

# PHARMACOVIGILANCE AND DRUG SAFETY

## SCIENCE MEETS CLINICAL PRACTICE



**KSIĄŻKA ABSTRAKTÓW**

**07.06.2024**

**Wrocław**

Pharmacovigilance and drug safety. Science meets clinical practice.

Książka abstraktów.

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, 2024

ISBN 978-83-7055-694-5

## KOMITET NAUKOWY

- prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska, Konsultant krajowy w dziedzinie farmacji klinicznej, Kierownik Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- prof. dr hab. Agnieszka Zimmermann, Prorektor ds. jakości kształcenia Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik Zakładu Prawa Medycznego i Farmaceutycznego
- dr Marcin Kruk, Prezes Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii
- dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni, Prezes Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Kierownik Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- prof. dr hab. Janusz Pluta, Prezes Fundacji Farmacja Dolnośląska
- mgr Kamila Urbańczyk, Prezes Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
- dr Olga Fedorowicz, Kierownik Działu Farmacji Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Konsultant wojewódzki w dziedzinie farmakologii klinicznej dla województwa dolnośląskiego
- mgr Anna Butkiewicz, Senior Scientist w dziale Pharmacovigilance Single Case Processing Standards, Haleon
- dr Artur Owczarek, Konsultant wojewódzki w dziedzinie farmacji przemysłowej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- dr Maciej Nowak, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- mgr Marta Kozakiewicz-Latała, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

## KOMITET ORGANIZACYJNY

- dr Artur Owczarek, Konsultant wojewódzki w dziedzinie farmacji przemysłowej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- mgr Marta Kozakiewicz-Latała, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- dr Bożena Grimling, Konsultant krajowy w dziedzinie farmacji aptecznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- dr Maciej Nowak, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- Sofia Rayevska, przewodnicząca Studenckiego Koła Naukowego Farmacji Praktycznej przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

## PATRONI I PARTNERZY



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU



POLSKA AKADEMIA NAUK

KOMITET TERAPII  
I NAUK O LEKU



olskie  
Towarzystwo  
Farmacji Klinicznej  
POLISH SOCIETY OF CLINICAL PHARMACY



FUNDACJA  
FARMACJA  
DOLNOŚLĄSKA



POLSKIE  
TOWARZYSTWO  
FARMACEUTYCZNE



### **System Monitorowania Zagrożeń – nowe możliwości czy kolejne bariery**

*Dyrektor Andrzej Czesławski, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych WYROBÓW MEDYCZYNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH*

System Monitorowania Zagrożeń (SMZ) jest ogólnopolskim systemem opracowanym przez Centrum e-Zdrowie (CeZ) przy współudziale m.in. przedstawicieli Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, WYROBÓW MEDYCZYNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH (Urząd).

Od 20 kwietnia 2020 r. niepożądane działania produktów leczniczych mogą być zgłaszane do Urzędu za pomocą elektronicznych formularzy dostępnych w SMZ pod adresem: <https://smz.ezdrowie.gov.pl/>.

Formularze mogą być używane zarówno przez przedstawicieli zawodów medycznych, jak również przez pacjentów oraz ich opiekunów.

Urząd Rejestracji wykorzystuje SMZ również do gromadzenia krajowych zgłoszeń działań niepożądanych produktów leczniczych, ich oceny oraz odpowiedniego kodowania w celu przekazania zgłoszeń do europejskiej bazy danych EudraVigilance oraz bazy WHO.

SMZ można uznać za przełomowe narzędzie, jeżeli chodzi o możliwość przekazywania zgłoszeń działań niepożądanych. Wprowadzenie SMZ przyczyniło się do zwiększenia nadzoru nad farmakoterapią dzięki czemu zwiększa się bezpieczeństwo pacjentów.

---



### **Jak studenci kierunków medycznych postrzegają informacje o niepożądanych działaniach leków i systemie pharmacovigilance**

*Dr Olga Fedorowicz, Kierownik Działu Farmacji Klinicznej Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

Olga Fedorowicz<sup>1,2</sup>, Zuzanna Deszcz<sup>1</sup>, Anna Wiela-Hojeńska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,

<sup>2</sup> Dział Farmacji Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

**Wstęp:** Każdy dostępny na rynku lek, poza efektem terapeutycznym, posiada również potencjał działania niekorzystnego na zdrowie i życie pacjenta.[1] Aby zwiększyć bezpieczeństwo leków, ograniczyć niekorzystny wpływ niepożądanych działań produktów leczniczych (NDPL) organy regulujące we współpracy z organizacjami międzynarodowymi wprowadziły systemy ich monitorowania.[2] Ponieważ zgłaszalność NDPL w Polsce nie jest na zadowalającym poziomie, duży nacisk powinien być położony na kształcenie studentów kierunków medycznych, którzy w przyszłości będą mieli istotny wpływ na ich raportowanie.[3]

**Celem badania** była ocena znajomości zasad i ocena postaw wobec nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wśród studentów wydziałów lekarskich, farmaceutycznych oraz nauk o zdrowiu.

**Materiał i Metody:** Do przeprowadzenia badania posłużyła autorska ankieta. Badanie przeprowadzono metodą wywiadu bezpośredniego oraz za pośrednictwem internetu. Wzięło w nim udział 298 osób, spośród których 111 (37,25%) było studentami kierunku farmacji, 107 (35,91%) kierunku lekarskiego, 24 (8,05%) pielęgniarstwa, 14 (4,70%) położnictwa, 12 (4,03%) dietetyki, 12 (4,03%) analityki medycznej, 13 (4,36%) zdrowia publicznego, 4 (1,34%) fizjoterapii, oraz 1 (0,34%) ratownictwa medycznego. Kobiety stanowiły 81,21% (n=242) ankietowanych, a mężczyźni 18,79% (n=56). Najwięcej respondentów było studentami 5 roku jednolitych studiów magisterskich lub 2 roku studiów II stopnia – 104 (34,90%). Przedstawiciele 1 roku studiów stanowili 4,70% (n=14), 2 – 8,72% (n=26), 3 – 8,72% (n=26), 4 lub 1 roku II stopnia – 31,88% (n=95), a 6 – 11,07% (33). Średni deklarowany wiek ankietowanych wyniósł 23,5±2,6 i oscylował w zakresie 19-50 lat.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania Microsoft Office Excel oraz StatSoft. Inc. (2017), STATISTICA version 13.1. Wykorzystano statystyki opisowe, w tym częstość występowania (wyrażoną w %), średnią arytmetyczną  $\pm$  odchylenie standardowe – SD, medianę i dominantę. W celu zbadania zależności między danymi kategorycznymi posłużono się testem chi-kwadrat. Wartość  $p \leq 0,05$  uznawano za statystycznie istotną.

**Wyniki:** Poprawną definicję niepożądanego działania produktu leczniczego wybrało 59,06% wszystkich ankietowanych, pomimo faktu, że niespełna 49% respondentów przyznało, iż w trakcie studiów omawiano temat monitorowania NDPL. Niestety tylko część studentów (44,30%) zadeklarowała, że przekazano im informację jak ważną rolę w procesie monitorowania NDPL odgrywa ich grupa zawodowa. Wśród zawodów medycznych zobowiązanych do zgłaszania NDPL studenci najłatwiej zidentyfikowali lekarzy, wybierając ich niemal w 100% przypadków. Studenci farmacji prawidłowo wyjaśnili znaczenie symbolu czarnego odwróconego trójkąta (84,96%) oraz znaczenie pojęcia *pharmacovigilance* (82,88%), odsetek poprawnych odpowiedzi u studentów pozostałych wydziałów nie przekroczył 37%. Tylko 27,52% studentów znało czas w jakim należy zgłosić ciężkie działania niepożądane do odpowiednich instytucji. Ponad połowa ankietowanych uznała, że zagadnienie monitorowania NDPL powinno być uwzględnione w programie nauczania wszystkich kierunków medycznych.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- Wśród badanych grup największą wiedzą z zakresu zasad nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Polsce wykazali się studenci farmacji.
- Kształcenie akademickie w dziedzinie monitorowania NDPL wśród studentów badanych kierunków medycznych jest niewystarczające, co może mieć wpływ na małą zgłaszalność powikłań polekowych przez absolwentów. Konieczne jest wdrożenie bardziej efektywnego nauczania w zakresie bezpieczeństwa farmakoterapii na omawianych kierunkach studiów, zwłaszcza dotyczących zawodów zobowiązanych do zgłaszania NDPL.
- Studenci kierunków medycznych związanych z zawodami objętymi obowiązkiem zgłaszania NDPL, którzy wzięli udział w badaniu, cechowali się pozytywnym stosunkiem do systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ze szczególnym wyróżnieniem studentów farmacji.

**Ograniczenia badania:** Zdecydowaną przewagę wśród respondentów (ponad 80%) stanowiły kobiety oraz studenci 2 kierunków: lekarskiego i farmacji. Wyniki przeprowadzonego badania mogą posłużyć do modyfikacji i udoskonalenia programów kształcenia w tym zakresie.

#### **Odwołania:**

[1] A..Kumar, Risk and benefit analysis of medicines. J Int Med Res. 2020, 48(1).

[2] Fornasier G., Francescon S., Leone R., Baldo P.: An historical overview over Pharmacovigilance. Int J Clin Pharm, 2018, 40(4), 744–747.

[3] Najwyższa Izba Kontroli: Informacja o wynikach kontroli *Monitorowanie działań niepożądanych leków*, Nr 164/2020/P/19/097/LPO.2020, Internet: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,23133,vp,25839.pdf> (dostęp 10.05.2021).

