 (1,2%) doświadczyło RSV w porównaniu z 25 (5,0%) niemowlętami, które otrzymywały placebo. Beyfortus zmniejszał ryzyko RSV o około 75% w porównaniu z placebo.

Charakterystyka szczepionek w profilaktyce zakażeniom RSV

Europejska Agencja Leków w 2023 roku dopuściła do obrotu dwie szczepionki, które chronią przed chorobą dolnych dróg oddechowych wywołaną przez syncytialny wirus oddechowy (RSV).

- **szczepionka Arexvy** do podawania osobom w wieku 60 lat i starszym w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV. Szczepionka jest już dostępna na rynku aptecznym w Polsce.
- **szczepionka Abrysvo** przeznaczona dla dorosłych w wieku 60 lat i starszych oraz kobiet w ciąży (jako profilaktyka zakażeń RSV u



niemowląt). Szczepionka została dopuszczona do obrotu w EMA w procedurze przyspieszonej, ze względu na to, że zapobieganie zakażeniom

RSV u dzieci leży w interesie zdrowia publicznego i również jest dostępna na polskim rynku farmaceutycznym.

Wskazania do stosowania szczepionek przeciw RSV:

Szczepionka Arexvy (opracowana przez firmę GSK) chroni przed zakażeniami RSV:

- dorosłych w wieku ≥ 60 lat.

Szczepionka Abrysvo (opracowana przez firmę Pfizer) chroni przed zakażeniami RSV:

- dorosłych w wieku ≥ 60 lat,
- niemowlęta do 6 miesiąca życia poprzez szczepienie matek w 24.–36. tygodniu ciąży. Zaszczepienie kobiety w ostatnim trymestrze ciąży zapewnia przełożyskowy transport przeciwciał neutralizujących do organizmu dziecka, dzięki czemu w pierwszych miesiącach życia jest ono odporne na zakażenie RSV.

Obie szczepionki należą do grupy szczepionek inaktywowanych, białkowych (rekombinowanych). Białka w szczepionkach wytwarzane są metodą rekombinacji DNA na materiale zwierzęcym.

Dane farmakologiczne produktu immunologicznego Abrysvo

Szczepionka **Abrysvo** to 2-walentna szczepionka przeciw RSV, w której skład wchodzi 2 rekombinowane białka F - glikoproteiny (w tzw. konformacji przedfuzyjnej) wirusa podgrupy A i B. Białka te są niezbędne do zakażenia organizmu przez RSV, a także są głównym celem przeciwciał wytwarzanych po szczepieniu.

Fuzją określa się proces łączenia dwóch struktur, w tym komórkowych lub subkomórkowych. Powszechnym zjawiskiem dotyczącym całych komórek jest proces zapłodnienia, w trakcie którego błony komórki jajowej i plemnika zlewają się ze sobą, umożliwiając połączenie cennych zawartości obu gamet. Natomiast w wyspecjalizowanej komórce eukariotycznej fuzja zachodzi niemal bezustannie i są to procesy niezbędne do prawidłowego funkcjonowania zarówno niej samej, jak i całego organizmu. Przykładem może być egzocytoza hormonów, substancji przekaźnikowych, enzymów, a także powiększanie rozmiarów samej komórki poprzez integrację wytworzonych w głębi cytosolu pęcherzyków z błoną cytoplazmatyczną. Jest to zjawisko podlegające ścisłej kontroli, zarówno w procesach fizjologicznych jak i zjawiskach patologicznych. Wirusy również wypracowały system pozwalający na

połączenie, a dalej fuzyję swojej otoczki z błoną zewnętrzną infekowanej komórki, zapewniając sobie w ten sposób efektywną taktykę wprowadzania własnego materiału genetycznego do komórki gospodarza. Zaznaczyć należy, że w zależności od cyklu rozwojowego wirusa, fuzyja taka może przebiegać na etapie kontaktu otoczki z błoną plazmatyczną, jak i po endocytozie poprzez receptor, już wewnątrz komórki - bez względu jednak kiedy tak się dzieje, udział biorą w niej zawsze tzw. fuzyjne białka wirusowe. Podstawą ich mechanizmu działania jest jednoczesna interakcja z błoną wirusa (w której są zakotwiczone) i z błoną docelową. Przykładem najbardziej znanego wirusowego białka fuzyjnego jest hemaglutynina HA wirusa grypy. Białka klasy I, które wykorzystują w procesie fuzyji wirusy RSV zlokalizowane są w otoczece wertykalnie, a ich podstawową strukturą jest alfa-helisa. Białko fuzyjne charakteryzuje zjawisko konformacji czyli specyficzny układ przestrzenny atomów w cząsteczce chemicznej mogący zmieniać się przez obrót wokół pojedynczych wiązań chemicznych, bez ich zrywania. W procesie zakażenia jednym z możliwych bodźców inicjujących fuzyję otoczki wirusa z błoną gospodarza jest obniżenie pH. Powoduje to ekspozycję peptydu fuzyjnego i jego insercję do błony gospodarza w wyniku zupełnej zmiany konformacyjnej domeny białka. W związku z tymi zjawiskami szczepionki zawierają wyłącznie antygeny stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, czyli takiej, która wywołuje odpowiedź immunologiczną poprzez wytworzenie przeciwciał neutralizujących. U niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką Abrysvo między 24 a 36 tygodniem ciąży, ochrona przed zakażeniem dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV wynika z przezłożyskowego transportu przeciwciał neutralizujących RSV.

Szczepionkę kobietom w ciąży w pojedynczej dawce 0,5 ml podaje się między 24 a 36 tygodniem, podobnie jak osobom w wieku pow. 60 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Abrysvo u dzieci



od momentu urodzenia do 18 roku życia. Szczepionka Abrysvo jest przeznaczona do wstrzyknięć domięśniowych, w okolicę mięśnia naramiennego. Szczepionki tej nie należy mieszać z

innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi. W przypadku ostrej choroby przebiegającej z gorączką szczepienie należy odroczyć. Szczepionkę Abrysvo można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciwko grypie sezonowej, chociaż przy jednoczesnym podawaniu szczepionek Abrysvo i szczepionki przeciw grypie sezonowej inaktywowanej, z adiuwantem zaobserwowano jednak liczbowo niższe miana przeciwciał neutralizujących RSV A i B oraz liczbowo niższe miana przeciwciał hamujących hemaglutynację wirusa grypy typu A i B niż przy podawaniu tych szczepionek osobno. Natomiast zaleca się minimum dwutygodniowy odstęp między podaniem szczepionki Abrysvo i podaniem szczepionki przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi bezkomórkowej.

U kobiet w ciąży najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (41%), ból głowy (31%) i ból mięśni (27%). Większość reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych u uczestniczek, które będą matkami miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. U osób szczepionych w wieku pow. 60 lat często zgłaszanymi objawami był ból mięśni oraz ból głowy. Szczepionka cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Abrysvo w profilaktyce zakażeń RSV u niemowląt oceniano w badaniu z randomizacją, w którym wzięło udział 7358 ciężarnych oraz 7128 zdrowych niemowląt urodzonych w fizjologicznym terminie porodu. Dawka szczepionki podana kobiecie w ciąży, w porównaniu z placebo, zmniejszała ryzyko ciężkiego zakażenia dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV u dziecka o ponad 80% w pierwszych 3 miesiącach życia oraz o prawie 70% w pierwszych 6 miesiącach życia.

Dane farmakologiczne produktu immunologicznego Arexvy

Szczepionka Arexvy zawiera przygotowaną metodą rekombinacji DNA, glikoproteinę F syncytialnego wirusa oddechowego stabilizowaną w konformacji przedfuzyjnej (RSVPref3). Białko to jest głównym celem przeciwciał wytwarzanych przez układ immunologiczny do zwalczania infekcji. Szczepionka zawiera również adiuwant, substancję wzmacniającą odpowiedź odpornościową po szczepieniu. Zastosowano adiuwant AS01E, który zawiera ekstrakt roślinny Quillaja saponaria oraz monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota*. Adiuwant AS01E ułatwia rekrutację i aktywację komórek prezentujących antygen, które przenoszą antygeny pochodzące ze szczepionki do węzła chłonnego, co z kolei prowadzi do wytwarzania komórek T CD4+ swoistych dla RSVPref3. Kiedy osoba dorosła otrzymuje szczepionkę, jej układ odpornościowy wytwarza specyficzne przeciwciała i limfocyty T, które pomagają zapobiegać zakażeniu RSV. Produkt służy

do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny. Podobnie jak w przypadku szczepionki Abrysvo należy rozważyć szczepienie u osób z ostrymi objawami choroby przebiegającej z gorączką. Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionka Arexvy powinna być ostrożnie stosowana u osób z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, ponieważ po domięśniowym podaniu szczepionki może u nich wystąpić krwawienie lub zasinienie i niewielki obrzęk. Podobnie jak w przypadku stosowania szczepionki Abrysvo, produkt Arexvy może być podawany jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej, Niemniej jednak, wartości liczbowe mian przeciwciał neutralizujących RSV A i B oraz mian przeciwciał hamujących hemaglutynację wywoływaną przez wirusa grypy typu A i B były niższe w przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Arexvy ze szczepionką przeciw grypie sezonowej w porównaniu do oddzielnego podawania szczepionek. Natomiast nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Arexvy z innymi szczepionkami.

