

ISSN 1233-2755
Vol. XVI
Rok założenia 1992
Nr 10 (190)
Październik 2009

INDEX COPERNICUS
JOURNALS MASTER LIST
Wydawnictwo Farmapress®
ICV 6,93
„Czasopismo Aptekarskie”
ICV 3,72

CZASOPISMO APTEKARSKIE

Kontynuator tradycji Czasopisma utworzonego w roku 1871 we Lwowie

Str. 5
„Czasopisowa
Promocjona
prenumerata
Aptekarskiego”

W NUMERZE M.IN.

- Instytucje prawne chroniące funkcjonowanie zadłużonych aptek •
- Konferencja Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmaceutycznych w Oslo •

oryginalny **DIAPREL® MR**

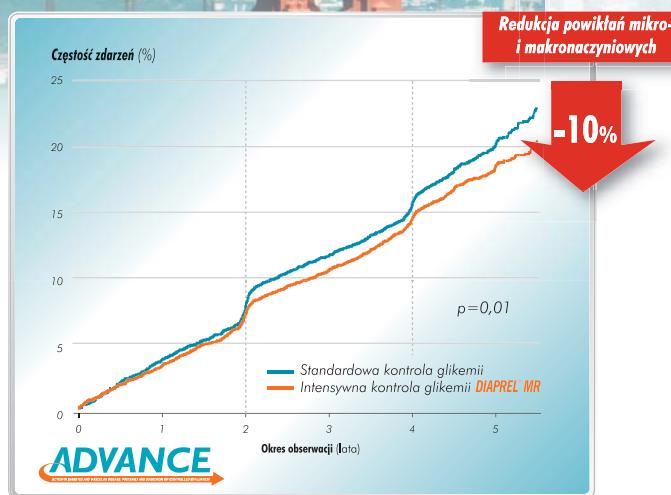
Gliklazyd 30 mg

**Jedyny sulfonylomocznik, który
chroni przed ciężkimi powikłaniami cukrzycy***

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ADVANCE Collaborative Group

- Największe badanie w cukrzycy typu 2
- 11 140 pacjentów
- 5 lat obserwacji
- 20 krajów na świecie
- intensywna kontrola glikemii ($HbA1c$ 6,5%) oparta o **DIAPREL® MR**



*liczone łącznie incydenty mikro- i makronaczyniowe.

ADVANCE Collaborative Group N Eng J Med. 2008; 358: 2560-2572.

- Skuteczna i bezpieczna kontrola glikemii
- Ochrona przed ciężkimi powikłaniami

Coldrex MaxGrip i Coldrex MaxGrip C to leki bezpieczne bo nie powodują senności i mogą być stosowane przez kierowców, osoby obsługujące maszyny i urządzenia techniczne.

**Polecaj Coldrex MaxGrip i Coldrex MaxGrip C
swoim pacjentom!!!**



to ulga w katarze – bez osłabiania koncentracji,



**to ulga w kaszlu – pomoc w odkrztuszaniu,
(dzięki czemu wydzielina nie zalega w górnych drogach oddechowych),**



to ulga w gorączce i bólach,



to zmniejszenie uczucia rozbicia,



to uzupełnienie braku witaminy C.



**Coldrex MaxGrip.
Niezakłócony rytm życia.**

Coldrex MaxGrip o smaku cytrynowym, proszek do sporządzania roztworu. **Skład:** 1 saszetka zawiera 1000 mg Paracetamolu (paracetamol), 10 mg Phenylephirini hydrochloridum (chlorowodoruk fenylefryny), 40 mg Acidum ascorbicum (kwas askorbowy). **Wskazania do stosowania:** Kotrotwrażla, objawowe leczenie grypy lub przeziębienia, przebiegających z gorączką, dreszczami, bólem głowy, bólem gardła, niezyetem nosa (katarzem). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dorosłi i dzieci w wieku powyżej 12 lat: Jedna saszetka co 4 do 6 godzin. Nie stosować więcej niż 4 saszetki na dobę. Dzieci: Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, preparatu nie należy stosować dłużej niż siedem dni. **Przeciwwskazania:** Wszewrona nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu. Niewydolność wątroby lub cieka niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, nadciśnieniowa tarczycy, cukrzyca, choroba serca, choroba alkoholowa. Przyjmowanie trójpiersiennowych leków przeciwdepresyjnych, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, zydowdyny, przyjmowanie inhibitorów monoamino-oksydazy (MAO) i 2 tygodnie po ich zastosowaniu. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Nie stosować jednocześnie innych leków przeciw grypie, przeziębieniu, leków zmniejszających przekrwienie błon śluzowej nosa lub innych preparatów zawierających paracetamol. Należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukoko-6-fosforanowej i reduktazy methemoglobinowej. Ostrożnie stosować u osób z niewydolnością nerek, astmą oskrzelową, nadciśnieniem tętniczym, rozrostem gruczołu krokowego, nadciśnienią tarczycy, zespołem Raynauda. Uszkodzenie wątroby jest możliwe u osób, które spożyły jednorazowo 10 g paracetamolu lub więcej. Spożycie 5 g paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka: pacjenci przyjmujący długotrwale karbamazepinę, fenobarbital, fenitoine, primidon, ryfampicyne, ziele dzurawca lub inne leki indukujące enzymy wątrobowe; pacjeni regularnie nadużywający alkoholu; pacjeni, u których zachodzi możliwość niedoboru glutonatu np. z zaburzeniami lakiniennymi, mukowiscydozą, zakażeniem wirusem HIV, głodzonych lub wyniszczonych. Ze względu na zawartość sacharozu ostrożnie stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związonymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharyz-izomaltazy. U osób ze schorzeniami wątroby istnieje zwiększone ryzyko przedawkowania. **Działania niepożądane:** Mogą wystąpić następujące objawy niepożądane: skórne reakcje alergiczne (świąd, pokrzywka), napad astmy oskrzelowej oraz inne reakcje nadwrażliwością aż do objawów wstrząsu anafilaktycznego: - ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, zaburzenia trawienia, pieczenie w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej; - ze strony układu oddechowego: zaburzenia oddychania; - ze strony układu moczowego: zaburzenia oddawania moczu, kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych; - ze strony ośrodkowego układu nerwowego: lek, niepokój, nerwowość, bezsenność; - zaburzenia w obrębie krwi (granulocytopenia, agranulocytosa, trombocytopenia). **Podmiot odpowiedzialny:** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o., Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa. **Numer pozwolenia:** MZ: 9570. Lek dostępny bez recepty.

Coldrex MaxGrip C Skład: 1 tabletka zawiera 500 mg paracetamolu (Paracetamolum), 25 mg chlorowodoruk fenylefryny (Phenylephirini hydrochloridum), 20 mg wodzianka terpinu (Terpinum hydratum), 30 mg kwasu askorbowego (Acidum ascorbicum). **Wskazania do stosowania:** Leczenie objawów przeziębienia i grypy, takich jak: gorączka, dreszcze, ból głowy, ból gardła, ból kostny i mięśniowy, katar. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorosłi i dzieci w wieku powyżej 12 lat: Dostępnie, 2 tabletki, do 4 razy na dobę. Nie stosować więcej niż 5 tabletki na dobę. Preparatu nie należy stosować dłużej niż 3 dni. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne thermoglobinowej, rozedma płuc, przewlekłym zapaleniem oskrzeli, astmą oskrzelową, zespołem Raynauda. W czasie przyjmowania preparatu nie należy pić alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Wątroby jest możliwe u osób, które spożyły jednorazowo 10 g paracetamolu lub więcej. Spożycie 5 g paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka: pacjeni przyjmujący długotrwale karbamazepinę, fenobarbital, fenitoine, primidon, ryfampicyne, ziele dzurawca lub zaburzeniami lakiniennymi, mukowiscydozą, zakażeniem wirusem HIV, głodzonych lub wyniszczonych. Niebezpieczne przedawkowanie jest większe u pacjentów z poalkoholową niewydolnością wątroby przebiegającą bez marności. Należy unikać nadmiernego spożycia kawy lub herbaty podczas stosowania leku. **Działania niepożądane:** Mogą wystąpić następujące objawy niepożądane: skórne reakcje alergiczne (świąd, pokrzywka), napad astmy oskrzelowej oraz inne reakcje nadwrażliwością aż do objawów wstrząsu anafilaktycznego: - ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, zaburzenia trawienia, pieczenie w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej; - ze strony układu oddechowego: zaburzenia oddychania; - ze strony układu moczowego: zaburzenia oddawania moczu, kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych; - ze strony ośrodkowego układu nerwowego: lek, niepokój, nerwowość, bezsenność; zaburzenia w obrębie krwi (granulocytopenia, agranulocytosa, trombocytopenia). **Podmiot odpowiedzialny:** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o., Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa. **Numer pozwolenia:** MZ: R/2782. Lek dostępny bez recepty.

Niezależny Ogólnopolski Miesięcznik Farmaceutyczno-Medyczny dla Aptekarzy, Farmaceutów, Lekarzy, Producentów i Dystrybutorów Leków

Wydawca, Redaktor Naczelny: **Wiktor Szukielski – tel. kom. 0-601 282 404**

Pielnomocznik Wydawcy Z-ca Redaktora Naczelnego:
Jadwiga Szymańska – tel. kom. 0-601 986 688, tel. (0-22) 879-92-62

Honorowy z-ca Redaktora Naczelnego: mgr prawa **Barbara Jendryczko**

Sekretarz Redakcji: **Bogdan Ostrowski**

RADA NAUKOWA

prof. dr hab. n. farm. **Kazimierz Głowniak**
kierownik Katedry i Zakładu Farmakognozji 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. **Edmund Grześkowiak**
kierownik Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

prof. dr hab. n. farm. **Roman Kaliszan** – czł. koresp. PAN i PAU
kierownik Katedry i Zakładu Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. n. farm. **Wincenty Kwapiszewski**
Honorowy Prezes Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

dr hab. n. farm. **Anita Magowska**
Katedra i Zakład 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 Zielarskiego w Poznaniu

dr n. farm. **Jerzy Łazowski**
sekretarz Naczelnej Rady Aptekarskiej w Warszawie

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 kopiowane 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, 04-337 Warszawa Box 81
tel./fax (0-22) 879-98-69, fax 24 h 879-92-32
e-mail: cza@cza.pl

Kolportaż i prenumerata: tel./fax (0-22) 879-98-69

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

Adres strony WWW „Czasopisma Aptekarskiego”: <http://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.
Świadczenie ochronne nr 106721 i nr 145359
wydane przez Urząd Patentowy RP

© Copyright by FARMAPRESS®

List do Redakcji

Ostrzegam przed oszustką w branży aptekarskiej!

Szanowni Państwo, zwracam się do farmaceutów i właścicieli aptek, którzy mają zamiar sprzedawać, wydzierżawić lub częściowo zbyć udział w aptece. W Polsce jest wielu oszustów i oszustek, a ja trafiliem na taką, która wyspecjalizowała się w branży aptekarskiej.

Miałem zamiar sprzedać aptekę i po kilku spotkaniach z różnymi osobami, 1 kwietnia przybyła do mnie pani Monika T. S. z Wyszkowa, podająca się za farmaceutkę i deklarującą chęć kupna udziałów w mojej aptece. Twierdziła, że jej matka jest farmaceutką, posiada własną aptekę i że pracowała razem z nią. Pieniądze na zakup mojej apteki miały pochodzić ze sprzedaży 2 punktów aptecznych w pobliżu Wyszkowa, domu po dziadkach, który otrzymał w spadku, oraz mieszkania w Wyszkowie. Brzmiało to bardzo przekonująco, a przeprowadzka z całą rodziną dodatkowo uwiarygodniała te słowa (do mieszkania, które jej udostępniłem w budynku, w którym znajduje się apteka, przyjechał jej mąż oraz 4- i 6-letni synowie).

Bezgotówkowo przekazałem jej 1% udziałów oraz kody do banku, aby dokonywała płatności przez internet. Po paru dniach zauważałem, że owa pani wcale nie sprzedaje leków, lecz tylko krząta się po aptece. Bardzo mnie to zdziwiło, teraz wiem czemu: otóż pani Monika nie jest farmaceutką. Dowiedziałem się, że w Łomży próbowała zdobyć tytuł technika farmacji, ale, czy go zdobyła, nie wiem. Wiem natomiast, że kłamała przez cały czas pobytu u mnie. Po ponad miesiącu zaczęła korzystać z konta firmowego jak z własnego. Przelewała z niego pieniądze na prywatne konta, płaciła za zakupy na portalach aukcyjnych. Od 15 czerwca do 17 lipca z konta wyprowadziła 25 480 zł.

Dopiero z pomocą rodziny udało mi się odkryć, że jestem okradany. Gdy zapytałem ją o ginące pieniądze, całą winą obarczyła mego syna, który poprzednio był w spółce, choć on dostęp do konta przekazał pani Monice. Dopiero podczas trzeciej rozmowy, w obecności jej męża Tomasza przyznała się, tłumacząc, że pomagała matce. Następnego dnia odesłała męża z dziećmi i została sama. Dzisiaj sądzę, że zrobiła to, aby ukraść pieniądze bieżące (kadra pracująca w aptece zwróciła mi uwagę, że z kas ginie gotówka) oraz część leków z apteki. Następnego dnia poprosiłem ją o zwrot kluczy do apteki. Tego samego dnia (a raczej nocy z 27 na 28 lipca) złodziejka wyjechała w nieznanym kierunku.

Pani Monika T. S. pisemnie przyznała się do kradzieży i zadeklarowała, że zwróci do 31 lipca całą kwotę, czego oczywiście nigdy nie uczyniła. Teraz uważam, że była doskonale przygotowana do tego procederu. Wiedziała, że po otrzymaniu KRS jako wspólniczka może rozporządzać gotówką. Wykorzystała również nieporozumienia rodzinne oraz grata nauczuciach (placząc, opowiadała nieraz, jak jej dzieci potrzebują zmiany klimatu, aby nie chorowały). Udział w okradaniu miała całą jej rodzinę.

Monika T. S. nie jest farmaceutką, może nawet nie jest technikiem farmacji, ale na pewno jest złodziejką.

Farmaceuta, właściciel apteki
(imię, nazwisko i adres do wiadomości redakcji)



SPRAWY ZAWODU

- | | |
|---|-----------|
| Wybiórka w pigułce | 6 |
| <i>Maciej Roch Pietrzak</i> | |
| Instytucje prawne chroniące funkcjonowanie zadłużonych aptek | 9 |
| <i>Anita Magowska</i> | |
| Czy będzie certyfikacja tytułu technika farmaceutycznego w Polsce? | 14 |



NAUKA I PRAKTYKA

- | | |
|--|-----------|
| <i>Jolanta Rodziewicz</i> | |
| Właściwości lecznicze i bezpieczeństwo stosowania leków rekombinowanych | 15 |
| <i>Marek Jędrzejczak</i> | |
| Obturacyjny Bezdech Senny – choroba groźna, nadal mało znana | 25 |
| <i>Jerzy Jambor</i> | |
| Ananas jadalny źródłem cennych enzymów proteolitycznych | 34 |



DEBATY KONFERENCJE KONGRESY

- | | |
|--|-----------|
| <i>Kazimierz Głowniak</i> | |
| Konferencja Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmaceutycznych w Oslo | 37 |
| <i>Jerzy Łazowski</i> | |
| Dlaczego od 3 lat miejsce dla prezesa Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego na sali obrad Rady FIP jest puste? | 48 |

PRAWO

- | | |
|--|-----------|
| <i>Agnieszka Zimmermann</i> | |
| Zgłaszanie działań niepożądanych produktów leczniczych – obowiązek farmaceuty | 50 |



APTEKA EDUKACYJNA

- | | |
|--|-----------|
| <i>Maciej Pawłowski, Łukasz Westphal, Anna Wesołowska</i> | |
| Budowa chemiczna i mechanizm działania wybranych leków przeciwpsyhotycznych | 54 |
| <i>Wojciech Konstanty Podlewski</i> | |
| Wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej przewodu pokarmowego przy zastosowaniu włókien pokarmowych, prebiotyków z magnezem oraz witaminami A, C, E | 66 |

NOWOŚCI WYDAWNICZE

- | | |
|---|-----------|
| <i>Piotr Jóźwiakowski</i> | |
| Centralny spis wszystkich techników farmaceutycznych | 76 |

Szanowni Czytelnicy,
zapraszamy do prenumeraty „Czasopisma Aptekarskiego”
na rok 2010.

*W ramach prenumeraty otrzymają Państwo także XVII edycję książkowego wydania
„Farmaceutycznego Kalendarza na rok 2010”
z indeksem aktualnych aktów normatywnych obowiązujących w aptece.*

*Koszt całorocznej prenumeraty wynosi **200 zł** (VAT 0%).*

*Wprowadzamy także możliwość zaprenumerowania „CzA”
na I półrocze (od nr 1 do 6-7) – koszt **120 zł**, VAT 0%.*

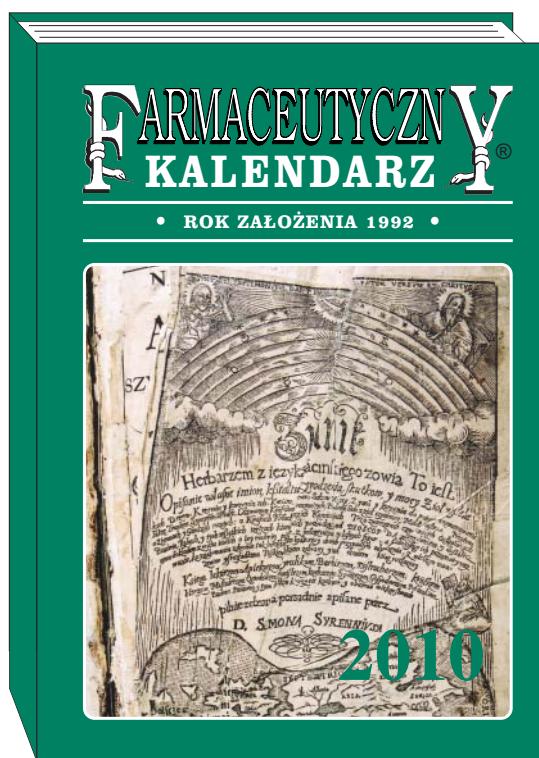
*Wpłat należy dokonywać na załączonym do „CzA” nr 10/09 druku przelewu
lub pobierając jego wzór z www.cza.pl (prenumerata)
albo bezpośrednio na konto
13 1130 1017 0200 0000 0005 1195.*

*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.

XVII edycja
Farmaceutycznego Kalendarza na rok 2010
zawiera
obok kalendarium m.in. indeks aktów
normatywnych (ponad 300 pozycji)
użytecznych w prowadzeniu apteki
i hurtowni, oryginalne artykuły dotyczące
roślin leczniczych, bogatą adresografię
i informacje o lekach wybranych
firm farmaceutycznych.

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



Na okładce strona z „Zielnika herbarzem z języka łacińskiego zwanego, to jest opisanie własne imion, kształtu, przyrodenia, skutków i mocy ziół wszystkich” z 1613 roku

WYBIÓRKA W PIGUŁCE

Apel prezes Rady ŚIA w Katowicach

Protestujemy przeciwko odbieraniu pacjentom ustawowo gwarantowanego prawa do otrzymania leku refundowanego i obciążania odpowiedzialnością finansową za niedbale wystawiane recepty.

Szanowni Farmaceuci,
Szanowni Właściciele Aptek

Wszelkie nasze tłumaczenia, prośby i wystąpienia nie dały oczekiwanej skutku.

Ministerstwo Zdrowia, zamiast wprowadzić zapisy mobilizujące lekarzy do poprawnego wystawiania recept, postanowiło jeszcze bardziej uderzyć w pacjenta przerzucając na niego odpowiedzialność finansową za niedbalstwo.

Jednym ze sposobów generowania oszczędności przez MZ i NFZ jest odbieranie prawa pacjentom do należnych świadczeń lub zabieranie pieniędzy za te, które zostały już zrealizowane. Takie restrykcie, m. in. za realizację niedbale wystawianych recept dotyczą pacjentów i nas od lat, a teraz Ministerstwo postanowiło to usankcjonować w rozporządzeniu. NFZ będzie dysponował jednoznaczny argumentem prawnym – receptę niezgodną z rozporządzeniem należy realizować na 100%. Proszę się zastanowić, która recepta spełni np. wymóg rozporządzenia w § 2.1. o konieczności czytelnego wystawienia recepty. Przecież każda recepta, której także pacjent nie będzie potrafił odczytać, powinna być uznana za złe wystawioną. Apteki albo będą odbierać pacjentom prawo do leku refundowanego i pobrać pełną odpłatność, albo NFZ będzie wyciągał pieniądze z aptek. (...)

(...) Jedynym sposobem na uzdrawienie sytuacji jest zagwarantowanie pacjentom przysługujących im praw, w czym musimy pomóc prowadząc w aptekach proponowany protest. Ma on na celu uświadomienie społeczeństwa o tym, kto łamie ich ustawowo gwarantowane prawo

do otrzymania leku i doprowadzenie do powstania uczciwego rozporządzenia, które zapewni pacjentom bezproblemową realizację recept, a nam ułatwi pracę.

Proszę wszystkich farmaceutów i apteki o:

1. prowadzenie protestu do odwołania;
2. powielenie materiałów ze strony www.katowice.oia.pl w jak największej ilości, szczególnie recept;
3. opłakutowanie aptek (szczególnie w oknach wystawowych) i informowanie pacjentów o bulwersujących zamiarach MZ (pismo – INFORMACJA DLA PACJENTÓW);
4. proponowanie pacjentom wystawiania recept dla Minister Zdrowia i z końcem każdego tygodnia przesyłanie zebranych recept do izby aptekarskiej w możliwie największej ilości. Proszę zapytać każdego pacjenta, np. czy recepta lekarska jest dla niego czytelna, gdyż w razie wprowadzenia proponowanych przez MZ zmian, utraci przysługującą zniżkę.

Może dzięki temu protestowi Minister Zdrowia stworzy rozsądne rozporządzenie, gwarantujące prawa pacjentom i zapewniające odpowiednie rozdzielenie odpowiedzialności za receptę.

Z uszanowaniem
Prezes Rady ŚIA w Katowicach
dr n. farm. Stanisław Piechula

Szczegóły na www.katowice.oia.pl

Z udziałem ponad 200 producentów roślin leczniczych i gości z Ukrainy, Niemiec i Polski, 15 sierpnia br. w Klęce odbyły się uroczystości Dnia Zielarza, tym razem poświęcone 60-leciu powstania zakładów zielarskich w Klęce oraz 15-leciu ich wzorcowej prywatyzacji.



Gościem honorowym uroczystości był prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych mgr farm. Grzegorz Cessak (na zdj. czwarty od lewej) w towarzystwie doc. dr hab. Anity Magowskiej, dr Jerzego Jambora, mgr. Arkadiusza Szymurskiego, dr. Wojciecha Łuszczyny i dr. Tadeusz Bąbelka

Starający się o posadę w Ministerstwie Zdrowia doktor nauk przyrodniczych Wojciech Giermaziak został zatrudniony na okres próbny w departamencie Polityki Lekowej i Farmacji na stanowisku zastępcy dyrektora.

Dr n. przyrod. W. Giermaziak w niedalekiej przeszłości był wiceprezesem NRA i pracownikiem PGF na stanowisku kierownika Muzeum Farmacji w Łodzi.

W Poznaniu (11-13.09.2009 r.) odbyły się 26. Dni Federalne Międzynarodowej Federacji Farmaceutów Katolickich.

Tematem wiodącym kongresu było bezpieczeństwo stosowania leków oraz etyka i świadomość farmaceutów.

Decyzją zarządu Łotewskiego Towarzystwa Farmaceutycznego dr n. farm. Jerzy Łazowski znany w Polsce i Europie Środkowo-Wschodniej propagator opieki farmaceutycznej został wyróżniony godnością honorowego członka Łotewskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Pod patronatem Naczelnej Izby Aptekarskiej przy aktywnym udziale Ebewe Pharma, Baxter Polska oraz Cato, w Lublinie (28-29.09.2009 r.) odbyły się warsztaty edukacyjne dla zaawansowanych poświęcone bezpieczeństwu farmakoterapii onkologicznej. W trakcie warsztatów mgr farm. Jowita Piotrowska, dr n. farm. Krystyna Chmal-Jagiełło i mgr farm. Anna Wieczorek zaprezentowały m.in. przygotowanie leku na bazie programu komputerowego sprzążonego z wagą w loży laminarnej.

Podczas obrad II Kongresu Farmaceutycznego Grupy Torfarm obradującego 29 września br. w Warszawie rozstrzygnięto konkurs dla producentów produktów leczniczych.

W pierwszej kategorii (wartościowa sprzedaż produktów leczniczych) zwycięzczami zostali Polpharma, Lek Polska, Teva Pharmaceuticals, Adamed i Lek-AM.

W drugiej kategorii (procentowa sprzedaż w obrocie) zwyciężyli Lek-AM, Biofarm, Bayer OTC, Adamed i Herbapol Poznań.

PROMOCJA urządzeń do badania skóry

do każdego urządzenia MC 750 i MC 900
wielofunkcyjna waga SALUTARIS za 1,22 zł



Promocja ograniczona w czasie. Ważna do wyczerpania zapasów. Szczegóły na www.eprus.com.pl

RECEPTA NA DOBRAĄ APTEKĘ

- miksery recepturowe UNGUATOR® ■ kapsulkarki ręczne CAPSUNORM® ■ wagi laboratoryjne ■ komory laminarne FARMA-FIL ■ oczyszczacze FARMA-WENT ■
- suszarki laboratoryjne ■ sterylizatory i autoklavy ■ łaźnie wodne ■ mieszadła magnetyczne ■ utensilia recepturowe ■ higrometry ■ termometry ■
- witrzyny chłodnicze z organizerami farmaceutycznymi ■ chłodziarki farmaceutyczne FARMA-TERM ■ system szuflad aptecznych EVEREST ■
- wagi i ciśnieniomierze dla pacjentów ■ wielofunkcyjne urządzenia diagnostyczne SALUTARIS i MILLENIUM ■ urządzenia do diagnozy skóry ■
- wiele innych artykułów pomocnych w pracy apteki ■

ISSN 1233-2755
Vol. XVI
Rok założenia 1992
Nr 10 (190)
Październik 2009

INDEX COPERNICUS
JOURNALS MASTER LIST
Wydawnictwo Farmapress®
ICV 6,93
„Czasopismo Aptekarskie”
ICV 3,72



INSTYTUCJE PRAWNE CHRONIĄCE FUNKCJONOWANIE ZADŁUŻONYCH APTEK

mgr Maciej Roch PIETRZAK

Kancelaria Syndyków, Zarządców i Likwidatorów „PMR” w Kaliszu,
doktorant w Katedrze Postępowania Cywilnego UAM w Poznaniu
e-mail: m.pietrzak@kancelaria-pmr.pl

Kryzys, spowolnienie gospodarcze, toksyczne opcje walutowe, wahania kursów i ogólna niestabilność gospodarki zwiększą ryzyko popadnięcia różnych podmiotów gospodarczych w niezależne od nich trudności finansowe. Od niebezpieczeństw stwa tego nie są wolne firmy farmaceutyczne, hurtownie leków i apteki. Przyczyną kłopotów mogą być nieuczciwi kontrahenci lub „wspólnicy”, jak to miało miejsce w przypadku, z którym miała do czynienia nasza kancelaria. Stanąć na finansowej równej pochyłej nietrudno, za to bardzo trudno jest się na takiej równej pochyłej zatrzymać, a jeszcze trudniej z niej zejść, zachowując firmę i swój prywatny majątek w całości. Jeszcze do niedawna było to praktycznie niemożliwe, nie istniały bowiem w polskim prawie narzędzia analogiczne np. do amerykańskiego „Chapter 11”, czyli instytucji ochrony przedsiębiorstwa przed radykalnymi wierzycielami, o której w Polsce mogliśmy usłyszeć w mediach ostatnio dość często – właśnie w związku z kryzysem, upadkami banków itd. Powta-

rzano wielokrotnie, że taka to a taka firma zwróciła się do sądu z wnioskiem o ochronę przed wierzycielami.

W Polsce co najwyżej słyszeliśmy o postępowaniach naprawczych czy układowych. O co tak naprawdę chodzi z tą ochroną przed wierzycielami? Czy to oznacza ochronę dłużnika przed wierzyтелем i naruszenie naczelnej zasady, że długi trzeba spłacać? Otóż nie – we

wspomnianych konstrukcjach prawnych chodzi wyłącznie o ochronę przedsiębiorstwa dłużnika przed ekonomicznie nieuzasadnionymi i niewspółmiernymi działaniami radykalnych wierzycieli, którzy szkodzą przedsiębiorstwu, pracownikom, kontrahentom oraz innym wierzycielom przez to, że utrudniając lub wręcz uniemożliwiając działaniami windykacyjnymi działalność operacyjną ➤



Wnętrze apteki

▶ przedsiębiorstwa, doprowadzają je do upadłości, co uniemożliwia zaspokojenie wszystkich wierzyicieli w całości, szkodzi gospodarce i społecznościom lokalnym.

Dlatego też w wyniku ewolucji myśli ekonomicznej i prawniczej stworzono specjalne sposoby egzekucji świadczeń pieniężnych od przedsiębiorców, tj. takie, które pozwalają wyegzekwować wszystkie należności na rzecz wierzyicieli i zachować byt przedsiębiorstwa. Taką instytucją ochrony przedsiębiorstwa przed radykalnymi wierzyielami jest sądowa egzekucja z dochodów przedsiębiorstwa pod zarządem przymusowym w trybie art. 1064¹ i nast. kpc.

Brzmi groźnie, ale jest to narzędzie doprawdy zbawienne, szczególnie dla ochrony przedsiębiorstw takich jak apteki. Prowadząc już kilkanaście postępowań tego rodzaju w stosunku do różnych przedsiębiorstw różnych branż (od hoteli, przez deweloperów – po apteki właśnie), spostrzegliśmy, że apteki są firmami bardzo specyficznymi, odczuwającymi niezwykle dotkliwie w sferze swojej działalności operacyjnej i płynności finansowej każde nawet najmniejsze działania egzekucyjne. Samo zajęcie refundacji w NFZ prowadzi do zmniejszenia zasobów finansowych – a to do zmniejszenia zakupów, a to do zmniejszenia obrotów i przychodów, a to z kolei do zmniejszenia zysków i możliwości spłaty wierzyicieli. Chwila i... apteka stoi na równi pochyłej albo od razu się po niej zsuwa. Do upadłości już tylko krok, bowiem apteka to podmiot specyficzny, często z małym udziałem czynnika materialnego w swojej wartości (meble,

komputer oraz leki na półkach i to wszystko), a z dużym udziałem czynnika niematerialnego (dobre lokalizacje, prawo do prowadzenia sprzedaży leków, uprawnienia kadry etc.). Komornik w takiej firmie niewiele zdziała dla wierzyicieli, choć firmę zniszczy szybko. Czynności egzekucyjne wprost doprowadzą do zatrzymania działalności. Syndyk analogicznie – upadłość likwidacyjna nie pozwoli na nic więcej. Bankructwo zniszczy aptekę, a właściciel będzie do końca życia ścigany za stare długi.

Czy jest więc jakiś złoty środek pozwalający na uratowanie zadłużonej apteki i spłatę jej wierzyicieli? Tym środkiem jest właśnie sądowa egzekucja z dochodów aptek. Jak to działa i dlaczego jest tak zbawienne i skuteczne? Oprócz tu na faktycznym przykładzie, z którym mieliśmy osobiście do czynienia w naszej kancelarii prowadzącej egzekucję z dochodów apteki jako zarządcą przymusowy.

Dwie przemilne panie farmaceutki prowadziły spółkę, w której funkcjonowały dwie apteki. Firma prosperowała całkiem przyzwoicie do czasu, dopóki nie pojawiła się firma – nazwijmy ją dla przykładu „RF” (zastrzegając, że wszelka zbieżność inicjalów jest całkowicie przypadkowa). Otóż panowie z „RF” zaproponowali swoje przystąpienie do spółki i roztoczyli kolorowe wizje rozwoju, wzrostu obrotów, nowych punktów, programów lojalnościowych itp. itd.. Panie skusiły się na te „landrynki” i wpuściły „lisę do kurnika”. W krótkim czasie nie miały już wpływu na swoją spółkę, na zamówienia, na księgowość, obrót i pieniądze. Po krótkim też czasie pozostały z wielosettysięcznym zadłużeniem, a „wspólnicy” z „RF” zniknęli i to tak skutecznie, że inni poszkodowani z innych aptek wraz z policją i prokuraturą nie mogą ich dotąd odnaleźć. Nie ma winowajców, nie ma pieniędzy, ale są długи, które trzeba spłacić.

Wierzyiele spółki nie byli cierpliwi i rozpoczęli egzekucję komorniczą z aptek i z prywatnego majątku pań farmaceutek. Komornik zajął pieniądze na koncie, wierzytelność w NFZ i leki w aptekach. W trzy miesiące doszło do zapaści finansowej tak dużej, że zakład energetyczny wyłączył prąd w aptekach. Komornik wyegzekwował niecałe dwieście tysięcy, a do spłaty pozostało grubo ponad trzy razy tyle. Tylko z czego? I tu po rozum do głowy poszli prawnicy jednego z wierzyicieli, którzy „odkryli” nowy rozdział w Kodeksie postępowania cywilnego zatytułowany: „Egzekucja z udziałem Skarbu Państwa i przedsiębiorców”. Zauważyli, że ustawodawca już w 2005 roku przewidział tego rodzaju zagrożenie i stworzył narzędzie, które nie pozwala na prowadzenie wobec przedsiębiorstwa sygularnych, indywidualnych egzekucji sądowych i administracyjnych. Nie pozwala na wydzieranie przez poszczególnych wierzyicieli składników majątku, podbieranie gotówki przeznaczonej na zakup towarów, na pensje czy podatki, lecz nakazuje prowadzenie działalności gospodarczej i zaspokojenie wierzyicieli dopiero z uzyskanego dochodu. To chroni przedsiębiorstwo (w tym przypadku aptekę), ale chroni także interes wierzyicieli i to dużo korzystniej niż np. upadłość

układowa. W tym przypadku nic się wierzycielom „nie urywa” tak jak w układzie. Dostaną oni całą swoją należność główną i całe odsetki, jedynie odroczone nieco w czasie, tj. w miarę osiąganych dochodów. Wierzyce nie tracą swoich zabezpieczeń rzeczowych, nie rozpoczyna się także wyścig wierzycieli: kto pierwszy ten lepszy, a kto ostatni, nie dostaje nic – wszyscy otrzymywać będą proporcjonalnie część swoich należności w miarę comiesięcznych osiąganych zysków.

Dodatkową ochroną wierzycieli jest to, że skutki zajęcia obejmują wszelkie składniki majątku przedsiębiorstwa i fakt ustanowienia dozoru zarządcy przymusowego (choć to jest istotne tylko w przypadkach nieuczciwych dłużników, a więc z natury rzeczy niezwykle rzadko, jeśli chodzi o farmaceutów). Taka sytuacja pozwala na bezpieczny handel z zadłużoną apteką, jej pełne zaopatrzenie w towar, utrzymanie pozycji rynkowej, wygenerowanie znacznych dochodów, szybką spłatę wierzycieli i powrót do normalności, a więc zachowanie własności przedsiębiorstwa, a nie jego upadłości.

W naszym casusie udało się nam jako zarządcy przymusowemu we współpracy z właścicielkami po ponadpółrocznym przestoju doprowadzić do stanu, w którym apteki zaczęły generować dochody, wracają pacjenci, a wierzyciele dostaną swoje pieniądze w całości, zaś w przyszłości i emerytury pechowych pań farmaceutek nie będą zajmowane przez komorników.

Ponieważ ten rodzaj postępowania prowadzi może tylko osoba posiadająca licencję syndyka, zmieni się może również w odbiorze społecznym postrzeganie tego zawodu. Syndyk to obecnie już nie demon zniszczenia, lecz tak jak na Zachodzie – menedżer zarządzania kryzysowego. Niewiele osób wie, iż symbolem europejskiego stowarzyszenia syndyków jest feniks wstający z popiołów (Kancelaria „PMR” również posługuje się takim symbolem). Właśnie trendy restrukturyzacji, rewitalizacji, „Fresh Start” czy „Second Chance” wyznaczają standardy, jakie wobec siebie powinni stosować przedsiębiorcy, bowiem każdy z nich jest zawsze jednocześnie i wierzycielem, i dłużnikiem.

Adres do korespondencji:

mgr Maciej Roch Pietrzak
syndyk licencjonowany, partner w Kancelarii
Syndyków, Zarządców i Likwidatorów „PMR” Sp. z o.o.
ul. Pułaskiego 21, lok. 1
62-800 Kalisz
tel./fax 062 757 63 36

WCIAZ ATRAKCYJNE CENY



KOMORY LAMINARNE

Nowoczesne i niezawodne fińskie komory (loże) laminarne przeznaczone do przygotowania leków jadowitych w aptekach.

Dzięki niewielkim wymiarom i wadze oraz wykonaniu w wersji nastrojowej, bardzo łatwe do instalacji nawet w najmniejszym pomieszczeniu.

**NAJWYŻSZA JAKOŚĆ
ATRAKCYJNA CENA**



LAMIL

Produkowane w kilku wersjach rozmiarowych:

- **MINIFIL E** — 680 x 400 x 1032 mm
- **MINIFIL** — 680 x 400 x 1158 mm
- **MIKROFIL** — 680 x 598 x 1158 mm
- **LAMIL** — 1000 x 598 x 1263 mm

Polecamy również:

- komory laminarne do aptek szpitalnych
- komory laminarne do prac z cytostatykami
- profesjonalne urządzenia do oczyszczania powietrza w pomieszczeniach, gdzie wy-magana jest wysoka klasa czystości: **C. A. PLUS 350 i C. A. PLUS 850**.

Urządzenia KARSTULAN METALLI to:

- solidność profesjonalnego producenta – ISO 9001, CE
- prawie 30 lat doświadczenia w ich produkcji
- nowoczesna technologia, niezawodne działanie
- najwyższej jakości podzespoły, w tym filtry HEPA
- prosta obsługa i konserwacja, niskie koszty eksploatacji
- natychmiastowa dostawa z magazynu w Warszawie
- autoryzowany serwis gwarancyjny i pogwarancyjny, w tym pomiary kontrolne i validacja
- **24 miesięcznej gwarancji**

Wyłączny importer i przedstawiciel:

PHU SELMA IMPORT-EXPORT
ul. Cieszyńska 4/85, 02-716 Warszawa
tel. 0-22 847 8138, 0-601 347421
tel./fax 0-22 646 1320
www.selma.pl e-mail: selma@post.pl

CZY BĘDZIE CERTYFIKACJA TYTUŁU TECHNIKA FARMACEUTYCZNEGO W POLSCE?

doc. dr hab. Anita MAGOWSKA

Katedra i Zakład Historii Nauk Medycznych UM w Poznaniu
e-mail: anitamagowska@yahoo.com

Czy technicy farmaceutyczni mogą zajmować się opieką farmaceutyczną? W zakresie jakich czynności technicy mogą zastępować magistrów farmacji? Czy poszerzenie zadań zawodowych techników farmaceutycznych jest naprawdę pilną koniecznością?

Takie pytania mogą zaskakiwać tylko osoby nie interesujące się ani sytuacją demograficzną kraju, ani problemem niedoboru środków budżetowych na system opieki zdrowotnej i refundację leków. Kluczem do zrozumienia potrzeby zmiany zadań zawodowych techników farmaceutycznych i ich pośredniego zaangażowania w opiekę farmaceutyczną są bowiem pacjenci i ich potrzeby zdrowotne.

CERTYFIKATY JAKO MAKROTENDENCJA

Aktualnie zarysowujące się międzynarodowe tendencje dotyczące zatrudniania techników farmaceutycznych opierają się na dwóch przesłankach. Pierwsza to fakt, iż pokolenie powojennego wyżu demograficznego osiągnęło sześćdziesiątkę, a w ślad za nim kolejne generacje będą przekraczać granicę wieku według klasyfi-

kacji WHO uważaną za próg starości. Proces starzenia społeczeństw oznacza wzrost liczby osób chorych przewlekle, co wobec ogólnoszczególnego kryzysu gospodarczego oznacza, że odsetek pacjentów objętych bezpłatnym leczeniem i refundacją leków będzie malał lub co najwyżej utrzyma się na stałym poziomie.

Druga przesłanka wynika z koncepcji opieki farmaceutycznej, której celem jest zapewnienie bezpieczeństwa pacjentom przyjmującym leki, a także racjonalne ich stosowanie, zarówno tych ordynowanych na receptę i refundowanych ze środków publicznych jak i wydawanych bez recepty, stanowiących potencjalne źródło niekontrolowanych działań niepożądanych.

Opieka farmaceutyczna jest koniecznością, ale zarazem trudnym zadaniem dla przeciążonych pracą magistrów farmacji. Aby mogli realizować opiekę farmaceutyczną, muszą siedzić część innych obowiązków na techników farmaceutycznych, lecz nie na wszystkich, a jedynie na tych, którzy uzyskali odpowiednie certyfikaty.

To najważniejsza tendencja międzynarodowa dotycząca techników farmaceutycznych

i nie ma od niej odwrotu: szkoły kształcące techników farmaceutycznych muszą być akredytowane tak samo jak wydziały uniwersyteckie, a ich absolwenci, czyli technicy farmaceutyczni, muszą zdać egzaminy państwowie pozwalające na uzyskanie certyfikatu, zaś w dalszym życiu zawodowym na wykonywanie pracy w szerszym zakresie i za wyższe wynagrodzenie. W skali międzynarodowej technicy farmaceutyczni są więc środowiskiem niejednorodnym, złożonym z osób posiadających certyfikat i takich, które go nie posiadają.

Tendencja do uzyskiwania certyfikatów nie jest nowa i przeniknęła do farmacji z medycyny. Postęp naukowy wymusił wprowadzenie egzaminów państwowych dla absolwentów studiów lekarskich oraz przy uzyskiwaniu kolejnych stopni specjalizacji.

W wielu krajach specjalne egzaminy państwowie obowiązują też absolwentów studiów farmaceutycznych, a ich wyniki decydują o możliwościach zatrudnienia. Osoby, które uzyskały najwięcej punktów, mają możliwość wyboru wśród najatrakcyjniejszych ofert pracy. Takie zmiany obejmą też techników.

JAK WPROWADZONO CERTYFIKATY W USA

Certyfikaty dla techników farmaceutycznych wprowadzono najpierw w „ojczyźnie opieki farmaceutycznej”, czyli w USA, i jak dotąd nie są one obowiązkowe. Od 1993 r. niecała połowa amerykańskich techników farmacji, czyli około 140 tysięcy osób, uzyskała certyfikaty. Zasadniczo uzyskanie ich jest dobrowolne, ale wykonywanie pracy w szerszym zakresie i wykonywanie nietradycyjnych zadań zawodowych jest uwarunkowane posiadaniem certyfikatu.

W USA pierwszym, podjętym w 1988 r. krokiem ku wprowadzeniu certyfikatów dla techników farmaceutycznych było rozpoznanie przez administrację państwową zakresu wiedzy i umiejętności fachowych od nich wymaganych, a następnie ustalenie standardów kształcenia dla tej grupy. Należy podkreślić, że w Stanach Zjednoczonych akredytację uzyskało prawie sto programów kształcenia, a więc standardy nie oznaczają unifikacji kształcenia, jak to w Polsce bywa opatrznie pojmowane.