---

## **Niepożądane działania leków – informacje i sposoby zgłaszania.**

### **Wyniki badania ankietowego Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii**

*Magdalena Niedzielko, Katedra i Zakład Farmakologii*

*Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny*

mgr farm. Magdalena Niedzielko, prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone w celu poznania sposobu postrzegania przez pacjentów i osoby wykonujące zawody medyczne podstawowych informacji o niepożądanych działaniach leków (NDL) oraz metodach ich zgłaszania. Dotychczas w Polsce nie prowadzono szeroko zakrojonych badań w tym zakresie. W ankiecie znalazły się m.in. pytania dotyczące definicji NDL, symbolu czarnego odwróconego trójkąta wraz z informacją Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Pytano także skąd pacjenci i osoby wykonujące zawody medyczne czerpią informacje o NDL oraz jakie są ich doświadczenia w zakresie zgłaszania. W pierwszej kolejności ankieta została zwalidowana przez ekspertów. Następnie przeprowadzono badanie pilotażowe, w którym uczestniczyło 186 respondentów. Finalną wersję ankiety dystrybuowano w okresie od sierpnia 2023r. do kwietnia 2024r. w formie elektronicznej i papierowej. Ankieta była rozpowszechniana za pośrednictwem organizacji zrzeszających osoby wykonujące zawody medyczne



(m.in. Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie, Warszawska Okręgowa Izba Pielęgniarek i Położnych, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej) oraz organizacji pacjentów (m.in. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, Ogólnopolskie Stowarzyszenie Młodych "3majmy się razem"). Ankiety papierowe były dystrybuowane m.in. wśród słuchaczy Uniwersytetów Trzeciego Wiek przy warszawskich uczelniach, a także w ośrodkach kultury i aptekach ogólnodostępnych.

Do podsumowania zakwalifikowano odpowiedzi 1500 respondentów. Wstępne podsumowanie wyników wskazuje m.in. że termin działanie niepożądane w sposób zgodny z aktualną definicją rozumie mniej niż połowa respondentów. Mniej niż 1% respondentów niewykonujących zawodu medycznego wskazało, że dokonali zgłoszenia NDL do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych lub do producenta leku. Blisko 35% respondentów zgłaszało NDL lekarzowi. 66% respondentów wykonujących zawód medyczny nigdy nie wypełniało formularza zgłoszenia NDL. 30% ogółu respondentów uważa, że lek dodatkowo monitorowany jest mniej bezpieczny niż inne leki. Jedynie 45% respondentów wykonujących zawody medyczne odpowiedziało, że zagadnienia dotyczące zgłaszania NDL były omawiane w procesie ich kształcenia przed lub podyplomowego.



### **Sztuczna Inteligencja w Pharmacovigilance: Przelomowe technologie na straży bezpieczeństwa pacjentów**

*Aleksandra Bojarczuk, Pharmacovigilance Alliance Management Manager, Haleon*

W ostatnich latach sztuczna inteligencja (z ang. Artificial Intelligence, AI) oraz nauczanie maszynowe (z ang. Machine Learning, ML) zaczęły odgrywać coraz większą rolę w Pharmacovigilance (PV), czyli w dziedzinie zajmującej się monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii. Zastosowanie tych technik w obszarze Pharmacovigilance może znacznie przyczynić się do poprawy efektywności i dokładności procesów związanych z wykrywaniem, oceną, zrozumieniem oraz zapobieganiem niepożądanym skutkom stosowania leków. AI wspiera Pharmacovigilance w szeregu procesów m.in. wykrywaniu sygnałów bezpieczeństwa z różnych źródeł danych, analizie informacji za pomocą przetwarzania języka naturalnego (NLP), ocenie ryzyka, automatyzację raportowania zdarzeń niepożądanych, możliwości personalizacji terapii na podstawie indywidualnych danych pacjentów, monitorowaniu danych w czasie rzeczywistym oraz dostarczanie rekomendacji klinicznych opartych na aktualnych danych. Dzięki tym możliwościom, AI poprawia efektywność, dokładność i bezpieczeństwo procesów Pharmacovigilance, prowadząc do bardziej efektywnych terapii dla pacjentów. Niemniej jednak, człowiek nadal odgrywa kluczową rolę, nadzorując i interpretując wyniki oraz podejmując ostateczne decyzje kliniczne.



### **MSD, praca w dziale PV data management**

*Olga Panek-Białkowska, Ewa Malinowska, MSD*

Przedstawimy Państwu dział PV data management w MSD Polska z perspektywy organizacji pracy, zakresu działań naszego zespołu oraz różnorodności szeroko rozumianej. Opowiemy o krytycznym znaczeniu Pharmacovigilance dla pacjenta oraz rozwoju nowych terapii. Udowodnimy, że w zarządzaniu danymi nie ma nudy! Jest natomiast ogrom możliwości rozwojowych!

---

## Jak przystosować się do ciągle zmieniających się wymogów PV

*Bartosz Olas, MSD*

Firma MSD przywiązuje najwyższą wagę do bezpieczeństwa i dobrostanu pacjentów leczonych z wykorzystaniem naszych terapii. Zgodność wewnętrznych procedur oraz instrukcji z wymogami dotyczącymi raportowania zdarzeń niepożądanych jest zatem w tym aspekcie kluczowa. Stopień skomplikowania regulacji prawnych nieustannie się jednak zwiększa, a wysiłki w kierunku harmonizacji zasad rządzących obszarem PV nie przyniosły jak dotąd oczekiwanych rezultatów.

MSD było pionierem scentralizowanego modelu zarządzania danymi ze zdarzeń niepożądanych. Poprzez uruchomienie globalnych Centrów Zarządzania Danymi, przedsiębiorstwo było w stanie usprawnić proces zbierania, przetwarzania i analizy raportów na temat zdarzeń niepożądanych, jak również zapewnić wysoką jakość oraz terminowość zgłaszania ICSRów i innych typów raportów do instytucji regulatorowych na całym świecie.

Obecność MSD na setkach rynków farmaceutycznych z sześciu kontynentów pozwala uzyskać dostęp do nowoczesnych terapii milionom pacjentów. Zarazem jednak, niesie ona za sobą wyzwania związane z obowiązkiem raportowania zdarzeń niepożądanych z całego świata zgodnie z różnorodnymi lokalnymi regulacjami. Różnice w wymogach dotyczących zgłoszeń najczęściej dotyczą: 1) języka, w jakim należy składać raporty w danym kraju/terytorium; 2) terminów oraz akceptowanych formatów raportów; 3) regionalnych uzupełnień standardu ICH E2B; 4) definicji pojęć oraz procedur. Natomiast główne problemy, które wynikają z przedstawionych różnic, można zgrupować w następujący sposób: 1) brak świadomości istnienia lokalnych odstępstw („nie wiemy, czego nie wiemy”); 2) konieczność ujmowania różnych danych w raportach wysyłanych do różnych krajów; 3) ograniczenia funkcjonalności systemów, baz danych, oraz oprogramowania; 4) niemożność spełnienia wszystkich wymogów wewnątrz globalnego zespołu PV; 5) sprzeczność pomiędzy przepisami obowiązującymi w różnych krajach; 6) wysoka ilość zasobów oraz czasu, koniecznych do zapewnienia zgodności z regulacjami z całego świata.

W MSD przyjęto kilka strategii, które pozwalają na minimalizację ryzyka związanego z niedopasowaniem wewnętrznych procedur do wymogów poszczególnych agencji regulatorowych. Podstawą jest ciągła, skuteczna oraz otwarta współpraca pomiędzy globalnym zespołem PV, a lokalnymi (krajowymi/regionalnymi) specjalistami ds. monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii. Kluczowe są również precyzyjna identyfikacja wymogów oraz definiowanie i podział procesów, zadań oraz odpowiedzialności pomiędzy biurami lokalnymi a globalnymi. Oczywiście, jednym z czynników sukcesu jest wykorzystanie nowoczesnych technologii oraz rozwiązań informatycznych z najwyższej półki. Dużą wartość przynosi także benchmarking prowadzony z innymi firmami sektora farmaceutycznego. Nowoczesne przedsiębiorstwo, niezależnie od branży, nie może się też obejść bez gotowości do ciągłego uczenia się i optymalizacji procesów.

Co dostajemy w zamian? Zespół ekspertów mających wiedzę na temat wymogów PV z wielu regionów świata, potencjał do utworzenia jednego, spójnego i kompletnego repozytorium danych z obszaru Safety, możliwość prowadzenia działań bez przerwy, a także dobrze zdefiniowane procedury. Nadrzędną korzyścią jest jednak zapewnienie najwyższego możliwego poziomu bezpieczeństwa pacjentom przyjmującym nasze leki.



### **Studium przypadku w obszarze Pharmacovigilance produktu leczniczego**

*Kamila Urbańczyk, Prezes Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu*

Farmaceutka kliniczna, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu  
Asystent Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Prezes Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej  
Członek Zarządu Europejskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej



Niepożądane działania leków (NDL) są jednym z głównych problemów zdrowia publicznego, związanym z wysokim wskaźnikiem zachorowalności i śmiertelności, powodującym wydłużenie hospitalizacji, niepotrzebne ponowne przyjęcie do szpitala i zwiększone wydatki na opiekę zdrowotną. Pracownicy ochrony zdrowia czasami nie dostrzegają wystąpienia działania niepożądanego, błędnie interpretując skargi lub objawy pacjentów jako drobne i nieistotne lub związane z postępowaniem ich choroby. Ponadto jako przeszkody w realizacji obowiązku raportowania wymieniane są dodatkowe formalności związane ze zgłaszaniem NDL oraz ograniczenia czasowe. Farmaceuci mogą odegrać znaczącą rolę w monitorowaniu i zapobieganiu działaniom niepożądanym leków w swojej codziennej praktyce klinicznej. W warunkach szpitalnych farmaceuta kliniczny może usprawnić wdrażanie zasad nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zgłaszania NDL dzięki bezpośredniej opiece nad pacjentem, w tym świadczeniu usług takich jak koncyliacja lekowa czy przegląd lekowy, ale także poprzez udział w badaniach klinicznych.