W badaniach określających profil bezpieczeństwa w grupie uczestniczących w badaniu pacjentów w wieku 60 lat i starszych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (61%), zmęczenie (34%), ból mięśni (29%), ból głowy (28%) i ból stawów (18%). Zazwyczaj te działania niepożądane miały nasilenie lekkie do umiarkowanego i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu. Niezbyt często obserwowano zaburzenia dotyczące krwi i układu chłonnego w postaci limfadenopatii (powiększenia węzłów chłonnych), pracy żołądka i jelit (mdłości, wymioty, ból brzucha).

Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Arexvy oceniano w kluczowym randomizowanym, kontrolowanym badaniu skuteczności szczepionki III fazy (AReSVi-006, Adult Respiratory Syncytial Virus) z udziałem 25 000 osób dorosłych, prowadzonym w 17 krajach. Ogólna skuteczność szczepionki w zapobieganiu zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV u dorosłych w wieku 60 lat i starszych wyniosła 82,6% (7 na 12 466 w porównaniu z 40 na 12 494). W badaniu oceniano zapalenie oskrzelików i płuc wywołane przez RSV). Skuteczność preparatu wyniosła 94,6% (1 na 4937 w porównaniu z 18 na 4861) u osób starszych, z co najmniej jedną chorobą współistniejącą, uwzględnioną w obserwacji, taką jak niektóre choroby układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, czy zaburzenia hormonalno-metaboliczne.

Wszystkie powyższe produkty lecznicze służące uodpornieniu biernemu i czynnemu przeciw zakażeniu RSV podlegają dalszemu dodatkowemu monitorowaniu

w zakresie bezpieczeństwa stosowania, ale dotychczasowe dane przedkliniczne i kliniczne wskazują na skuteczność w zapobieganiu zakażeniom RSV w grupach najbardziej narażonych na niepożądane skutki zdrowotne czyli w grupie niemowląt i osób starszych. Jediną wadą przedstawionych możliwości profilaktyki jest ich cena, sięgająca nawet 1 tysiąca złotych.

Teksty źródłowe:

1. Belino-Studzińska P, Pancer K. (2008) Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny* 62:767–775.
2. Głowacka E, Lis G. (2008) Dysplazja oskrzelowo-płucna – wczesne i odległe następstwa w zakresie układu oddechowego. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 76(6):437–445.
3. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ (January 2017). „Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment”. *Clinical Microbiology Reviews*. 30 (1): 277–319. doi:10.1128/CMR.00010-16. PMID 27903593.
4. Jackowska T i wsp. Profilaktyka zakażeń syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii (sierpień 2024 r.). *Przegl Pediatr* 2024; 53 (2): 7-27
5. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. Dostęp: http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archive S.
6. Sanofi Beyfortus (nirsevimab-alip) Injection Update. Press release. Sanofi. 14 December 2023. <https://www.news.sanofi.us/2023-12-14-Sanofi-Beyfortus-TM-nirsevimab-alip-Injection-Update>
7. Sanofi to release 230,000 additional doses of RSV immunization nirsevimab. News release. AAP News. 14 December 2023. <https://publications.aap.org/aapnews/news/27504/Sanofi-to-release-230-000-additional-doses-of-RSV?autologincheck=redirected>
8. Świątły A. (2001) Ostre zapalenie oskrzelików. *Przewodnik Lekarza* 4(6):89–91.
9. Siewert B i wsp. Rekomendacje dotyczące profilaktyki biernej zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji niemowląt w sezonie 2024/2025. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Wakcynologii. *Pediatrics po dyplomie*, 2024, 4.

10. Torbicka E, Wilczyński J. (1992) Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Pediatr. Pol.* 67:235–242.
11. Wilczyński J, Łukasik B, Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Uzarowicz A. (1995) Występowanie wirusowych zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci w sezonie 1993-1994 (z uwzględnieniem wpływu karmienia naturalnego). *Przegl. Epid.* 49:295–300.
12. Hryniewicz W. (2010) Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program ochrony Antybiotyków. Dostęp: <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>.
13. Dobrzańska A, Helwich E, Kawalec W, Gadzinowski J, Szczapa J, Wysocki J. (2005) Zalecenia. Zasady zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka. *Pediatrics Polska* 80(9):829–830.
14. Rekomendacja nr 4/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „profilaktyki zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis®)” jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/synagis/rekomendacja_prezesa_A_OTM_4_2009_Synagis.pdf.
15. file:///C:/Users/admin/Downloads/Stnowisko+ekspert%C3%B3w_RSV_2024.pdf
16. AOTM. (2012) Rekomendacja nr 71/2012 Prezesa Afencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 17 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w ramach programu lekowego: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną”. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/068/REK/RP_71_2012_Synagis.pdf
17. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>
18. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abrysvo-epar-medicine-overview_en.pdf
19. CDC Recommends RSV Vaccine For Older Adults
<https://www.cdc.gov/media/releases/2023/s0629-rsv.html>

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

WZROST ZAKAŻEŃ LUDZKIM METAPNEUMOWIRUSEM (hMPV) – CZY NALEŻY OBAWIAĆ SIĘ EPIDEMII ?

Pierwsze doniesienia o wirusie hMPV wyizolowanym z materiału biologicznego (wydzielina z nosa-gardzieli) pochodzącego od dzieci chorujących na ostre zakażenia dróg oddechowych o nieustalonej etiologii pojawiły się na początku XXI wieku. Materiał genetyczny do badań pobierano w Holandii. Wszystkie próbki pochodziły z kolekcji materiałów zebranych w okresie ostatnich 20 lat, z czego prawie wszystkie próbki pobrane zostało od dzieci poniżej 5 lat, a wśród nich aż 13 próbek od niemowląt w wieku 0–12 miesięcy. Niezidentyfikowane izolacje wirusów uzyskano z próbek klinicznych pobranych w miesiącach zimowych. Wirusy namnażano na określonych zwierzęcych liniach komórkowych. Efekty zakażenia wirusem obserwowano w cytoplazmie komórek po 10 – 14 dniach po zakażeniu lub później i były one podobne do tych wywoływanych przez wirus RS. Obserwowano tworzenie się syncytii. W Holandii zostały wykonane również badania serologiczne określające poziom częstotliwości zakażeń w populacji. U dzieci w przedziale wieku od 6 do 12 miesięcy przeciwciała wykryto w 25% przypadków, natomiast w wieku 5 lat już wszystkie dzieci były serododatnie. Badania retrospektywne wykazały, że we wszystkich surowicach pobranych od 1958 roku od osób w wieku od 8 do 99 lat stwierdzono obecność przeciwciał dla hMPV, co świadczy o jego krążeniu w populacji już od co najmniej 65 lat.



Charakterystyka wirusa

Nowo opisany wirus wydzielono spośród wirusów rodzaju Pneumovirus i wstępnie zaliczono go do rodzaju Metapneumovirus, jako pierwszy gatunek tego rodzaju zakażający człowieka. W związku z powyższym wirus został nazwany metapneumowirusem człowieka (human Metapneumovirus – hMPV). Analiza sekwencji genetycznej wykazała podobieństwo do wirusa RSV, co sugeruje ich wspólną linię ewolucyjną. hMPV jest wirusem RNA o pojedynczej nici, otoczony osłonką lipidową. Jego genom zawiera sześć genów kodujących białka strukturalne i niefunkcjonalne. To właśnie ze względu na swoją strukturę, wirus skutecznie infekuje komórki nabłonka dróg oddechowych, co prowadzi do stanu zapalnego w ich obrębie i objawów charakterystycznych dla zakażeń układu oddechowego. Natomiast wirus hMPV w porównaniu do wirusa SARS-CoV-2 wykazuje pewne różnice m.in.:

- wirus SARS-CoV-2 należy do rodziny Coronaviridae, a wirus hMPV do rodziny Paramyxoviridae,
- jest wirusem RNA o ujemnej polarności w przeciwieństwie do SARS-CoV-2, który wykazuje polarność dodatnią,
- w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 występują ciężkie powikłania takie jak ostry zespół niewydolności oddechowej (ARDS),
- szerzenie się SARS-CoV-2 ma znacznie wyższy współczynnik reprodukcji (R_0), co czyni go bardziej zaraźliwym niż hMPV.

Pod koniec
ubiegłego roku chińscy
lekarze zaobserwowali
wyraźny wzrost zakażeń
wirusem hMPV,
szczególnie wśród dzieci w
wieku przedszkolnym i
wczesnoszkolnym. W kilku



regionach, w tym w dużych aglomeracjach (np. Pekin, Szanghaj, Kanton), odnotowano **istotny wzrost hospitalizacji pacjentów z objawami ostrej niewydolności oddechowej**, u których potwierdzono zakażenie hMPV. Lekarze i epidemiolodzy uspokajali, że metapneumowirusy nie mają potencjału pandemicznego, są natomiast powszechne na całym świecie – także w Polsce – i badania dowiodły, że **wielu z nas przynajmniej raz w życiu przeszło zakażenie hMPV**.