Następnym krok należał do dysponentów pieniędzy na refundacje leków. Płatnicy, czyli amerykańskie towarzystwa ubezpieczeniowe (w Polsce byłby to Narodowy Fundusz Zdrowia), podpisali umowy o refundację leków tylko z tymi aptekami ogólnodostępymi (bądź z sieciami aptek), w których znalazła zatrudnienie odpowiednia liczba farmaceutów – specjalistów w zakresie opieki farmaceutycznej i certyfikowanych techników farmaceutycznych. Badania naukowe potwierdziły,

że realizacja opieki farmaceutycznej powoduje zmniejszenie chorobowości i śmiertelności odlekkowej, a więc docelowo przyczynia się do zmniejszania nakładów na opiekę zdrowotną.

W ten radykalny sposób jednocześnie wprowadzono w USA opiekę farmaceutyczną i podwyższono wymagania stawiane na farmaceutycznym rynku pracy. Na amerykańskim rynku pracy farmaceutycznego bez specjalizacji w farmakoterapii/opiece farmaceutycznej i technikowi bez certyfikatu trudniej jest znaleźć pracę, chociaż jednocześnie zauważa się paradoksalny niedobór farmaceutów. Coraz trudniej jest ukończyć studia farmaceutyczne i zdać wymagane egzaminy państwowe.

W ciągu najbliższych dziesięciu lat w USA przewiduje się pięciokrotny wzrost zapotrzebowania na magistrów farmacji zaangażowanych w realizację opieki farmaceutycznej. W zaistniała lukę na rynku pracy muszą wejść technicy farmaceutyczni z dobrowolnie uzyskanym certyfikatem, przy czym od 2020 r. procedura certyfikacji będzie obowiązkowa dla wszystkich techników farmacji.

W Polsce pierwsze działania na rzecz ustalenia standardów kształcenia dla techników farmaceutycznych podjął przed kilkoma laty resort zdrowia. Na razie rezultatów tych działań jednak nie widać, a więc i droga do certyfikatów może być dłuża.

NOWE UPRAWNIENIA W SZPITALACH

Mogłoby z tego wynikać, że w krajach zachodnich najważniejsze i dotyczące techników

farmaceutycznych zmiany na rynku pracy dotyczą aptek ogólnodostępnych, ale tak nie jest. Z amerykańskich badań wynika, że znaczna liczba błędów popełnianych w zakresie farmakoterapii zdarza się w szpitalach. Rosnące zapotrzebowanie na certyfikowanych techników farmaceutycznych dotyczy przede wszystkim szpitali, gdzie płace są niższe niż w aptekach ogólnodostępnych i z związku z tym deficyt magistrów farmacji znaczny.

Mimo niższych zarobków prawie jedna czwarta amerykańskich farmaceutów pracuje w aptekach szpitalnych. Proporcje między farmaceutami a technikami w aptekach szpitalnych kształtuje się jak 1:1, przy czym jedna trzecia tych techników ma certyfikaty. W Polsce nawet nie jedna dwudziesta farmaceutów pracuje w aptekach szpitalnych, co pozostawiam bez komentarza.

W amerykańskich szpitalach zauważa się dotkliwy niedobór pielęgniarek, a certyfikowani technicy farmaceutyczni mogą w pewnym stopniu je zastępować. To oni rozmawiają z pacjentami przyjmowanymi do szpitali i pytają o uczulenia na leki, przyjmowane dotychczas leki, współistniejące choroby. Oceny tak zgromadzonych wiadomości o poszczególnych pacjentach dokonują magistrowie farmacji, którzy następnie weryfikują leki ordynowane w szpitalu przez lekarzy i w razie potrzeby sugerują zmiany.

Praca z pacjentami jest źródłem satysfakcji zawodowej zarówno dla magistrów jak i techników farmacji, a dla menedżerów szpitali korzystnym,

► odciążającym lekarzy od „pa pierkowej roboty” rozwiąza niem. W Polsce to jednak uto pia, bo partnerska współpraca farmaceutów z lekarzami i pie legniarkami w szpitalach jest rzadkością.

Amerykanie zaczęli powie rząć farmaceutom zadania kli niczne już pół wieku temu, za czyniąc od informacji nauko wej o lekach, monitorowania farmakoterapii u części pa cjientów (np. z niewydolnością nerek) i modyfikacji dawek lek ów w oparciu o wiedzę w za kresie farmakokinetyki. Z cza sem poszerzyły zadania per sonelu farmaceutycznego o bez pieczne przechowywanie i dys trybucję leków oraz doradza nie pacjentom, jak zapewnić największą skuteczność prze pisanych leków.

Innym problemem farmacji szpitalnej stały się nowe i coraz liczniejsze nazwy generyków, z czym przygotowujące dawki leków dla poszczególnych pa cjientów pielęgniarki nie za wsze sobie radzą. Biegłe po stu gają się nimi magistrowie i technicy farmacji i oni są pre dysponowani do „porcjowa nia” leków dla pacjentów, opieki nad zawierającymi środ ki odurzające apteczkami od działowymi oraz odciążania pielęgniarek od zadań związa nych z farmakoterapią.

W amerykańskich szpitalach technicy farmaceutyczni są za trudniani nawet na oddziałach chirurgii i intensywnej opieki medycznej, gdzie zabezpiecza ją prawidłowe wydawanie ge neryków i obserwują pa cjen tów znajdujących się w stanie ciężkim, w razie potrzeby wzy wając lekarzy i wskazując moż

liwość działań niepożądanych leków.

Opieka farmaceutyczna zosta ła zainicjowana prawie dwadzieścia lat temu, a więc nic dziwne go, że tendencja do przesuwania punktu ciężkości zainteresowań zawodowych farmaceutów z leku na pacjenta musiała w końcu objąć także techników.

INNE NIETRADYCYJNE ZADANIA TECHNIKÓW FARMACEUTYCZNYCH

Coraz częściej nietradycyjne zadania zawodowe powierza się technikom farmaceutycz nym w fabrykach leków. W dziale informacji naukowej technicy gromadzą dane literaturowe i internetowe o działa niach niepożądanych i interakcjiach wybranych produktów leczniczych, a ponadto opraco wują ulotki załączane do opakowań leków, przy czym osta tecznej weryfikacji ich treści dokonuje magister farmacji.

Amerykańskie Towarzystwo Farmaceutów Systemu Zdrowia (American Society of Health-System Pharmacists) definiuje technika farmaceutycznego jako osobę pracującą w aptece pod nadzorem magistra farmacji i pomagającą w czynnościami niewymagającymi oceny zawodowej farmaceuty. Tradycyjnie była to pomoc przy wykonywa niu i dyspensowaniu leków, jednak coraz częściej przyjmuje się, że zwiększenie uprawnień zawodowych techników przy czyni się do większego zaanga żowania magistrów farmacji w pracę kliniczną.

Odpowiednio przeskoleni technicy są też zatrudniani w działach telefonicznej infor

macji o lekach poszczególnych firm farmaceutycznych. Udzia lają wstępnych informacji, w razie potrzeby łącząc z magi strzem farmacji.

Oczywiście, technicy w coraz większym stopniu podejmują nowe zadania zawodowe także w aptekach ogólnodostępnych. Sięgnijmy ponownie do danych amerykańskich: statystyczny magister farmacji w aptece ogólnodostępnej realizuje co dziennie 160 recept. Uważa się, że to zbyt dużo, aby zapewnić pacjentom bezpieczną far makoterapię i udzielać po trzebnych wyjaśnień. Ponadto na globalnym rynku farmaceutycznym znajduje się ponad 100 tysięcy leków wydawanych bez recepty. W Polsce jest ich wprawdzie „tylko” niecałe 30 tysięcy, ale to i tak wiedza trudna do ogarnięcia.

Lobbujące na rzecz zwiększenia liczby leków wydawanych bez recepty firmy farmaceutyczne powinny jednocześnie wspierać rozwój opieki farmaceutycznej, która prowadzi do właściwego i bezpiecznego dla pacjentów stosowania produktów leczniczych. Z kolei rozwój opieki farmaceutycznej pociąga za sobą konieczność powierzania technikom farma ceutycznych nowych zadań za wodowych. Oczywiście tylko technikom z certyfikatem.

Adres do korespondencji:

doc. dr hab Anita Magowska
Katedra i Zakład Historii Nauk
Medycznych UM w Poznaniu
ul. Bukowska 70
68-812 Poznań
tel. 061 854 72 42

WŁAŚCIWOŚCI LECZNICZE I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA LEKÓW REKOMBINOWANYCH

mgr Jolanta RODZIEWICZ

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

Medical properties and the application safety of recombinant medicines

Streszczenie. Preparaty lecznicze najnowszej generacji, nazywane lekami rekombinowanymi, na rynku farmaceutycznym pojawiły się na początku XXI wieku i spowodowały prawdziwy przełom w medycynie, zmieniając radykalnie skuteczność terapii wielu dotąd nieuleczalnych, genetycznych i nie tylko, chorób. Określenie „leki rekombinowane” oznacza, że w odróżnieniu od tzw. leków chemicznych, uzyskiwanych w drodze syntezy chemicznej lub chemicznej modyfikacji substancji pochodzenia naturalnego, które zazwyczaj nie są wytwarzane przez organizm, powstają one w drodze procesów biotechnologicznych, przy użyciu metod inżynierii genetycznej. W ich efekcie powstają rekombinanty białkowe – kopie endogennych, aktywnych biologicznie białek, jak np. hormony, przeciwiąta, szczepionki, środki diagnostyczne. Obecnie w wyniku fragmentacji i łączenia nici DNA pochodzących od kilku różnych organizmów, dzięki technologii rekombinowanego DNA, uzyskiwane są białka wykorzystywane w leczeniu nowotworów, alergii, chorób autoimmunologicznych i neurologicznych, chorób krwi, infekcji czy chorób genetycznych.

Słowa kluczowe: *biofarmaceutika, czynnik rekombinowany, hemofilia, inżynieria genetyczna, leki biologiczne, leki biotechnologiczne, lek monoklonalny, lek rekombinowany, przeciwiąta monoklonalne, układ immunologiczny, zastosowanie terapeutyczne.*

Summary. The newest generation of medicinal products – called recombinant medicines – appeared on the pharmaceutical market at the beginning of the 21st century, and caused a real breakthrough in medicine, radically changing the efficiency of therapies for many diseases which, until then, had been incurable. The term „recombinant medicines” refers to those medicines that – apart from so-called chemical medicines, which are obtained either via chemical synthesis or via chemical modification of natural substances that usually cannot be produced by an organism – are made via a biotechnological process, using engineering methods. As a result, the recombinant proteins are created-copies of endogenic, biologically active proteins such as hormones, antibodies, vaccines, and diagnostics. Currently, by the fragmentation and connection of DNA threads – which come from a few different organisms – and owing to recombinant DNA technology, we can receive the proteins which are used in the treatment of cancer, allergy, autoimmunological and neurological diseases, blood related diseases, infections or genetic disorders.

Keywords: *biopharmaceutics, haemophilia, recombinant factor, genetic engineering, biological medicines, biotechnological medicines, monoclonal medicine, recombinant medicine, monoclonal antibodies, therapeutic use.*

WSTĘP

Do końca ubiegłego wieku na światowym rynku farmaceutycznym dominowały leki chemiczne uzyskiwane w drodze syntezy

chemicznej lub chemicznej modyfikacji substancji pochodzenia naturalnego (zazwyczaj substancje te nie są wytwarzane przez organizm). Z początkiem XXI wieku, wraz z nadaniem metod inżynierii ➤

- genetycznej i wykorzystaniem biotechnologii w przemyśle farmaceutycznym, rozpoczęła się era leków biologicznych i stosującej je terapii biologicznej.

Rozwój inżynierii genetycznej i biologii molekularnej oraz wiedzy o procesach immunologicznych towarzyszących wielu chorobom doprowadził do stworzenia nowej generacji leków, zwanych lekami biologicznymi. Leki te stały się obecnie alternatywą w terapii wielu chorób, zwłaszcza o podłożu autoimmunologicznym, w sytuacjach, gdy zawodzą środki tradycyjne. Zajęły one znaczącą pozycję w onkologii, endokrynologii, gastroenterologii i reumatologii.

Leki biologiczne to grupa leków ściśle związkanych z cząsteczkami biologicznie czynnymi, naturalnie występującymi w organizmie człowieka, działającymi przez wpływ na mechanizmy przez nie mediowane.

Leki biologiczne to grupa leków ściśle związkanych z cząsteczkami biologicznie czynnymi, naturalnie występującymi w organizmie człowieka, działającymi przez wpływ na mechanizmy przez nie mediowane. Mogą one naśladować funkcje prawidłowych białek ludzkich, wpływać na interakcje między różnymi biologicznie czynnymi cząsteczkami, na receptory komórko-we. Niektóre są to cząsteczki naturalnie występujące (insulina, erytropoetyna, czynniki wzrostu), kiedy indziej substancje te są tak zaprojektowane, by wpływały na różne mechanizmy leżące u podłożu chorób (antagoniści interleukin). Są one wytwarzane metodami biotechnologicznymi przy użyciu metod inżynierii genetycznej przez komórki bakterii, grzybów, roślin lub ssaków (rekombinanty białkowe – kopie endogennych, aktywnych biologicznie białek – np. hormony, przeciwciała, szczepionki) i nazywamy je lekami biotechnologicznymi.

Główne grupy leków biologicznych to przeciwciała monoklonalne, rekombinowane białka ludzkie, leki wpływające na reakcje immunologiczne, działające wybiórczo na poziomie molekularnym na różne etapy patogenezy chorób (głównie zapalnych i nowotworowych – wybiorcze leki immunosupresyjne lub immunomodulujące).

Biotechnologia wykorzystująca inżynierię genetyczną oferuje także możliwości poprawy właściwości farmakokinetycznych i dostępności biologicznej już znanych środków leczniczych [1].

Biotechnologia wykorzystująca inżynierię genetyczną oferuje także możliwości poprawy właściwości farmakokinetycznych i dostępności biologicznej już znanych środków leczniczych.

OD PENICYLINY DO BIOFARMACEUTYKÓW

W wieku XX miały miejsce dwa szcze-gólnie ważne dla rozwoju nowoczesnej biotechnologii leków momenty, które spo-wodowały silny wzrost pozycji rynkowej nowoczesnych leków biotechnologicznych i rozszerzanie się możliwości ich zastosowań terapeutycznych. Pierwszy z tych mom-entów to rozpoczęcie w połowie lat czterdziestych XX w. wieloprzemysłowej produkcji pierwszego antybiotyku naturalnego – penicyliny G, a w ślad za nią opracowanie nowych technologii biosyntezy kolejnych antybiotyków i innych biopro-duk-tów. Drugi moment, który stał się po-czątkiem ery nowoczesnej biotechnologii, to lata osiemdziesiąte – rok 1982, gdy do lecznictwa wprowadzono pierwszy lek uzy-skany drogą inżynierii genetycznej – rekombinowaną ludzką insulinę, rok 1985 r., gdy zarejestrowano pierwszy rekombino-wany hormon wzrostu, i rok 1986, gdy za-rejestrowano dwie pierwsze rekombino-wane cytokiny: interferon alfa-2a i interfe-ron alfa-2b oraz pierwszą rekombinowaną szczepionkę przeciwko wirusowemu zapa-leniu wątroby typu B.

Tempo wzrostu udziału leków biotechno-logicznych w wartości światowego rynku le-ków okazało się zawrotne: w roku 2004 szacowano go na 20%, zaś na rok 2010 przewiduje się, że będzie stanowił już 50% rynku farmaceutycznego na świecie.

Dzięki szybkiemu rozwojowi biologii mo-lekularnej i technologii rekombinowanego DNA oraz technologii przeciwciał mono-klonalnych rozpoczęto w skali przemysłowej produkcję leków o strukturze polipeptydowo-białkowej. Określa się je najczę-ściej mianem „biofarmaceutyków”, ale za-liczane są także do znacznie szerszej klasy leków nazywanych „biotechnologicznymi” lub „biologicznymi produktami leczniczy-mi” (używa się także terminów: „białka te-rapeutyczne” lub „terapeutyczne przeciwi-ciała monoklonalne”, które obejmują bio-farmaceutyki, czyli leki o strukturze poli-peptydowo-białkowej, otrzymywane z za-

stosowaniem metod rekombinowanego DNA lub technologii przeciwciał monoklonalnych) [2].

Leki biotechnologiczne to białka wytwarzane wewnętrzny żywych, wyizolowanych komórek, które dzięki swojej strukturze precyzyjnie rozpoznają właściwe miejsce w organizmie (np. konkretne receptory) i działają w sposób celowany. Aby komórka mogła wytworzyć białka lecznicze, wprowadza się do jej genomu specjalnie przygotowany łańcuch DNA, zawierający informację dotyczącą produkcji żądanego białka. Następnie komórki są namnażane, a po uzyskaniu odpowiedniej ilości komórek rozpoczyna się faza produkcji białka. Kolejnym etapem jest oczyszczanie białka. Ostatnia faza produkcji leków biotechnologicznych, to wytworzenie stabilnej postaci farmaceutycznej. Uzyskuje się ją poprzez rozpuszczenie białka w specjalnych roztworach i schłodzenie. Ponieważ białka lecznicze po przyjęciu doustnym zostałyby zniszczone w kwaśnym soku żołądkowym, a następnie po prostu strawione, iniekcje nadal są więc podstawową drogą dostarczania leków biotechnologicznych do organizmu.

Większość biofarmaceutyków wytwarza się z użyciem rekombinowanych bakterii (głównie *Escherichia coli*) i drożdży (głównie *Saccharomyces cerevisiae*), rekombinowanych linii komórkowych organizmów wyższych oraz – w przypadku przeciwciał monoklonalnych – w hybrydowych kulturach międzygatunkowych. W skład biofarmaceutyków wchodzą rekombinowane hormony, interferony, interleukiny, hematopoetyczne czynniki wzrostu, czynnik martwicy nowotworów, czynniki krzepnięcia krwi, preparaty tromboliyczne, enzymy terapeutyczne, przeciwciała monoklonalne i szczepionki, które znalazły zastosowanie w leczeniu lub zapobieganiu takich schorzeń, jak: cukrzyca, niedobór wzrostu u dzieci i osób dorosłych, zawał serca, zaśoinowa niewydolność serca, udar mózgu, stwardnienie rozsiane, neutropenia, trombocytopenia, anemia, zapalenie wątroby, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba

Crohna, astma, białaczka i wiele chorób nowotworowych.

Jako pierwsze biofarmaceutiki na światowe rynki farmaceutyczne wprowadzono rekombinowane białka o strukturze aminokwasowej, identycznej z natywnymi białkami ludzkimi, wytworzone w celu zastąpienia lub uzupełnienia niedoboru naturalnych białek. Stanowią one obecnie pierwszą generację tych leków.

W grupie drugiej generacji biofarmaceutyków jako pierwsze pojawiły się te, w których naturalne białko zostało celowo poddane modyfikacjom dotyczącym zmiany sekwencji aminokwasów, zmiany składników cukrowych (w przypadku biofarmaceutyków glikozylowanych), kowalencyjnego przyłączania innych cząsteczek chemicznych do białek leczniczych, np. polietylenoglikolu, lub fuzji dwu- albo więcej polipeptydów.

Jednymi z pierwszych biofarmaceutyków, które zostały poddane takiemu modyfikowaniu, były insuliny i preparaty tromboliyczne. Zmiany sekwencji niektórych aminokwasów (inerca, delekcja lub substytucja) w łańcuchach insuliny spowodowały otrzymanie szybko- i długodziałających analogów insuliny, a w wyniku usunięcia określonych domen strukturalnych lub zastąpienia aminokwasów w trzech pozycjach w tkankowym aktywatorze plazmognenu uzyskano drugą generację trombolików o przedłużonym okresie półtrwania. W przypadku biofarmaceutyków glikozylowanych (np. erytropoetyna, glukocerebrozydaza) zmiana ilości i jakości rozgałęzionych struktur cukrowych powoduje wydłużenie okresu półtrwania w zmodyfikowanej cząsteczce.

W ostatnich latach wprowadzono do lecznictwa formy PEG-interferonu alfa-2a i alfa-2b oraz zmodyfikowany poprzez pegylację hematopoetyczny czynnik wzrostu – filgrastim.

Do drugiej generacji biofarmaceutyków należą także białka fuzyjne (hybrydowe), stanowiące jedne z najbardziej innowacyjnych produktów inżynierii genetycznej i składające się z dwóch lub więcej natural-

**Większość
biofarmaceutyków
wytwarza się
z użyciem
rekombinowanych
bakterii (głównie
Escherichia coli)
i drożdży (głównie
*Saccharomyces
cerevisiae*),
rekombinowanych
linii komórkowych
organizmów
wyższych oraz
– w przypadku
przeciwciał
monoklonalnych –
w hybrydowych
kulturach
międzygatunkowych.**

- nych białek albo fragmentów białek połączonych ze sobą bezpośrednio lub za pomocą krótkiego linkera. Łączenie białek terapeutycznych z fragmentami lub całymi przeciwciałami ma na celu uzyskanie białek fuzyjnych o ulepszonych właściwościach.

Do grupy biofarmaceutyków zaliczane są także przeciwciała monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne I generacji to preparaty pochodzenia mysiego, otrzymywane klasyczną technologią hybrydową opracowaną w 1975 roku przez biologa argentyńskiego, prof. uniwersytetu w Cambridge Cesara Milsteina i Georgesa Koehlera, immunologa niemieckiego (obaj zostali laureatami Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny w roku 1984). Ze względu na wywoływanie reakcji alergicznych wykorzystywano je głównie w celach analitycznych i diagnostycznych. Ponadto charakteryzowały się one relatywnie krótkim okresem biologicznego półtrwania. Tylko niektóre z nich znalazły zastosowanie terapeutyczne.

Dzięki wprowadzeniu do technologii przeciwciała monoklonalnych i metod inżynierii genetycznej otrzymano humanizowane, do stosowania w medycynie, preparaty zaliczane do II generacji przeciwciała monoklonalnych, które stanowią bardzo ważną grupę leków stosowanych w onkologii i wielu chorobach o podłożu immunologicznym. Charakterystyczną cechą tego typu przeciwciała monoklonalnych jest znaczco zredukowana lub wyeliminowana immunogenność.

Najnowsza generacja biofarmaceutyków to cząsteczki nonsensowne, które mogą zaburzać proces komunikacji prowadzący do wytwarzania przez komórki niepożądanych białek. Pierwszy lek z tej grupy, oligonukleotyd nonsensowny, stosowany w leczeniu zapalenia siatkówki spowodowanego zakażeniem cytomegalowirusem (CMV) u chorych na zespół nabytego niedoboru odporności, zarejestrowano niedawno w Stanach Zjednoczonych [2].

Dużym wyzwaniem i przyszłością dla terapii biologicznej z udziałem biofarmaceutyków jest grupa chorób o podłożu zapальnym, w powstawaniu których uczestniczy

układ immunologiczny. Charakteryzuje się one zaburzeniami immunologicznymi, przewlekłym procesem zapalnym i uszkodzeniem tkanek. Ponieważ choroby zapalone dotyczą wielu układów, takich jak pokarmowy, krążenia, kostno-stawowy, nerwowy, oddechowy czy skóra, różnią się one obrazem klinicznym, mają natomiast wspólne szlaki molekularne powstałe wskutek nieprawidłowego lub nadmiernego wytwarzania cytokin. Do grupy cytokin prozapalnych należą m.in. TNF-alfa, IL-1 i IL-6 uczestniczące w wielu typach schorzeń o podłożu zapalnym. Dlatego celowe było wprowadzenie do terapii leków interagujących w poziom cytokin, w tym preparatów uzyskanych drogą rekombinacji DNA i technik przeciwciała monoklonalnych.

Biofarmaceutycy blokujące czynnik martwicy nowotworów TNF-alfa i interleukinę-1 (IL-1), które wprowadzono do lecznictwa w końcu lat dziewięćdziesiątych, stanowią przełom w hamowaniu postępu reumatoidalnego zapalenia stawów. W latach 2000-2003 dla preparatów etanercept, infliximab i adalimumab rozszerzono wskazania terapeutyczne o nieswoistą chorobą zapальną jelita – chorobę Leśniowskiego-Crohna, w której dochodzi m.in. do zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością cytokin prozapalnych i przeciwapalnych, oraz o leczenie łuszczyca.

Niezwykle ważnym celem terapeutycznym dla nowych biofarmaceutyków są choroby układu krążenia, takie jak miażdżycy, choroba niedokrwienienna serca i przewlekła niewydolność serca. Istnieją dowody na to, że w patogenezie miażdżycy ważną rolę odgrywa proces zapalny dotyczący ściany naczynia, na którego rozwój i przebieg wpływają cytokiny prozapalne, m.in. IL-1, IL-6 i TNF-alfa. Nasilenie zmian miażdżycowych stwarza ryzyko zaostrzenia choroby niedokrwiennej, a w konsekwencji zawału serca. Także w przewlekłej niewydolności serca stwierdzono w surowicy krwi podwyższony poziom cytokin prozapalnych z grupy interleukin oraz TNF-alfa.

Na różnych etapach badań są prace oceniające skuteczność biofarmaceutyków

Dzięki wprowadzeniu do technologii przeciwciała monoklonalnych i metod inżynierii genetycznej otrzymano humanizowane, do stosowania w medycynie, preparaty zaliczane do II generacji przeciwciała monoklonalnych, które stanowią bardzo ważną grupę leków stosowanych w onkologii i wielu chorobach o podłożu immunologicznym.

blokujących działania cytokin prozapalnych (np. etanercept) i stosowanych dożylnie immunoglobulin, które poprawiają frakcję wyrzutową lewej komory serca u chorych z niedokrwienią i samoistną kardiomiopatią rozstrzeniową oraz powodując wzrost wydolności wysiłkowej chorych, w skojarzeniu ze stosowanym dotychczas standardowym leczeniem. Muszą one być potwierdzone w badaniach klinicznych przeprowadzonych w dużych grupach chorych, z twardym punktem końcowym dotyczącym śmiertelności.

Inne ważne cele terapeutyczne dla nowych preparatów biofarmaceutycznych to astma będąca schorzeniem układu oddechowego o podłożu zapalnym, stwardnienie rozsiane (z nadprodukcją TNF-alfa, IL-6, IL-12 i IL-23), gorączka u chorych przebywających na oddziałach intensywnej terapii występująca z przyczyn innych niż zakażenia, w powstaniu której odgrywają rolę cytokiny.

TRADYCYJNY LEK SYNTETYCZNY A LEK BIOTECHNOLOGICZNY

Wytwarzane na relativnie dużą skalę (znacznie krótszy, 4-10 zamiast 14-17 lat, jest czas upływający od ich klonowania do wprowadzenia na rynek), leki biotechnologiczne stają się bardziej dostępne dla pacjenta. Rozwijający się rynek biofarmaceutyków przyniósł ogromny postęp w terapii wielu chorób: produkty te zoptymalizowały przez tysiąclecia doskonalone przez naturę, a nawet poprawione struktury i otworzyły nowe możliwości terapeutyczne, dając absolutną pewność zamierzonych w leczeniu efektów terapeutycznych oraz bezpieczeństwo stosowanych w nim produktów leczniczych [3].

Leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi odgrywają obecnie główną rolę w farmakoterapii wielu chorób, zwłaszcza tych, w których tradycyjne leki chemiczne były nieskuteczne. Jedną z głównych dziedzin, w których stosuje się biofarmaceutiki, jest zatem onkologia. Obecnie dostępne leki biotechnologiczne uważa się za bez-

pieczne i bardzo dobrze tolerowane, a typowe dla tej grupy preparatów zawierających białka i polipeptydy reakcje immunologiczne są rzadkie.

Leki biotechnologiczne i konwencjonalne leki chemiczne różnią się fundamentalnie pod względem struktury i mechanizmów działania [1, 3]. Całkowicie odmienne są sposoby ich wytwarzania. Leki biotechnologiczne są wytwarzane przez żywe komórki, a leki chemiczne w procesach chemicznych. Struktura cząsteczek bioleków jest w związku z tym nieporównywalnie bardziej złożona i znajduje to odzwierciedlenie w ich masie cząsteczkowej, która jest średnio 100-1000-krotnie większa. Dla porównania biofarmaceutyk, interferon b, charakteryzuje się masą cząsteczki 19 000 D, podczas gdy cząsteczka przedstawiciela leków klasycznych, kwasu acetylosalicylowego ma masę jedynie 180 D [4]. Tak różna masa cząsteczki nie jest jednak główną przyczyną ich odmienności, gdyż należy pamiętać, że złożona budowa białek stanowiących produkty farmaceutyczne jest też uwarunkowana ich strukturą (drugorzędową, trzeciorzędową oraz tzw. czwartorzędową), która wyznacza specyficzne interakcje z wieloma innymi białkami i receptorami w narządach docelowych.

Właściwości farmakodynamiczne farmaceutyków biologicznych i chemicznych zależą od ich zdolności do swoistych interakcji z procesami biologicznymi. Podczas gdy leki chemiczne wpływają na ogólny na jeden lub najwyższej kilka procesów (zazwyczaj reakcji enzymatycznych), biofarmaceutiki wykazują znacznie bardziej złożone działanie. Przykładem jest wspomniany interferon, który oddziałuje na ekspresję ponad 40 genów. Z tych też powodów pełnego mechanizmu działania leków biologicznych w zasadzie nie można określić [5]. W przeciwieństwie do tego procesy syntezy leków chemicznych są zazwyczaj łatwe do opisania, podobnie jak sama struktura leku, opisywana wzorem chemicznym. Ponadto w wielu przypadkach lek biologiczny w swojej postaci finalnej, czyli tej, w której jest podawany pacjentowi,

Leki biotechnologiczne są wytwarzane przez żywe komórki, a leki chemiczne w procesach chemicznych.

Leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi odgrywają obecnie główną rolę w farmakoterapii wielu chorób, zwłaszcza tych, w których tradycyjne leki chemiczne były nieskuteczne. Jedną z głównych dziedzin, w których stosuje się biofarmaceutiki, jest zatem onkologia.

- nie zawiera jednej ścisłe określonej cząsteczki, ale jest mieszaniną różnych izoform. Na przykład w skład preparatu czynnika wzrostu, rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny, wchodzi wiele izoform o różnych własnościach farmakokinetycznych [6, 7]. Ponadto leki biologiczne niemal zawsze podaje się parenteralnie lub wziewnie i dlatego są one bardzo wrażliwe na warunki zewnętrzne, takie jak temperatura czy nasłonecznienie, a to z kolei wymaga ścisłego przestrzegania zasad ich przechowywania.

Leki biologiczne niemal zawsze podaje się parenteralnie lub wziewnie i dlatego są one bardzo wrażliwe na warunki zewnętrzne, takie jak temperatura czy nasłonecznienie, a to z kolei wymaga ścisłego przestrzegania zasad ich przechowywania.

Czynniki rekombinowane, koncentraty czynników krzepnięcia stosowane w leczeniu chorych na hemofilię, opracowano dzięki zaawansowanym technikom biologii molekularnej. Ich źródłem są przecinane i łączone nici DNA pochodzące od kilku różnych organizmów.

REKOMBINOWANE CZYNNIKI KRZEPNIĘCIA

Jedną z dziedzin, w której znajdują zastosowanie leki rekombinowane, jest hemofilia, w leczeniu której naśladują one działanie ludzkich białek, a jednocześnie dzięki procesowi produkcji pozwalają na całkowite wyeliminowanie zagrożeń związanych z nieznanymi obecnie patogenami przenoszonymi przez krew.

Hemofilia to rzadkie, genetycznie uwarunkowane zaburzenie krzepnięcia krwi – zwane też wrodzoną skazą krewotoczną. Powoduje ją brak lub obniżenie poziomu białka osocza uczestniczącego w procesie krzepnięcia krwi. Osoby zdrowe posiadają wszystkie czynniki krzepnięcia, począwszy od I do XIII. Osoby chore na hemofilię nie mają jednego z tych czynników lub też jego poziom jest niewystarczający.

Najczęstsza postać hemofilii – hemofilia A – jest efektem zmniejszenia aktywności czynnika krzepnięcia VIII, a hemofilia B – czynnika IX. Ponieważ geny kodujące te białka są sprzężone z płcią, na hemofilię chorują przede wszystkim mężczyźni. Schorzenie ujawnia się zazwyczaj na przełomie 1. i 2. roku życia, gdy po zwykłym skaleczeniu u dziecka występuje przedłużone krewotocze.

Najbardziej charakterystycznymi objawami ciężkiej hemofilii są samoistne krewotocze do stawów, które zaczynają się między 3. i 4. rokiem życia. W ciągu roku chory może doznać od 20 do 40 takich krewotoczy,

co prowadzi do zwyrodnienia stawów, które to jest źródłem silnego bólu i stopniowo prowadzi do kalectwa. W hemofilię dochodzi również do krewotoczy do innych tkanek i narządów, jak mięsień czy mózg, co może być groźne dla życia.

Uszkodzenie stawów powodowane powtarzającymi się krewotoczy do stawów, zwane artropatią hemofilową, jest jednym z najbardziej wyniszczających i kosztownych następstw hemofilii. Może ono prowadzić do długotrwałego procesu zapalnego oraz pogorszenia funkcji stawów, a w końcu do utraty jego ruchomości.

Historycznym krokiem w kierunku zapewnienia pacjentom bezpiecznej terapii i uchronienia ich przed zakażeniem przenoszonymi drogą kwiopochodną było opracowanie pierwszych osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia, lecz mimo ogólnego postępu w zakresie produkcji oraz inaktywacji wirusów, bezpieczeństwo ich stosowania okazało się niepełne. Przez niemal dwadzieścia lat poszukiwano więc kolejnej generacji rekombinowanego czynnika VIII tworzonego z myślą o całkowitym uniezależnieniu produkcji tej cząsteczko od białek ludzkich i zwierzęcych. Rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII i IX trzeciej generacji wprowadzono na rynek na początku XXI wieku.

Czynniki rekombinowane, koncentraty czynników krzepnięcia stosowane w leczeniu chorych na hemofilię, opracowano dzięki zaawansowanym technikom biologii molekularnej. Ich źródłem są przecinane i łączone nici DNA pochodzące od kilku różnych organizmów. W czynnikach rekombinowanych gen ludzkiego czynnika krzepnięcia wprowadzono do komórek zwierzęcych i za ich pośrednictwem produkowany jest ludzki czynnik krzepnięcia. Czynniki rekombinowane nie są produkowane z krwi. Koncentraty rekombinowane są bardzo starannie przebadane, a ich wysoka jakość stale doskonalona. Produkty trzeciej generacji są całkowicie wolne od patogenów, które mogłyby zawierać krew.

Chociaż w przypadku koncentratów re-

kombinowanych źródłem czynników krzepnięcia nie jest krew, otrzymywany czynnik krzepnięcia jest prawie identyczny z naturalnym. Proces naturalny i proces produkcji czynników rekombinowanych wykorzystuje te same lub trochę zmodyfikowane instrukcje zapisane w genie kodującym czynnik krzepnięcia.

Obecnie produkty rekombinowane stosowane w hemofilię dzielimy na:

- produkty pierwszej generacji (np. Recombinate), które nie są wytwarzane z krwi ludzkiej, ale w procesie produkcji oraz dla stabilizacji końcowego produktu wykorzystano niektóre proteiny ludzkie – albuminy, surowicę ludzką),
- produkty rekombinowane drugiej generacji stabilizowane cukrami zamiast albuminy ludzkiej (np. czynnik IX BeneFIX, produkowany bez krwi czy też innych produktów krwiopochodnych, zbliżony do produktów pierwszej generacji, ale w końcowej fazie jego produkcji nie są dodawane albuminy ludzkie),
- produkty trzeciej generacji (np. Advate w trakcie procesu produkcyjnego i w końcowym produkcie nie ma dodawanych protein ludzkich lub zwierzęcych).

Produkty trzeciej generacji powstały dla tego, że dodawanie protein ludzkich i zwierzęcych niosło ryzyko zanieczyszczenia produktu końcowego. Aby całkowicie je wyeliminować, wprowadzono modyfikacje technologii wytwarzania czynników rekombinowanych. Dodatkowo dla produktu trzeciej generacji Advate zastosowano wysoce skutecną metodę eliminacji wirusów. Advate okazał się produktem, który nie wywołuje prawie żadnych reakcji alergicznych i jest bardzo dobrze tolerowany przez chorych na hemofilię. Badania wykazały bardzo rzadkie występowanie inhibitora czynnika krzepnięcia w wyniku stosowania tego leku.

Synteza rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII odbywa się w komórkach jajnika lub komórkach nerki zarodka chomika chińskiego. Oba rodzaje komórek są wykorzystywane do wytwarzania różnych

rekombinowanych białek od wielu lat (m.in. erytropoetyny, interferonu). Komórki chomika chińskiego pozwalają na modyfikację genów czynnika VIII, a przede wszystkim nie przenoszą ludzkich wirusów. Jedną pobraną komórkę powiela się na skalę produkcyjną.

Geny ludzkie, które są odpowiedzialne za produkcję czynnika VIII, naukowcy dołączają do genetycznie zmienionego wirusowego DNA. W wyniku działań inżynierii genetycznej specjalny odcinek DNA ulega otwarciu za pomocą enzymu, a następnie do łańcucha DNA wbudowywana jest kopia genu kodującego czynnik krzepnięcia VIII, po czym łańcuch DNA jest zamknięty. Taką hybrydę nazywamy wektorem. Wektor przenosi gen ludzkiego czynnika krzepnięcia do komórek zwierzęcych. Tak przygotowane komórki zwierzęce są umieszczane w dużym zbiorniku z płynem, tzw. medium, który zawiera substancje odżywcze potrzebne dla rozwoju linii tkankowych.

Rekombinowany czynnik VIII jest wydzielany z komórek do podłoża hodowlanego, a następnie ekstrahowany metodą chromatograficzną. Produkt umieszczany jest w zamrażarce (-60°C), a kolejne kroki to finalna formulacja i dodanie syntetycznych substancji stabilizujących. Na zakończenie procesu produkcji czynnik trafia do opakowań, poddawany jest procesowi liofilizacji i etykietowania.

Ludzkie i zwierzęce białka dotyczące stosowane w celu wzbogacenia podłoża hodowlanego oraz ludzka albumina, która pełniła rolę stabilizatora końcowego produktu, były potencjalnym źródłem zakażenia chorobami, których dziś jeszcze nie potrafimy rozpoznać. Chodzi tu głównie o takie wirusy, których dotąd jeszcze nie znamy, oraz o wirusy bezotoczkowe i prony. Aby całkowicie wyeliminować to ryzyko, w technologii wytwarzania czynników rekombinowanych zastąpiono białka zwierzęce roślinnymi. Do czasu rejestracji w 2003 roku rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII produkowanego bez kontaktu oraz niezawierającego białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego

Geny ludzkie, które są odpowiedzialne za produkcję czynnika VIII, naukowcy dołączają do genetycznie zmienionego wirusowego DNA.

Produkty trzeciej generacji powstały dla tego, że dodawanie protein ludzkich i zwierzęcych niosło ryzyko zanieczyszczenia produktu końcowego. Aby całkowicie je wyeliminować, wprowadzono modyfikacje technologii wytwarzania czynników rekombinowanych.

- w procesie oczyszczania wszystkich rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII używano przeciwciał monoklonalnych pochodzących z mysich linii komórkowych. Z uwagi jednak na możliwość przenoszenia nieznanych współcześnie czynników chorobotwórczych, w najnowszych lekach wykorzystuje się wyłącznie syntetyczne aminokwasy.

Wiele krajów z uwagi na ryzyko zakażeń i związane z nimi dodatkowe koszty leczenia postanowiło zapewnić wszystkim pacjentom chorym na hemofilię dostęp do preparatów rekombinowanych.

Od połowy lat osiemdziesiątych oprócz rutynowych testów krwi czynniki krzepnięcia poddawane są skomplikowanym procedurom oczyszczającym za pomocą przeciwciał monoklonalnych, nanofiltracji oraz procesowi inaktywacji wirusów (pasteryzacja, metoda rozpuszczalnik/detergent). Rezultaty takich procedur bezpieczeństwa stosowanych wobec preparatów krwiopochodnych są pozytywne: od prawie 20 lat na całym świecie wśród chorych na hemofilię nie wykryto przypadku infekcji wirusem HIV [3, 4, 7, 11, 13].

Zalety leków rekombinowanych w porównaniu do leków osoczopochodnych to:

- znaczne obniżenie ryzyka a w przypadku czynników krzepnięcia produkowanych bez kontaktu oraz niezawierających białek pochodzenia ludzkiego czy zwierzęcego całkowita (do zera) likwidacja ryzyka przeniesienia nawet nieznanych współcześnie czynników chorobotwórczych,
- łatwiejsza dostępność (nie wymagają pozyskiwania osocza).

Rekombinowane czynniki krzepnięcia są jednak w podobnym do osoczopochodnych czynników procencie obarzone ryzykiem wystąpienia inhibitora, czyli niekorzystnego zjawiska powstawania alloprzeciwciał przeciwko podawanemu czynnikowi u wcześniej leczonych pacjentów. Mniejsza jest także objętość infuzyjna preparatów rekombinowanych niż preparatów otrzymywanych z krwi [4, 9, 13].

W zaleceniach postępowania obowiązujących w wielu krajach rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII i IX uznawane są za leki z wyboru odpowiednio w hemofili A i B. Kanada jako pierwsza wprowadziła takie zalecenia już w 1999 roku. W 2003 ro-

ku, jako standard, przyjęła to Wielka Brytania, a USA w 2006 r. Rok później zalecenia takie ogłosiła rada naukowa powołana przez kraje bałtyckie: Litwę, Łotwę i Estonię. W Hiszpanii podobne wytyczne przyjęto w 2008 roku, podobnie jak w Polsce.

Wiele krajów z uwagi na ryzyko zakażeń i związane z nimi dodatkowe koszty leczenia postanowiło zapewnić wszystkim pacjentom chorym na hemofilię dostęp do preparatów rekombinowanych (Anglia, Irlandia, Dania, Szkocja, Kanada), a w większości krajów „starej” Unii Europejskiej rekombinowany czynnik VIII już w 2003 r. stanowił 50-80% ogólnego zużycia koncentratów czynnika VIII (Szwecja, Niemcy, Holandia, Anglia, Francja, Belgia, Norwegia, Włochy, Szwajcaria, Portugalia, Austria, Grecja). Ekspertki podkreślają, że w sytuacji ograniczonych środków finansowych pierwszeństwo w dostępie do koncentratów rekombinowanych należy przyznać pacjentom uprzednio nialeczonym, w drugiej kolejności pacjentom, którzy nie zostali zakażeni wirusami HIV ani HCV, następnie pacjentom HIV-dodatnim, a w ostatniej kolejności zakażonym wirusem HCV.

W polskich zaleceniach postępowania we wrodzonych skazach krewotocznych oraz europejskich zasadach opieki nad chorymi na hemofilię podkreślono bezpieczeństwo koncentratów rekombinowanych i zasugerowano stosowanie tych leków w leczeniu hemofilii. Upowszechnienie nowoczesnych leków rekombinowanych zapewne wpłynie również na koszt ich wytwarzania, co pozwoli wkrótce udostępnić leki rekombinowane wszystkim zainteresowanym [3, 5, 6, 11, 13].