### **Pharmacovigilance w aspekcie substancji pomocniczych okiem technologa postaci leku**

*dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

Katedra i zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, bozena.karolewicz@umw.edu.pl

Zgłoszenia odnośnie zagrożenia dla bezpieczeństwa mogą dotyczyć dowolnego składnika leku. Substancje pomocnicze (pharmaceutical excipients) w produkcie leczniczym są definiowane jako nieaktywne składniki, które mają na ogół dobrze zdefiniowane funkcje w produkcie leczniczym, stanowiąc m.in.: substancje wiążące, smarujące, antyadhezyjne, rozsadzające, wypełniające, powlekające, solubilizujące, hydrofilizujące, zwiększające lepkość, stabilizujące w układach rozproszonych, emulgujące, żelujące itp., przyczyniając się do poprawy m.in.: stabilności, konserwacji, zapewnienia wymaganej farmakokinetyki, biodostępności substancji, ale również wyglądu i akceptowalności postaci leku.

Zidentyfikowane przez nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii zagrożenia związane z kwestiami produkcyjnymi mogą dotyczyć wprowadzenia, zmiany substancji pomocniczej w składzie formułacji, zgłoszeń odnośnie działań niepożądanych związanych z nieaktywnym składnikiem leku czy zgłoszeń odnośnie atrybutów jakości substancji pomocniczej. Choć nadwrażliwość na substancje pomocnicze występuje stosunkowo rzadko, to może jednak prowadzić do błędnego rozpoznania nadwrażliwości na lek, wpływając na bezpieczeństwo pacjentów w codziennej praktyce klinicznej. W bazie PubMed rokrocznie obserwuje się stały wzrost wyszukiwania publikacji zawierających frazy: "alergia na excipients" lub "podrażnienie excipients".

Według niemieckiej bazy danych "Gelbe Liste" ([www.gelbe-liste.de](http://www.gelbe-liste.de)) zawierającej informacje o składzie i masie jednostkowej 1902 produktów leczniczych, przeciętna tabletkowa lub kapsułkowa zawiera około 280 mg nieaktywnego składnika i około 164 mg substancji czynnej, blisko połowa (41,3%) wszystkich produktów leczniczych zawiera ponad 250 mg substancji pomocniczych. Coraz większa liczba raportów klinicznych dokumentuje działania niepożądane związane z nieaktywnym składnikiem leku, manifestujące się reakcjami niepożądanymi (ARAI – adverse reaction-associated inactive ingredients) z objawami w postaci alergii lub nietolerancji. Wiele reakcji alergicznych na składniki to reakcje nadwrażliwości typu I, w których pośredniczy immunoglobulina E z objawami związanymi z uwalnianiem histaminy, tj.: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i anafilaksja. Takie efekty mogą prowadzić do zdarzeń niepożądanych w małych subpopulacjach pacjentów. Nietolerancja nieaktywnego składnika może również powodować zaburzenia wchłaniania w postaci objawów żołądkowo-jelitowych poprzez bezpośrednie działanie osmotyczne lub w wyniku ich fermentacji w układzie pokarmowym. Wiele z najczęściej przepisywanych produktów zawiera co najmniej jeden składnik, który może powodować niepożądane reakcje. Po przeanalizowaniu w USA ponad 42000 leków doustnych (Baza danych Pillbox <https://pillbox.nlm.nih.gov>) zidentyfikowano ponad 45 nieaktywnych składników, które zostały opisane w piśmiennictwie jako wywołujące objawy alergiczne po stosowaniu doustnym. W zasobach publicznych dostępne są bazy danych umożliwiające ocenę tych składników pod kątem toksykologicznym tj.:

- ACToR - Aggregated Computational Toxicology Resource, [www.actor.epa.gov/actor/home.xhtml](http://www.actor.epa.gov/actor/home.xhtml) (US Environmental Protection Agency's (EPA) National Center for Computational Toxicology (NCCT)),
- STEP - Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics, [www.eupfi.org/step-database-info/](http://www.eupfi.org/step-database-info/), European Paediatric Formulation Initiative,
- TOXNET - Toxicology Data Network, [www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html](http://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html), Specialized Information Services (SIS) USA,
- Vitic, [www.lhasalimited.org/products/vitic.htm](http://www.lhasalimited.org/products/vitic.htm), Lhasa Limited.

W analizie potencjalnych reakcji niepożądanych na substancje pomocnicze spożywane w produktach leczniczych dodatkowo należy wziąć pod uwagę zjawisko polifarmakoterapii. Z danych wynika, iż pacjent przyjmujący 10 leków na receptę spożywa średnio 2,8 g nieaktywnych składników dziennie (39,0% Amerykanów w wieku > 65 lat przyjmuje co najmniej pięć leków na receptę dziennie, a 11,7% Szwedów ponad 10 leków na receptę dziennie). Analizę przeglądów bezpieczeństwa może również utrudniać terminologia stosowana w odniesieniu do substancji pomocniczych, która może różnić się w zależności od kraju np. termin „karboksymetyloceluloza” jest stosowany w USP, podczas gdy „karmeloza” odnosi się do tego samego związku w PhEur. Pełna ocena pozwalająca na powiązanie wystąpienia podejrzewanej reakcji z obecnością w produkcie substancji pomocniczej pomaga opracować plan postępowania w celu identyfikacji zagrożenia, który może obejmować przeprowadzenie testów alergicznych np. punktowych testów skórnych i planu przyszłego postępowania w ordynacji produktów leczniczych.



### **Bezpieczeństwo nowoczesnych terapii onkologicznych**

*Michał Chrzanowski, Polskie Towarzystwo Bezpiecznej Farmakoterapii*

Wykład porusza zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii chorób nowotworowych, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych związanych z terapiami celowanymi oraz immunoterapią. Celem wystąpienia będzie wskazanie – wynikających z mechanizmu działania - odmienności pomiędzy profilami bezpieczeństwa różnych farmakoterapii nowotworów.



### **Praktyczne zastosowanie druku 3D w szpitalach i aptekach ogólnodostępnych – nowe technologie dostarczania leków XXI wieku**

*mgr farm. Marta Kozakiewicz-Latała, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

Produkcja leków na dużą skalę w oparciu o koncepcję „one size fits all” ma ograniczone zastosowanie w leczeniu rzadkich chorób, pacjentów geriatrycznych lub pediatrycznych, gdzie wymagana jest indywidualizacja dawkowania lub gdzie należy szukać alternatywnych dróg podawania leków. Produkcja addytywna, powszechnie znana jako druk 3D (3DP), może stanowić rozwiązanie umożliwiające personalizację produkcji leków w łatwo dostosowywalnym procesie. Druk 3D umożliwia dostosowanie dawki, kształtu i profilu uwalniania powstałych postaci leku, takich jak tabletki lub cienkie filmy polimerowe. Zastosowanie druku 3D jest zgodne ze strategią Przemysłu 4.0, podkreślającą znaczenie wspierania tradycyjnych technik produkcji za pomocą nowoczesnych technologii informatycznych. Druk 3D wpisuje się w nowe trendy farmakoterapii przyszłości. Produkcja addytywna ma potencjał, aby uzupełnić wielkoskalowe metody wytwarzania postaci leków, a w niektórych przypadkach nawet ostatecznie je zastąpić i wpłynąć

na skuteczniejsze leczenie pacjentów. Pomimo postępów i korzyści zarówno dla przemysłu farmaceutycznego, jak i pacjentów, pozostaje kilka wyzwań, takich jak potrzeba jasnych wytycznych regulacyjnych dotyczących integracji nowych technologii produkcyjnych do produkcji spersonalizowanych leków w klinice, strategii zapewniania jakości i bezpieczeństwa preparatów.



### **Biobanki jako część systemu budowania strategii bezpieczeństwa zdrowotnego**

*dr Agnieszka Matera-Witkiewicz, prof. uczelni, Kierownik Pracowni Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej i Gromadzenia Materiału Biologicznego, Biobank Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

Pracownia Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej i Gromadzenia Materiału Biologicznego, Biobank Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

Z badań przeprowadzonych w ostatnich latach przez sektor farmaceutyczny wynika, iż około 80% naukowych badań przedklinicznych jest niepowtarzalna. Sytuacja ta realnie przekłada się na proces wytwarzania wiedzy, który w konsekwencji zagraża rynkowi. W kategoriach identyfikowanych jako krytyczne dla powtarzalności i odtwarzalności wyników na etapie przedanalizy jest proces przechowywania i analizowania materiału biologicznego [Źródło: Freedman et al., *The economics of reproducibility in pre-clinical research*; *Plos Biol*, 2015]. Z pomocą tutaj przyjąć powinny tutaj stać się biobanki, które zarządzają materiałem i danymi w sposób zorganizowany i nadzorowany, a także potwierdzony odpowiednimi certyfikatami jakości.

Biobanki, jako strategiczne infrastruktury wspierające proces naukowy odgrywają kluczową rolę w nowoczesnym systemie ochrony zdrowia, dostarczając cennych zasobów do badań naukowych, diagnostyki i terapii. Gromadząc różnorodne, dobrze scharakteryzowane materiały biologiczne i dane umożliwiają przeprowadzanie szerokiego zakresu badań, od podstawowych badań biologicznych po zaawansowane analizy genomowe, badania nad nowymi terapiami czy badania epidemiologiczne. Biobanki pozytywnie wspierają diagnostykę i terapię poprzez rozwój i udoskonalanie testów diagnostycznych oraz pomagają w identyfikacji biomarkerów, które mogą być wykorzystane do szybszej i bardziej precyzyjnej diagnostyki chorób.

