

Patronat
POLSKIE
TOWARZYSTWO
LEKARSKIE
POLSKI
KOMITET
ZIELARSKI

ISSN 1233-2755
Vol. XVIII
Rok założenia 1992
Nr 12 (216)
Grudzień 2011

Punktacja:
Ministerstwa Nauki
i Szkolnictwa Wyższego: 6 pkt
Index Copernicus
Wydawnictwo Farmapress®: 10,63 pkt

CZASOPISMO APTEKARSKIE[®]

Kontynuator tradycji Czasopisma utworzonego w roku 1871 we Lwowie



W numerze m.in.

ks. mgr Paweł Śmierzchalski, dr n. med. Tomasz Ząbkowski
**Święty Mikołaj w przedstawieniach scenicznych,
zwyczajach ludowych i przysłowiach**



DIAPREL[®] MR

Gliklazyd 30 mg



Redukcja glikemii

Hamowanie adhezji
i agregacji płytek krwi



Wpływ na aktywność
fibrynową

W dawce do 4 tabletek
w porze śniadania

DIAPREL® MR (Gliclazidum), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg. **Skład:** Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 30 mg gliklazułu (*Gliclazidum*). **Wskazania do stosowania:** Cukrzyca insulinoniezależna (typ 2) u dorosłych, kiedy leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dostępne. Do stosowania tylko u osób dorosłych. Dawk dobową wynosi od 1 tabletki do 4 tabletek na dobę, tj. od 30 do 120 mg przyjmowanych dousznie, jednorazowo, w porze śniadania. Tabletki (tabletki) należy połykać w całości. W przypadku pominięcia jednej dawki nie należy jej zwiększać w dniu następnym. Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hipoglikemizującym, dawka powinna być dostosowana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta (stężenie glukozy we krwi, HbA1c). **Dawka początkowa:** Zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg na dobę. Jeśli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana jako leczenie podrzymujące. Jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można stopniowo zwiększyć do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Nie powinno się zwiększać dawki częściej, niż co najmniej po upływie 1 miesiąca, z wyjątkiem pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi nie uległo zmniejszeniu po dwóch tygodniach leczenia. W takich przypadkach, dawkę można zwiększyć pod koniec drugiego tygodnia leczenia. Maksymalna, zalecana dawka dobową to 120 mg. **Zamiana tabletek produktu zawierającego 80 mg gliklazułu (np. Diaprel) na Diaprel MR:** 1 tabletka produktu zawierającego 80 mg gliklazułu jest porównywalna z 1 tabletką produktu Diaprel MR. Zamiana może być przeprowadzona pod warunkiem monitorowania parametrów krwi. **Zamiana innego, dousznego leku przeciwczukrzycowego na Diaprel MR:** Diaprel MR może być stosowany w celu zastąpienia innego, dousznego leku przeciwczukrzycowego. Podczas zamiany na Diaprel MR należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania uprzednio stosowanego leku przeciwczukrzycowego. Zastosowanie okresu przejściowego nie jest konieczne. Należy zastosować dawkę początkową 30 mg i tak ją modyfikować, aby była dostosowana do reakcji stężenia glukozy we krwi danego pacjenta, tak jak to przedstawiono powyżej. W razie zmiany z innych hipoglikemizujących pochodnych sulfonylomocznika o przedłużonym okresie półtrwania może być konieczna kilkudniowa przerwa w leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu efektu addytywnego dwóch preparatów, który może powodować hipoglikemię. Schemat dawkowania w takich sytuacjach powinien być taki sam jak na początku stosowania leku, tzn. leczenie należy rozpoczęć od dawki 30 mg, a następnie ją zwiększać w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta. **Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwczukrzycowymi:** Diaprel MR może być stosowany z biguanidami, inhibitorami alfa-glukozydazy lub insuliną. U pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi niedostatecznie kontrolowanym z użyciem leku Diaprel MR leczenie skojarzone z insuliną powinno być wprowadzone pod ścisłą opieką medyczną. **U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)** lek należy stosować zgodnie z tymi samymi zasadami dawkowania, jakie są zalecane u pacjentów poniżej 65 lat. U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek powinny być zastosowane takie same zasady dawkowania, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci ci powinni pozostawać pod obserwacją. Dane te zostały potwierdzone

w badaniach klinicznych. **Stosowanie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii:** Większe ryzyko hipoglikemii dotyczy następujących pacjentów: niedożywionych lub źle odżywionych; z ciężkimi lub niedostatecznie wyrównanymi zaburzeniami endokrynologicznymi (niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy); po zaprzestaniu długotrwałego leczenia i (lub) leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów; z ciężkimi chorobami tętnic (ciążka choroba wieńcową, ciążka niewydolność tętnicy szyjnej, choroba naczyni obwodowych). Zaleca się stosowanie minimalnej dawki początkowej 30 mg. Brak danych oraz badań klinicznych dotyczących stosowania u dzieci. **Przeciwwskazania:** Stwierdzona nadwrażliwość na gliklazuły lub którykolwiek substancję pomocniczą, innę pochodną sulfonylomocznika, sulfonamidy. Cukrzyca typu 1. Stan przedśniączkowy lub śpiączka cukrzycowa. Ketoza i kwasica cukrzycowa. Ciążka niewydolność nerek lub wątroby; w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny. Leczenie mikonazolem. Okres karmienia piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **HIPOGLIKEMIA:** Dostępne leki hipoglikemizujące można stosować jedynie u pacjentów regularnie i prawidłowo odżywiających się. Hipoglikemia częściej pojawia się podczas stosowania diet niskokalorycznych, w następstwie długotrwałego lub forsownego wysiłku fizycznego, picia alkoholu lub w przypadku, gdy zastosowano leczenie skojarzone lekami przeciwczukrzycowymi. Hipoglikemia może wystąpić w następstwie stosowania pochodnych sulfonylomocznika. Niektóre przypadki hipoglikemii mogą wymagać leczenia szpitalnego i podawania roztworu glukozy dożylnie. Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy indywidualnie ustalać sposób leczenia oraz odpowiednią dawkę. Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia hipoglikemii: brak współpracy ze strony pacjenta; niedo żywienie, nieregularne pory spożywania posiłków, opuszczanie posiłków, okresy poszczenia lub zmiany w diecie; brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a podażą węglowodanów; niewydolność nerek; ciążka niewydolnością wątroby; niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia czynności tarczycy, niedoczynność przysadki oraz niewydolność nadnerczy; przedawkowanie produktu Diaprel MR; równoczesne podawanie innych preparatów wpływających na glikemię. Niewydolność nerek i wątroby: farmakokinetyka i (lub) farmakodynamika gliklazułu może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciążką niewydolnością nerek. U tych pacjentów hipoglikemia może się przedłużyć, co może wymagać specjalnego postępowania. **Informowanie pacjenta:** Ryzyko hipoglikemii, objawy, leczenie i czynniki predysponujące do jej wystąpienia, należy wyjaśnić pacjentowi oraz członkowi jego rodziny. **Słaba kontrola glikemii:** Na kontrolę glikemii u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwczukrzycowe mogą mieć wpływ: gorączka, uraz, infekcja lub zabieg chirurgiczny. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny. Przed stwierdzeniem wystąpienia u pacjenta wtórnego niepowodzenia terapeutycznego należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki oraz opracowanie diety. Stosowanie pochodnych sulfonylomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforowej może prowadzić do rozwoju niedokrwistości. U tych pacjentów konieczne jest zachowanie ostrożności i rozważenie zastosowania leczenia lekami z innej grupy. **Bada nia laboratoryjne:** oznaczanie stężeń glikowanej hemoglobiny (lub pomiar glukozy w osoczu na czczo)

zaleca się do oceny kontroli glikemii. Użyteczna jest również samokontrola stężeń glukozy we krwi.

Działania niepożądane: Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem gliklazułu oraz innych pochodnych sulfonylomocznika opisuje się działania niepożądane: **Hipoglikemia:** Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika leczenie tym lekiem może powodować hipoglikemię, zwłaszcza w razie nieregularnego odżywiania się. Objawy hipoglikemii: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabiona koncentracja, zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, uczucie splątania, zaburzenia widzenia i mowy, otępienie, drżenie, niedowład, zaburzenia czucia, zwroty głowy, uczucie bezsilności, utarta samokontrola, drgawki, płytki oddech, bradycardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu. Dodatkowo mogą być obserwowane objawy pobudzenia adrenergicznego takie jak: pocenie się, wilgotność skóry, tachykardia, kotańczenie serca, wzrost ciśnienia tętniczego, bóle w klatce piersiowej oraz zaburzenia rytmu serca. Zazwyczaj objawy ustępują po podaniu węglowodanów (cukier). Należy jednak pamiętać, że sztuczne substancje słodzące nie wywołują żadnego efektu. Doświadczenia z innymi pochodnymi sulfonylomocznika pokazują, że hipoglikemia może wystąpić ponownie nawet, jeśli pomiary początkowo wskazują na skuteczność leczenia. W przypadku ciężkiej lub długotrwałej hipoglikemii, nawet jeśli jest okresowo kontrolowana poprzez spożycie cukru, niezwłocznie należy rozpocząć leczenie lub nawet może być konieczna hospitalizacja. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparciaNastępujące działania niepożądane są rzadziej obserwowane: • zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, pokrywka, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe; • zaburzenia krwi: zmiany w obrazie hematologicznym krwi występują rzadko, mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granuloцитopenię. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia. • zaburzenia wątroby: zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, fosfatazy zasadowej), zapalenie wątroby (odosobnione przypadki). Należy przerwać leczenie w przypadku pojawiienia się żółtaczki cholestatycznej. Objawy te zazwyczaj przemijają po odstawieniu leku. • zaburzenia oka: przemijające zaburzenia widzenia mogą pojawiać się szczególnie na początku leczenia na skutek zmian stężeń glukozy we krwi. Działania niepożądane danej grupy leków: W przypadku stosowania preparatów należących do grupy pochodnych sulfonylomocznika opisywano: niedokrwistość, agranulocytozę, niedokrwistość hemolityczną, pancytopenię i alergiczne zapalenie naczyń; obserwano także przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, a nawet zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczka) oraz zapalenie wątroby, które przemijało po odstawieniu pochodnej sulfonylomocznika, lub w odosobnionych przypadkach prowadziło do zagrażającej życiu niewydolności wątroby. **Podmiot odpowiedzialny:** ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Spółka Akcyjna ul. Annopol 6B, 03-236 Warszawa. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (Wydane przez Ministra Zdrowia) Nr 4430 Produkt leczniczy wydawany na receptę. Adres korespondencyjny:** Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (11.12.2009)

Apteka w nowym systemie refundacyjnym

Punktacja:
Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 6 pkt
Indeks Copernicus:
Wydawnictwo Farmapress® – 10,63 pkt

Niezależny Ogólnopolski Miesięcznik Farmaceutyczno-Medyczny dla Aptekarzy, Farmaceutów, Lekarzy, Producentów i Dystrybutorów Leków Wydawca, Redaktor Naczelny: **Wiktor Szukiel – tel. kom. 601 282 404**
 Pełnomocnik Wydawcy Z-ca Redaktora Naczelnego:
Jadwiga Szymańska – tel. kom. 601 986 688, tel. (22) 879-92-62
 Honorowy z-ca Redaktora Naczelnego: mgr prawa **Barbara Jendryczko**
 Honorowy z-ca Redaktora Naczelnego: dr n. farm. **Marek Jędrzejczak**
 Sekretarz Redakcji: **Bogdan Ostrowski**

RADA NAUKOWA

prof. dr hab. n. farm. **Kazimierz Głowniak**
 kierownik Katedry i Zakładu Farmakognosji z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie – przewodniczący
 prof. dr Benito del Castillo Garcia
 członek Narodowej Akademii Farmaceutycznej w Hiszpanii
 prof. dr hab. n. farm. **Roman Kalisz** czł. koresp. PAN i PAU
 kierownik Katedry i Zakładu Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdańskim Uniwersytecie Medycznym
 prof. dr hab. n. farm. **Stanisław Lipski**
 Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii
 prof. dr hab. n. farm. **Maciej Pawłowski**
 kierownik Katedry Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
 prof. dr n. farm. **Eduardas Tarasevičius**
 Prezes Litewskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (Litwa)
 prof. dr hab. n. med. **Jerzy Woy-Wojciechowski**
 prezes Polskiego Towarzystwa Lekarskiego
 dr hab. n. farm. **Anita Magowska**
 kierownik Katedry i Zakładu Historii Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 dr n. farm. **Roman Duda**
 Okręgowa Izba Aptekarska w Kielcach
 dr n. farm. **Jerzy Jambor**
 prezes Polskiego Komitetu Zieliarskiego w Poznaniu
 dr n. farm. **Marek Jędrzejczak**
 wykładowca farmakologii na Uniwersytecie Jana Kochanowskiego
 dr n. farm. **Jerzy Łazowski**
 członek Międzynarodowej Federacji Farmaceutycznej (FIP)
 Pomysł artystyczny i koncepcja typograficzna – **Bogdan Ostrowski**
 Opracowanie graficzno-techniczne i korekta – Zespół

Redakcja zastrzega sobie prawo adiustacji i skracania nadestanych tekstów. Publikacje w „Czasopismie Aptekarskim” nie mogą być kopowane w żadnej formie ani żadnymi metodami mechanicznymi lub elektronicznymi, łącznie z wykorzystaniem systemów przechowywania i odtwarzania informacji bez pisemnej zgody wydawcy, Wydawnictwa Farmapress.

Realizacja Wydania
FARMAPRESS®

Biuro Wydawcy i Redakcji: **Zofia Soborowska**
 ul. Obarowska 23/2, 00-337 Warszawa Box 81
 tel. 22 879-98-69, fax 24 h 22 879-92-32
 e-mail: cza@cza.pl

Kolportaż i prenumerata: **tel. 22 879-98-69**

Prenumerata roczna – 200 zł, półroczena – 120 zł
 Wpłaty należy dokonywać na konto: 13 1130 1017 0200 0000 0005 1195

Adres strony WWW „Czasopisma Aptekarskiego”: www.cza.pl

„Czasopismo Aptekarskie” ukazuje się tylko w prenumeracie.
 Za treść tekstów promocyjnych, reklam, ogłoszeń, insertów
 Redakcja nie odpowiada.

Nakład nie przekracza 15 000 egz.

Tytuł i znak słowno-graficzny prawnie zastrzeżony.
 Świadectwo ochronne nr 106721 i nr 145359
 wydane przez Urząd Patentowy RP

© Copyright by FARMAPRESS®

Redakcja „Czasopisma Aptekarskiego” informuje, że zakończyły się prace nad poradnikiem farmaceuty pod wiodącym tytułem „Apteka w nowym systemie refundacyjnym”, w której został omówiony wpływ ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych, specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na funkcjonowanie aptek.

Na 160 stronach zostały szczegółowo omówione i skomentowane następujące problemy:

- nowe zasady refundacji
(omówiono m.in. maksymalny poziom wydatków, obowiązek zwrotu przekroczeń i kategorie dostępności refundacyjnej)
- obowiązki apteki i farmaceuty
(omówiono m.in. obowiązek zaspakajania potrzeb zdrowotnych i obowiązek informacji wobec pacjentów)
- umowa na realizację recept
(omówiono m.in. warunki zawarcia umowy o refundację i egzekwowanie wykonania umowy o refundację przez aptekę)
- realizacja recept refundowanych
(omówiono m.in. uzyskiwanie refundacji przez aptekę na podstawie zrealizowanych recept i zwrot refundacji nienależnej)
- relacje z dostawcami produktów refundowanych
(omówiono m.in. dopuszczalne działania w odniesieniu do produktów refundowanych w relacjach dostawca – apteka)
- kontrola realizacji recept w aptece
(omówiono m.in. prawa kontrolowanej apteki i postępowanie po kontroli)
- ograniczenia w działalności aptek
(omówiono m.in. zakaz reklamy apteki i jej działalności oraz sankcje i nadzór nad przestrzeganiem zakazu reklamy aptek)

Całość została wzbogacona o indeks rzeczowy, bogate piśmiennictwo i orzecznictwo.

O cenie jednego egzemplarza książki poinformujemy naszych Czytelników w styczniowym wydaniu „CzA”.

Wiktor Szukiel



SPRAWY ZAWODU

Aptekarski terminarzyk imienin na rok 2012	6
Jadwiga Szymańska	
Rodem z Zamościa	11
Łukasz Kot	
Najmłodszy premier II RP	13
XX-lecie odrodzonego samorządu aptekarskiego	18
Uroczystość wręczenia dyplomów i zaświadczeń	
Prawa Wykonywania Zawodu (fotoreportaż)	23



NAUKA I PRAKTYKA

Paweł Śmierzchalski, Tomasz Żąbkowski Święty Mikołaj w przedstawieniach scenicznych, zwyczajach ludowych i przysłowiach	26
Tomasz Zapolski, Agata Frania-Baryluk, Andrzej Wysokiński Leki przeciwplotkowe w leczeniu choroby niedokrwiennej serca – mechanizm działania, zastosowanie, interakcje	33
Karolina Pytka, Anna Rapacz, Barbara Filipiak Skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w leczeniu choroby niedokrwiennej oraz niewydolności serca w świetle badań klinicznych	47
Krzysztof Kamiński, Paweł Zajdel, Anna Wesołowska, Jolanta Obniska, Maciej Pawłowski Leki przeciwpadaczkowe – stan aktualny i perspektywy farmakoterapii	57
Ireneusz Sowa, Magdalena Wójcik-Kosior, Wojciech Szwerc, Marek Jędrzejczak Kontrola zawartości jonów fluorkowych w preparatach do higieny jamy ustnej przy zastosowaniu chromatografii jonowej	73
Mariola Herbet Interakcje suplementów diety zawierających wyciąg z korzenia żeń-szenia z lekami	76
Katarzyna Wojtyniak, Irena Matlawska Fitoterapia zaburzeń miesiączkowania	80



DEBATY KONFERENCJE KONGRESY

Bogdan Ostrowski Rok 2011 rokiem opieki farmaceutycznej (fotoreportaż)	88
---	----

HISTORIA FARMACJI I MEDYCYNY

Zbigniew Bela O pochodzeniu wyrazu „recepta”	90
---	----

KORESPONDENCJE ZE ŚWIATA

Jakub Tokarz Madera, jej roślinność i krajobrazy	94
---	----

ANGIELSKI W PRAKTYCE FARMACEUTYCZNEJ

Jolanta Suchocka-Stryjsko, Christopher A. Stryjsko Spotkania z angielskim – cz. XV	98
---	----

INFORMACJE

Apteka Pawła Molina w Wiśle (fotoreportaż)	102
--	-----



**Spokojnych, rodzinnych
Świąt Bożego Narodzenia
i Szczęśliwego Nowego ROKU
życzą Redakcja, Rada Naukowa
i Współpracownicy
„Czasopisma Aptekarskiego”**



APTEKARSKI TERMINARZIK IMIENIN NA ROK 2012

Adalbertha – 23.04 • Adama – 6.04, 24.12 • Adelajdy – 5.02, 12.12, 16.12 • Adeli – 23.11 • Adeliny – 28.08 • Adolfiny – 27.09 • Adolfa – 19.04, 17.06 • Adriana – 9.01, 5.03, 8.11 • Ady – 10.01 • Afanazego – 27.02 • Agatona – 7.12 • Agaty – 5.02, 14.11 • Agenora – 22.06 • Agnieszki – 21.01, 28.01, 20.04, 18.11 • Agrypiny – 6.07 • Aidy – 28.07 • Alana – 14.10 • Alberta – 15.11 • Albertyny – 21.11 • Albina – 1.03, 22.07, 15.09 • Albiny – 16.12 • Albrechta – 25.06 • Aldony – 10.09, 11.10 • Aleksandra – 26.02, 10.03, 24.04, 24.11, 12.12 • Aleksandry – 18.05 • Aleksego – 17.02, 17.07 • Alfonsa – 2.08, 31.10 • Alfreda – 4.08, 14.08, 14.12 • Alfredy – 19.07 • Alicji – 9.01, 18.04, 21.06, 16.12 • Aliny – 25.02, 16.06 • Alojzego – 12.03, 21.06 • Amadeusza – 30.03, 27.09 • Ambrożego – 4.04, 16.08, 16.10, 7.12 • Amalii – 20.04, 7.10 • Amelii – 30.03, 10.07 • Anastazego – 22.01, 5.12 • Anastazji – 27.02, 15.04, 25.12 • Anatola – 20.03, 2.05, 3.07, 20.11 • Anatolii – 9.07 • Andrzeja – 4.02, 16.05, 21.07, 1.11, 10.11, 24.11, 30.11 • Anety – 16.06 • Angeliki – 4.01, 17.08 • Angeliny – 29.04 • Anieli – 27.01, 28.03, 30.03, 31.05, 18.11 • Anity – 26.07 • Anny – 26.07 • Antoniego – 17.01, 1.03, 3.04, 13.06, 5.07, 24.07, 24.10, 31.10, 7.11, 28.12 • Antoniny – 1.03, 3.05, 10.05 • Anzelma – 21.04 • Apolinarego – 23.07, 23.08, 5.10 • Apolonii – 9.02 • Apolonusza – 10.04, 18.04 • Ariadny – 17.09 • Ariusza – 19.12 • Arkadego – 13.11 • Arkadiusza – 12.01, 4.03 • Arlety – 24.10 • Arletty – 3.01 • Arnolda – 15.01, 19.02, 22.03, 9.10 • Arona – 2.04 • Artura – 6.10 • Asteriusza – 20.05 • Atanazego – 2.05 • Augusta – 3.08, 31.10 • Augustyna – 28.05, 28.08 • Aurelego – 27.07 • Aureliana – 4.07 • Aurelii – 25.09 • Aureliusza – 13.09 • Balbiny – 24.03, 31.03, 2.12, 21.12 • Baltazara – 6.01 • Barbary – 4.12 • Barnaby – 11.06 • Bartłomieja – 24.08, 11.11 • Bartosza – 21.04, 24.08 • Bazylego – 2.01, 15.04, 20.05 • Bazylisa – 14.06 • Beatrycze – 29.07 • Beaty – 8.03, 6.09, 22.12 • Benedykta – 12.01, 11.03, 21.03, 4.04, 16.04, 11.07, 16.07, 12.11 • Benedykty – 6.05 • Beniamina – 31.03, 19.12 • Benigny – 1.10 • Benity – 29.06 • Benona – 16.06 • Bereniki – 14.04 • Bernadetty – 18.02, 16.04 • Bernarda – 12.03, 10.08, 20.08, 14.09, 14.10 • Bernardyna – 20.05 • Bertolda – 29.03 • Bertranda – 29.06 • Berty – 15.05 • Bianki – 1.12 • Blandyn – 5.11 • Blanki – 28.11 • Błażeja – 3.02, 29.11 • Bogdana – 19.03, 17.07, 9.10, 10.12 • Bogny – 20.06, 23.07 • Boguchwała – 18.03 • Bogumiła – 13.01, 18.01, 10.06, 3.11 • Bogumiły – 20.12 • Bogusława – 22.03, 23.09, 18.12 • Bogusławy – 18.04, 29.05 • Bogusza – 24.02 • Bohdana – 6.02, 31.08, 2.09 • Bohdany – 2.11 • Bolesława – 28.06, 19.08 • Bolesławy – 22.07 • Bonawentury – 14.07, 26.10 • Bonifacego – 10.01, 14.05, 5.06 • Boromeusza – 4.11 • Borysa – 10.08 • Borzysława – 19.06 • Bożebora – 27.04 • Bożeny – 13.03, 20.06 • Bożydara – 9.05, 2.11 • Bożywoja – 5.04 • Bratumiła – 18.10 • Bronimira – 20.05 • Bronisława – 18.08 • Bronisławy – 1.09 • Broniszka – 1.09 • Brunona – 9.03, 17.05, 6.10 • Brygidy – 1.02, 8.10 • Budzigniewa – 15.09 • Budziślawa – 1.03

Cecyliana – 16.04 • Cecylia – 22.11, 15.12 • Celestyna – 6.04, 19.05 • Celiny – 21.10 • Cezarego – 25.02, 22.08, 27.08, 3.11, 27.12 • Cezaryny – 8.04 • Christiana – 4.12 • Chwaliboga – 28.02 • Cypriana – 10.03, 8.08, 14.09, 26.09 • Cyryla – 9.02, 14.02, 18.03, 29.03, 7.07 • Czcibora – 12.11 • Czesława – 12.01, 20.04, 20.07 • Dagmary – 14.06, 12.12 • Dagny – 11.09 • Dagoberta – 23.12 • Damazego – 11.12 • Damiana – 12.02, 23.02, 25.02, 12.04, 27.09, 26.10 • Daniela – 21.07, 10.12 • Danuty – 3.01, 10.01, 16.02, 24.06, 1.10 • Darii – 25.10, 29.10, 29.11 • Dawida – 29.12 • Delfiny – 26.11, 9.12 • Demetriusa – 8.10 • Dezyderii – 8.05 • Diana – 13.08 • Dionizego – 26.02, 8.04, 9.09, 2.10, 9.10, 26.12 • Dionizji – 6.12 • Dobiegiewa – 20.01 • Dobiesława – 14.05 • Dobrochny – 1.02 • Dobromierza – 31.03 • Dobromity – 11.10 • Dobromira – 5.06 • Dobroślawa – 10.01, 24.11 • Dobrośawy – 10.01, 9.04 • Domarada – 16.08 • Domiceli – 12.05 • Dominika – 9.03, 12.05, 4.08, 14.10, 20.12, 29.12 • Dominiki – 6.07, 4.08 • Domostława – 15.01 • Donata – 17.02, 7.04, 7.08 • Doris – 7.08 • Doroty – 6.02, 7.08, 5.09 • Dymitra – 9.04 • Dyzmy – 25.03 • Dzierżysława – 16.07

Edgara – 10.06, 8.07 • Edmunda – 30.10, 16.11, 20.11, 1.12 • Edwarda – 5.01, 18.03, 13.10 • Edwina – 11.03, 4.10 • Edyty – 16.09, 20.10 • Egberta – 24.04 • Egonia – 15.07 • Eleonory – 21.02 • Eliasza – 20.07 • Eligiusza – 1.12 • Elizy – 14.06 • Elwiry – 10.02 • Elżbiety – 4.01, 18.06, 8.07, 5.11, 17.11, 19.11 • Emanuela – 26.03 • Emila – 11.10, 14.11 • Emiliana – 8.08, 6.12 • Emilii – 23.05, 30.06 • Emmy – 28.12 • Erazma – 2.06, 3.09, 25.11 • Erharda – 8.01 • Ernesta – 27.03, 13.07, 7.11 • Ernesty – 31.05 • Ernestyny – 31.07 • Erwina – 11.03, 18.07 • Erwiny – 19.01 • Eryka – 9.02, 18.05 • Estery – 7.07 • Eufemii – 20.03, 3.09 • Eugenii – 13.09, 25.12 • Eugeniusza – 4.01, 8.07, 6.09, 30.12 • Eulalii – 12.02 • Eustachego – 29.03, 16.07, 20.09, 12.10 • Euzebii – 29.10 • Euzebiusza – 14.08, 26.09, 16.12 • Ewaldą – 3.10 • Ewarysta – 26.10 • Eweliny – 24.12 • Ewy – 24.12

Fabiana – 20.01 • Fabioli – 20.01, 27.12 • Fabrycego – 22.08 • Faustyna – 15.02, 19.11 • Faustyny – 20.09 • Felicjana – 9.06, 11.11 • Felicji – 24.01, 7.03 • Felicity – 7.03, 23.11 • Feliksa – 11.01, 14.01, 21.02, 23.03, 21.04, 18.05, 30.05, 11.06, 6.11, 20.11 • Ferdynanda – 30.05 • Fernandy – 23.01 • Filemona – 21.03 • Filipa – 11.04, 1.05, 26.05, 10.07, 23.08, 13.09, 22.10 • Filipiny – 21.08, 20.09 • Filomeny – 5.07, 10.08 • Flawii – 5.10 • Flawiusza – 22.06 • Florentyna – 23.02, 7.11 • Florentyny – 20.06, 16.10 • Floriana – 4.05, 5.11, 17.12 • Flory – 29.08, 24.11 • Fortunata – 21.02 • Fortunaty – 14.10 • Franciszka – 24.01, 29.01, 2.04, 11.05, 4.06, 21.08, 17.09, 29.09, 4.10, 10.10, 27.11, 3.12 • Franciszki – 9.03, 22.12 • Fryderyka – 5.03, 29.11 • Fryderyki – 6.10 • Frydy – 18.02

Gabara – 24.03 • Gabriela – 4.02, 27.02, 24.03 • Gabrieli – 19.12 • Gaudentego – 22.01 • Gawła – 16.10 • Genowefy –

3.01, 9.11 • Georginy – 15.02 • Geralda – 13.10, 5.12 • Gerarda – 24.09, 29.12 • Gerharda – 3.10 • Gertrudy – 17.03, 13.08, 16.11 • Gerwazego – 19.06 • Gizeli – 7.05 • Glorii – 13.05 • Godzisława – 28.12 • Gościmiła – 4.06 • Gościsława – 18.04 • Gościsławy – 15.10 • Gotarda – 6.07 • Gotfryda – 13.01 • Gracjana – 18.12 • Gracji – 9.11 • Grażyny – 1.04, 26.07 • Grety – 12.01 • Grzegorza – 2.01, 11.02, 13.02, 12.03, 24.04, 4.05, 9.05, 25.05, 25.08, 17.11, 28.11, 19.12 • Grzymistawa – 12.10 • Gustawa – 2.08 • Gwalberta – 12.07 • Gwidona – 31.03, 12.09

Haliny – 1.07, 2.10 • Halki – 22.10 • Halszki – 2.03 • Hanny – 5.01 • Heleny – 2.03, 23.04, 22.05, 31.07, 13.08, 18.08 • Heliodora – 3.10 • Helmuta – 29.03 • Henryka – 19.01, 19.02, 2.03, 12.07, 15.07, 4.11 • Henryki – 17.01, 16.03 • Herberta – 16.03 • Herkulesa – 5.09 • Hermana – 7.04 • Hermenegildy – 13.04 • Hiacynty – 30.01 • Hieronima – 8.02, 20.07, 30.09 • Hilarego – 14.01, 16.03, 21.10 • Hilarii – 12.08 • Hipolita – 3.02, 13.08, 21.09 • Honoraty – 11.01, 22.12 • Honoryny – 27.02 • Horacego – 24.04 • Hortensji – 1.06, 24.10 • Huberta – 3.11 • Hugona – 1.04, 29.04, 17.11

Idalii – 15.11 • Idy – 13.04, 4.09 • Idziego – 23.04, 1.09 • Igi – 23.10 • Ignacego – 1.02, 31.07 • Igora – 1.10, 5.10 • Ildefonsa – 23.01 • Ilony – 27.01, 18.08 • Ilzy – 8.05 • Ingi – 25.10 • Innocentego – 4.07, 28.07 • Ireneusza – 6.04, 28.06, 15.12 • Ireny – 1.04, 3.04, 5.04, 5.05, 18.09, 20.10 • Iriny – 18.05 • Irminy – 24.12, 30.12 • Irmy – 18.09 • Irwina – 13.07 • Ity – 5.05 • Iwona – 23.12 • Iwony – 23.05, 27.10 • Iwy – 19.05 • Izabeli – 16.03, 3.09 • Izoldy – 6.04 • Izydora – 2.01, 15.01, 4.04, 10.05, 27.05, 14.12

Jacka – 10.02, 3.07, 17.08, 11.09, 29.10, 6.11 • Jadwigi – 15.10 • Jagody – 2.07 • Jakuba – 14.03, 30.04, 1.06, 5.07, 25.07, 6.08, 21.10, 28.11 • Jana – 17.01, 23.01, 31.01, 8.02, 8.03, 27.03, 28.03, 6.05, 15.05, 27.05, 12.06, 24.06, 26.06, 12.07, 20.08, 29.08, 20.10, 24.11, 14.12, 21.12, 23.12 • Janiny – 24.06 • Janisława – 24.06 • Januarego – 8.04, 19.09 • Januarii – 17.07 • Janusza – 21.11 • Jaremy – 6.12 • Jarogniewa – 6.12 • Jaromira – 11.04, 28.05 • Jarosława – 21.01, 25.04, 7.06 • Jaśminy – 24.02 • Jazona – 12.05 • Jeremiasza – 1.05, 26.06 • Jeremiego – 14.05, 26.06 • Jerzego – 23.04, 24.08 • Jędrzeja – 16.05 • Joachima – 16.08, 22.09, 9.12 • Joanny – 31.01, 2.02, 24.05, 21.08, 12.12 • Jolanty – 15.06 • Jonasza – 21.09 • Jonatana – 29.12 • Jordana – 6.03 • Jowity – 15.02 • Jozefata – 25.11 • Józefa – 29.01, 4.02, 15.02, 19.02, 19.03, 1.05, 27.08, 18.09 • Józefiny – 12.03, 22.10 • Judyty – 6.05, 2.07, 28.10, 14.11, 10.12 • Juliania – 7.01, 9.01, 27.01, 28.01, 13.02, 19.08, 2.09, 18.10 • Juliany – 19.06 • Julianny – 16.02 • Julietty – 17.07 • Julii – 8.04, 16.04, 22.05, 27.07, 10.12 • Jility – 30.07 • Juliusza – 8.01, 12.04, 27.05, 19.08, 20.12 • Juranda – 6.05 • Justyna – 17.09 • Justyniana – 5.02 • Justyny – 14.04, 16.06, 1.08, 26.09, 30.11

Kacpra – 6.01 • Kai – 22.04 • Kajetana – 7.08 • Kajusa – 22.04 • Kalasantego – 27.08 • Kaliksta – 14.08, 14.10 • Kaliny – 11.07 • Kamila – 18.07, 25.09 • Kamilii – 16.09 • Kariny – 2.08 • Karola – 28.01, 4.06, 4.11 • Karoliny – 9.05,

5.07, 18.11 • Karpa – 4.06 • Kasjana – 3.12 • Kastora – 13.02 • Katarzyny – 13.02, 9.03, 22.03, 5.04, 30.04, 25.11, 31.12 • Kazimiery – 21.08 • Kazimierza – 4.03, 22.03 • Kingi – 24.07 • Klary – 17.04, 12.08, 18.08 • Klarysy – 1.07, 9.08 • Klaudii – 20.03 • Klaudiuszka – 26.04, 8.11 • Klemensa – 23.01, 15.03, 23.11 • Klementa – 8.12 • Klementyny – 8.09, 23.11 • Kleofasa – 25.09 • Kleopatry – 20.10 • Klotyldy – 3.06 • Kolety – 6.03 • Konrada – 19.02, 21.04, 1.06, 21.11, 26.11, 12.12 • Konstancji – 29.01, 18.02, 19.09 • Konstantego – 11.03, 26.08, 30.11 • Kordiana – 22.10 • Korduli – 22.10 • Kornela – 16.09 • Kornelii – 31.03 • Kosmy – 27.09 • Kryspina – 21.05, 25.10 • Kryspiny – 5.12 • Krystiany – 15.12 • Krystyna – 12.11 • Krystyny – 13.03, 24.07 • Krzysztofa – 25.07 • Ksawerego – 31.01, 3.12 • Kseni – 16.04 • Kunegundy – 3.03, 24.07 • Kwiryna – 30.03

Larysy – 26.03 • Laurencji – 18.12 • Laurentego – 6.06, 23.08 • Laury – 17.06 • Lecha – 12.08 • Lechosława – 26.11 • Leokadii – 9.12 • Leona – 20.02, 14.03, 11.04, 19.04, 22.04, 12.06, 28.06, 10.11, 26.11 • Leonarda – 30.03, 6.11 • Leoncjusza – 13.01 • Leonida – 15.04 • Leonii – 22.04, 12.06 • Leontyny – 19.04 • Leoparda – 30.09 • Leopolda – 15.11 • Leszka – 3.06 • Liberaty – 18.01 • Liberta – 23.09 • Lidii – 27.03, 3.08 • Ligii – 11.08 • Liliany – 14.02 • Lilianny – 4.09 • Lilii – 30.04, 27.07 • Lolity – 15.09 • Longina – 15.03 • Lubomira – 21.03, 1.05 • Lubora – 13.09 • Lubostawa – 12.04 • Luby – 28.09 • Lucjana – 7.01, 11.02, 13.06 • Lucjusza – 11.02, 3.12, 13.12 • Lucyny – 30.06, 17.10 • Ludmiły – 20.02, 7.05, 30.07, 26.10 • Ludomira – 28.02, 10.11 • Ludwika – 31.01, 25.08, 9.10 • Ludwiki – 15.03 • Ludomira – 31.07 • Ludostawa – 11.03, 30.11 • Luizy – 25.08 • Lukrecji – 7.06 • Lutomira – 10.10 • Lutosława – 26.01

Ładysława – 25.09 • Łazarza – 17.12 • Łucjana – 26.10 • Łucji – 4.03, 25.06, 6.07, 13.12 • Łukasza – 17.02, 22.04, 10.09, 18.10, 17.12

Machabeusza – 14.08 • Macieja – 30.01, 24.02, 11.11 • Magdaleny – 27.05, 29.05, 22.07 • Mai – 9.04 • Makarego – 2.01, 28.02, 10.03, 10.04 • Maksyma – 8.04, 8.06, 27.12 • Maksymiliana – 29.05, 12.10, 27.11 • Maliny – 24.08 • Malwiny – 4.07 • Małgorzaty – 18.01, 22.02, 10.04, 13.04, 10.06, 13.07, 17.10, 16.11 • Mamerta – 11.05 • Manfreda – 4.10 • Marcelego – 16.01, 10.03, 9.04, 30.12 • Marceli – 31.01 • Marcelina – 14.07 • Marceliny – 9.01, 26.04 • Marcina – 13.04, 8.10, 24.10, 3.11, 11.11, 7.12 • Marcjala – 30.06 • Marcjana – 17.06 • Marcjanny – 9.01, 2.06 • Marianna – 17.01, 30.04, 1.07 • Marianny – 26.05, 2.06 • Marietty – 31.05 • Marii – 2.02, 25.03, 9.04, 26.04, 28.04, 3.05, 24.05, 27.06, 2.07, 5.08, 15.08, 26.08, 8.09, 12.09, 7.10, 16.11, 25.11, 8.12 • Marii Magdaleny – 25.05 • Mariny – 18.06 • Marioli – 25.03, 3.05 • Mariusza – 19.01, 31.12 • Marka – 24.02, 24.03, 25.04, 18.06, 28.09, 7.10, 22.11 • Marleny – 23.10 • Marty – 22.02, 29.07 • Martyna – 27.04 • Martyny – 30.01 • Maryli – 27.06 • Maryny – 3.03, 30.07 • Marzeny – 26.04 • Masława – 1.01 • Mateusza – 21.09 • Matyldy – 11.01, 14.03 • Maura – 22.11 • Maurycego – 20.03, 22.09 •

Medarda – 8.06 • Melanii – 31.12 • Melchiora – 6.01, 7.09, 7.11 • Metodego – 14.02, 7.07 • Michaliny – 29.09 • Michała – 26.01, 14.03, 10.04, 4.05, 23.05, 25.08, 29.09 • Mieczysława – 1.01 • Mieszka – 1.01 • Mikołaja – 21.03, 19.05, 2.06, 10.09, 13.11, 6.12 • Mileny – 24.05 • Miłosława – 2.02 • Miłosza – 25.01 • Mirellii – 7.10 • Mirona – 17.08 • Miroslawa – 26.02 • Miroslawy – 2.02, 26.07 • Miry – 11.05 • Modesta – 12.02 • Modesty – 5.11 • Moniki – 4.05, 27.08 • Młyciąława – 8.01, 8.03 • Młyciąwoja – 4.11

Nadii – 1.08 • Nadziei – 15.05 • Napoleona – 15.08 • Narczya – 18.03, 29.10 • Natalii – 27.07, 1.12 • Nelli – 10.11, 17.03 • Nestora – 26.02, 8.09 • Nikifora – 1.03 • Nikity – 10.06 • Nikodemka – 3.08, 15.09 • Niny – 14.01, 15.12 • Norberta – 6.06 • Normy – 26.01 • Nory – 21.01, 12.02

Odona – 14.01, 18.11 • Ody – 27.11 • Ofelii – 13.05 • Oktawiana – 23.03 • Oktawii – 16.03 • Oktawiusza – 20.11 • Olafa – 29.07 • Olecha – 8.08 • Olgi – 11.07 • Olgierda – 10.02, 11.02, 4.11 • Olimpii – 17.12 • Oliwii – 5.03 • Onufrego – 12.06 • Oresta – 9.11 • Oskara – 3.02 • Ostapa – 20.02 • Oswalda – 5.08 • Ottona – 3.07 • Otylii – 13.12

Pafnucego – 19.04 • Pankracego – 3.04, 12.05 • Paschalisa – 17.05 • Patrycji – 13.03, 28.08 • Patrycjesza – 9.07 • Patryka – 17.03 • Paulina – 10.10 • Pauliny – 26.01, 26.05, 6.06, 22.06, 21.07, 31.08, 2.12 • Pawła – 15.01, 25.01, 6.02, 2.03, 7.03, 28.04, 26.06, 29.06, 19.10, 19.11 • Pelagii – 23.03, 9.06, 11.07, 8.10, 19.10 • Pelagiusza – 9.06 • Petroneli – 31.05 • Piotra – 18.01, 8.02, 21.02, 19.05, 29.06, 1.08, 9.09, 11.09, 19.10, 2.12, 4.12, 21.12, 25.12 • Piusa – 5.05 • Polikarpa – 26.01, 22.02 • Pompejuszka – 14.12 • Praksedy – 21.07 • Prokopa – 8.07 • Prospera – 23.06 • Prota – 11.09, 11.11 • Protazego – 19.06, 4.08 • Przemysława – 27.01, 13.04, 30.10 • Przybysława – 27.01 • Pulcherii – 10.09

Racibora – 29.08 • Radomiła – 11.06 • Radomity – 13.07 • Radomira – 28.01 • Radosława – 12.02, 2.03, 8.09 • Radosławy – 10.12 • Radzimira – 12.09 • Rafaela – 20.06 • Rafała – 24.01, 24.10, 20.11, 2.12 • Raissy – 28.06 • Rajmundka – 7.01, 23.01, 31.08 • Rebeki – 30.08 • Reginy – 7.09, 21.11 • Remigiusza – 1.10 • Renaty – 12.11 • Renego – 18.10 • Reny – 7.09 • Rity – 29.04, 22.05 • Roberta – 24.01, 21.02, 17.04, 29.04, 13.05, 7.06 • Rocha – 16.08 • Rodryga – 13.03 • Rogera – 15.11 • Roksany – 14.09 • Rolanda – 9.08 • Romana – 28.02, 9.08, 18.11, 24.11 • Romany – 23.02 • Romualda – 7.02, 9.08 • Romy – 23.02 • Rościsława – 17.01 • Rozalii – 4.09, 4.10 • Róży – 6.03, 30.08, 4.09 • Rudolfa – 17.04, 21.06 • Rudolfiny – 21.06 • Rufina – 7.04 • Ruperta – 27.03 • Ruty – 16.07 • Ryszarda – 7.02, 3.04 • Ryszardy – 7.09

Sabiny – 29.08, 27.10, 5.12 • Saby – 5.12 • Salezego – 29.01 • Salomei – 17.11 • Salomona – 28.09 • Samuela – 20.08 • Sandry – 26.08 • Sary – 19.01 • Saturnina – 31.10, 29.11 • Sawy – 7.05 • Scholastyki – 10.02 • Sebalda – 19.08 • Sebastiana – 20.01, 8.02, 31.12 • Serafina – 12.10, 14.11 • Sergiusza – 9.09 • Serwacego – 13.05 • Sewera – 15.10, 8.11 • Seweryna – 8.01, 8.04, 8.06, 23.10, 1.11, 19.11, 30.12 • Skarbimira – 19.10 • Sławobora – 14.12 • Sławoja – 9.06 •

Sławomira – 17.05, 5.11 • Sławomiry – 23.12 • Sławy – 24.01, 6.08 • Sobiesława – 20.08, 28.08 • Sobiesławy – 1.12 • Soni – 28.03 • Stanisława – 8.05, 13.11 • Stanisławy – 5.08 • Stefana – 17.04, 2.09, 22.11, 11.12 • Stelli – 15.08 • Strzeżysława – 2.01 • Sulimira – 30.05 • Sulisława – 2.12 • Sybilii – 19.03, 9.10 • Sydonii – 19.09 • Sykstusa – 28.03, 6.08 • Sylwany – 10.07 • Sylwestra – 26.11, 31.12 • Sylwii – 3.11 • Sylwina – 12.09 • Sylwiusa – 8.08 • Symona – 10.05, 23.05 • Szczepana – 26.12 • Szczęsnego – 30.08 • Szymona – 5.01, 16.02, 18.02, 18.07, 3.09, 28.10

Ścibora – 9.09 • Świętosława – 31.08 • Świętosławy – 3.05 • Tadeusza – 28.10 • Tamary – 3.06 • Tatiany – 25.01 • Tekli – 30.08, 23.09 • Teodora – 7.02, 26.03, 15.04, 4.07, 19.09, 24.09, 23.10, 9.11, 27.12 • Teodory – 1.04 • Teodozji – 2.04, 29.05 • Teodozjusza – 25.10 • Teofila – 5.03, 27.04, 2.10, 13.10, 20.12 • Teofili – 28.12 • Teresy – 3.10, 15.10 • Tobiasza – 13.06, 2.11 • Tomasza – 7.03, 22.09, 21.12, 29.12 • Tomila – 10.10 • Tomira – 24.09 • Tomistawa – 21.12 • Tristana – 5.04 • Trofima – 2.10 • Tycjana – 3.03 • Tymona – 19.04 • Tymoteusza – 26.01, 21.05, 22.08 • Tytusa – 4.01, 6.02, 18.09

Ubysława – 30.07 • Ulryka – 11.04, 14.07 • Urbana – 2.04, 25.05, 2.07, 31.10, 19.12 • Ursyna – 9.11 • Urszuli – 21.10, 21.11

Waclawa – 4.03, 4.04, 15.04, 28.09 • Waldemara – 5.05, 11.12 • Walentego – 7.01, 14.02, 2.05 • Walentyny – 25.07 • Walerego – 28.01 • Waleriana – 29.01, 14.04, 14.06, 27.11, 15.12 • Waleriany – 23.08 • Walerii – 16.01, 28.04, 5.06, 9.12 • Waleriusza – 16.01 • Waltera – 5.06, 29.11 • Wandy – 23.06 • Warcisława – 1.11 • Wasyla – 25.04 • Wawrzyńca – 22.07, 10.08, 5.09, 14.11 • Weroniki – 13.01, 4.02, 17.05, 9.07, 12.07 • Wery – 30.09 • Wespazjana – 18.07 • Wieńczysława – 25.03, 16.05 • Wiery – 12.07 • Wierzchosławy – 3.03 • Wiesława – 7.06, 9.12 • Wiesławy – 22.05 • Wiktoria – 25.02, 6.03, 12.04, 8.05, 14.05, 21.05, 28.07, 17.10, 8.11, 18.12 • Wiktorii – 23.12 • Wiktoriusza – 28.05 • Wiktoryna – 29.03 • Wiktoryny – 10.05, 1.11 • Wilhelma – 10.01, 6.04, 28.05, 8.06, 25.06 • Wilhelminy – 25.10 • Wincentego – 22.01, 8.03, 5.04, 19.07, 27.10 • Wioletty – 25.05, 29.10 • Wirgiliusza – 27.11 • Virginiusza – 8.12 • Wiślawa – 7.06 • Wita – 15.06 • Witalisa – 28.04, 10.07, 20.10, 4.11 • Witolda – 15.06, 12.11 • Władysława – 2.04, 27.06 • Włodzimierza – 16.01, 15.07, 11.08 • Włodzisława – 27.06 • Włodzisławy – 13.12 • Włodzisława – 19.07 • Wojciecha – 23.04 • Wojmira – 11.12 • Wróciwoja – 26.12 • Wszcieceha – 28.10

Zachariasza – 6.09 • Zbigniewa – 17.02, 17.03, 1.04 • Zbysława – 17.11 • Zdzisława – 3.01, 29.01, 28.11 • Zdzisławy – 16.12 • Zefiryna – 20.12 • Zefiryny – 26.08 • Zenobii – 30.10 • Zenona – 14.02, 12.04, 23.06, 9.07, 22.12 • Ziemiowita – 19.10, 6.11 • Zofii – 15.05, 30.09 • Zuli – 11.08 • Zuzanny – 24.05, 11.08 • Zygfryda – 16.02, 22.08 • Zygmunta – 2.05 • Zaty – 27.04

Żakliny – 8.02 • Żanety – 27.12 • Żanny – 17.08 • Żegoty – 23.10 • Żelisława – 23.07 ■

www.cza.pl
cza@cza.pl

Prenumerujac



Patronat
POLSKIE Towarzystwo LEKARSKIE
POLSKI KOMITET ZIELARSKI
ISSN 1233-2755
Rok założenia 1992
Punktacja:
Ministerstwa Nauki
i Szkolnictwa Wyższego: 6 pkt

inwestujesz w siebie
i swoją aptekę

Uwaga:

„Czasopismo Aptekarskie”
dostępne jest wyłącznie
w prenumeracie redakcyjnej!

Na wszelkie pytania
odpowiadamy pod telefonem:
Zofia Soborowska 022 879-98-69
lub Jadwiga Szymańska 0-601-986-688

Wykaz dostępnych publikacji książkowych Wydawnictwa Farmapress niezbędnych w ciągłym szkoleniu farmaceutów

(zgodnym z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie ciągłych szkoleń farmaceutów
Dz. U. z 2007 r. nr 59, poz. 403)

dr n. farm. Jerzy Łazowski

„Podstawy opieki farmaceutycznej w teorii i praktyce aptecznej”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2005, s. 220, cena 89,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 47,25 zł (w tym VAT 5%)

dr hab. n. med. Marcin Czech

„Farmakoekonomika w opiece farmaceutycznej”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2008, s. 248, cena 68,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 36,75 zł (w tym VAT 5%)

mgr farm. Ewa Zygałdo

„Komunikacja w pracy aptekarza. Wybrane aspekty teoretyczne i praktyczne”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2010, wyd. II, s. 124, cena 31,50 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 23,10 zł (w tym VAT 5%)

dr n. farm., mgr prawa Agnieszka Zimmermann, aptekarz praktyk

„Apteka jako ośrodek świadczący opiekę farmaceutyczną”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2010, s. 224, cena 89,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 47,25 zł (w tym VAT 5%)

dr n. farm. Paweł Bodera, prof. dr hab. n. farm. Barbara Filipek,

dr n. farm. Marek Jędrzejczak, dr hab. n. med. Jan Ruxer, dr n. farm. Jacek Sapa,

prof. dr hab. med. Barbara Zahorska-Markiewicz

„Profilaktyka oraz leczenie nadwagi i otyłości”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2010, s. 168, cena 78,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 47,25 zł (w tym VAT 5%)

dr n. med Mariusz Jasik

„Opieka diabetologiczna. Wybrane zagadnienia diabetologii klinicznej dla aptekarzy”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2005, s. 360, cena 89,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 47,25 zł (w tym VAT 5%)

prof. dr hab. Jerzy Brandys, dr n. med. Mariusz Jasik, prof. dr hab. Sławomir Lipski,

dr n. farm. Jerzy Łazowski, dr n. farm. Agnieszka Skowron

„Opieka farmaceutyczna w nadciśnieniu tętniczym.