PODSUMOWANIE

Biotechnologia i wytwarzane dzięki jej osiągnięciom leki są dzisiaj powszechnie stosowane niemal we wszystkich dziedzinach medycyny. Biofarmaceutyki stworzyły bowiem możliwości, jakich nie dawały tradycyjne leki chemiczne. Wygasanie ochrony patentowej na wiele bioleków spowoduje pojawić się w najbliższych latach wie-

lu preparatów biopodobnych, które stworzą alternatywy leczenia wielu chorób, pod warunkiem, że zasady ich rejestracji, oznaczania i monitorowania działań niepożądanych będą ściśle przestrzegane. Wymaga to jednak wprowadzenia szczegółowych i jednoznacznych uregulowań prawnych. By zapewnić pacjentom bezpieczeństwo i skuteczność leczenia biofarmaceutycznymi, lekarze i farmaceuci muszą mieć świadomość istotnych różnic, jakie występują w przypadku generyków leków chemicznych i produktów biopodobnych.

Adres do korespondencji:

Redakcja
„Czasopisma Aptekarskiego”
ul. Obarowska 23/2
04-337 Warszawa
tel. 022 879 98 69

Piśmiennictwo:

12. Kaliszan R.: *Biotechnologia farmaceutyczna: nowe sposoby terapii skutecznej i bezpiecznej*, Czasopismo Aptekarskie nr 8-9, 2009.
 13. Moskała M., Polak J., Chruściel M., Fenikowski D.: *Zastosowanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VII w leczeniu krwotoku z części nosowej gardła u chorego z rozległym urazem czołowo-podstawnym*. Neurol. Neurochirur. Pol. 2004; 38.
1. Kaliszan R.: *Fascynująca farmacja XXI wieku*, wykład w PAN, 2008.
 2. Jarecka M., Borowicz P.: *Terapeutyczne i rynkowe perspektywy rekombinowanych leków*, Biotechnologia, 2005, 4(71), 7-27.
 3. Bialik W.: *Leki biotechnologiczne – możliwości i zagrożenia*, materiał z prezentacji na konferencji prasowej na temat leków rekombinowanych w Warszawie, 2009.
 4. Zdziarska J., Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Mital A., Podolak-Dawidziak M., Windyga J., Zawińska K.: *Właściwości lecznicze i bezpieczeństwo rekombinowanych preparatów czynnika VIII i IX krzepnięcia*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2009, 119(6).
 5. Windyga J.: *Skazy krwotoczne*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
 6. *Europejskie zasady opieki nad chorymi na hemofilię*, przedruk z czasopisma World Federation of Hemophilia „Haemophilia”, 2008, nr 14, 361-374.
 7. Łopaciuk S.: *Zaburzenia krzepnięcia krwi*. [w:] *Internia*, red. Janicki K., PZWL, Warszawa 1992.
 8. Kayser O., Müller H.m (red.): *Biotechnologia farmaceutyczna*, PZWL, Warszawa 2000.
 9. Walsh G.: *New Drugs*, 2002, 2, 26-32.
 10. Steinberg F.M., Raso J.: *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 1998, 1, 48-59.
 11. Nowicki M., Zimmer-Nowicka J.: *Biofarmaceutiki oryginalne i leki biopodobne – co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczne leczenie?* Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2007, tom 3, nr 3, 120-127.



„Czasopismo Aptekarskie” we współdziałaniu z Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Okręgową Izbą Aptekarską w Krakowie i Wielkopolską Okręgową Izbą Aptekarską w Poznaniu ogłasza:

Rok 2009 Rokiem Walki z Nadwagą i Otyłością

Epidemia otyłości

Otyłość została uznana za chorobę od 1997 r.

Obecnie WHO określa otyłość jako problem o rozmiarze epidemicznym.¹

ŚWIAT



1 mld

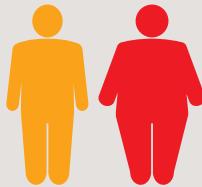


300 mln

Ponad 1 miliard dorosłych ma nadwagę.

Z tej liczby przynajmniej
300 mln to ludzie otyli.²

EUROPA



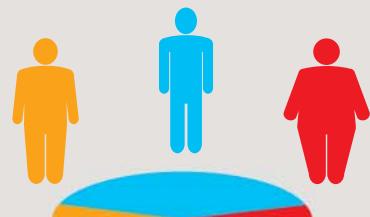
400 mln

130 mln

Niemal 400 mln dorosłych ma nadwagę.

Z tej liczby około
130 mln to ludzie otyli.*

POLSKA



Na każdych 5 Polaków
1 jest otyły, 2 ma nadwagę,
a tylko **2 utrzymuje**
prawidłową wagę ciała.³

- Nawet względnie niewielka nadwaga ma ujemne konsekwencje dla zdrowia.
- Nawet mała utrata masy ciała wpływa korzystnie na stan zdrowia, zmniejszając czynniki ryzyka.
- Farmaceuci mogą odegrać ogromną rolę w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości.

*na obszarze Europy objętym szacunkami WHO

1) WHO Charter/ Karta Światowej Organizacji Zdrowia. 2) WHO „The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact sheet EURO/13/05. 2005a”. 3) Informacja z elektronicznego biuletynu edukacyjnego „Goniec Medyczny” z 10 XII 2007 r, wysłana do lekarzy z popularnego medycznego portalu internetowego „Eskulap”.

Partnerzy edukacyjni:



OBTURACYJNY BEZDECH SENNY – CHOROBA GROŹNA, NADAL MAŁO ZNANA

dr n. farm. Marek JĘDRZEJCZAK

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
e-mail: mjanek9@o2.pl

Obstructive sleep apnea – dangerous but still unknown

Streszczenie. Obturacyjny bezdech senny jest chorobą mało znaną wśród farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia. Głównymi objawami OBS jest chrapanie, zaburzenia oddychania podczas snu (bezdechy i spłycaenia oddychania) i nadmierna senność dzienna. OBS współistnieje z otyłością, zaburzeniami budowy gardła, np. skrzywieniem przegrody nosa. Deprywacja snu poprzez bezdechy i przerywana hipoksemia są powodem wielu powikłań i chorób współistniejących. Główne powikłania OBS to nadciśnienie, arytmie, napadowe migotanie przedśionków, brady i tachyarytmie, choroba niedokrwienienna serca, zawał serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne i udary. Opublikowano wiele badań i artykułów, dzięki którym znany obecnie patomechanizm powikłań OBS. Powtarzająca się hipoksemia jest powodem aktywacji układu sympatycznego, zaburzeń sercowo-naczyniowych, zapalenia i stresu oksydacyjnego, uwalniania substancji wazoaktywnych, zaburzeń funkcji śródblonka, zaburzeń metabolicznych – insulinooporności, nadkrzepliwości i zmiany ciśnienia w klatce piersiowej. Każdy pacjent z w/w objawami powinien mieć wykonaną polisomnografię, która jest podstawą rozpoznania OBS. Jedną z metod leczenia OBS jest stosowanie CPAP – ciągłego dodatniego ciśnienia powietrza.

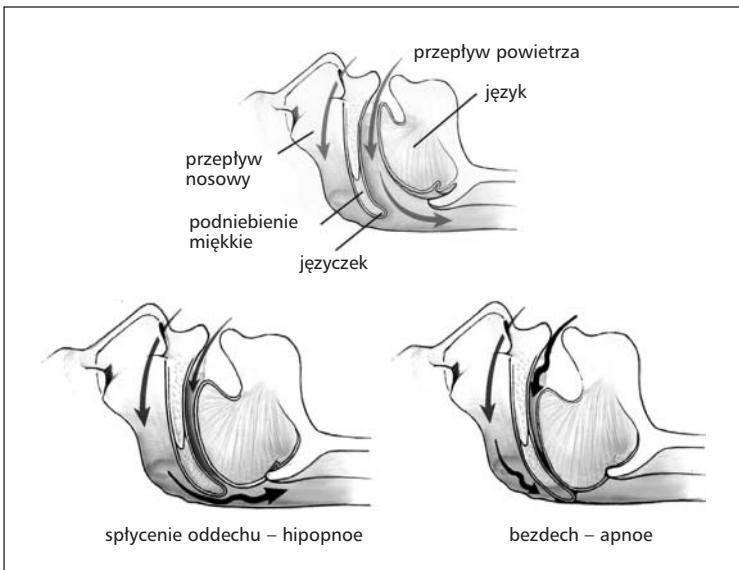
Słowa kluczowe: bezdech senny, chrapanie, hipoksja, hipoksemia, nadciśnienie, otyłość, senność w czasie dnia, polisomnografia, wskaźnik bezdechu.

Summary. Obstructive sleep apnea (OSA) is a disease not well-known by pharmacists and other healthcare professionals. Snoring, sleep breathing disturbance (apnoea and hypopnoea) and day-sleeping are basic symptoms of OSA. OSA co-exists with obesity, and rhino-pharyngeal abnormalities (e.g., nasal septum curvature) Sleep deprivation – as a result of apnea – and recurring hypoxemia are the cause of many complications and comorbidities. Hypertonia, arrhythmias – atrial fibrillation, bradyarrhythmias and tachyarrhythmias, coronary disease, cardiac infarction, heart failure, pulmonary hypertension, and strokes are complications of OSA. Cardiac arrest has also been noted in OSA patients. Many trials and items about OSA have been released, and we are aware of pathomechanism of OSA complications. Recurring hypoxemia is a cause of sympathetic activation, cardiovascular disturbances, inflammatory and oxidative stress, the release of vasoactive substances, endothelial dysfunction, metabolic disturbances-insulin resistance, hypercoagulability and an intrathoracic change of pressure. Every patient with such symptoms should have polysomnography performed, obtaining an OSA diagnosis. One method of OSA treatment is CPAP-Continous Positive Airway Pressure.

Keywords: sleep apnea, snoring, hipoxia, hypoxemia, hypertension, obesity, daytime somnolence, polisomnography, hypopnea index.

Podstawowa wiedza o charakterystycznych objawach chorobowych, które mogą być zagrożeniem dla zdrowia i życia człowieka, daje wykonującemu zawód farmaceuta możliwość pełniejszego uczestnictwa

w systemie ochrony zdrowia. Zarys wiedzy klinicznej w połączeniu z posiadaną wiedzą farmaceutyczną umożliwia mu nawiązanie dialogu nie tylko z pacjentem apteki, ale również z lekarzem każdej specjalności. ➤



U osób z ciężką postacią choroby bezdechy mogą występować częściej niż raz na minutę snu.

Niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby jest otyłość. Większa masa ciała, wyrażona przez wskaźnik BMI, jest związana z występowaniem częstszych postaci choroby.

Palenie tytoniu sprzyja występowaniu chrapania oraz zwiększa 2-7-krotnie ryzyko zachorowania na OBS.

Chorobą wciąż mało znaną, także wśród pracowników ochrony zdrowia, jest obturacyjny bezdech senny (OBS). Schorzenie to charakteryzuje się wielokrotnie powtarzającymi się epizodami zatrzymania (*apnea*) lub znacznego ograniczenia (*hypopnea*) przepływu powietrza przez drogi oddechowe na poziomie gardła przy wzmożonej pracy mięśni oddechowych.

Wykładnikiem nasilenia epizodów oddechowych jest wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania – AHI (*apnea-hypopnea index*). W zależności od ilości stwierdzanych bezdechów i spłyceń na godzinę snu wyróżnia się OBS stopnia łagodnego (AHI-5-15), umiarkowanego (AHI-15-30) i ciężkiego (AHI powyżej 30).

PATOFIZJOLOGIA

Gardło jest jedyną częścią dróg oddechowych, która nie posiada chrzestnego lub kostnego rusztowania i w sprzyjających warunkach (nadmiar tkanki tłuszczonej na szyi u osób otyłych, zwiększenie masy języka, przerost migdałków podniebiennych, długi językczek i podniebienie miękkie) może ulegać zapadnięciu, którego objawem są bezdechy (epizody zatrzymania oddechu).

Zahamowanie przepływu powietrza do/i z płuc prowadzi do niedotlenienia

krwi (hipoksemii), nadmiaru dwutlenku węgla w organizmie oraz narastającej pracy mięśni klatki piersiowej i brzucha. Praca tych mięśni powoduje przebudzenie w czasie snu (najczęściej nieświadomione przez chorego) – wzrasta napięcie mięśni, gardło gwałtownie się otwiera, czemu towarzyszy głośne chrapnięcie. Wyrównawcza hiperwentylacja po bezdechu powoduje niedobór dwutlenku węgla we krwi, zwolnienie oddychania – chory ponownie zasypia, gardło ponownie się zapada i występuje kolejny bezdech. U osób z ciężką postacią choroby bezdechy mogą występować częściej niż raz na minutę snu.

CZYNNIKI RYZYKA

Obturacyjny bezdech senny występuje 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Chorują głównie mężczyźni po 40. r.ż., a kobiety po 50. r.ż. [1]. Częstość występowania choroby wzrasta z wiekiem. Niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby jest otyłość [2]. Większa masa ciała, wyrażona przez wskaźnik BMI, jest związana z występowaniem częstszych postaci choroby [3]. Natomiast palenie tytoniu sprzyja występowaniu chrapania [3] oraz zwiększa 2-7-krotnie ryzyko zachorowania na OBS [4]. Innym czynnikiem ryzyka jest spożywanie alkoholu [5], które powoduje także występowanie chrapania i bezdechów w nocy nawet u osób zdrowych [6]. Anomalie budowy twarzoczaszki w zakresie tkanek miękkich i kości, np. mikro- i retrognacja (krótką, cofniętą żuchwą), przerost tkanki adenoidalnej gardła w przebiegu częstych infekcji górnych dróg oddechowych w dzieciństwie, znaczna ilość tkanki tłuszczowej w obrębie szyi, są czynnikami predysponującymi do zmniejszenia światła górnych dróg oddechowych i zapanowania się ścian gardła podczas snu. Istnieją dowody, że niektóre elementy budowy twarzoczaszki mogą być dziedziczone [7]. Zaburzenia oddychania mogą także występować u chorych na akromegalię [8] i niedoczynność tarczycy [9].

OBJAWY CHOROBY

OBS cechują charakterystyczne objawy dzienne i nocne. Są one wynikiem m.in. deprywacji (fragmentacji) snu, powtarzających się hipoksemii oraz ich konsekwencji sercowo-naczyniowych.

Główne objawy choroby występujące w nocy to wieloletnie chrapanie, czasami bardzo głośne, przerywane bezdechami, nasilające się podczas spania na wznak i po spożyciu alkoholu. Chrapanie narasta wraz ze wzrostem masy ciała. Czasami dźwięki mogą osiągać głośność do 65 decybeli. Z tego powodu małżonkowie najczęściej śpią w oddzielnym pomieszczeniu. Bezdechy, czyli przerwy w oddychaniu, bardziej niepokoją partnerów niż samych chorych. W takich sytuacjach partner czuwa nad chorym i budzi go zaniepokojony, że ten się może udusić. Bezdechom towarzyszy wzmożona aktywność ruchowa z nadmierną potliwością. Sen jest niespokojny, chorzy rzucają się w łóżku, machają rękami, zrzucają przedmioty ze stolików nocnych, rano ich pościel jest w nieładzie. U około 60% chorych występują świadome wybudzenia z uczuciem lęku, duszności lub dławienia. Nocne oddawanie moczu – nykturia, czyli konieczność oddawania moczu w nocy nawet kilka razy – występuje u około 70% chorych. Inne dolegliwości to kołatanie serca jako wyraz tachykardii towarzyszącej wybudzeniom, bóle w klatce piersiowej, które mogą mieć charakter bólu wieńcowego. Około 20% pacjentów cierpi na bezsenność lub trudności z zaśnięciem [10].

W ciągu dnia chorzy odczuwają nadmierną senność. Pacjenci z zaburzeniami umiarkowanymi i ciężkimi zasypiają wbrew własnej woli, zwłaszcza podczas monotonnych, nuanujących czynności (oglądanie telewizji, czytanie, słuchanie prelekcji, wykładów, podczas narad), często zasypiają w czasie podróży. Zdarza się, że chorzy zasypiają podczas spotkań towarzyskich. W skrajnych przypadkach zasypiają w czasie rozmowy lub posiłku, w trakcie pracy czy prowadzenia samochodu. Wykazano, że chorzy na OBS częściej powodują błędy na symulatorze jazdy

samochodem [11] i wypadki samochodowe niż osoby zdrowe [12]. Osoby z postacią łagodną choroby panują nad sennością, często ziewają, mają problemy z koncentracją i utrzymaniem uwagi. Brak nocnego wypoczynku może być powodem rozdrażnienia, co z kolei bywa przyczyną konfliktów w rodzinie oraz w pracy. Często występuje u nich upośledzenie pamięci świeżej, zdolności do planowania i przewidywania zdarzeń oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej. Występują także cechy wzmożonego napięcia, depresja i podwyższony poziom lęku [13]. Sen nie przynosi należytego wypoczynku i dlatego chorzy rano budzą się zmęczeni, niewyspani, często z bólami głowy, mają problemy z porannym „rozruchem”. Około 40% chorych ma obniżone libido, niektórzy cierpią na impotencję [10], a około 75% mężczyzn z OBS ma zaburzenia erekcji [14].

Na ogół chory zgłasza się do lekarza po długich namowach rodziny – żony/męża lub osoby śpiącej w tym samym pomieszczeniu, której przeszkadza głośne, nieregularne chrapanie oraz niepokoją długie przerwy w oddychaniu. Wywiad zebrany od rodziny jest podstawą ustalenia rozpoznania. Często jednak dopiero wystąpienie powikłań lub następstw OBS skłania lekarza do poszukiwania ich przyczyny.

MECHANIZMY ZABURZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH W OBS

Aktywacja układu sympatycznego

Pacjenci z OBS mają podwyższoną aktywność układu sympatycznego podczas czerwienia z następowym wzrostem ciśnienia krwi i aktywność układu sympatycznego podczas snu. Zmiany te ulegają zmniejszeniu w trakcie leczenia CPAP (*continuous positive air pressure*) [15].

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym

Narkiewicz i wsp. badali ciśnienie krwi, czynność serca u chorych z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim OBS i porównywali z grupą kontrolną. Stwierdzili, że nienależeni chorzy z OBS mają przyspieszoną

Wykazano, że chorzy na OBS częściej powodują błędy na symulatorze jazdy samochodem i wypadki samochodowe niż osoby zdrowe.

Pacjenci z OBS mają podwyższoną aktywność układu sympatycznego podczas czerwienia z następowym wzrostem ciśnienia krwi i aktywność układu sympatycznego podczas snu.

- czynność serca i wyższe ciśnienie krwi podczas czuwania w porównaniu z podobnie otyłymi bez OBS, nawet w przypadku braku nadciśnienia, niewydolności serca i innych stanów chorobowych. Sugerują, że może to być powiązane z ciężkością tej choroby [16]. Pepard i Young wykonali prospektywne badanie 709 pacjentów [17]. Wykonano im polisomnografię i pomiary ciśnienia krwi na początku i po 4 latach obserwacji. Pacjentów podzielono na 4 grupy w zależności od wielkości AHI. W ciągu 4 lat obserwacji ocenili ryzyko wystąpienia nadciśnienia. Prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia było zależne od wskaźnika AHI i wynosiło dla pacjentów z AHI-0/godz. OR=1,0; AHI-0,1-4,9/godz. OR=1,42; AHI-5,0-14,9/godz. OR=2,03, a w przypadku AHI \geq 15,0/godz. OR=2,89. Stwierdzili, że zaburzenia oddychania w czasie snu są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i następowej śmiertelności w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej.

OBS jest niezwykle częsty u pacjentów z opornym nadciśnieniem.

Istnieje istotny związek pomiędzy aktywnością poszczególnych cytokin a regulacją snu.

niem OBS. U 85% z opornym nadciśnieniem stwierdzono w polisomnografii wskaźnik AHI powyżej 5/godz. U tych pacjentów poziom aldosteronu korelował z AHI ($p=0,44$; $p=0,0002$), lecz nie z poziomem reniny. Średni poziom aldosteronu był znaczco niższy w grupie kontrolnej w porównaniu do pacjentów z opornym nadciśnieniem (5,5ng/dL vs 11,0ng/dL, $p<0,05$) i niezależny od AHI.

OBS stwierdzono u 90% mężczyzn i 77% kobiet z opornym na leczenie nadciśnieniem; mężczyźni mieli cięższy stopień OBS niż kobiety (średnie AHI-20,8/godz vs 10,8/godz., $p=0,01$) oraz znaczco wyższy poziom aldosteronu (12,0ng/dL vs 8,8ng/dL, $p=0,006$). Autorzy wysunęli wnioski, że OBS jest niezwykle częsty u pacjentów z opornym nadciśnieniem. Znaczącą korelację pomiędzy poziomem aldosteronu i ciężkością OBS obserwowali w grupie z opornym nadciśnieniem, lecz nie w grupie kontrolnej. Chociaż nie można wynioskować, co jest przyczyną, a co skutkiem, powyższe dane sugerują, że nadmiar aldosteronu może nasilać ciężkość OBS [22].

Zapalenie i stres oksydacyjny

Charakterystyczne dla OBS zaburzenia struktury snu i częste epizody przerywanego niedotlenienia (przerywana hipoksja) z szybką reoksygenacją (resaturacją) są główną przyczyną rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, zarówno systemowego jak i miejscowego (drogi oddechowe). Co raz więcej doniesień wskazuje na istnienie bezpośredniego wpływu tych objawów na aktywność układu immunologicznego, manifestującą się zmianami w dobowym rytme wydzielania cytokin, doprowadzający mi do wzrostu ich stężenia [23, 24]. Wzrost poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α) stymuluje ekspresję jednego z głównych wewnętrzkomórkowych mediatorów odpowiedzi prozapalnej czynnika NF- κ B, który na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego aktywuje dalej produkcję obu cytokin [25].

Istnieje również istotny związek pomiędzy aktywnością poszczególnych cytokin

Substancje wazoaktywne

Nawracająca hipoksemia (niedobór tlenu we krwi, pO₂ poniżej normy), co ma miejsce w OBS, indukuje wzrost wydzielania substancji wazoaktywnych i troficznych, powodując skurcz naczyń krwionośnych trwający wiele godzin. Jedną z nich jest endotelina uwalniana z komórek poddanych hipoksji (niedobór tlenu w tkankach) [18]. U pacjentów z OBS ciężkiego stopnia nieleczonych CPAP dochodzi do wzrostu poziomu endoteliny, który obniża się po 4 godzinach stosowania CPAP [19]. Wcześniejsze badania wykazały rolę endoteliny we wzroście ciśnienia krwi u pacjentów z OBS [20].

Hiperaldosteronizm pierwotny występuje u około 20% pacjentów z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym [21].

Pratt-Ubanuma i wsp. zbadali poziom aldosteronu i reniny w surowicy oraz wykonali polisomnografię u 61 pacjentów z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym (brak kontroli ciśnienia na trzech lekach) i 29 pacjentów grupy kontrolnej z podejrzeniem

a regulacją snu. Przykładem może być wzmożona senność podczas ostrych stanów infekcyjnych, jak również objawy charakteryzujące OBS. Uważa się, że kluczową rolę w tych procesach odgrywają również cytokiny IL-1 β , TNF- α , jak i IL-2. Powtarzające się epizody przerywanego niedotlenienia z następczą reoksygenacją są charakterystyczną cechą OBS.

Skutki przewlekłej hipoksji komórek, np. w warunkach wysokich gór, zostały dobrze poznane. Podstawowym mediatorem adaptującym do warunków przewlekłego niedotlenienia jest tzw. czynnik indukowany hipoksją-1 (HIF-1). Silnie stymuluje on transkrypcję genów dla czynnika wzrostu śródblonka naczyniowego (VEGF) i erytropoetyny (EPO), nasilając procesy angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych w niedokrwionych tkankach. W warunkach przewlekłego niedotlenienia wzmagają się również erytropoeza, dzięki czemu zwiększa się efektywność wymiany gazowej i transportu tlenu do tkanek. W ten sposób uruchomiane są procesy ułatwiające przywrócenie skutecznej dystrybucji utlenowanej krwi do niedotlenionych narządów.

Natomiast powtarzające się zmiany wysycenia tlenem (saturacji) krwi obwodowej, charakterystyczne dla przewlekłego przerywanego niedotlenienia, powodują u chorych na OBS powstawanie całkowicie odmiennych mechanizmów. Naprzemienne okresy niedotlenienia i szybkiej reoksygenacji krwi doprowadzają do zaburzenia równowagi komórkowej, w tym głównie do dysfunkcji metabolicznej mitochondriów, wzmożonego uwalniania wolnych rodników tlenowych i wybiórczej aktywacji czynnika transkrypcji jądrowej (NF- κ B).

Czynnik NF- κ B jest najważniejszym wewnętrznzkomórkowym czynnikiem silnie wzbudzającym ekspresję genów cytokin prozapalnych, przede wszystkim IL-6 i TNF- α , które z kolei stymulują ekspresję i produkcję wielu innych mediatorów prozapalnych: IL-8, IL-18, czynników wzrostu (VEGF), cząsteczek adhezyjnych, enzymów z grupy metaloproteinaz, białka C-reaktywnego (CRP). Przerywana hipoksja w OBS do-

prowadza do degradacji czynnika indukowanego hipoksją-1 (HIF-1) i tym samym nie dopuszcza do powstawania mechanizmów adaptacyjnych opisanych w przypadku przewlekłej hipoksji (warunki wysokich gór) [24, 26].

Przewlekły stan zapalny u chorych na OBS jest procesem współuczestniczącym w rozwoju tego zespołu, pogłębianiu dolegliwości klinicznych i rozwoju licznych powikłań o charakterze ogólnoustrojowym. Najczęstszym następstwem OBS jest miażdzyca naczyń i wtórnie szeroko rozumiane choroby układu krążenia.

Przerywana hipoksja i szybka resaturacja krwi u chorych na OBS są bezpośrednią przyczyną narastania stresu tlenowego w komórkach i zwiększonego uwalniania wolnych rodników tlenowych (ROS). Hipoksja doprowadza do spadku tlenowej produkcji adenozyno-trójfosforanu (ATP) i gromadzenia produktów rozpadu puryny, tj. adenozynomonofosforanu (AMP), adenozyny, hipoksantyny i kwasu moczowego. Niedobór tlenu aktywuje oksydazę ksantynową, która wchodzi w reakcję z hipoksantyną, co w momencie dostępu tlenu podczas szybkiej reoksygenacji (normalizacja przepływu powietrza i saturacji po bezdechu) skutkuje powstaniem kwasu moczowego oraz uwolnieniem ROS (O_2^- , H_2O_2). Wolne rodniki tlenowe są związkami cytotoksycznymi. Dokonują oksydacji lipidów, kwasów nukleinowych, białek, uszkadzają błony komórkowe, powodują gwałtowny wzrost zewnętrznzkomórkowego stężenia jonów Fe^{2+} i Cu^{2+} , katalizatorów reakcji syntezy kolejnego rodnika OH $^-$ [27]. Surowicze stężenie adenozyny i kwasu moczowego jest znacznie podwyższone i koreluje z nasileniem choroby wyrażanym przez indeks AHI, co może potwierdzać związek pomiędzy przerywaną hipoksją i podwyższoną produkcją ROS obserwowaną w zespole OBS [28, 29].

Najczęstszym następstwem OBS jest miażdzyca naczyń i wtórnie szeroko rozumiane choroby układu krążenia.

Zapalenie systemowe, aktywacja układu sympatycznego, czynniki presywne i stres oksydacyjny u chorych na OBS mogą wpływać na pogarszanie funkcji śródblonka.

Dysfunkcja śródblonka

Zapalenie systemowe, aktywacja układu sympatycznego, czynniki presywne i stres oksydacyjny u chorych na OBS mogą wpływać na pogarszanie funkcji śródblonka.

Badania pacjentów wykazały, że ciężka hipoksemia występująca w OBS wiąże się ze stopniowym pogarszaniem funkcji rozkurczowej lewej komory i pogorszeniem funkcji śródblonka dużych naczyń.

U chorych na OBS wzrost poziomu katecholamin, deprywacja snu i inne cechy patofizjologiczne mogą być powiązane z opornością na insulinę.

- Jakkolwiek dowody na dysfunkcję śródblonka u pacjentów z OBS nie są jednoznaczne, a badania ograniczają się do niewielkiej liczby pacjentów, to są doniesienia o selektywnym uszkodzeniu funkcji śródblonka małych naczyń, bez zmian w naczyniach dużych, np. w tętnicy ramiennnej [19]. Inne badania pacjentów z podobnymi chorobami współistniejącymi wykazały, że ciężka hipoksemia występująca w OBS wiąże się ze stopniowym pogarszaniem funkcji rozkurczowej lewej komory i pogorszeniem funkcji śródblonka dużych naczyń [30]. Carlson i wsp. wykazali, że u chorych na OBS dochodzi do upośledzenia rozkurczu naczyń niezależnie od obecności nadciśnienia [31]. Z kolei Kraiczi i wsp. podawali wlew z angiotensyny II i acetylocholiny pacjentom z OBS i grupie kontrolnej, obserwując różnice w reakcji śródblonka naczyń tych ochronników. Wyniki sugerują, że w OBS występuje większa gotowość naczyń do skurczu. Wysunęli hipotezę, że u chorych na OBS funkcja śródblonka jest osłabiona niezależnie od innych czynników ryzyka chorób naczyń [32]. Wcześniejsze badania sugerują, że może nie tylko doodzić do uszkodzenia dużych naczyń w OBS, lecz także do apoptozy komórek śródblonka [33], a leczenie CPAP poprawia jego funkcję [34].

Zaburzenia metaboliczne

U chorych na OBS wzrost poziomu katecholamin, deprywacja snu i inne cechy patofizjologiczne mogą być powiązane z opornością na insulinę. Dane z wielu badań sugerują związek między OBS i nietolerancją glukozy niezależnie od BMI [35, 36, 37]. Skutki naczyniowe i inne insulinooporności mogą być przyczyną chorób układu sercowo-naczyniowego. Jakkolwiek wiele badań sugeruje, że pod wpływem leczenia CPAP dochodzi do redukowania insulinooporności [38], to przegląd 24 wcześniejszych raportów, mimo że potwierdziło niezależny związek zaburzeń oddychania z nietolerancją glukozy i insulinoopornością, wykazało, że leczenie CPAP przynosi

słabe korzyści i nie poprawia zaburzeń metabolicznych [39]. Jednakże zaburzenia metaboliczne, takie jak oporność na leptynę i zespół metaboliczny, także są powiązane z OBS [40, 41].

Zakrzepica

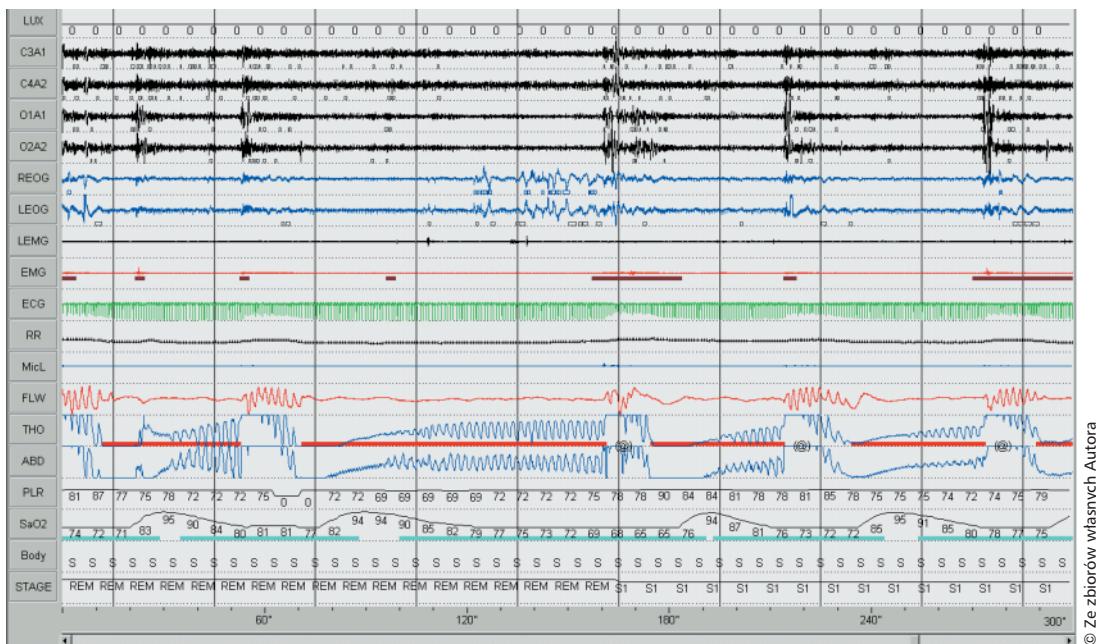
Roland von Känel i Joel E. Dimsdale przeanalizowali 10 badań dotyczących zaburzeń w układzie krzepnięcia chorych na OBS. Wyniki sugerują, że pacjenci z OBS w porównaniu z grupą kontrolą non-OBS mają podwyższony poziom fibrynowego, podwyższoną aktywność płytka i obniżoną aktywność fibrynolityczną. Jakkolwiek niejednoznacznie wykazano, że ciężkość OBS i epinefryna surowicy były niezależnymi przyczynami aktywacji płytka, że niskie SaO₂ było niezależną przyczyną wzrostu fibrynowego. W kilku badaniach wykazano, że leczenie CPAP obniża aktywność płytka, poziom fibrynowego i aktywność czynnika VII. Wyniki te świadczą o stanie nadkrzepliwości w OBS, co tłumaczy wzrost ryzyka chorób naczyń [42].

Zmiany ciśnienia w klatce piersiowej

Podczas bezdechów wytwarza się bardzo niskie, nawet do 65 mmHg, ciśnienie w klatce piersiowej (maksymalny wdech przy zamkniętej głośni – manewr Muellera), co powoduje wzrost prześcieniowych ciśnień w przedsionku, komorach serca i aortie, zaburzając funkcję serca. Dochodzi do wzrostu ciśnienia następczego, powiększenia przedsionków, pogorszenia funkcji rozkurczowej, poszerzenia aorty i wzrostu prawdopodobieństwa zgonu [43, 44].

Mechanizmy te są przyczyną występowania u chorych na OBS wielu zaburzeń i powikłań. U chorych na OBS może dochodzić do:

- nadciśnienia tętniczego,
 - zaburzeń rytmu serca,
 - choroby niedokrwiennej serca,
 - zawału serca,
 - udaru mózgu,
 - nadciśnienia płucnego,
 - niewydolności serca,
 - niewydolności nerek.



Fragment zapisu polisomnografii

DIAGNOSTYKA OBS

W rozpoznaniu OBS podstawowe znaczenie ma dokładne zebrany wywiad, zwłaszcza od rodziny i partnera pacjenta. Złotym standardem w rozpoznaniu tej groźnej choroby jest polisomnografia. Badanie polega na monitorowaniu snu i niektórych czynności życiowych za pomocą odpowiednich czujników, które rejestrują zapis elektroencefalogramu (EEG), elektrookulogramu (EOG), napięcia mięśnia podbródkowego – w celu oceny struktury snu i mikrowybudzeń, zapis dźwięku chrapania, EKG, przepływ powietrza przez nos – ocena bezdechów i spłyceń oddychania, zapis ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha, SaO₂ – wysycenie krwi tlenem, pozycję ciała. Badanie trwa jedną noc i musi zawierać zapis co najmniej 6 godzin snu.

Badanie polisomnograficzne wykonuje się w pracowniach snu. Aktualnie w Polsce działa kilkanaście tego typu pracowni. Wynik badania interpretuje się jako wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania w ciągu godziny snu (wskaźnik AHI). AHI-0 do 5 uważa się za normę, 5-15 oznacza OBS stopnia łagodnego, 15-30 stopnia umiarkowanego i powyżej 30 ciężkie.

LECZENIE OBS

Leczenie ma na celu zapewnienie drożności górnych dróg oddechowych podczas snu. W sytuacji występowania patologii gardła powodującej zwężenie drogi przepływu powietrza (np. przerost migdałków, polipy nosa, skrywienie przegrody nosowej) konieczne jest leczenie operacyjne. Inną metodą, np. u chorych otyłych, jest stosowanie do snu tzw. protezy powietrza – aparatu CPAP (*continuous positive air pressure*). Wytwarza on stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, zapobiegając bezdechom. Każdemu pacjentowi ustala się indywidualnie wartość ciśnienia generowanego przez aparat. Dostępne są także aparaty automatycznie dostosowujące się do potrzeb pacjenta, tzw. autoCPAP, niektóre posiadają funkcję obniżania ciśnienia podczas wydechu.

Niezwykle ważnym elementem leczenia jest redukcja masy ciała oraz zmiana stylu życia. Przeciwwskazane jest palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, stosowanie leków sedatywnych, miorelaksujących i nasennych.

Powysze leczenie powoduje szybką poprawę samopoczucia, likwiduje senność dzienną, poprawia jakość życia. Wiele badań

Złotym standardem w rozpoznaniu OBS jest polisomnografia. Badanie polisomnograficzne wykonuje się w pracowniach snu.

Niezwykle ważnym elementem leczenia jest redukcja masy ciała oraz zmiana stylu życia. Przeciwwskazane jest palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, stosowanie leków sedatywnych, miorelaksujących i nasennych.

- udowodniło poprawę funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego i metabolizmu.

Obturacyjny bezdech senny nieleczony doprowadza często do zgonu, dlatego farmaceuta, jeżeli masz pacjenta, członka rodziny, znajomego, który:

- chrąpie głośno każdej nocy,
- jest zmęczony, senny w ciągu dnia,
- rodzina obserwuje przerwy w jego oddychaniu podczas snu,
- choruje na nadciśnienie tętnicze,
- ma nadwagę lub otyłość.

poradź mu, aby zgłosił się do lekarza rodzinnego po skierowanie do poradni, która zajmuje się diagnostyką i leczeniem OBS lub sam zadzwój do tego lekarza w sprawie swojego pacjenta.

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Marek Jędrzejczak
wiceprezes NRA
ul. Długa 16
00-238 Warszawa
tel. 022 635 92 85

Piśmiennictwo:

1. Young T.B., Palta M., Dempsey J. i wsp.: *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.* N. Engl. J. Med., 1993, 328:1230-1235.
2. Lugaresi E. Cirignotta F., Gerardi R., Montagna P.: *Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snorers disease.* [w:] Guilleminault C., Partinen M. (red.) *Obstructive sleep apnea: clinical heavy research and treatment.* Raven Press, New York 1990, 25-26.
3. Bearpark H., Elliott., Grunstein R. i wsp.: *Snoring and sleep apnoea. A population study in Australian men.* Am. J. Respir., Crit. Care Med. 1995, 152, 711-716.
4. Wetter D.W., Young T.B., Bidwell T.R., Badr M.S., Palta M.: *Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing.* Arch. Intern. Med., 1994; 154; 2219-2224.
5. Scrima L., Bruydy M., Nay K.N., i wsp.: *Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action.* Sleep 1982, 5, 318-328.
6. Issa F.G., Sullivan C.E.: *Alcohol, snoring and sleep apnea.* J. Neurol.Neurosurg. Psychiatry, 1982;45:353-359.

7. Redline S.,Tishler P.V.: *Familial influences on sleep apnea.* [w:] Saunders N.A., Sullivan C.E.. (red): *Sleep and breathing.* Marcel Dekker, New York 1994, 363-377
8. Grunstein R.R., Ho KY., Sullivan C.E.: *Sleep apnea in acromegaly.* Ann. Intren. Med. 1991, 115, 527-532.
9. Lin C.C., Tsan K.W., Chen P.J.: *The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism.* Chest 1992, 102, 1663-1667.
10. Mańkowski M., Koziej M., Cieślicki J.K. i wsp.: *Obraz kliniczny i wyniki leczenia zachowawczego obturacyjnego bezdechu sennego.* Pol. Arch. Med. Wew., 1995, 93, 234-241.
11. Haraldsson P.O., Carenfelt C., Laurell H., Tornros J.: *Driving vigilance simulator test.* Acta Otolaryng. (Stockholm), 1990, 110, 136-140.
12. Findley L.J., Unverzagt M.E., Suratt P.M.: *Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea.* Am. Rev. Respir. Dis. 1988, 138, 337-340.
13. Borak J., Cieślicki J.K., Szelenberger W. i wsp.: *Wpływ leczenia za pomocą CPAP na psychopatologiczne następstwa obturacyjnego bezdechu sennego.* Pneumonol. Alergol.Pol. 1993, 61, suppl.1, 116-126.
14. Gonçavales M.A., Guilleminault C., Ramos E., Palha A., Paliva T.: *Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment.* Sleep Med., 2005, vol.6;4; 333-339.
15. Somers V.M., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M.: *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.* J. Clin. Invest. 1995 October; 96(4): 1897-1904.
16. Narkiewicz K., Montano N., Cogliati Ch., van de Borne Ph., Dyken M., Somers V.: *Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea.* Circulation. 1998; 98; 1071-1077.
17. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.: *Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension.* N. Engl. J. Med. 2000, 342, 1378-1384.
18. Kourembanas S., Mardsen P.A., McQuillan L.P., Faller D.V.: *Hypoxia induces endotelin gen expression and secretion in cultured human endothelium.* J. Clin. Invest. 1991, 88, 1054-1057.
19. Philips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A., Haynes W.G., Dyken M.E., Somers V.K.: *Effects of obstructive sleep apnea on endotelin-1 and blood pressure.* J. Hypertens 1999, 17, 61-66.
20. Gjorup P.H., Sadauskienė L., Wessels J., Nyvad O., Strunge B., Pedersen E.B.: *Abnormally increased endotelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea relation to blood pressure and severity of disease.* Am. J. Hypertens, 2007, 20, 44-32.
21. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA i wsp.: *High prevalence of primary aldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension.* Hypertension 2002; 40:892-896.
22. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L. i wsp.: *Plasma aldosterone is related to*

- severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension.* Chest 2007; 131, 453-459.
23. Hatipolglu U., Ribinstein L.: *Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis.* Respiration 2003; 70; 665-671.
24. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T.: *Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome.* Circulation 2005; 112; 2660-2667.
25. Opp M.R.: *Cytokines and sleep regulation.* Sleep Med. Rev. 2005; 9; 355-364.
26. Minchenko A., Bauer T., Salceda S., Caro J.: *Hypoxia stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vivo and in vitro.* Lab. Invest. 1994; 71; 374-379.
27. Lavie I.: *Obstructive sleep syndrome – an oxidative stress disorder.* Sleep Med. Rev.; 2003; 7; 35-51.
28. Findley L.J., Boykin M., Falkon T., Belardinelli I.: *Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea.* J. Appl. Physiol. 1988;64; 556-561.
29. Sahebjani H.: *Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure.* Chest 1998;113;1604-1608.
30. Kraiczi H., Caidahl K., Samuelsson A., Parker Y., Hender J.: *Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep.* Chest 2001;109,1085-1091
31. Carlson J.T., Rangemark C., Hender J.A.: *Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea.* J. Hypertens. 1996, 14; 577-584.
32. Kraiczi H., Hender J., Peker Y., Carlson J.: *Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea.* J. Appl. Physiol. 2000, 89, 493-498.
33. El Solh A.A., Akinnusi M.E., Baddoura F.H., Mankowski C.R.: *Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea a link to endothelial dysfunction.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007, 175, 1186-1191.
34. Ip M.S., Tse H.F., Lam B., Tsang K.W.: *Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004, 169; 348-353.
35. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., Tsang K.W., Lam K.S.: *Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165; 670-676.
36. Spiegel K., Knutson K., Leproult R., Tasali E., Van Cauter E.: *Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes.* J. Appl. Physiol. 2005, 99; 2008-2019.
37. Punjabi N.M., Polotsky V.Y.: *Disorders of glucose metabolism in sleep apnea.* J. Appl. Physiol. 2005; 99; 1998-2007.
38. Harsch I.A., Schahin S.P., Brückner K., Radespiel-Tröger M., Fuchs F.S., Hahn E.G., Konturek P.C., Lohmann T., Ficker J.H.: *The effect of continuous positive pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes.* Respiration 2004; 71; 252-259.
39. Punjabi N.M., Ahmed M.M., Polotsky V.Y., Beamer B.A., O'Donnell C.P.: *Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance.* Respir. Physiol. Neurobiol. 2003;136;167-178
40. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A., Cárvalho P.M., Wilding J.P.: *Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome.* Eur. Heart. J. 2004; 25; 735-741.
41. Wolk R., Somers V.K.: *Sleep and the metabolic syndrome.* Exp. Physiol. 2007; 92:67-78.
42. von Känel R., Loredo J.S., Ancoli-Israel S., Mills P.J., Natarajan L., Dimsdale J.E.: *Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors.* Chest. 2007; 131: 733-739.
43. Otto M.E., Belohlavek M., Romero-Corral A., Gami A.S., Gilman G., Svatikova A., Amin R.S., Lopez-Jimenez F., Khandheria B.K., Somers V.K.: *Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea.* Am. J. Cardiol. 2007;99:1298-1302.
44. Sampol G., Romero O., Salas A., Tovar J.L., Lloberes P., Sagalés T., Evangelista A.: *Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003;168:1528-1531.