Przykładami praktycznego wykorzystania biobanków w medycynie są m.in. szybkie badania nad szczepionkami i terapiami (pandemia COVID19), identyfikacja nowych celów terapeutycznych i opracowywanie spersonalizowanych planów leczenia (onkologia) czy analizy genomowe prowadzące do określenia nowych genów odpowiedzialnych za powstanie danej choroby (szczególnie cenne w chorobach rzadkich).

Analizując najnowsze trendy również można zauważyć, że przyszłość biobankowania opierać się będzie o nowoczesne technologie w kontekście automatyzacji i zaawansowanych technik analizy danych, a także digitalizacji danych i wzrostu znaczenia analiz z udziałem big data i narzędzi bioinformatycznych.

---

**Panel Dyskusyjny Ekspertów: Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zmieniającym się otoczeniu. Współpraca, innowacje, regulacje**

*Moderator Panelu dr Artur Owczarek*

*Dyrektor Andrzej Czesławski*

*prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska*

*prof. dr hab. Agnieszka Zimmermann*

*prof. dr hab. Dagmara Mirowska-Guzel*

*Dyrektor Michał Byliniak*

*dr Agnieszka Matera-Witkiewicz, prof. uczelni*

*dr Marcin Kruk*

*mgr Kamila Urbańczyk*

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii to istotny proces, który ma na celu zapewnienie pacjentom bezpiecznego i skutecznego stosowania leków. W prowadzonym panelu dyskusyjnym z Ekspertami poruszone zostaną aspekty działania i kierunków zmian w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Współpraca, innowacje i regulacje odgrywają kluczową rolę w rozwoju każdego obszaru aktywności.

W panelu, w toku wymiany poglądów i wniosków wynikających z doświadczeń Ekspertów będziemy starali się wskazać najważniejsze wyzwania zbliżającego się roku w tym obszarze, abyśmy mogli na następnej konferencji PVDS ocenić rozwój tej problematyki w kontekście rynku farmaceutycznego naszego regionu.

---

# Optimalizacja składu i analiza fizykochemiczna mikroemulsji z klotrimazolem z wykorzystaniem diagramu fazowego Gibbsa

Agnieszka Gawin-Mikołajewicz<sup>1</sup>, Arleta Dołowacka-Jóźwiak<sup>1</sup>, Bożena Karolewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

## Wstęp

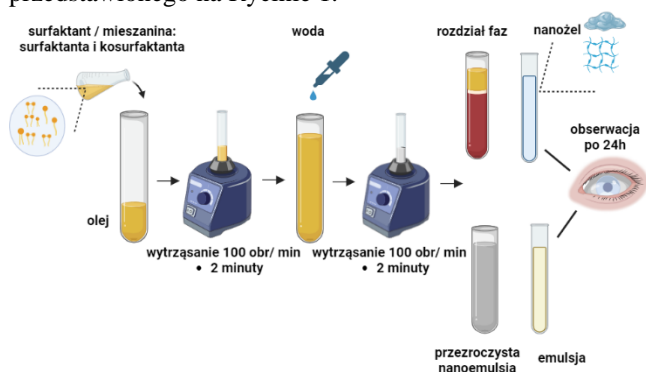
Grzybicze zapalenie rogówki (*keratomycosis*) stanowi poważny problem w okulistyce ze względu na nieliczne dostępne na rynku preparaty przeciwgrzybicze, wykazujące niską biodostępność substancji leczniczej z miejsca aplikacji po podaniu miejscowym na gałkę oczną [1]. Mikroemulsje stanowią przykład nowoczesnych wielokompartementowych postaci leku, charakteryzujące się przedłużonym uwalnianiem i wysoką zdolnością penetracji substancji leczniczej do głębszych warstw struktury oka [2]. Celem niniejszej pracy była optymalizacja składu i ocena właściwości fizykochemicznych mikroemulsji z klotrimazolem do zastosowań w terapii grzybiczych zakażeń gałki ocznej.

## Słowa kluczowe

mikroemulsje oftalmiczne, trójkąt fazowy Gibbsa, metody niskoenergetyczne, klotrimazol, przemiany fazowe

## Materiały i Metody

W przedstawionym badaniu oceniano wpływ składu, w tym rodzaju zastosowanej fazy olejowej (olej rycynowy – OR, mirystynian izopropylu – MI), wybranych emulgatorów (Tween 80 – T80, Tween 20 – T20) i kosurfaktantów (Span 80 – S80, glikol propylenowy – GP) na powstawanie obszarów mikroemulsyjnych. W celu optymalizacji i wyznaczenia obszaru formułacji dla uzyskania przezroczystych, jednofazowych układów mikroemulsyjnych wykreślono trójskładnikowe diagramy fazowe w układzie: olej, składowe emulgatora (surfaktant, mieszanina surfaktanta i kosurfaktanta w stosunku 1:1, 1:2, 2:1 v/v) i woda, przygotowane według schematu przedstawionego na Rycinie 1.



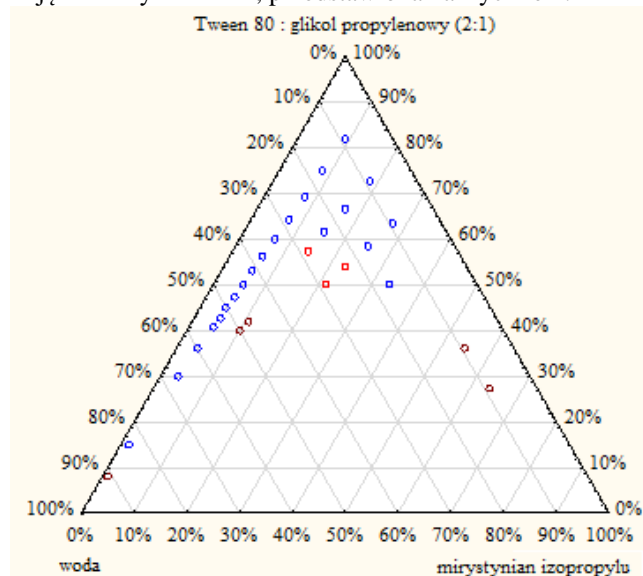
Rycina 1: Schemat przygotowania układów emulsyjnych wykorzystywanych do wykreślenia trójskładnikowego diagramu fazowego.

Po analizie otrzymanych trójkątów Gibbsa przygotowano 7 układów mikroemulsyjnych z 1% klotrimazolem i poddano dodatkowo procesowi homogenizacji wysokociśnieniowej PandaPlus 2000 w jednym 5 min. cyklu pod ciśnieniem 1000 Bar. Prowadzono ocenę fizykochemiczną otrzymanych

próbek, obejmującą m.in.: oznaczanie wielkości cząstek, indeksu polidispersji, osmolalności i transmitancji.

## Wyniki

Z przygotowanych dla badanych formułacji 19 trójskładnikowych diagramów fazowych największym obszarem mikroemulsji charakteryzowała się mieszanina MI, surfaktanta – T80 i kosurfaktanta – GP w stosunku objętościowym 2:1 v/v, przedstawiona na Rycinie 2.



Rycina 2: Przykładowy trójskładnikowy diagram fazowy wykreślony dla mieszaniny: MI/T80/GP. Na wykresie zaznaczone punkty określają kolejno: o przezroczysty układ emulsyjny; o zmętniony układ emulsyjny; o przezroczysty żel.

W badaniu za formułacje o optymalnych właściwościach fizykochemicznych uznano 2 składy: MI 3,30% i T80 29,70% oraz MI 3,30%, T80 19,80% i GP 9,90%, o wielkości cząstek w zakresie 21,1 – 47,3 nm, PDI w zakresie 0,300 – 0,417, odpowiednio ciśnieniu osmotycznemu w zakresie 367,5 – >2000 mOsm/kg i transmitancji w zakresie 99,7 – 100,0%.

## Wnioski

Na szerokość obszaru mikroemulsji w diagramie fazowym znaczący wpływ miał rodzaj zastosowanej fazy olejowej oraz mieszaniny emulgatorów. Zaobserwowano, że MI uzyskiwał znacznie większe regiony przezroczyste na trójkątach Gibbsa w porównaniu do oleju rycynowego. Mieszanina MI i T80 tworzy więcej układów mikroemulsyjnych w porównaniu do mieszaniny tej fazy olejowej z T20.

## Piśmiennictwo:

- [1] B.K.A. Rasool et al. *AAPS PharmSciTech*, 13(3): 883-889, 2012. DOI: 10.1208/s12249-012-9813-4
- [2] K. Permaine et al. *Processes*, 9: 616, 2021. DOI: 10.3390/pr90406

# Opracowanie technologii przetwarzania surowca *Cannabis flos* w warunkach receptury aptecznej

Patrycja Karolczyk<sup>1</sup>, Bożena Karolewicz<sup>1</sup>, Artur Owczarek<sup>1</sup>, Magdalena Fast<sup>1</sup>, Bożena Grimling<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

## Wstęp

Podanie konopi indyjskich w postaci ekstraktu olejowego umożliwia wygodne dawkowanie postaci leku z kanabinoidami, dodatkowo zapewniając dłużej utrzymujące się efekty działania oraz możliwość wykorzystania otrzymanego przetworu do przygotowania innych recepturowych postaci leku do podania różnymi drogami. Dlatego celem pracy było opracowanie technologii przetwarzania surowca *Cannabis sativa flos* w warunkach receptury aptecznej do postaci ekstraktu olejowego, możliwego do zastosowania w technologii płynnych, półstałych i stałych postaci leku. Opracowanie standardu przetwarzania surowca w recepturze jest kluczowe dla oceny wydajności technologii ekstrakcji oraz wyboru korzystnie optymalnego i powtarzalnego sposobu postępowania, w sytuacji braku monografii *Cannabis extractum normatum* w Farmakopei Polskiej oraz Farmakopei Europejskiej i niedostatecznej wiedzy i wytycznych co do jego przetwarzania.