Wybrane zagadnienia dla aptekarzy”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2006, s. 272, cena 89,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 47,25 zł (w tym VAT 5%)

dr n. farm. Sebastian Polak, dr n. farm. Agnieszka Skowron,

mgr farm. Wioletta Turska, mgr farm. Barbara Wiśniowska

„Prowadzenie opieki farmaceutycznej i rozwiązywanie

problemów lekowych na wybranych przykładach”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2010, s. 168, cena 89,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 47,25 zł (w tym VAT 5%)

dr n. med. Stanisław R. Burzyński

„Geny życia”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2008, s. 116, cena 68,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 36,75 zł (w tym VAT 5%)

mgr farm. Jolana Suchocka-Strycko, Christopher A. Strycko

„Angielski w praktyce aptecznej. Dialogi przy pierwszym stole”

Wydawnictwo Farmapress® Warszawa 2011, s. 180, cena 89,25 zł (w tym VAT 5%), po rabacie 47,25 zł (w tym VAT 5%)

Rabaty udzielane są prenumeratorom „Czasopisma Aptekarskiego”.

Opłaty za pakowanie i koszt przesyłki ponosi Wydawca.

ISSN 1233-2755
Vol. XVIII
Rok założenia 1992
Nr 12 (216)
Grudzień 2011

Punkcja:
Ministerstwa Nauki
i Szkolnictwa Wyższego **6** pkt
Index Copernicus:
Wydawnictwo Farmapress®: **10,63** pkt
Czasopismo Aptekarskie®: **4,15** pkt



93. rocznica odzyskania niepodległości Polski

RODEM Z ZAMOŚCIĄ

W czasie wystąpienia na posiedzeniu Rady Miejskiej red. Wiktor Szukiel zgłosił inicjatywę powołania komitetu budowy pomnika Leopolda Skulskiego i jego odslonięcia w 95. rocznicę odzyskania niepodległości przez Polskę.

© Wiktor Szukiel



Niecodzienny charakter miały obchody 93. rocznicy odzyskania niepodległości przez Polskę, które odbyły się w Zamościu.

Wszystkie wydarzenia podporządkowane zostały upamiętnieniu postaci najmłodszego premiera II Rzeczypospolitej, magistra farmacji Leopolda Skulskiego, urodzonego w tym mieście.

Uroczystości rozpoczęły się w Ratuszu sesją Rady Miejskiej pod przewodnictwem Jana Wojciecha Matwiejczuka, której głównym punktem był referat okolicznościowy wygłoszony przez dr. Łukasza Kota, przewodniczącego Komitetu Upamiętnienia Leopolda Skulskiego w Zamościu. Składał się on z dwóch części: prezentacji multimedialnej (dokumenty, zdjęcia, fragmenty wspomnień związane z Leopoldem Skulskim, pochodzące z różnych zakątków świata, czyli Kanady, Stanów Zjednoczonych, Szwecji, Rosji, a także z archiwów polskich – unikatowych materiałów w większości nigdy wcześniej nie pu-



© Wiktor Szukiel

Uczestnicy sesji Rady Miejskiej w Zamościu

blikowanych) oraz przypomnienia okresu łódzkiego Leopolda Skulskiego, kiedy to sprawował funkcję radnego, a później burmistrza miasta Łodzi w latach 1917-1918, podczas przejmowania władzy z rąk zaborców.





Wydawca „Czasopisma Aptekarskiego” – Wiktor Szukiel w imieniu Rady Naukowej i redakcji wręcza dr. Łukaszowi Kotowi Honorowy Dyplom „Czasopisma Aptekarskiego”. Dyplom przyznany został za inicjatywę oraz organizację ufundowania tablicy pamiątkowej poświęconej zasłużonemu farmaceucie II RP Leopoldowi Skulskiemu

Następnie okolicznościowe wystąpienia wygłosili: pani Małgorzata Skulska-Lundgren, reprezentująca rodzinę Leopolda Skulskiego, na stałe zamieszkającą w Szwecji, przedstawiciel Naczelnej Rady Aptekarskiej, mgr farmacji Michał Grzegorczyk oraz redaktor Naczelnego Czasopisma Aptekarskiego, Wiktor Szukiel.

Gospodarze uroczystości otrzymali dziesiątki listów gratulacyjnych. W jednym z nich Maciej Klimczak, podsekretarz stanu w Kancelarii Prezydenta

Rzeczypospolitej Polskiej napisał: „Chciałbym serdecznie pogratulować pomysłu, by 93 rocznicę odzyskania przez Polskę niepodległości świętować w poczuciu radości i dumy z wybitnych Polaków, których działalność patriotyczna przyczyniła się do stworzenia niezależnego państwa na gruncie trzech całkowicie odmiennych tradycji polityczno-ustrojowych. (...) Symbolicznym aktem odsłonięcia tablicy

nie tylko przypominamy działalność Leopolda Skulskiego, ale staramy się także wskazać nań jako wzór wytężonej pracy na rzecz Ojczyzny. Takie inicjatywy mają ogromne znaczenie w procesie wzmacniania obywatelskiej postawy dzisiejszej młodzieży. (...) Od dziś, przechadzając się po zamojskim Rynku, można będzie na moment przystanąć przy tablicy, przeczytać informację, zapamiętać daty i fakty, które wiążą się z historią Zamościa, ale i całego kraju. Na tym polega pie-

lęgnowanie tradycji dla dobra kolejnych pokoleń”.

Uroczystą sesję zakończył koncert w wykonaniu Miry Szary, absolwentki Zamojskiej Szkoły Muzycznej i Gdańskiej Akademii Muzycznej, na który złożyły się pieśni wybitnych polskich kompozytorów.



© Wiktor Szukiel

Koncert pieśni polskich, przy fortepianie Piotr Stopa, nauczyciel klasy fortepianu w Zamojskiej Szkole Muzycznej

Uczestnicy sesji przeszli następnie na Rynek Wielki, gdzie integracyjną częścią podniosłej manifestacji zgromadzonych licznie mieszkańców miasta, było odsłonięcie tablicy pamiątkowej. Po manifestacji w Katedrze Zamojskiej odprawiona została msza święta w intencji Ojczyzny.

mgr Jadwiga Szymańska

O wysokiej randze uroczystości świadczyć może fakt udziału w nich znamienitych gości. Byli to: Jerzy Chróścikowski – senator RP, Sławomir Zawiślak – poseł na Sejm RP, prezes Światowego Związku armii Krajowej Okręg Zamość, Mariusz Grad – poseł na Sejm RP, Franciszek Krzyszczuk – Kawaler Orderu Virtuti Militari, Arkadiusz Bratkowski – przewodniczący sejmiku Województwa Lubelskiego, Henryk Mateja – Starosta Powiatu Zamojskiego, Kazimierz Mielnicki – przewodniczący Rady Powiatu. Marcin Zamoyski – prezydent miasta, ks. biskup dr Wacław Depo – Ordynariusz Diecezji Zamojsko-Lubaczowskiej, ks. kapelan ptk Bogusław Romankiewicz – proboszcz parafii Jana Bożego, ks. prałat Eugeniusz Goliński – Honorowy Obywatel Zamościa.

NAJMŁODSZY PREMIER II RP

dr Łukasz KOT

Komitet Upamiętnienia Leopolda Skulskiego w Zamościu
e-mail: lukaszkot@poczta.onet.pl



Farmaceuta – aptekarz Leopold Skulski, jeden z najwybitniejszych polityków wywodzących się z Zamościa to jedyny w dziejach przedstawiciel tej profesji, który pełnił funkcję premiera rządu odrodzonej w 1918 roku Polski, piastował stanowisko burmistrza Łodzi, a w wojnie bolszewickiej 1920 roku był ministrem spraw wewnętrznych.

Dla współczesnych rodaków to postać dość tajemnicza, gdyż pisze o nim jedynie wąskie grono historyków (skromna jest zwłaszcza powszechna wiedza o jego działalności jako farmaceuty). Urodził się 15 lutego 1877 w Zamościu, w zubożałe rodzinie inteligencko-szlaheckiej herbu Rogala Adolfa Skulskiego i Bronisławy Skulskiej z wołyńskiego rodu Leliwów; wychował się i wykształcili na aptekarza.

W roku 1894, po czterech latach nauki, jako zdolny i pracowity uczeń z medalem ukończył progimnazjum w Zamościu (egzamin maturalny w gimnazjum męskim w Lublinie zdał jako ekstern dopiero w 1901 roku) i po złożeniu egzaminu ustnego ze znajomości języka rosyjskiego, polskiego, łacińskiego, niemieckiego oraz zasad arytmetyki i umiejętności wyraźnego pisania 21 grudnia tegoż roku Oddział Lekarski Rządu Gubernianego Lubelskiego nadal mu tytuł ucznia aptekarskiego.

Niestety, rodzina z powodów finansowych nie była w stanie wysłać go na studia, rozpoczął więc praktykę w aptece prowizora Czubaszki w Zamościu, a po roku przeniósł się do apteki prowizora farmacji Migurskiego w Krasnymstawie,



© Zbiory Komitetu Upamiętnienia Leopolda Skulskiego w Zamościu

Odsłonięcia tablicy poświęconej Leopoldowi Skulskiemu dokonuje Prezydent Miasta Zamościa – Marcin Zamoyski w towarzystwie pani Marzeny Skulskiej-Lundgren, dr. Łukasza Kota i Zamojskich Zuchów

Tablicę pamiątkową ufundowano dzięki Komitetowi Upamiętnienia Leopolda Skulskiego w Zamościu w składzie: mgr farm. Ewa Dąbska, mgr farm. Marzena Gontarz-Otłowska, prof. dr hab. Jan Jachymek, mgr Andrzej Kędziora, mgr Hanna Maziarczyk, mgr Maria Puśniak, mgr Maria Rzeźniak, ks. Jacek Rak, Edward Słoniewski, lek. med. Jerzy Ślupecki, mgr Andrzej Urbański, Marcin Zamoyski

gdzie jako uczeń aptekarski pracował do 18 grudnia 1897 roku.

W styczniu 1898 roku wyjechał do Warszawy, gdzie na Oddziale Farmaceutycznym Wydziału Lekarskiego Cesarskiego Uniwersytetu Warszawskiego rozpoczął kurs aptekarski. Naukę zakończył 18 marca tegoż roku, uzyskując stopień pomocnika farmacji, i zatrudnił się w aptece mgr. farm. Zdzisława Kłossowskiego w Zamościu.



Pochody sztandarowe szkół, uczelni i zakładów pracy Zamościa w trakcie odsłonięcia tablicy



Kwiaty i wieńce pod tablicą pamiątkową poświęconą magistrowi farmacji Leopoldowi Skulskiemu złożyły ponad sto delegacji ze szkół, zakładów pracy i organizacji pozarządowych oraz posłowie na Sejm RP z Zamościa i województwa lubelskiego

► Pracował tam do listopada 1899 roku, po czym przeniósł się do wsi Dobrów w byłym pow. będzieńskim i tu zatrudnił się u prowizora Zólczyńskiego. Do Zamościa powrócił 1 lipca 1900 roku, rozpoczynając praktykę w aptece Karola Kłosowskiego. Ostatecznie aptekę tę opuścił 12 lipca 1901 roku, podejmując studia na Oddziale Farmaceutycznym Wydziału Lekarskiego Cesarskiego Uniwersytetu Warszawskiego.

Dwuletni uniwersytecki kurs na prowizora zakończył się egzaminem (m.in. z mineralogii, botaniki, zoologii, fizyki, chemii, surowców leczniczych,

czych, farmacji, farmakologii oraz z pierwszej pomocy w nagłych wypadkach) oraz warunkiem wysłuchania w Szkole Farmaceutycznej Warszawskiej, którejkolwiek akademii medyczno-chirurgicznej lub na uniwersytecie wykładów z nauk farmaceutycznych, po czym pomocnik aptekarski Leopold Skulski 31 października 1903 roku otrzymał stopień prowizora (diplom Rada UW zatwierdziła 5 czerwca 1903 r.) i w tym samym roku rozpoczął studia na Wydziale Chemii Cesarskiego UW, gdzie także rozpoczął działalność społeczną jako przewodniczący zarządu Koła Bratniej Pomocy Studentów UW.

W roku 1904 Skulski rozpoczął studia na Wydziale Chemii Technische Hochschule w Karlsruhe w Niemczech i dwa lata później uzyskał dyplom inżyniera chemika. Tu także włączył się w działalność społeczno-polityczną, zostając prezesem Polskiego Towarzystwa Akademickiego – korporacji studentów Polaków w Karlsruhe, i reprezentując je na XIX Zjeździe Zjednoczenia Towarzystw Młodzieży Polskiej za Granicą w grudniu 1905 roku w Genewie (przewodniczył obradom tego forum i doprowadził do połączenia zwalczających się dwóch organizacji: Zjednoczenia Towarzystw Młodzieży Polskiej i Związku Młodzieży Akademickiej).

W wieku 28 lat, z dyplomem inżyniera chemii Leopold Skulski wrócił w 1906 r. do kraju i osiedlił się na krótko w Warszawie, zostając kierownikiem jednego z zakładów produkcyjnych

Warszawskiego Towarzystwa Akcyjnego „Motor”, który miał dwa oddziały: I Oddział Chemiczno-Farmaceutyczny oraz II Oddział Wód Mineralnych Sztucznych. W roku 1907 przeniósł się do filii zakładów „Motor” w Łodzi, gdzie zajmował się sprzedażą leków i preparatów farmaceutycznych.

Od czerwca 1910 roku prowizor, inżynier chemii Leopold Skulski powrócił do aptekarstwa, wydzierżawiając od Oswalda Gessnera za poręczeniem w wysokości 5 tys. rubli istniejącą od 1906 r. aptekę przy ul. Cegielnianej (obecnie

Stefana Jaracza). Dwa lata później w budynku obok apteki otworzył własną fabrykę krochmalu.

Kolejna łódzka apteka, w której pracował Leopold Skulski, to apteka Franciszka Winnickiego przy ul. Piotrkowskiej, w której objął po Mieczysławie Ptaszyńskim stanowisko prowizora zarządzającego. W roku 1916 wykupił tę aptekę od Winnickiego i przeniósł tam także fabrykę krochmalu.

W czerwcu 1909 roku powstało Łódzkie Stowarzyszenie Aptekarzy, które postanowiło zwołać zjazd aptekarzy, a jego organizację powierzyło trójce aptekarzy, wśród nich Leopoldowi Skulskiemu. I Zjazd Aptekarzy Królestwa Polskiego w Łodzi odbył się w dniach 21-22 maja 1912 roku, uczestniczyło w nim 180 aptekarzy, którzy wysłuchali 29 referatów, wśród nich wystąpienia Skulskiego, który mówił o standaryzacji leków. Delegaci przyjęli 21 uchwał dotyczących warunków pracy w aptekach. Zjazd pokazał duży potencjał naukowy łódzkiego środowiska aptekarskiego.

Po wybuchu I wojny światowej Leopold Skulski wszedł w skład utworzonego 3 sierpnia 1914 r. Centralnego Komitetu Milicji Obywatelskiej, zostając przewodniczącym sekcji farmaceutycznej powołanej przez Łódzkie Stowarzyszenie Aptekarzy w marcu 1915 roku, która czuwała nad starnością przyrządania leków, zajmowała się zapatrzeniem farmaceutycznym, kontrolą jakości wód mineralnych, prowadziła ewidencję aptek a przede wszystkim ochraniała leki i artykuły sanitarne przed rekwizycjami niemieckimi (po roku komitet został przez Niemców rozwiązany).

W Łodzi rozpoczęła się działalność publiczna Skulskiego, która zaprowadziła go na urząd prezesa Rady Ministrów II RP. Na początku został czynnym działaczem Towarzystwa Gimnastycznego „Sokół”, a po jego zdelegalizowaniu przez władze carskie, od 19 czerwca 1909 r. prezesem Towarzystwa Zwolenników Rozwoju Fizycznego.

Od 1916 roku działał w Łódzkiej Miejskiej Radzie Opiekuńczej, wchodząc w skład komisji, która wysyłała dzieci na wieś, opracował raport dotyczący opieki nad dziećmi i młodzieżą, który przedstawił wizytującemu 9 maja 1917 r. miasto księciu Eustachemu Sapieże.



Warta honorowa żołnierzy miejscowego garnizonu wojskowego i straży miejskiej w Zamościu

© Wiktor Szukiel

Podczas I wojny światowej niejednokrotnie pertraktował z władzami niemieckimi w kwestii utworzenia stowarzyszenia pod nazwą Polskie Towarzystwo Gimnastyczne i to mu się udało: 6 sierpnia 1916 roku odbyło się zebranie założycielskie stowarzyszenia pod tą nazwą, zaś Skulski został jego prezesem. Zrezygnował jednak z tej funkcji, pozostając jedynie członkiem zarządu towarzystwa, w kwietniu 1917 roku, gdy został burmistrzem Łodzi.

Po wyborach w styczniu 1917 roku Leopold Skulski został radnym Rady Miejskiej w Łodzi, jednym z dwóch z listy Polskiego Komitetu Wyborczego, i po trwającym kilka miesięcy konflikcie w jej łonie, dotyczącym języka polskiego jako urzędowego w magistracie oraz obsady stanowiska burmistrza, po długich targach z władzami okupacyjnymi, otrzymał od prezydenta policji nominację na II burmistrza Łodzi (naburmistrzem został Niemiec Schoppen) i miał tę funkcję pełnić przez pół roku – do wyboru następcy przez Radę Miejską. Jako radny był też przewodniczącym jej Komisji Niesienia Pomocy Biednym, zastępcą przewodniczącego Komisji Budżetowo-Finansowej oraz Urzędu Miar i Wag.

Skulski na forum Rady Miejskiej poruszał głównie sprawy socjalne: domagał się zwiększenia pensji nauczycielom i robotnikom, unormowania płac urzędników. Okazał się sprawnym organizatorem i dość szybko dostosował Zarząd Miasta do modelu samorządowego. Nic więc



Delegacja przedstawicieli rzemieślników i przesiębiorców w Zamościu w oczekiwaniu na złożenie kwiatów pod tablicą pamiątkową



Delegacja Okręgowej Izby Aptekarskiej w Lublinie

► dziwnego, że 29 września 1917 roku specjalnym rozporządzeniem cesarsko-niemiecki prezydent policji mianował go nadburmistrzem Łodzi, ustalając wynagrodzenie na 18 tys. marek rocznie, a wydatki reprezentacyjne i mieszkaniowe na 6 tys. marek.

Jako burmistrz Skulski żywo interesował się sprawami socjalnymi mieszkańców, o których często mówił na sesjach Rady Miejskiej. W październiku 1917 r. na jego wniosek radni przeznaczyli np. dodatkowo 60 tys. marek na dożywianie dzieci, apelował też o zwiększenie liczby bezpłatnych i ulgowych obiadów.

Obowiązki Leopolda Skulskiego jako burmistrza Łodzi zakończyły się, gdy 26 stycznia 1919

roku został posłem na Sejm Ustawodawczy z listy Związku Ludowo-Narodowego. Miał pracować w Komisji Administracyjnej i Komisji Robót Publicznych, ale stało się inaczej: w grudniu 1919 roku, po dymisji rządu Ignacego Paderewskiego naczelnik państwa Józef Piłsudski na wniosek Sejmu powierzył mu misję utworzenia rządu. Nie chciał bowiem, by premierem został Korfany, którego nie lubił także Witos. Dlatego porozumiał się z jednym z byłych wiceprezesów Narodowego Zjednoczenia Ludowego – Leopoldem Skulskim. Do przyjęcia funkcji premiera i tworzenia nowego rządu nakłaniał Skulskiego także sam Wincenty Witos, przywódca najliczniejszego klubu w Sejmie, przekonany, że da sobie radę i znajdzie większość w Sejmie.

Koalicyjny rząd Leopolda Skulskiego powstał dość szybko: zaprzysiężenie gabinetu odbyło się 13 grudnia 1919 roku i tego samego dnia rozpoczął swoje czynności.

Leopold Skulski był jednym z najmłodszych premierów II RP (obejmując funkcję, miał ok. 43 lat), nie ulegał mimo to silnej osobowości Witosa, a Piłsudskiemu pozostawił wolną rękę w działaniach wojennych z bolszewikami. Nie znaczy to jednak, że nie wiedział, co dzieje się na froncie. Był dokładnie informowany i miał wpływ przy najmniej na niektóre decyzje.

Nie angażując się zbytnio w politykę zagraniczną, Skulski uwagę poświęcił koordynacji pracy rządu. Przetrwał na stanowisku siedem miesięcy, a były to czasy, gdy rządy zmieniały się bardzo często.

Był postacią charyzmatyczną, uosabiał typ mediatora kierującego się kompromisem. Mimo że nie był dobrym mówcą, wyróżniał się spośród posłów. Liczyła się dla niego racjonalna polityka gospodarcza. Wzmocnił Radę Ministrów i poszczególne resorty. Miał własną koncepcję państwa, był inicjatorem wielu przedsięwzięć, choć nie ustrzegł się błędów.

Rząd Skulskiego swego programu nie spełnił – miał przeprowadzić ustawę o przymusowej

parcelacji, ale zwlekał, bo trwała wojna polsko-bolszewicka.

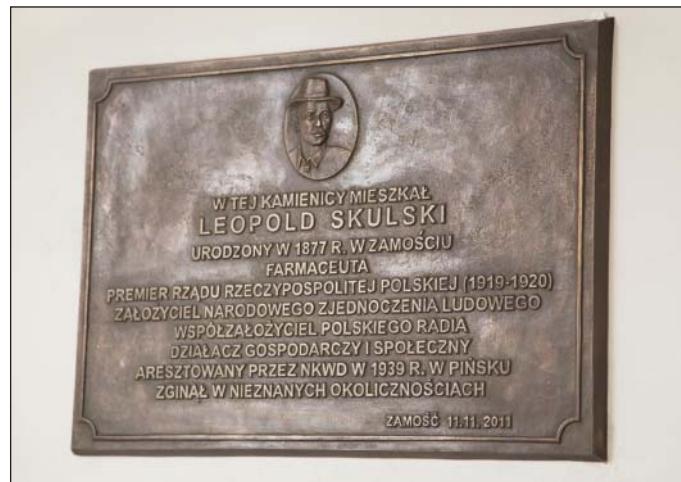
W roku 1920, wobec niepowodzenia wyprawy kijowskiej i opuszczenia rządu przez stronnictwa ludowe z powodu zwłoki w przeprowadzeniu reformy rolnej, jak również po odrzuceniu rządowego projektu handlu zbożem zakładającego utrzymanie polityki sekwestru, Skulski, zniechęcony i rozgoryczony postępowaniem dalszych i bliższych przyjaciół, po przeprowadzeniu roszprawy w Sejmie, 9 czerwca wieczorem zgłosił dysmisję swego gabinetu. W ciągu kilkunastodniowego przesilenia czyniono próby utworzenia rządu, ale nie dały one efektu. Przez dwa tygodnie Polska nie miała więc rządu, jedynie Skulski na prośbę Piłsudskiego do wyboru nowego gabinetu zajmował się bieżącymi sprawami państwa.

Dnia 24 lipca 1920 roku został wreszcie sformułowany koalicyjny rząd Wincentego Witosa, w którym Leopold Skulicki – ze wskazania Piłsudskiego – objął tekę ministra spraw wewnętrznych. Funkcję tę pełnił do 28 czerwca 1921 roku, zrezygnował z niej po krwawych zajściach w Zagłębiu Dąbrowskim.

Leopold Skulski był nie tylko politykiem, ale także człowiekiem zaangażowanym w działalność gospodarczą, choć dopiero po wycofaniu się z życia politycznego w 1928 roku sprawami gospodarczymi zajął się przede wszystkim. Był czynny w świecie biznesu, m.in. jako członek Komisji Rewizyjnej Banku Polskiego i członek zarządu paru spółek. Zasiadał w radach nadzorczych kilku banków. Był akcjonariuszem brytyjskiego koncernu przemysłu zbrojeniowego Vickers Armstrongs LTG a także koncernu lotniczego Douglasa założonego w 1920 roku. Był także prezesem Polskiego Radia – spółki powstałej 5 lutego 1924 roku (Skulski był jej udziałowcem), wnosząc wiele w funkcjonowanie i program ramowy Polskiego Radia.

Skulski był również zaangażowany w działalność korporacyjną. Był m.in. założycielem korporacji Związek Akademików Gdańskich a potem Związku Filistrów, a w roku 1925 również prezesem Łódzkiego Towarzystwa Elektrycznego. Interesy prowadził również w Łodzi, gdzie przed wyzwoleniem był burmistrzem.

Losy Leopolda Skulskiego po wyjeździe z Warszawy w 1939 roku są do dziś owiane tajemnicą. Efekty poszukiwań prowadzonych po wojnie



© Wiktor Szukiel

Projekt tablicy przygotował artysta-plastyk Zygmunt Jarmuł, który jest absolwentem Państwowego Liceum Sztuk Plastycznych w Zamościu. Studia ukończył w krakowskiej Akademii Sztuk Plastycznych na wydziale rzeźby. Dyplom w 1988 r. w pracowni prof. dr. Mariana Koniecznego. Zajmuje się malarstwem, rzeźbą i ceramiką. Zygmunt Jarmuł jest także nauczycielem Liceum Plastycznego w Zamościu. Tablicę z brązu o wymiarach 61x43 i o grubości 1 cm. wykonała pracownia FORMAT w Krakowie.

przez członków rodziny sugerują, że jako niezmobilizowany z żoną i szoferem po opuszczeniu Warszawy uciekał na wschód, do Pińska na Podolu. Tam przebywał jakiś czas u dobrych znajomych. Po wkroczeniu wojsk sowieckich do Pińska złożyli mu wizytę jako byłemu premierowi RP przedstawiciele miejscowych władz sowieckich, a w kilka dni potem aresztowano i osadzono w tamtejszym więzieniu, skąd wkrótce został przeniesiony do Brześcia nad Bugiem.

Od tej pory rodzina nie miała żadnych pewnych wiadomości o jego losie. Dotarło do nich, że skazano go na 10 lat więzienia i robót przymusowych. Ostatnia wiadomość pochodziła od repatrianta, który podobno widział Skulskiego w 1948 roku w Uchcie koło Archangielska, gdzie rzekomo pracował w fabryce chemicznej. Najbliżsi Leopolda Skulskiego są jednak przekonani, że jeden z pierwszych premierów II RP został zamordowany w roku 1940 w wieku 61 lat w Kuropatach, w miejscu zbiorowego mordu 120 tysięcy Polaków i że tam w zbiorowej mogile spoczywają jego prochy.



XX-LECIE ODRODZONEGO SAMORZĄDU APTEKARSKIEGO

Tegoroczne obchody Dnia Aptekarza zbiegły się z rocznicą 20-lecia odrodzenia samorządu aptekarskiego. Z tej okazji w Warszawie spotkali się członkowie Naczelnego Rady Aptekarskiej, Naczelnego Sądu Aptekarskiego i Naczelnego Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej oraz założyciele samorządu i Komitetu Organizacyjnego z 1992 roku (o których pisaliśmy w czerwono-lipcowym wydaniu „Czasopisma Aptekarskiego”). Byli obecni liczni goście, dziennikarze i przedstawiciele firm farmaceutycznych sponsorujących to wydarzenie. Podczas spotkania wręczono medale i wyróżnienia, a prezes NRA dr n.

med. Grzegorz Kucharewicz wygłosił okolicznościowy referat.

Uchwałą Naczelnego Rady Aptekarskiej nr V/119/2011 z dnia 16 czerwca 2011 r. postanowiono uhonorować zasłużonych farmaceutów najwyższym odznaczeniem samorządu aptekarskiego

MEDALEM im. PROF. DR. BRONISŁAWA KOSKOWSKIEGO

mgr Elżbietę Bakułę i mgr Annę Chmielecką z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie • mgr Dorotę Bartosik, mgr Mirosławę Domańską,



Spotkanie odbyło się 22 września 2011 r. w Teatrze „Kamienica” w Warszawie

mgr Olgę Dworczyńską, mgr Annę Fibiger, mgr Barbarę Fikiewicz-Dreszczyk, mgr Alinę Górecką, mgr Konstancję Majewska, mgr Marcelę Namysł, mgr. Dariusza Pawlaczyka i mgr Elżbietę Staderską z Wielkopolskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr. Andrzeja Bednarza i mgr. Jana Stasiczka ze Śląskiej Izby Aptekarskiej • dr. Jana Chlabicza, dr Beatę Kocięcką i mgr Lidię Korol z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymostku • mgr Grażynę Fidler i mgr Bernadetę Pelczarską z Zachodniopomorskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr. Włodzimierza Gielec, prof. dr hab. Elżbietę Mikiciuk-Olasik i dr. Jana Szuszkievicza z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Łodzi • mgr. Jerzego Jasińskiego, mgr Halinę Krzystek-Małeczką i mgr Joannę Machalską, dr.

Jana Rutowskiego, mgr Elżbietę Rząsa-Duran, mgr. Jakuba Tokarza i mgr Barbarę Marię Łuczyńską-Brandys z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Krakowie • mgr Dorotę Kapałka, mgr Lidię Mazur, z Podkarpackiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Krystynę Kostyk-Błędowską z Kieleckiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Marię Kukurowską, mgr Krystynę Szostak i mgr Wandę Weis-Gradzińską z Okręgowej Izby Aptekarskiej we Wrocławiu • mgr Marię Krzciuk i mgr Zofię Miśkiewicz z Pomorsko-Kujawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Annę Lepka i mgr. Jarosława Tuzikiewicza z Kaliskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • dr Izabelę Małhorowską-Kiciak, mgr. Adama Romańskiego i mgr Lucynę Więcierzewską z Lubelskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • dr. Henryka Mionskiego, mgr. Ireneusza Nesterowicza, mgr Marię Siedlaczek-Skakuj, mgr Zytę Skowrońską i mgr Ewę Tobolską-Klimek z Gdańskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Jadwigę Muskała i mgr Annę Watrakiewicz ze Środkowopomorskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr. Janusza Nowaczyńskiego, mgr. Mieczysława Ozan-



© Małgorzata Klimiuk

Wielu gości przekazało na ręce prezesa NRA dr. Grzegorza Kucharewicza okolicznościowe upominki dla samorządu aptekarskiego.

Na zdj. prezes Litewskiego Towarzystwa Farmaceutycznego – prof. dr. Eduardas Tarasevicius przekazuje nalewkę leczniczą dostępną w litewskich aptekach

ista i mgr Danutę Wysotę z Opolskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • dr Małgorzatę Porębską-Budny, mgr Janinę Przewoźniak i dr Barbarę Uniejewską z Beskidzkiej Okręgowej Izby Aptekarskiej.

„STRAŻNIK WIELKIEJ PIECZEĆI APTEKARSTWA POLSKIEGO”

Wręczane, od roku 2005 r., wyróżnienie „Strażnik Wielkiej Pieczęci Aptekarstwa Polskiego” przyznawane jest aptekarzom, firmom farmaceutycznym jak również osobom nieposiadającym kwalifikacji farmaceutycznych, ale których praca i troska o dobro środowiska aptekarskiego miały szczególny wpływ na jego rozwój.

Naczelna Rada Aptekarska Uchwałą Nr V/120/2011 z dnia 16 czerwca 2011 r. postanowiła przyznać wyróżnienie „Strażnika Wielkiej Pieczęci Aptekarstwa Polskiego” następującym osobom: mgr. Kazimierzowi Belniakowi z Lubelskiej Okręgowej Rady Aptekarskiej • mgr Annie Lipińskiej z Okręgowej Rady Aptekarskiej w Łodzi • dr. Kazimierzowi Łukawieckiemu –



Farmaceuci odznaczeni Medalem im. prof. dr. Bronisława Koskowskiego

dyrektorowi Oddziału NFZ w Opolu • prof. dr. hab. Jerzemu Pałce z Uniwersytetu Medycznego w Białymostku • prof. dr hab. Zycie Płotkowiak z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu • mgr Bogusławie Szybisz z Podkarpackiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Marii Walkowiak-Falender – ze Środkowopomorskiej Okręgowej Rady Aptekarskiej • koncernowi farmaceutyczneemu – Gedeon Richter.

„MECENAS SAMORZĄDU APTEKARSKIEGO”

Wyróżnienie to narodziło się w obecnej kadencji Naczelnej Rady Aptekarskiej i przyznawane jest od marca 2008 r.

W dniu 16 czerwca 2011 r., Naczelna Rada Aptekarska Uchwałą Nr V/121/2011 z dnia 2011 r. postanowiła uhonorować: dr Agnieszkę Skowron – kierownika Pracowni Farmakoepidemiologii i Farmakoekonomiki Katedry Toksykologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum • Hurtap S.A. • Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. • Servier Polska Sp. z o.o. • Merido Sp. z o.o.

PAMIĄTKOWE STATUETKI – XX LAT ODRODZONEGO SAMORZĄDU APTEKARSKIEGO

otrzymali członkowie Komitetu Organizacyjnego izb aptekarskich i założyciele samorządu aptekarskiego: dr farm Stanisław Vogel z Gdańskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Kazimierz Belniak z Lubelskiej Okręgowej Izby aptekarskiej • mgr Stanisław Berezowski ze Śląskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • dr Leokadia Danel z Okręgowej Izby aptekarskiej w Krakowie •



© Małgorzata Klimiuk

Grupa farmaceutów wyróżnionych tytułem „Strażnik Wielkiej Pieczęci Aptekarstwa Polskiego”



© Małgorzata Klimiuk

Wyróżnieni tytułem „Mecenas Samorządu Aptekarskiego”

mgr Ewa Dobrosielska z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie • mgr Józef Doły – sędzia Sądu Najwyższego • dr Wojciech Giermaziak z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Łodzi • dr Barbara Gogolimska – pracownik Biura NIA w latach 1994-2004 • mgr Elżbieta Góralczyk z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie • mgr Danuta Harbaszewska z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie • dr Włodzimierz Hudemowicz z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie •



► dr Danuta Ignś z Wielkopolskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • ks. Józef Jachimczak – wieloletni Krajowy Duszpasterz Służby Zdrowia • dr Marek Jędrzejczak z Kieleckiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • dr n. praw. Edward Jędrzejewski z kancelarii adwokackiej w Częstochowie • mgr Kazimierz Jura z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie • mgr Ryszard Kiedrowski z Lubuskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Ewa Kokot z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Krakowie • dr Maria Kołodyńska z Okręgowej Izby Aptekarskiej z Lubelskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • dr Kazimierz Kowalczyk z Beskidzkiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Barbara Kozicka z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie • mgr Maria Kuciak z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie • mgr Anna Kuliszewska-Krakowiak z Zachodniopomorskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Aldona Lewandowska z Okręgowej Izby Aptekarskiej we Wrocławiu • mgr Anna Lipińska z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Łodzi • mgr Lucyna Łazowska z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie • dr Jerzy Łazowski z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warsza-

wie • mgr Irena Matuszewska z Wielkopolskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Marian Mikulski z Lubelskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • Jadwiga Palińska – dyrektor Biura NIA w latach 1993-2004 • mgr Danuta Parszewska-Knöpf z Zachodniopomorskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Joanna Piątkowska z Okręgowej Izby Aptekarskiej we Wrocławiu • dr Roman Plackowski z Wielkopolskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • prof. dr hab. Janusz Pluta z Okręgowej Izby Aptekarskiej we Wrocławiu • mgr Janina Przedpełska-Szerlowska z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Częstochowie • mgr Zofia Rogowska-Tylman z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Łodzi • dr Lucyna Samborska z Podkarpackiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Jadwiga Setlak – pracownik Biura NRA w latach 1993-2006 • dr Bolesław Siedlecki z Pomorsko-Kujawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • mgr Edward Stencel z Zachodniopomorskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej • dr Elwira Telejko z Okręgowej Izby Aptekarskiej w Białymostku • mgr Adam Wąsiewicz z Pomorsko-Kujawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej.



Grupa farmaceutów, którzy otrzymali pamiątkowe statuetki 20-lecia



UROCZYSTOŚĆ WRĘCZENIA DYPLOMÓW i ZAŚWIADCZEŃ PRAWA WYKONYWANIA ZAWODU





Wręczenie dyplomów magistra farmacji i magistra analityki medycznej miało miejsce na Uniwersytecie Medycznym w Lublinie podczas uroczystego posiedzenia Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, któremu przewodnił dziekan wydziału prof. dr hab. Janusz Solski.

W Collegium Maius spotkali się absolwenci, ich rodziny i przyjaciele. Uczestniczyli prorektorzy Uniwersytetu Medycznego prof. dr hab. Ryszard Maciejewski i prof. dr hab. Kazimierz Głowniak. Wśród gości byli obecni: prezes Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych – dr n. med. Elżbieta Puacz, wiceprezes Naczelnej Izby Aptekarskiej – dr n. farm. Marek Jędrzejczak, prezes Okręgowej Izby Aptekarskiej – mgr Krzysztof Przystupa i redaktor naczelny „Czasopisma Aptekarskiego” – Wiktor Szukiel.

Diplomy ukończenia studiów wręczył prof. dr hab. Janusz Solski, a najlepsi absolwenci, którzy uzyskali najwyższą średnią w toku studiów otrzymali z rąk proektora prof. dr hab. Ryszarda Maciejewskiego nagrody. Ogłoszono też wyniki konkursu prac magisterskich.

W trakcie uroczystości wiceprezes NIA – dr n. farm. Marek Jędrzejczak i prezes OIA – mgr Krzysztof Przystupa wręczyli zaświadczenie Prawa Wykonywania Zawodu.

Oprawę muzyczną spotkania zapewnił Chór UM pod dyrekcją dr Moniki Mielko.

(b.o.)



Na zdj. dyplom wręcza prof dr hab. J. Solski, zaświadczenie Prawa Wykonywania Zawodu wręcza dr n. farm. M. Jędrzejczak

Obok magistrowie analytyki medycznej z dziekanem wydziału i prezesem Krajowej Izby Diagno-stów Laboratoryjnych

Poniżej magistrowie farmacji z Radą Wydziału. Na pierwszym planie dziekan wydziału prof. dr hab. J. Solski oraz pro-dziekani prof. dr hab. E. Wojtowicz, prof. dr hab. M. Waksmundzka-Hajnos i dr hab. A. Malm prof. nadzw. UM



ŚWIĘTY MIKOŁAJ W PRZEDSTAWIENIACH SCENICZNYCH, ZWYCZAJACH LUDOWYCH I PRZYSŁOWIACH



ks. mgr Paweł ŚMIERZCHALSKI MIC¹, dr n. med. Tomasz ZĄBKOWSKI²

¹ Zakon Księży Marianów, ² Klinika Urologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON
e-mail: psmierzchalski@wp.pl

St. Nicolas in performances, folk customs and proverbs

Streszczenie. W poniższym artykule przedstawiono, jak poszczególne legendy o św. Mikołaju powstałe w IX-XIII w. znalazły swoją kontynuację w formach folklorystycznych i artystycznych (kolędowanie). Największe zróżnicowanie możliwości wyrazu kultu można dostrzec w zwyczajach ludowych związanych z gospodarstwem i pasterstwem. Kontynuację tych tradycji spotyka się w przysłowiach i powiedziach. W pracy zaprezentowano genezę zwyczaju obdarowywania prezentami swoich bliskich, obecnego od XIII wieku w rodzinie. Kult św. Mikołaja zapoczątkował udzielanie stypendiów dla studentów prawa i medycyny.

Słowa kluczowe: kolędowanie, ochrona gospodarstw, prezenty, przedstawienia uliczne, przysłowia, stypendia.

Summary. The following article shows how particular legends about St. Nicolas (9th-13th Century) found their continuation in folklore and artistic forms (carol singing). The highest possibility of diversification of showing the cult can be seen in folk customs connected to house and pasture. The continuation of these traditions can be met in proverbs and dictums. There was also described the custom of giving presents to friends which exists in families from 13th Century. The cult of St. Nicolas was the beginning of giving scholarships to students of law and medicine.

Keywords: carol singing, household protection, presents, street performances, proverbs, scholarships.

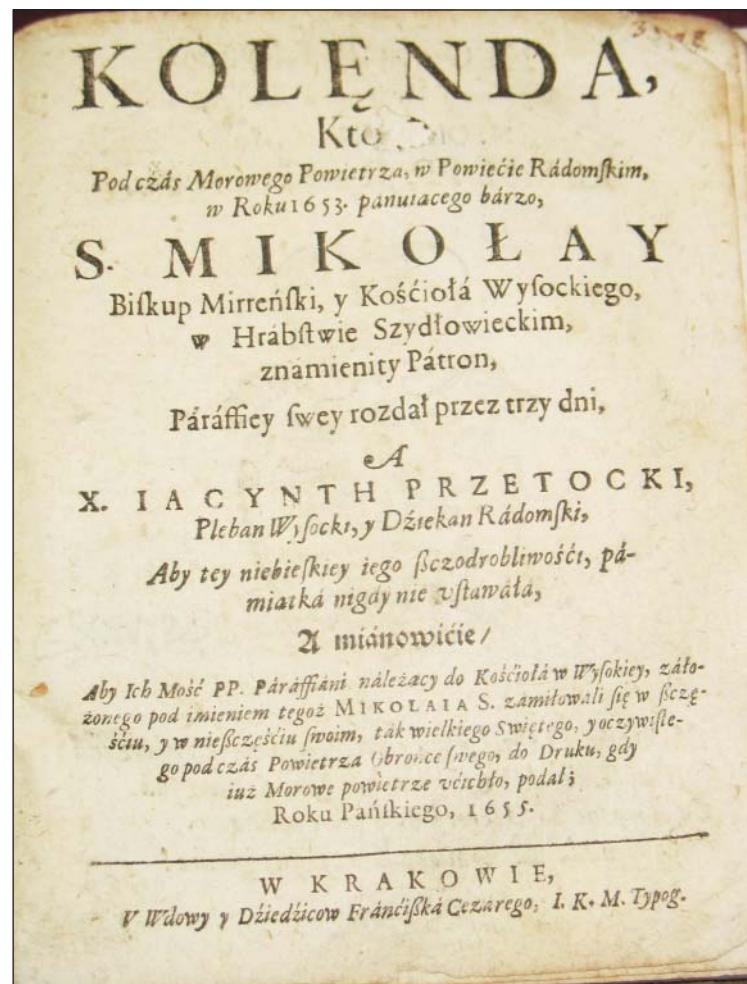
Kult św. Mikołaja najbardziej rozprze- strzenił się w czasie I wyprawy krzyżowej (1099 r.), po przewiezieniu relikwii św. Mi- kołaja do Bari. Objął swoim zasięgiem północne wybrzeża Francji, Belgię i Holandię. Do Francji dotarł poprzez źródła greckie, które wyakcentowały opiekę nad uczniami.

Stało się to możliwe dzięki licznym przed- stawieniom, do których wykorzystano le- gendy. Przybierały one różnorodne formy uproszczonych pokazów teatralno-scenicz- nych w zależności od kręgu kulturowo-na- rodowego. Na przestrzeni wieków doszło do połączenia przedstawień na dzień

św. Mikołaja z kolędowaniem na Boże Narodzenie aż do Trzech Króli. Było to związane z zimowym cyklem obrzędowym w kulturze ludowej.

W PRZEDSTAWIENIACH

W Polsce w XIX / XX w. powstało kilka przedstawień scenicznych na dzień św. Mikołaja, które wystawiały młodzież na ulicach miast, w teatrach czy na amatorskich scenach szkolnych. Głównymi bohaterami byli św. Mikołaj z pastorałem, Archanioł z dużą trąbą, inne anioły, diabły, śnieżki oraz dzieci. Anioły najczęściej opiekowały się dziećmi i dyskutowały o swoich podopiecznych. Niekiedy użalały się na dzieci, ponieważ źle się zachowywały. Z tego powodu anioły często nie mogły spać w nocy. Św. Mikołaj wcześniej wysyłał po kupno zabawek i pierników serafina i cherubina, aby poświęcone przedmioty dać dzieciom od siebie. Przed błogosławieństwem pokarmów Mikołaj próbował piernika i orzechów, aby ofiarować najlepsze dary. Wyczekiwaniu dzieci na św. Mikołaja towarzyszył nastrój radości i tajemniczości: *Gwiazdzista, jasna noc Mikołaja, serduszka dzieci dziwnie nastraja [...] O! wtedy wszyscy chcą być dobrymi i biorą rozbrat z wadami swymi.* Niosący się śpiew przywoływał świętego: *Zejdź nam z nieba. Święty Mikołaju, droga już gotowa dzieci cię czekają, puch się sypie miękka dróżka dla wygody nóg staruszka.* Diabły przed przybyciem św. Mikołaja w dłoniach miały różgi, skacząc zabawnie dosiadały mioteł i wypominały liczne wady dzieci. W wigilię 6 grudnia dzieci bawiły się w zadawanie zagadek religijnych i śpiewały pieśni. Jednak czuwały, aby się dobrze przygotować i o przyzwoitej porze zakończyć zabawy. Towarzyszyło temu wzajemne upominanie i troska. Rodzice dokładali wszelkich starań, aby dzieci były wykapane i pięknie ubrane. Ich zachęty od samego rana przed nocą św. Mikołaja okazywały się skuteczne. Dzieci wcześniej przygotowywały pończochy, kładąc je na nocnym stoliku. Towarzyszyła temu wiara, iż św. Mikołaj wypełni je prezenta-



„Kolenda Podczas Morowego Powietrza w powiecie Radomskim, w roku 1653 panującego barzo, S. Mikołaj” Kraków 1655, ze zbiorów Biblioteki Księży Marianów, XVII, 850: karta tytułowa I

mi, jeśli wcześniej do niego się pomodlą. Pojawienie się św. Mikołaja zapowiadał delikatny głos dzwoneczków oraz Archanioł. Przed św. Mikołajem, który przybywał z nieba, szły aniołki i diabły z różnymi darami. Święty jak dobry pasterz wcześniej pytał dzieci o różne sprawy. Mianowicie, czy dobrze pracowały, czy się modlily, czy słuchały mamy, czy nie było skarg i kłótni, czy się przejęły losem spotkanych biednych wspierając ich jałmużną. Mikołaj zachechał dzieci do dalszej pracy nad sobą, czynienia dobra i walki ze swoimi wadami. Biskup przypominał również o miłości do własnej ojczyzny oraz potrzebie oszczędności. Po zaczerpnięciu opinii pytał każdego ➤



© P. Śmierzchalski MJC

XVIII-wieczna ikona św. Mikołaja z cerkwi unickiej w Pawłowie Starym (diec. siedlecka)

z przybyłych, czy był grzeczny. W oczekiwaniu na odpowiedź modlił się nad obdarowywanym i odpędzał diabły, mówiąc: *Precz! Tu są tylko grzeczne dzieci.* Każdemu dziecku, które przed nim klękało, wręczał wymarzony upominek. Św. Mikołaj ze zgromadzonymi nie przebywał zbyt długo, gdyż wiele dzieci jeszcze czekało na niego tego wieczoru. Żegnając się z pociechami rodziców, mówił, aby żyły zdrowo i szczęśliwie pod Bożą opieką.

W rejonie Śląska Cieszyńskiego przebrany za św. Mikołaja mężczyzna chodził od zagrody do zagrody, rozdając dzieciom podarki. Były to najczęściej jabłka i cukierki. Towarzyszył mu orszak złożony z diabła z widłami i w długim czarnym kożuchu, kominiarz oraz żołnierz. Egzaminował on dzieci ze znajomości pacierza i katechizmu. Pytał, czy szanują rodziców i dziadków. Niegrzecznym wymierzał klapsy. Za brak wiadomości i złe zachowanie dziecko otrzymywało zamiast oczekianego prezentu torbkę pełną łupin z orzechów, cebuli, papierków, kamików czy nawet nietrzymającą mysz.

W Beskidzie Żywieckim wieczorem w dniu św. Mikołaja, chodził po domach chłopiec przebrany za świętego w szatach biskupich. Każde dziecko otrzymywało jabłko, a w zagrodzie, gdzie były panny na wydaniu, odczytywał „sprawozdanie” ułożone przez siebie o każdej pannie. Dziewczęziny, która nie wyszła za mąż, dawała wianek z suchej koniczyny, a młodej mężatce wianek z grochu. Panna miała w następne sianokosy grabić z dziewczetami koniczynę i siano, a mężatka łuskać groch za piecem w swoim domu, jeśli nie posłuchają rad świętego.

Podobne nastroje i motywy symboliczne zaczerpnięte ze Średniowiecza były praktykowane w Krakowie. W tym dniu jeden z ludzi (najczęściej organista) zakładał długą koszulę, przepasywał się sznurem, na to nakładał ornat ze srebrnego i złotego papieru i przyprawiał sobie długą zrobioną z konopi brodę. Do ręki brał pastorał oklejony srebrym papierem. Przy nim szła asysta składająca się z dwóch aniołów. Aniołami były dzieci ubrane w koszulki ze wstążkami, wieńcami na głowach, z przyprawionymi do ramion skrzydłami. Niosły one takie dary jak świeczki woskowe, pierniki, jabłka i orzechy dla grzecznego dzieci w koszykach. Wszystko było pozłacane malarzem złotem, między którymi były powkładane lalki i figurki z pierników zwane Mikołajem. Za nimi szedł pochylony dziad ubrany w przewrócony sierścią na wierzch kożuch, z długą brodą. W jednej ręce trzymał bat, a w drugiej łańcuch, na którym prowadził czarta, który mu się chował, sycała, ryczała i warczała. Aby wywołać strach u widzów, dziad czasami puszcał z łańcucha czarta, który swobodnie hasał między ludźmi. Dziad z usmolonym sadzami diabłem szukał dziewczyn i prowadził je na egzamin przed św. Mikołajem.

W okolicach Możejska i Zarojska przedstawienia w czasie kolędowania, np. na Boże Narodzenie, przybrały formę bardziej rozbudowaną. Tylko młodzi chłopcy przebierali się w stroje anioła, diabła, Mikołaja, Jezusa, Maryi i Józefa. Wchodząc do domu, rozpoczynali śpiewanie pieśni:

*Mikołaju, Mikołaju Oświecicielu
 Możejski, Zarojski
 Przemierzający morza, spowiadający
 całą ziemię.
 A znają Mikołaja pogańskie ludu (ordy).
 A stawiają Mikołajowi świece z najlepszego wosku i kanony miodowe.
 Jemu świętemu chwała, chwała
 – panowanie,
 Na całą Jego ziemię i wszystkich ludzi.
 Chwała teraz i na wieki. Amen.*

Na Ziemi Chełmińskiej znana jest przyspiewka kolędników następującej treści:

*[...] Mikołaj się troska, że nie ma ni włoska, na smyku, na smyku
 nie myśląc, co wiele, szast ogon kobyle do krzyku, do krzyku.
 Jak zawiązał swoje szatałamaje,
 Aż dziecię mu paluszkiem laje,
 Poznali Mikołaju.*

Później następowało błogosławieństwo dzieci przez św. Mikołaja i wręczenie drobnego upominku.