ANANAS JADALNY ZRÓDŁEM CENNÝCH ENZYMÓW PROTEOLITYCZNYCH

Z prezesem Polskiego Komitetu Zielarskiego, prezesem Phytopharm-Klęka SA,
dr. n. farm. Jerzym JAMBOREM rozmawia dr hab. Anita MAGOWSKA

jerzy.jambor@phytopharm.com.pl

O roślinach leczniczych zwykle mówi się „zioła”, bo zgodnie z tradycją najczęściej w farmacji znajduje zastosowanie ich część zielna. Czy rzeczywiście inne części roślin, na przykład owoce, nie mają medycznego znaczenia?

We współczesnej medycynie stosuje się wiele przetworów otrzymanych z owoców. Do roślin, których aktywne biologicznie związki czynne znajdują się w owocach, zalicza się ananas jadalny, zwany też ananasem

właściwym lub czubatym (*Ananas comosus*, *A. sativus*), który jest byliną do 60 cm wysoką, o bardzo krótkiej łodydze i długich, równowąskich liściach. Pęd ananasa kończy się rozetką krótszych liści, pod nią znajdują się ciasno stłoczone różowe lub fioletowe kwiaty. Tworzą one kłosokształtny kwiatostan złożony z ponad stu kwiatów. Z kwiatów powstają jagody, które zrastają się ze sobą i wraz z mięśniejącą osią kwiatostanu tworzą owocostan. Widoczne na wierzchu owocostanu szew-

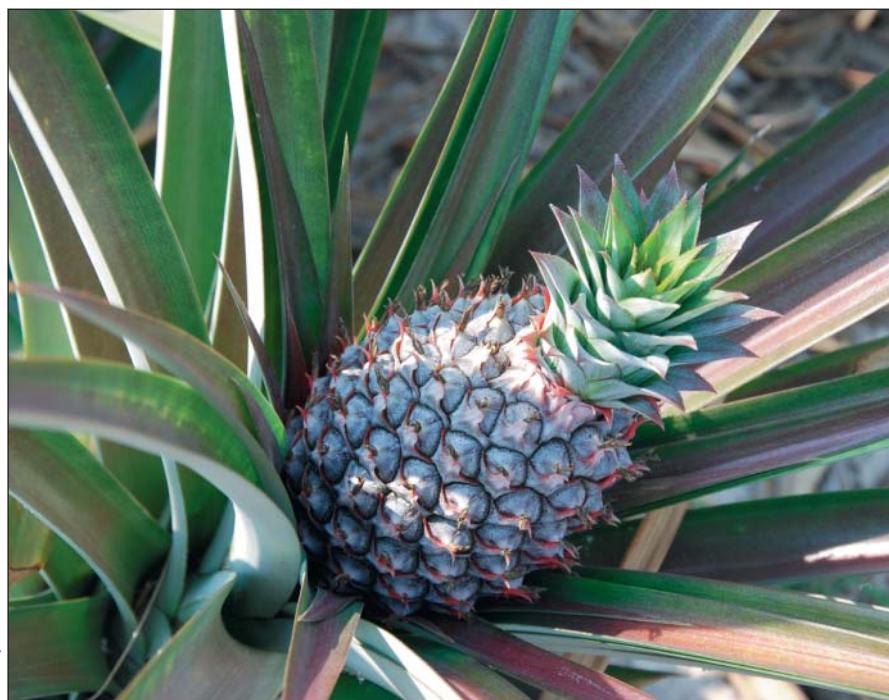
ściokątne oczka odpowiadają pojedynczym owocom, rozwiniętym z jednego kwiatu.

Gdzie rosną ananasy?

Uważa się, że ojczyną ananasa jest obszar rozciągający się od środkowej Brazylii po Paragwaj i północną Argentynę. Tam właśnie spotyka się jeszcze dzikie formy tego gatunku.

A jak ananasy dotarły do Europejczyków?

Ananas uprawiany był już na długo przed odkryciem Ameryki, zarówno w swojej ojczyźnie jak i na Karaibach. W roku 1493 Krzysztof Kolumb odkrył ananasy na Gwadelupie. Rośliny te okazały się prawdziwą sensacją. Pierwsze owoce, które przetrwały podróż powrotną z Ameryki, potraktowano w Hiszpanii jako odkrycie prawie równie ważne jak odkrycie Nowego Świata. Do rozprzestrzenienia ananasa w świecie przyczynili się Hiszpanie i Portugalczyk. Dzięki jednym i drugim dostał się on do Indii i południowo-wschodniej Azji. W połowie XVI wieku konserwowano ananasy w cukrze i przesyłano je do Starego Świata jako egzotyczne delikatesy. Na prze-



© Jerzy Jambor

łomie XVI i XVII wieku Portugalczycy przewieźli sadzonki ananasa w rejon południowego Pacyfiku, rozpoczynając i tam ich uprawę. Na początku XIX wieku zaczęto uprawiać ananas na bardzo dużą skalę na Hawajach.

W Europie ananas jadalny może kojarzyć się z palmarniami lub zimowymi ogrodami urządzanymi w dawnych pałacach...

W Europie rozpoczęto uprawę ananasów w szklarniach już w XVII wieku. W roku 1686 Holendrowi M. Le Courowi udało się wyhodować je pod szkłem. Było to wielkie osiągnięcie ówczesnego ogrodnictwa. Już w cztery lata później ananas z europejskich upraw szklarniowych trafiały na arystokratyczne stoły. W czasach wiktoriańskich z uprawy ananasów uczyniono prawdziwą sztukę. Obecnie największe plantacje ananasów znajdują się w Tajlandii, Chinach oraz na Hawajach i Filipinach. Plantacje ananasów są też w wielu krajach Afryki i Ameryki Środkowej.

Kiedy ogrodnice eksperymenty z ananasami podjęli Polacy?

W Polsce szklarniową produkcję ananasów zapoczątkował w XVIII wieku Stanisław Poniatowski, brat króla Stanisława Augusta. Założył on w Warszawie słynne ogrody Frascati. Z plantacji Stanisława Poniatowskiego rocznie trafiało na stół około 5.000 ananasów. Z czasem, gdy poprawiali się warunki transpor-



© Jerzy Jambor

tu, uprawy szklarniowe ananasa przestały się opłacać. Obecnie w Polsce ananasy uprawiają tylko hobbyści.

Czy to znaczy, że uprawa ananasa jest trudna?

Optymalna temperatura dla rozwoju ananasa to 15-23°C. Najlepsze warunki znajduje on w rejonach nadmorskich, na wysokości 100-600 m n.p.m., gdzie roczna suma opadów wynosi 1000-1500 mm. Ananas nie znosi suszy.

Jak zwykle podczas naszych rozmów o roślinach leczniczych chciałabym prosić o uzupełnienie charakterystyki botanicznej tej ciekawej rośliny.

Ananas jadalny jest gatunkiem należącym do rodziny zajączkowatych (*Bromeliaceae*). Istnieje też nazwa: ananasowce. Rodzina ta liczy około 2.100 gatunków zamieszkujących tropi-

kalną strefę Ameryki. Tylko jeden gatunek rośnie w strefie tropikalnej Afryki. Są to przeważnie trwałe rośliny zielne, często porośnięte (epiphytes) – żyjące na gałęziach i pniach drzew. Nie pobierają one jednak z tych drzew, na których rosną, żadnych substancji odżywczych. Najważniejszą z tej rodziny rośliną użytkową i uprawną jest właśnie ananas jadalny, który nie jest epifitem.

Czy trudno wyhodować owoce ananasa?

Tworzące owocostan ananasa owoce rozwijają się zwykle bez zapylenia kwiatów. Są to owoce partenokarpiczne, beznasienne. Z wyglądu owocostan ananasa podobny jest do szyszki sosny. Dlatego też Anglicy nazywają ananas „pineapple”, czyli sosnowe jabłko. Kwiaty ananasa są samopłonne, wymagają zapylenia krzyżowego. Ze względu na specyficzną budowę kwiatów

zapylenie jest bardzo utrudnione. Tylko nieliczne owady są w stanie zapylić kwiaty ananasa. Najczęściej owoce rozwijają się partenogenetycznie. Trudności w zapylaniu kwiatów ananasa i związane z tym brak nasion są korzystne dla wartości konsumpcyjnej owoców. W handlu znajdują się tylko owoce beznasienne. Nasiona ananasa są duże, brązowe, twarde i bardzo utrudniają spożywanie „owocu”.

Skoro owoce nie mają nasion, jak rozmnaża się te rośliny na plantacjach?

Na plantacjach ananasy rozmnażą się za pomocą wierzchołków owocostanów, pędów bocznych oraz pączków podziemnych, w bardzo rzadkich przypadkach z nasion. Plantacja trwa zwykle od 3 do 5 lat. Pierwszy plon zbiera się po 18-24 miesiącach od założenia plantacji. Potem są jeszcze 2 lub 3 plony w odstępach rocznych.

Czy wiadomo, jakie związki czynne znajdują się w owoce ananasa i które z nich nadają im charakterystyczny aromat?

Jadalne części ananasa zawierają obok cukrów, których jest około 15%, także takie cenne składniki, jak: prowitamin A, witaminy B₁, B₂, PP i C. Opisano również obecność estrów kwasu kawowego i para-kumarynowego z glicerolem. Natomiast aromat nadaje ananasom ester metylowy kwasu masłowego. Oczywiście, z farmaceutycznego punktu widzenia najważniejszymi składnikami ananasa ja-

dalnego są enzymy proteolityczne o nazwie bromeliny. W roślinie występuje co najmniej 5 enzymów. Głównymi składnikami są dwa enzymy określane jako bromelina A i B.

Co badania naukowe mówią o działaniu leczniczym bromeliny?

Jak wynika z dostępnych publikacji, bromelina wykazuje aktywność przeciwwypałną, przeciwobrzękową, fibrynolityczną i antyagregacyjną. Jej skuteczność w leczeniu obrzęków pooperacyjnych i pourazowych potwierdzają badania kliniczne. Bromelina stosowana jest w leczeniu obrzęków pooperacyjnych i pourazowych, szczególnie przegrody nosowej i zatok. Stosowana jest również w leczeniu stanów zapalnych. Bromelina podawana jest w postaci tabletek. Dobowo podaje się zwykle od 80 do 240 mg w dwóch lub trzech dawkach. Czas trwania kuracji nie przekracza 10 dni. Na rynku farmaceutycznym jest wiele leków zawierających bromelinę jako składnik aktywny.

A więc sam sok ananasowy nie ma właściwości prozdrowotnych?

Sok ananasowy używany jest jako tradycyjny środek wzmacniający układ trawienny i moczowy. W niektórych publikacjach możemy znaleźć informacje o stosowaniu soku z ananasa nawet w chorobach wątroby, układu sercowo-naczyniowego i niedokrwistości. Jest to jednak wyłącznie tradycyjne zastosowanie tego środka.

Czy to prawda, że sok ananasowy może być szkodliwy?

Stosowanie soku ananasowego jako tradycyjnego środka leczniczego należy ograniczać przy chorobach żołądka i jego nieżytach związanych ze zwiększoną kwasowością soku żołądkowego. Literatura podaje, że skutki uboczne stosowania preparatów leczniczych z ananasa obejmują rozstrój żołądka i biegunkę.

W języku potocznym „ananas” to ktoś dziwaczny, zaskakujący, także w pejoratywnym znaczeniu. Czy na zakończenie rozmowy mógłby pan podać jakąś zaskakującą informację o dziwnym zastosowaniu ananasa?

Cóż... Na Filipinach przerabia się włókna z liści ananasa jadalnego, otrzymując przewiewne tkaniny, znakomite na upał. W efekcie bardzo pracochłonnego procesu uzyskuje się też przedzę do wyrobu... koronek. Włóknodajnym gatunkiem jest ananas siatkowany (*Ananas sageharia*) pochodzący z Brazylii i Paragwaju. W tych krajach jest też uprawiany. Z jego liści otrzymuje się włókno zwane pita, używane do wyrobu lin.

Dziękuję za rozmowę.

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Jerzy Jambor
Phytopharm Klęka SA
Klęka 1
63-040 Nowe Miasto n/Wartą
tel. 061 286 80 00

KONFERENCJA EUROPEJSKIEGO STOWARZYSZENIA WYDZIAŁÓW FARMACEUTYCZNYCH W OSLO

prof. dr hab. Kazimierz GŁOWNIAK

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: kglowniak@pharmacognosy.org

The conference of the European Association of Faculties of Pharmacy in Oslo

Streszczenie. W dniach od 18 do 20 czerwca br. na terenie Uniwersytetu w Oslo odbyła się doroczna konferencja Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmaceutycznych, poświęcona nowym wyzwaniom w kształceniu podyplomowym po uzyskaniu prawa wykonywania zawodu farmaceuty. Polskie wydziały farmacji na konferencji EAFP w Oslo reprezentowali prof. dr hab. Marek Cegła, kierownik Katedry Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UJ w Krakowie, prof. dr hab. Franciszek Główka, kierownik Zakładu Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, prof. dr hab. Kazimierz Główniak, prorektor ds. współpracy z zagranicą i szkolenia podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prof. dr hab. Renata Jachowicz, kierownik Katedry Biotechnologii Postaci Leku i Biofarmacji Collegium Medicum UJ oraz prof. dr hab. Krystyna Olczyk, prorektor ds. szkolenia podyplomowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Obrady konferencji otworzyli: prezydent EAFP Jeffrey Atkinson, przewodnicząca lokalnego Komitetu Organizacyjnego konferencji Karen Ulshagen, oraz wicerektor Szkoły Farmacji przy Uniwersytecie w Oslo i prorektor Uniwersytetu Inga Bostad.

Wykłady na konferencji w Oslo wygłosili: Maria Linetti z włoskiego ministerstwa zdrowia („Kształcenie ustawiczne farmaceutów – punkt widzenia władz opieki zdrowotnej”), dr hab. Birthe Soendergaard z Wydziału Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Kopenhaskiego („Duńskie rozwiązania w systemie kształcenia podyplomowego farmaceuty zatrudnionego w aptece ogólnodostępnej, tzw. komunalnego”), Mike Rouse, zastępca dyrektora amerykańskiej Rady Akredytacyjnej dla Kształcenia Farmaceutycznego („Amerykańskie doświadczenia w dziedzinie ustawicznego kształcenia zawodowego”), Daan Crommelin, dyrektor naukowy holenderskiego Dutch Top Institute Pharma („Wspólne, akademicko-przemysłowe przedsięwzięcia na rzecz szybszego pokonywania barier w poszukiwaniach naukowych na uczelniach a w przemyśle farmaceutycznym na rzecz szybszego wprowadzania nowych leków na rynek”), Inger Naesman, dyrektor LIF („Nowa rola farmaceuty przemysłowego w kontekście ekonomiki w opiece zdrowotnej”), Jane Nicholson z Wielkiej Brytanii, dyrektor Europejskiej Grupy Farmaceutów Przemysłowych („Przyszła specjalizacja dla farmaceutów w przemyśle”), Frank Joergensen z apteki szpitalnej Szpitala Uniwersyteckiego Haukeland w Norwegii, prezydent Europejskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej „Trend w farmacji klinicznej i przyszła specjalizacja w tej dziedzinie”. Prof. Espen Molden ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Oslo swój wykład poświęcił podyplomowej edukacji w farmacji klinicznej w ramach Procesu Bolońskiego. Mgr farm. Alena Petrikova z Zakładu Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Weterynarii i Nauk Farmaceutycznych w Brnie (Czechy) na podstawie wyników uzyskanych w przeprowadzonej w krajach członkowskich EPSA ankiecie online omówiąła podobieństwa i różnice w schemacie ustawicznego rozwoju zawodowego dla studentów farmacji i farmaceutów w tych krajach. Dr Catherine Duggan, zastępca dyrektora sekcji farmacji klinicznej, rozwoju i oceny Narodowej Służby Zdrowia dla wschodniej i południowej Anglii ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Londynie przedstawiła brytyjski model kooperacji między uniwersytetami a praktyką zawodową w farmacji.



Jurate Svarcaite, student ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Londynie (Londyńskie Centrum Rozwoju Międzynarodowego), mówił o wzrastającej roli kształcenia przez internet, a Ian Bates ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Londynie skoncentrował się na globalnych zagadnieniach w edukacji praktyków.

Sesjom wykadowym towarzyszyły panele dyskusyjne na różne tematy związane z kształceniem ustawicznym. Ogromne zainteresowanie uczestników konferencji wzbudziły też liczne prezentacje posterowe, wśród których nie zabrakło prac przygotowanych przez Polaków: prof. dr. hab. Franciszka Główki z poznańskiego UM, prof. dr. hab. Kazimierza Główniaka z lubelskiego UM (dwa postery) oraz Katarzyny Komosińskiej-Vassev, Pawła Olczyka i prof. dr hab. Krystyny Olczyk z Wydziału Farmaceutycznego ŚUM.

Owocem konferencji EAFP w Oslo jest wspólne stanowisko w sprawie przygotowania farmaceuty do zapewniania opieki farmaceutycznej, zatytułowane: „Przygotowując farmaceutę dla przyszłości w zapewnianiu opieki farmaceutycznej”.

Wśród zaproszonych gości obecny był Wiktor Szukielski, wydawca i redaktor naczelny „Czasopisma Aptekarskiego”, które jest zaliczane do liderów we wzajemnej współpracy z wydziałami farmaceutycznymi uniwersytetów medycznych w Polsce.

Słowa kluczowe: dożywotnie uczenie się, farmacja kliniczna, farmacja przemysłowa, magister ds. leków, opieka farmaceutyczna, ustawiczny rozwój zawodowy.

Summary. From the 18-20th of June this year, on the grounds of Oslo University, the annual conference of the European Association of Faculties of Pharmacy took place, and it was dedicated to new challenges in postgraduate/post-registration pharmacy education. Polish pharmacy faculties were represented there by: Professor Marek Cegla from the Department of Organic Chemistry of the Faculty of Pharmacy at Jagiellonian University in Cracow, Professor Franciszek Główka from the Department of Physical Pharmacology and Pharmacokinetics at Poznan University of Medical Sciences, Professor Kazimierz Główniak, Vice Rector at Medical University in Lublin, Professor Renata Jachowicz from the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy at Collegium Medicum of Jagiellonian University and Professor Krystyna Olczyk Vice Rector at Medical University in Silesia.

The opening ceremony of the conference was hosted by President of the EAFP Jeffrey Atkinson, the head of the Local Organizing Committee Karen Ulshagen, and Vice Rector of the School of Pharmacy at Oslo University Inga Bostad.

Lectures at the conference were given by: Maria Linetti from the Italian Ministry of Health („Continuing education for pharmacists – from a health authority perspective”), Associate Professor Birthe Soendergaard from the Faculty of Pharmaceutical Sciences at the University of Copenhagen (Danish solutions in the system of postgraduate education of community pharmacists), Mike Rouse, Assistant Executive Director from the US Accreditation Council for Pharmacy Education (American experience in the field of continuing professional education), Daan Crommelin, Scientific Director of Dutch Top Institute Pharma (about common, academic-industrial enterprises to be set up to break the barrier between discovery and pharmaceutical industry, in order to make marketing of a novel drug faster), Inger Naesman, director of LIF (about the new role for industrial pharmacists within the economic framework of health care), Jane Nicholson, Great Britain, Executive Director of the European Industrial Pharmacists Group („Future specialisation for pharmacists in industry”), Frank Joergensen from the hospital pharmacy at Haukeland Hospital in Norway, President of The European Society of Clinical Pharmacy, on new trends in clinical pharmacy and future specialisation in this area. Professor Espen Molden from the School of Pharmacy at Oslo University dedicated a lecture to postgraduate education in clinical pharmacy within the Bologna framework. MPh Alena Petrikova from Department of Applied Pharmacy at the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences in Brno (Czech Republic) – basing upon the EPSA member countries’ online questionnaire – presented the differences and similarities in the Continuing Professional Development schemes for students and pharmacists in those countries. Dr Catherine Duggan, Associate Director of Clinical Pharmacy, Development and Evaluation, East & South England Specialist Services NHS introduced the British collaborative model between the universities and professional practice. Jurate Svarcaite, student of the School of Pharmacy at the University of London (London

International Development Centre) was talking about the growing role of via Internet education, while Ian Bates from the School of Pharmacy at the University of London focused on global issues in practitioner education.

The lecture sessions were accompanied by discussion panels on various subjects related to continuing education. There were also poster presentations, which were met with great interest from the participants. Polish contributions to these included: posters prepared by Professor Franciszek Główka from Poznań, Professor Kazimierz Głowniak from Lublin (two posters) and posters prepared by Katarzyna Komosińska-Vassev, Paweł Olczyk and Professor Krystyna Olczyk (present at the conference) from the Faculty of Pharmacy at the Medical University of Silesia.

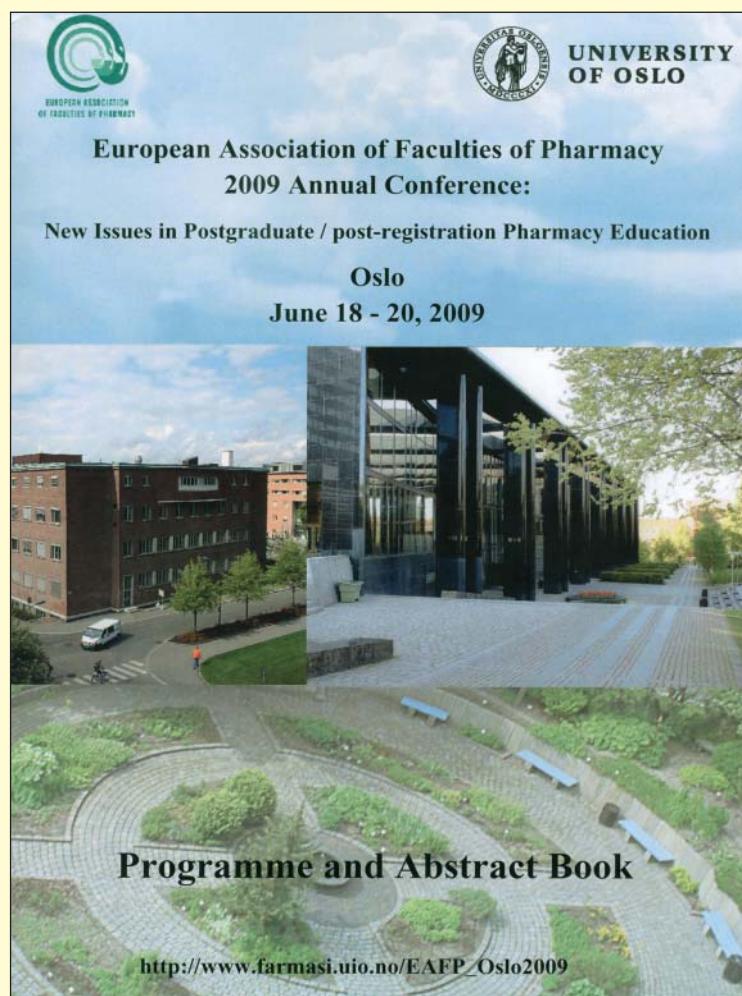
As a result of the conference, a common statement on preparing pharmacists in delivering pharmaceutical care was issued, entitled: „Preparing the Pharmacists for a Future in the delivery of Pharmaceutical Care”.

Among the invited guests was Wiktor Szukiel, the publisher and editor of „Czasopismo Aptekarskie” – a magazine considered one of the leaders in co-operation between faculties of pharmacy and medical universities in Poland.

Keywords: Life Long Learning – LLL, clinical pharmacy, industrial pharmacy, Master of Drug Management – MDM, Pharmaceutical Care, Continuing Professional Development – CPD.

W dniach od 18 do 20 czerwca br. na terenie założonego w 1811 roku, cieszącego się opinią wiodącej norweskiej uczelni i uznawanego za jeden z największych w Skandynawii, Uniwersytetu w Oslo odbyła się doroczna konferencja Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmacji, poświęcona nowym wyzwaniom w kształceniu podyplomowym po uzyskaniu prawa wykonywania zawodu farmaceuty. Wczesniejsza konferencja, która odbywała się w Bolonii, koncentrowała się głównie na różnych aspektach związanych z tytułem magistra farmacji, który to tytuł w trzecim cyklu bolońskiej konferencji uznano jedynie za podstawę dla edukacji podyplomowej.

Polskę na konferencji ESWF w Oslo reprezentowali prof. dr hab. Marek Cegla – kierownik Katedry Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego UJ Collegium Medicum w Krakowie, prof. dr hab. Franciszek Główka – kierownik Zakładu Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, prof. dr hab. Kazimierz Głowniak – prorektor ds. współpracy z zagranicą i szkolenia podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prof. dr hab. Renata Jachowicz – kierownik Katedry Biotechnologii Postaci Leku i Biofarmacji UJ Collegium Medicum oraz prof. dr hab. Krystyna Olczyk – prorektor ds. szkolenia podyplomowego Śląskiego Uniwersytetu



Strona tytułowa specjalnego wydania biuletynu konferencji zawierającego program i treść prezentowanych posterów

- Medycznego w Katowicach. Wśród zaproszonych gości obecny był **Wiktor Szukiel**, wydawca i redaktor naczelnny „Czasopisma Aptekarskiego”, które zaliczane jest do liderów we wzajemnej współpracy z wydziałami farmaceutycznymi uniwersytetów medycznych w Polsce.

W SKANDYNAWSKIEJ ALMA MATER

Uniwersytet w Oslo (Universitetet i Oslo – UiO) to najstarsza, największa i najbardziej prestiżowa uczelnia nie tylko w samej Norwegii, ale i w całej Skandynawii. Od 1397 roku Norwegia była związana unią i całkowicie uzależniona od Danii, której władcy obawiali się, że założenie w Norwegii wyższej uczelni mogłoby doprowadzić do rozwiązania unii. Dopiero pod naciiskiem Norwegów król Fryderyk VI Oldenburg zdecydował się w 1811 roku na ufundowanie wyższej uczelni w Norwegii. Pierwotnie planowano utworzenie uniwersytetu w Kongsberg, niewielkiej miejscowości leżącej około 80 kilometrów na zachód od Oslo. Ostatecznie w 1812 roku zapadła decyzja o założeniu w Christianii (takówczas nazywało się Oslo) Królewskiego Uniwersytetu Fryderyka, wzorowanego na wcześniej powstałym w Berlinie Friedrich-Wilhelms-Universität i pierwotnie noszącym nazwę od imienia swojego fundatora – króla i Norwegii i Danii, Fryderyka VI Oldenburga.

Obecnie Uniwersytet w Oslo tworzą: Wydział Teologiczny, Wydział Prawa, Wydział Medycyny, Wydział Humanistyczny, Wydział Nauk Matematyczno-Przyrodniczych, Wydział Stomatologiczny, Wydział Nauk Społecznych, Wydział Pedagogiczny. Wydział Prawa wciąż znajduje się w starym kampusie na Karl Johans gate, niedaleko Teatru Narodowego, Pałacu Królewskiego i Parlamentu, podczas gdy większość pozostałych wydziałów w nowoczesnym kampusie Blindern, wzniesionym w 1930 roku.

Uniwersytet w Oslo kształci prawie 32.000 studentów i zatrudnia około 4600 osób kadry naukowej oraz administracyjnej. Jest uznawany za jeden z czołowych uniwersytetów w Skandynawii. Od lat zaj-



© Wiktor Szukiel

Konferencję otworzył prof. dr Jeffrey Atkinson – prezydent Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmacji

muję wysokie lokaty w rankingach najlepszych uczelni norweskich, europejskich i uniwersytetów świata. Uczelnia szczerzy się pięcioma laureatami Nagrody Nobla, w tym jeden z nich otrzymał Pokojową Nagrodę Nobla.

Podobnie jak we wszystkich publicznych instytucjach szkolnictwa wyższego w Norwegii studenci Uniwersytetu w Oslo nie płacą czesnego, ponoszą jedynie niewielką opłatę (ok. 65 USD) na działalność Studentsamskipnaden Oslo, dopłaty do przedszkoli, służby zdrowia, mieszkaniactwa i na działalność tygodnika „Universitas” oraz uczelnianej stacji radiowej.

Wydział Medycyny, trzeci z pierwszych wydziałów uniwersytetu, składa się z takich jednostek i instytutów, jak: Szpital Uniwersytecki Akershus, Norweski Szpital Radiologiczny, Szpital Uniwersytecki Ullevål, Szpital Królewski, Instytut Medycyny Ogólnej i Społecznej, Instytut Zarządzania i Ekonomiczki Służby Zdrowia, Instytut Podstawowych Nauk Medycznych, Instytut Psychiatrii, Instytut Pielęgniarswa i Nauk o Służbie Zdrowia. Wydział przyjmuje rocznie ponad 300 nowych studentów. Średnio rocznie studiuje tu około 2000 osób. Wydział zatrudnia prawie 700 pracowników naukowych.

Jednostką Uniwersytetu w Oslo jest także Instytut Farmacji, noszący nazwę Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Oslo. Placówka

powstała w 1932 roku w kampusie uniwersyteckim w Blindern i do 1994 roku była jedną w Norwegii instytucją kształcącą farmaceutów na poziomie wyższym. Obecnie posiada ona 5 wydziałów i kształci na poziomie magisterskim (stopień Cand.Pharm.) oraz doktoranckim.

KSZTAŁCENIE USTAWICZNE FARMACEUTÓW W XXI WIEKU

Pierwszego dnia po ceremonii otwarcia, podczas której uczestników powitali **Jeffrey Atkinson**, prezydent Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmaceutycznych, **Karen Ulshagen**, przewodnicząca lokalnego Komitetu Organizacyjnego konferencji i dyrektor Szkoły Farmacji przy Uniwersytecie w Oslo oraz prorektor Uniwersytetu **Inga Bostad**, prezentacji nowości na temat Pharmine (J. Atkinson), konsorcjum czterech europejskich uniwersytetów (Bruksela, Nancy, Londyn, Lizbona), członków Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmaceutycznych, które powstało jako wspierany finansowo przez Komisję Europejską projekt związany z programami edukacji farmaceutycznej w krajach Unii, pierwszy na tegorocznej konferencji wykład na temat: „Kształcenie ustawiczne farmaceutów – punkt widzenia władz opieki zdrowotnej” wygłosiła **Maria Linetti** z włoskiego ministerstwa zdrowia. Wykład ten poprzedził panel dyskusyjny pod hasłem: „Kształcenie ustawiczne, ustawiczny rozwój zawodowy (*Continuing Professional Development – CPD*) i dożywotnie uczenie się (*Life Long Learning – LLL*)”, którego moderatorami byli **Mette Sollihagen Hauge** z Departamentu Kształcenia Podyplomowego i Ustawicznego Szkoły Farmacji przy Uniwersytecie w Oslo oraz **Giuseppe Ronisvalle** z Wydziału Farmacji Uniwersytetu Katanii.

Kolejny wykład, poświęcony kształceniu podyplomowemu farmaceuty tzw. komunalnego (zatrudnionego w aptece ogólnodostępnej), wygłosiła dr hab. **Birthe Søndergaard** z Wydziału Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Kopenhaskiego, powo-



© Wiktor Szukiel

Gościem specjalnym konferencji był prof. dr Mike Rouse – asystent wykonawczy dyrektora International an Professional Affairs ACPE z Chicago, na zdjęciu przy posterze Wydziału Farmaceutycznego UM w Poznaniu wraz z prof. dr. Franciszkiem Główką

łując się na duńskie rozwiązanie – tytuł magistra ds. leków (*Master of Drug Management – MDM*), który uzyskuje się po ukończeniu 3- do 6-letniego licencjatu, w trakcie którego studentowi jest przekazywana zintegrowana wiedza na temat stosowania leków i zarządzania zdobytą wiedzą w praktyce zawodowej.

W popołudniowych godzinach pierwszego dnia konferencji amerykańskimi doświadczeniami w dziedzinie ustawicznego kształcenia zawodowego podzielił się **Mike Rouse**, zastępca dyrektora amerykańskiej Rady Akredytacyjnej dla Kształcenia Farmaceutycznego. Od amerykańskiego lektora można było dowiedzieć się, że mimo różnic między stanami co do wymagań niezbędnych do uzyskania licencji farmaceuty jak i dla podtrzymywania jej ważności w całym kraju, istnieje jednak wymóg zaliczenia określonej przez kompetentne władze danego stanu liczby godzin zatwierzonego wymogu kształcenia ustawicznego. Na ogół jest to minimum 15 godzin rocznie, a wymóg taki pojawił się po raz pierwszy w USA już w 1965 roku na Florydzie, by w połowie lat 70. przybrać kształt rezolucji Narodowego Stowarzyszenia Rad Aptekarskich na temat obowiązku ustawicznego edukacji.



© Wiktor Szukieli

Na zdj. od lewej: prof. dr hab. Marek Cegła, prof. dr hab. Franciszek Główka, prof. dr hab. Renata Jachowicz, prof. dr Benito del Castillo Garcia z Narodowej Akademii Farmaceutycznej w Madrycie (członek Rady Naukowej „Czasopisma Aptekarskiego”) i prof. dr hab. Krystyna Olczyk przy posterze wykonanym przez pracowników naukowych Wydziału Farmaceutycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

➤ Kolejne punkty konferencji wypełniły dwie krótkie prezentacje: pierwsza poświęcona doświadczeniom w zakresie kształcenia ustawicznego w formie kursów z farmakologii „na odległość”, za pośrednictwem internetu, druga dotycząca doświadczeń Turcji od 1986 r. w zakresie programów ustawicznego rozwoju zawodowego w farmacji.

Drugi dzień konferencji rozpoczął panel dyskusyjny na temat ramowych wymogów kwalifikacyjnych w kształceniu podyplomowym w Europie w kontekście napięć między globalną standaryzacją a potrzebą istnienia obszarów zawodowych, prowadzona przez profesorów nauk społecznych. Pierwszym dyskutowanym problemem była poruszona przez **Berit Karseth** z Uniwersytetu w Oslo potencjalna trywializacja czy powierzchowność wiedzy przekazywanej w instytucjonalne i „globalnie” ustanowionych ramach.

Następnie dyskusja, której gospodarzami byli **Bart Rombaut** i dyrektor Europejskiej Grupy Farmaceutów Przemysłowych **Jane Nicholson** z Wielkiej Brytanii, skoncentrowała się na kształceniu podyplomowym dla potrzeb farmacji przemysłowej. J. Nichol-

son w swoim wystąpieniu zatytułowanym „Przyszła specjalizacja dla farmaceutów w przemyśle” mówiła o kursach podyplomowych dających certyfikat lub tytuł mistrza, przygotowujących farmaceutę do pracy m.in. w organach inspekcji farmaceutycznej, audytorskich dla kontroli jakości czy pozwalających wręcz na udział w odkrywaniu nowych leków.

Interesujący wykład na temat inicjatywy na rzecz leków innowacyjnych i innych rodzajów partnerstwa publiczno-prywatnego wygłosił dyrektor naukowy holenderskiego Dutch Top Institute Pharma, **Daan Crommelin**, który mówił o wspólnych, akademicko-industrialnych przedsięwzięciach na rzecz szybszego pokonywania barier w poszukiwaniach naukowych na uczelniach a w przemyśle farmaceutycznym na rzecz szybszego wprowadzania nowych leków na rynek, czego dobrym przykładem jest właśnie Dutch Top Institute Pharma – publiczno-prywatne partnerstwo z przemysłowym wkładem wszystkich globalnych kompanii farmaceutycznych, holenderskiego małego i średniego biznesu oraz holenderskich biomedycznych i farmaceutycznych społeczności akademickich, stanowiące wirtualny instytut dla uczenia i trenowania nowego pokolenia naukowców w dziedzinie farmacji.

Po krótkiej przerwie uczestnicy konferencji wysłuchali wykładu **Ingera Naesma-na**, dyrektora LIF (szwedzkiego stowarzyszenia bazującego na badaniach naukowych przemysłu farmaceutycznego), o nowej roli farmaceuty przemysłowego w ramach ekonomiki służby zdrowia, a także obejrzaли prezentację programów kształcenia w zakresie farmacji przemysłowej w Szkole Farmacji przy Uniwersytecie w Atenach.

KSZTAŁCENIE USTAWICZNE A POTRZEBY FARMACJI KLINICZNEJ

Kolejna, czwarta już dyskusja pod nieco tajemniczym hasłem „Medine spotyka Pharmine” (gospodarzem panelu był **Jeffrey Atkinson**) poświęcona była inicjatywie tematycznej sieci internetowej Medine,

edukacyjnym, instytucjonalnym i jakościowym zagadnieniom w europejskim kształceniu medycznym w ramach innych europejskich inicjatyw i jej roli w LLL oraz internacjonalizacji procesu kształcenia.

Godziny popołudniowe tego dnia konferencji rozpoczęły panel dyskusyjny (jego moderatorzy to **Ian Bates** ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Londynie oraz **Antonio Melo Gouveia** z Narodowego Instytutu Onkologii w Lizbonie) pod hasłem: »Podyplomowe kształcenie wychodzi naprzeciw potrzebom farmacji klinicznej i społecznej – połączone sympozjum z Pharmine: „Kompetencyjny program nauczania dla klinicznej i szpitalnej farmacji”«.

Portugalski gospodarz panelu wygłosił następnie wykład na temat obecnej oraz przyszłej roli farmaceuty szpitalnego i kli-

nicznego, w którym mówiąc o mnogości zadań w tym zawodzie (zgodnie z definicją farmacji szpitalnej zatwierdzoną przez Europejskie Stowarzyszenie Farmaceutów Szpitalnych), zwrócił uwagę na zmiany związane z przesuwaniem się punktu ciężkości z leku na pacjenta, a więc i na konieczność większego zaangażowania się farmaceuty w zespole złożonym już z lekarzy i pielęgniarek. Podstawowa edukacja, dająca tytuł magistra farmacji, nie wydaje się tu wystarczająca dla profesji farmaceuty szpitalnego, która wymaga formalnego stopnia specjalizacji, nadawanego w trakcie studiów uniwersyteckich przez stowarzyszenia zawodowe lub przez państwo.

O przyszłej specjalizacji w farmacji klinicznej mówił także prezydent Europejskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej **Frank**



© Wiktor Szukiel

Na zdj. od lewej: prof. dr Benito del Castillo Garcia z Hiszpanii, prof. dr Vesna Kuntić i prof. dr. Mira Zecević – prodziekani Wydziału Farmacji Uniwersytetu w Belgradzie,

prof. dr. Karmela Barisić – prodziekan Wydziału Farmacji Uniwersytetu w Zagrzebiu,

prof. dr. Carmen Vargas Macias – prodziekan Wydziału Farmacji Uniwersytetu w Sewilli

w Hiszpanii, prof. dr Julio Alvarez-Builla Gomez z Hiszpanii, prof. dr Maria Guinea López – prodziekan Wydziału Farmacji Universidad de Alcala, prof. Alex F. Piminov – dyrektor Instytutu Ciągłego Szkolenia Farmaceutów Narodowego Uniwersytetu Farmaceutycznego w Charkowie,

prof. dr Victoriya Georgiyants z Narodowego Uniwersytetu Farmaceutycznego w Charkowie

i prof. dr hab. Kazimierz Głowniak przy posterze poświęconym wzajemnej współpracy

wydziałów farmaceutycznych uniwersytetów medycznych w Polsce

z czasopismami wydawanymi przez Wydawnictwo Farmapress

- **Joergensen** z apteki szpitalnej Szpitala Uniwersyteckiego Haukeland w Norwegii. W swoim wykładzie wyłonił on pięć najważniejszych trendów, które określają przyszłe potrzeby w dziedzinie farmacji klinicznej:
1. Wzrastająca zarówno ilość jak i siła działania oraz złożoność leków i w związku z tym duże prawdopodobieństwo zaistnienia poważnych związanych z lekami problemów (MRPs), według licznych badań są główną przyczyną śmiertelności i ciężkiej zachorowalności, nie licząc wysokich kosztów tego zjawiska.
 2. Nowe leki mają tendencję do bycia coraz droższymi.
 3. Pacjenci chcą brać aktywny udział w procesie leczenia, co oznacza, że rośnie potrzeba ich edukowania, aby czuli się bezpiecznie ze swoimi lekami i mogli stosować je właściwie.
 4. Starzenie się społeczeństw oznacza wzrastającą liczbę pacjentów, z których wielu będzie leczonych z jednej lub więcej chorób przewlekłych.
 5. Silna jest tendencja do przesuwania się leczenia z opieki specjalistycznej do podstawowej.
- Biorąc pod uwagę powyższe tendencje, specjalizacja w farmacji klinicznej powinna przede wszystkim:

- być dostosowana do potrzeb pacjenta,
- brać pod uwagę całą drogę pacjenta od opieki ambulatoryjnej do szpitala i z powrotem, a zatem zarządzać tym procesem w sposób płynny i ciągły,
- być multidyscyplinarną (również w odniesieniu do pacjenta) i pozwalać na sprawowanie prawdziwej opieki multidyscyplinarnej,
- bazować na tym, czego studenci uczą się w trakcie studiów.

Najlepszym sposobem uzyskania podstawowej specjalizacji z farmacji klinicznej mogłoby być uzyskiwanie dyplomu lub tytułu magistra na poziomie uniwersyteckim, co nie zmienia faktu, że konieczna jest także aktualizacja posiadanej wiedzy poprzez sformalizowany rozwój zawodowy (CPD).

Temat ten rozwinął prof. **Espen Molden** ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Oslo w wykładzie poświęconym podyplomowej edukacji w farmacji klinicznej – od specjalizacji prowadzonej przez organizacje zawodowe do stopnia akademickiego – w ramach Procesu Bolońskiego.