Diagnostyka zakażenia wirusem hMPV

Mimo dostępnych narzędzi diagnostycznych, testy na hMPV są wykonywane stosunkowo rzadko. Wynika to z faktu, że **infekcje wywoływane przez ten wirus mają zwykle łagodny przebieg i są diagnozowane głównie na podstawie objawów klinicznych**, a rozpoznanie nie wpływa na proces leczenia, które jak w przypadku większości infekcji wirusowych opiera się na minimalizowaniu dokuczliwych objawów. W praktyce klinicznej lekarze większą uwagę zwracają na diagnostykę wirusów, które powodują cięższe powikłania, takich jak RSV czy SARS-CoV-2. Diagnostyka hMPV opiera się głównie na testach molekularnych, takich jak PCR, które pozwalają na wykrycie wirusowego RNA w próbkach pobranych z dróg oddechowych. W ostatnim czasie dostępne stały się również w Polsce szybkie testy kasetkowe, które umożliwiają wykrycie antygenów wirusa w kilka minut.

Epidemiologia

Zaobserwowano, że podobnie jak inne zakażenia wirusowe, zakażenia hMPV mogą przebiegać bezobjawowo, czego potwierdzeniem są izolacje wirusa z materiału klinicznego pobranego od osób bez jakichkolwiek objawów chorobowych, oraz to, że objawy kliniczne wywołane zakażeniem hMPV bywają różnorodne i w dużej mierze są uzależnione od wieku pacjentów. Szacuje się, że wirus **odpowiada za 5-15% infekcji dróg oddechowych**, szczególnie u dzieci poniżej 5. roku życia. Infekcje są bardziej powszechne w okresach zimowo-wiosennych. Osoby starsze i pacjenci z osłabionym układem odpornościowym są narażeni na cięższy przebieg choroby.

W szeregu badań stwierdzono wysoki odsetek zakażeń mieszanych RSV i hMPV - nawet 60-70%. Zakażenia mieszane hMPV i RSV powodują 10-krotnie wyższe ryzyko umieszczenia dzieci na oddziale intensywnej terapii i podłączenia do wspomaganego oddychania niż zakażenie wywołane jednym czynnikiem etiologicznym. Do innych wirusów wywołujących zakażenia mieszane z hMPV należą m.in.: wirus grypy A i B, adenowirusy, wirusy paragrypy oraz enterowirusy.

Objawy kliniczne i powikłania

Metapneumowirus przenosi się drogą kropelkową oraz przez kontakt z wydzielinami dróg oddechowych zakażonej osoby. Do zakażenia dochodzi w obiektach o dużym zagęszczeniu osób tj. w przedszkolach, żłobkach czy domach opieki społecznej.

Źródłem transmisji pośredniej są powierzchnie i elementy wyposażenia dotykane przez wiele osób w sklepach, szkołach, środkach transportu publicznego, urzędach czy innych miejscach użyteczności publicznej.



Objawy kliniczne pojawiają się w ciągu kilku dni z różnym nasileniem w zależności od wieku i stanu odporności immunologicznej organizmu. Objawy są zbliżone do tych jakie są wywoływane przez inne wirusy pneumotropowe. Są to: gorączka (37,5 – 39), suchy kaszel, zwłaszcza w początkowym okresie infekcji, czasami uczucie duszności, a ze strony górnych dróg oddechowych – katar, uczucie zatkanego nosa, chrypka, stan zapalny z bólem gardła oraz bóle mięśniowe. Rzadko pojawiają się objawy ze strony przewodu pokarmowego w postaci bólów brzucha i wymiotów. Powyższe objawy ustępują do 14 dni, jednak w przypadku dzieci, osób starszych czy pacjentów z deficytami odporności lub schorzeniami przewlekłymi (jak POChP) wyzdrowienie może zająć kilka tygodni.

Do najpoważniejszych powikłań infekcji hMPV należą:

- zapalenie płuc (szczególnie u osób starszych i z chorobami przewlekłymi),
- zapalenie oskrzelików (częste u niemowląt),
- zaostrzenie



przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub astmy,

- nadkażenia bakteryjne, np. zapalenie ucha środkowego, zatok czy dróg oddechowych. W przypadkach etiologii bakteryjnej pojawiających się powikłań wskazana jest odpowiednia antybiotykoterapia.

Leczenie

Terapia zakażenia wirusem hMPV ma charakter objawowy i obejmuje postępowanie:

- nawadniające,
- przeciwgorączkowe i/lub przeciwzapalne,
- farmakoterapię suchego, męczącego kaszlu z zastosowaniem leków z lewodropropizyną, (w przypadku kaszlu produktywnego można zastosować leki mukolityczne)
- nawilżające śluzówki gardła w postaci preparatów do ssania z kwasem hialuronowym i cynkiem.

W przebiegu zakażenia hMPV na ogół nie jest zalecane leczenie przeciwwirusowe. Obecnie trwają badania nad określeniem mechanizmów patogenności hMPV i poszukiwaniu skutecznych preparatów przeciwwirusowych. Uważa się, że aktywność przeciwwirusowa rybawiryny przeciwko hMPV jest podobna do aktywności przeciw RSV. Mimo, że część zakażeń hMPV przebiega bezobjawowo, to jednak czasami zachodzi konieczność hospitalizacji, szczególnie w przypadku zakażeń mieszanych u małych dzieci. Najbardziej narażone na działanie wirusa są dzieci poniżej 5 roku życia.

Profilaktyka zakażeniom

Zapobieganie zakażeniom metapneumowirusem dotyczy przestrzegania podstawowych zasad higieny oraz wzmacniania odporności organizmu poprzez zdrowy tryb życia, czyli postępowanie nie odbiega od ogólnego schematu profilaktyki przeciwepidemicznej. Polega ono na zachowaniu dystansu w stosunku do osoby zakażonej (dotyczy to osób z deficytem odporności), dezynfekcji otoczenia i zachowaniu właściwej



higieny osobistej (regularne mycie rąk wodą z mydłem lub używanie środków dezynfekcyjnych na bazie alkoholu, szczególnie po powrocie do domu, korzystaniu z transportu publicznego czy dotykaniu powierzchni w miejscach publicznych).

Wciąż nie ma zarejestrowanej szczepionki przeciwko hMPV, prowadzone są jednak badania nad opracowaniem preparatu, który w przyszłości mógłby zabezpieczać przed zakażeniem przede wszystkim osoby z grup ryzyka.

Podsumowanie

Metapneumowirus **rzadko prowadzi do poważnych komplikacji u zdrowych osób dorosłych**. Grupy ryzyka obejmują jednak dzieci, osoby starsze oraz pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Świadomość zagrożenia i odpowiednie postępowanie higieniczne pozwalają skutecznie minimalizować ryzyko.

Teksty źródłowe

1. Williams J.V, Wang C.K, Yang C.F, i in. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: A 20-year experience. JID 2006;193:387-395
2. Wilczyński J, Litwińska B. Metapneumowirus człowieka– nowo opisany wirus zakażający układ oddechowy. Przegl Epidemiol 2004;58:325-33.
3. <https://www.przegl Epidemiol.pzh.gov.pl/pdf-179779-100361?filename=Zakazenia.pdf>
4. Panasik A, Pancer K, Zakażenie metapneumowirusem człowieka (hMPV) u małych dzieci Przegl.Epidemiolog. 2009; 63:371-376, online dostęp 16.01.2025
5. <https://www.mp.pl/medycynapodrozy/aktualnosci/370288,chiny-gwaltowny-wzrost-zakazen-hmpv>
6. <https://www.gov.pl/web/gis/infekcje-ukladu-oddechowego>
7. <https://www.termedia.pl/pulmonologia/hMPV-nie-grozi-nam-nowa-epidemia,59706.html>

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

PRZEGLĄD DANYCH LITERATUROWYCH DOTYCZĄCYCH STOSOWANIA AGONISTÓW GLP-1, GIP i GLUKAGONU W LECZENIU OTYŁOŚCI U DOROSŁYCH.

Wstęp

Otyłość jest przewlekłą, uleczalną chorobą neurometaboliczną, która według prognoz dotknie prawie jedną czwartą populacji świata do 2035 roku. Do niedawna otyłości nie klasyfikowano jako choroby, tylko uważano, że jest ona wynikiem nieprawidłowego, całkowicie zależnego od człowieka trybu życia, dlatego zalecano działania powodujące ujemny bilans energetyczny będący wynikiem ograniczenia spożycia kalorii i wzmożenia wysiłku fizycznego. Kiedy okazało się, że otyłość w znacznej większości przypadków jest spowodowana zaburzeniami w wydzielaniu i fizjologicznym oddziaływaniu hormonów odpowiedzialnych za uczucie głodu i sytości, rozpoczęto intensywne poszukiwania substancji leczniczych mogących korygować powyższe zaburzenia.

Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1), do których należą liraglutyd (Saxenda), semaglutyd (Wegovy) i tirzepatyd (Zepbound), to klasa leków, które pierwotnie opracowano w celu leczenia cukrzycy typu 2, a obecnie są zatwierdzone przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia otyłości. Czwarty lek retatrutyd jest w fazie badań klinicznych. Oprócz działania na receptor GLP-1, tirzepatyd wykazuje działanie agonistyczne na zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP), zaś retatrutyd jest jeszcze dodatkowo aktywny wobec receptorów glukagonu. Obydwa receptory występują w komórkach wewnątrzwydzielniczych α i β trzustki, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelita i nerki. Receptory GIP występują także na adipocytach. Ponadto zarówno receptory GIP jak i GLP-1 wykazują ekspresję w obszarach mózgu ważnych w regulacji łaknienia. W przypadku retatrutydu dokonano założenia, że włączenie agonizmu receptora glukagonu (GCG) może dodatkowo zmniejszyć spożycie energii, zwiększyć wydatek energetyczny lub jedno i drugie, potencjalnie zwiększając jego skuteczność.

Charakterystyka badanych substancji leczniczych

Semaglutyd - to analog GLP-1, który wykazuje 94% homologię sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1, tj. selektywnie

wiąże się z tym receptorem aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny regulator łaknienia i ilości spożywanych kalorii, a receptor GLP-1 jest obecny w różnych obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulowanie apetytu. Badania na zwierzętach wykazały, że semaglutyd działa za pośrednictwem receptora GLP-1 w mózgu. Semaglutyd wywiera bezpośredni wpływ na obszary w mózgu regulujące homeostazę przyjmowania pokarmów zachodzącą w podwzgórzu i pniu mózgu. Semaglutyd może wpływać na układ nagrody poprzez bezpośredni i pośredni wpływ na obszary mózgu, w tym na przegrodę międzykomorową, wzgórze i ciało migdałowate. Wykazano, że semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od jej stężenia, poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając przy tym wydzielania glukagonu. W trakcie badań klinicznych zaobserwowano korzystny wpływ semaglutylu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi oraz hamowanie procesów zapalnych. Ponadto, w badaniach wykazano, że semaglutyd ogranicza występowanie miażdżycy, a wynika to z faktu, że receptory GLP-1 ulegają też ekspresji w sercu, naczyniach, układzie odpornościowym oraz w nerkach.

Tirzepatyd - jest długo działającym agonistą receptorów GIP i GLP-1. Tirzepatyd cechuje się wysokim stopniem selektywności wobec ludzkich receptorów GIP i GLP-1 oraz ma wysokie powinowactwo zarówno do receptorów GIP, jak i GLP-1. Działanie tirzepatylu na receptory GIP jest podobne do działania naturalnego hormonu GIP, a z kolei działanie tirzepatylu na receptory GLP-1 jest słabsze w porównaniu z naturalnym hormonem GLP-1. Tirzepatyd zwiększa wrażliwość komórek β trzustki na glukozę. Nasila wydzielanie insuliny w pierwszej i drugiej fazie w sposób zależny od stężenia glukozy. W obserwacjach klinicznych tirzepatyd w dawce 15 mg zwiększał wydzielanie insuliny w pierwszej i drugiej fazie odpowiednio o 466% i 302% w porównaniu ze stanem wyjściowym. Placebo nie powodowało zmian wydzielania insuliny w pierwszej ani w drugiej fazie. Ponadto lek zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Tirzepatyd powodował obniżenie stężenia glukagonu na czczo i po posiłku w sposób zależny od poziomu glukozy - w dawce 15 mg obniżał stężenie glukagonu na czczo o 28%, a wartość AUC glukagonu po posiłku mieszanym o 43% w porównaniu z brakiem zmiany w przypadku stosowania placebo. Obniżenie glikemii poposiłkowej po zastosowaniu tirzepatylu wynika ze spowolnienia opróżniania żołądka i hamowania szybkości wchłaniania glukozy.

Retatrutyd (LY3437943; Eli Lilly) to pojedynczy peptyd sprzężony z resztą kwasu tłuszczowego będący agonistą w stosunku do receptorów GIP, GLP-1 i GCG. W porównaniu z endogennymi ligandami receptorów retatrutyd jest mniej skuteczny w stosunku do ludzkich receptorów GCG i GLP-1 (odpowiednio o współczynnik 0,3 i 0,4) i jest silniejszy w stosunku do ludzkiego receptora GIP (o współczynnik 8,9). Parametry farmakokinetyczne retatrutytu są proporcjonalne do dawki, a okres półtrwania wynosi około 6 dni, co umożliwia cotygodniowe podawanie.

Orforglipron Kolejną substancją zmniejszającą masę ciała jest będący w trakcie badań klinicznych orforglipron. Jest to niepeptydowa substancja, która pobudza receptory GLP-1 i dzięki temu stymuluje wydzielanie insuliny przez trzustkę. Ze względu na niebiałkową budowę mogłaby być stosowana doustnie, co powinno zredukować koszty wytworzenia leku w porównaniu z formą zastrzyków. Orforglipron to silny częściowy agonista receptora GLP-1. Profil farmakokinetyczny orforglipronu, z okresem półtrwania od 29 do 49 godzin, przemawia za doustnym podawaniem go raz dziennie.

Ocena skuteczności redukcji masy ciała liraglutytu, semaglutytu, tirzepatytu i retatrutytu w badaniach klinicznych

Trzy leki będące agonistami receptora GLP-1 są najskuteczniejsze w pomaganiu osobom otyłym i z nadwagą w redukcji masy ciała, w tym jeden, który nie został jeszcze zatwierdzony do tego celu. W badaniach analizowano skuteczność 3 leków podawanych podskórną, zarejestrowanych do leczenia otyłości: liraglutytu, semaglutytu, tirzepatytu oraz jednego, który jest w trakcie badań klinicznych – retatrutytu. Nowy przegląd danych opublikowany w czasopiśmie *Annals of Internal Medicine* pokazuje, że powszechnie znane leki tirzepatyd (Zepbound) i semaglutyd (Wegovy) są bezpieczne i skuteczne w pomaganiu osobom otyłym w redukcji nadmiernej masy ciała. Przegląd wykazał również, że lek będący agonistą GLP-1 - retatrutyd, będący wciąż w fazie badań, może być skuteczniejszy niż tirzepatyd i semaglutyd. Zespół badawczy kierowany przez dr Marka Eisenberga, profesora medycyny na Uniwersytecie McGill w Montrealu w Kanadzie odkrył, że spośród 12 agonistów GLP-1 (leków) zidentyfikowanych podczas analizy materiału naukowego, największą średnią redukcję masy ciała odnotowano w randomizowanych kontrolowanych badaniach retatrutytu, tirzepatytu i semaglutytu. Natomiast okazało się, że liraglutyd nie był tak skuteczny w redukcji masy ciała jak pozostałe.

Metodyka badania

W powyższym przeglądzie uwzględniono wszystkie badania kliniczne z co najmniej 16 tygodniowym okresem leczenia u osób dorosłych, które miały otyłość lub nadwagę i miały co najmniej 1 czynnik ryzyka związany z nadmierną masą ciała. Badania, które obejmowały pacjentów z cukrzycą lub były ograniczone do pacjentów w określonym stanie zdrowia, zostały wykluczone. Przeanalizowano 26 randomizowanych badań kontrolnych z udziałem ok. 15 000 pacjentów. Wzięto pod uwagę stosowanie 3 leków zarejestrowanych w leczeniu otyłości i 9 substancji niezarejestrowanych jako leki. Okres leczenia trwał minimum 16 tygodni i nie przekraczał 104 tygodni. Największą utratę masy ciała zanotowano w grupie pacjentów otrzymujących retatrutyd w dawce 12 mg raz w tygodniu - uczestnicy stosujący ten lek stracili do 22,1% więcej początkowej masy ciała po 48 tygodniach w porównaniu z uczestnikami przyjmującymi placebo. Na „drugim miejscu” był tirzepatyd stosowany w dawce 15 mg raz w tygodniu przez 72 tygodnie powodując utratę masy ciała do 17,8 % w porównaniu z grupą placebo. Semaglutyd (w dawce 2,4 mg raz w tygodniu) spowodował utratę masy ciała do 13,9% po 68 tygodniach.

W ramach przeglądu nowych dowodów naukowcy przeanalizowali dane z 26 wcześniejszych badań klinicznych tych leków, w których wzięło udział blisko 15 500 uczestników.

Każdy z tych leków był przyjmowany raz w tygodniu, w formie zastrzyku. Dla porównania, zatwierdzony przez FDA lek liraglutyd spowodował jedynie niecałą 6-procentową utratę wagi po 26 tygodniach. W 2023 roku opublikowano w The New England Journal of Medicine wyniki badania oceniającego skuteczność podawania retatrutydu w artykule: Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. Badanie 2 fazy było podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo z udziałem 338 dorosłych (51,8% mężczyzn), których wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił 30 lub więcej, lub których BMI wynosiło od 27 do mniej niż 30 z co najmniej jednym schorzeniem związanym z masą ciała. Uczestników przydzielono losowo do otrzymywania podskórnego retatrutydu w grupach 4 mg [dawka początkowa 2 mg], 4 mg [dawka początkowa 4 mg], 8 mg [dawka początkowa 2 mg], 8 mg [dawka początkowa 4 mg] lub 12 mg [dawka początkowa 2 mg]), lub placebo raz w tygodniu przez 48 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym była procentowa zmiana masy ciała od wartości początkowej do 24 tygodni. Drugorzędne punkty końcowe obejmowały procentową zmianę masy ciała od punktu początkowego do 48 tygodni i redukcję masy ciała o 5% lub więcej, 10% lub więcej lub 15% lub więcej. W 48. tygodniu redukcja masy ciała o 5% lub więcej, 10% lub więcej i 15% lub więcej wystąpiła

odpowiednio u 92%, 75% i 60% uczestników, którzy otrzymali 4 mg retatratydu; 100%, 91% i 75% tych, którzy otrzymali 8 mg; 100%, 93% i 83% tych, którzy otrzymali 12 mg; i 27%, 9% i 2% tych, którzy otrzymali placebo.