W ZWYCZAJACH LUDOWYCH

Poszczególne zwyczaje różnie kształtowały się na przestrzeni wieków. Do najbardziej istotnych zwyczajów ludowych związanych z św. Mikołajem należy obdarowywanie upominkami. Zwyczaj ten ma swoją genezę we wczesnym Średniowieczu. Jego źródeł należy szukać w legendzie o trzech pannach. Święty w tej opowieści uchronił trzy dziewczynice przed nierządem, dając im posag. Na tej podstawie w północnych Włoszech wykstałcił się zwyczaj, że w wigilię 6 gryudnia dzieci zostawały swoje buty lub skarpety przed drzwiami, a dobry św. Mikołaj umieszczał w nich wszelkie słodycze. Wraz z I wyprawą krzyżową mieszkańców północnej Francji przypłynęli statkami do Bari i upowszechnili ten zwyczaj na terenie Holandii i Belgii.

Gdy w niemieckich landach wiara zaczęła wzrastać w siłę, uznano, iż trzeba zrewolucjonizować katolickie zwyczaje. W związku z tym świadomie pozbawiono ich chrześcijańskiego charakteru. Najpierw protestantyzm wykluczył św. Mikołaja rozdającego prezenty – rolę dającego upominki przejęły

osoby towarzyszące w czasie kolędowania. Najczęściej paczki rozdawały małe dzieci grające aniołki. W protestantyzmie imię św. Mikołaja kojarzono z imieniem pachołka Rupprechta, który był uważany za postać diabelską. Imię pachołka Rupprecht była typowa dla zwyczajów pozbawionych charakteru kościelnego. W jednej z „Ksiąg Domo-wych” (Haushalbuch) Marcina Lutra (1483-1546) z roku 1535/6 widać, jak dużą wagę przywiązywano do dawania innym prezentów, określanych jako „S. Niclas”. W 1545 r. św. Mikołaj został zastąpiony przez św. Chrystuska (*Heiligen Christ*). Jo-han Aurifaber, który zatrzymał się u Lutra w 1545-1546 r., wspominał, iż Luter, bawiąc się ze swoją córką Magdaleną, zapytał ją: „A co ci przyniósł św. Chrystusek?” – (*Leni-chen, was wird dir der heilige Christ besche-ren?*). Potwierdza to obecność zwyczaju obdarowywania również w rodzinach protestanckich. W wyjaśnieniu powiedzenia, które się ukazało w 1548 r. u Egendolla z Frankfurtu nad Menem, św. Mikołaj



© P. Smierzchalski MIC

Figura św. Mikołaja z workiem złota – ołtarz główny w Stoczku Warmińskim, ok. 1712 r., artysta K. Pauckner ➤

- i św. Chrystusek zostali wymienieni razem. Zwrot przytaczany przez Egendollfa: „Bóg daje prezenty w nocy” (*Gott bescheret über Nacht*) różnie był interpretowany. Matki w niemieckich landach przyzwyczaiły swoje dzieci do tego, iż w nocy św. Chrystuska i św. Mikołaja dawały swoim dzieciom prezenty. Rano mówiły, że przyniósł je św. Chrystusek lub św. Mikołaj. W związku z powyższym widać, iż św. Mikołaj był uważany za tego, który przynosi prezenty zwłaszcza dzieciom.

W sentencjach Bożonarodzeniowych z lat 1548-1549 bardzo trudno dostrzec św. Mikołaja, którego zastąpiono św. Chrystusem lub Aniołem. W okresie Oświecenia próbowało zupełnie wykorzenić zwyczaj ofiarowania innym prezentów 6. grudnia.

W Polsce zwyczaj obdarowywania dzieci upominkami został spopularyzowany w XIX wieku. Rodzice zachęcali swoje pociechy do tego, aby były grzeczne – wówczas mogły otrzymać coś dobrego. Różgi dawano młodzieży, jeśli była nieposłuszna rodzicom. Z zasadą podarunki były wykonywane ręcznie, schowane w butach, ponieważ mówiono, iż św. Mikołaj przybywa z nieba i nie można go zobaczyć. Obecnie wiele dzieci pisze listy do św. Mikołaja, ufając, że spełni ich prośbę i przywiezie wymarzony upominek. Żadne z dzieci nie mogło się dowiedzieć, co otrzyma od św. Mikołaja. Dzisiaj coraz częściej wręcza się upominki dzieciom lub innym osobom bezpośrednio do rąk. Taką formę znał już W. Szekspir (1564-1616), o czym wspomina w dramacie „Dwaj panowie z Werony”. Wówczas osoba, dając upominek, mówiła: „Niech ci święty Mikołaj szczęści!”.

Powstały w Średniowieczu zwyczaj obdarowywania dzieci w dniu 6 grudnia znalazł swoją dalszą ewolucję w udzielaniu zapomów i stypendiów w szkołach przyklasztornych i uniwersytetach. Ze szkół ten zwyczaj w XIII w. przeniknął do rodzin, które obierały go za swojego patrona. Zbieraniem funduszy na stypendia dla studentów prawa i medycyny zajmowały się najczęściej bractwa św. Mikołaja, które działały przy kościołach jemu dedykowanych.

Tradycja z Czernichowskiej guberni podaje, iż mieszkańcy mieli wspólną ikonę Mikołaja, która znajdowała się u wybranego mieszkańca wsi, zwanego skarbnikiem. Tydzień przed świętem chodził on po domach w całej wsi i zbierał ziarno na świece dla Oświeciciela. Później sprzedawał ziarno i kupował wosk, z którego wytwarzano dużą świecę, ważącą ok. 16 kg. W czasie samego święta wspólną ikonę noszono po domach z modlitwą na ustach i oddawano cześć Mikołajowi. Ten obrzęd nazywał się „Bratczina”.

W Bułgarii w dniu 6 grudnia zachowywano post. Świętemu przygotowywana była ofiara w postaci karpia i chlebów obrzędowych. Chleb określano takimi terminami, jak: święty, święty Mikołaj, bożyczek, kołacz (*swetec, sweti Nikola, bogowica, krawaj*). Rozdawano je przechodzącym obok domu ludziom – zarówno dzieciom jak i dorosłym. Osoba, która otrzymała taki poczęstunek, była błogosławiona znakiem krzyża i słowami: „Niech Pan Bóg da wam długie lata w zdrowiu, wam, waszemu dobytkowi i wszystkim pozostałym”. Natomiast podczas przyrządzania karpia z głową ryby wyjmowano ość, którą przysypano do dziecięcego ubrania, aby zgodnie z ludowym wierzeniem chroniła dziecko przed złymi urokami.

W PRZYSŁOWIACH

Przysłowia, które się wykształciły na przestrzeni wieków, były wyrazem prostej wiary określonej grupy społecznej. Zwyczajowo powtarzane zdanie, ujęte w alegoryczno-obrazową formę niosło myśl o charakterze dydaktyczno-moralizującym. Każde przysłowie musiało mieć swój okres „przedprzysłowiowy”, w którym istniało już jako zespół wyrazów o tworzącej się tradycji. W przypadku św. Mikołaja dominującą grupą społeczną tworzącą przysłówia była rodzina.

Początki przysłów mają różne źródła. Trudno określić ich autorstwo, gdyż były tworzone anonimowo. Do św. Mikołaja modlono się w domach, aby je strzegł

przed wilkami i drapieżnikami. Miało to zagwarantować byt całej rodzinie. Dlatego lud zwracał się do orędownika w każdej potrzebie, ufny, że zostanie wysłuchany i otrzyma konkretną pomoc. W pierwszych latach XX w. gospodarze opowiadały, że w wilczych stadach dało się widzieć postać św. Mikołaja jadącego na wilku albo nawet zamienionego w siwego wilka, który stał na czele stada, jakby przewodził. Biskup Myry był również opiekunem bydła. Pasterze strzegący stada, gospodarze oraz dzieci na Mazowszu pościły w wigilię przed wspomnieniem św. Mikołaja. Gospodarze i pasterzestawiali na polach i łąkach wiechy. Były to suche gałązki ze szmatkami i znaczkami. Dzieci takimi wiechami spędzały pasąc się bydło, mówiąc, że „to święty Mikołaj je bije”. Gospodynies tego dnia nie przędły i nie motaly nici, żeby nie płatały się po wsi wilki. Aby uprosić sobie jego orędownictwo w niebie, opiekę nad domostwem i domownikami, zamawiano specjalne nabożeństwa. Świadczą o tym następujące powiedzenia: *Na Mikoła strzeż bydła i koni, a świnia psiajucha niech się sama bronii; Na św. Mikołaja uwija się wilków zgraja; Święty Mikołaj wilkom pyski na kłódki zamyka.*

Pragnąc ubłagać sobie łaskę św. Mikołaja, wierni musieli coś ofiarować orędownikowi. Można to dostrzec w przysłowiu: *Albo wezmę, albo daj, tak kazał św. Mikołaj.* Rozwój i adaptację tego przysłowia z formy potocznej można znaleźć w formie literackiej u Ambrożego Różka (Mikołaja Reja) w „Rozprawie między Panem, Wójtem a Plebanem” wydanej drukiem w 1543 r.:

*Aboć wezmę, abo co daj,
tak kazał święty Mikołaj;
Bo jestli mu barana dasz, pewny pokój
od wilka masz.*

W niektórych regionach Polski całe rodziny przynosiły w tym dniu św. Mikołajowi ofiary dla ochronienia trzody. Najczęściej były to wieńce z lnu i konopi, tzw. wilki, koguty i kury. Pisał o tym Waclaw Potocki:

*Starym ksiądz pleban mówił z ambony
zwyczajem,
Niech się każdy podzieli z świętym
Mikołajem;*

*Nie chce li kto w dobytku szkody mieć
od wilka, więc mu pośle barana, gęś
i kur kilka.*

Liczne przysłówia dotyczące pogody czy organizacji pracy w gospodarstwie świadczą o tym, iż kult Mikołaja miał wpływ pośredni na rodzinę: *Przed Mikołajem szron to dobrze obrodzi owies; Mikołaj zimowy konia na dwór zapędzi a wiosenny konia odkarmi; Jerzy rozpoczyna wypas krów a Mikołaj koni; Siano u głupiego stoi do Jerzego a u rozumnego do Mikołaja; Jak przyjdzie dzień Mikołaja, tak przyjdzie zima; Chwał zimę po Mikołaju; Jerzy zaśnieży, Barbara rozmrozi, Mikołaj przymrozi.*

Rytmy życia przed wspomnieniem liturgicznym bp. Myry ulegał spowolnieniu i w domach gościło dużo radości, co podkreśla jedno z przysłów: *Przed Mikołajem spinaj się a po Mikołaju ciesz się życiem.*

Rodzina i sąsiedzi gromadzili się na wspólnym posiłku. Wzajemne spotkanie było okazją do pojednania się i przeprosin: *Na Mikołaja wołaj przyjaciela i nieprzyjaciela wołaj: Wszyscy będą przyjaciółmi.*

Natomiast dzieci czekały na ten dzień z utęsknieniem: *Na św. Mikołaja czeka dzieci cała zgraja; Na świętego Mikołaja do butów wołaj.*

Podobne wspaniałe uczucia dzieci, wyrażały inne przysłówia:

*Na św. Mikołaja cieszy się dzieci zgraja,
Bo chłopaki i dziewczęta wyczekują na
prezenta,
Jedne będą miały cacko, bo się
sprawowały gracko,
A zaś drugie dla zachęty, by nie były
wiercipięty.*

Oraz w innej wersji:

*Na św. Mikołaja
czeka dzieci cała zgraja,
da posłuszny ciasteczko,
złych pokropi różyczką.*

W czasie świętowania dochodziło do nadużywania alkoholu, zwłaszcza na terenie Rosji. Mówią o tym przysłówia z tamtego terenu: *Będą mówić o mikolajkach z niecierpliwością a później lądują pod ławką; Bimber Mikołaja (określenie własne – braga) piją, a na kaca mikolajowego biją.*

- Znana była również „różdżka do św. Mikołaja”, która została przekazana kierownictwu szkoły z nadanym prawem użycia jej w razie potrzeby w dalszym wychowaniu dzieci:

*Różdżka Duch Święty
dziateczki bić radzi
Różdżka wychowuje
Nikomu nie szkodzi.*

POSUMOWANIE

Recepcja kultu św. Mikołaja w folklorze europejskim jest w zasadzie podobna do zapożyczeń hagiograficznych oraz wierzeń pogańsko-mitologicznych. W świetle zebranych zwyczajów ludowych oraz przysłów św. Mikołaj jawi się jako patron rodziny. To on ma znaczący wpływ na organizację życia codziennego, pozwala przewidzieć pogodę i ustalić pracę. Określenie czasu powstania niektórych powiedzeń potwierdza tezę, iż w Polsce zwyczaj obdarowywania prezentami był praktykowany dopiero w XIX wieku. Wyrósł on z XIII-wiecznej tradycji udzielania zapomog i stypendiów studiująccej młodzieży.

Piśmiennictwo:

- Voragine de J.: *Legenda Sanctorum Regni Hungariae In Lombardica Historia Non Contatae*, Strasburg, Johann Pruss 1484, Biblioteka Księży Mariańow (dalej BKM) XV 8-9.
- Allardyce N.: *Dzieje teatru*, Warszawa, 1977, 57.
- Godula R.: *Od Mikołaja do Trzech Króli. O roli daru w obrzędzie*, Kraków, 1994, 21
- Bystroń J.S.: *Kultura ludowa*, wyd. 2, Warszawa, 1947, 151.
- Kochanowska J.: *Dziś Mikołaj przyjdzie święty. Aktyweczka okolicznościowa w trzech odsłonach ze śpiewami i tańcami*, [w:] *Biblioteczka teatralna dla dzieci i młodzieży* 88, Lwów, 1938.
- Daszyńska S.: *Imieniny św. Mikołaja. Fantazja sceniczna w trzech odsłonach*, Lwów, 1928; wyd. 2, Katowice, 1947.
- Sumcow I.F.: *Mysz w narodnoj słowiesnosti*, [w:] *Etnograficzekoje Obozrenije*, 1891, 1: 85-86.
- Janicka-Krzywda U.: *Rok karpacki – obrzędy doroczne w Karpatach Polskich*, Warszawa – Kraków, 1988, 7-8.
- Benedyktynowicz Z.: *Święty Mikołaj. Święta po polsku*, Tygodnik Powszechny 30, 1970, nr 49: 4-5.
- Stelmachowska J.: *Rok obrzędowy na Pomorzu*, Toruń, 1935, 61.
- Meisen K.: *Nikolauskult und Nikolausbrauch im Abenlande. Eine kulturgeographisch-volkskundliche Untersuchung mit 217 Textbildern*, Düsseldorf, 1931, 468-486.
- Beda Danzer P., OTTILIEN S.: *Vom St. Nikolausbrot zur Christgabe*, [w:] Benediktinischer Monatschrift 1935, 17: 454-8.
- Sielicki F.: *Wierzenia i obyczaje na Wileńszczyźnie w okresie międzywojennym*, Wrocław, 1993 (Slavica Wratislaviensis LXI), 83-6.
- Szekspir W.: *Dwaj panowie z Werony*, [w:] *Dziela dramatyczne*, przeł. S. Koźmian, Warszawa, 1973, t. 1, 280.
- Kaczyński P.: *Kazanie na dzień S. Mikołaja Biskupa*, [w:] *Kazania na Święta całego roku*, Kalisz, 1684, 229-230, BKM XVII, 806.
- Śmierzchalski P.: *Rodzina w polskiej tradycji i kulturze św. Mikołaja z Myry*, Vox Patrum 28 (2008) t. 52: 1145-1160.
- Del Re N.: *Nicola*, w: *Bibliotheca Sanctorum*, vol. IX, red. F. Caraffa, Roma 1967, 923-48.
- Petrozolin-Skowrońska B.: *Przysłówie*, Nowa Encyklopedia Powszechna PWN, V, Warszawa, 1996, 384.
- Kolberg O.: *Dzieła wszystkie. Lubelskie*, t. 17, cz. II, Kraków, 1962, 133-134.
- Baranowski B.: *W kręgu upiorów i wilkołaków*, Łódź, 1981, 155.
- Fischer A.: *Etnografia Słowiańska*, zeszyt 3 (Polacy), Lwów-Warszawa, 1934, 227.
- Kolberg O.: *Dzieła wszystkie. Mazowsze*, t. 27, cz. IV, Warszawa, 1964, 139.
- Kolbeg O.: *Dzieła wszystkie. Pieśni ludu polskiego. Chełmskie*, t. 33, cz. I, Warszawa, 1964, 162.
- Klinger W.: *Doroczne święta ludowe a tradycje grecko-rzymskie*, Kraków, 1931, 73-83.
- Bystroń J.S.: *Przysłówia Polskie*, Kraków, 1933, 141.
- Pełka L.J.: *Polski rok obrzędowy. Tradycje i współczesność*, Warszawa, 1980, 173.
- Adalberg S.: *Liber proverbiorum polonicorum cum adagiis ac tritioribus dictis ad instar proverbiorum usitatis*, Warszawa, 1889-1894, 253.
- Oleś D.R.: *Święta i święci w przysłowach kalendarzowych. Studium chronologiczno-etnologiczne*, rozprawa doktorska napisana pod kierunkiem prof. dr. hab. H. Wąsowicza, Lublin 2005 (mpsBKUL), 49; 285.
- Szczyptka J.: *Kalendarz Polski*, Warszawa, 1979, 311-14.
- Wozniesienski A.: *Slawa Sv. Nikolaja. Cudotworca w Rossii*, Sankt-Petersburg, 1899, 631-40.
- Pietkiewicz Cz.: *Kultura Duchowa Polesia Rzeczyckiego*, Warszawa, 1938, 22-3; 144-45.
- Masłowscy D.W.: *Przysłówia polskie i obce*, Warszawa, 2003, 234.
- Syczewski T.: *Zwyczaje, obrzędy i wierzenia okresu Adwentu i Bożego Narodzenia w regionie nadbużańskim*, Drohiczyn, 2002, 143.

LEKI PRZECIWPLYTOWE W LECZENIU CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA – MECHANIZM DZIAŁANIA, ZASTOSOWANIE, INTERAKCJE

dr med. Tomasz ZAPOLSKI, lek. med. Agata FRANIA-BARYLUK

prof. dr hab. med. Andrzej WYSOKIŃSKI

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
e-mail: zapolia@wp.pl

Antiplatelets drugs in treatment of ischemic heart disease – actions, indications and interacions

Streszczenie. Leki przeciwpłytkowe stanowią niezbędny element prewencji oraz terapii incydentów zatrzewowych w przebiegu chorób układu sercowo- naczyniowego. Lista dostępnych farmaceutyków stale się wydłuża. Dzięki prowadzonym badaniom jesteśmy w stanie zgłębiać wiedzę o właściwościach poszczególnych leków, ich zastosowaniu, sposobie dawkowania, działańach niepożądanych, czy też mechanizmach odpowiedzialnych za coraz powszechniejsze zjawisko oporności na leki przeciwpłytkowe.

Słowa kluczowe: aspirynoporność, klopidogrelooporność, leki przeciwpłytkowe, ostry zespół wieńcowy.

Summary. Antiplatelet drugs constitute the essential element of prevention and therapy of thrombotic incidents coming of heart and vascular system failure. The list of available medicines is still widening. The researches broaden our knowledge of the properties of particular drugs, their application, the methods of dosage, side effects or mechanisms responsible for more common phenomenon such as aspirin or clopidogrel resistance.

Keywords: aspirin resistance, clopidogrel resistance, antiplatelet drugs, acute coronary syndrome.

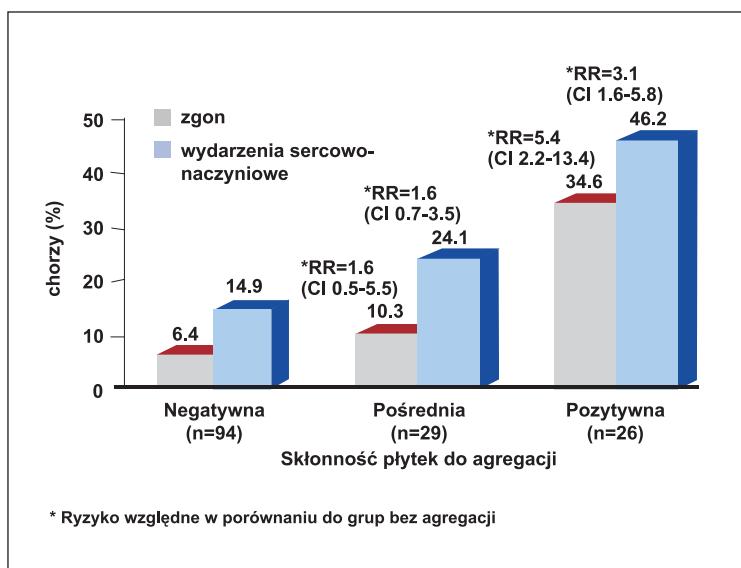
Pojęcie „ostry zespół wieńcowy” (OZW, *acute coronary syndrome – ACS*) ukształtowało się w latach osiemdziesiątych XX wieku jako rezultat coraz lepszego zrozumienia procesów patofizjologicznych leżących u podstawy przypadków zaostrzenia stabilnej choroby wieńcowej i zawałów serca [1]. Najczęstszą przyczyną OZW jest nagłe ograniczenie drożności bądź zamknięcie światła tętnicy wieńcowej przez zakrzep powstający na uszkodzonej blaszce miażdzyowej. W wyniku uszkodzenia śródbłonka dochodzi do uwolnienia czynników trombo-gennych, a następnie do uruchomienia

kaskady krzepnięcia oraz aktywacji płytka krwi. Nadaktywność płytka po OZW jest ważnym czynnikiem rokowniczym, co potwierdziły badania kliniczne [2] (rys. 1). Dlatego tak ważny i niezbędny element w prewencji ostrzych incydentów zatrzewowych w przebiegu chorób układu sercowo- naczyniowego stanowi terapia przeciwpłytkowa.

Zgodnie z obowiązującą definicją za leki przeciwpłytkowe uznaje się substancje zmniejszające dopowiedź płytka (aktywacja, adhezja, agregacja) (rys. 2), w odróżnieniu od leków przeciwkrzepliwych hamujących osoczowe czynniki krzepnięcia,

Niezbędny element w prewencji ostrzych incydentów zatrzewowych w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego stanowi terapia przeciwpłytkowa.





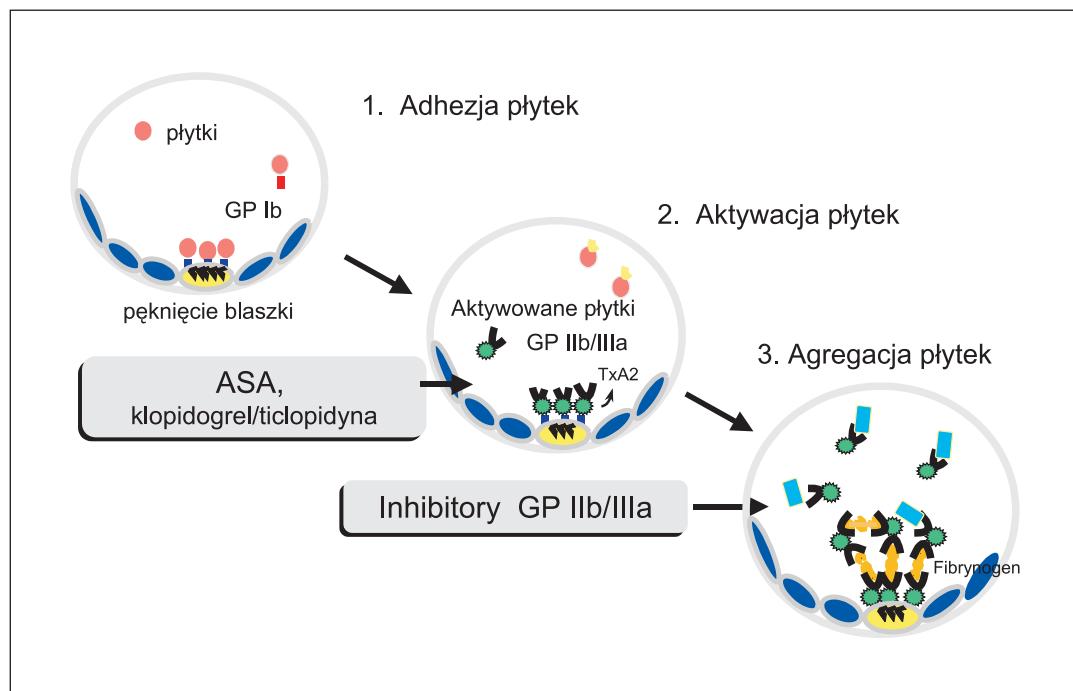
Rys. 1. Nadaktywność płytka po OZW jako wskaźnik 5-letniego przeżycia [2]

► takich jak doustne antykoagulanty (w Polsce – acenokumarol, w niektórych innych krajach – warfaryna), heparyna czy bezpośrednie inhibitory trombiny [3]. Spośród kilkudziesięciu substancji przeciwpłytkowych szersze zastosowanie w farmakoterapii kardiologicznej znalazły jedynie nie-

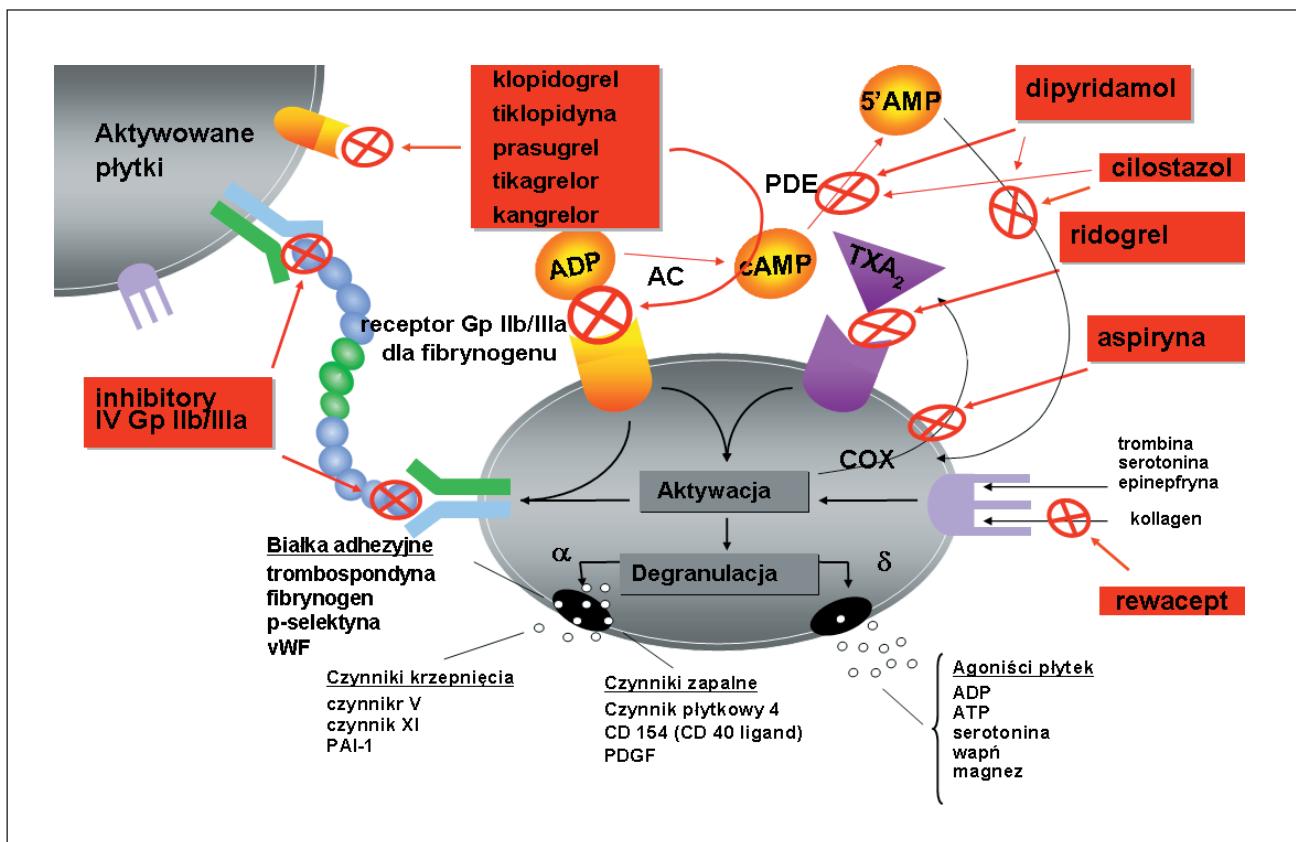
które: kwas acetyloalicylowy (ASA), pochodne tienopirydyny (klopidogrel, tiklopidyna), dożylne leki przeciwpłytkowe z grupy antagonistów receptora dla glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) (abciximab, tirofiban, eptifibatyt) oraz dipyridamol. Poszczególne leki charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania.

KWAS ACETYLOSSALICYLOWY

Kwas acetylosalicylowy (ASA) zaliczany jest do niesteroidowych leków przeciwzapalnych o działaniu przeciwigorczałowym i przeciwbólowym. Jego mechanizm działania polega na nieodwracalnym hamowaniu aktywności enzymu – syntazy prostaglandyny H (PGH), która posiada właściwości cyklooksygenazy oraz hydroperoksydazy i katalizuje reakcje przemiany kwasu arachidonowego do niestabilnego, pośredniego metabolitu – prostaglandyny G2, a następnie do prostaglandyny H2 (rys. 3). Syntaza prostaglandyny H, powszechnie znana jako cyklooksygenaza, występuje w dwóch izoformach (COX-1, COX-2). Izofory te katalizują pierwszy etap przemian kwasu ara-



Rys. 2. Hamowanie czynności płytka [4]



Rys. 3. Mechanizm działania leków przeciwpłytkowych (ADP – adenozynodwufosforan, cAMP – cykliczny adenozynomonofosforan, 5'AMP – 5'monofosforan adenozyny, AC – cyklasta adenylowa, PDE – fosfodiesteraza, COX – cyklooksygenaza)

chidonowego do PGH₂, która jest niestabilnym substratem ulegającym dalszym przemianom pod wpływem odpowiednich izomeraz. Kwas acetylosalicylowy jest ok. 170-krotnie bardziej selektywny w stosunku do COX-1 niż do COX-2 [5]. Cyklooksygenaza jest kluczowym enzymem szlaku przemian kwasu arachidonowego do tromboksanu A₂ (TXA₂) oraz prostacykliny (PGI₂). ASA, blokując COX-1 w obrębie płyt krwi, hamuje syntezę TXA₂, a tym samym aktywację i agregację płyt oraz zależny od TXA₂ skurcz naczynia. W celu całkowitego zablokowania agregacji krążących płyt krwi pod wpływem ASA konieczne jest zahamowanie syntezy TXA₂ w 90%. Efekt ten występuje u większości osób przyjmujących ASA już w dawce 30 mg na dobę [6]. Zahamowanie aktywności COX płyt jest procesem szybkim i nieodwracalnym, trwającym przez cały

okres życia płyt, to znaczy przez 7-10 dni.

Lek częściowo wchłania się w żołądku, ale przede wszystkim w obrębie jelita cienkiego. Działanie farmakodynamiczne rozpoczyna się po 15-30 min., natomiast maksymalne działanie obserwuje się 4-6 godz. po przyjęciu doustnym. ASA w ok. 90% wiąże się z białkami surowicy, częściowo metabolizowany jest do kwasu salicylowego, w większości wydalany przez nerki w postaci niezmienionej w wyniku czynnego transportu kanalikowego. Okres półtrwania ($T_{1/2}$) leku stosowanego w dawkach terapeutycznych wynosi do 3 godz.

Kwas acetylosalicylowy jest skutecznym lekiem przeciwpływtkowym zarówno w pierwotnej jak i wtórnej prewencji ostrych zespołów wieńcowych. W OZW zalecane jest stosowanie ASA we wstępnej dawce 160-325 mg, następnie dawki podtrzymujące 75-150 mg raz dziennie. Przy braku

Kwas acetylosalicylowy jest skutecznym lekiem przeciwpływtkowym zarówno w pierwotnej jak i wtórnej prewencji ostrych zespołów wieńcowych.

- możliwości podania ASA w postaci doustnej powinno się rozważyć podanie leku w postaci dożylnej w dawce 200-250 mg [7]. W prewencji wtórnej w przypadku łącznego podawania z klopidogrelem nie powinno się przekraczać dawki 75 mg/24 godz. Dane z wielu randomizowanych badań wykazują zmniejszoną śmiertelność u pacjentów przyjętych do szpitala z rozpoznaniem OZW, którzy otrzymali wstępna dawkę ASA [8, 9]. Podczas terapii kwasem acetylosalicylowym należy pamiętać o ewentualnych działaniach niepożądanych, ale przede wszystkim przestrzegać zakazu stosowania leku w takich sytuacjach jak udokumentowana nadwrażliwość, aktywne krwawienie czy zaburzenia funkcji płytek.

Klopidogrel i tiklopidyna – są pochodnymi tienopirydyny i nieodwracalnymi inhibitorami receptora ADP. Hamują agregację płytek, zmniejszają lepkość krwi i wydłużają czas krwawienia.

Nowinką technologiczną może okazać się nitrowana postać kwasu acetylosalicylowego (NCX-4016) [10]. W badaniu z 2004 roku wykazano, że NCX-4016 wykazuje się większą liczbą korzystnych działań niż ASA, dzięki wpływom na wybrane mediatory reakcji zapalnej [10], jednocześnie NCX-4016 przyjmowany w dawce 800 mg dwa razy dziennie w takim samym stopniu jak ASA blokował funkcję cyklooksygenazy. Przyjmowanie NCX-4016 wiązało się również z mniejszą od terapii ASA liczbą działań niepożądanych w postaci uszkodzenia śluzówki żołądka, co wynika z zastępczego działania NO wobec zmniejszonej syntezы PGE₂.

RIDOGREL

Ridogrel wykazuje działanie przeciwpłytkowe poprzez hamowanie syntetazy TXA₂ oraz antagonizm w stosunku do receptora TXA₂/prostaglandyn (rys. 3). Pomimo dobrych wyników badań pilotażowych nad zastosowaniem ridogreлу jako uzupełnienia leczenia trombolitycznego u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia serca (AMI) [11] najważniejsze badanie kliniczne RAPT (*The Ridogrel versus Aspirin Patency Trial*) nie wykazało żadnych korzyści ze stosowania ridogreлу nad aspiryną [12]. Wśród 907 pacjentów z AMI nie wykazano różnic odnośnie punktu końcowego pomiędzy grupą randomizowaną do ridogrelu (72,2%) czy

do aspiryny (75,5%). Za te wyniki mogą odpowiadać różne mechanizmy, w tym potencjalnie nieefektywne hamowanie receptora TXA₂. Obecnie brak jest klinicznych wskazań do stosowania ridogrelu jako leku preferowanego.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA ADP

Klopidogrel i tiklopidyna

Klopidogrel i tiklopidyna – są pochodnymi tienopirydyny i nieodwracalnymi inhibitorami receptora ADP (rys. 3). Hamują agregację płytek, zmniejszają lepkość krwi i wydłużają czas krwawienia. Tiklopidyny właściwie już się nie stosuje z powodu zbyt późnego początku działania (ok. 2 dni od podania) oraz groźnych działań niepożądanych w postaci uszkodzenia szpiku (neutropenia u 2,4% chorych), zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego (nudności, biegunki, zapalenie jelit), reakcji skórnego (pokrzywka, wysypka). Miejsce tiklopidyny w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) zajął klopidogrel jako lek bezpieczniejszy, szybciej działający (600 mg po 2 godzinach, 300 mg po 6 godzinach).

Klopidogrel jest prolekiem przekształcanym w postać aktywną przez cytochrom P450, dlatego w celu szybszego uzyskania skutecznego stężenia w osoczu podaje się najpierw dawkę nasycającą. Po podaniu doustnym lek szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, jest metabolizowany w wątrobie, około 50% wydalane jest z moczem, 46% z kałem.

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dawka nasycająca klopidogrelu w przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wynosi 600 mg p.o., gdy pacjent kierowany jest do pracowni hemodynamicznej w celu wykonania zabiegu przezskórnej angioplastyki naczyni wieńcowych (*Percutaneous Coronary Intervention – PCI*) [13]. W przypadku, gdy nie ma możliwości przewiezienia pacjenta do ośrodka z pracownią hemodynamiczną, u pacjentów poniżej 75. roku życia zaleca się doustne podanie klopidogrelu w dawce

300 mg, następnie 75 mg p.o. (klasa zaleceń IIaC), optymalnie przez rok, bez względu na to, czy zastosowano leczenie fibrynolityczne, czy też nie podejmowano próby reperfuzji [14]. Okres ordynowania klopidogrelu w STEMI uzależniony jest od typu implantowanego stentu podczas PCI. Po implantacji stentu metalowego (*Bare Metal Stent – BMS*) klopidogrel stosuje się w dawce 75 mg p.o. przez okres minimum 4 tygodni, optymalnie przez rok. Wszczepienie stentu uwalniającego leki (*Drug Eluting Stent – DES*) wymaga stosowania klopidogrelu w dawce 75 mg p.o. przez minimum 12 miesięcy [15]. Podobnie wygląda sposób dawkowania klopidogrelu u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową/NSTEMI, odpowiednio 300 mg u chorych leczonych zachowawczo, oraz 600 mg u pacjentów wymagających angioplastyki w trybie pilnym. Dawka podtrzymująca wynosi 75 mg/24 godz. przez 12 miesięcy.

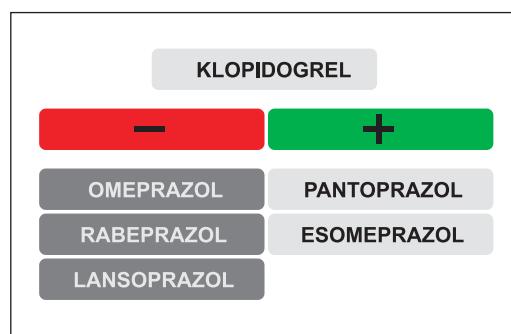
Interakcje inhibitorów pompy protonowej (IPP) z pochodnymi tienopirydyny

Leki przeciwpłytkowe zwiększą ryzyko krwawienia z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, dlatego też zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) u chorych z czynnikami ryzyka krwawienia otrzymujących 2 leki przeciwpłytkowe. W tym przypadku ryzyko to wzrasta 2-3-krotnie w porównaniu ze stosowaniem samego ASA, natomiast bezwzględny wzrost ryzyka jest niewielki i wynosi 0,6-2,0% [16]. Pochodne tienopirydyny nie uszkadzają błony śluzowej przewodu pokarmowego, ale mogą powodować krwawienie z miejsc już uszkodzonych w wyniku przyjmowania ASA/NLPZ lub zakażenia *H.pylori*. Można temu przeciwdziałać, stosując leki zmniejszające wydzielanie kwasy solnego, a zatem H₂-blokery lub IPP; druga grupa wykazuje jednak skuteczniejsze działanie.

Klopidogrel, będąc prolekiem, jest przekształcany do formy aktywnej przez izoformę CYP2C19 cytochromu P450, który bierze także udział w przemianie inhibitorów

pompy protonowej (IPP). Ma to szczególne znaczenie z tego względu, iż pacjenci leczeni klopidogrelem często w ramach profilaktyki krwawień z przewodu pokarmowego przyjmują również IPP. IPP, wiążąc się kompetencyjnie z CYP2C19, zaburzają proces biotransformacji klopidogrelu, zmniejszając jego aktywność biologiczną. Dotyczy to zwłaszcza takich IPP jak omeprazol, lansoprazol oraz rabeprazol. Zahamowanie działania klopidogrelu nie jest obserwowane w przypadku pantoprazolu i esomeprazolu, gdyż nie są metabolizowane przez CYP2C19 [17]. Znaczenie mają tu jednak polimorfizmy genetyczne powodujące naturalną zmienność aktywności CYP2C19 – osoby heterozygotyczne pod względem alleli o mniejszej aktywności określa się jako „pośrednio metabolizujące”, a homozygotyczne – jako „słabo metabolizujące” [16].

W przeprowadzonym badaniu COGENT z randomizacją [18] oceniano ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych związane z jednoczesnym przyjmowaniem klopidogrelu i IPP. 3761 chorych z OZW i/lub poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej przydzielono losowo do grup, w których otrzymywali klopidogrel z omeprazolem (20 mg/d) albo klopidogrel z placebo (wszyscy otrzymywali też ASA). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, natomiast w grupie otrzymującej omeprazol rzadziej występowały powikłania żołądkowo-jelitowe [16]. Zaleca się zatem stosowanie wybranych IPP z lekami przeciwpłytkowymi (rys. 4). Poza tym korzystne jest



Rys. 4. Inhibitatory pompy protonowej a leczenie klopidogrelem

- przyjmowanie tych dwóch grup leków o różnych porach dnia ze względu na możliwość zminimalizowania interakcji pomiędzy nimi, biorąc pod uwagę krótki okres półtrwania (<2 godz.) zarówno klopidogrelu jak i wszystkich dostępnych IPP [16].

Nowi antagoniści receptora ADP

W lipcu 2009 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) na podstawie wyników badań Triton-TIMI 38 zaakceptowała stosowanie prasugrelu u pacjentów z niestabilną dławicą i zawałem mięśnia sercowego poddawanych zabiegom PCI. Lek ten jest nowym selektywnym antagonistą receptora dla klopidogrebu P2Y12 (rys. 3). Przeprowadzono liczne badania, które miały na celu ocenę odpowiedzi farmakodynamicznej związanej ze zamianą terapii klopidogrelem na prasugrel. W badaniu Triton-TIMI 38 porównano skuteczność terapii prasugrelem (dawka nasycająca – 60 mg, dawka podtrzymująca – 10 mg) oraz klopidogrelem (dawka nasycająca – 300 mg, dawka podtrzymującą – 75 mg) u pacjentów z różnymi postaciami ostrzych zespołów wieńcowych poddawanych PCI. Prasugrel okazał się w znacznym stopniu skuteczniejszy w redukcji ryzyka wystąpienia ponownego zawału oraz zakrzepicy w stencie, częściej jednak niż klopidogrel wywoływał powikłania krwotoczne. Na ich wystąpienie szczególnie narażone są osoby >75 r.ż., o masie ciała <60 kg oraz pacjenci, którzy wcześniej przebyli incydent niedokrwienia mózgowego – udar mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu (TIA) [19, 20].

Nowym bezpośrednim inhibitorem receptora P2Y12 jest tikagrelor (rys. 3). Lek podawany jest w formie doustnej dwa razy na dobę. W przeciwieństwie do tienopirydyn jego mechanizm działania ma charakter odwracalny.

Innym nowym inhibitorem receptora ADP jest kangrelor (rys. 3), testowany w 2 badaniach o akronimie CHAMPION. Oba badania jednak zostały przedwcześnie przerwane w kwietniu 2009 roku ze względu na brak skuteczności leczenia [20].

Prasugrel jest nowym selektywnym antagonistą receptora dla klopidogrebu P2Y12.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA GP IIb/IIIa

Antagoniści receptora GP IIb/IIIa stosowani dożylnie

Końcowym etapem agregacji płytek krwi niezależnie od czynnika ją wyzwalającego jest aktywacja na ich powierzchni receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa. Antagoniści tego receptora podawani dożylnie są najsilniejszymi dostępnymi lekami antyagregacyjnymi (rys. 3). Zaliczamy do nich abcyksymab, eptyfibatyty i tirofiban. Zaleca się je u chorych z grupy podwyższzonego ryzyka powikłań, czyli u wszystkich chorych zakwalifikowanych do przeszkodej interwencji wieńcowej.

Abcyksymab stanowi fragment FAB przeciwiała monoklonalnego 7E3. Po około 2 godz. od rozpoczęcia podawania hamuje agregację płytek krwi, natomiast zdolność trombocytów do agregacji powraca po 36 godz.

Eptyfibatyty jest syntetycznym otrzymywanym cyklicznym hektapeptydem o większej swoistości wobec receptora GP IIb/IIIa. Okres półtrwania ($T_{1/2}$) w surowicy wynosi 50-60 minut, a powrót prawidłowej funkcji płytek następuje po 2-4 godz.

Tirofiban jest niebiałkowym, drobnocząsteczkowym, odwracalnym antagonistą rec. GPIIb/IIIa. Okres półtrwania ($T_{1/2}$) leku wynosi 2-2,5 godz., a powrót funkcji płytek następuje po 4-8 godz. od zakończenia podawania. Sposób dawkowania antagonistów receptora GP IIb/IIIa przedstawia tabela 1.

Lamifibat jest selektywnym inhibitorem receptora GP IIb/IIIa. W badaniu PARAGON (Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organisation Network; n=2282) porównano skuteczność działania lamifibatu w zależności od zastosowanej dawki: wlew 1,0-2,0 µg/min. poprzedzony bolusem 500 µg oraz wlew 1,3 lub 2,0 µg/kg/min poprzedzony bolusem 180 µg/kg [21]. Zaobserwowano, iż 72-godzinne leczenie lamifibatem w dużych lub małych dawkach nie powodowało istotnego statystycznie

zmniejszenia częstości nagłej śmierci sercowej lub zawału serca w ciągu 30 dni po randomizacji. Natomiast stosowanie leku w dużych dawkach wiązało się z niebezpiecznie częstymi powikłaniami w postaci krwawień. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby incydentów wieńcowych w grupie chorych leczonych małymi dawkami lamifibantu, w porównaniu z grupą kontrolną (13,7% vs. 17,9%, p = 0,027). Szczególnie korzystne okazało się skojarzone podawanie małych dawek lamifibantu i heparyny [22].

Antagoniści receptora GP IIb/IIIa stosowani doustnie

Wśród doustnych antagonistów receptora GP IIb/IIIa wyróżniamy ksemilofiban, orbofibian, sibrafiban oraz lotrafiban. Kwestia przydatności klinicznej tej grupy leków pozostaje nadal nierozwiążana. Wyniki wielu badań klinicznych nie wykazały znaczących korzyści z ich stosowania. Wynikać to może ze słabej biodostępności doustnych inhibitorów GP IIb/IIIa, niskiego powinowactwa do receptora oraz faktu, iż niektórzy antagoniści wykazują dodatkowe działanie aktywujące i stymulujące agregację płytek krwi, co z kolei skutkuje wzrostem powikłań krewotocznych [23, 24, 25].

Badanie EXCITE (*The Efficacy and safety of Xemilofiban, an oral IIb/IIIa platelet inhibition, in patients undergoing PTCA or stent placement*) [26] podczas 30-dniowej i 6-miesięcznej terapii ksemilofibantom nie potwierdziło istotnej redukcji częstości występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych, takich jak nagła śmierć, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa. Nieco odmienne rezultaty przyniosło badanie ORBIT (*The Oral Glycoprotein Receptor Blockade to Inhibit Thrombosis*), w którym podczas 90-dniowej obserwacji [27] wykazano, że stosowanie ksemilofibantu w dużych dawkach przez 28 dni u pacjentów po angioplastyce naczyń wieńcowych powoduje zmniejszenie częstości występowania

Tabela 1. Dawkowanie antagonistów receptora GP IIb/IIIa [20]

Abciximab	Bolus 0,25 mg/kg, następnie wlew 0,125 µg/kg/min przez 12-24 godz.
Eptifibatyt	Bolus 180 µg/kg, następnie wlew 2,0 µg/kg/min przez 72-96 godz.
Tirofiban	Bolus 0,4 µg/kg/min przez 30 min, następnie wlew 0,1 µg/kg/min przez 48-96 godz.

niekorzystnych zdarzeń klinicznych (śmierci, zawału serca, udaru niedokrwienego mózgu, potrzeby pilnej rewaskularyzacji w porównaniu z grupą lezoną placebo) (4% vs. 10%, p = 0,04).

W badaniu OPUS-TIMI 16 (*The Orbofibian in Patients with Unstable Coronary Syndromes*) oceniano skuteczność leczenia orbofibianem w skojarzeniu z aspiryną w porównaniu z monoterapią ASA u pacjentów, u których przed co najwyżej 72 godzinami wystąpił OZW [26]. Wyniki pokazały większą skuteczność terapii skojarzonej oraz rzadsze występowanie zdarzeń klinicznych w tej grupie chorych (p = 0,050). Niestety, ze względu na zwiększoną śmiertelność wśród tych pacjentów badanie zostało przerwane. Zwiększała częstość zgonów dotyczyła chorych z kliensem kreatyniny mniejszym niż 90 ml/min., a więc osób z niewydolnością nerek, co tłumaczy konieczność indywidualizacji dawki leku w tym przypadku [26].

W badaniu SYMPHONY (*The Sibrafiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events post-acute coronary syndromes*) oceniano działanie różnych dawek sibrafibantu w porównaniu z aspiryną [28, 29]. Po ustaleniu stężenia leku we krwi mała dawka zmniejszała aktywność agregacyjną trombocytów o 25%, natomiast duże dawki sibrofibantu zahamowały agregację płytek krwi o co najmniej 50%, powodując tym samym więcej powikłań krewotocznych.

Badanie FROST (*The Fibrinogen Receptor Occupancy Study*) [30] wykazało, iż terapia antagonistami receptora GP IIb/IIIa przynosi najczęściej korzyści pacjentom ze zwiększym stężeniem troponiny-I (> 0,1 µg/l).

**Badanie FROST
(The Fibrinogen Receptor Occupancy Study) wykazało, iż terapia antagonistami receptora GP IIb/IIIa przynosi najczęściej korzyści pacjentom ze zwiększym stężeniem troponiny-I (> 0,1 µg/l).**

► INNE LEKI PRZECIWPLYTOWE

Dipyridamol

Niegdyś dipyridamol znany był jedynie jako inhibitor fosfodiesterazy cAMP, obecnie znane są również jego właściwości przeciwpłytkowe, z których prawdopodobnie najważniejszą jest zdolność do selektywnego hamowania typu V fosfodiesterazy cAMP. Wśród innych potencjalnych właściwości przeciwpłytkowych możemy wyróżnić także hamowanie deaminazy adenozyny, co skutkuje wzrostem jej stężenia, zahamowanie wychwytu zwrotnego adenozyny oraz zdolność do pobudzania endotelium do uwalniania prostanoidów.

Badania nad zastosowaniem cilostazolu u pacjentów poddawanych PCI wykazały redukujący wpływ leku na restenozę naczyń wieńcowych u pacjentów po angioplastyce balonowej.

Pierwotnie prowadzono badania nad wykorzystaniem dipyridamolu w chorobach naczyniowych mózgu. W późniejszym okresie badano także zastosowanie leku w prewencji wtórnej zawału mięśnia serca (MI) w monoterapii oraz terapii skojarzonej z aspiryną. W badaniu PARIS (*Persantine-Aspirin Reinfarction Study*) obejmującym ponad 2000 pacjentów z MI w wywiadzie nie udowodniono większych korzyści stosowania terapii skojarzonej dipyridamolu z aspiryną w prewencji MI czy zgonu z przyczyn sercowych [31]. Z kolei w badaniu PARIS II (*Persantine Reinfarction Study Part II*) wykazano znaczną redukcję złożonego punktu końcowego MI oraz zgonu w ciągu 1 roku badań w przypadku stosowania terapii dipyridamolem z aspiryną w porównaniu ze stosowaniem placebo [32]. Obecnie nie znajduje on praktycznego zastosowania klinicznego.