W Norwegii w latach 90. specjalizacja z farmacji szpitalnej pozostawała pod opieką Norweskiej Federacji Farmaceutycznej, ale od 2000 roku odpowiedzialność została przesunięta na Szkołę Farmacji Uniwersytetu w Oslo, co wiązało się z rewizją jej struktury i programu kształcenia (nadawane poprzednio kwalifikacje nie cieszyły się zbytnim zaufaniem pracodawców i nie przekładały się na wynagrodzenia farmaceutów). Owocem kompromisu jest bazujące na doświadczeniu i adresowane do farmaceutów zarówno szpitalnych jak i komunalnych podyplomowe kształcenie, częściowo finansowane przez studenta lub jego pracodawcę i częściowo fundowane przez rząd. Pierwszy nabór na takie studia odbędzie się jesienią bieżącego roku.



© Wiktor Szukiel

W sali bankietowej Rady Miasta Oslo odbyło się wspólne spotkanie wszystkich uczestników konferencji z 28 państw Europy i USA

ROLA EPSA W ZAKRESIE KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO

Krótką prezentację na temat działalności i celów EPSA – Europejskiego Stowarzyszenia Studentów Farmacji, niezależnej

europejskiej organizacji non-profit – oraz podobieństw i różnic w schemacie ustawicznego rozwoju zawodowego (CPD) dla studentów farmacji i farmaceutów w krajach członkowskich EPSA (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Macedonia, Malta, Holandia, Portugalia, Rumunia, Serbia, Słowacja, Slovenia, Hiszpania i Wielka Brytania) na podstawie wyników uzyskanych w przeprowadzonej w tych krajach ankcie online, autorstwa m.in. mgr farm. **Aleny Petrikovej** z Zakładu Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Weterynarii i Nauk Farmaceutycznych w Brnie, stanowiła kolejny temat drugiego dnia konferencji.

Trzy ostatnie przed oficjalnym zakończeniem konferencji prezentacje poświęcone były kolejno:

- współpracy między uniwersytetami a praktykami zawodu (dr **Catherine Duggan** ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Londynie, zastępca dyrektora w sekcji farmacji klinicznej, rozwoju i oceny Narodowej Służby Zdrowia dla wschodniej i południowej Anglii) na przykładzie brytyjskim, gdzie ten model kooperacji funkcjonuje – zdaniem autorki – dość dobrze, a uczelnie starają się obecnie zdefiniować na poziomie krajowym stopień zdobytych umiejętności oraz wiedzę studentów i praktyków;
- nowemu stosunkowi do nauki przez internet (**Jurate Svarcaite**, student ze Szkoły Farmacji Uniwersytetu w Londynie, Londyńskie Centrum Rozwoju Międzynarodowego), wzrastającej roli tej formy kształcenia a także konsorcjum, złożonemu z EPSA, AESGP (europejskie stowarzyszenie przemysłu produkującego preparaty stosowane w samoleczaniu), Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmaceutycznych (EAFP) i Połączonej Rady Programowej z Wielkiej Brytanii w celu stworzenia projektu dla samoleczenia i związanych z tym kompetencji. Projekt ten byłby nowym sposobem dla praktyków i studentów na samodzielnego dostępu do potrzebnej wiedzy, a jednocześnie

identyfikowałby nowe potrzeby kształcenia się w dziedzinie samolecznictwa; – globalnym zagadnieniem w edukacji praktyków (ponownie **Ian Bates**).

POLSKIE PREZENTACJE NA KONFERENCJI W OSLO

Wśród prezentacji posterowych nie zabrakło prac Polaków. Prof. dr hab. **Franciszek Główka** przedstawił nowy, prowadzony po raz pierwszy w roku akademickim 2009/10 nabór na Uniwersytet Medyczny w Poznaniu i pierwszy tego typu w Polsce, przeznaczony dla angielskojęzycznych studentów 6-letni program studiów doktoranckich dający tytuł doktora farmacji, złożony z dwuletniego kursu przedzawodowego i czteroletniego kursu zawodowego. Celem programu jest rozwinięcie zakresu bazujących na badaniach naukowych umiejętności ze skupieniem się na poprawie przekazywania pacjentowi wiedzy o farmacji klinicznej. W ramach studiów wprowadzono nowe przedmioty, takie jak zaawansowana farmakoterapia, laboratorium opieki farmaceutycznej nad pacjentem, żywienie kliniczne i promocja zdrowia, komunikacja i etyka w praktyce farmaceutycznej. Czwarty rok realizacji tego programu obejmuje także osiem tygodni zaawansowanej praktyki, gdzie wymagane będą przedmioty takie jak farmacja społeczna, medycyna chorób wewnętrznych, pediatria, opieka tzw. krytyczna (kardiologia lub opieka intensywna) i do wyboru inne dziedziny medycyny, jak endokrynologia, psychiatria, a także farmakokinetyka (obowiązkowy wybór co najmniej dwudziestu tematów).

Program będzie realizowany przy udziale lekarzy z klinicznych wydziałów uczelni i jest zgodny zarówno z unijną dyrektywą jak i posiada akredytację Rady Akredytacyjnej dla Edukacji Farmaceutycznej, jest też akceptowany przez Departament Nauki i Szkolnictwa Wyższego Ministerstwa Zdrowia RP. Wielką nadzieję pokładaną w programie jest wykształcenie kadry farmaceutów klinicznych, którzy byliby znacznie lepszymi partnerami dla lekarzy.

- Prof. dr hab. **Kazimierz Głowniak** zaprezentował dwa posterzy. Pierwszy z nich o podyplomowym kształceniu farmaceutów na Uniwersytecie Medycznym w Lublinie, które pozostaje w zgodzie z wytycznymi (uczelnia posiada stosowny certyfikat) Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Średnio 40 osób każdego roku rozpoczyna studia podyplomowe na lubelskim UM, a około 250 corocznie uczestniczy w organizowanych przez uczelnię kursach, odbywających się w ramach ustawicznego kształcenia podyplomowego, gromadząc tzw. punkty twarde, zaś średnio rocznie 500 osób w ramach tzw. punktów miękkich uczestniczy w organizowanych na uczelni wykładach i spotkaniach naukowych.

Drugi z zaprezentowanych przez prof. dr. hab. K. Głowniaka (przewodniczącego Ra-

ny Naukowej „Czasopisma Aptekarskiego” – przyp. red.) posterów poświęcony był współpracy między wydziałami farmaceutycznymi i czasopismami naukowymi w Polsce w oparciu o magazyny wydawane przez Wydawnictwo Farmapress. Profesor podkreślał zasługi, jakie od początku swojego istnienia, tj. od roku 1992, wydawnictwo to oddało na polu kształcenia farmaceutów – od publikacji naukowych (w tym zagranicznych z całego świata) zamieszczanych w wydawnictwach Farmapressu, przez organizowanie wspólnie z uczelniami medycznymi międzynarodowych sympozjów, spotkań z dziekanami wydziałów farmaceutycznych i poprzez spotkania w ramach kształcenia podyplomowego, do patronowania różnym przedsięwzięciom organizowanym przez szkoły farmacji i izby aptekarskie, takim jak seminaria, konferencje, konkursy prac naukowych i magisterskich.

Najważniejszym tytułem wydawnictwa jest „Czasopismo Aptekarskie”. Farmapress jest też wydawcą m.in. kwartalników: „Farmacja Szpitalna, Kliniczna i Onkologiczna w Polsce i na Świecie”, „Rośliny Lecznicze w Polsce i na Świecie”. Każdy prenumeratorko „CZA” otrzymuje co roku „Farmaceutyczny Kalendarz” (wydanie książkowe) i ma możliwość korzystania z Biblioteki Naukowej „Czasopisma Aptekarskiego”, w ramach której ukazują się opracowania naukowe oraz poradniki służące prowadzeniu opieki farmaceutycznej. Od 1996 r. Farmapress organizuje doroczne konferencje naukowo-szkoleniowe gromadzące każdorazowo od 200 do 400 farmaceutów z całej Polski.

Podyplomowej edukacji farmaceutów w Polsce dotyczył też poster przygotowany przez pracowników Wydziału Farmaceutycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, dr **Katarzynę Komosińską-Vassev**, dr. **Pawła Olczyka** i prof. dr hab. **Krystynę Olczyk**, zaprezentowany przez profesor **K. Olczyk**, która przybliżyła problem na przykładzie macierzystej uczelni posiadającej akredytację na organizowanie kursów dla praktyków zawodu w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej.



© Wiktor Szukiel

Po zakończeniu konferencji prof. dr hab. Kazimierz Głowniak spotkał się w Królewskim Parku Botanicznym w Oslo z prof. dr.

Janem Karlsenem z Wydziału Farmacji Uniwersytetu w Oslo, członkiem Rady Naukowej kwartanika „Rośliny Lecznicze w Polsce i na Świecie” wydawanym przez Wydawnictwo Farmapress

Każdego roku 165 farmaceutów może na uczelni rozpocząć 3-letnią specjalizację z farmacji aptecznej, obejmującą kursy teoretyczne lub warsztaty, podzielone na siedem modułów tematycznych: postępy nauk farmaceutycznych, problemy współczesnej receptury, farmakokinetyka stosowana, biofarmaceutyczna ocena jakości leku, opieka farmaceutyczna, komunikacja interpersonalna oraz prawne i etyczne aspekty pracy farmaceuty. W czasie kursów specjalizacyjnych farmaceuci muszą przedstawić publikację oznianą przez kierownika specjalizacji. Egzamin państwo na koniec specjalizacji składa się zarówno z testu praktycznego jak i ze sprawdzianu teoretycznego. Specjalisi farmacji aptecznej zdobywają specyficzne kwalifikacje i umiejętności praktyczne, które pozwalają im funkcjonować jako niezależnym doradców zapewniającym bezpieczeństwo i odpowiedzialną farmakoterapię pacjentom. Tacy specjalisi mogą też uczestniczyć w organizowaniu i nadzorowaniu szkoleń dla personelu aptek i studentów farmacji.

WSPÓLNE STANOWISKO EAFP I EPSA

Owocem tegorocznej konferencji Europejskiego Stowarzyszenia Wydziałów Farmaceutycznych w Oslo jest następujące wspólne stanowisko:

Przygotowując farmaceutę dla przyszłości w zapewnianiu opieki farmaceutycznej

1. *Opieka farmaceutyczna jest wynikiem usługi farmaceutycznej, która zapewnia odpowiednią jakość stosowania leków. Opieka farmaceutyczna dodaje definicję wiedzy farmaceutycznej stosowanej przez farmaceutę do jakości leków stosowanych i używanych w społeczeństwie. Opieka farmaceutyczna (jakość stosowania leku) jest tym, czego pacjenci XXI w. oczekują od systemu opieki zdrowotnej. Farmacja kliniczna jest przedmiotem nauczania zaopatrującym farmaceutę w specjalistyczną wiedzę niezbędną do rozwijania i podtrzymywania standarów opieki farmaceutycznej w stosowa-*

niu leków w ramach multidyscyplinarnego środowiska opieki medycznej.

2. *Ciągła poprawa, doskonalenie usług dostarczanych przez farmaceute społeczeństwu zależy od przed- i podyplomowych programów edukacyjnych dostarczających wiedzy i spełniających potrzeby edukacyjne tej postępowej profesji. EAFP i EPSA służą ciąglemu definiowaniu opieki farmaceutycznej i uczynieniu tej definicji globalną misją farmaceutów.*
3. *Programy studiów muszą odzwierciedlać to dążenie przed wkroczeniem do zawodu, a ciągłe kształcenie farmaceutów musi wspomagać zapewnianie opieki farmaceutycznej.*
Opieka farmaceutyczna odzwierciedla umiejętności i postawy, w jakie studenci zostali wyposażeni, poczynając od zwiększonej ekspozycji na rozwiązywanie realnych problemów życiowych pacjenta. Ta wiedza fachowa może być zdobywana przez łączenie doświadczenia klinicznego z naukowym pojmowaniem.

4. *Programy kształcenia w szkołach farmacji wymagają więcej doświadczeń klinicznych w edukacji farmaceuty i wiedzy naukowej, obrazującej najlepsze osiągnięcia. Kończący naukę i zdobywający dyplom studenci powinni być odpowiednio przygotowani do partycipowania w praktyce, nauczaniu i badaniach naukowych, aby dostarczać nowoczesnych usług, ciągle udoskonalanych w odniesieniu do stosowania leków. Podyplomowy rozwój zawodowy powinien uwzględnić potrzeby pacjenta, potrzebna jest więc do tego większa aktywność naukowa. Proces dożywotniego kształcenia praktyków powinien mieć strukturę umożliwiającą zawodowy rozwój, nastawiony na spełnianie potrzeb pacjentów.*

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Kazimierz Górniaik
prorektor ds. współpracy z zagranicą
i szkolenia podyplomowego
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
al. Racławickie 1
20-059 Lublin
tel. 081 528 84 00

Z obrad Światowego Kongresu Farmacji w Stambule

DLACZEGO OD 3 LAT MIEJSCE DLA PREZESA POLSKIEGO TOWARZYSTWA FARMACEUTYCZNEGO NA SALI OBRAD RADY FIP JEST PUSTE?

dr n. farm. Jerzy ŁAZOWSKI

Członek indywidualny FIP od 1994 r., nr członkowski 30425
e-mail: j.lazowski@wp.pl

W dniach od 3 do 8 września br. w Stambule w Turcji odbywał się 69. Światowy Kongres Farmacji i Nauk Farmaceutycznych Międzynarodowej Federacji Farmaceutycznej (FIP). W kongresie wzięło udział około 3 tys. farmaceutów z 86 państw. Najliczniej reprezentowane, oczywiście obok gospodarza kongre-

su, Turcji, były Chiny, Dania, Portugalia, Nigeria, Stany Zjednoczone i Francja, a ponad 600 osób, przeważnie młodych farmaceutów, wzięło w kongresie udział po raz pierwszy. Temat wiodący kongresu to: „Odpowiedzialność za efekty terapeutyczne pacjenta – czy jesteście do niej przygotowani?”

Uroczystość otwarcia kongresu miała miejsce w piątek 4 września, a zaszczycili ją swoją obecnością minister zdrowia Republiki Tureckiej, prof. dr **Recep Akdag** oraz dyrektor Departamentu Leków Światowej Organizacji Zdrowia dr **Hans Horgenzeil**. Telegramy z życzeniami owocnych obrad nadesłali też prezydent i premier Republiki Tureckiej.

Prezydent FIP prof. dr **Kamal K. Midha** w przemówieniu inauguracyjnym nawiązał do przyjętego na ubiegłorocznym kongresie w Bazylei dokumentu „Wizja 2020” i pokrótkę omówił działanie, jakie Biuro FIP podjęło dla wdrożenia strategicznych celów tej wizji. Stwierdził, że FIP jest już gotowa do jej realizacji, ale czy są do niej gotowi uczestnicy kongresu? Wyraził nadzieję, że odpowiedzą, i to pozytywną, na to pytanie będą obrady kongresu. Zaakcentował też bardzo dobrze rozwijającą się współpracę ze Światową Organizacją Zdrowia, m.in. w zakresie walki z fałszerstwem leków. Wątek ten podjął też dr Horgenzeil, który wskazał na rolę, jaką farmaceuci mają do odegrania



w opiece zdrowotnej. Zwrócił uwagę, że w kontekście wiodącego tematu kongresu szczególnie znaczenie ma rozwój opieki farmaceutycznej, której zapewnianie powinno stać się w przyszłości głównym zadaniem zawodowym farmaceutów.

Uroczystość otwarcia kongresu zakończyło tradycyjnie wręczenie nagród FIP oraz program artystyczny w wykonaniu jednego z czołowych tanecznych zespołów tureckich, Shaman Dance Performance.

W przeddzień inauguracji kongresu miało miejsce plenarne posiedzenie Rady FIP. Jest to statutowy organ Federacji, odpowiadający walnemu zgromadzeniu członków, który stanowi jej najwyższą władzę. Każda organizacja członkowska jest reprezentowana przez jedną osobę, z reguły przez prezesa tej organizacji, który posiada liczbę głosów uzależnioną od liczby jej członków (PTFarm. posiada 6 głosów). Do kompetencji Rady należy m.in. wybór prezydenta FIP, jej wiceprezydentów, sekretarzy generalnego i naukowego, a także przewodniczących Rady Nauk Farmaceutycznych i Rady Praktyki Farmaceutycznej oraz ich sekretarzy. Rada decyduje o przyjmowaniu nowych organizacji członkowskich (zwykłych lub mających status obserwatorów) oraz o ich wykluczaniu. Decyduje też o powoływaniu doraźnych komisji lub komitetów do rozstrzygnięcia określonych spraw, zatwierdza roczne sprawozdania prezydenta FIP i Biura FIP, a także sprawozdania finansowe i budżet Federacji. Na posiedzeniach Rady określone są strategie i kierunki działania Federacji, dyskutowa-

ne oraz zatwierdzane dokumenty wyrażające stanowisko FIP w różnych, istotnych dla farmacji sprawach. Tak więc udział w tych posiedzeniach jest bardzo ważny i pozwala czynnie wpływać na działalność Federacji.

W przeszłości Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne czynnie uczestniczyło w posiedzeniach Rady poprzez swoich prezesów. Prof. dr **Leszek Krówczyński** przez 2 kadencje był przewodniczącym Sekcji Akademickiej FIP, a następnie, również przez 2 kadencje, wiceprezydentem FIP. Swoją aktywnością w pracach Rady dobrze zapisali się też profesorzy **Stanisław Krauze, Maksym Nikonorow, Wincenty Kwapiszewski i Witold Wieniawski**. Niestety, od pewnego czasu ta aktywność zamarła. W czasie ostatniego kongresu prof. Midha zapytał mnie, dlaczego od 3 lat (tzn. od początku jego kadencji) miejsce dla prezesa PTFarm. na sali obrad Rady jest puste. Na to pytanie nie potrafiłem odpowiedzieć. Odpowiedź ta była tym trudniejsza, że w dniu, w którym odbywało się posiedzenie Rady, prezes PTFarm. był obecny w Centrum Kongresowym, ale nie pojawił się na obradach Rady. Nie był też obecny na uroczystości otwarcia kongresu.

Należy też zwrócić uwagę, że obok posiedzeń Rady trudne do przecenienia są bezpośrednie kontakty pomiędzy liderami towarzystw farmaceutycznych w trakcie różnych koktajli i przyjęć organizowanych przez towarzystwa farmaceutyczne. Niestety, w spotkaniach tych nasz prezes nigdy nie uczestniczył, co powoduje, że jest w FIP osobą nieznaną. A na

Od redakcji

Wobec braku zainteresowania władz PTFarm. propozycją FIP zorganizowania następnego kongresu w Warszawie, w przekonaniu o wielkim znaczeniu, nie tylko dla polskiego środowiska farmaceutycznego, wyboru naszej stolicy na miejsce tak ważnych obrad naukowych, deklarujemy nasze poparcie dla tej inicjatywy, współpracę przy jej organizacji oraz logistyczną i medialną pomoc.

tych spotkaniach rodzą się różne inicjatywy (jak m.in. ustanowienie Światowego Dnia Farmacji) lub są wstępnie określone miejsca kolejnych kongresów FIP. Są też one ważną okazją do wymiany doświadczeń i uwag o działalności FIP bezpośrednio z jej kierownictwem.

I tu kolejny kamik do ogródka: w rozmowie z zaprzyjaźnionym sekretarzem naukowym FIP, dr. **H. Manasse** padła sondażowa propozycja zorganizowania jednego z kolejnych kongresów w którymś z państw Europy Środkowej, ze wskazaniem, że mogłaby to być Polska, a konkretnie Warszawa. Niestety, z powodu nieobecności prezesa PTFarm. temat ten nie mógł być kontynuowany.

Sprawozdanie z sesji referatowych kongresu w Stambule ukaże się w jednym z najbliższych wydań „Czasopisma Aptekarskiego”.

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Jerzy Łazowski
Sekretarz Naczelnej Izby
Aptekarskiej
ul. Długa 16
00-238 Warszawa
tel. 022 635 92 85

ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH – OBOWIĄZEK FARMACEUTY

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

Zakład Prawa Medycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
e-mail: agnieszka.zimmermann@amg.gda.pl

W Polsce istnieje system monitorowania działań niepożądanych produktów leczniczych oparty na zbieraniu, ocenie i opracowywaniu danych dotyczących powikłań polekowych. Impulsem do stworzenia takiego systemu była tzw. tragedia talidomidowa, która miała miejsce w latach 60. ubiegłego wieku. Lek o nazwie Talidomid, który dostępny był wtedy w aptekach bez recepty lekarskiej, wywoływał niespodziewane silne działanie mutagenne.

W roku 1971 powstał Ośrodek Monitorowania Działań Ubocznych Leków, utworzony przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej. Stworzenie systemu, który jest częścią *Programme for International Drug Monitoring* Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), ma gwarantować bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych w wymiarze międzynarodowym. Obecnie dane o działaniach niepożądanych zbiera Wydział Monitorowania Działań Niepożądanych Produktów Leczniczych przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Działaniem niepożądanym produktu leczniczego, zgodnie z definicją zawartą w ustawie Prawo farmaceutyczne, jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla modyfikacji funkcji fizjologicznych organizmu. Działanie produktu może zostać także ocenione jako ciężkie działanie niepożądane. Podstawą zakwalifikowania powikłania polekowego do ciężkich działań niepożądanych jest zgon pacjenta, zagrożenie życia, koniecz-

ność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, wada wrodzona lub uszkodzenie płodu, które wystąpią niezależnie od zastosowanej dawki. Inne działania leku mogą zostać zaliczone do ciężkich powikłań, jeśli lekarz uzna je za takie według swojego stanu wiedzy.

Przed zarejestrowaniem leki przechodzą restrykcyjne procedury związane z potwierdzeniem ich bezpieczeństwa. Badania kliniczne przeprowadzane są jednak na niewielkiej liczbie osób, a do zaobserwowania działań niepożądanych, interakcji z innymi lekami czy z żywnością potrzeba zazwyczaj danych pochodzących od dużej liczby chorych i z długiego przedziału czasowego. Leki zarejestrowane, dostępne w obrocie stosowane są przez pacjentów z różnymi chorobami towarzyszącymi, przez dzieci i osoby starsze, narażone na różne dodatkowe czynniki środowiskowe. Zbierane w ramach działającego systemu informacje dotyczące działań niepożądanych są zatem dużo obszerniejsze i zawierają więcej danych niż te, które pochodzą z badań klinicznych.

Na farmaceutach ciąży obowiązek zgłoszania właściwym organom działań niepożądanych, o których dowiedzą się od pacjenta. Ustawodawca wyznaczył zatem farmaceucie nową rolę w ramach systemu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Właściwe uczestnictwo przedstawicieli zawodu w systemie zbierania danych o powikłaniach polekowych w Polsce przyczyniać się powinno do zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii. Farmaceuci głównie zgłaszają działania niepożądane leków

OTC, gdyż w odniesieniu do tej puli leków stają się główną osobą, która może kontrolować i obserwować działanie preparatu. Niewłaściwe samoleczenie może powodować wzrost częstości występowania chorób wywołanych przez stosowane leki. Ponadto w związku ze starzeniem się społeczeństwa oraz stosowaniem politerapii problem powikłań polekowych narasta. Farmaceuta może w wielu sytuacjach zapobiec ich wystąpieniu.

W naszym systemie ochrony zdrowia tylko w nielicznych przypadkach farmaceuta pełni rolę farmaceuty klinicznego – partnera lekarza w zakresie farmakoterapii mającego dostęp do dokumentacji medycznej. W krajach, w których system zgłoszania działań niepożądanych działa bardzo przinnie, farmaceuta kliniczny uczestniczy aktywnie w procesie leczenia. Jest on pełnoprawnym jego uczestnikiem i posiada dostęp do dokumentacji medycznej pacjenta. Niestety, taki model w Polsce jest jak dotychczas tylko postulatem. Farmaceuci szpitalni mają do czynienia raczej z powikłaniami polekowymi w ramach tzw. reklamacji klinicznych, kiedy to lekarz podejrzewa złą jakość produktu leczniczego.

Ustawa Prawo farmaceutyczne w art. 88 ust. 5 wśród zadań kierownika apteki ogólnodostępnej, szpitalnej czy też zakładowej wymienia przekazywanie Prezesowi URPL informacji o niepożądanym działaniu produktu leczniczego lub wyrobu medycznego. Obowiązek monitorowania działań niepożądanych przez farmaceutę i przekazywanie informacji właściwym organom przewiduje także ustawa o izbach aptekarskich w art. 2a pkt 11, określając zakres wykonywania zawodu.

Akty wykonawcze, takie jak Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie standardów kształcenia, m. in. na studiach farmaceutycznych, oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie standardów kształcenia specjalizacyjnego farmaceutów, określają zasady właściwego przygotowania adeptów zawodu do realizacji tego obowiązku w praktyce. Szczegółowo reguły zgłoszania działań niepożądanych opisuje Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Polskie przepisy opierają się na zasadach prawa wspólnotowego. Przepisy dotyczące nadzoru nad

bezpieczeństwem farmakoterapii, zawarte są w tzw. Wspólnotowym Kodeksie Farmaceutycznym, czyli w Dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 roku, zmienionej częściowo przez Dyrektywę 2004/27/WE z dnia 31 marca 2004 roku. Określają one zasady monitorowania działań niepożądanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w celu ochrony zdrowia publicznego.

Dane o powikłaniach polekowych trafiające do Wydziału Monitorowania Działań Niepożądanych Produktów Leczniczych przy URPL powinny pochodzić od farmaceutów oraz od innych przedstawicieli zawodów medycznych, w tym przede wszystkim od lekarzy, lekarzy dentystów, pielęgniarek i położnych. Informacje dotyczące działań niepożądanych zgłoszone przez osobę wykonującą zawód medyczny przepisy prawa nazywają zgłoszeniem spontanicznym.

Zgłoszenia dokonuje się na specjalnym formularzu. Można skorzystać z międzynarodowej karty CIOMS (formularz opracowany przez Radę Międzynarodowych Towarzystw Medycznych). Wzory formularzy stanowią załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Zgłoszenie ciężkiego działania niepożądanego należy dokonać nie później niż w terminie 15 dni od dnia uzyskania informacji. Wypełniony druk należy przekazać podmiotowi odpowiedzialnemu lub bezpośrednio Wydziałowi Monitorowania Działań Niepożądanych Produktów Leczniczych przy URPL. Zgłoszenie jest traktowane jako poufne. Podaje się w nim inicjały pacjenta, jego wiek i płeć, nazwę leku, którego stosowanie spowodowało podejrzenie działania niepożądanego, i opis działania.

W zapisach rozporządzenia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych zauważać można brak spójności. Ustalodawca zobowiązał farmaceutę do samodzielnego przekazywania informacji o działaniach niepożądanych, ale na zgłoszeniu wymaga podpisu i pieczęci lekarza (par. 7 ust. 1 rozporządzenia).

Nadesłane do wydziału przez przedstawicieli zawodów medycznych, bezpośrednio lub za pośrednictwem podmiotu odpowiedzialnego, formularze sprawdzane są pod względem merytorycznym i formalnym. Przedstawiciele wydziału

- analizują związek przyczynowo-skutkowy między opisaną reakcją a lekiem, który podejrzewany jest o jej wywołanie. Zgłoszenie wpisywane jest następnie do bazy prowadzonej przez wydział i przesypane do centralnej bazy danych WHO.

Szczególną uwagę zwraca się na poznanie dotychczas nieopisanych działań niepożądanych oraz na poszerzenie wiedzy o znanych powikłaniach. Poznanie zakresu i rodzaju działań niepożądanych leku pozwala na porównanie jego wartości z innymi lekami stosowanymi w tym samym schorzeniu. Pozwala to na uaktualnienie informacji o leku (ograniczenie wskazań do stosowania, dodanie informacji o dotychczas nieznanego działaniach niepożądanych, poszerzenie informacji o przeciwwskazaniach czy o ograniczeniach stosowania leku u niektórych grup pacjentów). W szczególnych sytuacjach przesypane są specjalne ostrzeżenia w formie komunikatów do fachowych pracowników ochrony zdrowia (tzw. *Dear Doctor Letter*). Komunikaty bezpieczeństwa dostępne są na stronie internetowej Urzędu (www.urpl.gov.pl).

Wśród działań niepożądanych wywołanych za stosowanym lekiem można zaobserwować niespodziewane powikłanie polekowe. Jest to każde negatywne działanie produktu, którego charakter lub stopień nasilenia nie jest zgodny z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, która stanowi wyczerpującą informację o produkcie leczniczym. Zbierane w ramach systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków informacje pozwalają poznać zdarzenia niespodziewane, w tym również dotąd nieznane zdarzenia ciężkie, które mogą wywołać np. zgon pacjenta.

Monitorowanie działań niepożądanych produktów leczniczych jest obowiązkiem podmiotu odpowiedzialnego, który posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku i który wprowadził ten lek do sprzedaży. Do wniosku o dopuszczenie leku do obrotu należy załączyć opis zasad monitorowania działań niepożądanych, które zostaną wdrożone przez podmiot odpowiedzialny po zarejestrowaniu leku. Nieodzowne jest także oświadczenie potwierdzające, że podmiot odpowiedzialny dysponuje usługami osoby, do obowiązków której będzie należeć ciągły nadzór nad bezpieczeństwem stosowania leków danej firmy farmaceutycznej. Osoba odpowiedzialna

za taki nadzór musi posiadać odpowiednie kwalifikacje a właściwe władze muszą mieć możliwość kontaktowania się z nią przez 24 godziny na dobę. Podmiot odpowiedzialny musi także zapewnić możliwość niezwłocznego zgłoszenia podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego na terytorium państw UE lub państw członkowskich EFTA.

Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek przekazywania raportów bieżących i okresowych. Raporty bieżące obejmują tzw. zgłoszenia spontaniczne, pochodzące od przedstawicieli zawodów medycznych, dane z literatury fachowej lub dane uzyskane w trakcie badań przeprowadzonych po zarejestrowaniu leku. Raporty okresowe mają zaś na celu dokonanie krytycznej oceny zgodności danych zebranych z terytorium Polski i innych państw z dotychczasową wiedzą o bezpieczeństwie leku.

WYBRANE AKTY PRAWNE

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 roku w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz. U. z 2003 r., Nr 47, poz. 405).
- Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 roku w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, s. 67, Dz. Urz. Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, s. 69).
- Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 roku zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. U. L 136 z 30.4.2004, s. 34-57. Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, s. 262-285).
- Ustawa z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271).
- Ustawa o izbach aptekarskich z dnia 19 kwietnia 1991 roku (tekst jedn. Dz. U. z 2008 r., Nr 136, poz. 856).
- Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 12 lipca 2007 roku w sprawie standardów kształcenia dla poszczególnych kierunków oraz poziomów

kształcenia, a także trybu tworzenia i warunków, jakie musi spełniać uczelnia, by prowadzić studia międzykierunkowe oraz makro-kierunki (Dz. U. z 2007 r., Nr 164, poz. 1166).

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 maja 2003 roku w sprawie standardów kształcenia specjalizacyjnego farmaceutów (Dz. U. z 2003 r., Nr 97, poz. 893).

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Agnieszka Zimmenmann
Zakład Prawa Medycznego
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Tuwima 15
80-210 Gdańsk
tel. 058 349 14 41

Formularz zgłoszenia niepożdanego działania produktu leczniczego

- POUFNE -

PACJENT:	Iniciały	Data urodzenia/wiek	Płeć: K <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Masa ciała
----------	----------	---------------------	---	------------

OPIS OBJAWÓW NIEPOŻĄDANYCH:	data wystąpienia objawów	Klasyfikacja Ciężkie działanie niepożądane <input type="checkbox"/> – zgon <input type="checkbox"/> – zagrożenie życia <input type="checkbox"/> – trwałe lub znaczące inwalidzwo lub upośledzenie sprawności <input type="checkbox"/> – hospitalizacja lub jej przedłużenie <input type="checkbox"/> – inne, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie Nr statystyczny przyczyny zgonu
Ciąża - Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Jeśli tak – tydzień ciąży	Leczenie ambulatoryjne <input type="checkbox"/> Leczenie szpitalne <input type="checkbox"/>

Wynik

A – powrót do zdrowia bez trwałych następstw

B – powrót do zdrowia z trwałymi następstwami

F – jest w trakcie leczenia objawów

U – niewiadomy

STOSOWANE LEKI						
Nazwa leku	Lek podejrzany o spowodowanie objawów „P”	Dawka dobową	Droga podania	Data rozpoczęcia podawania	Data zakończenia podawania	Przyczyna użycia lub nr statystyczny choroby

INFORMACJE DODATKOWE: np. wcześniejsze reakcje na lek, czynniki ryzyka, wyniki badań dodatkowych

DANE OSOBY ZGŁASZAJĄcej:

Imię i nazwisko Specjalizacja

Adres

Telefon: Faks: Data i podpis:

Niepożданie działania produktu leczniczego – jest to każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w leczeniu chorób, w celach profilaktycznych, diagnostycznych lub modyfikacji funkcji fizjologicznych.

Od chlorpromazyny do aripiprazolu – zarys farmakoterapii schizofrenii

BUDOWA CHEMICZNA I MECHANIZM DZIAŁANIA WYBRANYCH LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH

prof. dr hab. Maciej PAWŁOWSKI¹, mgr Łukasz WESTPHAL²

dr hab. Anna WESOŁOWSKA¹

¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,

² Poznańskie Zakłady Zielarskie „Herbapol” S.A. w Poznaniu

e-mail: mfmpawlo@cyf-kr.edu.pl

**From Chlorpromazine to Aripiprazole – overview of pharmacotherapy in schizophrenia.
Selected antipsychotic drugs – chemistry and biochemical mechanism of action**

Streszczenie. Badania nad poszukiwaniem nowych leków przeciwpochotycznych są kontynuowane od lat 50-tych ubiegłego wieku, prowadząc do kolejnych generacji tych preparatów. Stosowane w początkowym okresie typowe leki przeciwpochotyczne, na czele z chlorpromazyną i haloperidolem, charakteryzują się szerokim spektrum działań niepożądanych, z których szczególnie niebezpieczne są zaburzenia pozapiramidowe, ograniczające stosowanie tych leków. Około 20 lat później wprowadzono nową substancję biologicznie aktywną – klozapinę, która stała się lekiem referencyjnym dla drugiej generacji tzw. nietypowych leków przeciwpochotycznych, charakteryzujących się mniej nasisłonymi działaniami niepożądanymi. Mimo wielkiego postępu jakim było wprowadzenie klozapiny i innych leków nietypowych, nadal kontynuowane są poszukiwania nowych substancji o działaniu przeciwpochotycznym, charakteryzujących się odmiennym mechanizmem działania, np. antagonistów postsynaptycznych receptorów dopaminoowych D₂, wykazujących równocześnie aktywność antagonistyczną wobec receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} i mających cechę częściowych agonistów receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i presynaptycznych receptorów dopaminoowych D₂. Pierwszą substancją biologicznie aktywną o takim profilu działania był aripiprazol zarejestrowany przez FDA w 2002 roku.

Słowa kluczowe: *aripiprazol, klozapina, nietypowe leki przeciwpochotyczne, schizofrenia, typowe leki przeciwpochotyczne.*

Summary. The class of antipsychotics has been synthesized since 1950's, leading to the development of other generations of medicines. First generation of antipsychotics has had significant adverse reactions, particularly extrapyramidal symptoms (EPS) that have limited use of these drugs in some cases. Twenty years later, the new substance – clozapine had been discovered and had become the parent compound of the second generation antipsychotics characterized by significantly less intensified side-effects than the first one. Despite this great step forward, researchers have been looking for new substances with different mechanism of action; i.e. not only postsynaptic D₂ antagonistic activity, but also acting as antagonists of 5-HT_{2A} receptors as well as partial agonists of 5-HT_{1A} and presynaptic D₂ receptors. First substance – aripiprazole characterized by such mechanism of action, has been approved by FDA in 2002.

Keywords: *aripiprazole, clozapine, atypical antipsychotics, schizophrenia, typical antipsychotics.*

Praca przedstawia asortyment leków, które mają zastosowanie w leczeniu schizofrenii, począwszy od najstarszej grupy – pochodnych fenotiazyny, do leku najnowsze-

go – aripiprazolu. Budowę chemiczną tych związków, zależności między ich strukturą a aktywnością oraz, w wielkim skrócie, ich mechanizm działania terapeutycznego

i niepożданego powiązano z poznaną patofizjologią objawów chorobowych, wskazując równocześnie na aktualne kierunki poszukiwania nowych preparatów skutecznych w leczeniu schizofrenii.

WSTĘP

Historia nowoczesnej farmakoterapii schizofrenii sięga początku lat 50., kiedy to do lecznictwa psychiatrycznego wprowadzono pierwszy, nowoczesny wówczas lek przeciropsychotyczny – chlorpromazynę. Wprowadzenie tego neuroleptyku stało się przełomem w terapii schizofrenii, ponieważ pozwoliło na znaczną poprawę jakości życia ludzi cierpiących na tę chorobę i jednocześnie na redukcję czasu oraz liczby hospitalizacji w zamkniętych ośrodkach psychiatrycznych, zmniejszając tym samym koszty leczenia.

Odkrycie chlorpromazyny było w znaczącej mierze kwestią przypadku. W roku 1950, gdy francuski chirurg dr Laborit, aby zminimalizować powikłania pooperacyjne spowodowane przez stres, eksperymentując ze środkami przeciwhistaminowymi, zwrócił uwagę na związek, który cechował się silnie wyrażonym działaniem sedatywnym. Związek tym była właśnie chlorpromazyna. Obserwując zachowanie pacjentów, u których zastosowano ten środek, chirurg stwierdził silny efekt farmakodynamiczny, który określił mianem „chemicznej lobotomii”. Zarekomendował ów związek swoim kolegom psychiatrom, co w konsekwencji spowodowało, że w roku 1952 chlorpromazyna została po raz pierwszy zastosowana klinicznie w wojskowym szpitalu Val de Grace w Paryżu. Stała się ona w ten sposób nowoczesnym lekiem przeciwpsychotycznym, zapoczątkowując badania nad patofizjologią oraz metodami farmakoterapii tej choroby [1].

Objawy schizofrenii możemy podzielić generalnie na trzy kategorie: 1) objawy pozytywne (wytwórcze), do których zalicza się urojenia, omamy, zaburzenia myślenia i percepcji, niepokój i pobudzenie ruchowe; 2) objawy negatywne (ubytkowe), czyli stępnie afektywne, apatia, brak sponta-

niczności, wycofanie emocjonalne, bezwolność, 3) zaburzenia procesów kognitywnych (poznawczych). W związku z powyższym kompleksowa terapia schizofrenii powinna uwzględniać każdą z tych trzech grup objawów, ponieważ tylko taki rodzaj terapii jest w stanie zapewnić pacjentowi w miarę normalny komfort życia.

Leki pierwszej generacji, jak chlorpromazyna i haloperidol (tj. odpowiednio pochodne fenotiazyny i butyrofenonu), wywierają działanie terapeutyczne głównie w zakresie komponentu pozytywnego choroby, a w znacznie mniejszym stopniu przeciwdziałają objawom negatywnym. Leki te wykazują szereg działań niepożądanych, zwłaszcza objawów pozapiramidowych (ang. *EPS – extrapyramidal symptoms*), które wpływają na pogorszenie subiektywnie odczuwanego komfortu życia pacjenta. Nauka uczyniła wiele, by zminimalizować działania niepożądane tych leków, musiało jednak minąć wiele lat, zanim nowe preparaty, pozbowione większości wad leków starszej generacji, trafiły do powszechnego stosowania.

NEUROFIJOLOGICZNE PODŁOŻE SCHIZOFRENII – ZARYS MECHANIZMU DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH

Rosnąca wiedza na temat mechanizmów patofizjologicznych schizofrenii szła w parze z rozwojem metod farmakoterapii tej choroby. Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych próbowało wyjaśnić od czasu wprowadzenia do kliniki chlorpromazyny, ale pierwszą spójną hipotezę sformułowano dopiero 11 lat później, tj. w roku 1963. Hipoteza ta, określana mianem „dopaminowej koncepcji schizofrenii”, została wprowadzona przez Carlssona i Linquista, którzy jako pierwi powiązali efekt przeciwpsychotyczny z blokowaniem mózgowych receptorów dopaminergicznych. Po kolejnych 12 latach hipotezę tę potwierdził Creese, który za pomocą krystalografii rentgenowskiej stwierdził, że taka blokada faktycznie ma miejsce. Wraz z kolejnymi odkryciami naukowymi sprecyzowano mechanizm

Wprowadzenie chlorpromazyny stało się przełomem w terapii schizofrenii, ponieważ pozwoliło na znaczną poprawę jakości życia ludzi cierpiących na tę chorobę i jednocześnie na redukcję czasu oraz liczby hospitalizacji w zamkniętych ośrodkach psychiatrycznych.

Chlorpromazyna stała się w ten sposób nowoczesnym lekiem przeciwpsychotycznym, zapoczątkowując badania nad patofizjologią oraz metodami farmakoterapii tej choroby.

- działania związków wykazujących właściwości przeciropsychotyczne w odniesieniu do tejże koncepcji schizofrenii. Udowodniono, że terapeutyczny wpływ leku w zakresie objawów pozytywnych schizofrenii wiąże się z blokadą postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych D₂ zlokalizowanych w układzie mezolimbicznym [1]. Taki komponent profilu farmakologicznego związku mającego posiadać aktywność przeciwpsychotyczną jest zasadniczo aktualny również dzisiaj, za czym przemawia wiele dowodów klinicznych i farmakologicznych. Oprócz zaakceptowanej dopaminowej hiperfunkcji układu mezolimbicznego w schizofrenii nowsze teorie podkreślają także możliwość dysfunkcji połączeń korowo-prążkowowych, osłabienie funkcji kory czołowej, zaburzenia funkcji jąder półleżących przegrody i hipokampa. Ostatnio podkreśla się jednak, że zaburzenia układu dopaminowego wydają się tylko pierwszym etapem, który uruchamia właściwy, nieznany w pełni i złożony mechanizm patologiczny schizofrenii. W procesach tych, a w szczególności w powstawaniu objawów negatywnych, mogą uczestniczyć także inne układy neuroprzekaźnikowe, np. układ serotoninergiczny (poprzez receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ i 5-HT₇), układ glutaminergiczny – za pośrednictwem kompleksu receptorowego NMDA – oraz układ cholinergiczny, poprzez receptory muskarynowe.

Najpoważniejszym zagrożeniem klasycznej terapii neuroleptycznej jest osłabienie przekaźnika dopaminergicznego wywoływanie poprzez blokadę receptorów D₂ zlokalizowanych w innych niż układ mezolimbiczny rejonach mózgu.

Najpoważniejszym zagrożeniem klasycznej terapii neuroleptycznej jest osłabienie przekaźnika dopaminergicznego wywoływanie poprzez blokadę receptorów D₂, zlokalizowanych w innych niż układ mezolimbiczny rejonach mózgu. U podstaw patogenetycznych większości tych objawów leżą zaburzenia transmisji dopaminergicznej w szlaku czarnoprążkowym wywołane długotrwałą blokadą obecnych tam receptorów D₂, która nie ma wpływu na efekt przeciwpsychotyczny, ale powoduje wystąpienie działań niepożądanych, które określa się jako EPS. Do objawów tych zaliczamy dyskinezję ostre, akatyzję, parkinsonizm polekowy oraz tzw. dyskinezję późną. Unikając dalszego zagłębiania się w patomechanizmy

EPS, należy podkreślić najistotniejszy fakt: że występowanie tych objawów ściśle wiąże się z silną i długotrwałą blokadą receptorów D₂ w regionie prążkowia. Nowsze neuroleptyki (drugiej generacji) charakteryzują się nieporównywalnie niższym potencjałem wywoływania objawów tego typu, co wiąże się z ich odmiennym mechanizmem działania, a w szczególności ze słabszym efektem blokującym receptory D₂ i silniejszym wpływem agonistyczno-antagonistycznym na receptory D₁, D₃, 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A}.