Oprócz redukcji nadmiernej masy ciała w trakcie badania fazy 2 odnotowano korzystne działanie na parametry kardiometaboliczne takie jak ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, poziom glikowanej hemoglobiny, glukozy na czczo, insuliny i niektórych parametrów lipidowych. Poprawa ciśnienia krwi w ciągu 48-tygodniowego okresu leczenia spowodowała przerwanie przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwnadciśnieniowego u 41% uczestników w grupie otrzymującej 8 mg retatratydu i u 30% uczestników w grupie otrzymującej 12 mg retatratydu. W 48. tygodniu u 72% uczestników, którzy mieli stan przedcukrzycowy na początku badania w grupach retatratydu, nastąpił powrót do normoglikemii (poziom hemoglobiny glikowanej $<5,7\%$), w porównaniu z 22% uczestników w grupie placebo.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w okresie leczenia zgłoszono u 70% uczestników w grupie placebo i u 73 do 94% uczestników w grupach otrzymujących retatratyd, przy czym najwyższą częstość występowania odnotowano w grupach otrzymujących dawki 8 mg i 12 mg. Najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka, wymioty i zaparcia) - występowały one częściej w przypadku otrzymywania retatratydu niż placebo. Działania niepożądane obserwowano głównie podczas zwiększania dawki retatratydu, a zaprzestanie przyjmowania retatratydu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 6 do 16% uczestników, którzy otrzymali retatratyd, i u żadnego z uczestników, którzy otrzymali placebo. U niewielkiej liczby uczestników wystąpiło przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz bezobjawowe zwiększenie aktywności amylazy i lipazy trzustkowej, jednak w jednym przypadku zanotowano ostre zapalenie trzustki. W trakcie obserwacji klinicznej nie zgłoszono żadnych przypadków klinicznie istotnej hipoglikemii.

Podsumowanie

Farmakoterapeutyki, których działanie opiera się na hormonach stymulowanych składnikami odżywczymi działają na mechanizmy endogenne, które regulują masę tkanki tłuszczowej i homeostazę energetyczną. Dodatkowy mechanizm działania w postaci aktywacji receptora glukagonu obok

oddziaływania na receptor GLP-1 i GIP może zwiększyć skuteczność terapeutyczną w porównaniu do semaglutynu i tirzepatynu. Wszyscy uczestnicy leczenia retatrutydem w dawce 8 mg lub 12 mg w tym badaniu odnotowali redukcję masy ciała o 5% lub więcej, co stanowi obecny minimalny próg skuteczności. Po zastosowaniu dawki 12 mg retatrutydu ponad 9 na 10 uczestników straciło 10% lub więcej swojej masy wyjściowej, prawie dwie trzecie straciło 20% lub więcej, prawie połowa straciła 25% lub więcej, a jedna czwarta straciła 30% lub więcej. Jest to niezwykle wysoka skala skuteczności w porównaniu z wynikami badań klinicznych innych leków stosowanych w redukcji nadmiernej masy ciała, chociaż podobną skuteczność zaobserwowano w przypadku chirurgii metabolicznej i bariatrycznej. Uczestnicy z BMI wynoszącym 35 lub wyższym odnotowali większą średnią procentową redukcję masy ciała po zastosowaniu retatrutydu niż osoby z BMI poniżej 35. Według autorów tego badania okres 48 tygodni nie był jednak wystarczający do określenia w pełni efektów działania leku. To z kolei wskazuje na potencjalne korzyści przy jeszcze dłuższym stosowaniu, dlatego badania kliniczne trzeciej fazy wskażą na skuteczność i bezpieczeństwo retatrutydu także przy dłuższym stosowaniu.

Teksty źródłowe:

- <https://www.drugs.com/news/some-glp-1s-achieve-more-weight-loss-than-others-study-123182.html>
- [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01053-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01053-X/fulltext).
- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2301972>.
- <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-phase-2-results-published-new-england-journal-medicine>.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673623013028>.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S i in. Semaglutyn raz w tygodniu u dorosłych z nadwagą lub otyłością. *N Engl J Med* 2021;384:989-1002.
- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM i in. American Association of Clinical Endocrinologists i American College of Endocrinology Kompleksowe wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie opieki medycznej nad pacjentami z otyłością. *Endocr Pract* 2016;22:Suppl 3:1-203.
- światowa Organizacja Zdrowia. Światowy Dzień Otyłości 2022 — przyspieszenie działań na rzecz zatrzymania otyłości. 4 marca 2022 r. (<https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>).

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Studium Szkolenia Podyplomowego

Mgr farm. Edyta Muracka

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W PROFILAKTYCE MIGRENY.

MONOCLONAL ANTIBODIES IN MIGRAINE PREVENTION.

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej.

Kierownik specjalizacji: Dr hab. n. farm. Marta Baranowska-Kuczko

Streszczenie

Przeciwciała monoklonalne przeciwko peptydowi pochodzącemu od genu kalcytoniny (CGRP, calcitonin gene-related peptide) są ogromną szansą na efektywne leczenie pacjentów zmagających się z migreną przewlekłą, u których terapia profilaktyczna dotychczasowymi lekami doustnymi jest nieskuteczna. W artykule omówiono przeciwciała monoklonalne związane z genem kalcytoniny CGRP – erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, dokonano przeglądowej analizy badań klinicznych, a także wskazano aktualne rekomendacje w zakresie profilaktyki i leczenia migreny w zakresie stosowania przeciwciał monoklonalnych oraz możliwości, jakie niesie ze sobą dedykowany pacjentom z przewlekłą migreną program refundacji B.13

Słowa kluczowe: migrena, profilaktyka migreny, przeciwciała monoklonalne anti-CGRP, program B.133.

Abstract

Anti-CGRP monoclonal antibodies may be a tremendous opportunity for an effective treatment of patients suffering from chronic migraines. The article discusses a preventive treatment of patients suffering from migraines, characterizes monoclonal antibodies connected with calcitonin gene-related peptide (CGRP) - erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, performs an overview analysis of clinical trials as well as presents current recommendations for prevention and treatment of migraine regarding the usage of monoclonal antibodies and opportunities that the B.133 refund programme offers.

Keywords: migraine, migraine prevention, anti-CGRP monoclonal antibodies, B.133 programme.

Wprowadzenie

Każdy obszar medycyny, zarówno w sferze leczenia, jak i profilaktyki, poszukuje wciąż nowych, efektywniejszych metod i środków terapeutycznych w celu poprawy jakości życia pacjentów. Duża ilość chorych na migrenę nie uzyskuje zadowolających postępów i efektów leczenia migreny lub zapobiegania jej napadom. Ostatnie lata zaowocowały w neurologii wieloma nowymi lekami, a nauka wiąże duże nadzieje z przeciwciałami monoklonalnymi w zwalczaniu i profilaktyce wielu schorzeń. Przeciwciała przeciwko peptydowi pochodzącemu od genu kalcytoniny (CGRP, calcitonin gene-related peptide) okazują się wysoce skuteczne w leczeniu i profilaktyce migreny zarówno przewlekłej, jak i epizodycznej. Od 2022 roku pacjenci z migreną przewlekłą, u których terapia profilaktyczna lekami doustnymi i toksyną botulinową jest nieskuteczna objęci zostali w pełni finansowaną przez Narodowy Fundusz Zdrowia terapią – programem lekowym B.133,. Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10:G43).

Migrena – choroba neurologiczna

Migrena to schorzenie neurologiczne przebiegające z długotrwałymi (48-72 h) napadami pulsującego bólu głowy, zdarzającymi się z różną częstością – od jednego napadu co kilka miesięcy do nawet codziennych w przypadku migreny przewlekłej. Chorobie, tak w postaci epizodycznej, jak i przewlekłej towarzyszą często nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło, czy hałas, łzawienie, wyciek z nosa, depresja, drażliwość, przejściowa amnezja, nadwrażliwość skóry na dotyk [1]. Napad bólu może poprzedzać tzw. aura, często są to błyski świetlne, mroczki i objawy ostrzegawcze – zmniejszona koncentracja, zmęczenie, czy zwiększone łaknienie. Częstość występowania migreny na świecie oblicza się na około 10 – 18 % populacji w wieku między 30 a 50 rokiem życia, przy czym trzy razy częściej cierpią na to schorzenie kobiety [2]. Powyższy przedział wiekowy chorych to okres szczytowej wydajności w aktywności życiowej i zawodowej, w którym według badań pacjent z migreną wykazuje 2 – 4 dniową absencję w pracy w każdym miesiącu, natomiast w czasie napadu bólu przyjmuje średnio 2,5 tabletki leku [3]. Bóle migrenowe w znaczący sposób utrudniają funkcjonowanie osoby chorej powodując niesprawność, uniemożliwiając jej zwykłe aktywności życiowe, wpływając na życie społeczne i rodzinne. Z tego powodu medycyna poszukuje skutecznych strategii terapii i profilaktyki leczenia. Nowe leki w postaci przeciwciał monoklonalnych to również szansa dla pacjentów z migreną lekooporną.