## Słowa kluczowe

*Cannabis flos*, *Cannabis extractum normatum*, olej, ekstrakt olejowy, konopie, olej MCT

## Materiały i Metody

Ekstrakcję surowca *Cannabis sativa flos* prowadzono dwiema metodami. W metodzie pierwszej, ekstrakcji poprzedzonej dekarboksylacją, zmielony surowiec poddano ekstrakcji etanolem 96% v/v w temperaturze 60°C przy stałym mieszanii. Następnie roztwór przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowiec ponownie poddano ekstrakcji etanolem w tych samych warunkach. Powstałe ekstrakty połączono, a następnie po umieszczeniu na wyparce rotacyjnej prowadzono odparowywanie rozpuszczalnika do uzyskania wyciągu zagęszczonego. Kolejno prowadzono dekarboksylację wyciągu w temperaturze 110°C, po czym rozpuszczono w odpowiednim oleju i przechowywano w butelce ze szkła oranżowego. W metodzie drugiej, ekstrakcji po dekarboksylacji, procesy przeprowadzono w tych samych warunkach po uprzedniej dekarboksylacji surowca bezpośrednio po zmieleniu. Do rozpuszczenia wyciągów gęstych użyto olejów, odpowiednio z oliwek, oleju rzepakowego lub trójglicerydów średniołańcuchowych (olej MCT). Zawartość kanabinoidów w otrzymanych ekstraktach olejowych oznaczano metodą HPLC zgodnie z wytycznymi znajdującymi się w monografii *Cannabis extractum normatum* z Farmakopei Niemieckiej DAB 2021, oznaczając zawartość  $\Delta$ -9-tetrahydrokannabinolu (THC-9), kannabidiolu (CBD), kannabinolu (CBN) i kwasu tetrahydrokannabinolowego (THCA).

## Wyniki

Tabela. 1. Zawartość kannabinoidów w badanych ekstraktach olejowych otrzymanych w warunkach badania.

Próbka	Zawartość THC-9 [g]	Zawartość CBD [g]	Zawartość CBN [g]	Zawartość THCA [g]
OO-DE	0,3003	-	0,0095	0,0086
OO-ED	0,3721	0,0099	0,0108	0,0086
OR-DE	0,4927	0,0113	0,0127	0,0114
OR-ED	0,3579	0,0101	0,0105	0,0080
OM-DE	0,4026	0,0101	0,0110	0,0101
OM-ED	0,3416	0,0092	0,0093	0,0085

OO – ekstrakt olejowy na bazie oleju z oliwek

OR – ekstrakt olejowy na bazie oleju rzepakowego

OM – ekstrakt olejowy na bazie oleju MCT

ED – metoda ekstrakcji przed dekarboksylacją

DE – metoda ekstrakcji po dekarboksylacji

## Wnioski

W badaniu wykazano znaczący wpływ zastosowanej technologii przetwarzania surowca na zawartość kannabinoidów w otrzymanych ekstraktach olejowych. Metodą ekstrakcji dwustopniowej po dekarboksylacji surowca *Cannabis flos* uzyskano wyższą zawartość kannabinoidów w przeliczeniu na THC-9 w porównaniu do metody ekstrakcji przed dekarboksylacją dla wyciągów otrzymanych na bazie oleju rzepakowego i oleju MCT, przy czym najwyższą zawartość kannabinoidów w przeliczeniu na THC-9 otrzymano przy ekstrakcji z zastosowaniem oleju rzepakowego.

## Odwolania:

- [1] Malabadi R. B., Mammadova S. S., Kolkar K. P., Sadiya MR, Chalannavar R. K., Coronado K. V. C., *Cannabis sativa: A therapeutic medicinal plant-global marketing updates*, WJBPHS 17, 170–183, 2024, DOI: 10.30574/wjbphs.2024.17.2.0044.
- [2] Owczarek A., Kozaczuk P., Grimling B., Karolewicz B., *The applicability aspects of medical marijuana in Poland*, Farm. Pol. 79, 379–396, 2023, DOI: 10.32383/farmpol/174885.
- [3] Okoniewska K., Okoniewska M., Rygus R., Okoniewski J., Okoniewski P., Oleszczuk-Okoniewska I., Kozaczuk P., *Kompendium Polskie Towarzystwo Medyczno-Dentystyczne dla Lekarzy i Farmaceutów*.
- [4] German Pharmacopoeia (Deutsches Arzneibuch 2021, DAB 2021) – *Monograph for Cannabis extractum normatum*.



# Ocena wpływu mikrobioty na przebieg terapii onkologicznych

Karolina Kłosowska<sup>1</sup>, Gabriela Jaryczewska<sup>2</sup>, Dorota Bęben<sup>1</sup>, Katarzyna Karłowicz-Bodalska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup> Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

e-mail: karolina69.2468@gmail.com

## Wstęp

Rosnąca liczba przypadków chorób onkologicznych i stosowane terapie obciążone są działaniami niepożądanymi (ADR). Do najczęściej zgłaszanych ADR leków stosowanych w leczeniu nowotworów należą dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak: wymioty, nudności, wzdęcia, bóle brzucha i biegunki. Chemioterapia należy do czynników wywołujących dysbiozę, ze względu na bezpośredni wpływ na rozmnażające się bakterie, a także zaburzenie funkcjonowania nabłonka jelit. Jego uszkodzenie wywołuje uwalnianie cytokin prozapalnych, które indukują stan zapalny. Wskutek dysbiozy dochodzi do zaburzeń żołądkowo-jelitowych, immunologicznych oraz nasilenia procesów zapalnych.

Celem pracy było określenie wpływu mikrobioty na łagodzenie ADR, bezpieczeństwo terapii przeciwnowotworowych.

## Słowa kluczowe

Mikrobiom, probiotyki, prebiotyki, działania niepożądane, terapia przeciwnowotworowa, nowotwór.

## Materialy i Metody

Przegląd aktualnych publikacji pochodzących z baz danych Scopus, PubMed, Google Scholar, obejmujący lata 2019-2022, dotyczący wpływu mikrobioty na bezpieczeństwo terapii onkologicznych.

## Wyniki

Korzystne działanie probiotyków polega na przywróceniu równowagi mikrobiologicznej flory bakteryjnej jelit, poprawie funkcji układu pokarmowego, odpornościowego oraz zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych terapii onkologicznych. Badania wskazują, że regularne stosowanie probiotyków zmniejsza ryzyko biegunek związanych z chemioterapią. Lu i wsp. przeprowadzili metaanalizę z udziałem 1024 pacjentów onkologicznych, która

wykazała, że stosowanie bakterii probiotycznych przed lub w trakcie chemioterapii może skutecznie zapobiegać wystąpieniu biegunek [1]. Również badania Feng i wsp. potwierdziły, że probiotyki zawierające szczepy bakterii należące do *Lactobacillus* spp., oprócz skuteczności w zespole jelita drażliwego i wrzodziejącym zapaleniu jelit, zmniejszyły częstość występowania biegunki oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wywołanej chemioterapią [2]. Linn i wsp. ocenili wpływ probiotyku zawierającego żywe kultury bakterii *Lactocaseibacillus acidophilus* LA-5 i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 w ograniczaniu biegunki popromiennej u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Częstość i stopień nasilenia biegunek była mniejsza w grupie otrzymującej probiotyk w porównaniu do grupy przyjmującej placebo [3].

## Wnioski

Badania potwierdzają, że probiotyki łagodzą występowanie działań niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego, zgłaszanych i obserwowanych podczas chemioterapii. Ze względu na bardzo częste występowanie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, bardzo ważna jest edukacja pacjentów w zakresie roli probiotyków w profilaktyce oraz łagodzeniu tych zaburzeń. Suplementacja probiotykami jest łatwym i skutecznym sposobem na zmniejszenie częstości występowania i nasilenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych u pacjentów onkologicznych.