Cilostazol

Cilostazol hamuje płytki krwi poprzez selektywny antagonizm wobec typu 3 fosfodiesterazy cyklicznego nukleotydu oraz hamowanie wychwytu adenozyny [33] (rys. 3). Ponadto lek ten działa bezpośrednio rozszerzającą na naczynia. Od kiedy wykryto właściwości hamujące proliferację mięśniówka gładkiej oraz przerost błony wewnętrznej ściany naczyń, rozpoczęto bada-

nia nad zastosowaniem cilostazolu u pacjentów poddawanych PCI. Wykazały one redukujący wpływ leku na restenozę naczyń wieńcowych u pacjentów po angioplastyce balonowej [34]. Badania pilotażowe pokazały podobną lub wręcz większą skuteczność cilostazolu w profilaktyce restenozy u pacjentów po implantacji stentu, w porównaniu z ASA, tiklopidyną czy klopidogrelem [35, 36, 37, 38].

W badaniu CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial*) obejmującym grupę 705 pacjentów poddanych PCI z implantacją stentu wykazano znaczną, bo 36% redukcję wskaźnika restenozy u pacjentów otrzymujących cilostazol (100 mg BID) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (22% vs 34,5%, P = 0,002) [39].

Rewacept

Rewacept, który jest dimeryczną glikoproteiną GP-VI-Fc to nowy lek przeciwpłytkowy. Hamuje on agregację indukowaną kolagenem, lecz nie tę spowodowaną trombiną lub ADP (rys. 3). W pilotażowych badaniach na małej, 30-osobowej grupie ochronników wykazano zależne od dawki zahamowanie agregacji płytek zależnej od kolagenu. Podkreślić należy, że droga aktywacji zależna od ADP lub trombiny nie zmieniała się pod wpływem podanego leku. Jednocześnie nie zaobserwowało wpływu na APTT oraz INR, liczbę płytek a także czas krwawienia, co wskazuje na duże, potwierdzone klinicznie bezpieczeństwo leku w odniesieniu do powikłań krwotocznych [40].

ZMIENNOŚĆ ODPOWIEDZI NA LEKI PRZECIWPLYTOWE

Aktywność płytek w większości sytuacji klinicznych nie wymaga oceny laboratoryjnej. Jednak w wybranych przypadkach, zwłaszcza wskazujących na ich oporność, wskazana jest ocena ich zahamowania. Istnieje wiele metod oceny aktywności płytek (tabela 2).

Coraz częściej spotykanym zjawiskiem w praktyce klinicznej jest nawrót dolegliwości dławicowych pomimo skutecznego leczenia reperfuzyjnego oraz stosowania odpowiedniej farmakoterapii. Możemy wyróżnić pacjentów niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwpłytkowe (oporni, *non-responders*), osoby reagujące prawidłowo i takie, u których podawanie leków przeciwpłytkowych w standardowych dawkach może wywoływać groźne objawy niepożądane pod postacią krwawień (tzw. *over-responders*). Wyróżniamy dwa typy oporności: kliniczną, gdy mimo stosowania leków przeciwpłytkowych nie ustępują bądź nawracają zdarzenia sercowo-naczyniowe, oraz oporność biochemiczną, gdy podane leki przeciwpłytkowe nie hamują funkcji płytka u pacjentów w przeprowadzonych testach biochemicznych [41].

Zjawisko aspirynooporności nadal pozostaje nie do końca poznane. Szacuje się, iż oporność na ASA może dotyczyć nawet 60% pacjentów [42], z czego zjawisko to częściej występuje u kobiet oraz osób z większym stopniem uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu OZW. Pomimo ud-

wodnionych korzyści ok. 10-20% pacjentów przyjmujących ASA jest narażonych na wystąpienie ponownego zdarzenia sercowo-naczyniowego mimo jego przyjmowania w ciągu kolejnych 5 lat od ostatniego incydentu [43]. Potencjalne przyczyny aspirynooporności przedstawiono w tabeli 3.

Weber i wsp. [45] zaproponowali farmakologiczny podział nieprawidłowej odpowiedzi na ASA na trzy podtypy, które wyróżniono na podstawie jednoczesnych pomiarów syntezy TXA₂ oraz zależnej od kolagenu agregacji płytka krwi w tej samej próbce krwi po podaniu uczestnikom badania 100 mg ASA doustnie oraz ponownie po dodaniu do badanej próbki krwi 100 µM ASA. Typ I, określany jako oporność farmakokinetyczna, obejmuje brak skuteczności ASA ocenianej *in vivo* po doustnej dawce ASA, natomiast w testach *in vitro* obserwowano zahamowanie tych procesów. Potencjalną przyczyną może być zmienność farmakokinetyki leku przyjmowanego w niskich dawkach, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich [46] lub interakcja ASA z niesteroidowymi lekami przeciwwapalnymi (ibuprofen, indometacyna,

Tabela 2. Metody oceny funkcji płytka krwi [44]

Metoda	Charakterystyka
Pomiar stężenia białek	- markery agregacji: β-tromboglobulina, płytka czynnik 4 (PF 4), ADP, serotonin, P-selektyna
Agregometria optyczna („złoty standard”)	- pomiar agregacji płytka krwi w odpowiedzi na agonistów (kwas arachidonowy lub ADP) w bogatopłytkowym osoczu metodą turbidometryczną lub w pełnej krwi przy wykorzystaniu zjawiska impedancji
Analizator PFA-100	- szybka „przyłożkowa” ocena funkcji płytka krwi - wartości referencyjne dla osób zdrowych nieprzyjmujących ASA: CABP-CT 81-113 sekund, CEPI-CT 98-185 sekund - po podaniu ASA: CEPI-CT max 300 sekund
Analizator VerifyNow (RPFA Ultegra-Rapid platelet function assay)	- „przyłożkowa” ocena skuteczności leczenia ASA oraz pochodnymi tienopirydyny - metoda zbliżona do klasycznej agregometrii, oparta na interakcji sąsiadujących płytka krwi poprzez receptor GP IIb/IIIa
Impact-R	- wymagane specjalne oprogramowanie
Ocena stężenia 11-dehydrotromboksanu B2 (stabilnego metabolitu TXA ₂)	- ocena skuteczności ASA - marker aktywacji płytka krwi <i>in vivo</i> - ocena stężenia w moczu i/lub w osoczu pozwala na monitorowanie leczenia przeciwzakrzepowego oraz zjawiska aspirynooporności
CEPI – membrana pokryta kolagenem i epinefryną; CADP – membrana pokryta kolagenem i ADP; CT – closure time, czas w jakim doszło do wytworzenia pierwotnego czopu hemostatycznego	

Tabela 3. Potencjalne przyczyny aspirynooporności [44]

Zmniejszenie biodostępności:
1) brak przestrzegania zaleceń lekarskich
2) nieodpowiednia dawka
3) zaburzenia wchłaniania lub zwiększyony metabolizm.
Zaburzone wiązanie z COX-1:
1) jednoczesne przyjmowanie niektórych NLPZ (ibuprofen, indometacyna, naproksen).
Alternatywne szlaki syntezy TXA2:
1) COX-2 obecny w makrofagach/monocytach oraz komórkach śródblonka.
Alternatywne szlaki aktywacji płytek krwi:
1) interakcja między erytroцитami, aktywacja płytek krwi w odpowiedzi na kolagen, ADP, serotoninę, trombinę
2) zwiększyona wrażliwość na kolagen i ADP
3) aktywacja płytek zależna od izoprostanoidów.
Zwiększyony obrót płytek krwi
Aktywacja płytek zależna od katecholamin (stres, wysiłek fizyczny)
Polimorfizmy genetyczne:
1) polimorfizmy COX-1, COX-2, syntetazy TXA-2
2) polimorfizmy receptorów glikoproteinowych Ia/Ila, Ib/V/IX, IIb/IIIa, receptorów dla kolagenu i czynnika von Willebranda
3) polimorfizmy receptora GP IIb/IIIa (PIA2).
O słabieniu działania ASA w trakcie długotrwałej terapii

➤ naproksen) [47]. Oporność farmakodynamiczną, okreisaną jako typ II, rozpoznawano w przypadku braku zahamowania syntezy TXA₂ oraz agregacji zależnej od kolagenu zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro* po dodaniu ASA do próbki krwi. Ten typ oporności może wynikać ze zwiększonej ekspresji COX-2 w obrębie płytek, która jest mniej wrażliwa na ASA, czyli np. u chorych po operacji pomostowania aortalno-więńcowego [48]. Wreszcie III typ – pseudoaspirynoopornością określa sytuację, gdy w badaniach *in vivo* obserwujemy zahamowanie produkcji TXA₂, natomiast dodanie ASA *in vitro* nie zwiększa stopnia zahamowania tej syntezy przy jednocześnie prawidłowej agregacji płytek zależnej od kolagenu. Przy prawidłowej farmakodynamicznej odpowiedzi na ASA za ten

typ oporności być może odpowiadają mechanizmy niezależne od działania ASA, takie jak zwiększyona wrażliwość płytek na agonistów (kolagen, ADP) oraz występowanie alternatywnych szlaków aktywacji płytek [45].

Istotnym problemem związanym z brakiem skuteczności terapii przeciwplotkowej jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Według dostępnych danych dotyczy to nawet 40% pacjentów [49]. Odpowiedź na ASA może być upośledzona u pacjentów tytoniu oraz osób przyjmujących leki należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). NLPZ wykazują duże powinowactwo do specyficznego regionu COX-1, tym samym mogą zapobiegać acetylacjii oraz zahamowaniu aktywności enzymatycznej zależnej od ASA. Nadal brak jednak potwierdzenia dotyczącego klinicznego znaczenia tej interakcji [47, 50]. Niektóre obserwacje wskazują na spadek skuteczności działania przeciwplotkowego ASA związany z wydłużeniem czasu jego przyjmowania [51].

Istnieją dowody przemawiające za istnieniem szlaków aktywacji płytek krwi niezależnych od aktywności cyklooksygenazy, a więc niezależnych od efektu farmakologicznego ASA. Dochodzi do niepełnego zahamowania aktywności płytek krwi. Niewystarczające zahamowanie funkcji płytek po podaniu ASA może również wynikać z ich zwiększonej wrażliwości na ADP, co w konsekwencji prowadzi do aktywacji zależnej od receptora płytowego GP IIb/IIIa [52]. Podobnie u części pacjentów obserwuje się nadwrażliwość płytek na kolagen [53]. Jest to tzw. pseudoodporność, którą stosunkowo łatwo pokonać przez zwiększenie dawek leków przeciwplotkowych.

Do zwiększonej aktywacji płytek krwi dochodzi również w warunkach nasilonego stresu oksydacyjnego, gdzie narasta produkcja TXA2 niezależna od szlaku hamowanego przez ASA [53]. Dochodzi do wzrostu stężenia izoprostanoidów – bioaktywnych związków wykazujących właściwości naczynioskurczowe oraz nasilających

Odpowiedź na ASA może być upośledzona u pacjentów tytoniu oraz osób przyjmujących leki należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

odpowiedź płytka na substancje pobudzające ich funkcję [54]. Zwiększone stężenie izoprostanoidów stwierdza się m.in. u pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwieniową serca, cukrzycą, hipercholesterolemią oraz u palaczy tytoniu.

Synteza TXA2 niezależna od ASA może wystąpić w wyniku pobudzenia COX-2 w monocybach/makrofagach oraz komórkach śródbłonka [55, 56] w odpowiedzi miejscowej na stan zapalny. Wysiłek fizyczny czy stres psychiczny, zwiększając stężenie krążących katecholamin, stymulują płytowe receptory α_2 -adrenergiczne, powodując wzrost stężenia jonów wapnia we wnętrzu komórki, a tym samym nasilają aktywację płytka krwi [57]. Zmniejszona wrażliwość na ASA może również częściowo wynikać z występowania odmiенноści genetycznych pod postacią polimorfizmu genetycznego płytowej glikoproteiny IIIa czy też polimorfizmów COX-1, receptorów GP IIb/IIIa, czynnika von Willenbranda, receptorów dla kolagenu. Według przeprowadzonych badań epidemiologicznych 1/3 występujących zmienności dotyczących skuteczności leczenia przeciwpłytkowego może wynikać z występowania tych odmiенноści genetycznych [58].

Pamukcu i wsp. [59] w badaniu obejmującym grupę 105 pacjentów z OZW przyjmujących ASA w dawce 100-300 mg/dobę stwierdzili biochemiczną oporność na ASA, oznaczaną za pomocą analizatora PFA-100 u 19% chorych. Po 12-miesięcznym okresie obserwacji ryzyko wystąpienia OZW, udaru lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było istotnie wyższe w grupie pacjentów aspirynopornych w porównaniu z chorymi aspirynowrażliwymi (45% v. 12%; p = 0,0010).

Podobnie jak w przypadku aspirynoporności znaczącym klinicznie zjawiskiem jest oporność na klopidogrel, która według autorów różnych publikacji dotyczyć może nawet do 30% pacjentów. Inne badanie natomiast wykazało, iż odpowiedź biochemiczna na klopidogrel jest zgodna z rozkładem normalnym i odsetek pacjentów opornych wynosi 4,2% [60]. Matetzky

i wsp. [61] w 6-miesięcznej obserwacji pacjentów po inwazyjnym leczeniu reperfuzyjnym, wykazujących oporność na klopidogrel w testach biochemicznych, wykazali, iż u tych chorych występowało więcej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zjawisko to może wynikać z polimorfizmu genu receptora płytowego P2Y12 lub genu cytochromu CYP3A4 [62], mogą mieć na to wpływ również czynniki farmakokinetyczne, farmakodynamiczne lub zaburzenia metaboliczne. Sam fakt, iż klopidogrel jest prolektem metabolizowanym w wątrobie przez cytochrom P450 nasuwa podejrzenie, iż leki wpływające na ten enzym mogą zaburzać proces przemiany klopidogrelu do formy aktywnej, a w konsekwencji jego działanie przeciwpłytkowe. Naukowcy przez wiele lat poszukiwali ewentualnych interakcji między klopidogrelem a statynami, jednakże ostatnie badania nie wykazaly istotnego wpływu statyn na skuteczność klopidogrelu [63, 64].

Zjawisko klopidogreloporności ma związek z dawką nasycającą leku podawaną pacjentom przed PCI. Z badań CREDO wynika, iż oporność rzadziej występuje u pacjentów otrzymujących 600 mg niż u tych, którym podaje się 300 mg (p<0,001) [65]. Podobnie jak w przypadku oporności na ASA słabiej na klopidogrel reagują kobiety, pacjenci otyli, z zaburzeniami tolerancji glukozy oraz z cukrzycą.

PODSUMOWANIE

Liczba pacjentów zażywających leki przeciwpłytkowe stale rośnie. W większości przypadków są to osoby obciążone także innymi schorzeniami, dlatego tak ważne jest prowadzenie badań i stałe pogłębianie wiedzy o tej grupie leków, interakcjach z innymi farmaceutykami czy też pojawiających się problemach terapeutycznych, związanych choćby ze zjawiskiem oporności na leki przeciwpłytkowe. Dostępne wytyczne odnoszące się do sposobu ordynowania leków stanowią dla nas cenne wskazówki w złożonym procesie terapii pacjentów z OZW. W praktyce klinicznej napotykamy wiele

Liczba pacjentów zażywających leki przeciwpłytkowe stale rośnie. W większości przypadków są to osoby obciążone także innymi schorzeniami, dlatego tak ważne jest prowadzenie badań i stałe pogłębianie wiedzy o tej grupie leków, interakcjach z innymi farmaceutykami czy też pojawiających się problemach terapeutycznych, związanych choćby ze zjawiskiem oporności na leki przeciwpłytkowe.

- trudności w leczeniu tych chorych, ale dzięki naszej dociekiliwości i wytrwałości w zgłębianiu tych zagadnień niejednokrotnie udaje nam się rozwiązać problemy terapeutyczne, a przez to lepiej poznać mechanizmy za nie odpowiedzialne.

■

12. The Ridogrel versus Aspirin Patency Trial (RAPT) Investigators. Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A₂ synthase inhibitor and thromboxane A₂/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT)*. Circulation., 1994; 89: 588-595.

13. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. i wsp.: *Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology*. Eur. Heart J., 2005, 26: 804-847.

14. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. i wsp.: *2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J. Am. Coll. Cardiol., 2008, 51(2): 210-247.

15. King S.B. 3rd, Smith S.C. Jr, Hirshfeld J.W. Jr i wsp.: *2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines*. J. Am. Coll. Cardiol., 2008, 51(2): 172-209.

16. Strzeszyński Ł.: *Sposobanie inhibitorów pompy protonowej łącznej z pochodnymi tienopirydyny*. Medycyna Praktyczna – Kardiologia, 2011, 1: 74-77.

17. Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I.M. i wsp.: *Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel*. Am. Heart J., 2009, 157: 148: e1-5.

18. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. i wsp.: *Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease*. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1909-1917.

19. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp.: *TRITON-TIMI 38 Investigators; Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N. Engl. J. Med., 2007, 357: 2001-2015.

20. Pruszczyk P., Hryniwiecki T., Drożdż J.: *Kardiologia (część I) z elementami angiologii*. Wydawnictwo Medical Tribune Polska, 2009: 574.

21. PARAGON Investigators. International, randomised, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network*. Circulation, 1998; 97: 2386-2395.

22. Tcheng J.E., Kereiakes D.J., Braden G.A. i wsp.: *Readministration of abciximab: Integrim report of the ReoPro Readministration Registry*. Am. Heart J., 1999; 138: S33-S38,

23. Curtin R.: *Intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists: their benefits, problems and future developments*. Curr. Pharm. Des., 2004, 10: 1577-1585.

Piśmiennictwo:

- Dudek D., Filipiak Krzysztof J., Stępińska J.: *Ostry zespół wieńcowy. Jak leczyć skuteczniej i szybciej? Dostępne leki przeciwpłytkowe*. Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2006, 15.
- Trip M.D., Cats V.M., Van Capelle F.J., Vreeken J.: *Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction*. N. Engl. J. Med., 1990; 322: 1549-1554.
- Patrono C., Bachmann F., Baigent C. i wsp.: *Expert Consensus Document on the Use of Anti-platelet Agents. The Task Force on the Use of Anti-platelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology*. Eur. Heart J., 2004, 25: 166-181.
- Ferguson J.J.: *The physiology of normal platelet function [w:] Ferguson J.J., Chronos N., Harrington R.A., editors: Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*. London: Martin Dunitz; 2000:15-35.
- Awtry E.H., Loscalzo J.: *Aspirin*. Circulation, 2000, 101: 1206-1218.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 2002, 324: 71-86.
- Postuła M., Rosiak M.; *Rola leków przeciwpłytkowych w leczeniu i profilaktyce wtórnej zawału serca z uniesieniem odcinka ST – pytania i odpowiedzi*. Kardiologia na co dzień, 2008, 3 (4): 120-122.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group*. Lancet, 1988, 2: 349-60.
- Gurfinkel E.P., Manos E.J., Mejail R.I., i wsp.: *Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia*. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 313-318.
- Fiorucci S., Mencarelli A., Meneguzzi A. i wsp.: *Co-administration of nitric oxide-aspirin (NCX-4016) and aspirin prevents platelet and monocyte activation and protects against gastric damage induced by aspirin in humans*. J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 44: 635-641.
- van der Wieken L.R., Simoons M.L., Laarman G.J. i wsp.: *Ridogrel as an adjunct to thrombolysis in acute myocardial infarction*. Int. J. Cardiol., 1995; 52: 125-134.

24. Aga Y., Baba K., Tam S. i wsp.: *UR-3216: a new generation oral platelet GPIIb/IIIa antagonist.* Curr. Pharm. Des., 2004, 10: 1597-1601.
25. Mehrotra M.M., Heath J.A., Smyth M.S. i wsp.: *Discovery of novel 2,8-diazaspiro[4.5]decanes as orally active glycoprotein IIb-IIIa antagonists.* J. Med. Chem., 2004, 8: 2037-2061.
26. Heerschen Ch., Hamm Ch.W.: *Difficulties with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists.* Lancet, 2000; 355: 330-331.
27. Kereiakes D.J.: *Oral blokade of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor: Fact or fancy?* Am. Heart. J., 1999; 138: S39-S46.
28. Newby L.K.: *Long-term oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism with sibrafiban after acute coronary syndromes: Study design of the sibrafiban versus aspirin to yield maksimum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes (SYMPHONY) trial.* Am. Heart. J., 1999; 138: 210-218.
29. The Symphony Investigators: *Comparison of sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial.* Lancet, 2000; 355: 337-345.
30. Akkerhuis M., van den Zwaan C., Wilcocks R.G. i wsp.: *The FROST Study Investigators. Troponin-I identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition.* 72nd Annual Scientific Session of the American Heart Association, Atlanta, 1999.
31. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. *Persantine and aspirin in coronary heart disease.* Circulation, 1980; 62: 449-461.
32. Klimt C.R., Knatterud G.L., Stamler J., Meier P.: *Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin.* J. Am. Coll. Cardiol., 1986; 100: 251-269.
33. Schror K.: *The pharmacology of cilostazol.* Diabetes Obes. Metab., 2002; 4(suppl 2): S14-S19.
34. Tsuchikane E., Fukuhara A., Kobayashi T. i wsp.: *Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty.* Circulation, 1999; 100: 21-26.
35. Kamishirado H., Inoue T., Mizoguchi K. i wsp.: *Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis.* Am. Heart J., 2002; 144: 303-308.
36. Sekiguchi M., Hoshizaki H., Adachi H. i wsp.: *Effects of the antiplatelet agents on subacute thrombosis and restenosis after successful coronary stenting: a randomized comparison of ticlopidine and cilostazol.* Circ. J., 2004; 68: 610-614.
37. Kunishima T., Musha H., Eto F. i wsp.: *A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation.* Clin. Ther., 1997; 19: 1058-1066.
38. Lee S.W., Park S.W., Hong M.K. i wsp.: *Comparison of cilostazol and clopidogrel after successful coronary stenting.* Am. J. Cardiol., 2005; 95: 859-862.
39. Douglas J.S. Jr, Holmes D.R. Jr, Kereiakes D.J. i wsp.: *Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol.* Circulation, 2005; 112: 2826-2832.
40. Ungerer M., Rosport K., Bultmann A. i wsp.: *Novel antiplatelet drug revacept (Dimeric Glycoprotein VI-Fc) specifically and efficiently inhibited collagen-induced platelet aggregation without affecting general hemostasis in humans.* Circulation, 2011, 123: 1891-1899.
41. Cattaneo M.: *Aspirin and Clopidogrel Efficacy, Safety, and the Issue of Drug Resistance.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004; 24: 1980-1987.
42. Sztriha L.K., Katalin S., Vecsei L.: *Aspirin resistance in stroke: 2004.* J. Neurol. Scienc., 2005, 229-230: 163-169.
43. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.* BMJ, 2002, 324: 71-86.
44. Postuła M., Kaplon A.: *Oporność na kwas acetylosalicylowy i jego kliniczne znaczenie.* Kardiologia w Praktyce, 2007, 3(3): 144-152.
45. Weber A.A., Przytulski B., Schanz A. i wsp.: *Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach.* Platelets, 2002; 13: 37-40.
46. Schwarz K.A., Schwarz D.E., Ghoshen K. i wsp.: *Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction.* Am. J. Cardiol., 2005; 95: 973-975.
47. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. i wsp.: *Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin.* N. Engl. J. Med., 2001, 345: 1809-1817.
48. Zimmermann N., Wenk A., Kim U. i wsp.: *Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery.* Circulation, 2003, 108: 542-547.
49. Schwartz K.A., Schwartz D.E., Ghosheh K. i wsp.: *Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction.* Am. J. Cardiol., 2005, 95: 973-975.
50. Capone M.L., Sciulli M.G., Tacconelli S. i wsp.: *Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects.* J. Am. Coll. Cardiol., 2005, 45: 1295-1301.
51. Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A. i wsp.: *Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients.* J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 979-984.
52. Macchi L., Christiaens L., Brabant S. i wsp.: *Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate.* Thromb. Res., 2002, 107: 45-49.
53. Kawasaki T., Ozeki Y., Igawa T., Kambayashi J.: *Increased sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin.* Stroke, 2000, 31: 591-595.

- 54. Cipollone F., Ciabattoni G., Patroni G. i wsp.: *Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina*. Circulation, 2000, 102: 1007-1013.
- 55. Maclouf J., Folco G., Patroni G.: *Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease*. Thromb. Haemost., 1998, 79: 691-705.
- 56. Cipollone F., Rocca B., Patroni G.: *Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherosclerosis*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24: 246-255.
- 57. Hurlen M., Seljeflot I., Arnesen H.: *Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin*. Thromb. Res., 2000, 99: 487-494.
- 58. O'Donnell C.J., Larson M.G., Feng D. i wsp.: *Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: The Framingham Heart Study*. Circulation, 2001, 103: 3051-3056.
- 59. Pamukcu B., Oflaz H., Oncul A. i wsp.: *The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events*. J. Thromb. Thrombolysis., 2006, 22: 103-110.
- 60. Serebruany V.L., Steinblubl S.R., Berger P.B. i wsp.: *Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals*. J. Am. Coll. Cardiol., 2005, 45: 246-251.
- 61. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. i wsp.: *Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction*. Circulation, 2004, 109: 3171-3175.
- 62. Sanderson S., Emery J., Baglin T. i wsp.: *Narrative Review: Aspirin Resistance and its Clinical Implications*. Ann. Intern. Med., 2005; 142: 370-380,
- 63. Poulsen T.S., Vinholt P., Mickley H. i wsp.: *Existence of a clinically relevant interaction between clopidogrel and HMG-CoA reductase inhibitors? Re-evaluating the evidence*. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2005, 96: 103-110.
- 64. Smith S.M., Judge H.M., Peters G. i wsp.: *Multiple antiplatelet effects of clopidogrel are not modulated by statin type in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. Platelets, 2004, 15: 465-474.
- 65. Dudek D., Filipiak K.J., Stępińska J.: *Ostry zespół wieńcowy. Jak leczyć skuteczniej i szybciej? Dostępne leki przeciwpłytkowe*. Wydawnictwo Terra media, Poznań 2006, wydanie I uzupełnione; 38.

SEBASTIAN POLAK, AGNIESZKA SKOWRON,
WIOLETTA TURSKA, BARBARA WIŚNIOWSKA



BIBLIOTEKA NAUKOWA
CZASOPISMA APTEKARSKIEGO

Szanowni Czytelnicy,

Polecamy książkę opracowaną przez zespół autorski z Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum pt. „**Prowadzenie opieki farmaceutycznej i rozwiązywanie problemów lekowych na wybranych przykładach**”

Cena książki (wraz z kosztem wysyłki):

dla prenumeratorów 47,25 zł (w tym VAT 5%),
dla nieprenumeratorów 89,25 zł (w tym VAT 5%)

Wpłacając kwotę na konto

1311 3010 1702 0000 0000 0511 95

należy podać wszystkie dane niezbędne do wystawienia faktury VAT

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO IWABRADYNY W LECZENIU CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ ORAZ NIEWYDOLNOŚCI SERCA W ŚWIETLE BADAŃ KLINICZNYCH

mgr Karolina PYTKA, mgr Anna RAPACZ, prof. dr hab. Barbara FILIPEK

Katedra Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
e-mail: karolina.pytka@uj.edu.pl

Efficacy and safety of ivabradine in the treatment of coronary heart disease and heart failure in clinical studies

Streszczenie. Iwabradyna jest stosunkowo nowym lekiem o selektywnym działaniu chronotropowo ujemnym dzięki hamowaniu aktywności kanału jonowego I_f w komórkach węzła zatokowego. Selektywne hamowanie prądu rozrusznikowego I_f zmniejsza szybkość spoczynkowej depolaryzacji podczas rozkurczu. W wyniku tego dochodzi do wydłużenia czasu powstawania nowego potencjału czynnościowego, a co za tym idzie – do wybiórczego zmniejszenia częstości rytmu, bez wpływu na przewodnictwo wewnętrzsercowe, repolaryzację komór, kurczliwość mięśnia sercowego czy ciśnienie tętnicze. W świetle opublikowanych wyników badań doświadczalnych i klinicznych iwabradyna jest skuteczna w leczeniu przewlekłej choroby niedokrwiennej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym oraz z nietolerancją albo przeciwwskazaniami do stosowania β -adrenolityków (badanie INITIATIVE) lub w skojarzeniu z β -adrenolitykami u chorych, u których częstość rytmu serca nie jest właściwie kontrolowana mimo stosowania β -adrenolityków i u których częstość akcji jest większa niż 60 uderzeń/min. (badanie ASSOCIATE). Wśród leków przeciwdławicowych jako jedyna – obok α -adrenolityków – zapobiega zawałom w grupie pacjentów z dysfunkcją lewej komory i pracą serca powyżej 70 uderzeń/min. (badanie BEAUTIFUL). Ponadto wyniki badania SHIFT wskazują na możliwość zastosowania iwabradyny u chorych z niewydolnością serca. Korzystne wyniki leczenia iwabradyną odnotowano także w zespole tachykardii zatokowej, w tym tachykardii zatokowej towarzyszącej odruchom ortostatycznym (POTS) i nieadekwatnej tachykardii zatokowej (IST) oraz zatokowej tachykardii po przeszczepie serca. Iwabradyna metabolizowana jest przez CYP3A4, dlatego nie powinno się jej stosować z inhibitorami tego izoenzymu. Iwabradyna jest lekiem dobrze tolerowanym, wolnym od efektu tachyfilaksji i odstawnienia. Najczęstsze działania niepożądane pojawiające się po jej zastosowaniu to przemijające zaburzenia widzenia (błyski światła) i objawowa bradycardia.

Słowa kluczowe: badania kliniczne, choroba niedokrwienienna serca, I_f inhibitor, iwabradyna, niewydolność serca.

Summary. Ivabradine is a relatively new drug, selectively reducing heart rate by blocking I_f current in pacemaker cells in the sinus node. Selective inhibition of I_f current reduces the rate of depolarization during diastole at rest. As a result of this the formation of a new action potential is longer, what consequently leads to a selective reduction of heart rate without affecting intracardiac conduction, ventricular repolarization, myocardial contractility or blood pressure. Recent studies indicate that ivabradine





is effective in the treatment of patients with chronic ischemic heart disease with normal sinus rhythm and intolerance or contraindications to the use of β -blockers (INITIATIVE study) or in combination with β -blockers in patients whose heart rate is not adequately controlled despite the use of β -blockers and in whom the incidence of shares is greater than 60 beats/min. (ASSOCIATE study). Ivabradine acts preventively against myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction and heart rate over 70 beats/min. (BEAUTIFUL study). Moreover, the results of SHIFT study indicate a possible use of ivabradine in patients with heart failure. There are also reports of efficacy in the treatment of sinus tachycardia, including sinus tachycardia with accompanying orthostatic reflexes (POTS), inappropriate sinus tachycardia (IST) and sinus tachycardia after heart transplantation. Ivabradine is metabolised by CYP3A4, and therefore should not be used with the inhibitors of this isoenzyme. Ivabradine is a well-tolerated and relatively safe drug. The most common side effects after treatment with ivabradine are: visual impairment and symptomatic bradycardia.

Keywords: clinical studies, coronary heart disease, I_f inhibitor, ivabradine, heart failure.

Wiele wskazuje na to, że wyniki ostatnich badań przyczynią się niebawem do zaakceptowania trzeciego wskazania klinicznego dla tego leku – leczenia niewydolności serca.

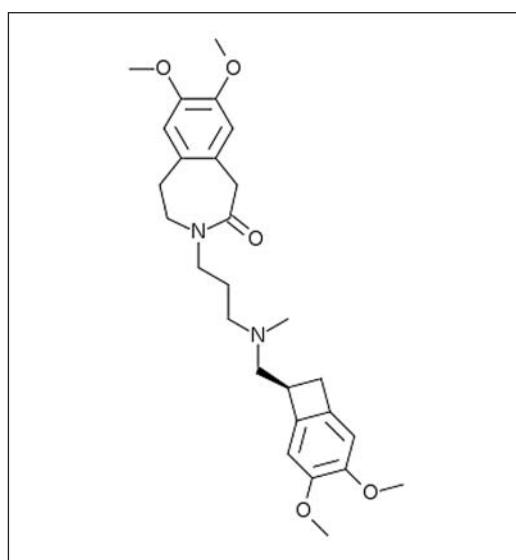
Iwabradyna jest stosunkowo nowym lekiem o selektywnym działaniu chronotropowu ujemnym dzięki hamowaniu aktywności kanału jonowego I_f w komórkach węzła zatokowego. Do tej pory iwabradyna uzyskała dwa wskazania kliniczne. Pierwsze, zatwierdzone przez Europejską Agencję ds. Leków (EMEA) 25 października 2005 r. jako alternatywa dla β -adrenolityków w chorobie wieńcowej w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, a od października 2009 roku może być także stosowana w „skojarzeniu z lekiem β -adrenolitycznym u pacjentów z chorobą niedo-

krwienną i objawami dławicy, jeżeli mimo stosowania β -adrenolityków częstość akcji serca jest nadal większa od 60 uderzeń/min”. Wiele wskazuje na to, że wyniki ostatnich badań przyczynią się niebawem do zaakceptowania trzeciego wskazania klinicznego dla tego leku – leczenia niewydolności serca. Wykazano bowiem, że iwabradyna zmniejszała ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z niewydolnością serca, rytmem zatokowym i częstością akcji serca ≥ 70 uderzeń/min. Przy tak szybko poszerzających się wskazaniach warto prześledzić dotychczasowy stan wiedzy na temat tego leku [8].

CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Choroba niedokrwienna serca (IHD) jest bardzo często występującym schorzeniem uznawanym za chorobę cywilizacyjną. Jej przyczyną są zmiany morfologiczne w tętnicach i naczyniach wieńcowych. Do czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca należą:

- czynniki stałe: płeć męska, obciążający wywiad rodzinny, starszy wiek, rasa;
- czynniki zmienne: palenie tytoniu, zwiększenie stężenia cholesterolu (całkowitego i LDL), obniżenie stężenia HDL, zwiększenie stężenia triglicerydów (TG), nadciśnienie tętnicze, otyłość, dieta wysokotłuszczowa, cukrzy-



Rys. 1. Struktura chemiczna iwabradyny

ca, brak aktywności fizycznej, doustne środki antykoncepcyjne, zwiększenie stężenia fibrynogenu, stres, cechy osobowości [15].

Fizjologicznie zapotrzebowanie serca na tlen regulowane jest poprzez zmianę przepływu w naczyniach wieńcowych i zmianę stopnia zużycia tlenu. Obecność złogów miażdżycowych zaburza przepływ krwi, a gdy przepływ tętniczy nie zaspokaja zapotrzebowania serca na tlen, pojawia się niedokrwienie. Najważniejsze czynniki wpływające na zużycie tlenu przez mięsień sercowy to częstotliwość skurczów serca, obciążenie wstępne, następce i kurczliwość mięśnia sercowego. Nasilenie się tych czynników prowadzi do zwiększonego zapotrzebowania serca na tlen, przekraczającego możliwości jego podaży przez uszkodzone procesem miażdżycowym tętnice wieńcowe [15].

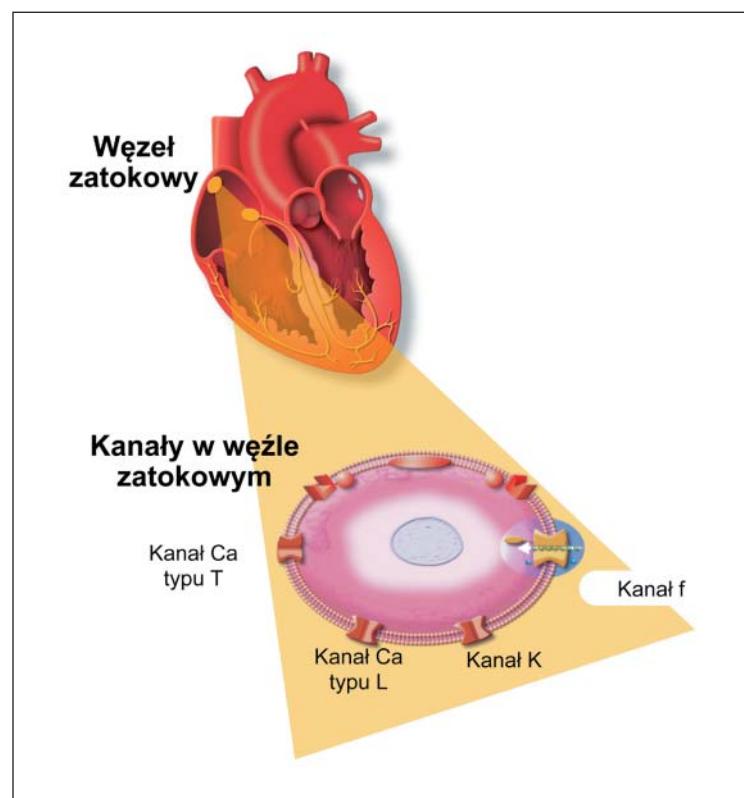
IHD można podzielić na dławicę piersiową (stabilną lub niestabilną) i zawał serca. Dławica stabilna charakteryzuje się prawidłowym zapisem EKG w spoczynku, a podczas wysiłku dochodzi do obniżenia odcinka ST lub odwrócenia załamka T. Dokładny mechanizm wystąpienia bólu dławicowego nie jest całkowicie wyjaśniony. Przypuszcza się, że brak możliwości zapewnienia odpowiedniej podaży tlenu wywołuje najpierw zwiększyony jego pobór, a następnie serce przechodzi na metabolizm beztlenowy. Powstające w toku przemian beztlenowych produkty (mleczany, H^+ , K^+) są źródłem bodźców bólowych. Z kolei dla dławicy niestabilnej charakterystyczny jest ból pojawiający się w spoczynku i nie ustępujący po preparatach nitrogliceryny. W EKG można stwierdzić objawy niedokrwienne. Występowanie dławicy niestabilnej wiąże się ze znacznie częstszymi powikłaniami, jak zawał mięśnia sercowego lub nagły zgon sercowy [15].

MECHANIZM DZIAŁANIA IWABRADYNY

Kanały I_f występują w komórkach rozrusznikowych całego układu przewodzącego serca i na każdym jego piętrze biorą

udział w wytwarzaniu pobudzeń (rys. 2). Składowe kanałów I_f należą do grupy kanałów aktywowanych przez hiperpolaryzację. Bramkowane są przez cykliczne nukleotydy (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel – HCN*), które należą do grupy kanałów K^+ . U ludzi potencjał I_f wytwarzany jest z dwóch izoform HCN 2 i 4, z czego w miocytach znajduje się głównie HCN 4. Prąd rozrusznikowy I_f ze względu na swoje właściwości i fakt, że jest aktywowany przez hiperpolaryzację, został nazwany z ang. „funny” current. Wyjątkową jego właściwością jest odwrotny kierunek potencjału umożliwiający zainicjowanie depolaryzacji. Prąd I_f jest prądem mieszanym sodowo-potasowym, skierowanym do wewnętrz i modulowanym przez układ autonomiczny. Kanały I_f kontrolują samoistną depolaryzację kardiomiocytów w okresie rozkurczu [1, 18].

Kanały I_f kontrolują samoistną depolaryzację kardiomiocytów w okresie rozkurczu.



Rys. 2. Prąd I_f w węźle zatokowym jest głównym czynnikiem decydującym o częstości rytmu serca (źródło: Robinson R.B., DiFrancesco D.: Fundamental and Clinical Cardiology, NY, Marcel Decker 2001: 151-170)

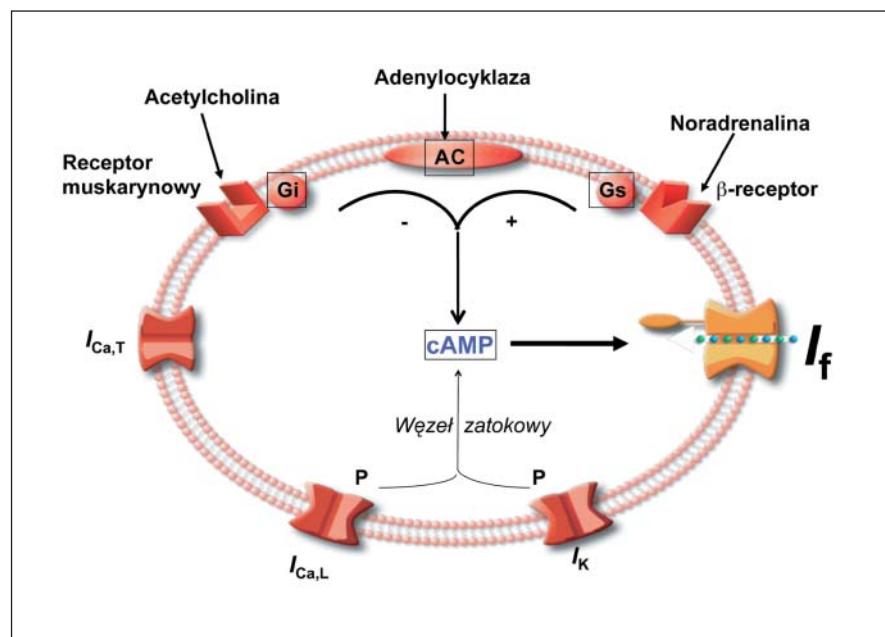
Iwabradyna jest lekiem selektywnie blokującym prąd rozrusznikowy I_f w komórkach węzła zatokowego, często określany jako rozrusznik serca, który odpowiedzialny jest za powstawanie potencjału czynnościowego.

Iwabradyna jest lekiem selektywnie blokującym prąd rozrusznikowy I_f w komórkach węzła zatokowego, często określany jako rozrusznik serca, który odpowiedzialny jest za powstawanie potencjału czynnościowego (rys. 3). Spośród różnych prądów jonowych (np. wapniowych – kanały wapniowe T i L, potasowych – kanały potasowe) prąd I_f węzła zatokowego jest kluczowym czynnikiem decydującym o szybkości spoczynkowej depolaryzacji potencjału czynnościowego w fazie rozkurczu, a tym samym jest głównym czynnikiem decydującym o częstości rytmu serca. Iwabradyna poprzez wybiórcze hamowanie prądu rozrusznikowego I_f w komórkach węzła zatokowego zmniejsza szybkość spoczynkowej depolaryzacji podczas rozkurczu oraz wydłuża czas powstawania nowego potencjału czynnościowego, a co za tym idzie – prowadzi do wybiórczego zmniejszenia częstości rytmu, bez wpływu na przewodnictwo wewnętrzsercowe, repolaryzację komór, kurczliwość mięśnia sercowego czy ciśnienie tętnicze. Prowadzi to do poprawy bilansu energetycznego serca oraz zmniejszenia jego zapotrzebowania na tlen i związki energetyczne. Mimo

całkowitego zablokowania I_f iwabradyna jedynie częściowo zwalnia powolną, spoczynkową depolaryzację w komórkach rozrusznikowych oraz czynność serca, ponieważ czynność I_f jest tylko jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za wytwarzanie pobudzeń. Warto podkreślić, że poza powolną, spoczynkową depolaryzacją iwabradyna nie ma wpływu na inne parametry elektrofizjologiczne komórek sercowych. Lek ten nie oddziałuje ani na amplitudę, ani na czas trwania potencjałów czynnościowych. W badaniu SHIFT [25] wykazano, że iwabradyna poprawia strukturę i funkcję skurczową lewej komory serca. Ponadto iwabradyna nie wpływa na kurczliwość naczyń wieńcowych, zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku [21].

IWABRADYNA – FARMAKOKINETYKA

Iwabradyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, ale jej biodostępność biologiczna wynosi około 40% ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1 godzinie od przyjęcia iwabradyny na czczo. Pokarm zwiększa wchłanianie iwabradyny o 20-30%, ale równocześnie opóźnia jej wchłanianie o ok. 1 godzinę. W celu zmniejszenia międzyosobniczych różnic w działaniu iwabradyny zwykle zaleca się jej przyjmowanie podczas posiłków. Iwabradyna wiąże się z białkami osocza w ok. 70%. Metabolizowana jest w znacznym stopniu w ścianie jelit i w wątrobie w procesie utleniania przy udziale izoenzymu CYP3A4. Dlatego nie należy stosować iwabradyny równocześnie z inhibitorami CYP3A4, które zwiększą jej stężenie w osoczu, a tym samym zwiększą ryzyko nasilonej bradykardii. Iwabradyna jest wydalana z głównym okresem półtrwania w fazie eliminacji w oso-



Rys. 3. Mechanizm działania iwabradyny – swoiste wiązanie się z kanałem I_f węzła zatokowego

czu wynoszącym 2 godziny, a jej efektywny okres półtrwania to około 11 godzin. Metabolity są wydalane zarówno z kałem jak i przez nerki. Około 4% wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę leku, natomiast niewydolność nerek może mieć nieznaczny wpływ na jej farmakokinetykę [18, 19].

IWABRADYNA – WYNIKI KLUCZOWYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Pierwszym etapem badań klinicznych nad iwabradyną była ocena jej działania w przewlekłej stabilnej chorobie wieńcowej w porównaniu z placebo. Etap ten składał się z kilku badań z udziałem łącznie ponad 5000 chorych leczonych iwabradyną. Pierwsze badanie, przeprowadzone na grupie 360 pacjentów (w tym 60% po zawale) i porównujące iwabradynę z placebo, dostarczyło danych o skuteczności leku oznianej wydłużeniem czasu marszu w próbie wysiłkowej. W trzech ramionach badania iwabradynę stosowano w dawce 2,5, 5 i 10 mg podawanych dwa razy na dobę. Za oceniany parametr przyjęto czas tolerowanego wysiłku do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm i wystąpienie bólu wieńcowego zmuszającego do przerwania ćwiczenia. W badaniu wykazano istotne wydłużenie czasu wystąpienia niedokrwienia dla dawek 5 i 10 mg przyjmowanych dwa razy na dobę oraz wydłużenie czasu wystąpienia bólu w grupie chorych otrzymujących 10 mg iwabradyny dwa razy na dobę. Badanie wykazało skuteczność przeciwddławicową leku w okresie 3-miesięcznego stosowania, przy czym wpływ przeciwniedokrwieniowy był ściśle związany z proporcjonalnym do dawki działaniem chronotropowo ujemnym w spoczynku i podczas wysiłku. Co więcej, w badaniu nie zaobserwowano znanego z doświadczeń ze stosowania β-adrenolityków niekorzystnego efektu odstawienia [2].

W kolejnym, wielośrodkowym badaniu INITIATIVE (*INternational Trial on the Treatment of angina with IVabradinE vs. atenolol*) z udziałem 939 pacjentów z 21 krajów porównano iwabradynę w dawce 7,5 i 10 mg przyjmowaną dwa razy na dobę z atenololem przyjmowanym raz na dobę w dawce 100 mg. Skuteczność oceniano w teście wysiłkowym EKG wykonywanym po 16 tygodniach terapii. Badanie wykazało równoważność nowego leku z atenolem, ale w grupach otrzymujących iwabradynę zaobserwowano trend dla lepszej ochrony przeciwniedokrwiennej mierzonej czasem trwania wysiłku, przy podobnym czasie do istotnego obniżenia odcinka ST dla obu leków. Ponadto dla obu leków stwierdzono zmniejszenie występowania incydentów dławicowych o 2/3 w porównaniu z początkiem obserwacji [26].

Kontynuacją wyżej opisanych badań INITIATIVE były badania porównawcze z amlodypiną, prowadzone na 1195 pacjentach, którzy otrzymywali iwabradynę w dawce 7,5 i 10 mg dwa razy na dobę lub 10 mg amlodypiny na dobę. Uzyskane w tym badaniu wyniki były analogiczne do wyników porównania z atenolem [22].

Badanie oceniające skuteczność przeciwddławicową dostępnych w sprzedaży dawek iwabradyny po 12 miesiącach leczenia opublikowane zostało w 2007 roku. Badanie przeprowadzono na 386 pacjentach. Wyniki potwierdziły dobrą tolerancję leczenia iwabradyną i utrzymującą się przez cały czas obserwacji skuteczność przeciwddławicową. W całej badanej grupie częstość zawalu wynosiła w ciągu roku jedynie 1,3%, a śmiertelność 1,8% [13].

Terapię skojarzoną iwabradyną z β-adrenolitykiem – atenolem oceniano w wielośrodkowym podwójnie zaślepionym badaniu ASSOCIATE (*evaluation of the Antianalgesic efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbiadine with a beTa-blockEr*), w którym brało udział 889 pacjentów z 20 krajów. Pacjentom leczonym atenolem (50 mg na dobę) losowo przydzielano jako leczenie towarzyszące placebo lub iwabradynę w dawce 5 mg dwa razy na dobę, zwiększającą po 2 miesiącach do 7,5 mg dwa razy na dobę. Działanie przeciwddławicowe farmakoterapii oceniano

Badanie oceniające skuteczność przeciwddławicową dostępnych w sprzedaży dawek iwabradyny po 12 miesiącach leczenia potwierdziło dobrą tolerancję leczenia iwabradyną i utrzymującą się przez cały czas obserwacji skuteczność przeciwddławicową.

- w próbie wysiłkowej wykonywanej w 2 i 4 miesiącu według protokołu Bruce'a. W badaniu wykazano dalsze istotne wydłużenie czasu wysiłku wolnego od niedokrwienia po dołączeniu iwabradyny. U około połowy pacjentów przyrost ten przekroczył 30 s. Zwolnienie akcji serca wymagające odstawienia leku wystąpiło jedynie u 1,1% leczonych [27].

Analiza danych z echokardiogramów 426 pacjentów wskazała, że iwabradyna może odwracać proces niekorzystnej przebudowy lewej komory serca u chorych z jej dysfunkcją o etiologii niedokrwiennej.

Wyniki badania SHIFT sugerują, że iwabradyna może znaleźć zastosowanie w terapii niewydolności serca.

Kolejnym krokiem oceny korzyści klinicznych ze stosowania iwabradyny było badanie BEAUTIFUL (*morBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction*). Badanie miało na celu ustalenie, czy dołączenie iwabradyny do standardowej terapii u pacjentów z dysfunkcją lewej komory na tle niedokrwieniennym zmniejsza śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową. W badaniu brało udział 10917 chorych z 33 krajów (83% mężczyzn, w 88% z zaawałem w wywiadzie, średnia wieku 65 lat) ze stabilną chorobą wieńcową i towarzyszącą dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa poniżej 40%). Większość, bo 61% pacjentów w chwili włączania do badania było zaklasyfikowanych do klasy czynnościowej II według NYHA, 23% do klasy III, a 15% do I. Leki przeciwdławicowe były stosowane u 64% pacjentów, ale zaledwie u 16% z nich dławica dominowała nad objawami niewydolności serca. Pacjenci zostali losowo przyporządkowani do grupy iwabradyny (n=5479) lub placebo (n=5438). Początkowa dawka iwabradyny wynosiła 5 mg dwa razy na dobę i w zależności od rytmu serca zwiększano ją lub nie do 7,5 mg dwa razy na dobę. Warto podkreślić, że pacjenci w badaniu BEAUTIFUL byli bardzo intensywnie leczeni farmakologicznie (leki przecizwakrzepowe, inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptorów dla angiotensyny, β-adrenolityki, leki hipolipemizujące) [7, 9].