Profilaktyka migreny

Leczenie migreny polega na przerywaniu samego ataku bólu (leczenie doraźne) oraz w przypadku częstych napadów na równoczesnym leczeniu mającym na celu przede wszystkim redukcję ilości dni z bólem w ciągu miesiąca (leczenie profilaktyczne). W przypadku pacjentów z częstymi napadami leczenie polega na zabezpieczeniu przed nowymi atakami bólu. Należy obserwować częstość występowania napadów, aby zapobiec przeistoczeniu się choroby w migrenę przewlekłą. Cele doraźnego leczenia to: ustąpienie ataku migreny w ciągu 2 godzin, zmniejszenie natężenia bólu z silnego lub umiarkowanego do łagodnego lub ustąpienia bólu po 2 godzinach od wdrożenia leczenia, ustalenie skutecznego leczenia kolejnych napadów migreny, zapobieżenie nawrotom migreny w ciągu 24 godzin, minimalizacja przejawów niesprawności, zmniejszenie nasilenia objawów towarzyszących chorobie oraz uniknięcie nadużywania leków[4].

Cele leczenia profilaktycznego to zmniejszenie częstości występowania napadów, natężenia bólu, czasu trwania napadu i stopnia niepełnosprawności podczas napadu, zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, ograniczenie liczby przyjmowanych leków oraz poprawa reakcji na stosowane leki w leczeniu doraźnym, poprawa stanu funkcjonalnego podczas napadu, jakości życia chorego, zmniejszenie kosztów leczenia oraz doprowadzenie do możliwości samoleczenia pacjenta z okresową kontrolą lekarską [4].

Profilaktycznej terapii wymaga szczególnie migrena przewlekła, ze względu na wysoką częstotliwość i trwałość napadów, ryzyko nadużywania przez pacjentów leków przeciwbólowych, także tych o niepotwierdzonej skuteczności. Ponadto zapobieganie poprawia efekty leczenia doraźnego napadów, pozwala monitorować ewentualne skutki uboczne terapii, a także chroni pacjentów przed wysokimi kosztami leczenia[5].

Dotychczasowe zapobiegawcze leczenie migreny epizodycznej oraz przewlekłej związane jest z zastosowaniem kilku grup leków, których skuteczność oceniana jest poniżej 65% [1]. Dostępne w Polsce leki zalecane w profilaktyce migreny to antagoniści receptora beta-adrenergicznego – metoprolol i propranolol, które zmniejszają częstotliwość napadów migreny o 44%, ale pacjenci przerywają leczenie z powodu objawów niepożądanych [3], leki przeciwpadaczkowe – kwas walproinowy, topiramet – które również dają szereg objawów niepożądanych, m. in. senność, zaburzenia koncentracji uwagi, a kwas walproinowy wykazuje również działanie teratogenne, szczególnie gdy jest stosowany przez pacjentki w ciąży. Inne leki zalecane w profilaktyce migreny to toksyna botulinowa [1], leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, wenlafaksyna – zalecane chorym ze współistniejącą depresją oraz blokery kanałów wapniowych – flunaryzyna [6]. Niesatysfakcjonująca skuteczność

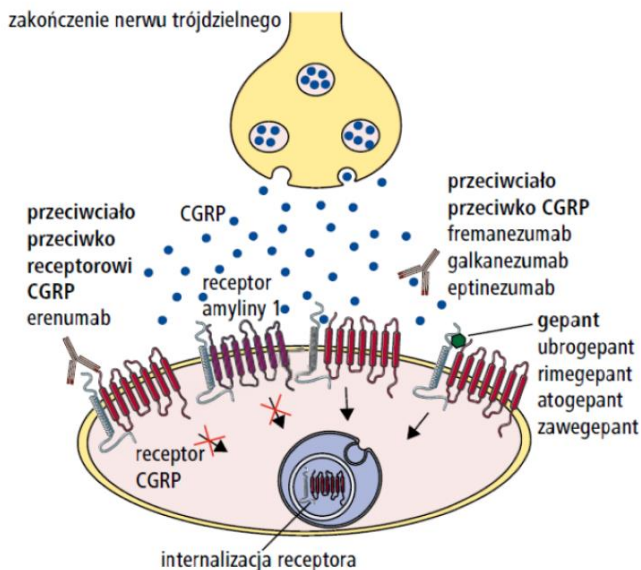
tych leków oraz występujący szereg objawów niepożądanych powodują, że niewielu pacjentów decyduje się na kontynuację leczenia dłużej niż 3 miesiące. Zalecenie ekspertów dotyczy stosowania w migrenie epizodycznej i przewlekłej odmiennych terapii profilaktycznych, ze względu na ich skuteczność [6]. Doustna farmakoterapia wykazuje u wielu pacjentów niską skuteczność i daje wiele objawów niepożądanych. Napady epizodyczne często ewoluują w postać przewlekłą migreny, co wiąże się z nadużywaniem leków przeciwbólowych i może spowodować wystąpienie nowego schorzenia, tj. bólu głowy z nadużywania leków (MOH, medication overuse headache) [4].

Nową grupą leków mających działanie antagonistyczne do receptora CGRP są gepanty, wykorzystywane w leczeniu napadów, ale też w profilaktyce migreny epizodycznej [7]. W Polsce od 2022 roku dostępny jest przedstawiciel tej grupy – rimegepant, w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej [2]. Polskie rekomendacje leczenia i profilaktyki migreny wydane zostały w 2011 roku, systematycznie nowelizowane i uzupełniane w 2019, 2021, 2022, 2023 i 2024 roku w zakresie nowych zaleceń wynikających z ciągłego postępu terapii migreny i dostępności nowych leków [4].

Przeciwciała monoklonalne – charakterystyka nowej grupy farmakologicznej

Pierwsze badania związane z zaangażowaniem neuropeptydu CGRP w patogenezę migreny rozpoczęto w 1885 roku [2]. Rozwój badań pozwolił na opracowanie nowej grupy farmakologicznej – przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciwko receptorowi CGRP przeciwko peptydowi CGRP.

Białka z rodziny kalcytoniny zawierają sześć peptydów, w tym peptyd CGRP w formie alfa i beta, zbudowany z 37 aminokwasów. Jest to jeden z najsilniejszych peptydów rozszerzających naczynia krwionośne, złożony z receptora oraz białka zmieniającego jego aktywność, który jest kluczowy w transmisji bodźców bólowych. Funkcja biologiczna obu form jest tożsama, różnią się natomiast umiejscowieniem w tkankach organizmu. Forma alfa peptydu zlokalizowana jest w części zarówno ośrodkowej jak i obwodowej układu nerwowego, układzie sercowo-naczyniowym, natomiast forma beta – w zakończeniach włókien nerwowych jelit oraz w przysadce mózgowej. Do uwolnienia peptydu z zakończeń nerwowych dochodzi w trakcie reakcji zapalnych organizmu. Badania wykazały, że CGRP uwalniany jest podczas napadu migrenowego. Przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP i jego receptorowi, a także niepeptydowi antagoniści receptora CGRP – gepanty hamują działanie peptydu [2, 3, 8, 9].



Rycina 1 (źródło [10]); Leki przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny CGRP (calcitonin gene-related peptide) — peptyd zależny od genu kalcytoniny

Przeciwciała monoklonalne są to celowane leki nie przerywające napadu migreny, lecz mające zastosowanie w profilaktyce zarówno w przypadku migreny epizodycznej i w leczeniu migreny przewlekłej. Urząd ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) dopuściły do obrotu erenumab (Amgen, Novartis), skierowany przeciwko receptorowi CGRP oraz eptinezumab (Lundbeck), fremanezumab (Teva) i galkanezumab (Eli Lilly) – skierowane przeciwko CGRP [11, 12]. To leki biologiczne kształtujące reakcje immunologiczne organizmu, mające najczęściej budowę immunoglobulin G (IgG), dające nową perspektywę w terapii migreny przewlekłej. Mechanizm działania tej grupy leków nie jest do końca poznany, ale uważa się, iż przez połączenie z CGRP ograniczają transmisję bodźców bólowych, co prowadzi do zmniejszenia częstości napadów oraz nasilenia objawów im towarzyszących [1]. Przeciwciała monoklonalne różnią się drogami podania (dożylnie lub podskórnie), okresem półtrwania i celem molekularnym.

Erenumab (Aimovig) zarejestrowany jest do leczenia profilaktycznego obu rodzajów migreny: epizodycznej i przewlekłej, dostępny w Polsce od 2018 roku, jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego, skierowanym przeciwko receptorowi CGRP [13]. Zalecana dawka wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie lub w razie nieskuteczności, 140 mg co 4 tygodnie. Lek wykazuje wydłużony czas działania w surowicy – 28 dni [1].