Blokada receptorów D₂ znajdujących się w szlaku guzkowo-lejkowym wywołuje zniesienie hamującego działania dopaminy na wytwarzanie prolaktostatyny, czego bezpośrednią konsekwencją jest wzrost wydzielania prolaktyny oraz występowanie zależnych od jej zwiększonego poziomu objawów mlekomastii.

Kolejnym ważnym mechanizmem wpływu antagonistów receptorów D₂ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego jest blokada tych receptorów w obszarze strefy chemorecepcyjnej opuszki wewnętrznej, czego efektem jest działanie przeciwwymiotne, wykorzystywane w chorobie lokomocyjnej i dla przeciwdziałania odruchom wymiotnym w trakcie chemioterapii przeciwnowotworowej.

LEKI PRZECIWPYSYCHOTYCZNE PIERWSZEJ GENERACJI: CHLORPROMAZYNA I HALOPERIDOL

Chlorpromazyna jest głównym przedstawicielem trójcyklicznych neuroleptyków pochodnych fenotiazyny. Z chemicznego punktu widzenia lek ten jest związkiem, który posiada w swojej strukturze układ dwóch pierścieni benenu, „spiętych” przez atomy siarki i azotu oraz przyłączony do tej struktury trójwęglowy łańcuch alkilenu zawierający III-rzędową grupę aminową (R₁). Zamiana atomu azotu układu fenotiazyny na węgiel z podwójnym wiązaniem, który łączy podstawnik R₁, daje układ tioksantenu.

Trzy sześcioczłonowe pierścienie tego szkieletu pozostają w układzie koplanarnym, tworząc strukturę „zagiętą”, wyznacza-

ającą odpowiedni kąt interplanarny, który np. w chlorpromazynie wynosi 155° [2]. Obecność podstawnika aminoalkilowego jest absolutnie niezbędna do uzyskania aktywności przeciropsychotycznej tych pochodnych. Najsilniejszy efekt wykazują związki posiadające ugrupowanie propylenowe w podstawniku, wiążące III-rzędowy atom azotu podstawnika z azotem układu trójklikcznego. W przypadku zmiany długości tego łańcucha aktywność przeciropsychotyczna związku spada, a jego profil farmakologiczny ulega zmianie. Przykładowo, skracając łańcuch do długości dwóch atomów węgla, uzyskuje się bardziej nasislony komponent przeciwhistaminowy [3]. Dodatkowo podstawnik aminoalkilowy zajmuje miejsce w przestrzeni odpowiadające minimum energetycznemu i przybiera konformację, w której III-rzędowa grupa aminowa znajduje się bliżej pierścienia aromatycznego z dodatkowym podstawnikiem, zapewniając w ten sposób podobieństwo do konformacji endogennego neuroprzekaźnika – dopaminy, oraz powinowactwo tych pochodnych do receptorów dopaminergicznych.

Modyfikacja podstawnika aminoalkilowego doprowadziła do otrzymania pochodnych z ugrupowaniem piperydynowym (grupa rydzyny) oraz piperazynowym (grupa perazyny i fenazyny). Każda z tych podgrup różni się nieco profilem działania klinicznego, np. aktywność przeciropsychotyczna jest najwyższa w przypadku leków zawierających układ piperazyny, niższa w przypadku preparatów zawierających ugrupowanie piperydynowe, a najniższa w grupie pochodnych dialkiloaminoalifatycznych. W ślad za wyższą aktywnością przeciropsychotyczną idzie niepożądane działanie pozapiroamidowe i wywoływanie parkinsonizmu polekowego.

Obecność dodatkowego podstawnika w układzie trójklikcznym (R_2) nie jest obowiązkowa, jednakże większość stosowanych klinicznie klasycznych neuroleptyków trójklikcznych podstawnik ten posiada, a jego obecność potęguje aktywność przeciropsychotyczną związku. Podstawnik ten ma charakter elektroujemny (np. -Cl, -CN, -CF₃), a co za tym idzie – jego obecność decyduje

o gęstości elektronowej wewnętrz struktury heterocyklicznej, zwłaszcza na atomach azotu i siarki. Pomiędzy atomami znajdującymi się w łańcuchu podstawnika aminoalkilowego a elektroujemną grupą umiejscowioną w strukturze trójpierścieniowej mogą zachodzić interakcje przy udziale sił Van der Waalsa, które powodują zmianę konformacji cząsteczki, bardziej zbliżając ją do konformacji dopaminy. Mechanizm ten wyjaśnia wyższe powinowactwo leków posiadających grupę CF₃ w stosunku do preparatów mających w tej pozycji atom chloru, także wzrost siły działania leków zawierających układ piperazyny w podstawniku aminoalkilowym w stosunku do preparatów zawierających ugrupowanie dialkiloaminoalkilowe. Wzrost siły działania przeciropsychotycznego leków zawierających grupę hydroksytylopiperazynową w porównaniu z analogami zawierającymi grupę metylopiperazynową jest również wynikiem obecności odpowiednich podstawników przy węglu struktury trójpierścieniowej [4].

Wprowadzenie w miejsce azotu układu trójklikcznego atomu węgla obdarzonego parą p-elektronów (pochodne tioksantenu) jest przykładem modyfikacji chemicznej, która nie narusza konfiguracji elektronowej i zachowuje aktywność przeciropsychotyczną tych pochodnych zbliżoną do działania neuroleptycznego fenotiazyn. Obecność dodatkowego podstawnika w strukturach tych pochodnych decyduje o przewadze aktywności przeciropsychotycznej izomeron (*Z*)-*cis* nad formą (*E*)-*trans* pochodnych tioksantenu [4].

Większość substancji, które są uznanymi lekami, wykazuje powinowactwo do więcej niż jednego typu receptora, wywołując w konsekwencji wielokierunkowe efekty, mające przeważnie charakter działań niepożądanych, chociaż w pewnych przypadkach mogące wzmacniać efekt terapeutyczny leku. Pochodne fenotiazyny wiążą się nie tylko z receptorami D₂ (patrz wyżej), ale również z receptorami D₁ oraz receptorami dla innych neuroprzekaźników, tj. adrenergicznymi a₁ i a₂, histaminowymi H₁, muskarnowymi M₁ oraz serotoninergicznymi ➤

Pomiędzy atomami znajdująjącymi się w łańcuchu podstawnika aminoalkilowego a elektroujemną grupą umiejscowioną w strukturze trójpierścieniowej mogą zachodzić interakcje przy udziale sił Van der Waalsa, które powodują zmianę konformacji cząsteczki, bardziej zbliżając ją do konformacji dopaminy.

- 5-HT_{1A/2A}. Wieloreceptorowe działanie chlorpromazyny ($a_1 = 5\text{-HT}_{2A} > D_2 > D_1$) i innych neuroleptyków ma istotne znaczenie kliniczne w kompleksowej farmakoterapii schizofrenii. Chlorpromazyna poza działaniem antagonistycznym wobec receptorów D₂ i D₁ jest silnym antagonistą receptora a₁, co wyraża się w jej niepożądanym działaniu hipotensyjnym, sedacyjnym, wywoływaniu odruchowej tachykardii, suchości w ustach i odczucia zatkania nosa. Wpływ na receptor M₁ wiąże się z występowaniem ośrodkowego oraz obwodowego efektu cholinolitycznego, co w pierwszym przypadku wyraża się majaczeniem, drgawkami, zaburzeniami pamięci, zaś w drugim – zaparciami, zatrzymaniem moczu, zamazaniem ostrości widzenia, spadkiem wydzielania śluzówek czy wpływem na układ sercowo-naczyniowy. Antagonizm w stosunku do receptora H₁ wywołuje sedację i senność, wzrost łaknienia i przyrost masy ciała, zaburzenia ejakulacji oraz hipotonię ortostatyczną. Poszczególne pochodne fenotiazyny różnią się pomiędzy sobą powinowactwem do poszczególnych receptorów – np. powinowactwo lewomepromazyny w stosunku do receptora a₂ jest znaczco wyższe w porównaniu z chlorpromazyną [5]. Jest to związane ze strukturą przestrenną cząsteczki, z rozgałęzieniem łańcucha podstawnika aminoalkilowego i charakterem podstawnika w układzie trójcyklicznym, których budowa determinuje wartości stałych dysocjacji odpowiednich kompleksów ligand – receptor [6].

Do grupy neuroleptyków trójpierścieniowych o cechach „typowych” zaliczamy również pochodne tioksantenu oraz – według większości autorów – spośród pochodnych dibenzoepiny: loksapinę, klotiapinę oraz zotepinę.

Drugą grupą neuroleptyków, które określa się mianem typowych, są pochodne butyrofenonu.

Oprócz pochodnych fenotiazyny do grupy neuroleptyków trójpierścieniowych o cechach „typowych” zaliczamy również pochodne tioksantenu oraz – według większości autorów – spośród pochodnych dibenzoepiny: loksapinę, klotiapinę oraz zotepinę.

Pochodne tioksantenu wprowadzono do leczenia psychiatrycznego wkrótce po pochodnych fenotiazyny. Jak wspomniano wyżej, ich budowa chemiczna jest zbliżona do fenotiazyn; różnią się one jednak obecnością węgla o strukturze sp², który podstawiono w układzie trójcyklicznym zamiast atomu azotu o strukturze sp³, skutkiem czego łań-

cuch alkilenuowy związków tej grupy zaczyna się podwójnym wiązaniem. Leki tej grupy występują w postaci stereoizomerów: cis(Z) oraz trans(E). Forma cis, ze względu na swoją budowę najbardziej odpowiadającą konformacji dopaminy, cechuje się wysokim powinowactwem do receptorów dopaminerycznych, a w szczególności typu D₁. Taki profil działania różni cis-tioksanteny od innych neuroleptyków trójpierścieniowych.

Struktura trójpierścieniowa, zarówno fenotiazyny jak i tioksantenu, cechuje się wysokim stopniem lipofilności. Obecność III-rzędowej aminy alifatycznej w podstawniku aminoalkilowym lub aminoalkilidenowym daje możliwość rozpuszczenia w fizjologicznym pH przez protonowanie grupy aminowej oraz jest ważna z punktu widzenia postaci leku, gdyż daje możliwość tworzenia trwałych w roztworze soli z kwasami. Budowa podstawników, a zwłaszcza rodzaj zasadowego ugrupowania o strukturze III-rzędowej aminy, może w istotny sposób wpływać na właściwości farmakokinetyczne leków tej grupy. Np. grupa hydroksylowa w strukturze hydroksytylopiperazyny (perfenazyna, flufenazyna) powoduje wzrost tolerancji leku,większą jego wchłanianie oraz penetrację, zwłaszcza po podaniu pożajelitowym. Grupa ta łatwo ulega esteryfikacji długolańcuchowymi kwasami alkilkarboksylowymi, tworząc estry, które są stosowane jako proleki o przedłużonym działaniu (forma depot, np. dekanian flufenazyny). Obecność atomów fluorowców w układzie trójcyklicznym przyczynia się do wzrostu dostępności biologicznej preparatu, a leki posiadające nieodszczepialną grupę CF₃ charakteryzują się dobrą tolerancją.

Drugą grupą neuroleptyków, które określa się mianem typowych, są pochodne butyrofenonu. Macierzysty związek z tej grupy – haloperidol otrzymano na początku roku 1958, podczas badań nad nowymi analgetykami o strukturze zbliżonej do meperydyny. Ponieważ profil farmakologiczny otrzymanego związku był podobny do chlorpromazyny, badania kliniczne potoczyły się błyskawicznie i wkrótce związek ten wprowadzono do kliniki. W ciągu następnych lat wprowa-

dzono kilkanaście preparatów z grupy butyrofenonów, wykazujących działanie przeciwpsychotyczne. Modelowy haloperidol oraz stosowany w neuroleptanalgezji droperidol są szeroko stosowane do dzisiaj [1].

Układ podstawowy tej grupy leków to butyrofenon (keton alifatyczno-aromatyczny), którego część łańcuchową stanowi reszta acylowa kwasu masłowego (butyryl) podstawiona w położeniu 4 pochodną piperydyny o charakterze zasadowym. Analiza SAR (ang. *structure-activity relationship*) przeprowadzona w tej grupie wykazała, że dla działania przeciwpsychotycznego konieczna jest obecność ugrupowania fenowego. Zastąpienie go ugrupowaniem tioketonowym, fenoksylowym, fenyloolefinowym obniża siłę działania leku. Obecność w pozycji *para* pierścienia aromatycznego atomu fluorowca lub innego podstawnika zbliżonego charakterem elektroujemnym, obecność III-rzędowej grupy aminowej oraz planarny podstawnik w położeniu 4 układu heterocyklicznego, obecność donora wiążania wodorowego (cykliczny amid, hydroksyl) w odległości 3,5-6,5 Å od wolnej pary elektronowej atomu azotu znacząco potęguje aktywność przeciwpsychotyczną takich pochodnych [7].

Podobnie jak fenotiazyny butyrofenony są związkami lipofilnymi. Obecność III-rzędowej grupy aminowej warunkuje protonowanie *in vivo* i tworzenie rozpuszczalnych w wodzie soli z kwasami, co wykorzystywane jest do podawania tych leków w postaci roztworów do wstrzyknięć.

W lecznictwie psychiatrycznym stosuje się kilkanaście pochodnych butyrofenonu. Ich profil farmakologiczny różni się od pochodnych fenotiazyny silnym powinowactwem do receptorów D₂, przy jednocześnie słabszym powinowactwie do większości innych receptorów. Związki te wykazują silne działanie przeciwpsychotyczne (na objawy pozytywne) i uspokajające. Z wyjątkiem melperonu oraz pipamperonu, charakteryzujących się słabym działaniem neuroleptycznym, pochodne butyrofenonu wnoszą wysokie ryzyko wywoływania zaburzeń pozapiramidowych, prowadzących do parkin-

sonizmu polekowego. Ponadto charakteryzują się one brakiem działania cholinolitycznego i przeciwhistaminowego oraz słabym działaniem adrenolitycznym. Ze względu na różnice w budowie chemicznej związków należących do tej grupy również u poszczególnych preparatów występują różnice w profilu farmakologicznym.

Zarówno pochodne fenotiazyny jak i butyrofenonu mają ugruntowaną pozycję w lecznictwie psychiatrycznym. Są one w wielu przypadkach lekami pierwszego rzutu. Haloperidol jest praktycznie niezastąpiony w leczeniu ostrej fazy psychozy. Istotne znaczenie ma również fakt, że leki należące do powyżej opisanych grup posiadają niską cenę w porównaniu z lekami nowszymi, drugiej generacji.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE DRUGIEJ GENERACJI: KLOZAPINA I RISPERIDON

Pierwsze informacje dotyczące klozapiny pojawiły się w „Medical Journal of Vienna” w roku 1966. Mniej więcej w tym samym czasie grupa niemieckich psychiatrów przedstawiła swoją pracę o klozapinie na V Kongresie Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum w Waszyngtonie. Mimo obiecujących danych dotyczących działania tego leku jego stosowanie kliniczne rozpoczęło się z opóźnieniem, bo dopiero w roku 1972. W Stanach Zjednoczonych klozapinę wprowadzono do terapii jeszcze później, czego przyczyną było jej działanie hipotensywne oraz zdolność do wywoływania napadów drgawkowych. Gdy w roku 1975 pojawiły się doniesienia o przypadkach agranulocytozy, nawet ze skutkiem śmiertelnym u pacjentów stosujących klozapinę, terapia tym lekiem została praktycznie zaniechana. Wróciła jednak do łask w Stanach Zjednoczonych po upływie prawie dekady jako preparat stosowany w terapii szczególnych przypadków schizofrenii. Pod koniec lat 80. badacze byli zgodni, że zastosowanie klozapiny wyraźnie obniża ryzyko wystąpienia EPS z 61% do 33%, następuje redukcja

W lecznictwie psychiatrycznym stosuje się kilkanaście pochodnych butyrofenonu. Ich profil farmakologiczny różni się od pochodnych fenotiazyny silnym powinowactwem do receptorów D₂, przy jednocześnie słabszym powinowactwie do większości innych receptorów.

▶ prawdopodobieństwa wystąpienia późnych dyskinez aż o 84-85% oraz wzrasta efektywność terapii w przypadku schizofrenii lekoopornej o 86-87% [1]. Klozapina okazała się neuroleptykiem bardziej skutecznym klinicznie od dotychczas stosowanych preparatów, a także pierwszym lekiem, który miał wpływ zarówno na objawy negatywne schizofrenii jak i objawy pozytywne. Lek ten po upływie prawie trzech dekad otworzył nowe perspektywy w rozwoju neuropsychofarmakologii oraz w leczeniu schizofrenii.

Cechy atypowości mogą występować niezależnie od wpływu na układ serotoninergiczny.

Przykładem związków o takim mechanizmie jest amisulpryd, który wykazuje działanie atypowe poprzez selektywny wpływ na receptory D₂ i D₃ zlokalizowane w układzie limbicznym.

Klozapina okazała się neuroleptykiem bardziej skutecznym klinicznie od dotychczas stosowanych preparatów, a także pierwszym lekiem, który miał wpływ zarówno na objawy negatywne schizofrenii jak i objawy pozytywne. Lek ten po upływie prawie trzech dekad otworzył nowe perspektywy w rozwoju neuropsychofarmakologii oraz w leczeniu schizofrenii. Klozapina stała się prototypem kolejnej generacji neuroleptyków, określanej mianem „neuroleptyków atypowych”.

Termin „neuroleptyk atypowy” został stworzony specjalnie dla klozapiny, aby podkreślić różnicę między tym lekiem a pozostałymi, dostępnymi wówczas preparatami. Chciano w ten sposób uwidoczyć efekty terapeutyczne oraz działania uboczne terapii tym preparatem, niespotykane w przypadku innych leków przeciwpochotycznych. Od późnych lat 70. termin ten był używany dla leków, które w znacznie mniejszym stopniu wywoływały EPS oraz wykazywały działanie hipotensywne. Gdy w latach 80., posługując się metodami badań radioizotopowymi, udowodniono profil receptorowy klozapiny, termin „neuroleptyk atypowy” nabrął dodatkowego znaczenia. Wraz z nowym schematem klasyfikacji neuroleptyków na podstawie ich działania receptorowego pojawił się też nowy kierunek w poszukiwaniu leków przeciwpochotycznych. Rozpoczęto badania związków o specyficznym profilu receptorowym, które – tak jak klozapina – byłyby skuteczne w leczeniu objawów pozytywnych i negatywnych, zmniejszałyby deficit poznawczy oraz dających dużo słabsze możliwości wystąpienia niepożądanych EPS.

Obecnie za główny mechanizm redukcji objawów negatywnych uznaje się oddziaływanie poprzez układ serotoninergiczny, a ściślej antagonizm w stosunku do receptora 5-HT_{2A} i/lub agonizm wobec recepto-

ra 5-HT_{1A}. Blokada tych receptorów, umiejscowionych na neuronach dopaminoenergicznych, powoduje nasilenie transmisji dopaminoenergicznej w szlaku mezokortikalnym. Dodatkowo nasilenie transmisji w szlaku czarnoprążkowym na zasadzie dysinhibicji redukuje pojawianie się EPS [8]. Aby neuroleptyk spełniał kryteria atypowości, powinien cechować się tzw. stałą Meltzera, tzn. stosunek powinowactwa do receptorów 5-HT_{2A} i D₂ powinien być większy lub równy wartości 1,12. Wartości tej stałej niższe od 1,09 są charakterystyczne dla neuroleptyków klasycznych [9, 10]. Inne stałe, np. D₂/D₃, D₂/D₄ według jednych autorów nie mają znaczenia dla zróżnicowania neuroleptyków na klasyczne i atypowe, według innych – zdają się odgrywać pewną rolę [11]. Jak już wspomniano, zdolność leku do wywoływanego EPS jest zależna od stopnia jego wiązania z receptorami D₂ i ma szczególne znaczenie po zastosowaniu wielokrotnej dawki. Brak EPS występuje przy niskim powinowactwie leku do receptorów D₂ i wówczas powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} nie wydaje się mieć istotnego znaczenia. Przy wysokim powinowactwie leku do receptorów D₂ nawet znaczące wiązanie z receptorami 5-HT_{2A} nie stanowi o „atypowości” związku [12].

Kolejnym, bardzo ważnym aspektem atypowości jest czas blokady receptora D₂, bezpośrednio powiązany ze stałą dysocjacji kompleksu ligand-receptor (K_d). Neuroleptyki klasyczne blokują receptor D₂ silnie i długotrwałe, a ich wartości stałej dysocjacji są niższe od wartości K_d dla dopaminy. Neuroleptyki atypowe tworzą kompleks ligand-receptor o znacznie krótszym okresie trwania; wartości ich stałych dysocjacji są wyższe niż wartość K_d dopaminy [13].

Warto nadmienić, że cechy atypowości mogą występować niezależnie od wpływu na układ serotoninergiczny. Przykładem związków o takim mechanizmie jest amisulpryd, który wykazuje działanie atypowe poprzez selektywny wpływ na receptory D₂ i D₃ zlokalizowane w układzie limbicznym [14, 15].

Wykazano ponadto odmienny wpływ atypowych neuroleptyków na inne układy neu-

roprzekaźnikowe, np. glutaminianergiczny. Niektóre z neuroleptyków drugiej generacji antagonizują eksperymentalnie wywołaną hipofunkcję kompleksu receptorowego NMDA, która wydaje się być zaangażowana w patofizjologię schizofrenii. Mechanizm ten został udowodniony na poziomie molekularnym i znajduje uzasadnienie w testach behawioralnych. Potwierdza on pośrednio hipotezę glutaminianergiczną schizofrenii, która wiąże przyczynę tej choroby z upośledzeniem stymulacji receptorów NMDA. Klozapina i jej nowszy analog olanzapina hamują elektrofizjologiczne efekty antagonistów NMDA (np. fencyklidyny) w niektórych obszarach mózgu i osłabiają wywołany tymi antagonistami tzw. deficit PPI (ang. *prepulse inhibition*), poprawiając w ten sposób zachowania socjalne. W tym „akustycznym” modelu bramkowania sensomotorycznego słaby sygnał (*prepulse*), wygenerowany na bardzo krótki okres przed właściwym, silniejszym bodźcem (*pulse*), osłabia reakcję awersyjną na ten bodziec. Charakterystyczną, nieprawidłową reakcję w tym teście można zaobserwować u pacjentów cierpiących na schizofrenię oraz chorobę Alzheimera, co może mieć znaczenie diagnostyczne. Wywołana ketaminą aktywacja procesów metabolicznych w mózgu jest blokowana przez jednorazowe podanie dużej dawki klozapiny lub olanzapiny. Efektów tych nie wywołują klasyczne neuroleptyki z grupy butyrofenonów. Klozapina i olanzapina nie wykazują powinowactwa do receptorów glutaminianergicznych i NMDA, tak więc zaobserwowane prawidłowości są trudne do wyjaśnienia. Ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że biologicznie aktywny metabolit klozapiny – N-desmetyloklozapina, jest silnym, allosterycznym agonistą receptora muskarynowego M₁ i może pośrednio regulować transmisję z udziałem receptorów NMDA zlokalizowanych w hipokampie [14].

Klozapina jest pochodną dibenzodiazepyny. W budowie tego związku możemy wyszczególnić trójpierścieniową strukturę połączoną z układem piperazyne. Wiązanie podwójne pomiędzy atomem azotu diazepi-

ny i węglem połączonym z piperazyną reprezentuje hybrydyzację sp² obu atomów, podczas gdy wiązania pojedyncze charakteryzują się hybrydyzacją typu sp³ (pochodne fenotiazyny). Kąty wiązań podwójnych różnią się od kątów ich pojedynczych odpowiedników i wynoszą 120° (kąt wiązania pojedynczego wynosi 109,25°). Skutkiem tego jest spłaszczenie cząsteczki w rejonie wiązania podwójnego, co może mieć istotne znaczenie podczas procesu „dokowania” leku do receptora. Heterocykliczna struktura klozapiny reprezentuje konformację zbliżoną do planarnej, a jej kąt interplanarny wynosi 125° [2]. Analogicznie jak w przypadku pochodnych fenotiazyny ze strukturą trójcykliczną wiążą się dwa podstawniki: elektrojemny atom chloru w pozycji 8 oraz ugrupowanie N-metylo-piperazynowe w położeniu 11. Obecność podstawnika piperazynowego warunkuje aktywność antagonistyczną wobec receptorów dopaminergicznych oraz serotonergicznych. Pierścień piperazynowy może obracać się wokół wiązania z centralnym, siedmioczłonowym pierścieniem struktury heterocyklicznej i przyjmować orientację pseudoaksjalną lub pseudoekwatorialną. Trójpierścieniowa struktura może wówczas ulegać inwersji, tworząc dwa uprzewilejowane konformery. Sugeruje się, że taka inwersja struktury trójpierścieniowej może zachodzić również w warunkach fizjologicznych [16].

Struktura dibenzodiazepiny należy do większej grupy związków chemicznych zwanego dibenzoepinami, których cechą charakterystyczną jest obecność siedmioczłonowego pierścienia centralnego. Do tej grupy związków, oprócz klozapiny, należą inne leki o działaniu przeciwpsychotycznym. Są to pochodne dibenzoooksazepiny (loksapina), pochodne dibenzotiazepiny (klotiapina, kwetiapina) oraz pochodne dibenzotiepine (zotepina). Stosunkowo niedawno została wprowadzona do lecznictwa nowa pochodząca tienobenzodiazepyna – olanzapina.

Szerokie badania mające na celu dokładniejsze wyjaśnienie zależności pomiędzy budową klozapiny a jej profilem receptorowym [analiza CoMFA (ang. *Comparative*



Po zastosowaniu wysokich dawek klozapiny (125-600 mg) następuje blokada receptorów 5-HT_{2A} (84-94%), co kontrastuje z klasycznymi neuroleptykami, które przeważnie nie wykazują powinowactwa do tych receptorów.

Klozapina zaliczana jest do grupy związków o szerokim profilu receptorowym, określanych mianem antagonistów wieloreceptorowych.

Istnieją dane wskazujące, że neuroleptyki należące do grupy antagonistów wieloreceptorowych mogą powodować nasilenie objawów choroby obsesyjno-kompulsywnej, której przyczyną jest najprawdopodobniej wysokie powinowactwo oraz antagonizm do receptorów 5-HT_{2A}, a zwłaszcza 5-HT_{2C} gęsto rozmieszczonych w rejonie zwojów podstawy – strukturze odpowiedzialnej za występowanie tego rodzaju zaburzeń.

Molecular Field Analysis)] wykazały, że atom azotu w położeniu 5 może być zastąpiony innym hydrofilnym atomem (np. S) lub ugrupowaniem, co nie zmienia powinowactwa takich pochodnych do receptorów D₂, a redukuje możliwość wywoływania agranulocytozy [16]. Nowsze pochodne klozapiny (np. olanzapina) posiadają wprawdzie atom azotu w pozycji 5, lecz ze względu na wysoką efektywność ich dawka terapeutyczna jest niższa. Próbując modyfikować strukturę podstawnika w położeniu 11, wykazano, że struktura N4-metylo-piperazyny jest optymalna dla uzyskania aktywności przeciwpsychotycznej. Zamiana grupy metylowej na większe podstawniki prowadzi do zmiany powinowactwa pochodnych do receptorów D₁₋₄ oraz 5-HT_{2A}, a zastąpienie struktury piperazyny jej niższymi lub wyższymi homologami powoduje spadek powinowactwa do wszystkich badanych receptorów [17]. Ponadto charakter zasadowy ugrupowania piperazynowego w pozycji 11 ma znaczenie w tworzeniu rozpuszczalnych w wodzie soli z kwasami.

Od czasu, gdy wykazano przewagę klozapiny nad chlorpromazyną w badaniach klinicznych, wysiłek badaczy koncentrował się na wyjaśnieniu działania atypowego tego leku. Klozapina zaliczana jest do grupy związków o szerokim profilu receptorowym, określanych mianem antagonistów wieloreceptorowych (ang. *multireceptor antagonists*). Klozapina wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₄, a₁, a₂, M₁ i M₄, H₁ oraz słabsze – w stosunku do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₃, D₁, D₂, D₃, D₅ i M₂. Wiązanie się leku z tymi receptorami powoduje szereg efektów farmakologicznych, mniej lub bardziej przydatnych w terapii schizofrenii. Blokowanie przez klozapinę receptorów D₁ zachodzi w około 42%, a receptorów D₂ – w 40 i 65%, odpowiednio przy dawce 150 i 300 mg podanej dwa razy dziennie. Klasyczne neuroleptyki okupują receptory D₁ w stopniu mniejszym niż 30%, zaś receptory D₂ – w stopniu większym niż 70% [18]. Po zastosowaniu wysokich dawek klozapiny (125-600 mg) następuje również

blokada receptorów 5-HT_{2A} (84-94%), co kontrastuje z klasycznymi neuroleptykami, które przeważnie nie wykazują powinowactwa do tych receptorów [19]. Według Simpsoна i wsp. [20] klozapina wykazuje 23-krotnie wyższe powinowactwo do receptoru D₄ niż D₂, co według niektórych autorów [21] może powodować niski potencjał wywoływania EPS przy zachowanej aktywności przeciwpsychotycznej.

Klozapina jest prototypem neuroleptyku atypowego i jako taki posiada najszerze spektrum działań niepożądanych. Wprawdzie, jak już wspomniano, jest ona pozbawiona działań niepożądanych charakterystycznych dla neuroleptyków klasycznych, to jednak wywiera specyficzny, niekorzystny wpływ na niektóre struktury ośrodkowego układu nerwowego. Istnieją dane wskazujące, że neuroleptyki należące do grupy antagonistów wieloreceptorowych mogą powodować nasilenie objawów choroby obsesyjno-kompulsywnej (ang. *obsessive-compulsive disorder – OCD*), której przyczyną jest najprawdopodobniej wysokie powinowactwo oraz antagonizm do receptorów 5-HT_{2A}, a zwłaszcza 5-HT_{2C}, gęsto rozmieszczonej w rejonie zwojów podstawy – strukturze odpowiedzialnej za występowanie tego rodzaju zaburzeń. Na przykład kwetiapina, której powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} oraz 5-HT_{2C} jest niższe od klozapiny, znacznie słabiej indukuje OCD [22]. Najpoważniejszym jednak działaniem niepożądanym klozapiny jest jej wysoki potencjał wywoływania agranulocytozy, obserwowany u znacznej liczby pacjentów (ok. 2%). Wysokie ryzyko wystąpienia agranulocytozy spowodowało, że priorytetem dla naukowców stało się zrozumienie mechanizmu wywołującego ten proces patologiczny i znalezienie nowych leków o profilu farmakologicznym zbliżonym do klozapiny, ale pozbawionych tego rodzaju działań toksycznych. Za występowanie tego zaburzenia w układzie krwotwórczym jest najprawdopodobniej odpowiedzialny jon nitroniowy tworzący się przy udziale atomu azotu w pozycji 5, biorący udział w tworzeniu nieodwracalnego wią-

zania z komórką neutrofilu, co może doprowadzić do zlepiania i lizy białych ciałek krwi [23]. Klozapina jest obecnie nadal bardzo wartościowym lekiem, niezastąpionym u wielu pacjentów, należy jednak pamiętać o ścisłym przestrzeganiu zasad bezpieczeństwa, tj. o monitorowaniu obrazu krwi podczas jej stosowania [14].

Różnorodne modyfikacje chemiczne struktury butyrofenonu doprowadziły do uzyskania nowych pochodnych wykazujących atypowy profil działania przeciwwspółczesnego, połączony z powinowactwem tych związków do receptorów 5-HT_{2A}. W ten sposób powstała grupa analogów indolowych butyrofenonu (np. molindon) oraz grupa analogów zawierających różne układy heterocykliczne, której przedstawicielem jest wprowadzony do lecznictwa na początku lat 90. risperidon.

W połowie lat 80. stwierdzono, że specyficzny antagonista receptorów 5-HT_{2A} – ritanserina, podawana łącznie z haloperidolem, redukuje negatywne symptomy schizofrenii oraz zapobiega EPS. Risperidon, pochodząca tetrahydropirydo-[1,2-a]-pirymidyn-4-onu z ugrupowaniem fluorobenzozyksazolo-piperydynoetylowym podstawionym w położeniu 3, stał się produktem pracy mającej na celu stworzenie związku posiadającego jednocześnie cechy haloperidolu i ritanseriny, tzn. jednaczesnego powinowactwa do receptorów D₂ oraz 5-HT_{2A} [19].

Badania *in vitro* wykazały, że powinowactwo risperidonu do receptorów 5-HT_{2A} jest około 20-krotnie wyższe niż do receptorów D₂, zaś wyniki badań PET wykazały 60% blokadę przez risperidon korowych receptorów 5-HT_{2A} oraz 50% blokadę receptorów D₂ w rejonie prążkowia. Ponadto badania przeprowadzone na izolowanej tkance mózgu szczura wykazały, że powinowactwo risperidonu do receptorów 5-HT_{2A} jest 20-, a do receptorów D₂ – 50-krotnie wyższe niż klozapiny. Natomiast powinowactwo risperidonu do receptorów D₂ jest niższe niż haloperidolu, ale za to 170 razy wyższe – do receptorów 5-HT_{2A}. Znaczące powinowactwo i agonistyczna aktywność risperidonu w kierunku receptorów adrener-

gicznych a₁ oraz a₂ wiąże się, przynajmniej częściowo, z działaniami niepożądanymi występującymi podczas terapii tym lekiem. Powinowactwo risperidonu do innych receptorów np. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} jest umiarkowane, zaś do receptorów D₁ – niskie [19, 24]. Lek ten jest skuteczny zarówno w leczeniu pozytywnych jak i negatywnych symptomów schizofrenii, zmniejsza deficyt poznawczy, wykazuje działanie terapeutyczne w przypadku schizofrenii lekoopornej. Badania aktywności układów neuronalnych po zastosowaniu risperidonu wykazały, że jego efekt terapeutyczny może być związany ze zmniejszeniem aktywności neuronów dopaminergicznych w części brzusznej prążkowia, a redukcja objawów pozytywnych psychozy jest związana ze zmniejszeniem częstotliwości wyładowań neuronów w rejonie hipokampa. Powyższe zmiany w funkcjonowaniu mózgu sąauważalne już po pierwszej dawce risperidonu [25]. Należy jednak mieć na uwadze, że zdolność risperidonu do wywoływanego EPS oraz podnoszenia poziomu prolaktyny jest znaczco większa niż w przypadku innych atypowych neuroleptyków. Tak więc risperidon, chociaż klasyfikowany jako neuroleptyk atypowy, wykazuje pewne cechy leków starszej generacji, zwłaszcza po zastosowaniu go w wyższych dawkach [26].

ARIPIPRAZOL JAKO PROTOTYP NEUROLEPTYKÓW KOLEJNEJ GENERACJI

Najnowszym stosowanym klinicznie lekiem w farmakoterapii schizofrenii jest dopuszczony przez FDA w końcu roku 2002 aripiprazol. Lek ten cechuje się specyficznym mechanizmem działania, wyróżniającym go na tle wszystkich dotychczas stosowanych leków przeciwwspółczesnych. Jest on pierwszym preparatem z nowej grupy neuroleptyków, określanych mianem stabilizatorów systemu dopaminergiczo-serotoninergicznego (ang. *dopamine-serotonin system stabilizer*). Aripiprazol jest produktem odmiennej strategii badawczej, której celem było zmniejszenie aktywności wyładowań

Risperidon – przedstawiciel grupy analogów indolowych butyrofenonu – jest skuteczny zarówno w leczeniu pozytywnych jak i negatywnych symptomów schizofrenii, zmniejsza deficyt poznawczy, wykazuje działanie terapeutyczne w przypadku schizofrenii lekoopornej.

Najnowszym stosowanym klinicznie lekiem w farmakoterapii schizofrenii jest dopuszczony przez FDA w końcu roku 2002 aripiprazol.

- neuronów dopaminergicznych nie tylko przy udziale antagonistów postynaptycznych receptorów D₂, lecz również przy udziale agonistów presynaptycznych receptorów tego samego typu, pełniących fizjologiczną funkcję autoreceptorów. Szerokie badania nad pochodnymi aryloalkilopiperazyne z ugrupowaniami cyklicznymi amidów, połączonymi z piperazyną łącznikiem alkilenowym, doprowadziły do identyfikacji substancji OPC-4392 o strukturze „mieszanego” alifatyczno-aromatycznego eteru, będącej agonistą presynaptycznych receptorów D₂ i równocześnie wykazującą cechy słabego antagonisty postsynaptycznych receptorów D₂.

Podczas badań nad związkiem OPC-4392 spostrzeżono, że skutki takiego ago-antagonizmu D₂-receptorowego mogą być pomocne w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii, nie wywołując przy tym EPS. Wiadomo, że redukcja objawów pozytywnych jest związana z antagonizmem w stosunku do postsynaptycznych receptorów D₂. Wysnuto więc hipotezę, że związek o wyższym niż OPC-4392 powinowactwie do tych receptorów powinien być skuteczny w terapii komponentów, zarówno pozytywnego jak i negatywnego, schizofrenii, a równocześnie nie powinien wykazywać charakterystycznych dla środków przeciropsychotycznych EPS. Badania potwierdziły tę hipotezę. OPC-4392 wykazał znaczącą aktywność w kierunku postsynaptycznego receptora D₂. Modyfikacja cząsteczki polegająca na wydłużeniu „łącznika” pomiędzy elementem arylopiperazynowym a dicyklicznym układem chinolonu z propoksylowego do butoksylowego, podstawienie atomów chloru w pozycjach 2' i 3' układu aromatycznego oraz zastąpienie struktury (1H) chinolonu – strukturą 3,4-dihydro-(1H)chinolonu doprowadziły do uzyskania cząsteczki OPC-14597 czyli aripiprazolu [27].

Aripiprazol jest częściowym agonistą presynaptycznych receptorów D₂, jego powinowactwo do tych receptorów jest bardzo wysokie, zaś w stosunku do receptora D₂ zlokalizowanego postsynaptycznie wykazuje cechy antagonisty. Doświadczenia na mo-

delach zwierzęcych pokazały, że w przypadku hiper- bądź hipo-aktywności układu dopaminergicznego wykazuje on odpowiednio cechy antagonisty bądź agonisty tego układu. Wpływ leku na układ serotoninergiczny jest analogiczny, tzn. aripiprazol posiada cechy częściowego agonisty receptorów 5-HT_{1A} oraz antagonisty receptorów 5-HT_{2A} [28]. Aripiprazol wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D₂ oraz D₃, serotoninergicznych 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A} (wartości K_i wynoszą odpowiednio 0.34, 0.8, 1.7, i 3.4 nM), umiarkowane powinowactwo do receptorów D₄, 5-HT_{2C}, 5-HT₇, adrenergicznego a₁ oraz histaminowego H₁ (wartości K_i wynoszą odpowiednio 44, 15, 39, 57 i 61 nM), także słabe powinowactwo do transportera wychwytu zwrotnego serotonininy (K_i = 93 nM), nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych (IC₅₀ > 1000 nM). Warto podkreślić, że to właśnie częściowy agonizm jest ważnym czynnikiem determinującym specyficzne właściwości aripiprazolu. Aripiprazol okazał się również skuteczny w leczeniu schizofrenii co haloperidol zarówno ostrej postaci psychozy jak i stabilnej, przewlekłej postaci. Korzystnie wpływa on na negatywne objawy choroby. Lek cechuje się dobrą tolerancją, powoduje mniej objawów niepożądanych niż inne leki przeciwpsychotyczne, co sugeruje, że ten preparat może być częściej od innych neuroleptyków stosowany w leczeniu długoterminowym. Wyniki badań skuteczności aripiprazolu są zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia w kolejnych próbach, na większych grupach chorych.

Hipotensja ortostatyczna obserwowana w trakcie terapii tym lekiem może być skutkiem jego antagonistycznego wpływu na receptory a₁ [29]. Podczas stosowania tego leku poziom dopaminy w niektórych rejonach mózgu może ulegać podwyższeniu, zaś w innych – obniżeniu, co prowadzi w konsekwencji do normalizacji pracy całego układu. Do częstszych działań niepożądanych aripiprazolu należą bóle głowy, stanły lękowe, insomnia, nudności i wymioty, także zaparcia.

Aripiprazol jest częściowym agonistą presynaptycznych receptorów D₂, jego powinowactwo do tych receptorów jest bardzo wysokie, zaś w stosunku do receptora D₂ zlokalizowanego postsynaptycznie wykazuje cechy antagonisty.

Nietypowy mechanizm działania aripiprazolu skutkuje specyficznym profilem klinicznym tego leku. Aripiprazol nie powoduje sedacji, zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz wzrostu poziomu prolaktyny, tj. objawów niepożądanych charakterystycznych dla innych leków przeciropsychotycznych. Ze względu na profil receptorowy, właściwości farmakologiczne i dobrą tolerancję preparat ten jest przedmiotem szerokich badań klinicznych. W Stanach Zjednoczonych po zakończeniu III fazy takich badań preparat ten wszedł do terapii przeciropsychotycznej jako lek najnowszej generacji pod nazwą handlową Abilify.