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizację z powodu zaawału oraz z powodu nowej lub zaostrzonej

niewydolności serca. Natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: śmiertelność ogólną, śmiertelność z przyczyn wieńcowych i hospitalizacje z powodu niewydolności serca, choroby wieńcowej lub konieczność hospitalizacji. Średni czas obserwacji w badaniu BEAUTIFUL wynosił 19 miesięcy.

Badanie wykazało pogorszenie rokowania u pacjentów ze spoczynkową częstością pracy serca ≥ 70 uderzeń/min. z ramienia placebo, czyli leczonych według współczesnych zasad farmakoterapii niewydolności serca i choroby wieńcowej [10]. U pacjentów ze spoczynkową częstością pracy serca ≥ 70 uderzeń/min. iwabradyna zmniejszała ryzyko hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego, także zakończonego zgonem o 36% oraz hospitalizacji z powodu różnych typów ostrego zespołu wieńcowego o 22% oraz ryzyko rewaskularyzacji o 30%. Praca serca u pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu z placebo była wolniejsza o 8 uderzeń na minutę w pierwszym miesiącu i o 5 uderzeń na minutę w 24 miesiącu. Ponadto analiza danych z echokardiogramów 426 pacjentów wskazała, że iwabradyna może odwracać proces niekorzystnej przebudowy lewej komory serca u chorych z jej dysfunkcją o etiologii niedokrwiennej [4]. Co więcej, iwabradyna zwiększała frakcję wyrzutową o 2% i odwracała niekorzystny kierunek zwiększania wskaźnika objętości końcowo rozkurczowej lewej komory, skorelowanej ze zwolnieniem pracy serca [28].

IWABRADYNA A NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Konsekwencją choroby niedokrwiennej jest bardzo często niewydolność serca. Pomimo wielu dostępnych leków rokowanie w tym zespole jest niekorzystne, dlatego istnieje stała potrzeba poszukiwania nowych metod terapii. Wyniki badania SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) sugerują, że iwabradyna może znaleźć zastosowanie w terapii niewydolności serca.

Podwójnie zaślepione badanie SHIFT miało na celu ustalenie, czy iwabradyna dodana do standardowej terapii może poprawić wyniki leczenia skurczowej niewydolności serca. W badaniu wzięło udział 6505 pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 35\%$ i rytmem zatokowym oraz częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min w klasie czynnościowej II-IV według NYHA (średnia wieku 61 lat, 51% pacjentów w klasach III-IV). Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania otrzymywali optymalną, zgodną z obecnymi wytycznymi terapię: β -adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora dla angiotensyny, spironolakton, leki moczopędne. Pacjentów przydzielano losowo do grupy placebo lub iwabradyny (5 mg dwa razy na dobę do docelowej dawki 7,5 mg dwa razy na dobę) [23, 24].

Po 23 miesiącach obserwacji stwierdzono, że iwabradyna zmniejszyła ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18% lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 26%, a również śmiertelność zależną od niewydolności serca o 26%. Korzyści leczenia były już widoczne po 3 miesiącach. Wyniki badania SHIFT wykazały, że chorzy otrzymujący optymalne leczenie farmakologiczne, których rytm zatokowy wynosi > 70 uderzeń/min, mogą odnieść korzyść kliniczną ze zwolnienia rytmu przy użyciu iwabradyny. Warto podkreślić, że iwabradyna nie znajduje zastosowania u chorych z migotaniem przedścinków, które występuje u około 25% chorych z niewydolnością serca. Można przypuszczać, że u około 40% pacjentów z niewydolnością serca i upośledzoną czynnością lewej komory zastosowanie iwabradyny może przynieść korzyści kliniczne [12, 29]. Wiele wskazuje na to, że wyniki ogłoszonego w 2010 roku badania SHIFT pozwolą na zaakceptowanie trzeciego wskazania dla iwabradyny i lek ten będzie wkrótce zalecany w celu zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z niewydolnością serca, rytmem zatokowym i częstością serca powyżej 70 uderzeń/minutę.

NOWE WSKAZANIA DLA IWABRADYNY

Pojawia się coraz więcej doniesień na temat możliwości profilaktycznego podawania iwabradyny u pacjentów kierowanych do badań obrazowych mięśnia sercowego – tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Jakość obrazowania w tych badaniach zależy od częstości rytmu serca, dlatego też podawanie leku, który jest pozbawiony charakterystycznych dla β -adrenolityków hemodynamicznych działań niepożądanych, a zmniejszającego czynność serca, jest bardzo pożądane [11].

Ponadto w wielu czasopismach kardiologicznych pojawiają się opisy przypadków, u których korzystne okazało się zastosowanie iwabradyny w zespole tachykardii zatokowej, w tym tachykardii zatokowej towarzyszącej odruchom ortostatycznym (POTS). Niektóre źródła donoszą o 60% skuteczności wśród tych trudnych do leczenia pacjentów, u których inne metody terapii w wielu przypadkach były nieskuteczne [16].

O roli iwabradyny coraz częściej mówi się także w odniesieniu do zespołów ITS (*inappropriate sinus tachykardia*, nieadekwatna tachykardia zatokowa), występujących z reguły u pozornie zdrowych pacjentów z szybką spoczynkową częstością serca. Niestety, w zespole tym nie ma dobrego leczenia, a czasami jedyna możliwość terapii to wykonanie ablacji przeszkodejnej. Pojawiło się kilka publikacji sugerujących, że iwabradyna może być skuteczna w leczeniu tego schorzenia [3, 5].

Od jakiegoś czasu pojawiają się też interesujące doniesienia o możliwości zastosowania iwabradyny w transplantologii serca, w zatokowej tachykardii po przeszczepianiu serca. Niemieccy kardiologowie stwierdzili, że iwabradyna podawana pacjentom po przeszczepie serca jest nie tylko bezpieczna i skuteczna, ale związana jest także z łagodnym spadkiem indeksowanej masy lewej komory, co może sugerować pośredni wpływ leku na remodeling [6].

*O roli iwabradyny coraz częściej mówi się także w odniesieniu do zespołów ITS (*inappropriate sinus tachykardia*, nieadekwatna tachykardia zatokowa), występujących z reguły u pozornie zdrowych pacjentów z szybką spoczynkową częstością serca.*

Od jakiegoś czasu pojawiają się też interesujące doniesienia o możliwości zastosowania iwabradyny w transplantologii serca, w zatokowej tachykardii po przeszczepianiu serca.

► INTERAKCJE IWABRADYNY

Jak wspomniano wcześniej, iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez CYP3A4. Wykazano, że lek ten nie ma wpływu na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenia w osoczu. Inhibitatory CYP3A4 oraz substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym mogą natomiast wykazywać interakcje z iwabradyną oraz wpływać na jej metabolizm i farmakokinetykę w stopniu istotnym klinicznie. Badania interakcji między poszczególnymi lekami wykazały, że inhibitory CYP3A4, takie jak azolowe pochodne przeciwwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon, zwiększą stężenie iwabradyny w osoczu, natomiast substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym CYP3A4 (w tym ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, *Hypericum perforatum*) zmniejszą te stężenia [20]. Zwiększone stężenia iwabradyny w osoczu mogą prowadzić do nasiłonej bradykardii.

Picie soku grejpfrutowego zwiększa dwukrotnie narażenie na iwabradynę, dlatego należy ograniczyć jego spożycie w okresie leczenia tym lekiem.

Jednoczesne stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z diltiazemem lub werałapamillem nie jest zalecane, ponieważ takie połączenie zwiększa narażenie na iwabradynę oraz dodatkowo zmniejsza częstość pracy serca o 5 uderzeń na minutę. Podobnie picie soku grejpfrutowego zwiększa dwukrotnie narażenie na iwabradynę, dlatego należy ograniczyć jego spożycie w okresie leczenia tym lekiem. Powinno się także unikać jednocięsnego stosowania iwabradyny z lekami wydłużającymi odstęp QT, ponieważ zmniejszenie częstości pracy serca może nasilać wydłużenie odstępu QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ścisłe monitorować czynność serca.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE IWABRADYNY

Iwabradyna jest lekiem dobrze tolerowanym, wolnym od efektu tachyfilaksji i odstawienia [12]. Efekt, o którym należy

wspomnieć, to pojawiające się dość rzadko tzw. fosfeny, czyli kilkosekundowe zjawiska wizualne (błyski światła) występujące u niewielkiego procenta pacjentów. Zaburzenia widzenia najczęściej występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. Na ogół opisywane są jako lekkie lub o umiarkowanym nasileniu. W badaniu BEAUTIFUL odstawienie leku z powodu zaburzeń widzenia było konieczne u 0,5% pacjentów. Po odstawieniu leku zaburzenia miały bez pozostawienia trwałych zmian w budowie i funkcji siatkówki. Prawdopodobny mechanizm tego działania niepożądanej to hamowanie kanału h w siatkówce, który jest podobny do kanału f w węźle zatokowym. Blokowanie prądu I_h, który w siatkówce uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielcości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczenie wrażliwości na światło jasne, może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia przemijającego zaburzenia widzenia w postaci wrażenia silnego światła (fotopsja). Co ważne, iwabradyna nie przekracza bariery krew-mózg, nie wpływa zatem na analogiczny prąd I_h w neuronach ośrodkowego układu nerwowego. Innym zaburzeniem wzroku po zastosowaniu iwabradyny jest niewyraźne widzenie, które występuje jeszcze rzadziej niż opisane wyżej fosfeny. Mimo że nie stwierdzono negatywnego wpływu iwabradyny na prowadzenie samochodu, w związku z możliwymi zaburzeniami widzenia, szczególnie na początku terapii, warto zalecić pacjentowi ograniczenie prowadzenia pojazdów mechanicznych, przede wszystkich w godzinach nocnych [14, 17].

Podobnie jak przy leczeniu β-adrenolitykami działaniem niepożądanym po zastosowaniu iwabradyny może być nadmierna lub objawowa bradykardia. W badaniach INITIATIVE bradykardia występowała u 2,2% i 5,4% pacjentów, u których zastosowano odpowiednio 7,5 mg i 10 mg iwabradyny. W tym samym badaniu atenolol (100 mg) wywoływał bradykardię u 4,3% pacjentów. W badaniu BEAUTIFUL objawowa bradykardia wystąpiła jedynie u 34 na 5477 pacjentów, ale była dominującą

przyczyną konieczności odstawienia leku w grupie chorych leczonych iwabradyną. U pacjentów z niewydolnością serca w badaniu SHIFT objawową bradykardię stwierdzono tylko u 5% pacjentów leczonych łącznie iwabradyną i β -adrenolitykiem [12]. Inne działania niepożądane, jak bóle czy zawroty głowy, zdarzają się bardzo rzadko i nie mają większego znaczenia klinicznego. W badaniu INITIATIVE ból głowy wystąpił u 2,6% i 4,8% pacjentów, u których zastosowano odpowiednio 7,5 mg i 10 mg iwabradyny [17, 21].

PODSUMOWANIE

Iwabradyna jest stosunkowo nowym lekiem o działaniu wybiórczo hamującym prąd rozrusznikowy I_f w komórkach węzła zatokowego, co prowadzi do zależnego od dawki wyjściowej zwolnienia akcji serca i zmniejszenia zapotrzebowania na tlen. Działanie chronotropowo ujemne może być korzystne u pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną oraz u chorych z niewydolnością serca. Wyniki przeprowadzonych dużych badań klinicznych pozwoliły na rejestrowanie iwabradyny jako alternatywy dla β -adrenolityków w chorobie wieńcowej w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania (badanie INITIATIVE), jak i jako lek stosowany w skojarzeniu z lekiem β -adrenolitycznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i objawami dławicy, jeżeli mimo stosowania β -adrenolityku częstotliwość akcji serca jest nadal większa od 60 uderzeń na minutę (badanie ASSOCIATE).

Warto podkreślić, że wśród leków przeciwdławicowych jako jedyna, obok β -adrenolityków, działa prewencyjnie w stosunku do zawału serca w grupie pacjentów z dysfunkcją lewej komory i pracą serca powyżej 70 uderzeń/min (badanie BEAUTIFUL). Wyniki dużych badań klinicznych (SHIFT) wskazują także na możliwość zastosowania iwabradyny u chorych z niewydolnością serca. Ponadto pojawiają się doniesienia na temat skuteczności iwabradyny w leczeniu POTS, IST, a także zatokowej tachykardii po przeszczepie serca.

Iwabradyna jest lekiem dobrze tolerowanym i względnie bezpiecznym. Najczęstsze działania niepożądane po zastosowaniu tego leku to zaburzenia widzenia i objawowa bradykardia, którą mogą potęgować równocześnie stosowane inhibitory CYP3A4. Iwabradyna w znacznym stopniu metabolizowana jest w procesie utleniania przy udziale izoenzymu CYP3A4. Zahamowanie jej metabolizmu może prowadzić do zwiększenia stężenie iwabradyny w osoczu, a tym samym do nasilenia ryzyka wystąpienia bradykardii. Dlatego nie zaleca się stosowania iwabradyny równocześnie z inhibitorami CYP3A4. Iwabradyna nie działa inotropowo ujemnie, nie zmniejsza kurczliwości mięśnia sercowego, nie powoduje tzw. efektów „z odbicia” (nasilenie objawów po nagłym odstawieniu leku), zwiększa natomiast objetość wyrzutową serca i przepływ wieńcowy podczas wysiłku, co prowadzi do wydłużenia czasu wysiłku.

Sumując: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z przewlekłą chorobą wieńcową zostały potwierdzone i bardzo dobrze udokumentowane w dużych, kontrolowanych badaniach klinicznych.

**Skuteczność
i bezpieczeństwo
stosowania
iwabradyny
u chorych
z przewlekłą chorobą
wieńcową zostały
potwierdzone
i bardzo dobrze
udokumentowane
w dużych,
kontrolowanych
badaniach
klinicznych.**

Piśmiennictwo:

- Baruscotti M., Barbuti A., Bucchi A.: *The cardiac pacemaker current*. J. Mol. Cell. Cardiol. 2010, 48: 55-64.
- Borer J., Fox K., Jaillon P., Lerebours G.: *Ivabradine Investigators Group: Antianginal and Antischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina. A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial*. Circ 2003, 107: 817-823.
- Calò L., Rebecchi M., Sette A., Martino A., de Ruvo E., Sciarra L., De Luca L., Zuccaro L.M., Giunta G., Ciccaglioni A., Lioy E., Fedele F.: *Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia*. Heart Rhythm 2010, 7: 1318-23.
- Ceconi C., Freedman S.B., Tardif J.C., Hildebrandt P., McDonagh T., Gueret P., Parrinello G., Robertson M., Steg P.G., Tendera M., Ford I., Fox K., Ferrari R., BEAUTIFUL Echo-BNP Investigators: *Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL*. Int. J. Cardiol. 2011, 146: 408-14.

**Iwabradyna jest
lekiem dobrze
tolerowanym
i względnie
bezpiecznym.
Najczęstsze działania
niepożądane
po zastosowaniu tego
leku to zaburzenia
widzenia i objawowa
bradykardia, którą
mogą potęgować
równocześnie
stosowane inhibitory
CYP3A4.**

- 5. Celebi O.O., Canbay A., Celebi S., Aydogdu S., Diker E.: *Inappropriate sinus tachycardia – successful treatment with ivabradine*. Kardiol. Pol. 2010, 68: 935-7.
6. Doesch A.O., Ammon K., Konstandin M., Celik S., Kristen A., Frankenstein L., Buss S., Hardt S., Sack FU., Katus H.A., Dengler T.J.: *Heart rate reduction for 12 months with ivabradine reduces left ventricular mass in cardiac allograft recipients*. Transplant. 2009, 88: 835-41.
7. Ferrari R., Ford I., Fox K., Steg PG., Tendera M., Beautiful Study Group: *The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – baseline characteristics of the study population*. Cardiol. 2008, 110: 271-82.
8. Filipiak K.: *Iwabradyna – co nowego poza wynikami badania SHIFT w 2010 roku?* Kardiol. po Dypl. 2011, 1: 16-19.
9. Fox K., Ferrari R., Tendera M., Steg P.G., Ford I., BEAUTIFUL Steering Committee: *Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAlUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study*. Am. Heart J. 2006, 152: 860-6.
10. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R., BEAUTIFUL investigators: *Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial*. Lancet 2008, 372: 817-2.
11. Guaricci A.I., Schuijff J.D., Cademartiri F., Brunetti N.D., Montrone D., Maffei E., Tedeschi C., Ieva R., Di Biase L., Midiri M., Macarini L., Di Biase M.: *Incremental value and safety of oral ivabradine for heart rate reduction in computed tomography coronary angiography*. Int. J. Cardiol. 2010, 22. [ogłoszenie on-line przed publikacją].
12. Kasprzak J.: *Iwabradyna – wyniki kluczowych badań klinicznych*. Kardiol. po Dypl. 2011, 1: 7-15.
13. López-Bescós L., Filipova S., Martos R.: *Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina*. Cardiol. 2007, 108: 387-396.
14. Macher J.P.: *Effect of ivabradine, a novel antianginal agent, on driving performance: a randomized, double blind, placebo-controlled trial in healthy volunteers*. Clin. Drug Investig. 2009, 29: 339-348.
15. Maśliński S., Ryżewski J.: *Patofizjologia*. Warszawa, 2002.
16. McDonald C., Frith J., Newton J.L.: *Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome*. Europace 2011, 13: 427-30.
17. Mogilski S., Filipek B.: *Działania niepożądane wybranych leków stosowanych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca*. Farm. Pol. 2011, 67: 120-127.
18. Nowakowska J., Pikul P.: *Iwabradyna w leczeniu choroby niedokrwiennej serca*. Farm. Pol. 2011, 67: 78-81.
19. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewsk A.: *Leki współczesnej terapii – encyklopedia dla lekarzy i farmaceutów*. Warszawa, 2010.
20. Portolés A., Terleira A., Calvo A., Martínez I., Resplandy G.: *Effects of Hypericum perforatum on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial*. J. Clin. Pharmacol. 2006, 46: 1188-94.
21. Przybysz B., Serafin A., Filipiak K.: *Iwabradyna – alternatywa czy „wartość dodana” w stosunku do leków β-adrenolitycznych?* Chor. Ser. Nacz. 2007, 4: 169-176.
22. Ruzylo W., Tendera M., Ford I., Fox K.: *Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial*. Drugs 2007, 67: 393-405.
23. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., Borer JS., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L., SHIFT Investigators: *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. Lancet 2010, 376: 875-85.
24. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., Borer JS., Ford I., Tavazzi L.: *Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT)*. Eur. J. Heart Fail 2010, 12: 75-81.
25. Tardif J.C. et al.: *Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling echocardiography substudy*. Europ. Heart Jour. DOI:10.1093/eurheartj/her/311.
26. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M., Fox K., the INITIATIVE Investigators: *Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina*. Eur. Heart J. 2005, 26: 2529-2536.
27. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T.: *Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving b-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial*. Eur. Heart J. 2009, 30: 540-8.
28. Tendera M., Talajic M., Robertson M., Tardif JC., Ferrari R., Ford I., Steg P.G., Fox K., BEAUTIFUL Investigators: *Safety of ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (from the BEAUTIFUL Holter Substudy)*. Am. J. Cardiol. 2011, 107: 805-11.
29. Tendera M.: *Miejsce iwabradyny w praktyce klinicznej*. Kardiol. po Dypl. 2011, 1: 4-6.

LEKI PRZECIWPADACZKOWE – STAN AKTUALNY I PERSPEKTYWY FARMAKOTERAPII

dr Krzysztof KAMIŃSKI¹, dr Paweł ZAJDEL¹, dr hab. Anna WESOŁOWSKA²

dr hab. prof. UJ Jolanta OBNISKA¹, prof. dr hab. Maciej PAWŁOWSKI¹

¹ Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ² Samodzielna Pracownia Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

e-mail: kaminskik@cm-uj.krakow.pl

Antiepileptic drugs – current stage and perspectives of pharmacotherapy

Streszczenie. Padaczka jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która dotyczy około 1% światowej populacji. Podstawowym sposobem postępowania jest farmakoterapia, której nadzędny cel to uwolnienie chorego od napadów padaczkowych. Obecnie lecznictwo dysponuje pokaźną liczbą leków przeciwpadaczkowych o zróżnicowanych mechanizmach działania, odmiennej farmakokinetyce i wskazaniach uzależnionych od typu napadów. Leki przeciwpadaczkowe działają objawowo, znosząc lub ograniczając liczbę napadów, nie posiadają jednak zdolności skutecznego hamowania samego procesu epileptogenezy. W artykule zwrócono uwagę na farmakologiczne możliwości terapii padaczki, uwzględniając preparaty znajdujące się aktualnie w lecznictwie i substancje będące w zaawansowanych fazach badań klinicznych.

Słowa kluczowe: farmakodynamika, farmakokinetyka, leki przeciwpadaczkowe, padaczka.

Summary. Epilepsy is a common disabling disorder of central nervous system (CNS) that has been estimated to affect up to 1% of the world population. The primary treatment of epilepsy with anticonvulsant drugs aims at freeing patients from seizures. There is a great number of antiepileptic drugs characterized by different mechanisms of action, diverse pharmacokinetic properties as well as indications dependent on a type of seizure episodes. Anticonvulsant drugs have rather symptomatic effectiveness in limitation of seizure episode numbers. Furthermore, they don't affect etiopathogenesis and progress of this neurological disorder. Pharmacological possibilities of epilepsy treatment together with newer registered anticonvulsant drugs and substances being developed in clinical trials are discussed in the article.

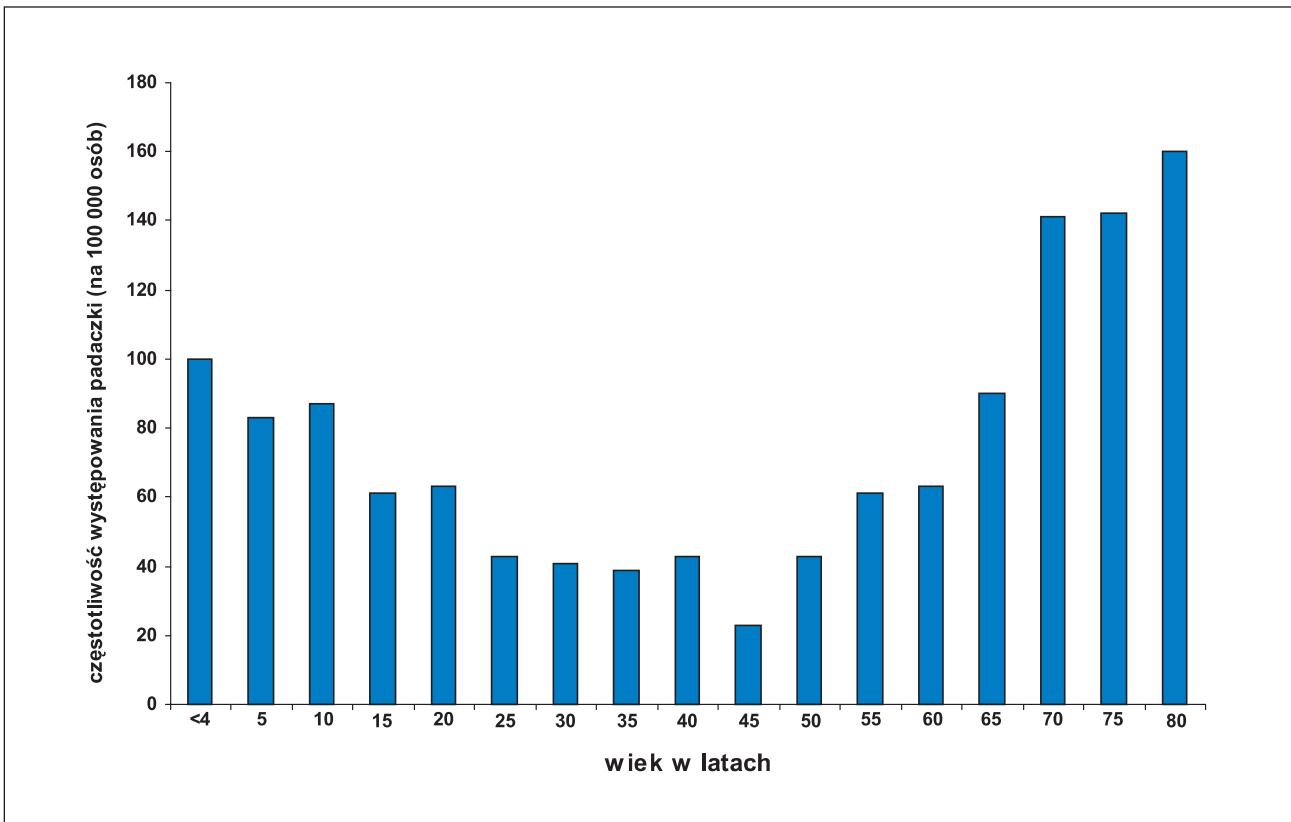
Keywords: pharmacodynamics, pharmacokinetics, antiepileptic drugs, epilepsy.

Padaczka jest jednym z najczęstszych przewlekłych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które dotyczy około 1% populacji ludzkiej. Oznacza to, że w Polsce cierpi na nią około 400 tys. mieszkańców. Przez wiele lat padaczkę uznawano za chorobę ludzi młodych, ponieważ po-

nad 50% przypadków zachorowań występuje przed upływem dziesiątego roku życia, dalszych 15% przed dwudziestym rokiem życia. Do lat 70. uważano, że choroba ujawniająca się po raz pierwszy w późnym wieku jest rzadkością, natomiast aktualne dane wskazują, iż wskaźnik zachorowalności

**W Polsce
na padaczkę cierpi
około 400 tys.
mieszkańców.**





Rys. 1. Częstość występowania padaczki w różnych grupach wiekowych [11]

- wśród osób starszych ulega wzrostowi wraz z wiekiem z 0,7% w przedziale 55-64 do 1,2% w populacji osób powyżej 85 lat [1-6]. Główną przyczyną padaczki w tej grupie wiekowej są choroby naczyniowe i nowotwory mózgu, a także schorzenia neurodegeneracyjne, m.in. choroba Alzheimera i Parkinsona [7-11] (rys. 1).

Pod pojęciem padaczki rozumie się powtarzające i przejściowe napady wynikające z nadmiernej pobudliwości neuronów OUN, z towarzyszącymi im zmianami w czynności bioelektrycznej mózgu, które można potwierdzić na podstawie zapisu elektroencefalograficznego (EEG).

dowania padaczkowe mogą obejmować różne populacje komórek OUN, z czym wiążą się nieprawidłowe reakcje motoryczne (drgawki toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne, kurcze, stereotypie) oraz objawy wegetatywne, którym mogą towarzyszyć również zaburzenia w funkcjonowaniu narządów i/lub utrata świadomości. Napady padaczkowe są wywoływanie synchroniczną depolaryzacją grup neuronów w tzw. ognisku padaczkowym, tj. w rejonie mózgu, który w określonym momencie charakteryzuje się zwiększoną pobudliwością [3-5].

Zjawisko pobudliwości i przewodnictwa neuronalnego w warunkach fizjologicznych zależy od jonów, wśród których najważniejsze to jony sodu, potasu, chloru i wapnia. Neuroprzekaźniki mają zróżnicowany wpływ na stan czynnościowy komórek nerwowych OUN. Jedną z przyczyn silnej depolaryzacji grup neuronów, która prowadzi do napadów padaczkowych, może być niedobór neuroprzekaźników hamujących

Padaczka w podeszłym wieku jest przedmiotem wzrastającej uwagi, problemy związane z jej objawami, konieczność farmakoterapii nabierają coraz większego znaczenia, szczególnie w aspekcie obserwowanych zmian demograficznych, stopniowego starzenia się społeczeństw krajów wysoko rozwiniętych.

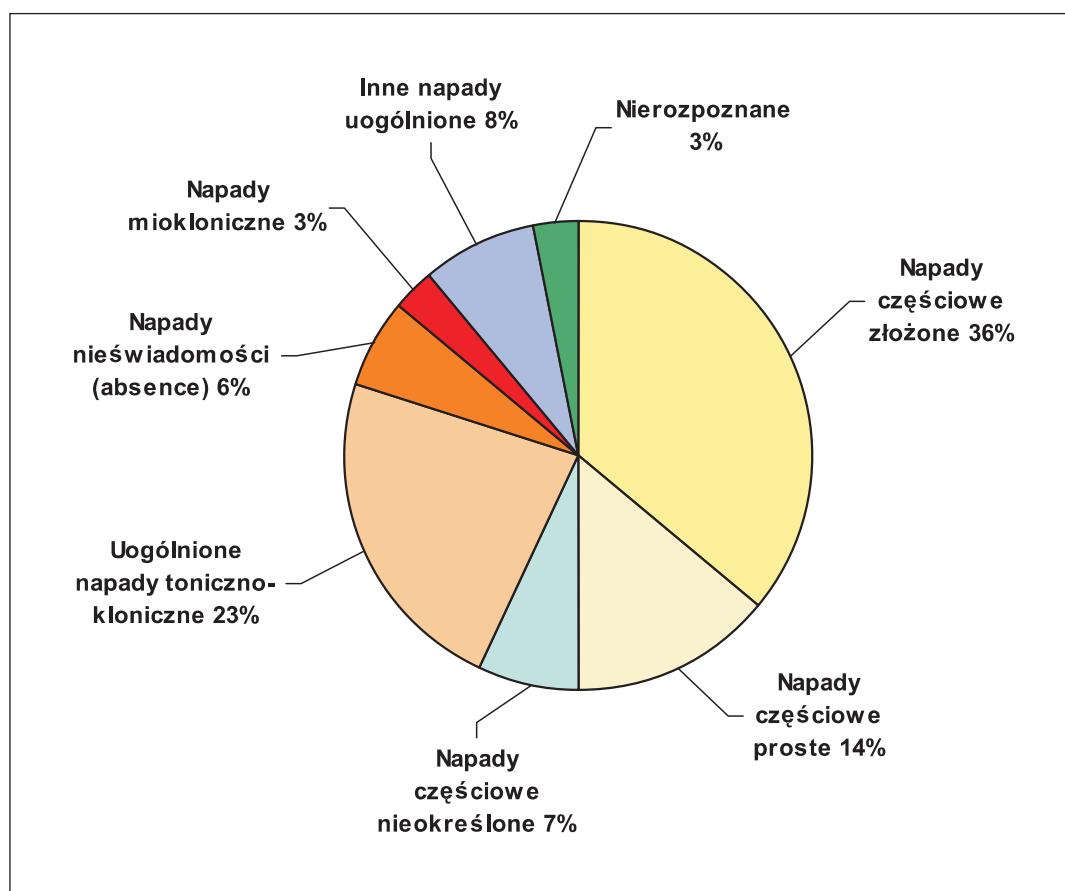
Pod ogólnym pojęciem padaczki rozumie się powtarzające i przejściowe napady wynikające z nadmiernej pobudliwości neuronów OUN, z towarzyszącymi im zmianami w czynności bioelektrycznej mózgu, które można potwierdzić na podstawie zapisu elektroencefalograficznego (EEG). Wyła-

OUN; kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) lub nasilenie neurotransmisji pobudzającej za pośrednictwem tzw. amino-kwasów pobudzających; kwasu asparagino-wego i glutaminowego. Dodatkowo biochemiczną przyczyną wyładowań padaczkowych może być obniżony próg pobudliwości neuronów spowodowany zaburzeniami elektrolitowymi bądź upośledzeniem funkcji pompy sodowo-potasowej, mechanizmu, który odpowiada za regulowanie potencjału błonowego i prawidłową pobudliwość komórek nerwowych. Napady padaczkowe mogą powstawać zarówno spontanicznie jak i pod wpływem bodźców zewnętrznych [3-5, 12]. Dlatego pod względem etiopatogenetycznym można wyróżnić trzy główne kategorie choroby [2, 13]:

- **padaczkę symptomatyczną** – która odnosi się do choroby o znanej przyczynie; pojęcie to obejmuje padaczkę spo-

wodowaną nieprawidłowościами strukturalnymi mózgu (urazy głowy w dzieciństwie, urazy okołoporodowe mózgu, blizny glejowe, zatrucia, zapalenia mózgu, choroby naczyniowe mózgu, niedotlenienie mózgu, guzy mózgu),

- **padaczkę idiopatyczną** – odnoszącą się do choroby o niejasnej przyczynie; mogą one mieć podłożę genetyczne – obniżony próg drgawkowy, ale nie stwierdza się zmian strukturalnych mózgu,
- **padaczkę kryptogenną** – odnoszącą się do przypadków, w których nie można jednoznacznie określić, czy padaczka ma charakter symptomatyczny, czy idiopatyczny. Padaczka kryptogenna wywołana jest przez ukrytą przyczynę o nieznanej etiologii (padaczka symptomatyczna), zarazem jednak nie obserwuje się obniżonego progu drgawkowego (padaczka idiopatyczna).



Rys. 2. Główne postaci padaczk i częstość ich występowania u chorych [14]

- Obecnie wyróżnia się ok. 40 postaci klinicznych napadów padaczkowych. Choroba ta, manifestująca się na tak wiele sposobów, jest ciągle przedmiotem badań, zarówno elektrofizjologicznych, genetycznych jak i klinicznych. Wyniki tych badań pozwalają na lepsze zrozumienie procesów powstawania zaburzeń na poziomie komórkowym, rzutują na skuteczniejszą diagnostykę typów napadów, w perspektywie dając możliwości bardziej racjonalnego leczenia i poprawy rokowań u pacjentów. Zgodnie z wytycznymi International League Against Epilepsy wyładowania padaczkowe, występujące równocześnie w szerokim zakresie w obu półkulach mózgowych, określa się mianem **napadów uogólnionych**. Jeżeli synchroniczne wyładowania grup neuronów są ograniczone do jednego miejsca, to mamy do czynienia z tzw. **napadami częściowymi**, nazywanymi niekiedy **ogniskowymi**. Gdy w trakcie epizodu padaczkowego chory zachowuje świadomość, napady określa się jako **proste**, natomiast przy zaburzonej świadomości jako **złożone**. Pojedyncze ognisko padaczkowe w wielu przypadkach może być przyczyną synchronicznej aktywacji całej kory mózgowej; napady takie określa się terminem napadów **wtórnie uogólnionych** [5, 6]. Rys. 2. przedstawia najważniejsze typy napadów padaczkowych i częstość ich występowania u chorych [14].

Leki przeciwpadaczkowe działają objawowo, znosząc lub ograniczając liczbę epizodów, nie posiadają jednak zdolności hamowania procesu epileptogenezy, co oznacza, że nie eliminują zmian organicznych w OUN, które stanowią podłożę schorzenia.

LEKI O DZIAŁANIU PRZECIWPADACZKOWYM AKTUALNIE STOSOWANE W FARMAKOTERAPII

Farmakoterapia jest podstawową metodą postępowania leczniczego; jej nadziedzonym celem jest uwolnienie chorego od występowania napadów. Leki przeciwpadaczkowe działają objawowo, znosząc lub ograniczając liczbę epizodów, nie posiadają jednak zdolności hamowania procesu epileptogenezy, co oznacza, że nie eliminują zmian organicznych w OUN, które stanowią podłożę schorzenia [15, 16]. Należy zaznaczyć, że powtarzające się napady mogą stanowić przyczynę dalszego uszkodze-

nia OUN, które może być wynikiem urazów czaszki, wielokrotnie powtarzających się zespołów niedokrwiennych prowadzących do niedotlenienia oraz w wyniku zaburzeń metabolicznych z tym związanych niedożywienia mózgu.

Leczenie powinno się rozpoczynać od podania jednego leku, u dzieci monoterapia stosowana jest rzadko. Wybór preparatu musi uwzględniać rodzaj napadów padaczkowych oraz charakter schorzenia podstawowego. Leki podaje się w stopniowo wzrastających dawkach, które powinny narastać powoli i być możliwie jak najniższe, ale na tyle wysokie, aby zapobiegać występowaniu napadów padaczkowych. Do pełnej dawki terapeutycznej należy dojść po ok. 2-3 tygodniach. W przypadku braku efektów leczniczych po wprowadzeniu jednego leku często zachodzi konieczność podania więcej niż jednego preparatu i/lub zamiany leku poprzednio zastosowanego.

W czasie leczenia może zaistnieć konieczność monitorowania terapii stężeniem leku we krwi, szczególnie w przypadku braku poprawy klinicznej, także w momencie pojawienia się objawów niepozadanych już w trakcie stosowania niskich dawek.

Pełną remisję choroby udaje się osiągnąć u około 50% pacjentów w trakcie stosowania pierwszego wybranego leku. Blisko 30% chorych wymaga leczenia skojarzonego, dwoma lub trzema lekami. Jednakże u 25% pacjentów tej grupy nie uzyskuje się zadowalającej poprawy mimo stosowania różnych kombinacji leków. Taką postać choroby określa się terminem padaczki lekoopornej. Z danych uwzględniających osiem największych rynków świata wynika, że cierpi na nią od 1,2 miliona do 1,8 miliona ludzi. Jej terapia opiera się głównie na leczeniu operacyjnym, polegającym m.in. na stymulacji nerwu błędnego. Pewną nadzieję dają wyniki szeroko zakrojonych badań nad poszukiwaniem nowych leków przeciwpadaczkowych, skutecznych w leczeniu różnych typów napadów padaczkowych, ze szczególnym naciskiem na padaczkę lekooporną. Aktualnie w zaawansowanych fazach badań klinicznych

i przedrejestracyjnych znajduje się kilka nowych, obiecujących substancji leczniczych [13, 15-17].

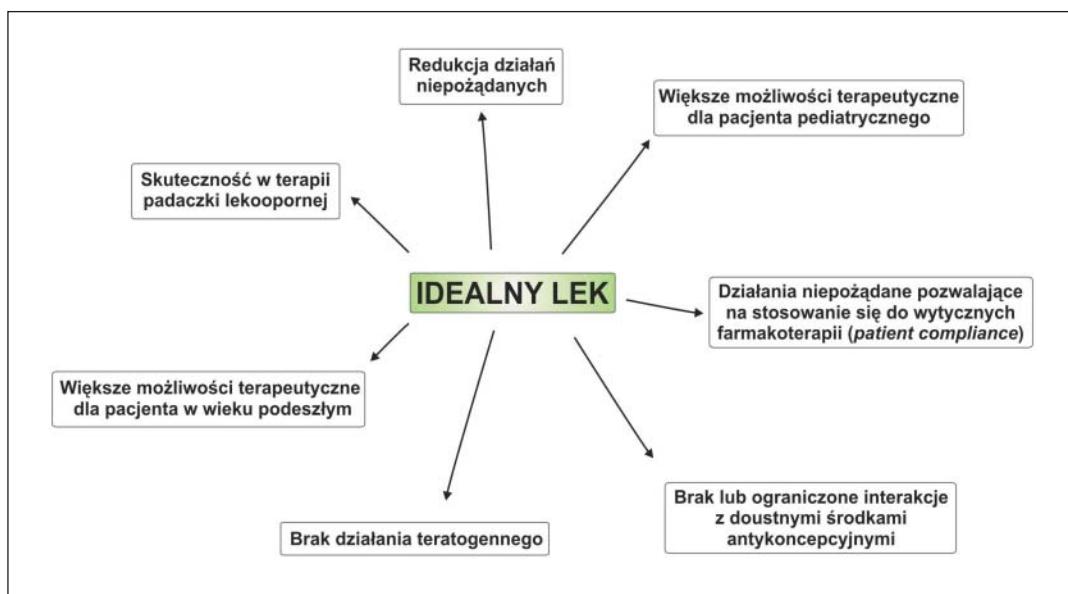
Poważną przyczyną niepowodzenia farmakoterapii są objawy niepożądane towarzyszące przewlekłemu przyjmowaniu leków przeciwpadaczkowych [18]. Dobra tolerancja preparatu stanowi więc niezmiernie ważną składową skutecznego postępowania farmakoterapeutycznego. Dowieziono bowiem, że wśród chorych ze zdiagnozowaną padaczką niepowodzenie leczenia jest częściej wynikiem występujących objawów niepożądanych niż niskiej skuteczności leków [19].

Szczegółowo poznane zostały działania niepożądane leków przeciwpadaczkowych stosowanych od kilkudziesięciu lat: fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny i kwasu walproinowego. Wśród najbardziej niebezpiecznych i uciążliwych z punktu widzenia pacjenta należy wymienić: sedację, hepatotoksyczność, teratogenność i uszkodzenie szpiku kostnego, ale także zmiany natury kosmetycznej – przerost dziaseł (*hyperplasia gingivae*) czy nadmierne owłosienie, charakterystyczne dla fenytoiny. Powyższe zaburzenia niejednokrotnie ograniczają możliwość dalszego stosowania leków pomimo ich niepodważalnej skuteczności [18].

Jednym z poważniejszych działań niepożądanych karbamazepiny, fenytoiny i fenobarbitalu jest indukcja enzymów wątrobowych, która jest przyczyną wielu interakcji lekowych. Jako induktory enzymatyczne, głównie cytochromu CYP3A4, który jest jednym z najważniejszych izoenzymów metabolizujących (utleniających) substancje lecznicze, leki te osłabiają działanie preparatów ulegających biotransformacji katalizowanej przez CYP3A4, takich jak żeńskie hormony płciowe wchodzące w skład doustnych środków antykoncepcyjnych, leki przeciwyrtmiczne (amiodaron, lidokaina), antagoniści wapnia (nifedypina, wera-pamil, diltiazem), antybiotyki (erytromycyna, klarytromycyna), leki przeciwhistaminowe (astemizol, loratadyna), leki gastroenterologiczne (omeprazol, cisaprid) oraz leki działające na OUN: triazolam, mida-zolam i haloperidol [20]. Warto podkreślić, że częstość nieskuteczności antykoncepcji u kobiet zażywających jednocześnie doustne środki antykoncepcyjne i leki przeciwpadaczkowe, które indukują aktywność enzymów wątrobowych, przekracza 6% [21].

Od dobrego leku przeciwpadaczkowego oczekuje się, że będzie podwyższał próg drgawkowy przy jednocześnie minimalnym wpływie na prawidłową pobudliwość

Wśród chorych ze zdiagnozowaną padaczką niepowodzenie leczenia jest częściej wynikiem występujących objawów niepożądanych niż niskiej skuteczności leków.



Rys. 3. Wymagania stawiane lekom przeciwpadaczkowym

- neuronów, działał efektywnie w różnych postaciach padaczki, w tym przede wszystkim w padaczce lekoopornej, w dawkach skutecznych powodował możliwie najmniejszą sedację, a przy długotrwalem stosowaniu wywoływał jedynie niezbyt nasisone działania niepożądane. Najważniejsze wymagania stawiane lekom przeciwpadaczkowym oraz najistotniejsze cechy stanowiące o ich przydatności dla farmakoterapii, przedstawia rys. 3.

Obecnie lecznictwo dysponuje dużą liczbą leków przeciwpadaczkowych o zróżnicowanych właściwościach, zarówno konwencjonalnych (klasycznych), stosowanych od wielu lat, jak i leków tzw. nowej generacji, których wprowadzenie jest wyrazem stałego, znaczącego postępu w zakresie możliwości farmakoterapii tego schorzenia. Otrzymano wiele nowych, strukturalnie oryginalnych substancji leczniczych oraz wprowadzono do terapii nowoczesne postaci leków, wśród których szczególnie znaczenie mają preparaty dostające o kontrolowanym uwalnianiu substancji aktywnej.

NOWE LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Terminem „nowe leki przeciwpadaczkowe” określa się preparaty wprowadzone do lecznictwa w latach 90. XX i na początku XXI wieku. Są to: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramat, wigabatryna i zonisamid.

Terminem „nowe leki przeciwpadaczkowe” określa się preparaty wprowadzone do lecznictwa w latach 90. XX i na początku XXI wieku. Są to: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramat, wigabatryna i zonisamid. Leki te charakteryzują się z reguły lepszą tolerancją oraz mniejszą częstotliwością występowania działań niepożądanych, posiadającą korzystniejsze parametry farmakokinetyczne, wyrażające się, m.in. w szybkim, ilościowo znacznym (czasami całkowitym) wchłanianiu z przewodu pokarmowego, brakiem lub niewielkim stopniem wiążania się z białkami krwi, wydłużonym okresem biologicznego półtrwania, liniową farmakokinetyką; warunkującą nasilenie działania farmakologicznego proporcjonalne do dawki. W przypadku większości substancji brak metabolitów aktywnych pozwala na uniknięcie działań toksycznych,

sycznych, szczególnie związań z funkcją wątroby. Leki te nie wpływają lub wpływają w niewielkim stopniu na aktywność enzymów wątrobowych, przez co w sposób zasadniczy zostaje ograniczona możliwość wystąpienia interakcji lekowych [15].

Mechanizm działania nowych leków przeciwpadaczkowych oraz związków będących w zaawansowanych fazach badań klinicznych często pokrywa się z biochemiczną aktywnością leków klasycznych, w wielu przypadkach jednak pojawiają się nowe elementy ich aktywności biologicznej, które uwzględniają nowe cele molekularne będące wynikiem równolegle prowadzonych szerokich badań biochemicznych. Wśród nowych leków przeciwpadaczkowych, biorąc pod uwagę ich aktywność farmakodynamiczną na poziomie komórkowym, można więc wyróżnić substancje o zróżnicowanych właściwościach [22]. Należy zaznaczyć równocześnie, że mechanizm działania niektórych substancji o wysokiej aktywności w badaniach *in vivo* nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Poniżej zestawiono składowe aktywności nowej generacji leków tej grupy. Są wśród nich:

- modulatory kanałów jonowych: blokery kanałów sodowych, wapniowych oraz aktywatory kanałów potasowych,
- modulatory GABA-aspilujące efekty GABA-ergiczne, modulatory neurotransmisji pobudzającej: blokery receptorów aminokwasów pobudzających (NMDA i AMPA),
- związki o działaniu cholinomimetycznym (agoniści receptorów muskarynowych),
- ligandy receptorów glikoproteinowych SV2A,
- antagoniści receptorów histaminowych H₃,
- inhibitory anhydryazy węglanowej,
- antagoniści neuropeptydów Y₁ i Y₅ oraz modulatory neuropeptydu Y,
- niespecyficzni agoniści receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR)
- antagoniści receptorów kainowych.

Poniżej scharakteryzowano leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, zwracając

uwagę również na ich właściwości powodujące zastosowanie w innych chorobach układu nerwowego, przedstawiono także związki znajdujące się w zaawansowanych fazach badań klinicznych.

Gabapentyna (Neurontin®)

Lek został zaprojektowany jako cykliczna pochodna kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Mimo bliskiej analogii z GABA nie wpływa jednak na receptory GABA-ergiczne (GABA_A i GABA_B), nie jest metabolizowany do GABA ani nie hamuje jego wychwytu zwrotnego ze szczeliny synaptycznej. Mechanizm działania gabapentynty wynika z oddziaływania leku z podjednostką $\alpha_2\delta_1$ (alpha-2-delta-1) napięciowozależnych kanałów wapniowych, zlokalizowanych na neuronach OUN [23]. Dotychczasowe badania kliniczne potwierdziły skuteczność gabapentynty w terapii dodanej napadów częściowych (prostych i złożonych) i wtórnie uogólnionych u dorosłych oraz, ze względu na dobrą tolerancję, u niemowląt i dzieci [24]. Podczas ponad dziesięcioletniego okresu stosowania gabapentynty, wykazano jej korzystny wpływ w leczeniu migreny, bólu neuropatycznego, oczopłasu, depresji, natręctw, choroby dwubiegunowej, bezsenności oraz zespołów bólowych towarzyszących stwardnieniu rozsianemu [25-27]. Gabapentyna posiada szereg korzystnych właściwości farmakokinetycznych, między innymi samoograniczający się mechanizm wchłaniania z przewodu pokarmowego, który uzależniony jest od wielkości dawki i stopnia wysycenia organizmu lekiem. Czas potrzebny do zapewnienia stężeń terapeutycznych leku we krwi jest krótki (zaledwie 3 godz.). Brak wiązania z białkami osocza oraz brak indukcji enzymów wątrobowych oznacza, że gabapentyna nie wpływa na metabolizm innych, równocześnie stosowanych leków. Stosunkowo krótki okres biologicznego półtrwania (5-7 godzin) razem z przedstawionymi powyżej właściwościami farmakokinetycznymi ograniczają do minimum ryzyko przedawkowania leku. Spośród częściej obserwowanych działań niepożądanych należy wymienić zaburzenia neurotok-

syczne; senność, bóle i zawroty głowy, niezborność ruchową i oczopłas. Są one jednak łagodne i przemijające [15, 23, 28, 29].

Lamotrygina (Lamictal®)

Aktywność przeciwpadaczkowa lamotryginy jest następstwem blokowania napięciowozależnych kanałów sodowych, stabilizacji potencjału błonowego neuronów oraz zmniejszenia presynaptycznego uwalniania aminokwasów pobudzających – kwasu aspara-ginowego i glutaminowego [30]. Z uwagi na znacznie szersze spektrum działania w porównaniu do pozostałych leków przeciwpadaczkowych będących inhibitorami kanałów sodowych postuluje się dodatkowe mechanizmy farmakodynamiczne, między innymi wpływ na kanały wapniowe typu N i P [31]. Lamotrygina jest skuteczna w leczeniu większości typów napadów padaczkowych, m.in. napadów częściowych złożonych, wtórnie uogólnionych, napadów pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych oraz napadów nieświadomości (*absence*). Dowiedzono również jej skuteczności w zespole Lennox-Gastaut i monoterapii padaczek lekoopornych u dzieci. W 2002 roku lamotrygina została zatwierdzona jako lek stosowany w terapii schorzeń afektywnych dwubiegunowych. Aktualnie badana jest możliwość wykorzystania leku w leczeniu uzupełniającym schizofrenii. Lamotrygina wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego (biodostępność sięga 100%), jej farmakokinetyka jest liniowa. W 55% wiąże się z białkami krwi, jest metabolizowana w wątrobie do odpowiednich glukuronianów i w tej postaci wydalana przez nerki. Okres półtrwania jest długi; wynosi ok. 29 godzin.

Sama lamotrygina nie wpływa na metabolizm innych leków, natomiast jej przemiany metaboliczne przyspieszają induktory enzymów wątrobowych, m.in. karbamazepina i fenytoina, natomiast procesy te są hamowane przez kwas walproinowy. Jest to lek bardzo dobrze tolerowany. Do najczęstszych objawów niepożądanych zalicza się bóle i zawroty głowy, podwojenie widzenia, niezborność ruchów i zaburzenia snu.

Badania kliniczne potwierdziły skuteczność gabapentynty w terapii dodanej napadów częściowych (prostych i złożonych) i wtórnie uogólnionych u dorosłych oraz, ze względu na dobrą tolerancję, u niemowląt i dzieci.