Fremanezumab (Ajovy) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego, skierowanym przeciwko CGRP. Dostępne są dwie opcje dawkowania: 225 mg raz na miesiąc lub 675 mg co trzy miesiące, podawane podskórnie [14]. Okres półtrwania leku wynosi 30 dni [1].

Galcanezumab (Emgality) to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4 skierowane przeciwko CGRP. Zalecana dawka to 120 mg galcanezumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg [15]. Okres półtrwania leku wynosi 27 dni [1].

Eptinezumab (Vyapti) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2a, wytwarzanym w komórkach drożdży *Pichia pastoris*, skierowanym przeciwko CGRP. Lek wskazany jest w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których ataki migreny występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu. Zalecana dawka wynosi 100 mg, podawana w postaci infuzji dożylniej co 12 tygodni. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg, podawanej w infuzji dożylniej co 12 tygodni [16]. Okres półtrwania wynosi 27 do 30 dni [1].

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Rodzaj przeciwciała	ludzkie	humanizowane	humanizowane	humanizowane
Dawkowanie	70 lub 140 mg raz w miesiącu	225 mg raz w miesiącu lub 675 mg raz na kwartał	240 mg dawka początkowa 120 mg raz w miesiącu	100 do 300 mg raz na kwartał
Sposób podania	podskórnie	podskórnie	podskórnie	dożylnie
Punkt uchwytu	receptor CGRP	CGRP	CGRP	CGRP
Okres półtrwania	28 dni	30 dni	27 dni	27-30 dni
Średnia redukcja dni z bólem w miesiącu w migrenie epizodycznej	- 3,2 (70 mg) - 3,7 (140 mg) (STRIVE)	- 3,4 (dawka miesięczna) -3,7 (dawka kwartalna)	- 4,7 (120 mg) - 4,3 (240 mg) (EVOLVE-1, EVOLVE-2)	- 3,9 (100 mg) - 4,3 (300 mg) (PROMISE-1)

(nazwa badań klinicznych)		(HALO-EM)		
Średnia redukcja dni z bólem w miesiącu w migrenie przewlekłej (nazwa badań klinicznych)	- 2,9 (70 mg) (ARISE)	- 4,3 (dawka miesięczna) - 4,4 (dawka kwartalna) (HALO-CM)	- 4,8 (120 mg z dawką ładującą 240 mg) (REGAIN)	- 7,7 (100 mg) - 8,2 (300 mg) (PROMISE-2)
Działania niepożądane % (nazwa badań klinicznych)	- ból w miejscu wstrzyknięcia 5,6 % (70 mg) 5,9 % (140 mg) 4,5 % (placebo) - zaparcia 1,4 % (70 mg) 3, 2% (140mg) 1,3 % (placebo) (STRIVE)	- ból w miejscu wstrzyknięcia 37,4 % (dawka miesięczna) 40,9 % (dawka kwartalna) 28 % (placebo) (HALO-EM)	- ból w miejscu wstrzyknięcia 18 % (120 mg) 20,6 % (240 mg) 12,5 % (placebo) - rumień 3,3 % (120 mg) 3,8 % (240 mg) 1,6 % (placebo) (EVOLVE-1, EVOLVE-2)	- zapalenie nosogardzieli 9,3% (100 mg) 6,3 % (300 mg) 8,2 % (placebo) - zakażenie górnych dróg oddechowych 5,6 % (100 mg) 6,3 % (300 mg) 4,9 % (placebo) (PROMISE-1)

Tabela 1 Porównanie przeciwciał monoklonalnych anty CGRP [1, 17]; CGRP (calcitonin gene-related peptide) - peptyd zależny od genu kalcytoniny

Przeciwciała monoklonalne jako leczenie pierwszego wyboru

Ze względu na swą dużą cząsteczkę przeciwciała monoklonalne nie przekraczają bariery krew – mózg w ilościach powodujących objawy niepożądane i toksyczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Wykazują wysoką skuteczność zarówno w migrenie epizodycznej, epizodycznej z częstymi napadami, jak i przewlekłej oraz są dobrze tolerowane przez pacjentów [1]. Stosowanie przeciwciał daje dobre efekty terapeutyczne – liczba dni z bólem zmniejsza się o co najmniej 50%, co znacznie poprawia jakość życia pacjentów. Przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane w wątrobie, zatem wyklucza się ich hepatoksyczność [8].

Po uwzględnieniu zaleceń, rekomendacji i stanowisk ekspertów europejskich i światowych (European Academy of Neurology, EAN; European Headache Federation, EHF; American Headache Society, AHS) przeciwciała monoklonalne odznaczają się dobrym profilem bezpieczeństwa i skutecznością, rzadko występującymi objawami niepożądanymi i mogą być stosowane u pacjentów w ramach długotrwałej terapii, przy czym oceny skuteczności leczenia dokonuje się po 3

lub 6 miesiącach (zależnie od zastosowanego leku). Zgodnie z aktualnymi zaleceniami przeciwciała oddziaływujące na peptyd CGRP powinny być stosowane przez lekarzy jako leki pierwszego wyboru w profilaktyce migreny. Stosowanie terapii jest możliwe u pacjentów dorosłych, powyżej 18 roku życia, ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą lub epizodyczną z napadami migreny powyżej 4 dni w miesiącu. Nie zaleca się terapii dzieciom poniżej 18 roku życia, kobietom w ciąży i karmiącym piersią, pacjentów ze schorzeniami sercowo – naczyniowymi, nadużywających leków lub alkoholu oraz pacjentów z zaburzeniami psychicznymi [4].

Przewaga leczenia migreny przeciwciałami monoklonalnymi wynika ze specyfiki ich działania w odniesieniu do patogenezы migreny, czasu działania, zróżnicowanych dróg podawania, szerokiego zakresu wskazań, skuteczności w przebiegu leczenia zarówno migreny epizodycznej, jak i przewlekłej, większego komfortu dla pacjenta dzięki możliwości podawania leku raz w miesiącu lub raz na 3 miesiące oraz szybko ujawniającego się pozytywnego efektu klinicznego. Ponadto leczenie może być długotrwałe oraz pozbawione jest istotnych działań niepożądanych. Przeciwciała monoklonalne można stosować łącznie z innymi lekami przeciwbólowymi [4].

Podsumowanie

Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP – erenumab, fremanezumab, galcanezumab i eptinezumab - stosowane w profilaktyce migreny wykazują przewagę nad innymi lekami ze względu na swoje specyficzne działanie w procesie patogenezы migreny, drogę podania i długi czas działania. Są skuteczne w profilaktyce migreny epizodycznej, epizodycznej z częstymi napadami oraz przewlekłej. Okres między kolejnymi dawkami leków – miesiąc, a nawet kwartał może stanowić większy komfort dla pacjenta. Efekt terapeutyczny stosowania przeciwciał monoklonalnych pojawia się już w pierwszych dniach po podaniu i nie wygasa w czasie. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP nie powoduje istotnych skutków ubocznych, można je łączyć z innymi lekami profilaktycznymi i doraźnymi. W 2022 roku skierowano do polskich pacjentów w pełni refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia program lekowy B.133 – Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą, oferujący dostęp do nowoczesnej terapii: toksyną botulinową typu A oraz przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP [18]. Program skierowany jest do pacjentów z migreną przewlekłą, pełnoletnich, po co najmniej dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami doustnymi (topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną) lub też pacjentów z przeciwwskazaniami, czy nietolerancją tych leków. Kryterium kwalifikacji do leczenia przeciwciałami jest także brak skuteczności terapii toksyną botulinową. Dzięki nowym lekom oraz programowi leczenia B.133 pacjenci mają możliwość efektywnego i bezpiecznego leczenia

migreny. W programie pacjenci są leczeni toksyną botulinową w postaci iniekcji, a w razie nieskuteczności tej terapii otrzymują przeciwciała monoklonalne. Leczenie I linii polega na podaniu maksymalnie 5 dawek toksyny botulinowej w odstępach 3-miesięcznych. Następnie pacjent podlega 12-miesięcznej obserwacji z wizytami kontrolnymi co 3 miesiące. Leczenie II linii należy rozważyć, gdy nastąpił nawrót migreny przewlekłej, stwierdzony w wyniku finalnej oceny leczenia toksyną botulinową (ocena dokonywana jest nie wcześniej niż po 12-16 tygodniach od ostatniego podania leku, ale nie później niż 6 miesięcy). W leczeniu II linii stosowane są leki biologiczne nowej generacji – erenumab lub fremanezumab [19]. Rolą farmaceuty w leczeniu i profilaktyce migreny jest edukacja pacjentów i podnoszenie świadomości społecznej na temat choroby, jej neurologicznego pochodzenia i konieczności terapii. Farmaceuta może proponować leki nowej generacji, a także wskazać możliwości leczenia, czy refundacji. Jest on wsparciem lekarza w monitorowaniu przebiegu leczenia i profilaktyce, w której leki muszą być zażywane regularnie, by nie dopuścić do rozwinięcia się choroby w postać przewlekłą. Rola farmaceuty oraz jego wnikliwość jest istotna, ponieważ w przerywaniu napadów migrenowych rekomendowane są leki bez recepty, a ponadto pacjenci mają tendencję do nadużywania leków przeciwbólowych, zwłaszcza zawierających kodeinę.