Podsumowując okres minionego półwiecza, należy zauważać istotny postęp w rozwoju farmakologicznych metod terapii schizofrenii. Przyczynił się do tego rozwój wielu gałęzi nauki, głównie nauk medycznych, chociaż równie duże znaczenie przypisuje się nowym odkryciom naukowym w innych dziedzinach, np. w syntezie chemicznej, analityce instrumentalnej, psychologii czy informatyce. W ciągu ostatniej dekady zanotowano ogromny postęp w neuropsychofarmakologii, której wyniki badań pozwoliły na głębsze zrozumienie skomplikowanych procesów biochemicznych przebiegających w mózgu z udziałem wielu substancji endogennych. Przenosząc te osiągnięcia na inne dziedziny nauki, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że w ciągu najbliższych lat społeczeństwo otrzyma nowe skuteczniejsze leki, które jednocześnie będą bezpieczniejsze dla pacjenta. Jest również wysoce prawdopodobne, że pojawią się także nowe, znacznie skuteczniejsze formy niefarmakologicznej terapii przeciropsychotycznej.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Maciej Pawłowski
Katedra Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Jagielloński, CM
ul. Medyczna 9
68-812 Kraków
tel. 012 62 05 531

Piśmiennictwo:

1. Lehmann H., Ban T.: *Can. J. Psychiatry* 1997, 42, 152, 1997.
2. Lien E., Das A., Lien L.: *Modeling of Neuroleptics With and Without EPS Side Effects*. Publikacja online Thomson Instrument Company, www.hplc1.com.
3. DeRuiter J.: *Principles in Drug Action Fall* 2001.
4. Feinberg A., Snyder S.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 72(5), 1899, 1975.
5. Lal S., Nair N., Cecyre D. i wsp.: *Acta Psychiatr. Scand.*, 87(6), 380, 1993.
6. Choi S., Haggart D., Toll L. i wsp.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(17), 4379, 2004.
7. Jackson A., Zhu N. Ph. D., Klein S. Ph. D. i wsp.: *The Internet Journal by Xavier University Students*, Spring 2004.
8. Stahl S.: *J. Clin. Psychiatry*, 5[suppl 3], 9 2003.
9. Masaguer Ch., Casariego I., Ravina E.: *Chem. Pharm. Bull.* 47(5), 621, 1999.
10. Masaguer Ch., Formose E., Ravina E.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 3571, 1998.
11. Blin O.: *Can. J. Psychiatry*, 44, 235, 1999.
12. Kapur S., Seeman P.: *Am. J. Psychiatry*, 158, 360, 2001.
13. Seeman P.: *Can. J. Psychiatry*, 47(1), 27, 2002.
14. Miyamoto S., Duncan G., Marx C. i wsp.: *Molecular Psychiatry*, 10, 79, 2005.
15. Perrault G., Depoortere R., Morel E. i wsp.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280(1), 73, 1997.
16. Tehan B., Lloyd E., Wong M.: *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 19, 417, 2001.
17. Liegeois J., Eyrolles L., Ellenbroek B. i wsp.: *J. Med. Chem.*, 7, 45(23), 5136, 2002.
18. Farde L., Wiesel F., Nordstrom A., i wsp.: *Psychopharmacology*, 99, 28, 1989.
19. Logan J., Finley P.: *CNS Drug Reviews*, 5, 3, 249, 1999.
20. Simpson M., Ballesteros J., Chiappa V. i wsp.: *Molecular Pharmacology*, 56, 6, 1116, 1999.
21. Mrzljak L., Bergson C., Pappy M. i wsp.: *Nature*, 16, 381(6579), 245, 1996.
22. Khullar A., Chue P., Tibbo P.: *Psychiatry Neurosci.*, 26(1), 55, 2001.
23. Liu Z., Utrecht J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275(3), 1476, 1995.
24. Green B.: *Curr. Med. Res. Opin.* 16(2), 57, 2000.
25. Liddle P., Lane C., Ngan E.: *The British Journal of Psychiatry*, 177, 402, 2000.
26. Kuperberg G., Kerwin R., Murray R.: *Expert Opin. Investig. Drugs*, 11(1), 2002.
27. Grady M., Gasperoni T., Kirkpatrick P.: *Nature Reviews*, 2, 427, 2003.
28. Burris K., Molski T., Xu C., i wsp.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302(1), 381, 2002.
29. Ulotka informacyjna do preparatu *Abilify*, Otsuka America Pharmaceutical, Inc, May 2003.

Nietypowy mechanizm działania aripiprazolu skutkuje specyficznym profilem klinicznym tego leku. Aripiprazol nie powoduje sedacji, zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz wzrostu poziomu prolaktyny, tj. objawów niepożądanych charakterystycznych dla innych leków przeciropsychotycznych.

WZMOCNIENIE ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ PRZEWODU POKARMOWEGO PRZY ZASTOSOWANIU WŁÓKNIEN POKARMOWYCH, PREBIOTYKÓW Z MAGNEZEM ORAZ WITAMINAMI A, C, E

dr n. med., dr n. farm. Wojciech Konstanty PODLESKI

Międzynarodowy Instytut Immunofarmakologii, Alergii oraz Astmy Oskrzelowej w Denver w Stanie Colorado w USA
Fundacja Podleskiego w Saint Legier w Szwajcarii
e-mail: cza@cza.pl

Reinforcement of the digestive tract immunic response with usage of dietary fibres, prebiotics containing magnesium and vitamins a, c, e

Abstrakt. Włókna pokarmowe (prebiotyki) stymulują zarówno lokalną jak i systemową odpowiedź immunologiczną poprzez aktywację proliferacji komórek nabłonka przewodu pokarmowego i systemu GALT, co znajduje zastosowanie już w odżywianiu wcześniaków z uszkodzoną śluzówką jelit (niektóre alergie pokarmowe). Idea klinicznego zastosowania prebiotyków zawierających magnez i witaminy A,C i E do modulacji mikrobiologicznej przewodu pokarmowego człowieka (microbiota) zyskała na znaczeniu, kiedy udowodniono, jak niezwykle przydatne we wzmacnieniu jego funkcji immunologicznej okazują się bakterie z grup Bifidobacteria i Lactobacillus. Prebiotyki, zapobiegając wzrostowi bakterii chorobotwórczych, umożliwiają wzrost wspomnianych bakterii probiotycznych na swojej bazie energetycznej. Połączenie tych dwóch stanowią synbiotyki. Studia z zakresu immunologii porównawczej wykazały ewolucyjnie, że początek systemu immunologicznego jest w układzie trawiennym.

Nie bez znaczenia jest także dobry wpływ włókien pokarmowych na obniżanie poziomu cholesterolu i triglicerydów czy protective działanie przeciwnowotworowe, zwłaszcza w nowotworach jelita grubego.

Słowa kluczowe: immunologia odżywiania, prebiotyk, probiotyk, symbiotyk, włókna pokarmowe.

Summary. Dietary fibres (prebiotics) stimulate both the local and the systemic immunic response, by activating proliferation of the epithelial cells in the digestive tract and GALT system; this is found to be useful as early as in nutrition of preterm infants with destroyed intestinal mucosa (some types of food allergy). The idea of clinical use of prebiotics containing magnesium and vitamins A,C and E in microbiological modulation of the human digestive tract (microbiota) increased in importance after it had been proven how useful probiotic bacteria (*Bifidobacteria* and *Lactobacillus*) were in reinforcement of its immunic function. Prebiotics enable the growth of probiotic bacteria while preventing the growth of pathogenic ones. The compilation of these two in one are synoptics. Comparative immunology studies have shown that, evolutionarily, the origin of the immunic system is in the digestive system. Additionally, the positive influence of dietary fibres on lowering the cholesterol and triglycerides level, and their protective function against some types of cancer – especially colorectal cancer – are remarkable.

Keywords: nutritional immunology, prebiotic, probiotic, symbiotic, dietary fibres.

Immunologia odżywiania stanowi dziedzinę nieustannie odkrywczej wiedzy klinicznej, mimo że jej założki sięgają V wieku przed Chrystusem, a później lat 900. przed Chrystusem, kiedy to Chińczycy stali się autorami immunologii śluzówki człowieka [1].

Tak zwana dzisiaj mikrobiota – natura fermentacji bakteryjnych w przewodzie pokarmowym osłaniającym nasze życie – została odkryta przez Elie Mietchnikowa (1845-1916), rosyjskiego zoologa i mikrobiologa, który od szkolnych lat spędzonych

w Charkowie na Ukrainie, a potem jako członek Instytutu Bakteriologii w Odessie zauważył niezwykłe zdolności odpornościowe flory przewodu pokarmowego. Pracując następnie w paryskim Instytucie Pasteura, w 1908 r. otrzymał za to odkrycie Nagrodę Nobla.

Ponieważ przewód pokarmowy mieści w sobie co najmniej 600 różnych gatunków mikrobakterii, nic dziwnego, że od czasów Miecznikowa naukowcy i klinicyci próbowali wyjaśnić naszą wiedzę o adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem odpowiedzi komórek Th1, która hamuje infekcje oraz immunologiczne dysfunkcje poprzez system komórek Th2 (np. choroby alergiczne) [1].

U człowieka niezwykle wczesne procesy adaptacyjne w obliczu zagrażających po urodzeniu抗原ów pokarmowych składają się na pierwsze chwile po urodzeniu noworodka, który musi sprostać obcemu ekologicznie środowisku w konfrontacji z kolonizującymi – inwazyjnymi bakteriami, formacją ich toksyn oraz groźnymi dla życia półproduktami rozkładu treści pokarmowej w jelitach.

Jednakże już śluzówka przewodu pokarmowego noworodka jest wyposażone w immunochronne elementy tkanki limfatycznej zwanej *Gut Associated Lymphoid Tissue – GALT* [1, 2]. Dostępne podane elementy białek pokarmowych stanowią potężny sygnał抗原owy, który przez śluzówkę noworodka, jego system GALT i aktywację specyficznych komórek M (nazywanych tak od mikrofagów jelitowych) zapewniają immunologiczną stabilizację [1, 2, 3].

To właśnie wtedy transmembranowe sygnały komórkowe aktywują system GALT, który kulminuje w natychmiastowej odpowiedzi immunologicznej komórek dendrycznych, makrofagów kierujących pokarmowe determinanty抗原owe w kierunku kępek Peyera. To kępki Peyera oraz ich *Natural Killer Lymphocytes* – naturalne limfocyty zabójcze – są odpowiedzialne za wzmacnienie odpowiedzi immunologicznej, zwiększenie aktywności fagocytarnej krwinek białych, aktywację

splenocytów oraz wybitne podniesienie odporności immunologicznej.

Rzeczą wartą podkreślenia jest fakt, że dopiero wczesne lata 70. XX w. zdefiniowały funkcjonalną rolę zabójczych limfocytów, których funkcja była określana jako spontaniczna limfo-cytotoksyczność, później usystematyzowana logicznie do odpowiedzi specyficznej; bezpośredniej indukowanej przez limfocyty T oraz pośredniej indukowanej przez limfocyty B, kiedy mediatorem było przeciwciało. Trzeci typ odpowiedzi limfo-cytotoksycznej nazwano niespecyficzną, która była prowokowana przez np. fytohemaglutyninę [4, 5, 6].

Powracając jednak do zagadnień mikroflory jelit, trzeba przyznać, że wiadomo jedynie, iż szczerą warstwą wyściela ona nabłonek jelit, stanowiąc efektywną barierę chroniącą przed kontaktem z bakteriami chorobotwórczymi. Ta niezwykła symbioza między człowiekiem i jego mikrobiotą stanowi o profilaktyce wielu chorób. Dzisiaj wiemy już, że śluzówka mikrobioty potrafi regulować funkcje odpornościowe odległych tkanek i organów, np. śluzówki nosa (*Nasal Associated Lymphoid Tissue – NALT*), oskrzeli (*Bronchus – Associated Lymphoid Tissue* – inaczej zwany BALT) [7, 8].

WYNIKI BADAŃ

Włókna dietetyczne, określone dopiero w 1995 roku przez Gibsona jako prebiotyki, podawane doustnie, stymulują lokalną oraz systemową odpowiedź immunologiczną. Przede wszystkim aktywują one proliferację komórek nabłonkowych jelita oraz GALT wraz z kępkami Peyera.

Te właściwości sprawiły, że natychmiast znalazły one zastosowanie w odżywianiu wcześniaków oraz pacjentów z uszkodzoną śluzówką jelit, jak to bywa w przypadkach alergii pokarmowej związaną z procesami anafilaktycznymi [9, 10, 11].

W tym miejscu ważna uwaga: prebiotyki kontrolują probiotyki. To prebiotyki zapobiegają wzrostowi bakterii chorobotwórczych, takich jak *Escherichia* czy *Clostridium*, podczas gdy na ich bazie energetycznej

**Przewód pokarmowy
mieści w sobie
co najmniej 600
różnych gatunków
mikrobakterii.**

**Włókna dietetyczne,
określone dopiero
w 1995 roku przez
Gibsona jako
prebiotyki,
podawane doustnie,
stymulują lokalną
oraz systemową
odpowiedź
immunologiczną.**

- następuje promocja oraz rozmnażanie się bakterii niechorobotwórczych, typu probiotyków, np. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus thermophilus* oraz co najmniej 18 innych bakterii laktogennych [12].

Niechorobotwórcze bakterie – probiotyki – wzmagają odporność immunologiczną, aktywując limfocyty NK, makrofagi, stymulują produkcję protekcyjnych przeciwciał oraz obniżają ryzyko chorób alergicznych.

Studia z zakresu immunologii porównawczej wykazały ewolucyjnie, że początek systemu immunologicznego ma swoje miejsce w układzie trawiennym.

Połączenie biologicznych właściwości probiotyków i prebiotyków kulminuje w koncepcie synbiotyków, które są gwarantem prawidłowego funkcjonowania jelita grubego.

To właśnie te niechorobotwórcze bakterie – probiotyki – wzmagają odporność immunologiczną, aktywując limfocyty NK, makrofagi, stymulują produkcję protekcyjnych przeciwciał oraz obniżają ryzyko chorób alergicznych.

Koncepcja klinicznego zastosowania włókien dietetycznych razem z magnezem i witaminami A, C i E doczekała się wreszcie poczytnego miejsca w immunologii odżywiania, czyli w żywieniu człowieka. Ostatnie badania eksperymentalne wykazały, że mechanizm biologiczny probiotyków reprezentuje duży ewolucyjny krok transgenomów modulujących terapeutyczną kontrolę dzięki zastosowaniu modyfikacji mikrobiomu, którego endogenny oraz egzogenny potencjał ma wpływ na etiologię i rozwój wielu chorób dzięki swojej integracji immunologicznej [13].

Idea modulacji mikrobiologicznej przewodu pokarmowego człowieka (mikrobiota) zyskała rangę, kiedy *Bifidobacteria* oraz *Lactobacillus* okazały się niezwykle przydatne we wzmacnieniu funkcji immunologicznych przewodu pokarmowego [14]. To właśnie studia z zakresu immunologii porównawczej wykazały ewolucyjnie, że początek systemu immunologicznego ma swoje miejsce w układzie trawiennym [14].

Probiotyki jako dodatek bakterii do substancji odżywcznych wykazują niezwykle regulującą rolę w mikroekosystemie i kompozycji mikrobiaty jelita grubego [11]. Prebiotyki nie ulegają bowiem trawieniu i selektywnie aktywują wzrost oraz aktywność *Bifido-* i *Lactobacterii* w jelicie grubym, wpływając zdrowotnie na prawidłową funkcję układu immunologicznego [11].

Połączenie biologicznych właściwości probiotyków i prebiotyków kulminuje w koncepcie synbiotyków, które są gwarantem prawidłowego funkcjonowania jelita grubego [11, 15, 16].

Włókna dietetyczne są produktem roślinnym nieulegającym rozkładowi w żołądku ani w jelitach. Mechanizm ich działania jest dobrze znany i polega przede wszystkim na retencji wody w przewodzie pokarmowym ze wszystkimi tego konsekwencjami, jak np. ze zwiększeniem objętości i częstotliwości stolców, właściwości zmiękczenia zawartości jelita grubego, szybszym tranzytem masy pokarmowej przez przewód pokarmowy oraz wpływem metabolicznym na pewne minerały i kwasy zółciowe [17, 18].

Włókna trawienne ze względu na ich strukturę biochemiczną dzielimy na inulinę i oligosacharydy [19]. Inulina stanowi geryczną formę beta [2, 1] linearnej fruktozy. Oligofruktosa jest pochodną inuliny jako produkt jej enzymatycznej hydrolizy. Monomery fruktozy nie ulegają hydrolizie enzymatycznej w ludzkim przewodzie pokarmowym i jako produkt niskokaloryczny (1,5 kcal/g) nie stanowią źródła cukru [19].

Zarówno inulina jak i oligofruktosa wykazują nadspodziewane cechy terapeutyczne w obrębie jelita grubego. Dzięki ich fermentacji dochodzi do wzrostu niepatogennej flory typu *Bifido* – i *Lactobacterii*, która jest szczególnie wskazana w procesach zdrowotnych człowieka.

Z tego powodu obie formy – inulinę oraz oligofruktozę nazwano prebiotykami [11, 19]. Funkcjonalnie substancje te indukują proliferację krypt jelitowych, zwiększają produkcję śluzu oraz wpływają zdrowotnie na modulacje endokrynne oraz immunologiczne.

Substancje te znane są od czasów kultury greckiej i rzymskiej, kiedy to były stosowane jako korzenie cykorii (*Cichorium intybus*) wraz z produktami zbożowymi, bananami, cebulą i czosnkiem. Liście inulinę były stosowane jako cykoria w zastępstwie tłuszczy oraz cukru w kuchni egipskich faraonów.

Dopiero później wprowadzono włókna zastępcze jako dodatek do diet włóknistych, takie jak psyllium (*Psophagula husks* czyli *Plantago ovata*), produkty zbożowe, pektynę, celulozę oraz ligninę, które potra-

fią zwiększać masę defekacyjną do 10 razy. Efekt ten jest indukowany za pośrednictwem czułych baroreceptorów przewodu pokarmowego, które powodują uczucie pełności oraz sytości, zmniejszając przy tym subiektywnie uczucie głodu [21].

ALTERNatywy TERAPEUTYCZNE

1. Należy podkreślić, że wzmacnienie odporności systemu immunologicznego stanowi najważniejsze wskazanie do stosowania włókien dietetycznych. Konsumpcja prebiotyków moduluje odpowiedź immunologiczną *in situ*, jak też wzmacnia system odpornościowy człowieka. Nowo określone prebiotyki aktywują GALT, tkankę limfatyczną oraz peryferyjne węzły chłonne [22]. Wykazano, że oligosacharydy dietetyczne modulują odpowiedź immunologiczną przez aktywację endogennego systemu opioidalnego [23].

W 2002 r. do Amerykańskiego Urzędu Patentowego wpłynął dokument (nr 20030040492) z pełnym opracowaniem odżywczym produkcji prebiotyków, zawierającym dane kliniczne przemawiające za wzmacnieniem odpowiedzi immunologicznej u dzieci po szczepieniach odry.

Zdaniem autorów profilaktyka odry jest możliwa przy stosowaniu osłabionych szczepionek żywego wirusa. W USA szczepienie odry jest wskazane w 15. miesiącu życia, ale może być podawane już od 6. do 9. miesiąca życia, zwłaszcza tam, gdzie odra występuje endemicznie i zagraża życiu dziecka. Jednakże odpowiedź seropozytywna na szczepienie odrą poniżej 12. miesiąca życia jest sub-optymalna, ponieważ dziecko dysponuje przeciwciążami przeciwko odrze nabytymi transplacentalnie jako przeciwciąża matki, których istnienie w krążeniu dziecka jest bardzo zmienne. Z tego powodu jest konieczna serokonwersja przy zastosowaniu ponownego drugiego szczepienia odrą. Z tego względu dzieci żywione prebiotykami wykazują statystycznie znaczącą przewagę odpowiedzi immunologicznej na szczepienie odrą w porównaniu z grupą kontrolną dzieci, które

nie były karmione prebiotykami, jak np. oligosacharydami.

Analogicznie wykazano, że prebiotyk składający się z mieszaniny oligosacharydów aktywował odpowiedź typu późnego na mysim modelu grypy. Wywołana adaptacyjna odpowiedź typu Th1 (T helper) zwiększała proporcjonalnie do dawki zawartość Bifidobacterii oraz Lactobacetrii w zawartości jelit agrubego [24].

Jak już wspomniano, probiotyki prowadzące do endogennych mechanizmów barier przeciwdziałających procesom zapalnym o podłożu alergii pokarmowej [9]. Reaktywność przewodu pokarmowego u pacjentów alergicznych bywa od 3 do 5 razy większa w porównaniu z grupą kontrolną [25]. W takich przypadkach chodzi zwykle o dobrze określoną alergię pokarmową relacji mediacyjnych immunoglobulin typu E, która składa się na wieloraką symptomatologię pacjenta atopowego [26].

Do wielkich osiągnięć w tym względzie należy optymalne zastosowanie probiotyków oraz prebiotyków w atopowym zapaleniu skóry (egzemie) u dzieci powyżej 2. roku życia [27]. Podobne doniesienia potwierdzają, że egzemę atopową wraz ze zmniejszeniem poziomu immunoglobulin typu E można kontrolować przy zastosowaniu prebiotyków typu galakto-oligosacharydów [28]. Ponieważ egzema atopowa jest zwykle pierwszą manifestacją nadwrażliwości we wczesnym dzieciństwie, fenomen ten można zahamować, stosując modulacje systemu immunologicznego przewodu pokarmowego. Zwykle wystarcza interwencja oligosacharydami prebiotycznymi stosowanymi wraz z frukto-oligosacharydami. W dawce 0,8 g/100 ml już można uzyskać poprawę obrazu klinicznego [29].

Odrębne dane doświadczalne wykazały, że myszy karmione probiotykami typu Lactobacillus rhamnosus oraz Bifidobacterium lactis nie wykazywały alergicznych uczuleń oraz zapaleń górnych dróg oddechowych typu astmy (BALT). Objawy te były kontrolowane indukcją regulacyjnych komórek T oraz zwiększoną produkcją cytokiny TGF-beta [30].

**Probiotyki
prowadzące do endogennych mechanizmów barier przeciwdziałających procesom zapalnym o podłożu alergii pokarmowej.**

**Egzemę atopową
wraz ze zmniejszeniem poziomu immunoglobulin typu E można kontrolować przy zastosowaniu prebiotyków typu galakto-oligosacharydów.**

- 2. Drugą niezwykle ważną alternatywną terapeutyczną włókien dietetycznych jest ich obniżający efekt na krążący cholesterol oraz trójglicerydy.

Niezwykle ważną alternatywną terapeutyczną włókien dietetycznych jest ich obniżający efekt na krążący cholesterol oraz trójglicerydy.

Metabolizm lipidów jest pod kontrolą włókien dietetycznych. Duże dawki produktów zawierających rozpuszczalne włókna znacznie obniżają poziom cholesterolu we krwi [31]. Podobnie zwiększenie w diecie produktów kaszy obniża ryzyko zawału serca [32].

Po badaniach na ochotnikach uważa się, że inulina w dawkach 50 g do 80 g dziennie oraz fruktoza w dawkach 10 g do 20 g dziennie wystarczają do efektywnej kontroli cholesterolu i trójglicerydów we krwi. Czasami inulina może powodować niepożądane objawy uboczne, jak uczucie nadmiernego wzdecia, uczucie pełności popołowej, szybko narastające uczucie sytości oraz biegunkę. W takim przypadku należy obniżyć dawkę inuliny do 30 g dziennie.

Lipidy plazmy krwi są także pod kontrolą takich włókien jak psyllium (*Plantago ovata*), pektyna, celuloza oraz lignina. Ich fizjopatologia polega na zmianach biochemicznych kwasów zółciowych pod wpływem metabolizmu indukowanego przez te włókna w jelicie grubym [33]. Psyllium stosowane z dietą niskotłuszcztwową także obniża koncentrację cholesterolu [34]. Doniesienie to potwierdza fakt, że psyllium obniża cholesterol dzięki aktywacji syntezy kwasów zółciowych [35]. Do podobnych wniosków dochodzą autorzy stosujący psyllium, pektynę na modelach zwierzęcych [36, 37]. Także stosowanie psyllium jako Metamucil razem z simwastyną obniża poziom cholesterolu we krwi [38].

3. Przy definicji mechanizmu działania włókien dietetycznych należy wziąć pod uwagę ich stosowanie w otyłości.

Wśród wielu propozycji kontroli wagi ciała wprowadzenie włókien dietetycznych jest jak najbardziej wskazane [39, 40]. Warto w tym względzie pomyśleć o wpływie na apetyt psyllium (*Plantago ovata*), które przynosi subiektywny efekt sytości. [41].

4. Cukrzyca wieku dorosłego – typu II, indukowana głównie przez nadwagę, jest insulinooporna i stanowi w wyjątkowych przypadkach zagrożenie dla życia. Wykazano, że średnie dawki psyllium rzędu 5,1 g dwa razy dziennie u osób z tego typu cukrzycą są dobrze tolerowane i pozwalają na efektywną kontrolę poziomu cukru [42]. Z drugiej strony, aczkolwiek niektórzy uważają taką alternatywę za kontrowersyjną, wykazano, że wysokie dawki rozpuszczalnych włókien dietetycznych poprawiają kontrolę poziomu cukru, obniżają insulinemię i lipidy plazmy krwi [43].

5. Jak już określono poprzednio, pre- oraz probiotyki wykazują niezwykłe tendencje do ochronny układu pokarmowego [44].

Całokształt symptomatologii klinicznych tych efektów jest wieloraki. Jeżeli przyjmujemy, że są dwie kategorie: funkcjonalna oraz zapalna – patomechanizmów układu pokarmowego, to w każdej znajdziemy miejsce na efekt uzdrawiający dietetycznych włókien.

Zaburzenie funkcjonalne, jak Zespół Jelita Drażliwego, stanowi najczęstszą dolegliwość, zwłaszcza u kobiet, która do tej pory nie doczekała się poprawnego rozwiązania terapeutycznego. Zespół ten pojawia się w połowie lat 30. życia. Tylko w Stanach Zjednoczonych koszty leczenia objawowego tego zespołu sięgają rocznie 8 bilionów dolarów.

Jest to przewlekłe zaburzenie czynności jelit, którego najbardziej widocznymi objawami są bóle brzucha, wzdecia i towarzyszące im zaburzenia oddawania stolca. Zespół trawienny jelita drażliwego nie zagraża życiu chorego. Ważnym elementem jego leczenia jest prawidłowe odżywianie: spożywanie produktów zawierających włókna dietetyczne (błonnik), takich jak warzywa, owoce, kasze, zapewniających dobre wypełnienie jelit zmniejsza skurcze i pomaga zatrzymać moc. Skutkiem tego jest bardziej miękki stolec i łatwiejsze wypróżnienia. Należy unikać pokarmów, które mogą powodować wzdecia, takich jak bób, kapusta i inne produkty zawierające węglowodany łatwo ulegające fermentacji. Należy także ograniczyć spożywanie

nie piwa, soków owocowych, bananów, orzechów, rodzynek, a w niektórych przypadkach – przy braku laktozy, enzymu fermentującego produkty mleczne, wyłączyć z diety mleko, które czasami może stanowić tylko dolegliwość przejściową. Odpowiednia kultura kulinarna, spożywanie powolne mniej szej, ale częstszej ilości pokarmów przynosi zadowalające wyniki. Należy za wszelką ceną wyeliminować poranny pośpiech, ponieważ właśnie wtedy najbardziej aktywne jest jelito grube, które domaga się codziennego wypróżnienia porannego. Pełny obraz kliniczny tego schorzenia składa się na typowy zespół psychosomatyczny – z objawami zmęczenia, niepohamowanych podrażnień, izolacji socjalnej, niezwykłej podatności na minimalne urazy emocjonalne, uczucie duszności lub brak tchu (w istocie powodowane chorobą refluksową, kiedy treść pokarmowa przemieszcza się spontanicznie do przełyku z powodu niewydolności mięśnia zwieracza zamykającego ujście przełyku do żołądka). Ostatecznie chory szuka ratunku u psychiatry, który nie jest w stanie przeprowadzić diagnozy różnicowej choroby organicznej, jaką jest zespół jelita drażliwego, który wymaga niezwykłej dyscypliny terapeutycznej samego pacjenta [45]. Wreszcie chory odkrywa sam, że najlepszym panaceum na jego dolegliwości jest włóknik dietetyczny albo psyllium polecane przez gastroenterologa.

Stosowanie dużych dawek *Plantago ovata* (psyllium) – 10 g dwa razy dziennie – w porównaniu z mezalaminą w dawce 500 mg trzy razy dziennie w chorobie wrzodowej jelita grubego, pozwoliło stwierdzić, że dietetyczny błonnik tak samo jak mezalamina jest skuteczny przy utrzymaniu remisji tego schorzenia [46].

Osobną dziedzinę stanowią schorzenia nowotworowe, a w szczególności procesy neoplastyczne jelita grubego oraz odbytu. Zauważono, że u pacjentów po resekcji zajętych organów stosowanie długofalowej terapii *Plantago ovata* pozwala na kontrolę ewolucji złośliwości tkanki nowotworowej [47].

W odrębnych badaniach klinicznych 13 pacjentów z nowotworem jelita grubego

i odbytnicy zastosowanie włókien dietetycznych obniżyło ryzyko schorzenia o 31% przy zwiększeniu dawki dziennej błonnika w pokarmach do 13 g, co stanowi około 70% dawki włókien dietetycznych [48]. Przy tym samym schorzeniu zwiększenie dawki błonnika do 18 g na dzień powodowało zwiększenie wagi stolca do 150 g na dzień, co powinno zmniejszyć ryzyko postępu tego nowotworu [49]. Nie wszyscy jednak zgadzają się z ochronną rolą błonnika w raku jelita grubego. Krytyczna analiza epidemiologiczna nie wykazała żadnej różnicy terapeutycznej przy zastosowaniu diety błoniowej w porównaniu z dietą kontrolną pozbawioną elementów włóknika [50].

Na uwagę zasługują również doniesienia o działaniach prewencyjnych włókien dietetycznych w obniżeniu ryzyka raka piersi [51, 52, 53].

Działania niepożądane włókien dietetycznych mają charakter procesów anafilaktycznych, reakcji typu alergii pokarmowej zaistniałej po spożyciu psyllium albo inuliny. Są to procesy niezwykle rzadkie, niewymagające uprzednich specyficznych testów określających istnienie w krążeniu specyficznej immunoglobuliny typu IgE [26].

Nozoil®

Ulga w suchości błony śluzowej nosa

NOWOŚĆ
100% sesame oil

Nozoil® Aerozol do nosa but. 10 ml. Skład: Produkt zawiera olej sezamowy. Działanie: Zawarty w produkcie olej sezamowy nawilża i uhałasza błonę śluzową nosa. Pozwala zmniejszać obrzęk błony śluzowej oraz poprawia dźwigień przewodów nosowych. Zastosowanie: Oczyszczanie i nawilżanie błony śluzowej nosa przy suchodłuszu błon śluzowych oraz pryzmice nosa. Przeciwskazania: Nadrażliwość na składniki produktu. Dawkowanie: 1-3 dawki do każdego nosa. Wszystkie dawki powinny być zastosowane. Właściwości lecznicze działania efektu ulegają się po 10 dniach stosowania. Wysokość: Mylan Pharmacie AB, ul. 32/34, 40-901 Gdynia, Szwecja. Dystrybutor: Mylan Sp. z o.o., Al. XXV Piastów 15, 02-777 Warszawa, tel. +48 (22) 644 22 41, fax +48 (22) 644 22 56. Wysokość: CE 0944

- Należy jednak pamiętać, że inulina jest dodawana w produkcji wyrobów mlecznych, co pozwala na przyswojenie dodatkowej porcji wapnia koniecznego do uniknięcia procesów osteoporozy. Przemysłowe produkty odżywcze zawierające inulinę mogą być jednak źródłem reakcji anafilaktycznych w przypadkach osobników uczulonych na inulinę [54, 55].

Długotrwałe używanie psyllium, a zwłaszcza jego bezpieczeństwo i kliniczna tolerancja, winno mieć zawsze na uwadze reakcje anafilaktyczne wywołane po spożyciu dosusnym tego preparatu [9, 10, 56, 57, 58, 59].

STOSOWANIE MAGNEZU Z WŁÓKNAMI DIETETYCZNYMI

Magnez jest niezbędny do prawidłowej funkcji układu nerwowego, systemu ukrwienia wieńcowego serca, tkanki mięśniowej, kostnej orazębów.

Jego biologiczna przyswajalność z przewodu pokarmowego jest mocno zwiększo- na przy zastosowaniu z włóknami dietetycznymi. Magnez wspomaga także absorbcję wapnia, potasu oraz witamin A, C oraz E. Minerał ten przeciwdziała tworzeniu się kamieni żółciowych oraz odkładaniu się wapnia w kamieniach nerkowych.

Magnez jest wewnętrzkomórkowym kationem posiadającym właściwości antyutleniacza. Wykazano także, że magnez posiada zdolności zapobiegania agregacji płytka krwi [10, 64].

Ten niezwykły efekt farmakodynamiczny składa się na zapobieganie zawałom serca oraz stanom przeciwrzucawkowym. Zaobserwowane przedłużenie czasu krzepnięcia o 48% pod wpływem magnezu, rozszerzenie naczyń wieńcowych, obniżenie właściwości zakrzepowych krwi jest efektem wydzielania prostaglandyny PGI2 oraz tlenku azotu (NO) ze ściany naczyniowej [65].

Zwiększone wydzielanie magnezu z organizmu przebiega pod wpływem fizycznego oraz emocjonalnego stresu, nadmiaru picia kawy, diety wysokobiałkowej, diety o dużej zawartości soli oraz cukru, leków moczopędnych, alkoholu, nadmiernego pocenia się, cukrzycy, biegunki oraz diety węglowodanowej.

Zastosowanie inuliny oraz oligosacharydów pochodzących z włókien dietetycznych pozwala na wzmacnianie terapeutyczne zastosowanych witamin. W ten sposób osiąga się znacznie zmniejszone ryzyko choroby wieńcowej, cukrzycy oraz wielu procesów neoplastycznych, a zwłaszcza rak płuc.

krzytsy, biegunki oraz diety węglowodanowej.

Pierwszymi objawami niedoboru magnezu są bezsenność, zaburzenie snu, poranne zmęczenie przy wstawaniu z łóżka, bóle stawowe, bóle głowy z przemijającą częstotliwością, migreny, zwyżki ciśnienia krwi, zawał serca, osteoporoza, zespół przedmiesiączkowy, depresja, chroniczne uczucie słabości mięśniowej, zaburzenia prawnego toku myśli, skurcze łydekk, mózgowy wylew krwi, cukrzyca, kamienie nerkowe, astma oskrzelowa, spazmy mięśniowe, napady padaczkowe, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia pamięci, angina pectoris (stenokardia, ból za mostkiem klatki piersiowej), obniżenie odpowiedzi immunologicznej, zwiększenie poziomu lipidów, zapalenia żył kończyn dolnych, brak apetytu, zaburzenia osobowości, zaburzenia orientacji, drżenie mięśni, wymioty.

Do objawów hypomagnezemii dochodzi w przypadkach zlej absorbcji tego minerału, zwiększonego jego wydzielania w stolcu oraz niewystarczającej konsumpcji magnezu podczas codziennych posiłków. Do tego należy dodać choroby przytarczyc, nadużycia alkoholowe oraz przewlekłą biegunkę.

Najlepszym gwarantem asymilacji magnezu jest jego konsumpcja w kombinacji z produktami zawierającymi błonnik zwiększający jego absorbcję.

POŁĄCZONE STOSOWANIE WITAMIN A, C ORAZ E Z WŁÓKNAMI DIETETYCZNYMI

Zastosowanie inuliny oraz oligosacharydów pochodzących z włókien dietetycznych pozwala na wzmacnianie terapeutyczne zastosowanych witamin. W ten sposób osiąga się znacznie zmniejszone ryzyko choroby wieńcowej, cukrzycy oraz wielu procesów neoplastycznych, a zwłaszcza rak płuc. Zwykle stosuje się połączenie prebiotyków w proporcji 60% do 80% oligosacharydów oraz inuliny od 20% do 40%.

Proponowane tabletki do żucia (*chewing dietary fibres*) zawierające powyższe elementy razem z opakowaniem nie przekraczają wagę

4,3 g i powinny być przechowywane w temperaturze maksymalnej 25 st. C., przy maksymalnej wilgotności 60%. Firma SANKOM ze Szwajcarii gwarantuje terapeutyczną ważność swoich preparatów na okres 24 miesięcy.

Charakterystyka odżywczego oligofruktozy oraz inuliny w połączeniu z witaminami A, C i E przedstawia się następująco: na 100 g nośnika – koncentratu soku truskawkowego przypada – 10,0 g oligofruktozy, 6,0 g inuliny, 19,2 mg beta karotenu (czyli prowitaminy A), 240,0 mg witaminy C oraz 40,0 mg witaminy E. Proponowana dzienna dawka dla dorosłych wynosi od 3 do 4 tabletek do żucia, u dzieci do lat 12 powinno się stosować od 2 do 3 tabletek do żucia.

DYSKUSJA

Obserwowane dysregulacje systemów immunologicznych z zakresu przewodu pokarmowego (GALT), drzewa oskrzelowego (BALT) oraz tkanki nosa (NALT) po raz pierwszy spotykają się z niefarmakologicznymi alternatywami terapeutycznymi o pochodzeniu naturalno-roślinnym.

Należy podkreślić, że produkty te jako farmaceutyki nie należą do żadnej farmakopei i w razie potrzeby interwencji lekarskiej pacjent powinien się udać w celach diagnostycznych oraz ich terapii środkami konwencjonalnymi do swego lekarza podstawowej opieki lub do specjalisty.

Jednakże wykazane właściwości produktów samego błonnika albo w połączeniu z magnezem lub witaminami A, C, E stanowią naturalny przyczynek do zachowania proporcjonalnej równowagi flory przewodu pokarmowego. Niepatogenne bakterie z rodzaju Bifidus- lub Lactobacillus będące pod kontrolą regularnych elementów konsumpcji inuliny czy oligosacharydów pozwalają na utrzymanie prawidłowych zdrowotnie wielu systemów zapewniających zdrowotność człowieka przy prawidłowej immunologii odżywiania. Jakkolwiek zaburzenia tego mikrobiotu natychmiast odbijają się na zmniejszonej odporności funkcji immunologicznych człowieka.

Zatem w konkluzji powinniśmy przyjąć, że włókna dietetyczne oraz ich różne połączenia stanowią nowe, selektywne wybory dla profilaktyki i kontroli ryzyka rozwoju wielu schorzeń, których podstawy mają źródło w dysregulacji mikroflory naszego ekosystemu przewodu pokarmowego.

Stanowi to naturalne formulacje galenowe zapewniające normalny rozwój bez groźnego udziału wszelkich diet eliminacyjnych normalnych pokarmów potrzebnych do wzrostu dziecka [66].

PERSPEKTYWY

Ewolucja naszych dotychczasowych pojęć z zakresu dietetyki wymaga szybkiej oraz skrupulatnej rewizji. Nie możemy

Włókna dietetyczne oraz ich różne połączenia stanowią nowe, selektywne wybory dla profilaktyki i kontroli ryzyka rozwoju wielu schorzeń, których podstawy mają źródło w dysregulacji mikroflory naszego ekosystemu przewodu pokarmowego.



Ulga w suchości błony śluzowej nosa

NOWOŚĆ
100% sesame oil



Nozoil®: Aerozol do nosa, 15 ml. Skład: Produkt zawiera olej sezamowy. Działanie: Zawarty w produku olej sezamowy nawilża i natłuszcza błonę śluzową nosa. Podejście zmniejsza czas błon śluzowej oraz poprawia drożność przewodów nosowych. Zastosowanie: Oczyszczanie i nawilżanie błony śluzowej nosa przy suchości błon śluzowych oraz przy nieczystości nosa. Przeciwskazania: Nadwrażliwość na składniki produktu. Dawkowanie: 1-3 dawki do każdego otworu nosowego 3 razy dziennie. Maksymalny efekt uzyskuje się po 10 dniach stosowania.

Wytwarzca: Pharmasure AB, skr. pocz. 53245, 400 16 Göteborg, Szwecja
Dystrybutor: Mylan Sp. z o.o., ul. KEN 95, m. 18, 02-777 Warszawa, tel. +48 (22) 644 22 41, fax +48 (22) 644 22 58.
Wyrob medyczny CE 0044

Mylan

- uszlachetnić naszego gatunku Homo sapiens bez tak kolosalnego postępu wiedzy oraz doświadczeń klinicznych opartych na nowych wskazaniach immunologii odżywiania.

To nie przypadek, że międzynarodowe koncerny wyrobów spożywczych walczą bezkompromisowo o każde miejsce na półce konsumenta w supermarketie pod każdą szerokością geograficzną. Tym samym nasze kulinaro-gastronomiczne potrzeby odbiegają dalece od naturalnych norm żywienia człowieka, co objawia się najczęściej w alergicznych manifestacjach klinicznych spożywanych pokarmów [26].

Tymczasem nasz normalny ekologiczny biosystem oferuje jak najbardziej niefarmacologiczne alternatywy, które zapewniają zdrowy rozwój dziecka, adolescenta i dojrzałego człowieka.

W ten sposób doszczętnie do wniosku, że naturalne produkty alpejskiej Szwajcarii jak najbardziej znajdują pełne odbicie w szerokiej palecie immunologicznie odżywczej firmy SANKOM, co będzie stanowiło źródło odrębnego doniesienia praktycznego [67].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wojciech K. Podleski
Redakcja „Czasopisma Aptekarskiego”
ul. Obarowska 23/2
04-337 Warszawa
tel. 022 879 98 69

Piśmiennictwo:

- Mestecky J., Bienenstock J., McGhee J.R. et al.: *Historical Aspects of Mucosal Immunology*, XXXIII, in *Mucosal Immunity*, ed. Mestecky J., Bienenstock J., Lamm M.E. et al, Elsevier, Inc. 2005.
- Podleski W.K.: *Immunotherapy: A promising Odyssey in the Treatment of Respiratory Infections, review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics*, 1987; 113-118.
- Ishikawa H., Kanamori Y., Hamada H. et al.: *Development and Function of Organized Gut-Associated Lymphoid Tissues in Mucosal Immunity*, pp 385-406, ed. Mestecky J., Bienenstock J., Lamm M.E., et al., Elsevier, Inc. 2005.
- Podleski W. K.: *Spontaneous lymphocyte – mediated cytotoxicity*, Lancet 1975, 2: 1315- 1316.
- Podleski W. K.: *Cytolytic mechanism provoked by lymphocytes*, American J. Medicine, 1976; (1): 1-8.
- Podleski W. K.: *Impaired histamine H2 -receptor response of lymphocytes in bronchial asthma*, New Engl. J. Med., 1982; 307(5):316.
- Kraal G.: *Nasal-Associated Lymphoid Tissue in Mucosal Immunity*, pp. 415-422, ed. Mestecky J., Bienenstock J., Lamm ME et al., Elsevier, Inc. 2005.
- Bienenstock J., Clancy RL.: *Bronchus-Associated Lymphoid Tissues in Mucosal Immunity*, pp.375-384, ed. Mestecky J., Bienenstock J., Lamm ME et al., Elsevier, Inc. 2005.
- Majama H., Isoaluri E.: *Probiotics: a novel approach in the management of food allergy*, J. Allergy Clin. Immunol. 1997;99 (2): 179-185.
- Burks A.W.: *Factoring PAF in Anaphylaxis*, New Engl. J. Med 2008; 358(1): 79-81.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B.: *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics*, J. Nutr. 1995;125 (6): 1401:1412.
- Exl-Preysch B.M., Editor, in *Nutricia* (Nestle), 2005; 52(2): 3-4.
- Martin F.P.J., Wang Y., Sprenger N. et al.: *Probiotic modulation of symbiotic gut microbial – host metabolic interactions in a humanized mouse model*, Molecular System Biology, 2008; 4: Article number 157: doi:10.1038/msb4100190.
- Yamazaki M.: *Report of the scientific meeting of the Japanese Association for Developmental and Comparative Immunology (JADCI)*, 29 and 30 August 2003, The University of Tokyo, Tokyo, Developmental and Comparative Immunology 2004; 28:855-859.
- De Preter V., Vanhoutte T., Huvs G. et al.: *Baseline microbiota activity and initial bifidobacteria counts influence responses to prebiotic dosing in healthy subjects*, Aliment. Pharmacol. Ther. 2007, December 10, publication in print.
- Roller M., Rechkemmer G., Waltz B.: *Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructose in Combination with Probiotic Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis Modulates Intestinal Immune Functions in Rats*, J. Nutr. 2004; 134: 153-156.
- Stephen A.M., Cummings J.H.: *Mechanism of action of dietary fibre in the human colon*, Nature 1980; 284: 283-284.
- Eastwood M., Kritchevsky D.: *Dietary Fiber: how did we get where we are?* Annu. Rev. Nutr. 2005; 25:1-8.
- Roberfroid M.B.: *Introducing inulin – type fructans*, Br. J. Nutr. 2005, 93 Suppl 1: S13-25.
- Marteau P., Flourié B., Cherbut C. et al.: *Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans*, Gut. 1994; 35(12): 1747-1752.
- Hillman L.C., Peters S.G., Fisher C.A. et al.: *Effects of fibre components pectin, cellulose and lignin on bile salt metabolism and biliary lipid composition in man*, Gut. 1986; 27: 29-36.