W 2002 roku lamotrygina została zatwierdzona jako lek stosowany w terapii schorzeń afektywnych dwubiegunowych. Aktualnie badana jest możliwość wykorzystania leku w leczeniu uzupełniającym schizofrenii.

- U około 12% pacjentów, w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia, może wystąpić wysypka odropodobna. Niezwykle rzadko dochodzi do poważnych odczynów z wysokim ryzykiem zgonów; takich jak zespół Stevens-Johnsona czy toksyczna nekroliza skóry. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych można ograniczyć, podając lamotryginę w stopniowo, wolno wzrastających dawkach (*start low, go slow*) [15, 23, 28, 29].

Lewetiracetam jest skuteczny w młodzieńczej padaczce mioklonicznej, napadach atonicznych; częściowych i wtórnie uogólnionych, także w napadach nieświadomości oraz w padaczce lekoopornej.

Okskarbazepina znajduje zastosowanie w monoterapii i terapii dodanej napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia, u dzieci i dorosłych.

Farmakokinetyka lewetiracetamu jest niezależna od płci oraz jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpadaczkowych. Generalnie lek ten jest dobrze tolerowany przez pacjentów, zarówno młodych jak i starszych; wśród częstszych objawów niepożądanych wymienia się astению i senność, rzadziej stwierdza się bóle głowy, zaburzenia snu oraz stany depresyjne, także zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i reakcje skórne [23, 28].

Lewetiracetam (Keppra®)

Jest jednym z najnowszych leków przeciwpadaczkowych będącym pod względem strukturalnym bliskim analogiem piracetamu (*Nootropil®*) – leku o działaniu nootropowym. Lewetiracetam został zarejestrowany w ponad 50 krajach. Lek ten posiada całkowicie oryginalny mechanizm działania; jest bowiem ligandem błonowego białka pęcherzyków synaptycznych (SV2A). Białko to odpowiada za regulowanie procesu egzocytozy i uwalniania neuroprze-kaźników [32, 33]. Sugeruje się również wpływ lewetiracetamu na kanały potasowe oraz wysokonapięciowe kanały wapniowe [22]. Lewetiracetam jest skuteczny w młodzieńczej padaczce mioklonicznej, napadach atonicznych; częściowych i wtórnie uogólnionych, także w napadach nieświadomości oraz w padaczce lekoopornej. Lek ten wykazuje również działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne, znajdując zastosowanie u dorosłych i dzieci od 4. roku życia, zarówno w monoterapii jak i w terapii dodanej. Po podaniu doustnym lewetiracetam jest szybko i całkowicie resorbowany z przewodu pokarmowego, dostępność biologiczna jest bliska 100%, maksymalne stężenie w osoczu osiąga już po godzinie. Podlega on w niewielkim stopniu metabolizmowi, a głównym metabolitem jest wolny kwas powstający w wyniku hydrolizy grupy amidowej. Procesy hydrolityczne są niezależne od cytochromu P-450 i zachodzą w całym organizmie. Z tego względu lewetiracetam nie wchodzi w interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przy udziale enzymów mikrosomalnych wątroby.

Okskarbazepina (Trileptal®)

Okskarbazepina (OXC) została wprowadzona do lecznictwa w 1990 roku w Danii. Od tamtej pory zarejestrowano ją w ponad 60 krajach świata. Okskarbazepina jest ketonową pochodną karbamazepiny o charakterze proleklu. Zostaje ona uaktywniona w wyniku biotransformacji do 10-monohydroksylowej pochodnej (MDH), *MonoDi-hydroHydroxy derivative*.

Działanie przeciwdrgawkowe OXC wynika z blokowania napięciowozależnych kanałów sodowych, co ogranicza powtarzające się i częste wyładowania neuronów OUN. Lek znajduje zastosowanie w monoterapii i terapii dodanej napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia, u dzieci i dorosłych. W badaniach klinicznych OXC była skuteczna w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego oraz neuropatii cukrzycowej. Po podaniu doustnym okskarbazepina jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po około godzinie. W ustroju zostaje przekształcona do głównego, aktywnego metabolitu – 10,11-dihydro-10-hydroksy-karbamazepiny (MDH), posiadającej 8-10 godzinny okres biologicznego półtrwania. MDH jest następnie sprzęgana z kwasem glukuronowym i w tej postaci wydalana przez nerki.

Opisany powyżej proces utleniania (aktywacji) OXC jest niezależny od enzymów mikrosomalnych wątroby, co zmniejsza, jednak nie wyklucza, możliwych interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami metabolizowanymi przy udziale cytochromu P-450. Pomimo szeregu analogii z karbama-

zepiną OXC uważana jest za lek znacznie lepiej tolerowany z uwagi na rzadsze objawy niepożądane wyrażające się głównie w umiarkowanych i przemijających zaburzeniach neurotoksykologicznych oraz wysypkach skórnych o podłożu alergicznym, które prowadzą tylko sporadycznie do odstawienia leku [15, 23, 28, 29].

Pregabalina (Lyrica®)

Pregabalina jest S-enancjomerem kwasu 3-aminometyl-5-metylo-heksanowego. Została wprowadzona do lecznictwa w 2004 roku. Mechanizm działania przeciwpadaczkowego leku wynika z jego wiązania z pod-jednostką $\alpha_2\delta_1$ (alpha-2-delta-1) napięciowozależnych kanałów wapniowych neuronów OUN. W wyniku oddziaływania dochodzi do hamowania depolaryzacyjnego uwalniania neuroprzekaźników z zakończeń nerwowych, między innymi aminokwasów pobudzających, noradrenalinu i substancji P, paradoksalnie również kwasu γ -aminomasłowego (GABA) [34-36]. Mimo bliskich analogii strukturalnych do GABA pregabalina nie wpływa na receptory GABA_A i GABA_B, nie jest przekształcana do GABA ani też nie hamuje jego wychwytu zwrotnego z przestrzeni synaptycznej [23]. Pregabalina jest skuteczna w leczeniu napadów częściowych bez i z wtórnym uogólnieniem, bólu neuropatycznego oraz uogólnionych zaburzeń lękowych (GAD, *generalized anxiety disorder*). **Lek charakteryzuje się liniową farmakokinetyką, stosowany w dawkach mieszczących się w granicach 150-600 mg na dobę. Po podaniu doustnym jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego, dostępność biologiczna przekracza 90%. Pregabalina nie wpływa na stężenie w osoczu innych, równocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych,** nie podlega metabolizmowi w wątrobie, jest wydalana z organizmu głównie w postaci niezmienionej z moczem. Lek nie oddziałuje na aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby, dlatego też nie wchodzi w szereg ważnych interakcji lekowych, między innymi nie obniża skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych.

W badaniach klinicznych pregabalina była dobrze tolerowana a najczęstsze działania niepożądane manifestowały się zawrotami głowy, bezsennością i ataksją. Charakteryzowały się one słabym lub średnim nasileniem, proporcjonalnym do zastosowanej dawki [23, 28].

Tiagabina (Gabitril®)

Jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego kwasu γ -aminomasłowego ze szczeliny synaptycznej (*selective GABA reuptake inhibitor – SGRI*), w ten sposób nasilającym ośrodkowe efekty GABA-ergiczne. Hamowanie wychwytu zwrotnego GABA wynika z blokowania transportera dla GABA – GAT-1 w neuronach presynaptycznych [37, 38]. Tiagabina jest skuteczna w terapii dodanej napadów częściowych, przebiegających bez i z wtórnym uogólnieniem, u dorosłych i dzieci od 12. roku życia. Tiagabina została szeroko przebadana w innych schorzeniach psychiatrycznych, zaburzeniach snu oraz terapii uzależnień lekowych. Korzystne wyniki uzyskano między innymi w leczeniu uogólnionych stanów lekowych i depresyjnych oraz w stresie pourazowym. Po podaniu doustnym lek wchłania się względnie szybko, dostępność biologiczna przekracza 90%. Tiagabina wiąże się z białkami osocza w około 95%, okres biologicznego półtrwania mieści się w granicach 5-8 godzin. Jest metabolizowana w wątrobie przy udziale cytochromu P-450, stąd możliwość wystąpienia interakcji z induktorami lub inhibitorami tego układu enzymatycznego. U pacjentów z uszkodzeniem wątroby lub przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów enzymów mikrosomalnych stężenia leku we krwi mogą rosnąć nieadekwatnie do stosowanych dawek. Natomiast stosunkowo krótki okres półtrwania ulega dalszemu znacznemu skróceniu, nawet do 2 godzin, gdy lek jest łączony z innymi lekami przeciwpadaczkowymi będącymi induktorami enzymów wątrobowych; między innymi z karbamazepiną, fenytoiną i fenobarbitalem. Sama tiagabina nie wpływa na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych,

Tiagabina jest skuteczna w terapii dodanej napadów częściowych, przebiegających bez i z wtórnym uogólnieniem, u dorosłych i dzieci od 12. roku życia. Została szeroko przebadana w innych schorzeniach psychiatrycznych, zaburzeniach snu oraz terapii uzależnień lekowych.

Pregabalina jest skuteczna w leczeniu napadów częściowych bez i z wtórnym uogólnieniem, bólu neuropatycznego oraz uogólnionych zaburzeń lękowych.

- głównie na skutek silnego wiążania z białkami osocza. Należy ona do leków dobrze tolerowanych, pojawiające się w początkowym okresie stosowania objawy niepożądane są proporcjonalne do dawki, łagodne i samoograniczające się. Wśród częstszych działań niepożądanych należy wymienić: zawroty głowy, senność, astenię, labilność emocjonalną, drżenia mięśniowe, rozkojarzenie, czasem bóle brzucha, nudności i biegunkę [15, 23, 28, 29].

Topiramat znajduje zastosowanie jako lek uzupełniający w napadach częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez, u dorosłych i dzieci, wykazuje także znaczną skuteczność w napadach pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych, padaczce lekoopornej i nowo zdiagnozowanej, także w zespołach Lennox'a-Gastauta i Westa.

Wigabatryna jest stosowana w monoterapii napadów dziecięcych oraz u dorosłych jako lek uzupełniający w napadach częściowych, prostych i złożonych.

Lek w minimalnym stopniu wiąże się z białkami krwi, jego okres półtrwania w osoczu wynosi 18-24 godzin, a wydalanie następuje głównie przez nerki. Leki indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, np. karbamazepina, przyspieszają metabolizm topiramatu, w wyniku czego powstają jego dwa główne metabolity: 2,3-diolo-topiramatu i 10-hydroksy-topiramatu. Dowiedziono również, że topiramat może osłabiać działanie doustnych środków antykoncepcyjnych, co jest następstwem słabego pobudzenia enzymów wątrobowych.

Do częstszych objawów niepożądanych należą zaburzenia ośrodkowe: znużenie, zawroty głowy, ataksja, senność, osłabienie koncentracji, zaburzenia pamięci i mowy. Warto podkreślić, że podobnie jak w przypadku innych nowych leków przeciwpadaczkowych mają one charakter przejściowy i ulegają ograniczeniu w momencie stopniowego zwiększenia dawki leku.

Specyficznymi dla topiramatu objawami ubocznyimi są: nasilone tworzenie się złogów kamiczych w drogach moczowych, spadek masy ciała (zwłaszcza u osób otyłych) oraz zaburzenia smaku i parestezej odczuwane w dystalnych partiach ciała [15, 23, 28, 29].

Wigabatryna (Sabril®)

Wigabatryna jest γ -winylową pochodną GABA, która w sposób selektywny i nieodwracalny hamuje transaminazę GABA, enzym odpowiedzialny za rozkład kwasu γ -aminomasłowego. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia stężenia synaptycznego GABA i nasilenia aktywności hamującej ośrodkowego układu GABA-ergicznego. Wigabatryna jest stosowana w monoterapii napadów dziecięcych (propulsyjnych – *petit mal*) oraz u dorosłych jako lek uzupełniający w napadach częściowych, prostych i złożonych. Lek ten jest szczególnie przydatny w leczeniu trudnych do opanowania padaczek dziecięcych, np. towarzyszących stwardnieniu guzowatemu, w napadach częściowych, a zwłaszcza w zespołach Lennox-a-Gastauta i Westa. Po podaniu doustnym lek wchłania się bardzo szybko i całkowicie.

wicie, nie wiąże się z białkami krwi, nie jest metabolizowany, wydala się w 80% przez nerki. Mimo stosunkowo krótkiego okresu półtrwania w osoczu, wynoszącego 6-8 godzin, działanie lecznicze wigabatryny utrzymuje się nawet przez kilka dni, do momentu odtworzenia się układu enzymatycznego. Ośrodkowe działania niepożądane są przemijające i wyrażają się w senności, znużeniu, bólach i zawrotnach głowy, zaburzeniach nastroju, które obejmują stany depresyjne i reakcje psychotyczne; charakterystycznym ich objawem jest nadmiernie szybkie mówienie. Przy długotrwałym stosowaniu obserwowano umiarkowany przyrost masy ciała.

W 1997 roku po raz pierwszy zwrócono uwagę na specyficzne działanie niepożądane leku, które dotyczy ograniczenia pola wiedzenia. Badania patofizjologiczne wykazały, że efekt ten jest spowodowany uszkodzeniem siatkówki w wyniku odkładania się wigabatryny w jej neuronach GABA-ergicznych. Stwierdzono, iż wspomniane upośledzenie ma prawdopodobnie charakter nieodwracalny i dotyczy blisko 40% chorych poddanych długotrwałej terapii (częściej mężczyzn). Dlatego też zaleca się wykonywanie badań perymetrycznych przed leczeniem i co trzy miesiące w trakcie stosowania leku [15, 23, 28, 29].

Zonisamid (Zonegran®)

Zonisamid jako pochodna sulfonamido-wa posiada strukturę chemiczną znacznie odbiegającą od innych leków przeciwpadaczkowych. Mimo że dokładny mechanizm działania leku nie został dotychczas poznany, postuluje się, że za efekt przeciwpadaczkowy odpowiada blokada napięciowozależnych kanałów sodowych, wapniowych typu T, nasilone uwalnianie kwasu γ-aminomasłowego oraz hamowanie neurotransmisji pobudzającej za pośrednictwem kwasu glutaminowego. Właściwości przeciwtleniące leku sprawiają, że posiada on zdolność unieczynniania wolnych rodników, w wyniku czego następuje hamowanie procesów peroksydacji lipidów. Za działanie przeciwpadaczkowe może

więc również odpowiadać ochrona błon neuronalnych przed uszkodzeniami wolnorodnikowymi [41]. Zonisamid znajduje zastosowane w leczeniu uzupełniającym trudnych do opanowania napadów częściowych u pacjentów powyżej 16. roku życia. W Japonii jest również wykorzystywany u dzieci i dorosłych w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych. Lek wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego, przenika dobrze do tkanek, posiada długi okres biologicznego półtrwania, który mieści się w granicach 50-70 godzin. Zonisamid jest metabolizowany przez cytochrom CYP3A4. Główny kierunek przemian metabolicznych polega na otwarciu pierścienia benzoizoksazolowego z utworzeniem nieaktywnego 2-sulfamoilo-acetylo-fenolu (SMAP). Zonisamid i jego metabolity są wydalane z moczem. Leki indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, np. fenytoina i karbamazepina, przyspieszają jego metabolizm, natomiast sam lek nie wpływa na szybkość przemian innych, równocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

Do częstszych działań niepożądanych leku zalicza się objawy neurotoksykczne (senność, przygnębienie, ataksja, zawroty głowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) oraz upośledzenie funkcji kognitywnych, wyrażające się w pogorszeniu pamięci i koncentracji. Efekty te mają charakter przejściowy i ulegają ograniczeniu w momencie stopniowego zwiększenia dawki leku [23, 28].

PREPARATY W ZAAWANSOWANYCH FAZACH BADAŃ KLINICZNYCH

Ampanel (Talampanel)

Ampanel jest selektywnym, niekompetytywnym antagonistą receptorów AMPA, które należą do rodziny receptorów jonotropowych odpowiadających za neurotransmisję pobudzającą w OUN. Dowiedziono, że receptory te mogą uczestniczyć w zjawisku depolaryzacji synaptycznej, która leży u podstaw powstawania napadu padaczkowego ➤

➤ i procesów neurodegeneracji. Postuluje się, że antagoniści receptorów dla aminokwasów pobudzających mogą być skuteczni w leczeniu padaczki, w tym stanu padaczkowego oraz chorób neurodegeneracyjnych. Ich działanie przeciwpadaczkowe wynika w głównej mierze z ograniczania nadmiernej aktywności neuronów, także zapobiegania ich uszkodzeniom, zależnych od neurotransmisji glutaminergicznej [23, 28, 42].

Postuluje się, że antagoniści receptorów dla aminokwasów pobudzających mogą być skuteczni w leczeniu padaczki, w tym stanu padaczkowego oraz chorób neurodegeneracyjnych.

Ampanel został otrzymany w firmie TEVA jako rezultat programu poszukiwania nowych leków przeciwpadaczkowych wśród pochodnych 2,3-benzodiazepiny. W przeprowadzonych do tej pory dwóch badaniach klinicznych ampanel był skuteczny w leczeniu dodatkowym opornych na terapię napadów częściowych; prostych i złożonych [43]. Warto podkreślić, że w obu przypadkach był dobrze tolerowany przez pacjentów, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należała senność oraz bóle i zawroty głowy. Lek nie upośledzał funkcji kognitywnych i psychomotorycznych.

Działanie nuroprotekcyjne ampanelu daje możliwość jego zastosowania w innych schorzeniach, między innymi w dyskinezach, chorobie Alzheimera i Parkinsona.

Ampanel wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie we krwi osiąga po 2 godzinach od momentu podania. Wiąże się z białkami krwi w 67-88%, czas biologicznego półtrwania wynosi 6-7 godzin. Induktory enzymów wątrobowych, między innymi fenytoina, karbamazepina czy fenobarbital, przyspieszają jego metabolizm a czas półtrwania ulega skróceniu nawet do 3 godzin. Warto dodać, że działanie nuroprotekcyjne ampanelu daje możliwość jego zastosowania w innych schorzeniach, między innymi w dyskinezach, chorobie Alzheimera i Parkinsona [23, 28].

Briwaracetam jest rekomendowany w leczeniu choroby Unveruchta-Lundborga, która jest rzadkim przypadkiem padaczki genetycznej, ale także w postępującej padaczce mioklonicznej.

Briwaracetam (UCB-34714)

Briwaracetam (UCB-34714) pod względem budowy chemicznej jest bliskim analogiem lewetiracetamu (*Keppra®*). Został zsyntetyzowany w laboratoriach firmy UCB. Podobnie jak macierzysty związek jest ligandem białka SV2A pęcherzyków synaptycznych, które odpowiada za regulację procesów egzocytozy i uwalniania neuroprzekaźników [44]. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że briwaracetam charak-

teryzuje się dziesięciokrotnie wyższym powinowactwem do białka receptorowego SV2A w porównaniu z lewetiracetamem [45]. Dodatkowo posiada on zdolność hamowania prądów sodowych w neuronach zlokalizowanych w korze mózgowej [46]. Zgodnie z rekomendacjami FDA (*Food and Drug Administration*) i Komisji Europejskiej z 2005 roku briwaracetam jest rekomendowany w leczeniu choroby Unveruchta-Lundborga, która jest rzadkim przypadkiem padaczki genetycznej, ale także w postępującej padaczce mioklonicznej. W przeprowadzonych badaniach klinicznych briwaracetam był skuteczny jako lek uzupełniający w napadach częściowych prostych i złożonych, również tych, które były oporne na działanie lewetiracetamu. Korzystny efekt terapeutyczny obserwowano również w padaczce fotowrażliwej.

Briwaracetam jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego, posiada liniową farmakokinetykę, wiąże się słabo z białkami krwi (poniżej 20%), czas biologicznego półtrwania wynosi około 8 godzin, jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych pochodnych, które wydalane są z moczem. W badaniach mających na celu ocenę interakcji lekowych briwaracetam powodował nieznaczne obniżenie poziomu fenytoiny, karbamazepiny oraz estrogenów i gestagenów wchodzących w skład doustnych środków antykoncepcyjnych. Lek był dobrze tolerowany w badaniach I fazy wykonanych na zdrowych ochotnikach, pojawiające się działania niepożądane dotyczyły zaburzeń neurotoksykologicznych, które miały charakter łagodny i przejściowy [22, 23, 28].

Seletracetam (UCB-44212)

Seletracetam (UCB-44212) podobnie jak scharakteryzowany powyżej briwaracetamem (UCB-34714), należy do bliskich pochodnych lewetiracetamu (*Keppra®*). Związek ten posiada znacznie wyższe powinowactwo do glikoproteiny SV2A pęcherzyków synaptycznych, w porównaniu z macierzystym lekiem – lewetiracetamem [33]. Seletracetam został otrzymany w rezultacie badań,

których celem było znalezienie w serii analogów lewetiracetamu substancji zapewniających działanie przeciwpadaczkowe po podaniu jednorazowym na dobę. W odróżnieniu od briwaracetamu seletracetam nie wpływa na przewodnictwo sodowe, natomiast ogranicza prądy wapniowe, przez blokowanie wysokonapięciowych kanałów wapniowych. Wyniki badań klinicznych, w wielu przypadkach nadal kontynuowanych, wskazują na wysoką skuteczność leku w terapii uzupełniającej napadów częściowych złożonych, przebiegających bez lub z wtórnym uogólnieniem. Rezultaty fazy IIa badań klinicznych pokazały, że seletracetam charakteryzował się 100-krotnie wyższą aktywnością w porównaniu z lewetiracetamem. Badania farmakokinetyczne wykonane na zdrowych ochotnikach dowiodły, że lek podlega szybkiej i całkowitej absorpcji z przewodu pokarmowego. Seletracetam posiada liniową farmakokinetykę, wiąże się słabo z białkami krwi (poniżej 10%), jest metabolizowany i wydalany przez nerki; w 60% w postaci metabolitu o budowie kwasowej a w 30% w formie niezmienionej. Do dziś brak jest danych oceniających możliwe interakcje lekowe. Seletracetam jest dobrze tolerowany przez zdrowych ochotników, do najczęściej notowanych działań niepożądanych należą: senność, zawroty głowy, euforia i nudności [22, 23, 28].

Warto podkreślić, że briwaracetam (UCB-34714) oraz seletracetam (UCB-44212) zostały objęte ochroną patentową do 2021 roku [22].

Eslikarbazepina (BIA-2-093)

Ester z kwasem octowym eslikarbazepiny, znany jako BIA-2-093, został otrzymany jako pochodna karbamazepiny oraz okskarbazepiny przez firmę BIAL w rezultacie badań mających na celu znalezienie bezpieczniejszych i skuteczniejszych analogów wymienionych powyżej leków. Działanie przeciwpadaczkowe BIA-2-093 jest wynikiem blokowania napięciowo-zależnych kanałów sodowych na skutek wiązania się związku z miejscem 2 (*site-2*) receptora. Podobnie jak inne leki tej grupy BIA-2-093 charakte-

ryzuje zjawisko *use dependence*, co oznacza, że blokuje on kanały sodowe tym silniej, im częściej są one otwierane w jednostce czasu. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych (faza III) eslikarbazepina była skuteczna w terapii uzupełniającej napadów częściowych. Aktualnie prowadzone są badania nad możliwością jej zastosowania w chorobie dwubiegowej. Octan eslikarbazepiny jest prolekiem, który zostaje przekształcony w ustroju do formy aktywnej – eslikarbazepiny, w wyniku reakcji katalizowanej przez wątrobowe esterazy. Do innych aktywnych metabolitów powstających w mniejszej ilości należą: R-likarbazepina i okskarbazepina. Warto podkreślić, że przemiany te są niezależne od cytochromu P-450. Powyższe metabolity są wydalane z organizmu w formie wolnej lub sprzężonej, głównie z moczem.

Lek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, wiąże się w około 30% z białkami krwi. BIA-2-093 charakteryzuje niewielki lub całkowity brak oddziaływania na aktywność różnych izoform cytochromu P-450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP4A9/11.

Stwierdzono natomiast, że BIA-2-093 może nieznacznie nasilać metabolizm innych równocześnie stosowanych leków, w przemianach, w których uczestniczy CYP1A2 oraz CYP3A4. Dowiedziono, że eslikarbazepina nie wpływa na stężenie w osoczu jednocześnie podawanych leków przeciwpadaczkowych, między innymi: karbamazepiny, lamotriginy, topiramatu, lewetiracetamu i fenobarbitalu. Badania wykonane na zdrowych ochotnikach wykazały dobrą tolerancję leku, częstsze i łagodne działania niepożądane obejmowały: senność, bóle i zawroty głowy oraz paresteze języka [23, 28].

Lakosamid

Wcześniej znany pod nazwą harkoserid lub SPM 927, jest przykładem potencjalnego leku przeciwpadaczkowego otrzymanego w firmie Schwarz. Jego mechanizm działania nie został dotychczas poznany. ➤

- W przeprowadzonych badaniach klinicznych lakosamid okazał się skuteczny w leczeniu uzupełniającym napadów częściowych (także lekoopornych), natomiast jego możliwe zastosowanie w monoterapii podlega aktualnie ocenie (faza II). Związek ten znajduje się obecnie w badaniach klinicznych mających na celu określenie jego przydatności w leczeniu bólu neuropatycznego (faza III). Po podaniu doustnym lakosamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Równolegle opracowano formulację umożliwiającą jego podanie dożylne, zarezerwowane dla nagłych przypadków, kiedy podanie tabletki jest wykluczone. Lek w blisko 95% jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej (około 40% wyjściowej dawki) oraz jako nieaktywna O-demetylowa pochodna. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym sięga 100%. W badaniach na zdrowych ochotnikach stwierdzono, że lakosamid nie powoduje interakcji lekowych; między innymi z karbamazepiną i kwasem walproinowym, także lewonorgestrelem i etynloestradiolem. Induktory enzymów mikrosomalnych wątroby, np. karbamazepina, nie przyspieszają jego metabolizmu. Lakosamid jest dobrze tolerowany, do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą bóle i zawroty głowy oraz nudności. Dotyczyły one nie więcej niż 10% badanych przypadków [22, 28].

Retigabina (D-23129) jest jednym z najnowszych badanych preparatów o działaniu przeciwpadaczkowym. Jej budowa chemiczna znacznie odbiega od struktury dotychczas stosowanych środków leczniczych.

Retigabina (D-23129)

Retigabina (D-23129) jest jednym z najnowszych badanych preparatów o działaniu przeciwpadaczkowym. Jej budowa chemiczna znacznie odbiega od struktury dotychczas stosowanych środków leczniczych. Preparat jest aktualnie przedmiotem III fazy badań klinicznych, a uzyskane do tej pory wyniki wskazują na wysoką skuteczność w terapii uzupełniającej napadów częściowych złożonych, przebiegających z lub bez wtórnego uogólnienia, także niereagujących na znajdujące się w lecznictwie leki przeciwpadaczkowe [48, 49]. Retigabina charakteryzuje się całkowicie odmiennym i oryginalnym mechanizmem działania, który polega

na pobudzeniu neuronalnych, napięciowo-zależnych kanałów potasowych oraz nasileniu efektów hamujących wynikających z przewodnictwa GABA-ergicznego [50]. Badania farmakokinetyczne wykazały, że lek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego biologiczny okres półtrwania wynosi 8-9 godzin. Retigabina jest metabolizowana w wyniku procesów N-glukuronidyzacji (głównie) i N-acetylacjii, które są niezależne od enzymów mikrosomalnych wątroby, w tym różnych izoform cytochromu P-450. Powstające metabolity są następnie wydalane z moczem. Retigabina stosowana w dawkach do 1200 mg/dobę nie wpływała na metabolizm innych równocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych: karbamazepiny, fenytoiny, topiramatu i kwasu walproinowego.

Badania wykazały, że nie nasila ona przemian doustnych środków antykoncepcyjnych. Spośród częściej zgłaszanych w trakcie badań klinicznych działań niepożądanych należy wymienić: senność, zmieszanie, zawroty głowy, dreszcze i parestezje. Ich nasilenie było zależne od wielkości stosowanych dawek [28].

Walrocemid (TVP-1901)

Walrocemid (TVP-1901) pod względem budowy chemicznej jest glicynamidem kwasu walproinowego, które jest starszym, ale w dalszym ciągu powszechnie stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym. Związek ten otrzymano w wyniku badań mających na celu znalezienie skuteczniejszych i bezpieczniejszych pochodnych kwasu walproinowego. Mimo analogii strukturalnych z kwasem walproinowym mechanizm działania przeciwpadaczkowego walrocemidu odbiega od mechanizmu działania jego pierwotzoru i nie został dotąd poznany. Rezultaty badań klinicznych fazy II zakończone w 2003 roku wykazały jego skuteczność w terapii dodanej napadów padaczkowych opornych na działanie innych leków. Co warto podkreślić, walrocemid jest znacznie mniej teratogenny od macierzystego leku, ale konieczne jest wykonanie dalszych badań w tym kierunku, m.in. obserwacji długookresowych.

Lek posiada liniową farmakokinetykę, wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, jest wydalany z moczem w formie niezmienionej lub w postaci walproiloglicyny. Walrocemid oraz jego metabolit (walproilo-glicyna) nie wpływają na aktywność różnych izoform cytochromu P-450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E2, CYP3A4 oraz epoksydazy hydroksylowej; z czym wiąże się mniejsze ryzyko wystąpienia interakcji lekowych. Wcześniejsze badania wykazały jednak, że jednoczesne podanie induktorów enzymatycznych może nieznacznie zwiększać klirens walrocemidu. Lek jest dobrze tolerowany, a występujące działania niepożądane miały charakter łagodny i dotyczyły zaburzeń ośrodkowych oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [22, 28, 52].

Pomimo wprowadzenia do lecznictwa w ostatnim dziesięcioleciu wielu nowych leków przeciwpadaczkowych oraz zaawansowanych badań klinicznych „kandydatów” na nowoczesne preparaty nadal nie znaleziono substancji, która byłaby skuteczna w monoterapii różnych typów napadów i nie wywoływała przy tym żadnych objawów niepożądanych. Brak jest również leków, które zamiast działania objawowego pozwolilyby na hamowanie procesu epileptogenezy. Odkrycie takiego środka stanowiłoby rewolucję w farmakoterapii padaczki. Warto zaznaczyć, że niezwykle szybki postęp nauk medycznych, a wśród nich farmaceutycznych, szczególnie biochemii w odniesieniu do mechanizmów działania leków, coraz lepsze zrozumienie patomechanizmów napadów padaczkowych dają nadzieję na otrzymanie „idealnego” leku przeciwpadaczkowego w niedalekiej przyszłości.

3. Kostowski W.: *Farmakologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
4. Janiec W., Krupińska J.: *Farmakodynamika*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
5. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Schafer-Korting M.: *Farmakologia i Toksykologia*. Wydawnictwo medyczne Urban & Partner, Wrocław 2001.
6. Jędrzejczak J.: *Padaczka – współczesne zasady diagnostyki i leczenia*. Przew. Lek. 2002, 5, 26-32.
7. Hauser W.A.: *Seizure disorders: the changes with age*. Epilepsia 1992, 33 (suppl. 4) 6-14.
8. Loiseau J., Loiseau P., Duché B., Guyot M., Dartigues J.F., Aublet B.: *A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients*. Ann. Neurol. 1990, 27, 232-237.
9. Granger N., Convers P., Beauchet O., Imler D., Viallon A., Laurent B., Michel D.: *First epileptic seizure in the elderly: electroclinical and etiological data in 241 patients*. Rev. Neurol. (Paris) 2002, 158, 1088-1095.
10. Cloyd J., Hauser W., Towne A., Ramsay R., Mattison R., Gilliam F., Walczak T.: *Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly*. Epilepsy Res. 2006, 68 (suppl. 1), 39-48.
11. Craig I., Tallis R.: *General practice management of adult-onset epilepsy analyzed*. Care Elderly 1991, 3, 69-72.
12. Prusinski A.: *Neurologia praktyczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
13. Sridharan R.: *Epidemiology of epilepsy*. Current Science 2002, 82, 664-670.
14. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.: *Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980*. Epilepsia 1991, 32, 429-445.
15. Chmielewska B., Stelmasiak Z.: *Miejsce nowych leków przeciwpadaczkowych w farmakoterapii padaczki*. Przew. Lek. 2001, 4, 70-77.
16. Sasa A.: *New frontier in epilepsy: Novel antiepileptic drugs*. J. Pharmacol. Sci. 2006, 100, 487-494.
17. Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahrq.gov).
18. Greenwood R.S.: *Adverse effects of antiepileptic drugs*. Epilepsia 2000, 41 (Suppl. 2), 42-52.
19. Sander J.W., Walker M.: *CONNECT Pharma's Development Staff Epilepsy: Therapeutic advances and Commercial opportunities*. 1st ed. Oxford. CONNECT Pharma Ltd. 1997.
20. Kostka-Trąbka E., Woroń J.: *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
21. Jędrzejczak J.: *Leczenie padaczki u kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym*. Przew. Lek. 2008, 5, 34-38.
22. Pipeline Insight: Epilepsy © Datamonitor (Published 10/2006).
23. Biler M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J., Levy R.H., Perucca E. Thomson T.: *Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII)*. Epilepsy Research 2004, 61, 1-48.

Pomimo wprowadzenia do lecznictwa w ostatnim dziesięcioleciu wielu nowych leków przeciwpadaczkowych oraz zaawansowanych badań klinicznych „kandydatów” na nowoczesne preparaty nadal nie znaleziono substancji, która byłaby skuteczna w monoterapii różnych typów napadów i nie wywoływała przy tym żadnych objawów niepożądanych.

Piśmiennictwo:

1. Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L.(red.), wyd. pol. Buczko W., Krzemiski T. F., Czuczwarcz S.J.: *Farmakologia Goodmana & Gilmana*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
2. National Society for Epilepsy (www.epilepsyse.org.uk).

- 24. Bourgeois B.F.D.: *New antiepileptic drugs*. Arch. Neurol. 1998, 55, 1181-1183.
25. Mathew N.T., Rapoport A., Saper J., Magnus L., Klapper J., Ramadan N., Stacey B., Tepper S.: *Efficacy of Gabapentin in migraine prophylaxis*. Headache 2004, 41, 119-128.
26. Mack A.: *Examination of the evidence for off-label use of Gabapentin*. J. Manager. Care. Pharm. 2003, 9, 559-568.
27. Chouinard G.: *The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs*. J. Psychiatry Neurosci. 2006, 31, 168-176.
28. Biler M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J., Levy R.H., Perucca E., Thomson T.: *Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII)*. Epilepsy Research 2007, 73, 1-52.
29. Jędrzejczak J., Zwoliński P.: *Nowe leki przeciwpadaczkowe*. Fundacja Epileptologii. Warszawa 2000.
30. Goa K.L., Ross S.R., Chrisp P.: *Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinica; efficacy in epilepsy*. Drugs 1993, 46, 152-176.
31. Stefani A., Spadoni F., Siniscalchi, A., Bernardi, G.: *Lamotrigine inhibits Ca^{2+} currents in cortical neurons: functional implications*. Eur. J. Pharmacol. 2006, 307, 113-116.
32. Gillard M., Chatelain P., Fuks B.: *Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein*. Eur. J. Pharmacol. 2006, 24, 102-108.
33. Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P., Bajjellieh S.M., Matagne A., Fuks B.: *The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004, 101, 9861-9866.
34. Taylor C.P.: *The biology and pharmacology of calcium channel $\alpha 2$ -d proteins*. CNS Drug Rev. 2004, 10, 183-188.
35. Taylor C.P., Donevan S., Offord J., Baron S.: *Contribution of high-affinity binding at alpha-2-delta protein to the analgesic, anticonvulsant, and anxiolytic action of pregabalin in animal models*. Neurology 2005, 64 (Suppl. 1), A136.
36. Fehrenbacher J.C., Taylor C.P., Vasko M.R.: *Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C*. Pain in 2003, 105, 133-141.
37. Fink-Jensen A., Suzdak P.D., Swedberg M.D., Judge M.E., Hansen L., Nielsen P.G.: *The gamma-aminobutyric acid (GABA) uptake inhibitor, tiagabine, increases extracellular brain levels of GABA in awake rats*. Eur. J. Pharmacol. 1992, 220, 197-201.
38. Borden L.A., Murali-Dhar T.G., Smith K.E., Weinshank R.L., Branchek T.A., Gluchowski C.: *Tiagabine, SK&F 89976-A, CI-966, and NNC-711 are selective for the cloned GABA transporter GAT-1*. Eur. J. Pharmacol. 1994, 269, 219-224.
39. Angehagen M., Ronnback L., Hansson E., Ben-Menachem E.: *Topiramate reduces AMPA-induced Ca^{2+} transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures*. J. Neurochem. 2005, 94, 1124-1130.
40. Kuzmiski J.B., Barr W., Zamponi G.W., MacVicar B.A.: *Topiramate inhibits the initiation of plateau potentials in CA1 neurons by depressing type-R calcium channels*. Epilepsia 2005, 46, 481-489.
41. Macdonald R.L., Duche B.: *Zonisamide-mechanisms of action*. In: Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S., Perucca, E. (Eds.): *Antiepileptic Drugs*. Fifth ed. Lippincott, Williams Wilkins, Philadelphia 2002, pp. 867-872.
42. Sólyom S., Tarnawa I.: *Non-competitive AMPA antagonists of 2,3-benzodiazepine type*. Curr. Pharm. Des. 2002, 8, 913-939.
43. Chappell A.S., Sander J. W., Brodie M. J., Chadwick D., Zhang D., Bjerke J., Kiesler G. M., Arroyo S.: *A crossover, add-on trial of talampanel in patients with refractory partial seizures*. Neurology 2002, 58, 1680-1682.
44. Rogawski M.A.: *Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline*. Epilepsy Res. 2006, 69, 273-294.
45. Kenda B., Matagne A., Talaga P., Pasau P., Differding E., Lallemand B., Frycia A., Moureau F., Klitgaard H., Gillard M., Fuks B., Michel P.: *Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity*. J. Med. Chem. 2004, 47, 530-549.
46. Zona C., Pieri M., Klitgaard H., Margineanu D.: *Ucb 34714, a new pyrrolidone derivative, inhibits Na^+ -currents in rat cortical neurons in culture*. Epilepsia 2004, 45 (Suppl. 7), 146.
47. Ragsdale D.S., Scheuer T., Catterall W.A.: *Frequency and voltage-dependent inhibition of type IIA Na^+ channels, expressed in a mammalian cell line, by local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant drugs*. Mol. Pharmacol. 1991, 40, 756-765.
48. Porter R., Alves W., Nohria V.: *Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine as adjunctive treatment for partial-onset seizures [abstract no. 0160]*. J. Neurol. Sci. 2005, 238 (suppl.), 141.
49. Porter R.J., Nohria V., Pechstein B.: *Efficacy, safety, and tolerability of retigabine as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures in an open-label study [abstract no. 2.356]*. Epilepsia 2004, 45 (suppl. 7) 311-312.
50. Plosker G.L., Scott L.J.: *Retigabine in partial seizures*. CNS Drugs 2006, 20, 601-608.
51. Spiegelstein O., Yagen B., Bialer M.: *Structure-pharmacokinetic pharmacodynamic relationships of N-alkyl derivatives of the new antiepileptic drug valproyl glycinamide*. Epilepsia 1999, 40, 545-552.
52. Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S.: *Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX)*. Epilepsy Research 2009, 83, 1-43.

KONTROLA ZAWARTOŚCI JONÓW FLUORKOWYCH W PREPARATACH DO HIGIENY JAMY USTNEJ PRZY ZASTOSOWANIU CHROMATOGRAFII JONOWEJ

dr Ireneusz SOWA¹, dr Magdalena WÓJCIA-KOSIOR¹, dr Wojciech SZWERC¹

dr Marek JĘDRZEJCZAK²

¹ Katedra Chemii, Zakład Chemii Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

e-mail: irek.sowa@umlub.pl

Monitoring of fluoride content in preparations for oral hygiene by use of ion chromatography

Streszczenie. Fluor odgrywa kluczową rolę dla wzrostu i rozwoju kości oraz zębów. Jest powszechnym dodatkiem do różnych preparatów stomatologicznych, jednak w dużych dawkach może powodować odwąpnenie zębów, przez co stają się one kruche i łamliwe. Metodą chromatografii jonowej (IC) sprawdzono zawartość tego pierwiastka w siedmiu wybranych żelach i pastach stomatologicznych. Próbki analizowane na chromatografie jonowym DX-500 IC z detekcją konduktometryczną. Jako fazę ruchomą zastosowano wodny roztwór zawierający 3.5 mM (0,37 g) węglanu sodu oraz 1 mM (0,084 g) wodorowęglanu sodu. W żadnym badanym materiale stomatologicznym zawartość jonów fluorkowych nie przekroczyła stężenia deklarowanego przez producenta. Zaobserwowało niewielkie różnice między wartościami deklarowanymi a oznaczonymi.

Słowa kluczowe: fluorki, techniki separacyjne, chromatografia jonowa, preparaty stomatologiczne.

Summary. Fluoride plays a central role for the growth and development of bones and teeth. It is a common addition to the dental preparations, however in high concentration can cause the decalcification and teeth become fracture.

The content of this element was checked in the seven selected dental gels and pastes by ion chromatography method. The samples were analyzed using an ion chromatograph DX-500 with a conductometric detector. Aqueous solution, containing 3.5 mM (0,37 g) of Na_2CO_3 and 1 mM (0,084 g) of NaHCO_3 was used as eluent.

The amount of fluoride in all tested samples did not exceed the values declared by the manufacturer. Minor differences were observed between the declared values and determined values.

Keywords: fluoride, separation techniques, ion chromatography, dental preparation.

Fluor jest ważnym mikroelementem regulującym działanie wielu enzymów w organizmie. Jest obecny we wszystkich tkankach, ale największe stężenie osiąga w kościach i zębach. Odgrywa kluczową rolę dla ich wzrostu i rozwoju, m.in. pobudza osteoblasty, czyli komórki kościotwórcze, wzmagając wzrost kostniny oraz zapobiegając

próchnicy i nadwrażliwości zębiny na wahania temperatury. Jednak zbyt duże ilości fluorków są toksyczne. Powodują zmiany szkieletowe, tj. deformacje kręgosłupa, osteoporozę, zapalenie stawów, a także negatywnie wpływają na układ nerwowy i immunologiczny. Zalecana dla zdrowia optymalna ilość tego pierwiastka nie powinna



➤ Tabela 1.

Badany materiał	Producent	Deklarowana zawartość fluoru (%)
Fluoro-żel	Farmapol	2,000
Elmex (żel)	GABA International AG, Niemcy	1,250
Fluormex (żel)	Chema-Elektronet	1,250
Signal plus	Unilever Polska S.A., Warszawa	0,130
Meridol	GABA International AG, Niemcy	0,140
Elmex Sensitiv Plus (zielona)	GABA International AG, Niemcy	0,140
Elmex przeciw próchnicy (pomarańczowa)	GABA International AG, Niemcy	0,125

przekraczać dobowo 0,05-0,07 mg/kg mc. Przyjmowanie dużych dawek fluoru może być przyczyną uogólnionego zatrucia organizmu, określonego mianem.

Fluor jest powszechnym dodatkiem do różnych materiałów stomatologicznych, takich jak pasty, żele, płyny do płukania ust. Mineralizuje on szkliwo i jest stosowany w profilaktyce próchnicy, ale jednocześnie stosowany w nadmiarze pozbawia zęby wapnia, przez co stają się kruche i łamliwe, z charakterystycznymi przebarwieniami szkliwa.

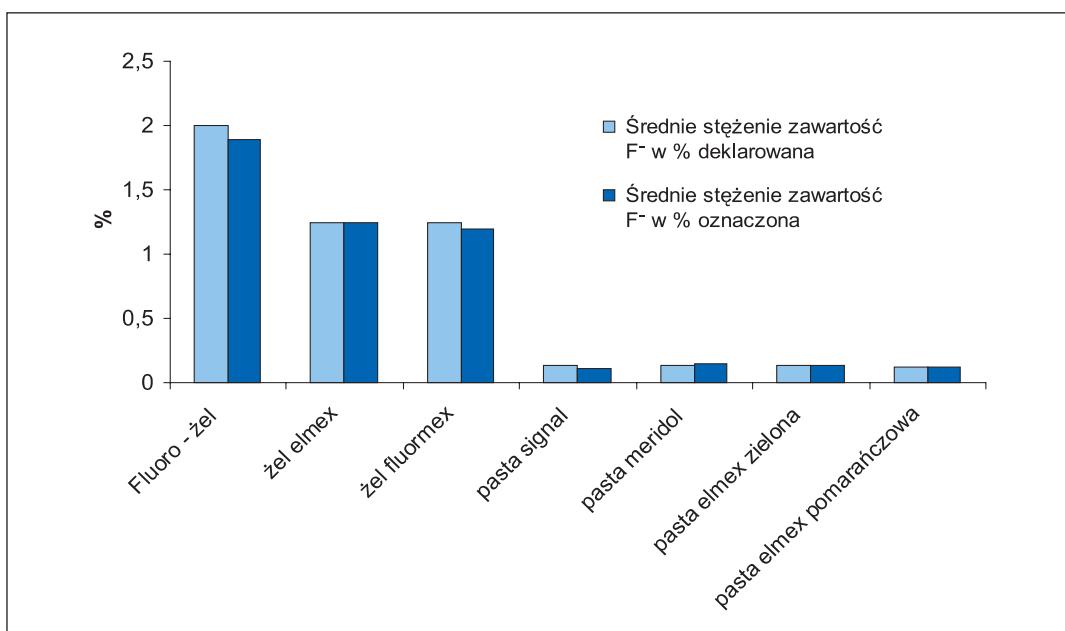
W handlu znajduje się wiele preparatów do zębów zawierających związki fluoru, np.

aminofluorek, monofluorofosforan sodowy, fluorek sodowy. Współczesne metody separacyjne, np. chromatografia jonowa (IC), umożliwiają dokładną kontrolę zawartości tego pierwiastka.

Badaniami objęto siedem wybranych past i żeli stomatologicznych o różnej deklarowanej ilości fluoru (tabela 1).

METODYKA BADAŃ

Odważono po 1,0000 g badanego materiału, rozpuszczonego w 50 ml wody dejonizowanej, a następnie ekstrahowano w łaźni ultradźwiękowej przez 45 min. Po 5 ml



Rys. 1. Stężenie jonów F- % w preparatach stomatologicznych

Tabela 2.

Badany materiał	Oznaczona zawartość fluoru (%)	Procent różnicy
Fluoro-żel	1,890	5,5 %
Elmex (żel)	1,245	0,4 %
Fluormex (żel)	1,200	4 %
Signal plus	0,115	11,5 %
Meridol	0,140	0 %
Elmex Sensitiv Plus (zielona)	0,137	2,1 %
Elmex przeciw próchnicy (pomarańczowa)	0,124	0,8 %

otrzymanej zawiesiny odwirowano, a następnie oczyszczano z substancji balastowych na mikrokolumnenkach oktadecyloowych metodą SPE. Próbki analizowano na chromatografie jonowym IC (Dionex USA) z detekcją konduktometryczną i supresją eluentu w cyklu ciągłym (supresor kolumny ASRS). Zastosowano prekolumnę A oraz kolumnę AS14A. Objętość nastrzyku wynosiła 25 µL. Jako fazę ruchomą zastosowano wodny roztwór zawierający 3,5 mM (0,37 g) węglanu sodu oraz 1 mM (0,084 g) wodorowęglanu sodu. Oznaczenie przeprowadzono w temperaturze 30°C, przy przepływie eluentu 0,3 mL/min.

WYNIKI I WNIOSKI

Otrzymane wyniki przedstawiono w postaci diagramu (rys. 1). W żadnym badanym materiale stomatologicznym zawartość jonów fluorkowych nie przekroczyła stężenia deklarowanego przez producenta. Zaobserwowano niewielkie różnice między wartościami deklarowanymi a oznaczanymi przy użyciu proponowanej metody (tabela 2).

Metoda chromatografii jonowej może być stosowana jako alternatywna do najczęściej wykorzystywanych (w analizie jonów fluorkowych) metod potencjometrycznych. Jej zaletą jest duża czułość i selektywność. Dodatkowo może być wykorzystywana jako technika separacyjna umożliwiająca oznaczenie wielu jonów obok siebie.

Piśmiennictwo:

- Seńczuk W.: *Toksykologia*. PZWL, Warszawa 1994.
- Traczyk Z., Trzebski A.: *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. PZWL, Warszawa 2001.
- Konturek S.: *Fizjologia układu trawieniowego*. PZWL, Warszawa 1985.
- Straburzyńska-Lupa A., Straburzyński G.: *Fizjoterapia*. PZWL, Warszawa 2004.
- Fejerskov O.: *Fluoride in dentistry*. Iowa State Press. Ames. IA, USA, 1996.
- Myers H.M.: *Florides and dental fluorosis*. Karger Publishers, Basel, 1978.
- Ozsvath D.L.: *Fluoride and environmental health: A review*. Reviews in Environmental Science and Biotechnology, 8, 59, 2009.
- Whitford G.M.: *The metabolism and toxicity of fluoride*. Monographs in Oral Science, 16, 1, 1996.

INTERAKCJE SUPLEMENTÓW DIETY ZAWIERAJĄCYCH WYCIĄG Z KORZENIA ŻEŃ-SZENIA Z LEKAMI



dr n. farm. Mariola HERBET

Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: mherbet@wp.pl

Interactions between ginseng-based dietary supplements and drugs

Streszczenie. Korzeń żeń-szenia w lecznictwie ludowym znany jest od ok. 5000 lat. Wielokierunkowe oddziaływanie wyciągu z tej rośliny na organizm sprawia, że bywa on bardzo często głównym składnikiem suplementów diety. Jednak nadużywanie suplementów zawierających wyciąg z korzenia żeń-szenia może wywoływać szereg działań niepożądanych, szczególnie u osób z nadciśnieniem, cukrzycą, chorobami nerek, wątroby, układu nerwowego, a także u kobiet w ciąży.

Słowa kluczowe: suplementy diety, wyciąg z korzenia żeń-szenia.

Summary. Ginseng root folk medicine is known from about 5000 years. Multidirectional effects of extract of ginseng root on the body makes it happens very often a major component of dietary supplements. But the abuse of supplements containing the extract of ginseng root can produce several side effects, especially in people with hypertension, diabetes, kidney and liver diseases, nervous system diseases and in pregnant women as well as.

Keywords: dietary supplements, ginseng extract.

Pierwszy w Europie opis żeń-szenia odnajdujemy w dziele polskiego misjonarza o. Michała Boyma pt. „Rerum Sinesium Compendiosa Descriptio” (1652 r.).