## Odwolania:

- [1] D. Lu et al. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, vol. 28: 701-710, 2019. DOI: 10.6133/apjcn.201912\_28(4).0005
- [2] J. Feng et al. Front Nutr., vol. 9: 823288, 2022. DOI: 10.3389/fnut.2022.823288
- [3] Y.H. Linn et al. Probiotics Antimicrob Proteins, vol. 11: 638-647, 2019. DOI: 10.1007/s12602-018-9408-9

# Polimorfizm genów CYP3A4, SLCO1B1 i ABCB1 a ryzyko wystąpienia niepożądanych działań leków przeciwlipemicznych

Marta Machowska<sup>1</sup>, Maja Rączy- Krzemianowska<sup>2</sup>, Anna Wiela-Hojeńska<sup>1</sup>, Magdalena Hurkacz<sup>1</sup>, Beata Tomaszewicz<sup>2</sup>, Justyna Lisiewicz-Jakubaszko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211 a, 50-556 Wrocław, tel.: 717840601, e-mail: wf-12@umed.wroc.pl

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SP ZOZ ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel.: 261660363, e-mail: kchw@4wsk.pl  
marta.machowska@umw.edu.pl

## Wstęp

Do najważniejszych przyczyn występowania chorób sercowo-naczyniowych zalicza się styl życia oraz czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, w tym hipercholesterolemię. Lekami pierwszego wyboru o udowodnionej skuteczności w terapii zaburzeń lipidowych są statyny, zmniejszające stężenie frakcji LDL cholesterolu oraz trójglicerydów poprzez blokowanie reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (reduktaza HMG-CoA). Niepożądanymi następstwami ich stosowania mogą być zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, zaburzenia snu, świąd, suchość w jamie ustnej, mialgia lub bóle mięśni. W ostatnich latach zwrócono uwagę na zróżnicowanie odpowiedzi u poszczególnych osób na stosowane leki hipolipemiczne. 20-95% zmienności ich efektów terapeutycznych przypisuje się czynnikom genetycznym. Izoenzym CYP3A4 stanowiący 30-50% frakcji wszystkich enzymów cytochromu P450 jest odpowiedzialny za metabolizm większości statyn, natomiast głównymi transporterami są białka P-glikoproteina oraz OATP1B1. Mutacje w obrębie genów kodujących warunkują powstawanie enzymu oraz białek o zmienionej aktywności i powodują ryzyko kumulacji leków w organizmie skutkujące wystąpieniem niepożądanych działań lub brakiem oczekiwanego efektu terapeutycznego.

**Celem pracy** była analiza częstości występowania mutacji w genach *CYP3A4*, *SLCO1B1* i *ABCB1* wśród pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią leczonych statynami i u osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. Oceniano także potencjalny wpływ mutacji na ryzyko wystąpienia niepożądanych działań leków przeciwlipemicznych.

## Słowa kluczowe

statyny; genotypowanie; niepożądane działania

## Materiały i Metody

### Materiał kliniczny

Obserwacją objęto 97 pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią, leczonych statynami w Oddziale Endokrynologii w 4. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką SP ZOZ we Wrocławiu oraz 100 osób zdrowych (grupa kontrolna).

### Metody

Genotypowanie wykonano metodą Real-Time PCR w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Materiałem wyjściowym do badań laboratoryjnych była krew pełna pobrana do próbki zawierającej antykoagulant – wersenian dwusodowy (EDTA), z której wyizolowano DNA genomowe.

## Wyniki

Stwierdzono większą częstość występowania mutacji genu *CYP3A4* w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie osób zdrowych częściej obserwowano allel *SLCO1B1*\*5 niż w grupie pacjentów z hipercholesterolemią. W obu grupach badanych najczęściej występującym wariantem polimorfizmu rs1045642 genu *ABCB1* była heterozygota CT. Rozkład alleli nie różnił się.

## Wnioski

1. Wykazano istotne różnice w rozkładzie alleli genów *CYP3A4* i *SLCO1B1* w grupie pacjentów z hipercholesterolemią w porównaniu do osób zdrowych.
2. Z uwagi na częstsze występowanie niepożądanych działań terapii statynami u pacjentów posiadających allele *CYP3A4*\*1B, *CYP3A4*\*22, analiza molekularna obejmująca genotypowanie *CYP3A4* może być pomocna w ograniczaniu ryzyka powikłań farmakoterapii pierwszego wyboru w grupie pacjentów z hipercholesterolemią.

# Wybrane zagadnienia nadzorowania bezpieczeństwa stosowania leków w codziennej pracy farmaceuty

Arkadiusz Mróz<sup>\*1</sup>, Jonasz Skrobek<sup>1</sup>, Lucyna Bułaś<sup>\*\*2</sup>, Wioletta Siemiradzka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku;*

<sup>2</sup> *Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec*

*\* autor korespondencyjny: Arkadiusz Mróz, e-mail: s83431@365.sum.edu.pl*

*\*\* opiekun Koła*

## Wstęp

Zawód farmaceuty wpisany jest do zawodów medycznych i zawodów zaufania publicznego. Farmaceuci poprzez swoje wykształcenie i praktyczne przygotowanie do zawodu mogą zapewnić bezpieczną i skuteczną farmakoterapię. Bezpieczeństwo farmakoterapii to nie tylko dyspensowanie leku zaordynowanego przez lekarza. Farmaceuci niejednokrotnie angażują się w wybór substancji czynnych, dobór postaci leku i dawek stosowanych przez pacjentów w samoleczeniu często dokonując oceny współczynnika korzyści do ryzyka. W większości produkty lecznicze posiadają już specjalne dozowniki do prawidłowego ich pobierania, jednak nadal w praktyce spotyka się polecenie dawkowania łyżeczką lub łyżką płynnych postaci, zwłaszcza leków sporządzanych w aptece. Bezpieczna farmakoterapia to również edukacja społeczeństwa powiązana z informacjami zamieszczanymi na opakowaniach zewnętrznych czy ulotkach informacyjnych produktów leczniczych. Do takich niewątpliwie należy oznakowanie leków podlegających dodatkowemu monitorowaniu w postaci czarnego odwróconego trójkąta umieszczonego wewnątrz opakowania, na ulotce informacyjnej leku.

Płynna postać leku stosowana w terapii pacjentów populacji pediatrycznej oraz geriatrycznej wymaga dobru właściwej dawki i precyzyjnego sposobu jej podania. Aplikacja określonej wielkości dawki z wykorzystaniem ogólnodostępnego sprzętu gospodarstwa domowego jakim jest łyżka i łyżeczka wiąże się z ryzykiem jej podania niezgodnej z zalecaną w danym schorzeniu czy dolegliwości. Według danych literaturowych masa łyżeczki roztworu wodnego powinna wynosić 5,0 wyliczenia dla łyżeczki syropu i wody ok. 5,5.

## Słowa kluczowe

Dawkowanie roztworów, miary domowe, czarny odwrócony trójkąt, leki dodatkowo monitorowane, bezpieczeństwo stosowania leków

## Materiały i Metody

Na potrzeby pracy zinterpretowano wyniki eksperymentu, polegającego na odmierzeniu przez studentów trzeciego roku kierunku farmacja jednej "łyżki" oraz "łyżeczki" roztworu wodnego, a także mieszanki wody i syropu i następnie sprawdzenie masy odważanego płynu/mieszanki.

## Wyniki i wnioski

Badanie wykazało brak korelacji miar dozowanych z ilością wyliczoną teoretycznie. Tym samym wskazano na bezwzględną konieczność dołączenia do wydawanych leków recepturowych miarki/strzykawki doustnej odpowiadającej objętościowo miarom domowym w celu zapewnienia pacjentowi leku w dawce zalecanej przez lekarza.

Przeanalizowano informacje na stronach EMA oraz URPL dotyczące dodatkowych wskazówek zamieszczanych w ulotkach leków.

Z analizy wynika jednoznacznie, że pacjent powinien otrzymać rzetelną informację na temat leków podlegających dodatkowemu monitorowaniu.

Informacje pozyskane w okresie stosowania danego preparatu mogą w znaczny sposób poprawić bezpieczeństwo stosowania i przyczynić się do zwiększenia ograniczonej bazy danych monitorowanego leku.

Edukacja społeczeństwa na tematy związane z lekami dodatkowo monitorowanymi, sposobem ich oznaczania w formie odwróconego, czarnego trójkąta widniejącego na ulotce, a także obowiązkiem zgłoszenia ewentualnych działań niepożądanych tych leków będzie przekładać się na poprawę ogólnego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

## Literatura:

- [1] Farmakopea Polska XIII t. III; 2022
- [2] Lucyna Bułaś, Jachowicz Renata; Wybrane Zagadnienia Zarządzania System Jakości w Aptecce; Receptura apteczna. Sporządzanie leków jałowych i niejaloowych, PZWL, Warszawa 2021, s. 549-554;

# Badanie właściwości reologicznych żelu z cytrynianem sildenafilu oraz przenikania przez błonę syntetyczną

Jakub Pilarek<sup>1\*</sup>, Lucyna Bułaś<sup>2\*\*</sup>, Wioletta Siemiradzka<sup>2</sup>, Barbara Dolińska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec;*

<sup>2</sup>*Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec*

(\*opiekun Koła)

\*autor korespondencyjny: Jakub Pilarek, e-mail: s79889@365.sum.edu.pl

## Wstęp

W Kartach Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających w swoim składzie cytrynian sildenafilu (CS) wymieniono między innymi wskazania do jego stosowania w takich schorzeniach jak: zaburzenie erekcji u mężczyzn, nadciśnienie tętnicze płucne u dorosłych (klasa II i III WHO) oraz u dzieci i młodzieży (1-17 lat). W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia naukowe sugerujące, że CS może zwiększać ukrwienia i zapobiegać stanom zapalnym w procesie gojenia ran. [1,2] W przeprowadzonym na potrzeby pracy eksperymencie sporządzono preparaty na bazie hydroksyetylocelulozy zawierające cytrynian sildenafilu oraz CS i albuminę ludzką. Opracowane składy formulacji otwierają nowe możliwości wykorzystania powstałej postaci, minimalizując działania niepożądane, w farmakoterapii zmian chorobowych skóry w tym trudno gojących się ran.