22. Shley P.D., Field C.J.: *The immune- enhancing effects of dietary fibers and prebiotics*, Brit. J. Nutr. 2002;87 Suppl 2: S221-230.
23. Zubel J., Pierzchała-Kozieć K.: *The effect of ghrelin on the lymphocytes proliferation in lambs*, Folia Universitatis Agriculturae Stetin, 2006, zootechnica 250(48: 37-44).
24. Vos A.P., Haarman M., Buco A. et al.: *A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed - type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model*, International Immunopharmacology, 2006; 6(8): 1277-1286.
25. Knutson T.W., Bengtsson U., Dannaeus A. et al.: *Intestinal reactivity in allergic and nonallergic patients: an approach to determine the complexity of the mucosal reaction*, J. Allergy Clin. Immunol. 1993;91(2): 553-559.
26. Podleski W.K.: *Comprehensive Compendium on IgE – Mediated Food Allergy*, submitted to Oxford-Blackwell Publishing Co.
27. Passerson T., Lacour J.P., Fontas E. et al.: *Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years*, Allergy: European J. of Allergy & Clin Immunol. 2006;61(4): 431-437.
28. Kukkonen K., Savialhti E., Haahtela T. et al.: *Probiotics and prebiotics galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo controlled trial*, J. Allergy Clin. Immunol. 2007 (119/1): 192-198.
29. Moro G., Arsanoglu S., Stahl B. et al.: *A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six month of age*, Arch. Dis. Child. 2006; 91: 814-819.
30. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.-D. et al.: *Probiotic – induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory – dependent mechanisms in a murine model of asthma*, Clinical and Experimental Allergy 2006;37:498-505.
31. Jenkins D.J., Wolever T.M., Rao A.V. et al.: *Effect on blood lipids of very high intakes of fiber in diets low in saturated fat and cholesterol*. New Engl. J. Med. 1993; 329(1):21-26.
32. Behall K.M., Schofield D.J., Hallfrisch J. et al.: *Lipids Significantly Reduced by Diet Containing Barley in Moderately Hypercholesterolemic Men*, J. Amer. College of Nutrition 2004; 23(1): 55-62.
33. Hillman L.C., Peters S.G., Fisher C.A. et al.: *Effects of the fibre components pectin, cellulose and lignin on bile salt metabolism and biliary lipid composition in man*. Gut. 1986; 27(1): 29-36.
34. Sprecher D.L., Harris B.V., Goldberg A.C. et al.: *Efficacy of psyllium in reducing serum cholesterol levels in hypercholesterolemic patients on high – or low – fat diet*. Ann. Intern. Med. 1993; 119(7 Pt 1): 545-554.
35. Everson G.T., Daqgy B.P., McKinkley C. et al.: *Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men*. J. Lipid. Res. 1992;33(8):1183-1192.
36. Vergara-Jimenez M., Conde K., Erickson S.K. et al.: *Hypolipidemic mechanisms of pectin and psyllium in guinea pigs fed high fat – sucrose diet*



Ulga w suchości błony śluzowej nosa



NOWOŚĆ

100% sesame oil




Nozoil®: Aerozol do nosa: but. 10 ml. **Skład:** Produkt zawiera olej sezamowy nawilża i natłuszczająca błonę śluzową nosa. Ponadto zmniejsza obrzęk błony śluzowej oraz poprawia drożność przewodów nosowych. **Działanie:** Zawarty w produkcie olej sezamowy nawilża i natłuszczająca błonę śluzową nosa. Ponadto zmniejsza obrzęk błony śluzowej oraz poprawia drożność przewodów nosowych. **Zastosowanie:** Oczyszczanie i nawilżanie błony śluzowej nosa przy suchości błon śluzowych oraz przy nieżyciu nosa. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na składniki produktu. **Dawkowanie:** 1-3 dawki do każdego otworu nosowego 3 razy dziennie. Maksymalny efekt uzyskuje się po 10 dniach stosowania.

Wytwarzca: Pharmasure AB, skr. poczt. 53245, 400 16 Göteborg, Szwecja.
Dystrybutor: Mylan Sp. z o.o., al. KEN 95, k1, 02-777 Warszawa, tel. +48 (22) 644 22 41, fax +48 (22) 644 22 58.
Wyrób medyczny CE 0044

 Mylan

CZASOPISMO APTEKARSKIE Nr 10 (190) 2009

75

- alterations on hepatic Cholesterol metabolism. J. Lipid. Res. 1998; 39(7):1455-1465.
37. Matheson H.B., Colon I.S., Story J.A.: *Cholesterol 7 alpha-hydroxylase is increased by dietary modification with psyllium hydrocolloid, pectin, cholesterol and cholestyramine in rats.*
38. Moreyra A.E., Wilson A.C., Koraym A.: *Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol.* Arch. Intern. Med. 2005;165(10); 1161-1166.
39. Taylor E., Missik E., Hurley R. et al.: *Obesity treatment: broadening our perspective.* Am. J. Health Behav. 2004;28(3): 242-249.
40. Slavin J.L.: *Dietary fiber and body weight,* Nutrition 2005; 21(3): 411-418.
41. Turnbull W.H., Thomas H.G.: *The effect of Plantago ovata seed containing preparation on apetite variables, nutrient and energy intake,* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1995; 19(5): 338-342.
42. Ziai S.A., Larjani B., Akhoodzadeh S. et al: *Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients.* J. Ethnopharmacol. 2005; 102(2): 202-207.
43. Chandalia M., Abhimanyu G., Lutjohann D. et al.: *Beneficial effect of high dietary fiber intake in patient with type 2 diabetes mellitus.* New Eng. J. Med. 2000;432:1392-1398.
44. Teitelbaum J.E., Walker W.A.: *Nutritional impact of pre-and probiotics as protective gastrointestinal organisms.* Annu Rev. Nutr. 2002;22:107-138.
45. Lesbros-Pantoflickova D., Michetti P., Fried M. et al.: *Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome.* Aliment. Pharmacol. Ther. 2004;20: 1253-1269.
46. Fernandez-Banares F., Hinojosa J., Sanchez-Lombrana J.L. et al.: *Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with Mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis.* Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). AM J. Gastroenterol. 1999;94(2): 427-433.
47. Nordgaard I., Hove H., Clausen M.R. et al.: *Colonic production of burytate in patients with previous colonic cancer during long-term treatment with dietary fibre (Plantago ovata seeds).* Scand. J. Gastroenterol. 1996;31(31):1011-1020.
48. Hove G.R., Benito E., Castelletto R. et al.: *Dietary intake of fiber and decreased risk of cancer of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies.* J. Natl. Cancer Inst. 1992;84(24): 1887-1896.
49. Cummings H.J., Bingham S.A., Heaton K.W. et al.: *Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of nonstarch polysaccharides (dietary fibers).* Gastroenterology 1992;103(6): 1783-1789.
50. Trock B., Lanza E., Greenwald P. et al.: *Dietary fiber, vegetables and colon cancer: critica review and meta-analysis of the epidemiologic evidence.* J. Natl. Cancer Inst. 1990;82(8):650-661.
51. La Vecchia C., Ferraroni M., Franceschi S. et al.: *Fibers and breast cancer risk.* Nutr. Cancer. 1997;28:264-269.
52. Prentice R.L.: *Future possibilities in the prevention of breast cancer: fat and fiber and breast cancer research.* Breast Cancer Res. 2002;2:268-276.
53. Willet W.C., Hunter D.J., Stampfer M.J. et al.: *Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8-year follow-up.* JAMA 1992;268: 2037-2044.
54. Gay-Crosier F., Schreiber G., Hauser C.: *Anaphylaxis from inulin in vegetables and processed food.* New Engl. J. Med 2000;342(18):1372.
55. Franck P., Moneret-Vautrin D.A. et al.: *Anaphylactic reaction to inulin: First identification of specific IgE's to an inulin protein compound.* Intr. Arch. Allergy Immunol. 2005;136(2):155-158.
56. Lantner R.R., Espiritu B.R., Zumerchnik P. et al.: *Anaphylaxis following ingestion of a psyllium-containing cereal.* JAMA 1990;264: 2534-2536.
57. James J.M., Cooke S.K., Barnett A., Sampson H.A.: *Anaphylactic reaction to psyllium - containing cereal.* J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88: 402-408.
58. Suhonen R., Kantola I., Bjorksten F.: *Anaphylactic shock due to ingestion of psyllium laxative.* Allergy 1983;38:363-365.
59. Freeman G.L.: *Psyllium hypersensitivity.* Ann. Allergy 1994;73:490-492.
60. Poleszak E., Szewczyk B., Kędzierska E. et al.: *Antidepressant - like activity of magnesium in the forced swim test in mice,* www.ptbun.org.pl/archiv/pns03_posters1.pdf
61. Whang R.: *Clinical Disorders of magnesium metabolism.* Compr. Ther. 1997;23(3): 168-173.
62. Ho J., Moyer T.P., Phillips S.F.: *Chronic diarrhea: the role of magnesium.* Mayo Clin. Proc. 1995;70:1091-1092.
63. Rowe B.H., Bretzlaff J.A., Bourdon C. et al.: *Magnesium Sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Review).* The Cochrane Library, 2008, Issue 1, Published by John Wiley & Sons Ltd. Also cited as: Cochrane Database of Systemic Rewiews 2000, Issue 1. Art.No.:CD001490.DOI:10.1002/14651858.CD001490.
64. Liao F., Folson A.R., Bancati.FL.: *Is low magnesium a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* Am. Heart J. 1998;(3): 480-490.
65. Ravn H.B., Vissinger H., Kristensen S.D. et al.: *Magnesium inhibits platelet activity – an infusion study in healthy volunteers.* Thrombosis and Haemostasis 1996;75(6):939-944.
66. Podleski W.K.: *Elimination diet therapy in allergic children – a word of caution.* Am. J. Dis. Child. 1985;139(4):330.
67. Mazourik S.M.: *The Swiss Diet Revolution: Fitness and Nutrition by SANKOM,* submitted 2008. Także tłumaczenie i wydanie w j. polskim – w przygotowaniu.

Meble Konserów piękna...



MIKOŁAJCZYK
MEBLE



www.mikolajczyk.com.pl

Oficjalny dystrybutor mebli Mikołajczyk



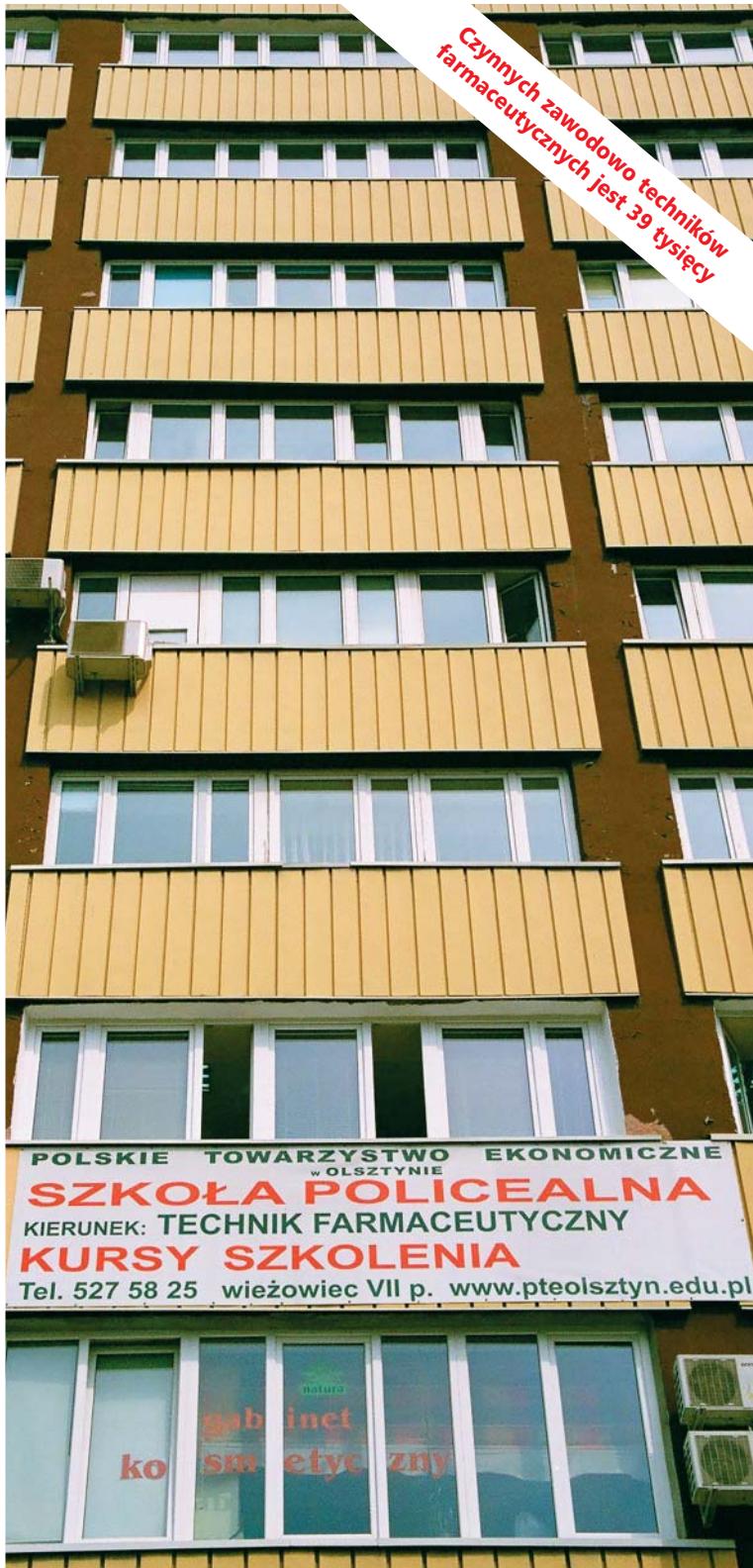
VERSO
komfortowe meble

GDAŃSK: Centrum Handlowe TOP SHOPPING, ul. Grunwaldzka 211 • **POZNAŃ:** Centrum Meblowe POLSKIE MEBLE ul. Solidarności 34 • **SWARZĘDZ:** Centrum Handlowe ETC ul. Poznańska 6 **SZCZECIN:** Galeria Wnętrz TOP SHOPPING / parter, ul. Hangarowa 13 • Centrum Handlowe STER / I piętro ul. Ku Stońcu 67 • **TORUŃ:** ul. B.Chrobrego 135/137 **WARSZAWA:** Mega Meble, Al. Jerozolimskie 200

www.versomeble.pl

Technik Farmaceutyczny w Aptece

Ogólnopolski Kwartalnik Zawodowy
Rok założenia 2007 | ISSN 2080-1459 | Nr 2/2009



Strona tytułowa kwartalnika „Technik Farmaceutyczny w Aptece” nr 2/09 dla wszystkich techników farmaceutycznych pracujących w aptekach ogólnodostępnych, szpitalnych oraz w hurtowniach i administracji służby zdrowia

CENTRALNY SPIS WSZYSTKICH TECHNIKÓW FARMACEUTYCZNYCH

W Polsce mamy ponad 39 tysięcy czynnych zawodowo techników farmaceutycznych, z czego prawie 12 tys. ma bezpośredni kontakt z pacjentem w aptece, dysponsując leki za pierwszym stołem, na pierwszej zmianie. Zatrudnienie w aptekach ogólnodostępnych techników farmaceutycznych przekracza 25 tys. osób, zatem na statystyczną aptekę przypada średnio dwóch techników farmaceutycznych, choć są i takie apteki, które zatrudniają od 4 do 7 techników, a w niektórych aptekach szpitalnych pracuje 10 i więcej techników farmaceutycznych. Wśród 39 tys. techników farmaceutycznych znajdują się absolwenci następujących rodzajów szkół: 5-letnich techników farmaceutycznych, zawodowych szkół medycznych, wieczorowych szkół dla techników po maturze i bez matury (tzw. sobotnio-niedzielnych) oraz magistrów różnych specjalności (np. zarządzania, ekonomii, pedagogiki specjalnej i innych), doktorów (np. nauk farmaceutycznych, biologii, chemii i innych) i magistrów inżynierów zootechników, którzy ukończyli wieczorowe technika farmaceutyczne, bądź 2-letnie dzienne studium farmaceutyczne (na poziomie średnim).

W środowisku techników farmaceutycznych znalazły się dobrze znane osoby, które bezkrytycznie, przy braku jakichkolwiek przesłanek prawno-etycznych, lansują koncepcję 3-letnich studiów licencjackich zakończonych uzyskaniem dyplomu magistra farmacji dla tych, którzy zdobyli tytuł technika farmaceutycznego, kończąc różne wspomniane wyżej szkoły. Wiadomo powszechnie, że nie wszyscy technicy farmaceutyczni są w pełni przygotowani do roli pierwszego pomocnika aptekarza (czytaj: magistra farmacji) pod względem m.in. wykształcenia i stażu pracy.

W tej sytuacji należy zwrócić uwagę zespołowi opracowującemu nowelizację ustawy Prawo farmaceutyczne, by uwzględnić w niej rolę i miejsce technika farmaceutycznego w aptece oraz warunki, jakie powinien on spełniać, a także obowiązek uczestniczenia w kształceniu ciągłym prowadzonym przez posiadające akredytację wydziały farmaceutyczne. Nie ma ponadto wątpliwości, że przy braku ustawy o zawodzie aptekarza-farmaceuty nie powinien być rozpatrywany projekt ustawy o niektórych zawodach medycznych, w którym wprawdzie przewiduje się zapis dotyczący techników farmaceutycznych i innych szeroko



rozumianych zawodów medycznych, ale zabrakło zapisu o tak ważnym i znaczącym w społeczeństwie zawodzie, jakim jest zawód aptekarza-farmaceuty.

Coraz pilniejszą potrzebą staje się wykonanie centralnego spisu wszystkich techników farmaceutycznych pracujących w aptekach ogólnodostępnych, szpitalnych, punktach aptecznych, hurtowniach farmaceutycznych, przemyśle farmaceutycznym, sklepach zielarskich, zielarsko-medycznych, administracji... Powinien on uwzględnić ich wiek, wykształcenie, rodzaj ukończonej szkoły, staż pracy, znajomość języków obcych itp. Nie była tego dotąd w stanie wykonać żadna z istniejących organizacji ich zrzeszających.

**mgr farm. Piotr Jóźwiakowski
Honorowy Redaktor Naczelnny**

Z ostatniej chwili

AKCJA „SERVIER DLA SERCA” JUŻ PO RAZ SIÓDMY

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

Kardiologiczna Poradnia Servier w ramach Ogólnopolskiej Akcji Profilaktyczno-Edukacyjnej „Servier dla Serca” od 2003 roku, kiedy to ruszyła pierwsza jej edycja, już dwukrotnie okrążyła kulę ziemską, spędzała w trasie prawie rok, przyjmując ponad 32 tysiące osób. Do badań laboratoryjnych zużyto ponad 33 tysiące igieł jednorazowych, ponad 50 tysięcy gazików opatrunkowych i 11 litrów płynu do dezynfekcji.

Analiza wyników badań, przestawiona przez organizatorów akcji na konferencji prasowej inaugurującej jej siódmą edycję, nie brzmi optymistycznie: prawie 1 pacjentów przebadanych w Kardiologicznej Poradni Servier pali papierosy, tylko 25% regularnie uprawia wysiłek fizyczny, 87% osób ma rozpoznane i nieleczone nadciśnienie tętnicze, a 11% rozpoznana i nieleczoną chorobę wieńcową.

– Potrzeba organizowania takich akcji jak „Servier dla Serca”, pomimo jej siódmej edycji, nadal jest ogromna – stwierdziła dr **Katarzyna Urbańska**, dyrektor do spraw komunikacji firmy Servier Polska. – Co dziesiąta osoba odwiedzająca Kardiologiczną Poradnię Servier,

u której rozpoznano zawał, przyznaje, że się nie leczy... Dlatego oprócz aspektu diagnostycznego – przebadania Polaków pod względem ryzyka chorób układu krążenia – staramy się im uświadomić, że z zawałem, najgroźniejszą i najbardziej niebezpieczną chorobą serca, można wygrać.

„WYGRAJ Z ZAWAŁEM”

Od 22 września tego roku Kardiologiczna Poradnia Servier znowu, już po raz siódmy objeżdża cały kraj, badając Polaków. Patronat nad tą wielką i wyjątkową pod względem logistyki oraz zasięgu kampanią akcję objęły tym razem Polskie Towarzystwo Kardiologiczne i Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego.

Tegoroczna edycja akcji firma Servier, zorganizowana pod hasłem „Wygraj z zawałem”, stawia za cel przebadanie polskiego społeczeństwa pod kątem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem zawału, na który co roku zapada w naszym kraju około 100 tysięcy osób.

– Zgodnie z naszymi zamierzeniami – wyjaśnia dr Katarzy-

na Urbańska z Servier Polska – hasło „Wygraj z zawałem” należy rozpatrywać w trzech aspektach: po pierwsze – w kontekście profilaktycznym, czyli jak nie dopuścić, by do zawału w ogóle doszło; po drugie – okoliczności samego zawału, czyli co robić, a czego w żadnym przypadku nie robić, gdy człowiek rozpoznaje u siebie jego objawy lub kiedy ma je ktoś w jego najbliższym otoczeniu; po trzecie – jak powinno wyglądać życie osoby po zawałe, jak należy zmodyfikować dietę, z czego rezygnować, a z czego nie. Tego wszystkiego mają szansę dowiedzieć się pacjenci, którzy odwiedzą Kardiologiczną Poradnię Servier, z dystrybuowanych w niej materiałów edukacyjnych.

W Polsce każdego roku zawał przechodzi około 100 tysięcy osób. W około 1/3 przypadków jest to pierwszy objaw choroby wieńcowej i często dotyczy młodych, aktywnych zawodowo ludzi. Mimo postępu diagnostyki i terapii roczna śmiertelność przekracza 40%, przy czym najczęściej chorych ginie w ciągu pierwszej godziny od wystąpienia objawów.

Zawał serca to martwica fragmentu mięśnia sercowego spo-

wodowana jego przedłużającym się niedokrwieniem, zwykle (w około 85% przypadków) związanym zzamknięciem tętnicy wieńcowej przez skrzelplinę, powstającą w wyniku pęknięcia blaszki miażdżycowej.

Najczęstszą przyczyną zawału serca jest miażdżica tętnic wieńcowych – czyli odkładanie się złogów lipidowych w ścianie naczynia. Narastająca blaszka miażdżycowa zwęży światło naczynia. Gdy w pewnych warunkach dochodzi do jej pęknięcia, w tętnicy narasta skrzelplina całkowicie zamkająca światło naczynia. Rzadziej źródłem zawałów jest zablokowanie tętnicy na skutek dostania się powietrza, tłuszczu lub innych ciał obcych.

Zwykle objawy zawału serca są dość charakterystyczne i można je usystematyzować. Zdarza się jednak (w około 25% przypadków), że zawałowi serca towarzyszą nietypowe, niewielkie dolegliwości, a nawet, że przebiega on zupełnie bezboleśnie (choćby u osób chorych na cukrzycę, u których neuropatia cukrzycowa jest przyczyną zmniejszonej percepji bólu). Niekiedy zawał serca objawia się w sposób najbardziej dramatyczny – zatrzymaniem krążenia i nagłym zgonem.

Do najczęstszych objawów zawału serca należą: nagły, kłujący ból w okolicy mostka, niekiedy promieniujący do ramion, pleców, szyi, żuchwy, nadbrzusza a także przez lewe ramię aż do małego palca; wrażenie ciężkości w klatce piersiowej; trudności z oddychaniem, duszności, czasami nudności i wymioty; zawroty



© Ze zbiorów własnych Servier Polska

głowy, nieregularny puls; chłodna, blada skóra, zimny pot; uczucie lęku, niepokój, strach przed śmiercią.

Odpowiednia profilaktyka chorób serca pozwala uniknąć większości incydentów zawałowych. Oczywiście nie na wszystkie czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego mają wpływ. Nie jesteśmy w stanie zlikwidować rodzinnych obciążen genetycznych, ciężko również całkiem wyeliminować z życia wszechobecny stres. Jest jednak wiele okoliczności, które sprzyjają rozwojowi choroby wieńcowej, a którym w dość prosty sposób możemy zapobiec. Czasami wystarczy rzucić palenie, ograniczyć spożycie alkoholu i soli kuchennej, utrzymywać prawidłową wagę, kontrolować poziom glukozy i cholesterolu we krwi, prowadzić aktywny tryb życia i – w miarę możliwości – unikać stresu, a przede wszystkim stosować się do zaleceń lekarzy dotyczących przyjmowania leków.

Właściwie nie istnieją metody pierwszej pomocy przy zawałach serca. Decydującą w takich przypadkach jest szybka

i fachowa pomoc lekarska. Należy zatem bezzwłocznie wezwać karetkę, opisując możliwie najbardziej szczegółowo, objawy i stan chorego. Jeśli brak jest przeciwwskazań, choremu można podać jedną tabletkę (160-325 mg) kwasu acetylosalicylowego.

W oczekiwaniu na lekarza osobę z podejrzeniem zawału należy ułożyć w pozycji odciągającej serce, tzn. z lekko podwyższonym tułowiem. Bardzo ważne jest ułatwienie choremu oddychania. Dlatego należy rozluźnić mu krępujące go części garderoby. Ważną rolę odgrywa także uspokajanie chorego, gdyż zawałowi serca towarzyszy silny niepokój i strach przed śmiercią, które dodatkowo pogarszają jego i tak już bardzo ciężki stan. Jeżeli chory straci przytomność, trzeba położyć go na plecach i sprawdzić, czy oddycha. Jeśli nie, należy rozpocząć rytmiczny ucisk centralnej części klatki piersiowej z częstotliwością raz na sekundę. Osoby odpowiednio przeszkolone powinny przeprowadzić pełne postępowanie reanimacyjne.

► W ciągu pierwszych dwóch godzin od wystąpienia bólu zawałowego ma miejsce około 50% wszystkich zgonów zawałowych. Większość chorych umiera z powodu migotania komór. Tych ludzi można by uratować, gdyby w momencie wystąpienia arytmii znajdowali się w szpitalu, czy choćby w karetce reanimacyjnej. Pokutujący w naszym społeczeństwie brak wiedzy i umiejętności w zakresie udzielania pierwszej pomocy sprawia, że z powodu zatrzymania krążenia umierają ludzie z niedużym zawałem serca, który nie spowodowałby znacznych powikłań i nie przekreślił szans na normalne życie, gdyby tylko w porę udzielono im skutecznej pomocy. W leczeniu zawałów najważniejszy jest czas. Amerykańskie i europejskie towarzystwa kardiologiczne wyznaczyły przedziały czasowe – algorytmy działań ograniczające całkowity czas niedokrwienia do 120 minut (z okrešeniem maksymalnego czasu trwania poszczególnych etapów postępowania w zawału). Najważniejsze w zawałach jest szybkie przywrócenie napływu krwi do niedokrwionego obszaru, poprzez udrożnienie tętnicy wieńcowej. Można to wykonać metodą farmakologiczną, za pomocą leku fibrynolitycznego rozpuszczającego skrzep lub metodą mechaniczną (zwykle stosowana jest przezskórna interwencja wieńcowa) – wprowadzony do naczynia specjalny cewnik z balonem przywraca jego drożność. Chorzy, którzy trafią do ośrodka kardiologicznego w ciągu „złotej godziny”, tzn. w ciągu godziny od począ-

ku bólu spowodowanego zawałem serca, odnoszą największe korzyści z takiego leczenia. U takich chorych możliwe jest, że zawał nie powstanie lub będzie bardzo niewielki i nie będzie miał istotnego wpływu na ich dalsze życie.

Ponad połowa pacjentów po zawałach odczuwa objawy choroby niedokrwiennej serca pod postacią bółów w klatce piersiowej związanych z wysiłkiem oraz duszności wysiłkowej. U 30% pacjentów rozwijają się objawy niewydolności krążenia, natomiast u 1/3 chorych w ciągu 2 lat ma miejsce drugi zawał.

U pacjentów wracających do domu po przebytym zawałe mięśnia sercowego może wystąpić spadek nastroju czy wręcz niepokój a także zwiększone napięcie w stosunkach rodzinnych, wynikające z konieczności dostosowania się rodziny do choroby pacjenta oraz wymogów rehabilitacji. Często dochodzi też do nasilającego się uczucia przygnębienia spowodowanego choćby niezdolnością wykonywania prostych czynności życiowych bez poczucia zmęczenia. Dobrymi i sprawdzonymi metodami na podniesienie nastroju jest dzelenie się swoimi uczuciami i myślami z bliskimi, chodzenie na spacery, czynna gimnastyka w domu, odwiedzanie przyjaciół czy ulubione hobby.

Zalecenia dla osób po zawałach to modyfikacja diety i kontrola wagi (spożywanie pokarmów z niską zawartością cholesterolu i tłuszczów, zmniejszenie ilości spożywanej soli); kontrola ciśnienia tętniczego i obniżanie poziomu cholesterolu; regular-

ny, umiarkowany wysiłek fizyczny; bezwzględne zaprzestanie palenia papierosów.

ZOBACZ SERCE OD ŚRODKA

Tegoroczna edycja Ogólnopolskiej Akcji Profilaktyczno-Edukacyjnej „Servier dla Serca” będzie miała wyjątkowy przebieg. Wizytom Kardiologicznej Poradni Servier we wszystkich 14 miastach w całej Polsce – od Szczecina po Rzeszów – towarzyszy niezwykła wizualizacja: wielkie, przestrzenne serce. Dzięki temu wszystkie osoby odwiedzające poradnię, oczekujące na badania lub tylko przechodzące w pobliżu miejsca postoju Kardiologicznej Poradni Servier będą mogły zapoznać się ze schematem pracy serca, jego budową i funkcjonowaniem.

Serce człowieka to najważniejszy narząd układu naczyńiowego. To „centrum dowodzenia” naszego ciała. Nie odpoczywa i nie zasypia. Od prawidłowości jego działania zależy sprawne funkcjonowanie całego organizmu. Dlatego o jego kondycję musimy dbać szczególnie sumiennie. Serce dorosłego człowieka jest mniej więcej wielkości pięści i waży nie spełna pół kilograma. W prawidłowych warunkach wykonuje średnio 72 uderzenia na minutę. W ciągu całego życia przetacza około 200 milionów litrów krwi i uderza prawie 3 miliardy razy.

Serce człowieka składa się z dwóch przedsięwzięć i dwóch komór. Przyjmuje się, że cykl pracy serca rozpoczyna się od momentu, w którym przedsię-

ki i komory serca są w stanie rozkurczu i krew pod wpływem różnicy ciśnień przepływa z żył głównych i płucnych do przedsionków, a stamtąd do komór. Przyjmując za umowny początek przepływu krwi prawą część serca, przepływa ona następującą drogą: z żył głównych (dolnej i górnej), którymi z tkanek obwodowych ciała płynie krew o małej zawartości tlenu, krew wpływa do prawego przedsionka, skąd przechodzi do prawej komory. Stamtąd wyrzucana jest do pnia płucnego, czyli tętnic prowadzących w kierunku płuc. Tętnicami krew wędruje do płuc, gdzie w pęcherzykach płucnych dochodzi do wymiany gazowej i utlenowania krwi. Z płuc krew o dużej zawartości tlenu wraca żyłami płucnymi do lewego przedsionka, lewej komory, a stamtąd przez aortę płynie do tkanek obwodowych i zaopatruje je w tlen konieczny do funkcjonowania organizmu. Z obwodu krew wraca do serca i obieg krwi się powtarza.

Dokładnie taką drogę mogą przejść osoby, które odwiedzają Kardiologiczną Poradnię Servier i chcą zapoznać się z modelem serca przygotowanym specjalnie z okazji siódmej edycji akcji „Servier dla Serca”.

ZADBAJ O WŁASNE SERCE!

W tym roku Kardiologiczna Poradnia Servier odwiedzi 14 miast, oferując mieszkańcom bezpłatne badania ciśnienia tętniczego oraz stężenia glukozy i cholesterolu. Osoby, u których wykryte zostaną znaczące nieprawidłowości, są kierowane na badania EKG i mogą



© Ze zbiorów własnych Servier Polska

skorzystać z bezpłatnej porady kardiologa.

Kardiologiczna Poradnia Servier zapewnia odwiedzającym ją osobom najnowocześniejsze wyposażenie oraz wysoko wyspecjalizowany zespół lekarzy i pielęgniarek. Osoby oczekujące na wykonanie badań otrzymają komplet wyczerpujących materiałów edukacyjnych w zakresie chorób układu krążenia.

Ambasadorem siódmej edycji Ogólnopolskiej Akcji „Servier dla Serca” jest aktorka **Małgorzata Socha**, znana między innymi ze znakomitych ról w tak popularnych serialach telewizyjnych jak „Brzydula”, „Tylko miłość”, „Na Współnej”, „Złotopolscy”, „Halo, Hans!”, „Dziupla Cezara” czy „Determinator”.

– Dopóki zawał serca nie dotknął osoby z mojego najbliższego otoczenia, młodego aktywnego zawodowo człowieka, myślałam, że moje pokolenie ma jeszcze czas na takie choroby – mówi Małgorzata Socha.
– Tymczasem swoim zachowaniem na zawał pracujemy od

wczesnych lat. I swoim zachowaniem możemy zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia. Dlatego podczas akcji „Servier dla Serca” nie tylko będę namawiać do regularnych badań i realizowania zaleceń lekarzy, ale również postaram się zaproponować Polakom zmianę stylu życia. Tyle dla swojego serca każdy z nas może zrobić. Ono z pewnością na to zasługuje.

Kampania „Servier dla Serca”, choć cykliczna, ma jednak charakter sezonowy. Przez cały rok działa natomiast uruchomiona, w odpowiedzi na oczekiwania pacjentów i ich rodzin, specjalna strona internetowa www.dbajoserce.pl. Oprócz wielu pożytecznych informacji zawiera ona również szczegółowy harmonogram i trasę Kardiologicznej Poradni Servier.

Adres do korespondencji:

Redakcja
„Czasopisma Aptekarskiego”
ul. Obarowska 23/2
04-337 Warszawa
tel. 022 879 98 69

Regulamin dla Autorów publikacji naukowych w „Czasopiśmie Aptekarskim”

I

Na łamach czasopism zamieszczane są artykuły naukowe (prace doświadczalne, poglądowe), artykuły popularnonaukowe, wywiady, rozmowy, relacje z kongresów, konferencji, zjazdów naukowych, sympozjów i szkoleń, informacje, biografie, omówienia nowości wydawniczych, streszczenia prac magisterskich, doktorskich i habilitacyjnych, a także przeglądy prasy specjalistycznej i fotoreportaże.

Ponadto publikowane są komentarze z zakresu Prawa farmaceutycznego, opisy nowych procedur laboratoryjnych, klinicznych, wytwarzania i dystrybucji.

Zamieszczane są również informacje naukowe z praktycznej realizacji Dobrej Praktyki: Laboratoryjnej, Klinicznej, Wytwarzania, Dystrybucyjnej i Aptecznej.

II

Wszystkie formy i rodzaje zamieszczanych publikacji muszą być przygotowane zgodnie z obowiązującymi zasadami Deklaracji Helsińskiej w sprawie m.in. zasad etycznego postępowania w eksperymencie medycznym z udziałem ludzi, przyjętej przez 18. Walne Zgromadzenie Światowego Stowarzyszenia Lekarzy w Helsinkach w czerwcu 1964 r. (z dalszymi poprawkami przyjętymi na 52. zgromadzeniu w Edynburgu w październiku 2000 r.), ustawy Prawo farmaceutyczne, stanowiska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA) w sprawie roboczych kontaktów między lekarzami i farmaceutami w zakresie farmakoterapii, przyjęte przez 51. Światowe Zgromadzenie Lekarzy w Tel Avivie w październiku 1999 r. oraz zasadami etyki medycznej i farmaceutycznej.

III

Artykuły naukowe nie mogą przekraczać 16 tysięcy znaków (tj. 9 stron standardowego tekstu) i powinny dotyczyć:

- a. Prac doświadczalnych i klinicznych – wstęp, opis materiału i metod, wyniki badań i ich omówienie, wnioski oraz piśmiennictwo.
- b. Prac poglądowych – wstęp, opis materiału, wnioski oraz piśmiennictwo.

Wszystkie artykuły naukowe powinny zawierać streszczenie w języku polskim i angielskim (od 300 do 400 znaków każde) oraz tytuł w języku angielskim, słowa kluczowe (od 4 do 9 zgodnie z Medical Subject Headings – MeSH, w języku polskim i angielskim), noty biograficzne autorów (do 300 znaków) i piśmiennictwo wykorzystanych publikacji w kolejności cytowania z uwzględnieniem następującej formy, np.:

- artykuły: Głowniak K., Mroczek T., Zobel A.M.: *Seasonal changes in the concentrations of four taxoids in Taxus baccata L. during the autumn-spring period.* Phytomedicine, 1999, 6, 135-140 (w przypadku

większej niż trzech liczby autorów należy podać nazwisko pierwszego z nich z dopiskiem „i wsp.”)

- książki: Winthrope, M.M., *Clinical Hematology*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1978, 32.
- rozdział w książce: Butler J.M.: *Separation of DNA restriction fragments and PCR products.* In: Heller C. (ed) *Analysis of nucleic acids by capillary electrophoresis.* Vieweg, Germany, 1997, pp. 195-217.

Należy także określić wkład autorski przy dwóch i większej liczbie autorów (np. odpowiedzialność za rzetelność danych, odpowiedzialność za poprawność analizy i interpretacji danych, napisanie i opracowanie tekstu, nadzór naukowy, własne wykonanie rysunków, tabel, wzorów chemicznych, wykresów, zdjęć itp.). Zasady te dotyczą również artykułów w języku angielskim.

Przesłany materiał powinien zawierać adres do korespondencji autora wiodącego, jego miejsce pracy naukowej, numer telefonu i adres poczty elektronicznej oraz datę zakończenia pracy nad artykułem.

IV

Artykuły należy przesyłać w formie elektronicznej na adres: cza@cza.pl i w formie wydruku komputerowego wraz z materiałem ikonograficznym na płycie CD (JPG) pod adresem redakcji „Czasopisma Aptekarskiego”, ul. Obarowska 23/2, 04-337 Warszawa box 81 (wykłym priorytetem).

V

Artykuły naukowe są recenzowane i zwalniane do druku po decyzji Redaktora Naczelnego, o czym Autor jest powiadamiany pisemnie wraz z drukiem do podpisu oświadczenia następującej treści:

„Ja niżej podpisany oświadczam, że artykuł, który przekazałem do druku Wydawnictwu Farmapress, nie był nigdzie publikowany, a po opublikowaniu w „Czasopiśmie Aptekarskim” nie będzie skierowany do druku w innych tytułach i innych wydawnictwach oraz wykorzystywany w prezentacjach multimedialnych bez zgody Wydawnictwa Farmapress”.

VI

Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania skrótów, adjustacji tekstów i wyboru do druku nadesłanego materiału ikonograficznego.

VII

Wydawca „Czasopisma Aptekarskiego” nabywa na wyłączność prawa autorskie do opublikowanych prac, które mają pierwszeństwo publikacji przez Wydawcę, również w formie reprintu i w internecie.

Redakcja

Nozoil®

Ulga w suchości błony śluzowej nosa

NOWOŚĆ

100%
sesame oil



Noz2/2008/0/0/017

Nozoil®: Aerozol do nosa: but. 10 ml. **Skład:** Produkt zawiera olej sezamowy. **Działanie:** Zawarty w produkcie olej sezamowy nawilża i natłuszcza błonę śluzową nosa. Ponadto zmniejsza obrzęk błony śluzowej oraz poprawia drożność przewodów nosowych. **Zastosowanie:** Oczyszczanie i nawilżanie błony śluzowej nosa przy suchości błon śluzowych oraz przy nieżycie nosa. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na składniki produktu. **Dawkowanie:** 1-3 dawki do każdego otworu nosowego 3 razy dziennie. Maksymalny efekt uzyskuje się po 10 dniach stosowania.

Wytwórcza: Pharmacure AB, skr. poczt. 53245, 400 16 Göteborg, Szwecja.

Dystrybutor: Mylan Sp. z o.o., al. KEN 95, kl. 18, 02-777 Warszawa, tel. +48 (22) 644 22 41, fax +48 (22) 644 22 58.

Wyrób medyczny 0044

Mylan

PROSPAN®

od 1. roku życia



Syrop na kaszel:

- ★ sekretolityczny
- ★ bronchospazmolityczny
- ★ wykrztuśny



PROSPAN® - syrop; 100 ml syropu zawiera Hederae helicis folii extractum siccum (5-7,5:1) - 0,7 g, ekstrahent etanol 30% (m/m). **Wskazania do stosowania:** pomocniczo w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych dróg oddechowych z kaszlem.

Dawkowanie i sposób podania: Dorośli i dzieci powyżej 10. roku życia: przyjmują po 5 ml syropu 3 razy dziennie (co odpowiada 630 mg surowca). Jeżeli jest to konieczne, dawka dla dorosłych może być zwiększena do 7,5 ml syropu 3 razy dziennie (co odpowiada 945 mg surowca). Dzieci w wieku 6-9 lat: przyjmują 5 ml syropu 3 razy dziennie (co odpowiada 630 mg surowca). Dzieci w wieku 1-5 lat: podaje się przeciętnie 2,5 ml syropu 3 razy dziennie (co odpowiada 315 mg surowca). Dzieci poniżej 1. roku życia 2,5 ml syropu 2 razy dziennie (co odpowiada 210 mg surowca). Leczenie preparatem powinno trwać minimum 7 dni, nawet przy łagodnych stanach zapalnych dróg oddechowych. Dla uzyskania długotrwałego efektu terapeutycznego zaleca się kontynuację leczenia jeszcze przez 2-3 dni po ustąpieniu objawów choroby. **Przeciwwskazania:** Leku Prospan® nie wolno stosować u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na jakikolwiek inny składnik leku. Preparat zawiera sorbitol. Przy przestrzeganiu zalecanego dawkowania pacjent przyjmuje do 2,9 g sorbitolu w dawce jednorazowej. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Nie zaleca się przyjmowania preparatu osobom z dziedziczną nietolerancją fruktozy. U dzieci poniżej 5. roku życia syrop Prospan® należy stosować tylko po konsultacji z lekarzem. **Działania niepożądane:** Bardzo rzadko po przyjęciu leków zawierających wyciąg z liści bluszcza mogą wystąpić reakcje alergiczne, np.: duszności, obrzęk Quinickiego, wysypka, pokrywka czy u osób wrażliwych - dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, np.: nudności, wymioty, biegunka oraz lekki efekt przeszczyszczący, związany z zawartością sorbitolu w preparacie. **Okres ważności:** 3 lata. **Uwagi:** Syrop nie zawiera cukru i może być stosowany przez diabetyków. Syrop nie zawiera alkoholu. Przed zastosowaniem zawsze należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Herzbergstraße 3, 61138 Niederdorfelden, Niemcy. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu M.Z.:** 8151. Lek wydawany bez recepty. **Dystrybucja w Polsce:** Europlant PhytoPharm Sp. z o.o., Kleka 1, 63-040 Nowe Miasto nad Wartą. Materiały źródłowe i referencyjne dostępne są na życzenie w firmie Europlant PhytoPharm Sp. z o.o., ul. Św. Michała 43, 61-119 Poznań. PRO-07/09-1.