W ostatnich latach obserwuje się tendencję do nadużywania suplementów diety oraz przekonanie o całkowitym bezpieczeństwie ich stosowania. Bardzo często głównym składnikiem suplementów diety (Panax Ginseng, Bodymax, Vigor Plus, Vicard) jest wyciąg z korzenia żeń-szenia. Żeń-szeń jest rośliną znaną i stosowaną w medycynie ludowej od ponad 5000 lat. Ponieważ wyglądem przypomina postać człowieka, w medycynie ludowej zyskał nazwy: korzeń życia, człowiek-korzeń, wszechlek, eliksir życia [1]. Pierwszy opis jego działania przedstawiono w dziele „Shen-Nong Ben Cao Jing” („Korzenie i zioła Shennonga”) przypisywanym legendarnemu władcę Chin Shennongowi (I w p.n.e.). W 200 r. n.e. cesarz Cho-Chi-Klu uznał żeń-szeń za pana-

ceum [2]. Do Europy żeń-szeń przywieziony został po raz pierwszy przez mauretańskiego żeglarza Ibn Kordobę w 1000 r. Początkowo przyjęto go z entuzjazmem, po czym został zapomniany. Ponownie został sprowadzony przez Marko Polo w 1274 r. [3]. Wielką popularnością korzeń żeń-szenia cieszył się na dworze Ludwika XIV, gdzie był powszechnie stosowany w postaci nalewki przeciwko niemocy płciowej („pentao”). Pierwszy w Europie opis tej rośliny odnajdujemy w dziele polskiego misjonarza o. Michała Boyma pt. „Rerum Sinesium Compendiosa Descriptio” (1652 r.). W 1726 r. żeń-szeń został umieszczony w Farmakopei Amsterdamskiej, w 1741 r. w Farmakopei Wirtemberskiej, a w 1818 r. w Farmakopei Francuskiej [2]. W 1833 r.

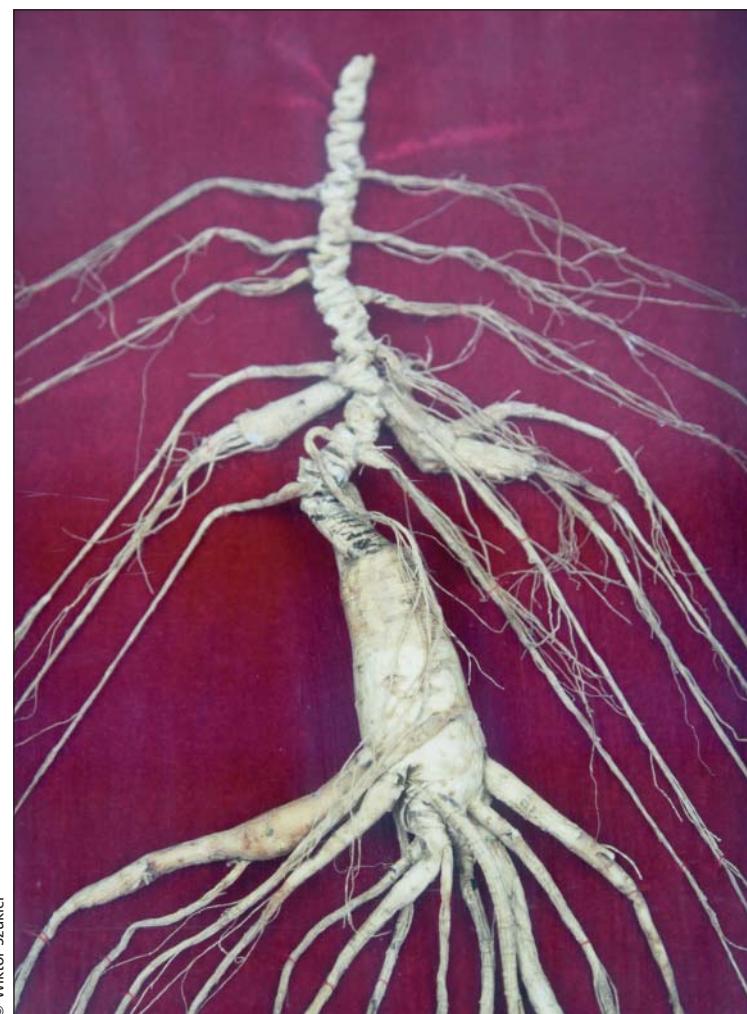
botanik Ness nazwał gatunek rosnący w Azji *Panax schin seng*, a w 1842 r. botanik C.A. Meyer zmienił nazwę na *Panax ginseng* C.A. Meyer, która została rozpoznana.

Substancje czynne zawarte w tej roślinie, takie jak ginsenozydy, poliacetyleny, fitosterole, saponiny, olejki eteryczne, cukry, peptydoglikany, charakteryzują się szerokim wachlarzem terapeutycznym. Ginsenozydy to związki o charakterze saponin triterpenowych. Wśród nich największe działanie biologiczne wykazują: Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re i Rg1. Zwiększą one zdolność hemoglobiny do przyłączania tlenu, a tym samym poprawiają dotlenienie narządów. W konsekwencji zwiększa się energia i zdolność organizmu do wysiłku, zarówno fizycznego jak i umysłowego.

Ginsenozydy Rb1, Rb2, Rc stymulują receptory GABA i wywierają depresyjny wpływ na funkcjonowanie mózgu. Efektem tego jest działanie uspokajające, przeciwlekowe, nasenne, relaksacyjne i antypsyhotyczne.

Ginsenozydy grupy Rg1 działają psychostymulująco. Poprzez pośredni wpływ na funkcje układu współczulnego posiadają właściwości tonizujące i adaptogenne. Pobudzają procesy pamięciowe, wpływając na struktury cholinergiczne hipokampa. Wy ciągi z żeń-szenia stosowane są w leczeniu deficytów pamięci u ludzi w podeszłym wieku, objawowym leczeniu choroby Alzheimera i jako środki ułatwiające zapamiętywanie, uczenie się i poprawiające sprawność umysłową.

Ginsenozydy korzystnie wpływają na naczynia poprzez obniżanie poziomu utlenionych frakcji cholesterolu (LDL) i triglicerydów. Blokując kanały wapniowe, normalizują pracę serca, dodatkowo podnoszą ciśnienie krwi u osób z niedociśnieniem. Niektóre ginsenozydy posiadają właściwości estrogenne (Rb1, Rb2) i kortykotropowe (Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re). Pobudzają u kobiet przyrost masy kostnej w osteoporozie i chronią kości przed nadmierną utratą wapnia w okresie pre- i pomenopauzalnym. Niestety, mogą też zwiększać ryzyko



Witold Szukiel

Oryginalny żeń-szeń nagrodzony złotym medalem na międzynarodowej wystawie w Chinach

wystąpienia hormonozależnego nowotworu piersi oraz wywoływać pomenopauzalne krwawienia z narządów rodnych. Posiadają też działanie cytostatyczne. Ginsenozyd Rb1 indukuje apoptozę i hamuje namnażanie komórek czerniaka, a Rb2 wstrzymuje angiogenezę w obrębie guza, powodując jego obumieranie. Ginsenozydy Rb1 i Rg1 obniżają poziom cukru we krwi.

W korzeniu żeń-szenia występują też poliacetyleny, które wykazują aktywność cytotoksyczną, przeciwrzybiczą, fibrynolityczną, antyagregacyjną, działające przeciwzapalnie, miejscowo znieczulająco oraz antyoksydacyjnie. W roślinie obecne są także fitosterole posiadające zdolność obniżania poziomu cholesterolu we krwi oraz

Ginsenozydy to związki o charakterze saponin triterpenowych. Wśród nich największe działanie biologiczne wykazują: Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re i Rg1. Zwiększą one zdolność hemoglobiny do przyłączania tlenu, a tym samym poprawiają dotlenienie narządów.



- działające przecizwzapalnie, przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybiczo. Zawarte w żeń-szeniu saponiny wykazują wpływ na funkcjonowanie naczyń krwionośnych i serca, stymulują biosyntezę białka i RNA, mają działanie antyoksydacyjne i immunostymulujące oraz pobudzają produkcję przeciwiał antywirusowych.

Suplementy diety zawierające wyciąg z korzenia żeń-szenia stosowane w dawkach terapeutycznych nie są toksyczne, ale nadużywanie ich w połączeniu z niektórymi lekami może prowadzić do wystąpienia interakcji między nimi.

Grupa poliacetylenów występujących w roślinie wykazuje działanie cytostatyczne. Saponozydy oraz wolne aglikony, takie jak protopanaxadiol i protopanaxatriol, hamują proliferację komórek białaczkowych THP-1, Rg3 hamuje rozprzestrzenianie kilku rodzajów ludzkich nowotworów poprzez zmniejszanie poziomu Ca^{2+} wewnętrz komórek guza.

Za działanie przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe odpowiedzialne są homodimeryczne proteiny, których sekwencje wykazują podobieństwo do roślinnych protez inaktywujących rybosomy oraz do grzybowych rybonukleaz.

Z kolei zawarte w roślinie peptydoglikany obniżają poziom cukru we krwi. Ponadto w korzeniu żeń-szenia występują makro- i mikroelementy (Fe, Mg, P, Mn, V, Cu, Co i As), witaminy: B₁, B₂, B₅, B₆, B₁₂, kwas foliowy, a także witaminy C, E i PP [1, 2, 3, 24].

Preparaty zawierające wyciąg z korzenia żeń-szenia działają przeciwkaszlowo, protekcyjnie, regenerują komórki wątroby oraz zmniejszają uszkodzenie wątroby przez związki toksyczne (alkohol i narkotyki). Używane są zarówno przez osoby zdrowe w celu zwiększenia sprawności fizycznej i psychicznej jak i przez pacjentów przyjmujących leki z różnych grup terapeutycznych.

Jednakże przy jednoczesnym stosowaniu omawianych preparatów z lekami z różnych grup terapeutycznych mogą zachodzić niebezpieczne interakcje. Stosowanie suplementów diety zawierających wyciąg z żeń-szenia u chorych leczonych:

- doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (aspiryna, ticlopidyna, warfaryna, pentoksyfilina) – może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawień [4-7];
- insuliną lub doustnymi lekami przeciwukrzycowymi – może nasilać hipoglikemię [8-10];
- lekami obniżającymi ciśnienie krwi – może osłabić działanie hipotensyjne i wywołać zaburzenia snu [11];
- lekami moczopędnymi (furosemid) – może spowodować wzrost ciśnienia krwi oraz obrzęki [12];
- digoksyną – nasila jej działanie [12-14];
- metanosulfonianem imatinibem – może zwiększać jego hepatotoksyczność [15];
- morfiną – osłabia jej działanie przeciwbolesowe [16, 17];
- estrogenami – nasila ich działanie [18];
- inhibitorami MAO (fenelzyna, triazolam, lorazepam) – może wywołać bóle głowy, bezsenność, drżenia mięśni, stany pobudzenia maniakalnego [12, 19];
- lekami przeciwpadaczkowymi – nasila ich działanie [20];
- pseudoefedryną – może spowodować wystąpienie nadciśnienia, tachykardii [22];
- kofeiną – może prowadzić do nadmiernego pobudzenia, nerwowości, drażliwości [21, 22].

Na podstawie licznych danych literaturo-wych należy przyjąć, że suplementy diety zawierające wyciąg z korzenia żeń-szenia stosowane w dawkach terapeutycznych nie są toksyczne, ale nadużywanie ich w połączeniu z niektórymi lekami może prowadzić do wystąpienia interakcji między nimi [4-22]. Preparatów zawierających wyciąg z korzenia żeń-szenia nie powinni przyjmować pacjenci z nadciśnieniem, cukrzycą, chorobami nerek, wątroby, ze zmianami miażdżycowymi naczyń serca i mózgu, z obniżoną krzepliwością krwi, z chorobami układu nerwowego, chorzy na astmę i rozedrmę płuc, a także kobiety w ciąży i karmiące [4-23]. Długotrwałe przyjmowanie tych suplementów może także prowadzić do wystąpienia tzw. syndromu żeńszeniowego (Ginseng Abuse Syndrom – GAS), objawiającego się m.in. znacznym podwyższeniem ciśnienia tętniczego, sennością, biegunką i wysypką skórą. ■

Piśmiennictwo:

1. Grochowski B.: *Żeń-szeń właściwy – cudowny wszechlek*. Wiad. Ziel, 1990; 32 (9): 17-8.
2. Wolski T., Ludwiczak A., Baj T., Główniak K., Świątek Ł.: *Rodzaj Panax – systematyka, skład chemiczny, działanie i zastosowanie oraz analiza fitochemiczna nadziemnych i podziemnych organów żeń-szenia amerykańskiego – Panax quinquefolium L.*, cz. I. Postępy Fitoterapii, 2008, 2, 96-114.
3. Stelmach W.: *Żeń-szeń właściwy Panax ginseng C.A. Meyer*. Wiad. Ziel, 1998, 40 (2), 13-5.
4. Elmer G.W., Lafferty W.E., Tyree P.T., Lind B.K.: *Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population*. Ann. Pharmacother, 2007, 41 (10), 1617-1624.
5. Tzeaw J. i wsp.: *Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs*. Complementary Therapies in Clinical Practice, 2006, 4, 236-241.
6. Lee S.H. i wsp.: *Interaction between warfarin and Panax ginseng in ischemic stroke patients*. J. Altern. Complement. Med, 2008, 14(6), 715-721.
7. Greenblatt D.J., von Moltke L.L.: *Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods*. J. Clin. Pharmacol, 2005, 45(2), 127-132.
8. Zalewska D., Matlawska I.: *Interakcje leków roślinnych ze stosowaną równocześnie terapią przeciwukrzycową*. Herba Polonica, 2006, 52(3), 77-78.
9. Reay J.I., Kennedy D.O., Scholey A.B.: *Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity*. J. Psychopharmacol, 2005, 19, 357-365.
10. Banz W.J. i wsp.: *Ginseng modifies the diabetic phenotype and genes associated with diabetes in the male ZDF rat*. Phytomedicine, 2007, 14 (10), 681-689.
11. Woroń J., Kostka-Trąbka E.: *Niepożądane działania leków ziołowych w monitorowaniu spontanicznym – doświadczenia Regionalnego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie*. Herba Polonica, 2006, 52 (3), 27-28.
12. Chawez M.L., Jordan M.A., Chavez P.I.: *Evidence-based drug-herbal interactions*. Life Sciences, 2006, 78 (18), 146-157.
13. McRae S.: *Elevated serum digoxin levels in patient taking digoxin and Siberian ginseng*. CMAJ, 1996, 155 (3), 293-295.
14. Dasgupta A. i wsp.: *Effect of Asian and Siberian ginseng on serum digoxin measurement by five digoxin immunoassays. Significant variation in digoxin-like immunoreactivity among commercial ginsengs*. Am. J. Clin. Pathol, 2003, 119 (2), 298-303.
15. Bilgi N. i wsp.: *Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity*. Ann. Pharmacother., 2010, 44 (5), 926-228.
16. Takahashi M., Tokuyama S.: *Pharmacological and physiological effects on actions induced by opioids and psychostimulants*. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 1998, 20 (1), 77-84.
17. Ożarowski M. i wsp.: *Wpływ związków biologicznie czynnych zawartych w roślinach leczniczych na receptory ośrodkowego układu nerwowego – podłożę potencjalnych mechanizmów interakcji z lekami syntetycznymi, część II*. Herba Polonica, 2008, 54 (4), 108- 139.
18. Chan R.Y. i wsp.: *Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2002, 87 (8), 3691-3695.
19. Izzo A.A., Ernst E.: *Interactions between herbal medicines and prescribed drug, systematic review*. Drugs, 2001, 61 (15), 163-175.
20. Kim S., Rhim H.: *Ginsenosides inhibit NMDA receptor-mediated epileptic discharges in cultured hippocampal neurons*. Arch. Pharm. Res, 2004, 27 (5), 524-530.
21. Baj T.: *Radix ginseng – korzeń życia*. Aptekarz Polski, 2009; 36 (14).
22. Kitts D.D., Hu C.: *Efficacy and safety of ginseng*. Public Health Nutr., 2000; 3: 437-485.
23. Seely D., Dugoua JJ, Perri D, Mills E, Koren G.: *Safety and efficacy of Panax ginseng during pregnancy and lactation*. Can. J. Clin. Pharmacol., 2008; 15 (1): 87-94.
24. Dolot M., Śmigelski K., Wesołowska M.: *Analiza wybranych składników odżywczych w żeń-szeniu amerykańskim (Panax Quinquefolium L.) uprawianym w Polsce*, [w:] Chemia spożywcza i biotechnologia, 2006, 984, 53-63.

FITOTERAPIA ZABURZEŃ MIESIĄCZKOWANIA



mgr Katarzyna WOJTYNIAK, prof. dr hab. Irena MATŁAWSKA

Katedra i Zakład Farmakognozji UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: farmakognoza@umed.poznan.pl

Phytotherapy of menstrual disorders

Streszczenie. W chorobach kobiecych, szczególnie w łagodzeniu objawów towarzyszących okresowi menopauzy, szeroko stosowane są preparaty roślinne, które zawierają fitoestrogeny, a skuteczność takiego leczenia potwierdzają liczne badania kliniczne. Ograniczone są natomiast dane dotyczące roli fitoterapii w zaburzeniach miesiączkowania. Autorzy artykułu podjęli próbę przedstawienia roli ziół w takich zaburzeniach miesiączkowania jak nieregularne i skąpe krewawienia, a także nadmierne z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi. Ponieważ mało jest badań naukowych w tym zakresie, powyższe wskazania opierają się głównie na tradycji stosowania.

Słowa kluczowe: *fitoterapia, zaburzenia miesiączkowania: krewawienia nieregularne, skąpe, obfite, bolesne.*

Summary. In the gynecological diseases, especially in relieving the symptoms accompanying menopause period plant preparations containing phytoestrogens are widely used and efficacy of such therapy is confirmed by numerous clinical trials. There are limited data on the role of phytotherapy in menstrual disorders. The authors have attempted to present the role of herbs in such menstrual disorders as, irregular and scanty bleeding as well as the excessive one with the accompanying pain. Because there are little research in this area, these indications are based mainly on traditional use.

Keywords: *phytotherapy, menstrual disorders: irregular, scanty, excessive, painful bleeding.*

Większość badań dotyczących wykorzystania roślin zawierających fitoestrogeny w chorobach kobiecych skupia się obecnie na takich dolegliwościach jak zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS – *premenstrual syndrome*) czy zaburzenia okresu menopauzy. W łagodzeniu objawów klimakterium z powodzeniem stosowane są

wyciągi z nasion soi uprawnej (*Soja hispida*) i kłącza pluskwicy groniastej (*Cimicifuga racemosa*), natomiast preparaty z owoców niepokalanka pospolitego (*Vitex agnus castus*) są szczególnie skuteczne w PMS, któremu towarzyszą mastalgia (bolesność piersi) oraz mastodynja (twardnienie i napięcie piersi) [1].

Rola fitoterapii w zaburzeniach cyklu miesiączkowego jest stosunkowo słabo poznana, a stosowanie większości roślin opiera się na tradycji. Badania naukowe, dotyczące skuteczności preparatów roślinnych w tych zaburzeniach [2] są głównie badaniami *in vitro*, niewiele natomiast jest badań klinicznych.

Stosowanie preparatów roślinnych w zaburzeniach ginekologicznych, w tym w zaburzeniach miesiączkowania, może być alternatywą dla leczenia hormonalnego, które nie jest pozbawione działań niepożądanych, zniechęcających pacjentki do tej metody terapii. Fitoterapia niesie jednak ze sobą wiele ograniczeń. Jednym z nich jest konieczność długotrwałego stosowania ziół w celu uzyskania określonych efektów oraz niechęć i brak doświadczenia lekarzy do tego sposobu leczenia.

PRZYCZYNY I RODZAJE ZABURZEŃ MIESIĄCZKOWANIA

Prawidłowy przebieg cyklu miesiączkowego uzależniony jest od równowagi układu podwórza – przysadka – jajniki oraz od hormonów wydzielanych przez poszczególne piętra tej osi. Istotną rolę odgrywają również inne gruczoły i narządy oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne, a także dieta i stres. Nieprawidłowości mogą dotyczyć rytmu i obfitości krwawień, występowania krwawień dodatkowych lub całkowitego braku menstruacji. Ze względu na różnorodność przyczyn zaburzeń, które mogą mieć charakter zarówno organiczny jak i czynnościowy, wymagana jest skrupulatna diagnostyka, szczególnie w przypadku nadmiernych krwawień, których źródłem mogą być także inne narządy (cewka moczowa, pochwa, odbyt) [3, 4].

Wyróżnić można następujące rodzaje zaburzeń cyklu miesiączkowego:

- amenorrhoea – brak miesiączki, który może być pierwotny (gdy miesiączka nie występuje do 16. roku życia) lub wtórny (u kobiet, które wcześniej miesiączkowały regularnie). Zmniejszenie

częstości i obfitości krwawień miesiącznych wynika ze zmniejszonej produkcji estrogenów i progesteronu, stąd słabsze ich oddziaływanie na błonę śluzową macicy;

- oligomenorrhoea – krwawienia występujące zbyt rzadko (przerwy dłuższe niż 34 dni), często są związane (oprócz ciąży) z brakiem owulacji. Dysfunkcja owulacji może być spowodowana m.in.: torbielami jajników, niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy, menopauzą;
- polymenorrhoea – krwawienia występujące zbyt często (przerwy krótsze niż 22 dni), często związane z brakiem owulacji oraz z niewydolnością ciała żółtego;
- hypomenorrhoea – miesiączki trwające krótko (1-2 dni), przebiegające z małą ilością traconej krwi (poniżej 30 ml);
- hypermenorrhoea – miesiączki ze znaczną utratą krwi (powyżej 100 ml), długość cykli i krwawienia w normie;
- metrorrhagiae – niecykliczne przedłużające się krwawienia, częste u młodych kobiet;
- menorrhagiae – bardzo obfite miesiączki o charakterze krwotocznym; częste w okresie przedmenopauzalnym, co wynika z braku równowagi pomiędzy stężeniem estrogenów, pobudzających wzrost śluzówki i progesteronu, powodującego jej zanik. Są one wynikiem występowania tzw. cykli bezowulacyjnych, kiedy pęcherzyk jajnikowy stale produkuje estrogeny, co powoduje przerost błony śluzowej macicy i silne krwawienia jako wynik złuszczenia się słabo odżywionej wierzchniej warstwy śluzówki;
- dysmenorrhoea – bolesne miesiączkowanie z towarzyszącymi skurczami w okolicy podbrzusza, częste na początku miesiączki, związane zwykle z dodatkowymi objawami (ból głowy, nudności, wymioty, biegunki, osłabienie) [3]. Występuje częściej u kobiet, które nie rodziły, a przyczynami zaburzenia mogą być mięśniaki, stany zapalne

Stosowanie preparatów roślinnych w zaburzeniach ginekologicznych, w tym w zaburzeniach miesiączkowania, może być alternatywą dla leczenia hormonalnego, które nie jest pozbawione działań niepożądanych, zniechęcających pacjentki do tej metody terapii.

Prawidłowy przebieg cyklu miesiączkowego uzależniony jest od równowagi układu podwórza – przysadka – jajniki oraz od hormonów wydzielanych przez poszczególne piętra tej osi. Istotną rolę odgrywają również inne gruczoły i narządy oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne, a także dieta i stres.

- przydatków, zrosty pozapalne, także np.: zaburzenia pracy jelit, kamica dróg moczowych.

SUROWCE ROŚLINNE STOSOWANE W CELU POBUDZENIA MIESIĄCZKOWANIA

Surowce roślinne o działaniu pobudzającym krewawienie miesiączkowe, określane terminem emmenagoga, obejmują m.in. ziele krewawnika pospolitego (*Achillea millefolium*) kwiat malwy czarnej (*Althaea rosea var. nigra*), owoc niepokalanki pospolitego (*Vitex agnus-castus*), liście zanokcicy skalnej (*Asplenium trichomanes*), ziele ruty zwyczajnej (*Ruta graveolens*) i ziele koniaku błotnego (*Gratiola officinalis*) [2, 1].

Wyciągi z ziela krewawnika zalecać można przy braku lub nieregularnych miesiączkach z powodu takich przemijających czynników jak stres, osłabienie fizyczne, nieprawidłowa dieta czy też utrata masy ciała w wyniku zaburzeń łaknienia.

Wyciągi z ziela krewawnika zalecać można przy braku lub nieregularnych miesiączkach z powodu takich przemijających czynników jak stres, osłabienie fizyczne, nieprawidłowa dieta czy też utrata masy ciała w wyniku zaburzeń łaknienia [5]. Wynik badania in vitro potwierdził działanie estrogenowe ziela krewawnika, a za najważniejsze związki zdolne do wiązania z receptorami estrogenowymi uznano wyizolowane z ekstraktu flavonoidy: luteolinę i apigeninę [6].

Kwiaty malwy czarnej mogą być źródłem bliżej nieokreślonych fitoestrogenów, zarówno o działaniu estrogenowym jak i antyestrogenowym. Dotychczas wykazano, iż ekstrakt wodny z surowca hamuje enzym aromatazę oraz blokuje receptory estrogenowe β w jądrach szczurów, co wskazuje na antyestrogenowe działanie substancji czynnych kwiatów malwy czarnej [7].

Znacznie lepiej wyjaśniony został mechanizm działania przetworów z owoców niepokalanki pospolitego, którego zastosowanie obejmuje zaburzenia miesiączkowania typu polymenorrhoea, oligomenorrhoea, amenorrhoea [1]. Istotną rolę w tych zaburzeniach odgrywa prolaktyna (PRL), hormon wydzielany przez przysadkę. Zbyt wysokie jej stężenie przyczynia się do zaburzeń uwalniania z przysadki (zmniejszenie amplitudy i częstotliwości) hormonu luteotropowego (LH), który wpływa na funkcję go-

nad, a w przypadku niedoboru obniża wytwarzanie estrogenów i progesteronu. W efekcie mogą występować nieregularne, skąpe lub obfite miesiączki oraz wtórny brak miesiączki [3]. Obniżanie poziomu PRL może wynikać z agonistycznego wpływu ekstraktów z owoców niepokalanki na receptory dopaminergiczne, co wykazano w badaniach *in vitro* [8].

Istotny wpływ preparatu z owoców niepokalanki na zmniejszenie stężenia PRL wykazano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z użyciem placebo. Po trzymiesięcznej kuracji u 52 pacjentek ze stwierdzoną hiperprolaktynią i związaną z tym niewydolnością ciała żółtego (obniżony poziom LH), podczas której stosowano 1 kapsułkę na dobę (20 mg wyciągu z owoców niepokalanki), odnotowano normalizację długości fazy lutealnej, wzrost wydzielania progesteronu oraz 17β -estradiolu [9]. Ponadto stwierdzono obecność substancji czynnych zdolnych do selektywnego łączenia się z receptorami estrogenowymi β , spośród których najsilniejsze działanie agonistyczne *in vitro* wykazywała apigenina [10]. Preparaty z owoców niepokalanki są zatem alternatywą dla podstawowego leczenia hiperprolaktynemii przy pomocy agonistów receptorów D₂ dopaminowych, takich jak bromokryptyna, pergoli i lizuryd [3]. Ekstrakty z owoców niepokalanki są składnikami leków: Castagnus (45 mg ekstraktu w tabletkach) firmy WZZ Herbapol; Cyclodynon (40 mg ekstraktu) firmy Bionorica; Femilon PMS (4 mg ekstraktu) firmy Cesra Arzneimittel GmbH&Co.KG i Femicur N (4 mg ekstraktu) firmy Schaper&Brummer GmbH&Co.KG.

Wyniki badania *in vitro* ekstraktów z nadziemnych części zanokcicy skalnej mogą uzasadniać tradycyjne zastosowanie liści tego paprotnika jako środka pobudzającego i regulującego miesiączkowanie. Wyciągi wykazywały słabe działanie estrogenowe, przy czym najsilniejszy efekt wywierał wyciąg metanolowy i napar, najsłabszy natomiast odwar. Największe powinowactwo do receptorów estrogenowych spo-

śród wyizolowanych związków posiadały dwa glikozydy kemferolu: 3-O- α -arabinofuranozylo-7-O- α -L-ramnopiranozyd i jego 2"-acetylowa pochodna oraz lignany: arktigenina i fylligenina [11].

Wśród roślin posiadających właściwość pobudzania i regulowania miesiączkowania można wymienić również *Caulophyllum thalictroides* (ang. *Blue cohosh*), *Angelica sinensis* (chiń. *Dong quai*), *Peonia lactiflora* (ang. *Chinese peony*). *Caulophyllum thalictroides* jest wieloletnią rośliną występującą w Ameryce Północnej, której korzenie są stosowane w celu regulacji miesiączkowania i przyspieszenia porodu, a także w zespole policystycznych jajników (PCOS – *polycystic ovary syndrome*), z którym związane są takie objawy jak brak menstruacji oraz rzadko występujące i zbyt obfite miesiączki [12]. Za aktywność farmakologiczną odpowiedzialne są prawdopodobnie saponiny i alkaloidy [13]. Badania wskazują jednak na teratogenne działanie zarówno ekstraktu z korzeni *Caulophyllum thalictroides*, jak i wyizolowanych z nich alkaloidów, m.in. N-metylocytyzyny, a także na embiotoksyczność alkaloidu taspy [14, 15].

Angelica sinensis i *Peonia lactiflora* to rośliny azjatyckie, których korzenie wykorzystywane są w tradycyjnej medycynie chińskiej. Działanie estrogenowe standaryzowanego etanolowego ekstraktu z korzeni *A. sinensis* wykazane w badaniu *in vivo* na szczurach mogłoby tłumaczyć zastosowanie w braku i nieregularnych miesiączkach oraz objawach związanych z menopauzą [16]. Natomiast w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym z użyciem placebo, przeprowadzonym na 71 kobietach w okresie pomenopauzalnym, którym podawano przez 24 tygodni preparat z korzeni *A. sinensis*, nie odnotowano w odniesieniu do grupy kontrolnej zmian świadczących o działaniu estrogenowym, takich jak wpływ na grubość endometrium, wskaźnik dojrzewania nabłonka pochwy i reakcje naczynioruchowe [17]. Dostępne są kapsułki zawierające 520 mg sproszkowanego korzenia (Dong quai, firma Now Foods).

Korzeń piwonii chińskiej (*Peonia lactiflora*) wraz z korzeniem lukrecji (*Glycyrrhiza glabra*) jest składnikiem ziołowej mieszanki chińskiej *Shakuyaku-kanzo-to* (TJ-68). Składniki mieszanki ziołowej działają synergistycznie przeciwskurczowo, co może mieć znaczenie w bolesnej menstruacji. Mieszankę ziołową (TJ-68) podawano 20 pacjentkom chorym na schizofrenię z powyższonym poziomem prolaktyny (PRL) wywołanym leczeniem neuroleptykiem (risperidon). Obserwowano obniżenie poziomu PRL, a w jednym przypadku, poza zmniejszeniem poziomu PRL, po 3 tygodniach stosowania ziół doszło do wystąpienia miesiączkowania zahamowanego stosowaniem neuroleptyku [18].

W ludowej medycynie różnych krajów jako emmenagogum stosuje się korzeń goryczki *Gentianae radix* [19], ziele ruty (*Ruta graveolens*) [20], ziele i korzeń konitrułu polnego (*Gratiola officinalis*) czy kłącze kurkumy plamistej (*Curcuma zedoaria*) [21]. Taka właściwość wiązać się może jednak z aktywnością poroną, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w ich stosowaniu, chociaż niekiedy właśnie efekt poronny w wyniku stosowania ziół jest oczekiwany (22).

SUROWCE ROŚLINNE STOSOWANE W NADMIERNYM KRWAWIENIU MIESIĄCZKOWYM

O nadmiernym krwawieniu miesiączkowym mówimy, jeśli utrata krwi w trakcie cyklu przekracza 80 ml. Konsekwencją zbyt obfitego krwawienia może być niedokrwistość i związane z tym osłabienie. Zanim zastosuje się jakiekolwiek leczenie, w tym fitoterapię, należy wykluczyć stany patologiczne, m.in. nowotwory i mięśniaki macicy. Charakterystyczną cechą zbyt obfitych miesiączek jest podwyższone stężenie prostaglandyny E₂ oraz liczby receptorów, z którymi się wiąże (PGE₂ działa rozszerzająco na naczynia), a także zwiększoną aktywność czynnika fibrynowolitycznego, jakim jest aktywator plazminogenu [23].

Wśród roślin posiadających właściwość pobudzania i regulowania miesiączkowania można wymienić również *Caulophyllum thalictroides* (ang. *Blue cohosh*), *Angelica sinensis* (chiń. *Dong quai*), *Peonia lactiflora* (ang. *Chinese peony*). *Caulophyllum thalictroides* jest wieloletnią rośliną występującą w Ameryce Północnej, której korzenie są stosowane w celu regulacji miesiączkowania i przyspieszenia porodu, a także w zespole policystycznych jajników (PCOS – *polycystic ovary syndrome*), z którym związane są takie objawy jak brak menstruacji oraz rzadko występujące i zbyt obfite miesiączki.



Do surowców roślinnych o działaniu zmniejszającym krwawienia, co może mieć znaczenie w obfitych miesiączkach, należy ziele przymiotna kanadyjskiego (*Erigeron canadensis*) i rdestu ostrogorzkiego (*Polygonum hydropiper*). Są one źródłem garbników, które oprócz działania uszczelniającego śródbłonki naczyni krwionośnych powodują zwiększenie krzepliwości krwi i hamują krwawienie.

Charakterystycznymi cechami pierwotnego miesiączkowania są: nadmierna kurczliwość macicy oraz zwiększone stężenie prostaglandyn, leukotrienów i wazopresyny.

Do surowców roślinnych o działaniu zmniejszającym krwawienia, co może mieć znaczenie w obfitych miesiącach, należy ziele przymiotna kanadyjskiego (*Erigeron canadensis*) i rdestu ostrogorzkiego (*Polygonum hydropiper*). Są one źródłem garbników, które oprócz działania uszczelniającego śródbłonki naczyni krwionośnych powodują zwiększenie krzepliwości krwi i hamują krwawienie. Zwykle stosuje się ekstrakty wodne lub alkoholowe z ziela przymiotna oraz ze świeżego ziela rdestu ostrogorzkiego. Etanolowy wyciąg gęsty z ziela przymiotna kanadyjskiego (*Erigeron canadensis herbae extractum spissum*) jest składnikiem leku Hemorigen (tabletki 50 mg), zalecanego wcześniej w przypadku krwawień z narządów rodnych i skaz naczyniowych [1], a aktualnie producent (WZW, Herbapol S.A.) zaleca stosowanie do leczenia siniaków i stłuczeń.

Jako środek przeciwkrwotoczny w hypermenorrhoea, menorrhagiae i metrorrhagiae zalecane są napary (2 szklanki naparu dziennie z 1 łyżeczką ziół, zaczynając 8-10 dni przed rozpoczęciem miesiączki) z ziela tasznika pospolitego (*Capsella bursa pastoris*), przy czym silniejsze działanie przypisuje się wyciągom ze świeżego ziela [24].

Przeciwwrotocze działo wykazuje również kora kaliny korowej (*Viburnum opulus*). Jest ona szczególnie przydatna ze względu na jej właściwości rozkurczające macicę. Może być zatem wykorzystywana zarówno w bolesnym jak i obfitym miesiączkowaniu. Nasiadówki z naparu z kwiatów lub ziela jasnoty białej (*Lamium album*), oprócz zastosowania w nadmiernych krwawieniach miesiączkowych, mogą być pomocne przy nieswoistych, białych upławach (*leukorrhoea*). Składnikiem mieszanek ziołowych, stosowanych w nadmiernych krwawieniach miesiączkowych jest również ziele skrzypu polnego (*Equisetum arvense*) ze względu na dużą zawartość związków krzemiu oraz ziele pięciornika gęsiego (*Potentilla anserina*) ze względu na obecność garbników [25, 2, 1]. Tradycyjnie w łagodzeniu, towarzyszących okresowi przekwitania, objawów ze strony układu

nerwowego, a także w bolesnym miesiączkowaniu oraz jako emmenagogum zaleca się ziele serdecznika (*Leonurus cardiaca*) [26]. Wskazania te nie są poparte dowodami naukowymi, chociaż są badania in vitro leonuryny, alkaloidu wyizolowanego z ziela *Leonurus artemisia*, a której obecność potwierdzono w zielu *Leonurus cardiaca*. Leonuryna zwiększała siłę i częstotliwość skurczu macicy myszy, a także działała rozkurczająco na żyłę wrotną szczurów. Efekt kurczający macicę może uzasadniać tradycyjne stosowanie gatunków z rodzaju *Leonurus* w celu ułatwienia wydalenia łożyska i zwijania macicy po porodzie, natomiast wazodilatacyjne działanie przyczyniać się może do zmniejszenia zastoju krwi i związanego z tym niedokrwienia, a w rezultacie i bólu, co może mieć znaczenie w bolesnym miesiączkowaniu [27].

SUROWCE ROŚLINNE STOSOWANE W BOLESNYM MIESIĄCZKOWANIU

Dysmenorrhoea charakteryzuje się bólami skurczowymi w okolicy podbrzusza, którym towarzyszą nudności, wymioty, biegunki, osłabienie. Wyróżnia się pierwotne bolesne miesiączkowanie, które zazwyczaj związane jest z zaburzeniami czynnościowymi oraz wtórne, którego podłożem są najczęściej zmiany organiczne takie jak endometrioza, mięśniaki i wady rozwojowe macicy i pochwy. Charakterystycznymi cechami pierwotnego bolesnego miesiączkowania są: nadmierna kurczliwość macicy oraz zwiększone stężenie prostaglandyn, leukotrienów i wazopresyny. Istotną rolę odgrywa tu prostaglandyna F_{2α} (PGF_{2α}) o silnym działaniu zwężającym naczynia i kurczącym macicę. Nadmierny skurcz naczyni oraz macicy wpływa na niedokrwienie narządu i w rezultacie wywołuje odczucia bólowe, które występują zwykle podczas dwóch pierwszych dni menstruacji. We wtórnym bolesnym miesiączkowaniu dolegliwości bólowe pojawiają się przed krwawieniem i trwać mogą przez cały okres menstruacji. Stosuje się tu leczenie przyczynowe, natomiast w pierwotnym bole-

snym miesiączkowaniu skuteczne są inhibitory syntetazy prostaglandyn i hormonalne środki antykoncepcyjne [23, 4].

Wiele roślin zawiera związki działające rozkurczająco na mięsień macicy oraz hamujące cyklooksigenazę, obniżając stężenie prostaglandyn, co udowodniono w badaniach na zwierzętach, mogą być zatem alternatywą dla substancji syntetycznych. Zazwyczaj nieznany jest mechanizm działania surowców roślinnych w dysmenorrhoea, a ich zastosowanie wynika z obserwacji i tradycji.

Do surowców roślinnych o działaniu spazmolitycznym, uwarunkowanym obecnością flawonoidów oraz olejku eterycznego i dzięki temu stosowanych w pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu, należy ziele krwawnika *Achillea millefolium* i kwiat rumianku *Matricaria recutita*. Napary z równych ilości ziela krwawnika i ziela przywrotnika (*Alchemilla vulgaris*) zalecane są w celu regulacji cyklu miesiączkowania, szczególnie u młodych dziewcząt na początku okresu dojrzewania. Ta sama autorka zarówno w braku regularnych krwawień jak i w nadmiernych zaleca zioła szwedzkie, w celu regulacji miesiączkowania napary z ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*), a w nadmiernych krwawieniach napary z ziela jemioły (*Viscum album*) [24].

Podobny efekt na mięsień macicy wywiera kora kaliny koralowej oraz kora kaliny śliwolistnej *Viburnum prunifolium*, gatunku pochodzącego z Ameryki, niewystępującego w Polsce [5, 25, 28]. Wyniki badań *in vitro* potwierdziły działanie rozkurczające kory z obu roślin na macice, wyizolowane ze szczurów. Jednym ze związków odpowiedzialnych za ten efekt okazała się kumaryna – skopoletyna [29]. Podobne obserwacje dotyczą olejku eterycznego z owoców kopru włoskiego *Foeniculum vulgare*. Zmniejszał on częstotliwość i amplitudę skurczów macicy szczurów poddanej działaniu prostaglandyny E₂ oraz tylko intensywność skurczów indukowanych oksytocyną. Można zatem mówić o co najmniej dwóch mechanizmach działania olejku z owoców kopru włoskiego [30].

W bolesnym miesiączkowaniu stosowane jest również ziele pięciornika gęsiego (*Potentilla anserina*). W badaniu *in vitro* wykazano rozkurczające działanie wyciągu z zielonego, uzyskanego przez ekstrakcję octanem etylu [31]. Niemiecki preparat Cefadian, w skład którego wchodzi suchy ekstrakt z zielona pięciornika gęsiego (200 mg), zalecanego jest w lekkich zaburzeniach typu dysmenorrhoea.

Kilka innych roślin poddano badaniom *in vitro* w celu uzasadnienia ich tradycyjnego stosowania w bolesnym miesiączkowaniu. Pozytywny wynik uzyskano między innymi dla ekstraktów z korzeni *Ferula sinaica* oraz z liści *Ageratum conyzoides* i *Psidium guajava*.

Wspomniane wcześniej korzenie *Peonia lactiflora* i *Angelica sinensis*, łącznie z kłączami *Ligusticum chuanxiong*, *Atractylodes macrocephala* i *Alisma orientale* oraz grzybnią *Poria cocos*, wchodzą w skład mieszanki Dang-Qui-Shao-Yao-San (DQSYS), przepisywanej w tradycyjnej medycynie chińskiej w zaburzeniach typu dysmenorrhoea. Przeprowadzone badania *in vitro* z użyciem tej mieszanki wykazały, że działa ona spazmolitycznie poprzez hamowanie napływu jonów wapnia do wnętrza komórki. Preparat wywierał słaby efekt spazmolityczny przy spontanicznych skurczach macicy, natomiast silniejszy wpływ zaobserwowano po podaniu kolejno PGF_{2α}, acetylocholiny, ergonowiny (agonista α-adrenergiczny), propranololu (antagonista receptorów β), oksytocyny i chlorku potasu, substancji działających poprzez zwiększenie napływu jonów wapnia do wnętrza komórki i umożliwienie osiągnięcia stężenia niezbędnego do wywołania skurczu. Dodatkowo oksytocyna nasila uwalnianie jonów wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej i dlatego w środowisku pozbawionym zewnątrzkomórkowego źródła tych jonów, mieszanka nie hamowała, lecz wręcz nasilała skurze macicy [35]. W kolejnym badaniu *in vitro* na komórkach nabłonkowych endometrium szczurów, wykazano zmniejszenie produkcji PGF_{2α} (wywołanej oksytocyną) po podaniu DQSYS w wyniku hamowania zarówno transkrypcji, translacji oraz aktywności

Do surowców roślinnych o działaniu spazmolitycznym, uwarunkowanym obecnością flawonoidów oraz olejku eterycznego i dzięki temu stosowanych w pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu, należy ziele krwawnika *Achillea millefolium* i kwiat rumianku *Matricaria recutita*. Napary z równych ilości ziela krwawnika i ziela przywrotnika (*Alchemilla vulgaris*) zalecane są w celu regulacji cyklu miesiączkowania, szczególnie u młodych dziewcząt na początku okresu dojrzewania.

➤ cyklooksygenazy 2, enzymu niezbędnego do syntezy prostaglandyn [36]. Spośród składników preparatu za działanie rozkurczające mięsień macicy mogą być częściowo odpowiedzialne: kwas ferulowy i jego ester z alkoholem koniferylowym, wyizolowane z korzeni *Angelica sinensis*. Wyniki badania in vitro wskazują na istotne działanie hamujące skurcze macicy obu związków, przy czym kwas ferulowy wykazywał silniejszy efekt niż jego ester [37].

Korzeń *Peonia lactiflora* wraz z kłączem *Atractylodes lancea*, *Alisma plantago-aquatica*, *Cnidium monnieri*, korzeniem *Angelica dahurica* i grzybnią *Poria cocos*, jest składnikiem chińskiej mieszanki ziołowej Toki-shakuyaku-san (TSS). W badaniu klinicznym z podwójną ślepą próbą wykazano, że stosowanie jej w okresie dwóch cykli menstruacyjnych, u pacjentek skarżących się na bolesne miesiączki powodowało znaczne zmniejszenie dolegliwości w porównaniu z placebo [38].

WNIOSKI

Dane na temat możliwości stosowania ziół w różnych zaburzeniach miesiączkowania są ograniczone. Są to głównie zalecenia wynikające z tradycji, mało jest dowodów naukowych wyjaśniających mechanizmy działania bądź badań klinicznych, potwierdzających słuszność tradycyjnego ich stosowania.

Najczęstsze dolegliwości związane z okresem miesiączkowania to miesiączki, którym towarzyszą bóle skurczowe (dysmenorrhoea), przedłużające się lub silne krwawienia (menorrhagia), a także brak miesiączki lub nieregularne miesiączkowanie (amenorrhoea). Najczęściej występują one w okresie dojrzewania lub w okresie przedmenopauzalnym i związane są ze zmianami hormonalnymi w organizmach kobiet. Bardzo ważne jest jednak poznanie przyczyn wystąpienia nieprawidłowych cykli miesiączkowych, gdyż mogą być spowodowane różnymi schorzeniami, stąd należałoby leczyć przyczynę nieprawidłowości.

Dane na temat możliwości stosowania ziół w różnych zaburzeniach miesiączkowania są ograniczone. Są to głównie zalecenia wynikające z tradycji, mało jest dowodów naukowych wyjaśniających mechanizmy działania bądź badań klinicznych, potwierdzających słuszność tradycyjnego ich stosowania.

Piśmiennictwo:

- Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J.: *Fitoterapia i leki roślinne*. PZWL, Warszawa, 2007, pp. 96-412.
- Kapczyński W.: *Fitoterapia w ginekologii i położnictwie*. Wiadomości Zielarskie, 2002, 3, 1-4.
- Warenik-Szymankiewicz A.: *Zaburzenia cyklu miesiączkowego*. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia, 1996, 16, 28-44.
- Jakimiuk A.J., Fritz A., Kamiński K.: *Zaburzenia miesiączkowania*. Ginekologia, red. Stomko Z., PZWL, Warszawa, 2008, T.1, pp. 406-423.
- Samochowiec L., *Kompendium ziołolecznictwa*. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław, 2002, pp. 185-196.
- Innocenti G. i wsp.: *In vitro estrogenic activity of Achillea millefolium L.* Phytomedicine, 2007, 14 (2-3), 147-152.
- Papież M., Gancarczyk M., Bilińska B.: *The compounds from the hollyhock extract (Althaea rosea Cav. var. nigra) affect the aromatization in rat testicular cells in vivo and in vitro*. Folia Histochemical et Cytobiologica, 200, 40 (4), 353-359.
- Meier B. i wsp.: *Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro*. Phytomedicine, 2000; 7 (5), 373-381.
- Milewicz A. i wsp.: *Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study*. Arzneimittelforschung, 1993, 43 (7), 752-756.
- Jarry H. i wsp.: *Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones*. Planta Med., 2003, 69 (10), 945-947.
- Dall'Acqua S. i wsp.: *In vitro estrogenic activity of Asplenium trichomanes L. extracts and isolated compounds*. J. Ethnopharmacol., 2009, 122, 424-429.
- Hywood A., Bone K.: *Phytotherapy for polycystic ovarian syndrome (PCOS)*. Townsend Letter for Doctors & Patients, 2004, 28-33.
- Jhoo J.W. i wsp.: *Characterization of the triterpene saponins of the roots and rhizomes of blue cohosh (Caulophyllum thalictroides)*. J. Agric. Food Chem., 2001; 49 (12) 5969-5974.
- Kennelly E.J. i wsp.: *Detecting potential teratogenic alkaloids from blue cohosh rhizomes using an in vitro rat embryo culture*. J. Nat. Prod. 1999, 62 (10), 1385-1389.
- Wu M. i wsp.: *Teratogenic effects of blue cohosh (Caulophyllum thalictroides) in Japanese medaka (Oryzias latipes) are probably mediated through GATA2/EDN1 signaling pathway*. Chem. Res. Toxicol. 2010, 23 (8), 1405-1416.
- Circosta C. i wsp.: *Estrogenic activity of standardized extract of Angelica sinensis*. Phytotherapy Research. 2006, 20, 665-669.
- Hirata J.D. i wsp.: *Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind*,

- placebo-controlled trial.* Fertil. Steril. 1997, 68, 6, 981-986.
18. Yamada K. i wsp.: *Herbal medicine (Shakuyaku-kanzo-to) in the treatment of risperidone-induced amenorrhoea.* J. Clin. Psychopharmacol., 1999, 19, 4, 380-381.
 19. Wichtl M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, A Handbook for Practice on a scientific Basis Third Edition.* Medpharm Scientific Publishers. 2004.
 20. Kong Y.C. i wsp.: *Antifertility Principle of Ruta graveolens.* Planta Med. 1989, 55(2), 176-178
 21. Sohee Eun, Inho Choi, Sang Hee Shim: A New Sesquiterpenoid from the rhizome of *Curcuma zedoaria.* Bull. Korean Chem. Soc. 2010, 31, (5) 1387-1388.
 22. Ciganda C., Laborde A.J. *Herbal infusions used for induced abortion.* Toxicol. Clin. Toxicol. 2003, 41(3), 235-239.
 23. Rees M.C.P.: *Zaburzenia miesiączkowania. Problemy zdrowotne kobiet.* Przewodnik lekarza praktyka. Red. McPherson A., Springer PWN, Warszawa 1997, 177-200.
 24. Treben M.: *Apteka Pana Boga. Porady i praktyka stosowania ziół leczniczych.* Warszawa 1992.
 25. Borkowski B., i wsp. *Rośliny lecznicze w fitoterapii.* Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań, 1994; 156-157.
 26. Blumenthal M., Goldberg A., Brinckmann J., Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs, *American Botanical Council*, Austin, Texas, 2000, *Integrative Medicine Communication*, USA 2000, 267-269.
 27. Chen Z.S., Chen C.X., Kwan C.Y.: *Leonurine, an alkaloid from Leonurus artemisia, induces contraction in mouse uterine smooth muscle but relaxation in vascular smooth muscle of rat portal vein.* Biomed. Res., 2000, 11(2): 209-212.
 28. Roeske W.: *Zarys fitoterapii. Farmakologia i receptura ziół leczniczych.* PZWL, Warszawa 1955, 234-236.
 29. Jarboe C.H. i wsp.: *Scopoletin, an antispasmodic component of Viburnum opulus and prunifolium.* J. Med. Chem. 1967, 10, 488-489.
 30. Ostad S.N. i wsp.: *The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study.* J. Ethnopharmacol., 2001, 76, 299-304.
 31. Youngken H.W.: *The muscle relaxant effects produced by Potentilla anserina extracts. I. fractionation studies.* J. Am. Pharm. Assoc., 1949, 38, 448-451.
 32. Aqel M.B., al-Khalil S., Afifi F.: *Effects of a Ferula sinalica root extract on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig.* J. Ethnopharmacol., 1991, 31, 3, 291-297.
 33. Margott e Silva M.R., Capaz F.R., Vale M.R.: *Effects of the water soluble fraction from leaves of Ageratum conyzoides on smooth muscle.* Phytotherapy Research, 2000, 14, 130-132.
 34. Chiwororo W.D.H., Ojewole J.A.O.: *Spasmolytic effect of Psidium guajava Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract on rat isolated uterine horns.* J. Smooth Muscle Res., 2009, 45, 1, 31-38.
 35. Hsu C.S., Yang J.K., Yang L.L.: *Effect of „Dang-Qui-Shao-Yao-San” a Chinese medicinal prescription for dysmenorrhea on uterus contractility in vitro.* Phytomedicine, 2006, 13, 94-100.
 36. Hua Y.Q. i wsp.: *Danggui-Shaoyao-San, a traditional Chinese prescription, suppresses PGF_{2α} production in endometrial epithelial cells by inhibiting COX-2 expression and activity.* Phytomedicine, 2008, 15, 1046-1052.
 37. Yu Y. i wsp.: *Inhibitory effects of two ferulates from Angelica sinensis on platelet aggregation and oxytocin-induced uterine contraction.* The Open Bioactive Compounds Journal, 2009, 2, 43-46.
 38. Kotani N. i wsp.: *Analgesic effect of a herbal medicine for treatment of primary dysmenorrhea – a double-blind study.* Am. J. Chin. Med., 1997, 25, 2, 205-212.