## Słowa kluczowe

cytrynian sildenafilu, hydrożel, reologia, uwalnianie substancji czynnej

## Materiały i Metody

Właściwości reologiczne prób badano za pomocą reometru RM 200 CP-1 Plus. Badania: uwalniania i reologiczne – przeprowadzono zarówno dla próbek z dodatkiem albuminy oraz bez w dniu sporządzenia i po dwóch tygodniach przechowywania w temp. 2-8°C. Celem określenia właściwości reologicznych sporządzonych formulacji wykonano badania: lepkość (30 1/s, 60 1/s, 100 1/s), wykreślono krzywe płynięcia oraz za pomocą testu *step-by-step* wyznaczono pętlę histerezy. Badanie uwalniania substancji czynnej z hydrożelowego podłoża maściowego przeprowadzono *in vitro*, wykorzystując komory dyfuzyjne Franza. W eksperymencie użyto syntetycznej błony celulozowej Spectra/Por® Dialysis

Membrane o porach wielkości 100 kD. Badanie prowadzono przez trzy godziny pobierając próby sześciokrotnie w 30 minutowych odstępach. Absorbancję pobranych próbek zmierzono spektrofotometrem UV/VIS CECIL 3021 przy długości fali 292 nm. Preparaty poddano badaniu mikroskopowemu przy użyciu mikroskopu polaryzacyjnego OPTA-TECH LAB 40 Pol 06596.

## Wyniki

W badaniach reologicznych próbki z dodatkiem albuminy po dwóch tygodniach miały wyższą lepkość, natomiast w pozostałych testach nie wykazano istotnych różnic. W płynie akceptorowym oznaczono w pierwszej godzinie mniejsze stężenie cytrynianu sildenafilu a jego uwalnianie w czasie było wolniejsze w porównaniu do próbki zawierającej cytrynian sildenafilu bez dodatku albuminy.

## Wnioski

Cytrynian sildenafilu ma zdolność przenikania przez membranę celulozową. Stopień uwalniania tej substancji czynnej zależy między innymi od użytych substancji pomocniczych oraz od czasu, jaki upłynął od przygotowania formulacji. Dodatek albuminy wpływa także na właściwości reologiczne preparatu, co może powodować różnice w lepkości preparatu, szczególnie po pewnym czasie od jego sporządzenia. Te zmiany mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i stabilność leku w określonym terminie przydatności.

## Odwolania:

1. Bains, P.; Kaur, S. Silicone in Dermatology: An Update. *J Cutan Aesthetic Surg* 2023, 16, 14, doi:10.4103/JCAS.JCAS\_204\_22.
2. Farsaie, S.; Khalili, H.; Karimzadeh, I.; Dashti-Khavidaki, S. An Old Drug for a New Application: Potential Benefits of Sildenafil in Wound Healing. *J Pharm Pharm Sci* 2012, 15, 483, doi:10.18433/J3TC7V.

## RMP – Ryzyko Można Poskromić

Reprezentanci Grupy Eksperckiej Pharmacovigilance działającej w strukturach Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA (Warszawa):

Monika Nowak (Bristol-Myers Squibb), Joanna Langda (Amgen Biotechnologia), Anna Rymarczuk (MSD), Agata Świerk (UCB), Elwira Smoleńska (Roche), Joanna Biernacka (Novartis), Anna Zakrzewska (GSK), Magdalena Romanowicz (INFARMA, osoba reprezentująca grupę, magdalena.romanowicz@infarma.pl)

### Wstęp

Ważną częścią nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest zarządzanie ryzykiem związanym z zastosowaniem produktu leczniczego, w tym sporządzanie planu zarządzania ryzykiem.

Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan) to zestaw działań/interwencji związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, których celem jest zidentyfikowanie, charakterystyka, zapobieganie lub zminimalizowanie ryzyka związanego z produktem leczniczym, łącznie z oceną skuteczności tych działań.

### Słowa kluczowe

RMP, ryzyko, pacjent, aRMM, minimalizacja ryzyka, bezpieczeństwo.

### Materialy i Metody

Analiza własna w oparciu o przegląd aktualnych wytycznych.

### Wnioski

Plan Zarządzania Ryzykiem jest wymagany w celu zapewnienia, że korzyści wynikające ze stosowania konkretnego produktu leczniczego przewyższają ryzyko o największy możliwy do osiągnięcia margines. Właściwie zdefiniowane ryzyka i wdrożone aRMM (additional Risk Minimization Measures – dodatkowe środki minimalizacji ryzyka) – w całym cyklu życia produktu leczniczego są istotną częścią zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta stosującego produkt leczniczy.

### Referencje

- [1] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne
- [2] Good pharmacovigilance practices (GVP) – European Medicines Agency (EMA)
- [3] Informacja Prezesa z dnia 16.11.2021 r. w sprawie zasad oceny i zatwierdzania materiałów edukacyjnych w aspekcie realizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan, RMP)

### Wyniki



# Interakcje leków przeciwgrzybiczych z terapeutykami stosowanymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz<sup>1</sup>, Małgorzata Salamonowicz-Bodzioch<sup>2</sup>, Krzysztof Kałwak<sup>2</sup>, Justyna Słonka<sup>3</sup>

e-mail: [beata.sienkiewicz-oleszkiewicz@umw.edu.pl](mailto:beata.sienkiewicz-oleszkiewicz@umw.edu.pl)

<sup>1</sup> Katedra i zakład Farmakologii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu.;

<sup>2</sup> Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Ponadregionalne Centrum Onkologii Dziecięcej "Przyłądek Nadziei" Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu;

<sup>3</sup> Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

## Wstęp

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG) odpowiedzialne są za 20% zgonów z powodu infekcji u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (*Acute Lymphoblastic Leukemia* - ALL) [1]. Ogólna częstość występowania IZG u dzieci z ALL wynosi 9,7%, ale jest znacząco większa u chorych ze wznową lub białaczką lekooporną (23,5%) [2, 3]. Niepożądane interakcje lekowe (*drug-drug interactions* - DDI) dotyczą nawet 74,1% hospitalizowanych pacjentów hematologicznych i 83,5% osób leczonych ambulatoryjnie [4,5]. Jedną z głównych grup terapeutyków odpowiedzialnych za występowanie interakcji są leki przeciwdrobnoustrojowe, w tym leki przeciwgrzybicze. Szacuje się, że odpowiadają one za około 18% zidentyfikowanych DDI. Celem pracy było zidentyfikowanie potencjalnych DDI występujących pomiędzy lekami przeciwgrzybiczymi a terapeutykami stosowanymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii w tej grupie są ograniczone.

## Słowa kluczowe

Niepożądane interakcje lekowe, inwazyjne zakażenia grzybicze, pediatria, ostra białaczka limfoblastyczna, leki przeciwgrzybicze

## Materiały i Metody

Do identyfikacji potencjalnych DDI, wykorzystano dwie bazy danych; Micromedex® i Drugs.com® Interaction Checker. Celowo wybrano narzędzie komercyjne i niekomercyjne, aby dokonać porównania otrzymanych wyników. Dodatkowo zidentyfikowane DDI zestawiono z danymi pochodzącymi ze spontanicznych raportów niepożądanych działań produktów leczniczych (*adverse drug reactions* - ADR), zewidencjonowanych w latach 2017-2022 w bazie EudraVigilance®. Pozwoliło to uzyskać informacje na temat wpływu DDI na występowanie ADR w grupie pacjentów pediatrycznych.

Listę leków, najczęściej stosowanych w terapii ALL u dzieci ustalono na podstawie przeglądu polskich i międzynarodowych protokołów terapeutycznych.

## Wyniki

Największy potencjał indukowania potencjalnych DDI zidentyfikowano dla grupy triazolowych leków przeciwgrzybiczych. Wyniki znalazły również odzwierciedlenie w raportach spontanicznych, w których azole odpowiadały za średnio 18% wszystkich poważnych niepożądanych działań lekowych u dzieci rocznie [4]. Szczególnie istotnym ADR występującym u pacjentów pediatrycznych jest wydłużenie odstępu QT. W raportach spontanicznych 2% przypadków związanych było z DDI

worykonazolu i około 1% flukonazolu oraz posakonazolu. Kolejną obserwacją było, że wykorzystane do identyfikacji interakcji bazy danych nie dostarczały zbieżnych ze sobą wyników, często odmiennie klasyfikując ryzyko związane z DDI.

## Wnioski

Spośród leków przeciwgrzybiczych stosowanych w profilaktyce i leczeniu IZG u dzieci z ALL, triazolowe leki przeciwgrzybicze wchodzi w interakcje z dużą liczbą terapeutyków, prowadząc do poważnych ADR. Dostępne narzędzia służące identyfikacji potencjalnych DDI wykazują zróżnicowaną czułość i odmienność w klasyfikacji związanego z nimi ryzyka. Wskazane jest, aby korzystanie z tego typu narzędzi nie ograniczało się jedynie do jednej bazy oraz prowadzone było w połączeniu z indywidualną oceną ryzyka DDI dla każdego pacjenta.