Piśmiennictwo:

- [1] Waliszewska-Prosół M, Straburzyński M, Kopka M, Nowaczewska M. Migrena – współczesne metody leczenia, przyszłe terapie. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2021, 17(1): 19-35.
- [2] Tambor J, Tambor I, Woldan-Tambor A, Wiktorowska-Owczarek A. Farmakoterapia ostrych napadów migreny – terażniejszość i przyszłość. *Farmacja Polska* 2024, 80(4): 255-266.
- [3] Stępień A. Nowoczesne leczenie migreny. *Ból* 2019, 20(1): 39-44.
- [4] Stępień A, Kozubski W, Roźniecki J, Domitrz I. Rozpoznawanie i leczenie migreny 2024 – aktualizacja rekomendacji – opracowanie Grupy Ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu. *Ból* 2024, 25(1): 9-33.
- [5] Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2019, 15(B): 1–18.
- [6] Stępień A, Słowik A, Domitrz I, Kozubski W, Rejdak K, Różniecki J, Woron J, Wachowska K, Gałęcki P. Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze

- współwystępującą depresją. Diagnostyka. Strategie terapeutyczne. Część 2. Psychiatr. Pol. 2022, 56 (4): 711–728.
- [7] Broła W, Sobolewski P. Nowe strategie leczenia i profilaktyki migreny. Aktualn. Neurol. 2019, 19(3): 132-140.
- [8] Wachowska K, Bliźniewska-Kowalska K, Sławek J, Adamczyk-Sowa M, Szulc A, Maes M, Kuan-Pin S, Gałęcki P. Wspólny patomechanizm migreny i depresji. Psychiatr. Pol. 2023, 57(2): 405-419.
- [9] Chmielewska P, Ciesielka M, Miziak B. Migrena – nowe metody i potencjalne cele leczenia. Zadania i wyzwania medycyny – diagnostyka i leczenie, Lublin 2018: 91- 116.
- [10] www.mp.pl/neurologia/wytyczne/304135,leki-przeciwko-peptydowi-zwiazanemu-z-genem-kalcytoniny,1 [dostęp: 20.01.2025]
- [11] Bieniek P, Burat M, Modrzewska A, Kędzierska E, Gibuła-Tarłowska E. Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) jako cel molekularny dla nowych leków przeciwmigrenowych. Nauki medyczne i nauki o zdrowiu – Medycyna i farmacja, Poznań 2020: 17-23.
- [12] Bindas J. K, Jerzak M, Olbrot N, Miciuda P, Pelczar P. M. Szlak CGRP, a nowoczesne terapie w leczeniu migreny. Zeszyty Naukowe PWSZ nr 16, Sanok 2023: 19-28.
- [13] www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158179/anx_158179_pl.pdf, [dostęp: 08.01.2025]
- [14] www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210922152930/anx_152930_pl.pdf, [dostęp: 08.01.2025]
- [15] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181114142679/anx_142679_pl.pdf, [dostęp: 08.01.2025]
- [16] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220124154105/anx_154105_pl.pdf, [dostęp: 08.01.2025]
- [17] www.jeznachmd.com/blog/porownanie-skutecznosci-lekow-migrena, [dostęp: 20.01.2025]
- [18] www.gov.pl - B.133 – Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10:G43) [dostęp: 06.01.2025]
- [19] Sochań P, Przybyła P, Domitrz I. Program lekowy B.133 leczenia migreny przewlekłej – szczegółowe omówienie II linii leczenia. Migrena News Vol.6/Nr 2(21)/2023: 41-47.



CZOPKI

Neostreptaza

Streptokinasum + Streptodornasum
15 000 IU + 1 250 IU

Lek wydawany z przepisu lekarza – Rp.



Lek **Neostreptaza** w czopkach stosuje się w następujących przypadkach:

- ropnie okołoodbytnicze i przetoki z rozległym naciekiem zapalnym;
- żylaki odbytu (hemoroidy) w ostrym i przewlekłym stanie zapalnym;
- zmiany naciekowe, pooperacyjne.

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: NEOSTREPTAZA, 15 000 IU + 1 250 IU. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Jeden czopek (1,4 g) zawiera 15 000 IU streptokinasu (Streptokinasum) i 1 250 IU streptodornasu (Streptodornasum). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAC FARMACEUTYCZNA:** Czopki. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE, 4.1 Wskazania do stosowania:** Neostreptaza w czopkach stosuje się w następujących przypadkach: • ropnie okołoodbytnicze i przetoki z rozległym naciekiem zapalnym; • żylaki odbytu (hemoroidy) w ostrym i przewlekłym stanie zapalnym; • zmiany naciekowe, pooperacyjne. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dorosli: Zalecana dawka to od 4 do 18 czopków przez 2 do 9 dni, zależnie od stanu pacjenta. O dawkowaniu zawsze decyduje lekarz. W stanach ostrych i przewlekłych podaje się następujące ilości czopków, kolejno: • 3 razy na dobę po 1 czopku przez 3 dni; • 2 razy na dobę po 1 czopku przez 3 dni; • 1 raz na dobę po 1 czopku przez 3 dni. Razem 9 dni, 18 czopków. W stanach o średnim nasileniu podaje się następujące ilości czopków, kolejno: • 2 razy na dobę po 1 czopku przez 3 dni; • 1 raz na dobę po 1 czopku przez 4 dni. Razem 7 dni, 10 czopków. W stanach o najłagodniejszym nasileniu podaje się następujące ilości czopków: • 2 razy na dobę po 1 czopku przez 2 dni. Razem 2 dni, 4 czopki. W przypadku braku działania produktu leczniczego lub nawrotów choroby, o powtórzeniu cyklu leczenia decyduje lekarz. Dzieci i młodzież: Produktu leczniczego Neostreptaza nie należy stosować u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej. **Sposób podawania:** Podanie doodbytnicze. Czopek należy wprowadzić głęboko do odbytnicy. **4.3 Przeciwwskazania:** Produktu leczniczego nie należy podawać: • w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1; • w przypadkach świeżych ran, szwów chirurgicznych oraz po kłówkach, przez około 10 dni (wcześniejsze podanie może spowodować ponowne krwawienie); • jednocześnie ze środkami przeciwwskrzepcowymi, ponieważ mogą wystąpić miejscowe krwawienia; • pacjentom z obniżoną krzepknością krwi; • z produktami leczniczymi zawierającymi sole wapnia; • w ostrym zapaleniu tkanki łącznej bez oznak krwawienia. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Produkt może wywołać miejscowe podrażnienia. **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Nie należy stosować produktu leczniczego Neostreptaza ze środkami przeciwwskrzepcowymi, ponieważ mogą powstać miejscowe krwawienia. **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet ciężarnych i karmiących piersią. **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn:** Neostreptaza nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. **4.8 Działania niepożądane:** Rzadko mogą wystąpić: miejscowa bolesność, obrzęk i niewielkie krwawienia, biegunka, objawy alergiczne, podwyższenie temperatury ciała. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitor-

wanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 494 21 301, fax: +48 22 494 21 309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **4.9 Przedawkowanie:** Nie znaleziono w literaturze danych dotyczących przedawkowania streptokinasu i streptodornasu. **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE, 5.1 Właściwości farmakodynamiczne:** Grupa farmakoterapeutyczna: streptokinaza, leki złozone, kod ATC: B09AA55. Produkt leczniczy stosowany doodbytniczo wykazuje działanie miejscowe. Streptokinaza działa fibrinolitycznie, uptyniając skrzepy. Streptodornaza depolimerizuje kwasy deoksyrybonukleinowe, uptynia nukleoproteidy martwych komórek. **5.2 Właściwości farmakokinetyczne:** Substancje czynne produktu działają miejscowo na skrzepy, rozpuszczając niekrotyczne części komórek i tkanek. Produkt leczniczy podany doodbytniczo nie wchłania się do krwiobiegu. Komplex streptokinaza-plazminogen ulega stopniowej degradacji do polipeptydów. Produkty degradacji wraz z innymi uptynionymi fragmentami substratu są usuwane mechanicznie. Streptodornaza po depolimerizacji DNA do mieszaniny nukleotydów ulega rozkładowi i jest usuwana mechanicznie razem z uptynionymi częściami martwych komórek. **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie:** Dane niekliniczne wynikające z konwergentnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksycznych po podaniu wielokrotnym, genotoksycznego, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potępstwa nie ujawniają zagrożenia dla człowieka. **6. DANE FARMACEUTYCZNE, 6.1 Wykaz substancji pomocniczych:** Parafina ciekła, Tłuszcz stały. **6.2 Niezgodności farmaceutyczne:** Nie dotyczy. **6.3 Okres ważności:** 2 lata. **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania:** Przechowywać w lodowce (2°C do 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania:** Opakowanie stanowią blistry z foli w tekturowym pudełku. Opakowanie może zawierać 6, 10, 12 lub 18 czopków. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania:** Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Farmina sp. z o.o., ul. Lipska 44, 30-721 Kraków. **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Pozwolenie nr 26063 wydane przez Prezesa Urzędu WPI. **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.10.2020 r. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 23.10.2020 r.