ROK 2011 ROKIEM OPIEKI FARMACEUTYCZNEJ

Bogdan OSTROWSKI

Redakcja „Czasopisma Aptekarskiego” w Warszawie
e-mail: cza@cza.pl



Z dużym zainteresowaniem wśród aptekarzy farmaceutów województw podlaskiego, wielkopolskiego i świętokrzyskiego spotkały się kursy o współczesnej antybiotyko- i chemioterapii chorób infekcyjnych.

Wykłady poświęcone były: klasyfikacji antybiotyków i syntetycznych leków przeciwbakterijnych, mechanizmom działania, skuteczności i bezpieczeństwu antybiotyko- i chemioterapii, epidemiologii, etiopatogenezie, czynnikom ryzyka i farmakoterapii zakażeń grzybiczych, farmakoterapii zakażeń układu moczowego, gruźlicy i zakażeniom oportunistycznym w XXI wieku, chemioterapii wybranych zakażeń wirusowych, probiotykom, prebiotykom i synbiotykom. Szczególną uwagę zwrócono na realizację Programu Szczepień Ochronnych z zastosowa-

niem szczepionek skojarzonych. Kursy zorganizowane były w ramach realizacji inicjatywy „Rok 2011 Rokiem Opieki Farmaceutycznej” pod auspicjami izb aptekarskich w Białymstoku, Poznaniu i w Kielcach oraz wydziałów farmaceutycznych UJ CM i UM w Lublinie, a także redakcji „Czasopisma Aptekarskiego” i GlaxoSmithKline. Wysoki poziom wykładów zapewnili prof. dr hab. Barbara Filipek i dr n. biol. Jadwiga Witalis z Wydziału Farmaceutycznego UJ CM, dr n. farm. Marek Jędrzejczak z Uniwersytetu Jana Kochanowskiego, wiceprezes Naczelnej Izby Aptekarskiej.

W kursach, które zakończyły się sprawdzianami (w formie testu) wzięło udział blisko 700 aptekarzy – farmaceutów. Gościmi kursów byli: prezes OIA w Białymstoku mgr farm. Wacław Korzeniowski, prezes NIA dr Grzegorz Kucharewicz, prezes OIA w Poznaniu dr Tadeusz Bąbelek, prezes OIA w Kielcach mgr farm. Bożena Śliwa. Partnera edukacyjnego, GlaxoSmithKline, reprezentowała Menedżer Relacji i Etyki Biznesu Katarzyna Tyczkowska-Kochańska.



PARTNER EDUKACYJNY KURSU



O POCHODZENIU WYRAZU „RECEPTA”



dr hab. prof. UJ Zbigniew BELA

Dyrektor Muzeum Farmacji w Krakowie
e-mail: mf@mp.pl

Na temat etymologii i historii wyrazu „recepta” Wojciech Roeske pisał w ten sposób: „Pojęcie *recepta* (...) pojawiło się z momentem powstania aptek jako niezależnych od lekarzy instytucji, a więc formalnie od ukazania się (...) konstytucji Fryderyka II z lat 1231-1240. Jak długo bowiem aplikowanie leków, ich przyrządzanie i wydawanie spoczywało w rękach jednych i tych samych ludzi, lekarzy i lekoznawców – co było w zasadzie regułą w starożytności i we wczesnym średniowieczu – tak długo recepta nie była potrzebna. Wszak pod terminem recepty rozumiemy ordynację (łac. *ordinatio*) lekarza zawierającą pisemne polecenie wykonania i wydania przez aptekarza należnego leku pacjentowi na niej wskazanemu. Stąd też wywodzi się źródłosłów recepty, który tkwi w łacińskim terminie *recipio* – przyjmuję.”¹

Zaczniemy od tego, że „Konstytucje Sycylijskie”, zgodnie z tytułem, dotyczyły tylko Królestwa Sycylii (tzn. obszaru wyspy i południowej części dzisiejszych Włoch). Nie jest więc prawdą, co sugeruje Roeske, że za ich sprawą nagle w całej Europie (łącznie z Polską – skoro napisał to w książce pt. *Polskie apteki*) „powstały apteki jako

niezależne od lekarzy instytucje”. Dlaczego w takim razie o niezależnym od medyka aptekarzu (oryg. *apothecario*) czytamy na przykład w blisko sto lat wcześniej pisanej *Liber de Regno Sicilie*?²

Po drugie, tzw. Konstytucje Sycylijskie to de facto dwa zbiorы aktów prawnych, wydanych w czasach panowania Fryderyka II (1205-1250): *Constitutiones Regni Siciliae* z 1231 roku i *Novae Constitutiones Regni Siciliae* z 1241 roku. W pierwszym z nich o sprawach dotyczących leków mówi się w księdze (*liber*) III, w paragrafie (*titulus*) 47, zatytułowanym *De sciropis et electuariis* (O syropach i powidełkach³): „We wszystkich prowincjach naszego królestwa, podległych naszej jurysdykcji, rozkazujemy wyznaczyć po dwie rozważne⁴ i godne zaufania osoby, których nazwiska, po złożeniu przysięgi, zostaną wysłane na nasz dwór, i pod których to osób nadzorem (...) elektuaria, syropy i inne leki będą mogły być robione i sprzedawane.

W Salerno (gdzie była szkoła medyczna – przyp. ZB) rozkazujemy, aby taki nadzór mógł być wykonywany wyłącznie przez magistrów medycyny. Rozkazujemy również, aby ci,

którzy zajmują się wytwarzaniem leków, złożyli przysięgę, że będą je robić zgodnie z zasadami sztuki i w obecności zaprzysięzonego świadka. Jeśli nie będą się do tych wymogów stosować, mają być wyrokiem sądu karani konfiskatą całego towaru. Natomiast jeśli zostanie im udowodnione, że (...) popełnili oszustwo, mają być karani śmiercią.”

Natomiast w drugim z wymienionych wyżej zbiorze aktów prawnych (*Novae Constitutiones Regni Siciliae* z 1241 roku) o sprawach dotyczących leków mówi się m.in.: „*Confessionarii*⁵ mają obowiązek robić leki pod nadzorem lekarza (oryg. *cum testimonio medicorum*), i będzie im wolno je trzymać (przechowywać) w swoich sklepach (oryg. *stationes*) pod warunkiem, że złożą przysięgę, iż nie będą one fałszowane.”

Nie jest więc prawdą, że w wyniku tych aktów prawnych powstały apteki rozumiane jako „niezależne od lekarzy instytucje”. Wręcz przeciwnie, wytwarzanie leków, i same apteki, w świetle tych aktów prawnych, zostały poddane ścisłej kontroli – przede wszystkim lekarza, a także „zaprzysięzonego świadka” – o innych rygorach (konfiskata towaru

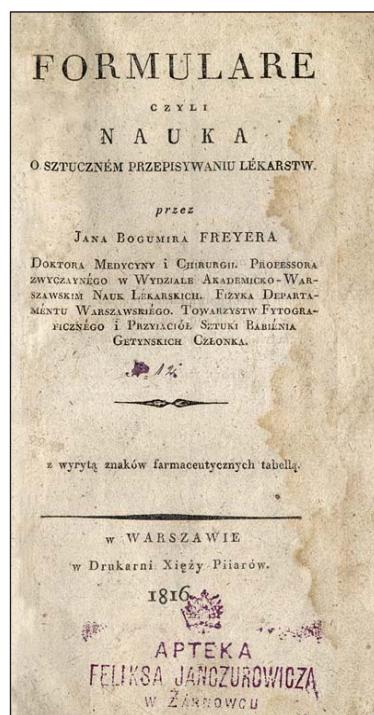
i kara śmierci za fałszowanie leków) nie wspominając.

Po trzecie, nie jest prawdą, że w starożytności i we wczesnym średniowieczu „przyrządżanie i wydawanie leków spoczywało w rękach jednych i tych samych ludzi, lekarzy i lekoznawców” (kim byli „lekoznawcy” – tego Roeske nie wyjaśnia). Osoby zajmujące się wytwarzaniem leków i handlem lekami, a także substancjami zapachowymi, przyprawami itd. byli zawsze, tak jak zawsze byli piekarze, szewcy itd. – tylko że nazywali się inaczej: w starożytnej Grecji i w Bizancjum, w zależności od specjalności, byli to *rhizotomoi* (zielarze), *pharmacopoei* (robiący leki), *pharmacopoli* (handlujący lekami); zaś w starożytnym Rzymie, również w zależności od specjalności, byli to: *herbarii* (zielarze), *confectionarii* (robiący leki), *pharmacopolei* (handlujący lekami) itd.

Po czwarte, czegoś takiego jak „pisemna ordynacja lekarza” nie było ani w czasach Fryderyka II, ani długo potem, o czym



Ilustracja 1. Johann Wonnecke, *Hortus sanitatis*, Strassburg, 1497

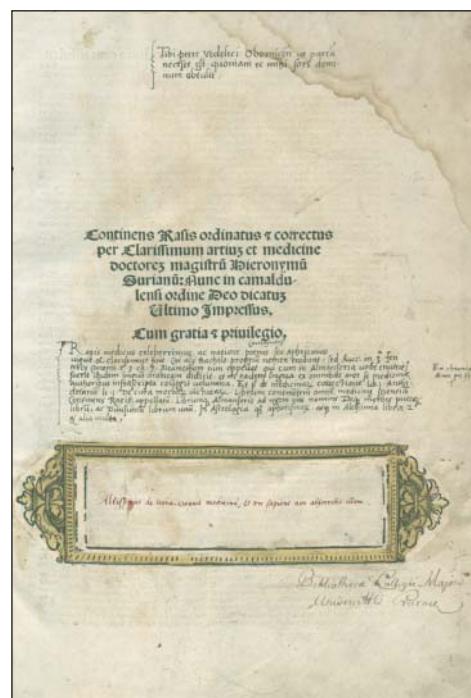


Ilustracja 2. Jan Bogumił Freyer
Formulare czyli nauka o sztucznem (tzn. umiejętnościem) przepisywaniu lekarstw.
Warszawa, 1816

świadczą z jednej strony szesnastowieczne jeszcze rycinę przedstawiającą lekarza w aptece pokazującego aptekarzowi surowce, z których ma zrobić lek (ilustracja 1), a z drugiej – podręczniki pisania recept, które pojawiają się jeszcze później: na przykład w Polsce pierwszy taki podręcznik, autorstwa Bogumiła Freyera, zatytułowany *Formulare czyli nauka o sztucznem (tzn. umiejętnościem) przepisywaniu lekarstw*, pojawił się dopiero w 1816 roku (ilustracja 2).

I po piąte: łaciński wyraz *recipe* nie znaczy

„przyjmij” (w tym przypadku receptę), tylko „weź” (takie lub inne składniki i zrób z nich lek). Nawiasem mówiąc, to dość osobliwy pomysł z tym „przyjmij receptę”: czyżby chodziło o jakąś wyszukaną uprzejmość w rodzaju: racz, panie aptekarzu, przyjąć receptę? I z powodu takiej właśnie uprzejmości ową „ordynację” zaczęto nazywać receptą? Otóż wyraz *recepta* pojawił się nie dlatego, że Fryderyk II nakazał lekarzom wypisywać recepty, ani dlatego, że lekarz był wobec aptekarza wybitnie uprzejmy, lecz jako konsekwencja pewnego zwyczaju piśmienniczego – skądinąd dużo wcześniejszego niż konstytucje Fryderyka II. Ten zwyczaj to, owszem, łaciński czasownik *recipe*, który jednak znaczył: „weź” lub „weźcie” (a nie „przyjmij”) i który tradycyjnie w dawnym



Ilustracja 3. Strona tytułowa *Continen Rhazes* (Wenecja, 1509)



Ilustracja 4. Strona poczatkujaca *Canon medicinae Avicenni* (Wenecja, 1483)

piśmiennictwie medycznym poczętkował przepisy na leki. Mam na myśli przepisy zamieszczone w dziełach takich na przykład autorów jak *Continens Rhazes*⁶, *Canon medicinae Avicenni*⁷, *Grabadin Pseudo-Mesuego*⁸ czy *Antidotarium Mikołaja z Salerno*⁹ – a więc w dziełach pochodzących z okresu (wersje łacińskie) od XI do XIII wieku (ilustracje 3-6).

W każdym z tych dzieł w części poświęconej przepisom na leki każdy przepis zaczyna się od słowa *recipe* („weź”). Na przykład w *Continens Rhazes* przepis na lek przeciwko „pałąjącej urynie” („ad ardorem urine”) zaczyna się od słów: „**Re-**cipe seminis melonis..., seminis cucumeris... seminis cucurbitae...” („Weź nasion melona... ogórków... dyni...”). W *Kanonie medycyny Avicenny* przepis na „confectio tyriacalis” („kon-

fekt teriakowy”) zaczyna się od słów: „**R**ecipere corticum citri et gentianae et myrrhe et carpobalsami...” („Weź skórek cytrynowych, goryczki, mirry i carpobalsami...”¹⁰). W *Grabadin Pseudo-Mesuego* przepis na „pigulki z nasion maku przeciw suchemu kaszlowi” („pillulae de papavere ad tussim siccam”) zaczyna się od słów: „**R**ecipere opium... liquiritiae...” („Weź opium... lukrecję...”). Wreszcie w *Antidotarium Mikołaja z Salerno* przepis na „oleum mandragoratum quod facit ad nimios dolores capitis” („olej mandragorowy przeciw czę-

stym bólem głowy”) zaczyna się od słów: „**R**ecipere olei libras



Ilustracja 6. Strona poczatkujaca *Antidotarium Mikołaja z Salerno*

duas... mandagore uncias quatuor...” („Weź oliwy z oliwek dwa funty... mandragory cztery uncje...”); i podobnie przepis na „pilulae diacastoree prosunt paralisi” („pigulki zawierające *castoreum*¹¹ przeciw paraliżowi”) zaczyna się od słów: „**R**ecipere castorei...” („Weź strojów bobrowych...”).

I właśnie ten pismoznik zwyczaj („*Recipe...* etc.) sprawił, że sam tekst przepisu (w podręczniku, w prywatnym manuale itp.) w którymś momencie zaczęto nazywać rzeczownikiem *recepta* – co w opisowym tłumaczeniu znaczyłoby: „tekst, w którym napisano, co należy wziąć” (tzn. jakie składniki, co z nimi zrobić itd.). Stało się tak rzeczywiście dopiero w XIII wieku – ale



Ilustracja 5. Strona poczatkujaca *Dzieł Pseudo-Mesuego* (Wenecja, 1483)

nie dlatego, że w tym czasie zostały wydane Konstytucje Sycylijskie, lecz dlatego, że wskazują na to pierwsze udokumentowane sposoby użycia wyrazu *recepta* w piśmiennictwie medycznym. Mam tu na myśli na przykład sposób użycia tego wyrazu przez Arnalda de Villanova¹² w tytule jednego z jego traktatów: *Recepta electuarii mirabilis praeservantis ab epidemia et confortantis mineram omniam virtutum* („Przepis na cudowne electuarium, które chroni przed epidemią dzumy i wzmacnia siły człowieka”), którego incipit (pierwsze słowa) to: „**Recipe roris madii collecti de mundissimis herbis...**” („Weź rosę majową zebraną z najlepszych ziół...”).¹³ Inny przykład to sposób użycia wyrazu *recepta* przez Tomasza z Wrocławia¹⁴, pochodzący z traktatu *Practica medicinalis*, w części poświęconej leczeniu *tympanites* (puchlina wodna, obrzęki), gdzie po przepisie na mające leczyć tę chorobę pigułki (zaczynającym się od słów: „**Recipe diagrydium...**” – „Weź diagrydium...”¹⁵) czytamy: „Et do III pilulas de ista **recepta...**” – „I weź 3 pigułki (zrobione) według tegoż przepisu...”

Nic więc dziwnego, że z czasem również przesypane do apteki pisemne polecenia lekarza (zawierające *de facto* przepis na lek) zaczęto określać słowem *recepta* – tym bardziej że one także zaczynały się od słowa *recipe* („weź”), często skracanego do znanej jeszcze w współczesnej praktyce apteczeńnej formy „Rp”. To drugie znaczenie wyrazu *recepta* (pisemne polecenie lekarza) jest jednak wtórne wobec pierwotnego

znaczenia (przepis na lek), to znaczy takiego, jak je rozumieли i używali wspomniani wyżej Arnald de Villanova czy Tomasz z Wrocławia.

Przypisy:

- ¹ W. Roeske, *Apteki polskie*, Ossolineum 1991, s. 133.
- ² *Liber de Regno Sicilie* (*Książka o Królestwie Sycylii*) to kronika królestwa Sycylii, pisana w latach 1154–1169 przez Hugo Falcandusa, kronikarza króla Wilhelma I Sycylijskiego. W księdze III tej kroniki, w rozdziale 48, zatytułowanym *De captione Salerni medici qui propinavit venenum (O schwytaniu medyka z Salerno, który podał truciznę)*, czytamy m.in.: „Zapytany, czy podał Robertowi jakieś lekarstwo, bezczelnie zaprzeczył. Jednak gdy na podstawie zeznań świadków dowiedziono mu, że powiedział nieprawdę, dodał, że nie podał Robertowi niczego, co mogłoby mieć szkodliwe działanie. To bowiem, co mu podał, było syropem różanym, i to nawet nie przez niego sporządzonym, lecz kupionym owego dnia od aptekarza (oryg. *apothecario*) o imieniu Justus. Ale gdy wezwano Justusa, ów powiedział, że w całym poprzednim miesiącu w ogóle niczego temu medykowi nie sprzedawał. (...) Następnego dnia, gdy zebrał się sąd, (...) ów medyk tak nieudolnie odpierał zarzuty, że przekonało to sędziów o jego winie.”
- ³ Przyprawa aptekarska o konsystencji powidelka.
- ⁴ Oryg. *circumspectos* – ‘dookoła patrzące’
- ⁵ Ci, którzy sporządzają leki. Łac. *conficio, -ere* – sporządzać.
- ⁶ Rasis lub Rhazes, pełne nazwisko: Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya ar-Razi (ok. 850–923), uczony i lekarz perski, ze względu na swoje osiągnięcia zwany „arabskim Galenem”, autor podręcznika medycznego pt. *El Havi*, przetłumaczonego na łacinę (pt. *Continens*) w 1279 roku przez Gerarda z Cremonę, a po raz pierwszy wydanego drukiem w 1486 w Brescii.
- ⁷ Ibn Sina, zwany w zachodnim piśmiennictwie Avicenną (980–1037) – perski uczeń i lekarz. Jego ogromne dzieło, *Canonis libri quinque* (*Kanon w pięciu księgach*), przetłumaczone na łacinę przez Gerarda z Cremonę (1114–1187), okazało się „ostatecznym skodyfikowaniem całej medycyny grecko-arabskiej.” (B. Seyda, *Dzieje medycyny w zarysie*. Warszawa, 1963).
- ⁸ Pseudo-Mesuē – autor podręcznika lekarsko-aptekarskiego, na który składają się m.in. opisy właściwości leczniczych poszczególnych simplifikacji (roślinnych, zwierzęcych i mineralnych) i część zatytułowana *Grabadin*, czyli antydotariusz, gdzie zostały opisane sposoby wykonania różnych leków złożonych. Dzieło to jest łacińską komplikacją z XI wieku, opatrzoną nazwiskiem Mesuē, której arabskiego pierwowzoru nigdy nie odnaleziono; w związku z czym przez długi czas uważano, że autorem tej komplikacji był jakiś Mesuē Młodszy, dla odróżnienia od sławnego tłumacza dzieł klasyków starożytnej medycyny greckiej na arabski, Johannaesa Mesuē (777–837), któremu w związku z tym nadano przydomek „Starszy”.
- ⁹ Zwany także Nicolaus Praepositus (Mikołaj Przełożony), zm. 1150, jeden z autorów zaliczanych do tzw. szkoły medycznej w Salerno. *Antidotarium* Mikołaja z Salerno składa się ze 139 przepisów na leki, ulożonych według alfabetu. Pierwsze drukowane wydanie: Wenecja 1471.
- ¹⁰ Carpodolsamum – balsam mekka, gumożywica niedużego (ok. 3 m) drzewa *Commiphora gileadensis* (syn. *Commiphora opobalsamum*), rodzimego dla południowej Arabii i wschodniej Afryki, a naturalizowanego na terenach dzisiejszego Izraela i dzisiejszej Palestyny. Z surowej żywicy otrzymuje się olejek, który ma bardzo przyjemny zapach, podobny trochę do terpentyny; smak mocny, nieco szczypiący, pozostawiający uczucie świeżości. Balsam mekka od wieków jest używany przez autochtoniczną ludność do leczenia egzem i suchej skóry.
- ¹¹ Parzyste gruczoly napletkowe samca i odpowiadające im gruczoly samicy bobra. „Bóbr (*Castor*). Stroje jego urznione a w cieniu ususzone,

ku rozmaitym lekarstwom są godne. Te stroje, nie przyprawne, mają smak cierpnący, wonią przykryą bardzo dla mocności, trwają w mocy do sześci lat, wszakże świeże są lepsze. Mają moc rozrywać, przyciągać i posialać zwłaszcza miejsca żyłowe. Proch z nich naprzeciwko paraliżowi pomaga... kurzenie z nich pod nosem jest dobre naprzeciw wszystkim boleściam i niemocam płucnym... też paniam miesięczną niemoc porusza." (Marcin Siennik, *Herbarz, to jest ziół tutecznych, postronnych i zamorskich opisanie*, Kraków 1568, s. 282)

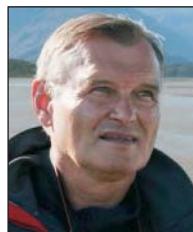
¹² Arnold de Villanova (ok. 1235 – ok. 1312), katalończyk, absolwent uniwersytów w Paryżu i Montpellier, doktor teologii, prawa, filozofii i medycyny, lekarz nadworny kilku papieży, królów i książąt, autor wielu prac medycznych i alchemicznych, inspirowany się w tej mierze pracami uczonych arabskich, zresztą tłumacz pism Avicenny i Avenzoara, autorytet naukowy późnego średniowiecza. Pierwsze drukowane wydanie prac medycznych: Lyon, 1504.

¹³ J.-B. Haureau, *Histoire Littéraire de la France*, Paryż 1881, t. XXVIII, s. 85.

¹⁴ Tomasz z Wrocławia (1297-1378), lekarz, autor dzieła medycznego pt. *Mihi competit*, w skład którego wchodziły cztery traktaty: *Regimen Sanitatis, Aggregatum, Antidotarium i Practica medicinalis*. Krytyczne wydanie tego ostatniego opracowało T. J. Anttry (*Thomae de Wratislavia Practica Medicinalis. A critical edition of the Practica medicinalis of Thomas of Wrocław, Prémontré Bishop of Sarepta...* Wrocław [Ossolineum] 1989. Studia Copernicana XXVII, s. 221).

¹⁵ *Diagrydium* – powidelko aptekarskie z nasion powoju czyszczącego (*Convulsus scamonea* L.)

MADERA, JEJ ROŚLINNOŚĆ I KRAJOBRAZY



mgr farm. Jakub TOKARZ

Apteka „Centrum” w Limanowej
e-mail: jakub.tokarz52@gmail.com



Dracena Smocza, smokowiec, endemit

Wiosną tego roku na przełomie maja i czerwca wraz z przyjaciółmi wybraliśmy się na zwiedzanie i wypoczynek na portugalską wyspę Madera. Jest jedną z mniejszych Wysp Szczęśliwych, jej powierzchnia to zaledwie 741 km kw., długość około 60 km, szerokość zaledwie 22 km. Jest oddalona od Portugalii o około 900 km i ponad 600 km od wybrzeży Afryki. Położona jest na wysokości Maroka. Należy do archipelagu Makronezji, w skład którego wchodzą Archipelag Madery, Wyspy Kanaryjskie, Azory oraz Wyspy Zielonego Przylądka. Wszystkie te wyspy leżą na Oceanie Atlantycznym u wybrzeży Europy i Afryki.

Madera to wyspa szczególna, nazywana wyspą wiecznej wiosny, zielonym podzwrotnikowym rajem na ziemi. Portugalskim odkrywcom jawiła się jako prawdziwy Eden. Została przez nich nazwana Ilha da Madeira – Wyspa Drewna. Oblana szmaragdowym oceanem, gęsto porośnięta ciemnozielonym lasem. Odkryto ją w 1419 r. Po pierwszych osadnikach puszcza zaczęła się kurczyć, reszty dopełnił gigantyczny pożar całej wyspy, który trwał 7 lat, obracając część wyspy w piekło. Po jego zakończeniu to właśnie na stokach pozbawionych drzew zakładano plantacje trzciny cukrowej i winorośli. Wyspa posiada bardzo bogatą historię, piękne, zapierające dech w piersiach widoki, kameralne wioski i miasteczka



© Jakub Tokarz

Ogród francuski, strzyżone żywotniki i tuje, dwie duże araukarie

oraz unikatową kuchnię łączącą przeróżne smaki.

Madera to także niezwykle interesująca wyspą ze względu

na jej wulkaniczne pochodzenie. Jest to jeden z najwyższych wulkanów na świecie. Leży w strefie zwrotnikowej, dzięki



© Jakub Tokarz

Arboretum roślin z rejonów egzotycznych, na pierwszym planie juka

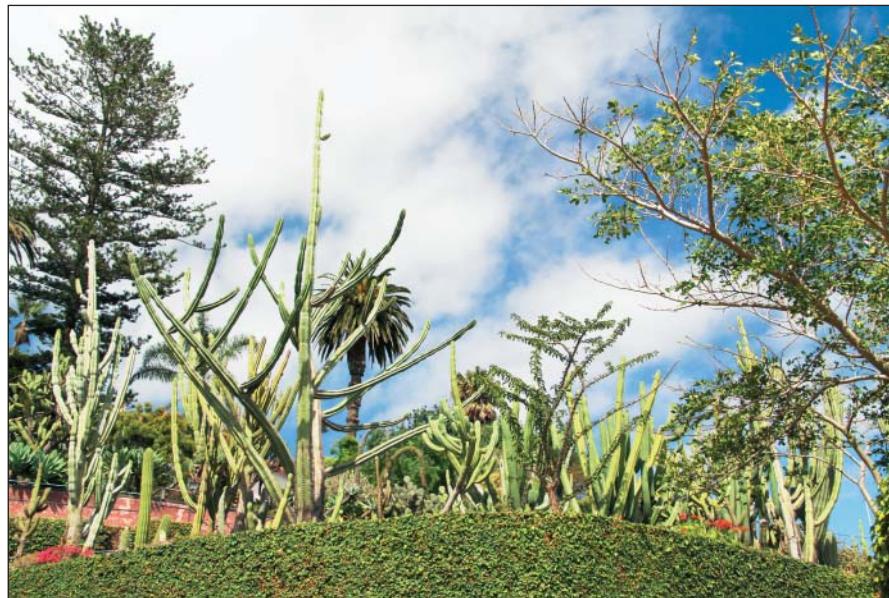


© Jakub Tokarz



Kolekcja sukulentów z Ameryki Południowej, przekwitłe kwiaty aloesu

© Jakub Tokarz



Kolekcja kaktusów z Ameryki Południowej

czemu wyróżniającym czynniakiem Madery jest przepiękna i różnorodna roślinność. Jej piękność w pełni ukazują m.in. ogrody botaniczne. Ogród Botaniczny w Funchal położony jest na słonecznym, południowym stoku, na wysokości od 200 do 350 m n.p.m. Charakteryzuje go tarasowy układ roz-

łożenia z uwagi na strome zbozza, na których się znajduje. Obejmuje obszar 8 ha, który jest królestwem egzotycznych gatunków roślin, krzewów i drzew, a także egzotycznych ptaków z różnych stron świata. Wśród drzew królują palmy, cedry i pinie brazylijskie oraz duże tulipanowce afrykańskie,

akacje mimozy, jak również ja-karandy. Najpiękniejsze kwiaty to sterlicja królewska, protea, agapant, geranium, kwitnące kwiaty aloesu oraz różne gatunki róż. Osobne stanowi-sko w ogrodzie przeznaczone jest dla ogromnych kaktusów z całego świata, pośród których największe są kaktusy meksykańskie.

Zasadniczo ogród podzielony jest na pięć stref, z których każda charakteryzuje się innym rodzajem hodowanych tam roślin: rośliny rdzenne i endemiczne, arboretum roślin z regionu Himalajów oraz regionów egzotycznych, kolekcja su-kulentów wywodzących się głównie z Ameryki Południowej, rośliny medyczne, aromatyczne, tropikalne takie jak mango, avocado, papaja, kawa oraz trzcina cukrowa. Park Loro, czyli obszar przeznaczony dla ptaków, szczególnie papug i pawi.

Ogród botaniczny w Funchal jest doskonałym miejscem do zapoznania się z florą całego świata. Nie jest jednak jedynym. Tuż obok położone są założone w XVIII wieku pałacowe ogrody Monte. Podobnie jak w ogrodzie botanicznym można tu zobaczyć przeróżne gatunki roślin, krzewów oraz drzew z całego świata. Ciekawostką jest ogród orientalny, w którym zebrano różne gatunki z Kraju Kwitnącej Wiśni i kontynentu azjatyckiego. Zachwyca on doskonałą harmonią oraz architekturą, która pozwala poczuć prawdziwy klimat rodem ze wschodniego kontynentu. Znajdują się tam aleje zdobione azulejos, pałacyki a także fontanny. Nie bez powodu

ogrody Monte uznane zostały przez UNESCO za światowe dziedzictwo kultury. Można się do nich dostać na dwa sposoby: wjechać taksówką lub kolejką linową. Jednak żaden z tych sposobów nie może się równać z możliwością, jaką serwują wypiarze w kwestii powrotu na dół. Jest to zjazd na drewnianych saniach, które z uwagi na mocno wyślizgane uliczki suną po asfalcie z zawrotną prędkością sterowane za pomocą butów i balansu ciałem przez uśmiechniętych, ubranych na biało „kierowców”.

Cała Madera jawi się jednak jako kwiatowa stolica świata. Jej symbolami są strelicje i protee, mimo iż pochodzą z południowej Afryki. Przemieszczając wyspę drogami, napotkamy ogromne ilości kwitnących na niebiesko agapantów, jak również aloesów, charakterystycznych przez swoje kwitnące na czerwone mięsistie i kolczaste liście. Z uwagi na topografię wyspy pokryta jest ona w wielu miejscach tarasowymi polami, na których królują bananowce o słuszych rozmiarów liściach, miliony orchidei uprawiane są z kolei na licznych farmach storczykowych.

Kwintesencją kwietnego sezonu jest wiosna, jednak prawdziwą kulminacją jest wydarzenie znane jako Festiwal Kwiatów, odbywające się rok rocznie w pierwszy weekend kwietnia w Funchal. Dla Madery wydarzenie to jest tym, czym dla mieszkańców Brazylii karnawał w Rio de Janeiro. Na jego czas ulice są przystrojone niezliczoną ilością egzotycznych kwiatów, parady wielkich, kwietnych platform defilują dumnie ulica-

© Jakub Tokarz



Autor z żoną Haliną na drodze na Płaskowyż Serra da Agua, w dali górskie przepaście Eira do Serrado

mi miasta, towarzyszą im zaś ludzie z koszami pełnymi kwiatów na głowach. Najważniejszą rolę odgrywają jednak dzieci, które ułożone w rokrocznie zmieniane „formacje kwiatowe” gwarantują niezapomniane i niedostępne nigdzie indziej na świecie wrażenia.

Warunki atmosferyczne na Maderze są do tego stopnia wyjątkowe, iż sprzyjają całorocznemu kwitnieniu kwiatów oraz wszelkich rodzajów roślin. Sprawia to iż jest ona całorocznym ogrodem, którego barwność i różnorodność potrafi zachwycać bez końca. Dla miłośnika botaniki wyspa jest obowiązkowym punktem na mapie świata, która mimo swych nie-wielkich rozmiarów jest w stanie zaoferować dużo więcej, niż można by się tego po niej spodziewać.

P.S. Nie można też zapomnieć o niezwykle interesującym programie turystycznym,

który uczestnicy wyprawy zrealizowali. Zalicza się do niego najwyższy w Europie klif Cabo Girao (580 m n.p.m.), płaskowyż Paul da Serra, prastary las laurowy Laurissilva będący pod ochroną UNESCO, wioska Currall das Freiras – Dolina Zakonic leżąca w dolinie kra-teru. Dopełnieniem programu był wyjazd w wysokie partie gór Madery – Pico Arieiro, 1818 m n.p.m., zwiedzanie półwyspu Św. Wawrzyńca oraz kąpiele w basenach lawowych Porto Moniz.

SPOTKANIA Z ANGIELSKIM cz. XV

mgr farm. Jolanta SUCHOCKA-STRYSKO, Christopher STRYSKO

Redakcja „Czasopisma Aptekarskiego” w Warszawie
e-mail: cza@cza.pl

I. Match the following to their appropriate definitions:

1. reverse effect 2. side effect 3. pre-caution 4. patient information leaflet 5. List of Registered Drugs
- A. an additional and undesired reaction to a drug, either resulting in discomfort or being hazardous to the patient's health condition
- B. an action taken in advance to protect against possible danger, failure, or injury while applying a certain medicinal product, usually a staple part of the information, attached to the package of the product
- C. basic information on a certain medicinal product, such as its composition, activity, indications and contra-indications, precautions, dosage etc., addressed to a non-professional drug user
- D. an additional, different from the expected one, patient's reaction to a drug, not necessarily resulting in the health deterioration
- E. a roster of all registered in a certain country medicinal products, regarding individually their brand name, form, dose etc.

II. English understanding

“Afterburners” – a gap in the law...

Designer drugs – called sometimes in slang “afterburners” – don't really constitute

a monolithic group from either a pharmacological, or regarding their chemical structure, point of view. The term was coined for different substances or their blends featuring psychoactively, but usually not legally, as narcotics.

Products containing such, along with the related literature and accessories, are accessible in most European countries in so-called “smart shops”.

Most of the “goods” offered there are impossible to detect as conventional drugs. However, the way they work on the human brain, doesn't matter if it's a relaxing or stimulating effect, makes them equally harmful.

Some of the synthetic ones are: N-benzylpiperazine, known as BZP, a stimulant ten times weaker than amphetamine, available in a form of white powder, tablets or capsules. Along with many not particularly specific adverse effects such as nausea, vomiting, a lack of appetite, pounding heart, insomnia, shakings, mood changes, and anxiety, there are some clinical records that may associate using this substance with the occurrence of strong epileptic seizures. There are also prerequisites about its potential addictiveness. Although there is no sufficient knowledge about all the deleterious effects of BZP, it has been noticed the agent can cause dehydration and burden the circulation system, as well. By March 2009, in most EU countries BZP had to be listed as an under control substance.

Another “interesting” of its kind, regarding properties, is mephedrone; a substance known for inducing empathy – so called, an enactogenic effect. It is considered a legal or barely legal substitute of such stimulants as

amphetamine, cocaine or ecstasy tablets. Many smart shops advertise it as "bath salts". Applied especially nasally, mephedrone shows much resemblance to cocaine. Despite typical stimulating effects (tachycardia, nystagmus*, lockjaw, nasal mucosa irritation leading to nasal bleedings etc.) no clinical trials have been conducted, regarding either its toxicology or pharmacology in order to find its addictive potential. That is why, mephedrone belongs to a group of "smart drugs".

Amongst plant based afterburners, we can find: herbal blends, with an effect similar to that of cannabis, as for their psychedelic abilities; depending on individuals and the ingredients, working either euphorising or relaxing. Along with the blends, there are also plant alone accessible. One of the most popular is *Salvia divinorum*, a native herb of Mexico, with its active agent, salvinorin A, applied customarily in the form of smoke; however, it is longer lasting – but less potent – while used orally. The effect of it has been described as strongly hallucinogenic, accompanied by control disorder and difficulties with motion. The herb itself, and even more so its extracts, can cause – in extreme cases – states of frenziness, and it is likely to induce mental diseases. The toxicology of *Salvia divinorum* has not been yet recognized; it still remains unknown with which type of body receptors the plant and its products react. In most European countries, as well as in the US, Japan and Australia, the plant is under legal control.

Another in the "family" of natural "afterburners" is a plant whose origin is in East and South Africa, commonly called Lion's Tail or Lion's Ear; sometimes also going under Wild Dagga. By the natives, it has been used either as a substitute for marihuana (marijuana) or to potentialize the effect of it (it's been observed to express synergy with Indian cannabis). In the traditional medicine of this region, it is considered a remedy for cough, fever, headaches, an antidote for a snake's venom, and, finally, even as an amulet for snake

scare. In "smart shops", Lion's Tail/Ear is available as an ingredient in a majority of herbal blends which are meant to be smoked. Used in moderated amounts, it works euphorising; in larger ones, it can show a somniferous effect. However not yet proven, there's a certain background for connecting Lion – or, actually, its active constituent, leonurine – with the occurrence of a nicotine-like addiction. It also affects both perception and awareness.

In most European countries, the plant is not subject to control by any jurisdiction. As a conclusion, there must be some special destiny of mankind that often becomes even a target of human existence, a destiny to always find a gap in what already has been created, ingrained, or settled. Doesn't it derive even from our foreparents, Adam and Eve? The story of "smart drugs" is just another example...

* nystagmus – an uncontrolled movement of the eyes

1. What does "monolithic" go for in the text?
 a. homogenic
 b. staple
 c. various
 d. basic
2. Which word from those given below could replace "was coined" best?
 a. was created
 b. it referred
 c. it was associated
 d. it was applied
3. Which order of the "strength in meaning", starting from "prerequisite" to the "strongest" term, is correct?
 a. prerequisite, suspicion, evidence
 b. prerequisite, background, proof
 c. prerequisite, evidence (proof), certainty
 d. prerequisite, doubt, suspicion, likelihood
 e. prerequisite, likelihood, proof (evidence), certainty

- 4. What does the text say about BZP in relation to its addictiveness?
a. BZP has a strong potential to cause addictiveness
b. BZP is likely to cause addictiveness
c. there is the evidence of BZP addiction
d. BZP may possibly cause the addiction
5. Which phrase can replace "states of frenziness" the most properly?
a. fury attacks
b. epileptic seizures
c. chills
d. losing control
e. losing temper
f. going berserk
g. a and f are correct
6. Why isn't Lion herb under control in most European countries?
a. it's only sold as an amulet for snake scare
b. it is also used in the traditional medicine of those countries
c. it can be used as an antidote
d. the text doesn't explain actually why
7. "Somniferous" means the same as:
a. causing insomnia
b. causing sleeplessness
c. sleeping
d. tranquillizing
e. sedative
8. Which word is a synonym of "constituent"?
a. compound
b. ingredient
c. agent
d. factor
e. preservative
f. additive
g. a and b are correct
9. If something/someone derives from..., that means, in other words, that it/they:
a. come(s) from
b. hail(s) from
c. originate(s) from
d. all above are correct

III. Grammar

Change the phrase which is used incorrectly and tick ("V") next to the sentences in which the phrases are used properly.

1. *Despite of* the vial's poor quality, it broke within a day.
2. *In spite of* being quite cheap, this vial seems to be very good quality.
3. Production of the film about our hospital had to be cancelled, *despite* unforeseen events.
4. He won the election, *in spite* a bad reputation.
5. He won the race, *due to* a sprained ankle.
6. *Despite* a flat tyre, we managed to arrive in time.
7. *Due to* an increased concern over the drug's safety, it must be re-evaluated.
8. The warden still received a standing ovation, *due to* a rather messy speech.
9. *Due to* her bizarre condition, she refuses to ever leave the house.
10. *Despite of* your poor grades, the academy expresses interest in accepting your application.

IV. Phrasal verbs

Replace the verbs or phrases *in italics* with their phrasal equivalents. Next to each sentence, in the brackets, you have phrasal verbs to use; however, in the wrong order.

1. The doctor will finally have to *accept* the fact that he made a horrible mistake. (kick around)
2. We *proposed* a few good ideas at the meeting, but I'm not sure if any of them will be accepted. (issue forth)
3. That's already water under the bridge – why do you *insist on* reviving it? (lash out against)

4. Careful what you say, otherwise they'll *begin attacking* everyone here. (hold on to)
5. The headmaster *proclaimed* a decree, that all action was to be temporarily suspended. (face up to)
6. People with that type of illness often need someone to *rely upon* and *turn to* along with the medication they have to apply. (harp on)

V. British English vs American English – change the words *in italics* (British English) into their American equivalents.

1. If you have diabetes, you can't start your day with peanut butter and *jam* sandwiches.
2. I beg your pardon, but may we please put our *torches* into the *boot* of the car?
3. The doctor said he would sign the prescription as soon as he found his *biro*.
4. I don't understand the purpose of wearing a fancy *waistcoat* under your lab-coat.
5. I'm a traditional pharmacist. To me using a digital scale is a bit like having rice with *cutlery* instead of chopsticks.
6. Something's going wrong with my car. I need to take it to the service today and get someone to look under the *bonnet*.
7. Nowadays most *chemists* stopped dealing with dressing materials, such as bandages, *sticking plasters*, etc. People can get those things cheaper at supermarkets.
8. Have you seen that beautiful, glamorous silver *handwatch*!?
9. Excuse, do you have those special anti-fungal insoles? I'd want to try them in my *trainers*.
10. You have stomach acids, you shouldn't drink the pills up with *sparkling* water.

11. If all energizers you sell are available only as *fizzy drinks*?
12. Do you wish a cup of coffee? You look sleepy today. Not only a cup, I wouldn't mind even a *term flask* of it!
13. If our drugstore started with OTC self-service that'd partially resolve our problems with people complaining about *queues*.
14. Autumn is the busiest season at pharmacies, all those patients with flu and cold...

ANSWER KEY:

- I. 1A, 2D, 3B, 4C, 5E
- II. 1a, 2a, 3e – “prerequisite” pl. „przesłanka”, 4d – you have to connect “prerequisites” with “potential” (pl. „potencjalny”) – the text implies there's not enough to even say about possible/likely addictiveness. That's why “may possibly cause” is a better choice than “is likely to cause”, 5g – “losing control/temper” (pl. „stracić panowanie”) means usually something less extreme as “going berserk” or “getting fury attack/a state of frenziness”, 6d, 7c – “sedative” and “tranquilizing” (pl. „uspokajający”) don't mean the same as sleeping, 8g, 9d
- III. 1. Despite the quality, 2. correct, 3. due to, 4. in spite of reputation, 5. despite/in spite of 6. correct, 7. correct, 8. despite/in spite of, 9. correct, 10. despite grades, “in spite of sth” BUT: “despite sth” – pl. „pomimo”, “due to” – pl. „z powodu”
- IV. 1. **face up to** = accept; 2. **kick(ed) around** = proposed; 3. **harp on** = insist on reviving (sth); 4. **lash out against** = begin attacking; 5. **issue(d) forth** = proclaimed; 6. **hold on to (sth, sb)** = rely upon (sth,sb), turn to (sth,sb)
- V. 1. jelly; 2. flashlights (pl. „latarki”), trunk (pl. „bagażnik”); 3. ballpoint pen; 4. vest (pl. „kamizelka”); 5. silverware (pl. „sztućce”); 6. hood (pl. „maska samochodu”); 7. drugstores, band aids; 8. wristwatch; 9. sneakers; 10. carbonated; 11. soda; 12. thermos; 13. lines; 14. fall

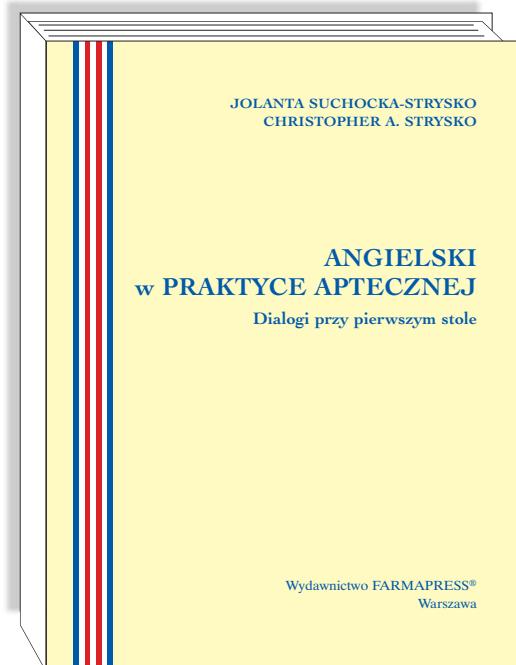
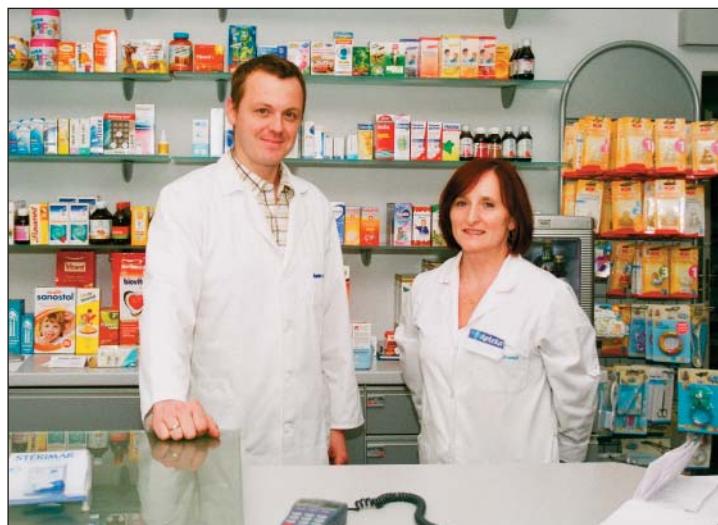
APTEKA PAWŁA MOLINA W WIŚLE

należy do nielicznych aptek w kraju, gdzie pacjenci mówiący tylko po angielsku lub niemiecku mogą zrealizować recepty bądź nabyć leki OTC.

Mgr farm. Paweł Molina uważa, że apteka, w świetle nowych przepisów obowiązujących od stycznia 2012 roku, może i należy reklamować wiedzę farmaceuty, a nie produkty lecznicze.

Redakcja „Czasopisma Aptekarskiego” zachęca wszystkich farmaceutów do naśladowania.

Tekst i zdjęcia Wiktor Szukiel



Za pierwszym stołem mgr farm. Paweł Molin i pomoc apteczna Alicja Cieślar



Widok ogólny apteki wraz z tablicą informacyjną



We speak English
Wir sprechen Deutsch

SPECjalistyczne Praktyki LEKARSKIE

Wista ul. 1 Maja 51 (Stara Szkoła) →

lek. med. Rafal W... 10.00 - 13.00
specjalista chorób wewnętrznych tel. 607 215 230

1 - 18.00
344 739
żepienach
3 538

lek. med. Małgorzata Poloczek-Stasiak rejestracja 696 670 289
specjalista rehabilitacji medycznej, środa 15.00 - 17.00
lek. chorób wewnętrznych

lek. med. Bożena Wellhoner poniedziałek 17.00
specjalista ginekolog, położnik, cytolog (badania USG) tel. 601 457 433

Dr n. med. Piotr Sikora poniedziałek 14.30 - 17.00
specjalista reumatolog, lek. chorób wewnętrznych tel. 608 019 134

lek. med. Marek Wantulok 1. wtor. miesiąca 15.00-17.00
specjalista urolog tel. 603 264 978



*Szanowni Czytelnicy,
zapraszamy do prenumeraty „Czasopisma Aptekarskiego”
na rok 2012*

*W ramach prenumeraty otrzymają Państwo także XIX edycję książkowego wydania
„Farmaceutycznego Kalendarza na rok 2012”*

*Koszt całorocznej prenumeraty wynosi **210 zł** (w tym VAT 5%).*

*Wprowadzamy także możliwość zaprenumerowania „CZA”
na I półrocze (od nr 1 do 6-7) – koszt **126 zł** (w tym VAT 5%).*

*Wpłat należy dokonywać na załączonym do „CzA” nr 11/2011 druku przelewu
lub pobierając jego wzór z www.cza.pl (prenumerata)
albo bezpośrednio na konto*

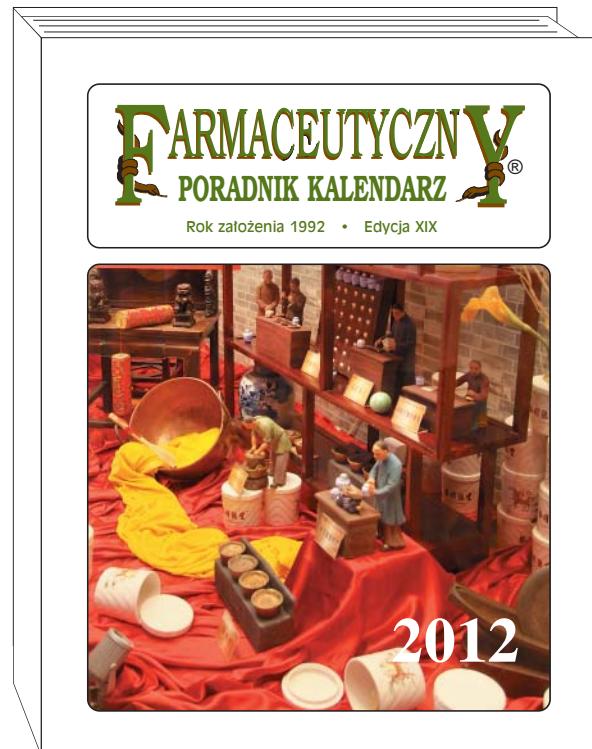
13 1130 1017 0200 0000 0005 1195.

*Po dokonaniu wpłaty otrzymają Państwo fakturę
(przypominamy, że można ją rozliczyć w kosztach prowadzonej firmy).*

Prosimy o czytelne wypełnienie druku i zwrócenie uwagi,
aby bank Państwa wpisał do treści przelewu
wszystkie dane niezbędne do wystawienia faktury VAT.

**XIX edycja
Farmaceutycznego Kalendarza na rok 2012
w zmienionej formie wydawniczej zawiera
obok kalendarium m.in. indeks aktów
normatywnych użytecznych
w prowadzeniu apteki i hurtowni,
normy i wskaźniki (wartości referencyjne)
z zakresu badań laboratoryjnych
dla osób dorosłych – pacjentów aptek
oraz bogatą adresografię.**

**Kalendarz otrzymują w ramach prenumeraty
wszyscy Czytelnicy
„Czasopisma Aptekarskiego”.**



Nowy format kalendarza (180 mm x 235 mm),
okładka twarda lakierowana, całość sztyta nićmi