## Odwołania:

- [1] Grigull, L.; Beier, R.; Schrauder, A.; Kirschner, P.; Loening, L.; Jack, T.; Welte, K.; Sykora, K.W.; Schrappe, M. Invasive Fungal Infections Are Responsible for One-Fifth of the Infectious Deaths in Children with ALL. *Mycoses* **2003**, *46*, 441–446, doi:10.1046/j.0933-7407.2003.00931.x
- [2] O'Reilly, M.A.; Govender, D.; Kirkwood, A.A.; Vora, A.; Samarasinghe, S.; Khwaja, A.; Grandage, V.; Rao, A.; Ancliff, P.; Pavasovic, V.; et al. The incidence of invasive fungal infections in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma treated with the UKALL2011 protocol: A multicentre retrospective study. *Br. J. Haematol.* **2019**, *186*, 327–329.
- [3] Wang, S.S.; Kotecha, R.S.; Bernard, A.; Blyth, C.C.; McMullan, B.J.; Cann, M.P.; Yeoh, D.K.; Bartlett, A.W.; Ryan, A.L.; Moore, A.S.; et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003–2013. *Pediatr. Blood Cancer* **2019**, *66*, e27915.
- [4] De Palencia Espinosa, M.Á.F.; Carrasco, M.S.D.; Salinas, A.S.; De La Rubia Nieto, A.; Miró, A.E. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2017**, *23*, 443–453.
- [5] Balk, T.E.; van der Sijs, I.H.; van Gelder, T.; Janssen, J.J.B.; van der Sluis, I.M.; van Leeuwen, R.W.F.; Engels, F.K. Drug-drug interactions in pediatric oncology patients. *Pediatr. Blood Cancer* **2017**, *64*, e26410.
- [6] Dai, D.; Feinstein, J.A.; Morrison, W.; Zuppa, A.F.; Feudtner, C. Epidemiology of polypharmacy and potential drug-drug interactions among pediatric patients in ICUs of U.S. children's hospitals. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2016**, *17*, e218–e228.
- [7] Sienkiewicz-Oleszkiewicz, B.; Salamonowicz-Bodzioch, M.; Słonka, J.; Kałwak, K. Antifungal Drug-Drug Interactions with Commonly Used Pharmaceuticals in European Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4637. <https://doi.org/10.3390/jcm12144637>



# Toksyna botulinowa – wybrane zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Karolina Wydrzyńska<sup>1\*</sup>, Maria Cacak<sup>1</sup>, Lucyna Bułaś<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec;

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec (opiekun Koła)

\*autor korespondencyjny: Karolina Wydrzyńska, e-mail: s83499@365.sum.edu.pl

## Wstęp

Toksyna botulinowa jest egzotoksyną wytwarzaną przez laseczki *Clostridium botulinum*. Jest jedną z najsilniejszych znanych trucizn działających na układ nerwowy, od lat wykorzystywana zarówno w terapii, jak i w medycynie estetycznej np. w leczeniu bruksizmu czy likwidacji zmarszczek gładziny czoła. Definicja i sposób wytwarzania toksyny botulinowej typu A i typu B zawarte są w Farmakopei Polskiej XII t. III. Nie bez znaczenia pozostaje konieczność zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów podczas terapii z zastosowaniem jadu kiełbasianego. Należy przypomnieć, że produkty lecznicze znajdujące się w obrocie, muszą posiadać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i powinny być stosowane zgodnie z Kartą Charakterystyki Produktu Leczniczego. Jednostki toksyny botulinowej powinny być stosowane zgodnie ze specyfiką danego produktu leczniczego i nie powinny być zastępowane innymi preparatami botuliny.

**Celem** niniejszego przeglądu jest przedstawienie najnowszych doniesień dotyczących toksyny botulinowej. Podjęto próbę zestawienia pozyskanych danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej w gabinetach kosmetycznych, w klinikach medycyny estetycznej oraz aktualnych wskazań klinicznych. Na potrzeby pracy dokonano przeglądu literatury fachowej od 2017-2024 w bazach PubMed i ResearchGate, jak i stron internetowych powiązanych z wykonywaniem zabiegów estetycznych z wykorzystaniem toksyny botulinowej. Opisany w literaturze mechanizm działania i aktualne wskazania do zastosowania toksyny botulinowej

przeanalizowano pod kątem ewentualnych przypadków zgłaszanych działań niepożądanych. Toksyna botulinowa jest produktem leczniczym, wydawanym wyłącznie na receptę. Bezpieczeństwo terapii, jak i jej zastosowanie w zabiegach medycyny estetycznej związane jest z odpowiednią wiedzą na temat mechanizmów działania, umiejętnością podania formy iniekcyjnej oraz szybkością reagowania w przypadku pojawienia się po jej podaniu działań ubocznych zagrażających życiu. Zatem osobami kompetentnymi i uprawnionymi do podania tej neurotoksyny są osoby posiadające wykształcenie medyczne oraz posiadające uprawnienia do wystawiania recept.

## Słowa kluczowe

toksyna botulinowa, Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego, zabiegi medycyny estetycznej

## Piśmienictwo

[1] Swarnalakshmi Raman, Yumiko Yamamoto, Yoshitaka Suzuki, Yoshizo Matsuka, "Mechanism and clinical use of botulinum neurotoxin in head and facial region". *Journal of Prosthodontic Research*. 2023 Volume 67 Issue 4 Pages 493-505

[2] Kuchnicka Julia, Remjasz Klaudia, Siedlecki Wojciech, Aleksandrowicz Jakub, Fabiś Mateusz, "Botulinum toxin - introduction, indications and safety of usage". *Journal of Education, Health and Sport*. 2022 Pages 42-45

[3] Marco Pirazzini, Ornella Rossetto, Roberto Eleopra, Cesare Montecucco, "Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology". *Pharmacological Reviews*. 2017 Pages 219; 224

# Rola polimorfizmu N-acetylotransferazy 2 w nieswoistym zapaleniu jelit: badanie kliniczno-kontrolne

Paweł Petryszyn<sup>1,2</sup>, Grzegorz Żurakowski<sup>1</sup>, Robert Dudkowiak<sup>3,4</sup>, Agnieszka Gruca<sup>1</sup>, Paweł Ekk-Cierniakowski<sup>5</sup>, Jadwiga Skretkowicz<sup>6</sup>, Elżbieta Poniewierka<sup>7</sup>, Anna Wiela-Hojeńska<sup>1</sup>, Krystyna Głowacka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup> Departament Late CVRM, AstraZeneca

<sup>3</sup> Zakład Dietetyki, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>4</sup> Katedra Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

<sup>5</sup> Szkoła Główna Handlowa w Warszawie

<sup>6</sup> Uniwersytet Kaliski

<sup>7</sup> Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

## Wstęp

Enzym N-acetylotransferaza 2 (NAT2) odgrywa ważną rolę w metabolizmie i detoksykacji ksenobiotyków, w tym karcynogenów i leków. Naszym celem było ocenić wpływ polimorfizmu NAT2 na podatność na nieswoiste zapalenia jelit (IBD) w populacji polskiej.

## Słowa kluczowe

Inflammatory Bowel Diseases, Crohn Disease, Acetyltransferases, Genetic Polymorphism, Sulfasalazine

## Materialy i Metody

Badanie obejmowało 101 pacjentów z IBD i 100 zdrowych osób kontrolnych. Mutacje genu NAT2 na pozycjach 481T, 803G, 590A i 857A zostały zidentyfikowane przy użyciu techniki PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) na próbkach DNA z krwi obwodowej.

## Wyniki

Nosiciele allelu NAT25 mieli większe ryzyko rozwoju choroby Crohna (CD) (OR = 1,73, 95% CI 1,06-2,83). Ponadto, genotyp NAT24/5 był częściej spotykany u pacjentów z CD (OR = 2,77, 95% CI 1,17-6,57). W porównaniu do grupy kontrolnej, częstość występowania genotypu NAT2\*4/6 w populacji pacjentów z IBD była znacznie niższa (10,9% vs. 30,0%,  $p < 0,01$ ).

## Wnioski

W populacji polskiej polimorfizm genu NAT2 może potencjalnie zmieniać podatność na nieswoiste zapalenia jelit.

## Odwołania:

1. García-Closas *i in.*, „NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses”, t. 366, 2005
2. A. N. Ananthakrishnan *i in.*, „Red Meat Intake, NAT2, and Risk of Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 11 Studies”, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, t. 24, nr 1, s. 198–205, sty. 2015, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0897.
3. H. Wang *i in.*, „Interaction between Red Meat Intake and NAT2 Genotype in Increasing the Risk of Colorectal Cancer in Japanese and African Americans”, *PLOS ONE*, t. 10, nr 12, s. e0144955, grudz. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0144955.
4. M. Baranska, R. Trzcinski, A. Dziki, M. Rychlik-Sych, M. Dudarewicz, i J. Skretkowicz, „The Role of N-Acetyltransferase 2 Polymorphism in the Etiopathogenesis of Inflammatory Bowel Disease”, *Dig. Dis. Sci.*, t. 56, nr 7, s. 2073–2080, lip. 2011, doi: 10.1007/s10620-010-1527-4.
5. M. Dudarewicz *i in.*, „Significance of the genetic polymorphism of CYP2D6 and NAT2 in patients with inflammatory bowel diseases”, *Pharmacol. Rep.*, t. 66, nr 4, s. 686–690, sie. 2014, doi:10.1016/j.pharep.2014.04.002.
6. S. S. Mahid *i in.*, „Characterization of N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphisms and haplotype analysis for inflammatory bowel disease and sporadic colorectal carcinoma”, *BMC Med. Genet.*, t. 8, nr 1, s. 28, grudz. 2007, doi: 10.1186/1471-2350-8-28.
7. H. Machida, „Crohn’s disease in Japanese is associated with a SNP-haplotype of N-acetyltransferase 2 gene”, *World J. Gastroenterol.*, t. 11, nr 31, s. 4833, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i31.4833.
8. E. Tanaka *i in.*, „Adverse Effects of Sulfasalazine in Patients with Rheumatoid Arthritis Are Associated with Diplotype Configuration at the N-Acetyltransferase 2 Gene”, *J. Rheumatol.*
9. M. Chen *i in.*, „N-acetyltransferase 2 Slow Acetylator Genotype Associated with Adverse Effects of Sulfasalazine in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease”, *Can. J. Gastroenterol.*, t. 21, nr 3, s. 155–158, 2007, doi: 10.1155/2007/976804.
10. J. Yee, S. M. Kim, J. M. Han, N. Lee, H. Y. Yoon, i H. S. Gwak, „The association between NAT2 acetylator status and adverse drug reactions of sulfasalazine: a systematic review and meta-analysis”, *Sci. Rep.*, t. 10, nr 1, s. 3658, luty 2020, doi: 10.1038/s41598-020-60467-8.