



farmacja polska

TOM 70 · NR 9
ROK 2014
ISSN 0014-8261

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

„Farmacja Polska” ukazuje się raz w miesiącu. Prenumeratorem czasopisma są farmaceuci, apteki ogólnodostępne i szpitalne, hurtownie farmaceutyczne, producenci środków farmaceutycznych i materiałów medycznych. Pismo dociera też do samorządu aptekarskiego, Naczelnej Izby Lekarskiej, okręgowych izb lekarskich, lekarzy wojewódzkich oraz niektórych bibliotek.

Cena prenumeraty krajowej na rok 2014 wynosi 233,10 zł (w tym 5% VAT), zagranicznej 200 USD. Emeryci – członkowie Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego otrzymują zniżkę 50%, toteż na blankiecie wpłaty należy podać numer emerytury.

W dziale finansowym PTFarm można nabywać pojedyncze zeszyty czasopisma. Prenumeratę należy opłacać w dowolnym banku lub urzędzie pocztowym na rachunek bankowy:

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Millennium SA 29 1160 2202 0000 0000 2770 0281

Farmacja Polska zamieszcza płatne reklamy. Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń.

Redakcja nie zwraca niezamówionych materiałów. Prezentowane przez autorów prace są wyrazem ich poglądów naukowych i redakcja nie ponosi za nie odpowiedzialności.

Farmacja Polska jest indeksowana w Chemical Abstracts, Analytical Abstracts, Biochemical Abstracts, International Pharmaceuticals Abstracts i EMBASE (Excerpta Medica).

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Czasopismo jest także indeksowane w Index Copernicus (ICF=9) oraz umieszczone na liście czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (3 pkt).

WSZELKIE PRAWA ZASTRZEŻONE

KOMITET REDAKCYJNY

dr hab. Iwona Arabas (Warszawa),
dr Lucyna Bułaś (Sosnowiec),
mgr Lidia Czyż (Rzeszów),
prof. dr hab. Zbigniew Fijałek (Warszawa),
prof. dr hab. Barbara Filipek (Kraków),
dr Katarzyna Hanisz (Łódź),
prof. dr hab. Renata Jachowicz (Kraków),
prof. dr hab. Roman Kaliszan (Gdańsk),
prof. dr hab. Aleksander A. Kubis (Wrocław),
dr Jadwiga Nartowska (Warszawa),
mgr Zbigniew Niewójt (Warszawa),
prof. dr hab. Krystyna Olczyk (Sosnowiec),
prof. dr hab. Daria Orszulak-Michalak (Łódź),
prof. dr hab. Jan Pachecka (Warszawa),
prof. dr hab. Janusz Pluta (Wrocław),
prof. dr hab. Wiesław Sawicki (Gdańsk),
dr hab. Agnieszka Skowron (Kraków),
dr Elwira Telejko (Białystok),
prof. dr hab. Marek Wesołowski (Gdańsk),
prof. dr hab. Witold Wieniawski (Warszawa),
dr hab. Katarzyna Winnicka (Białystok)

REDAKCJA

Redaktor naczelny: dr Bożena Karolewicz

Redaktor techniczny: Joanna Czarnecka

Korekta: Izabela Pranga

ADRES REDAKCJI

00-238 Warszawa, ul. Długa 16, tel. 22 831 02 41 w. 12

WYDAWCA

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Dział Wydawnictw – Redaktor prowadzący: Hanna Plata

00-238 Warszawa, ul. Długa 16

tel./faks 22 635 84 43

tel. 22 831 02 41 w. 15

Kolportaż: tel. 22 831 79 63 w. 19, 20

e-mail: wydawnictwa@ptfarm.pl, zamowienia@ptfarm.pl

Adres dla autorów: redakcja@ptfarm.pl

Strona PTFarm w Internecie: <http://www.ptfarm.pl>

ISSN 0014-8261

Skład i łamanie: Foxrabbit Designers, www.foxrabbit.pl

Druk: Oficyna Wydawniczo-Poligraficzna Zygmunt Siemieniak, Ząbki, tel. 22 781 51 02, faks 22 398 78 15, www.siemieniak.pl

Nakład: 5000 egz.

Printed on acid-free paper.



Spis treści

- 473 PATOGENEZA CHORÓB** · Mechanizmy epileptogenezy i potencjalne nowe kierunki terapii padaczki
Arkadiusz Kazula, Ewa Kazula
- 486 PRAKTYKA FARMACEUTYCZNA** · Recepty lekarskie – zasady wystawiania. Część 2
Janusz Jaroszyński, Zofia Specht-Szwoch
- 489 HISTORIA FARMACJI I MEDYCYNY** · Historia leczenia uzdrowiskowego na terenie Buska Zdroju
Milena Korczak, Jacek Owczarek
- 493 WSPOMNIENIA** · Janina Fetlińska, kalendarium wspomnień
Wojciech Giermaziak, Beata Postołowicz
- 501 WYDARZENIA** · IV Międzynarodowe Warsztaty dotyczące Równoważności Biologicznej, Bioanalizy, Dostępności Farmaceutycznej oraz Produktów Biopodobnych
Bartłomiej Milanowski, Piotr J. Rudzki
- 505 WYDARZENIA** · 10. Warszawski Międzynarodowy Kongres Medyczny Młodych Naukowców
Monika Filist, Jan Borowski, Ewa Olbrycht
- 508 KONFERENCJE** · Historia panaceum. Między marzeniem a oszustwem, Bydgoszcz, 28–29 maja 2015 r.

Farmacja po dyplomie

- 511 SUBSTANCJE O AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ** · Antyoksydanty endogenne i egzogenne – występowanie i aktywność biologiczna
Beata Ulewicz-Magulska, Iwona Szczudrawa, Marek Wesołowski
- 518 TERAPIA I LEKI** · Wirusowe infekcje narządu wzroku – etiologia, epidemiologia i leczenie
Sylwia Nowicka, Urszula Kosikowska, Anna Malm
- 525 TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Zastosowanie polimerów pH-wrażliwych w technologii farmaceutycznej
Tomasz Osmatek, Anna Froelich, Marcin Kapela, Wojciech Białowąs

Table of Contents

- 473 PATHOGENESIS OF DISEASES** · Mechanisms of epileptogenesis and potential new treatment targets of epilepsy
Arkadiusz Kazula, Ewa Kazula
- 486 PHARMACEUTICAL PRACTICE** · Issue of prescriptions – rules. Part 2.
Janusz Jaroszyński, Zofia Specht-Szwoch
- 489 HISTORY OF PHARMACY AND MEDICINE** · History of the Busko Zdrój SPA
Milena Korczak, Jacek Owczarek
- 493 MEMORIES** · Janina Fetlińska (1952–2010)
Wojciech Giermaziak, Beata Postołowicz
- 501 EVENTS** · 4th International Regulatory Workshop on Bioequivalence, Bioanalysis, Dissolution and Biosimilarity
Bartłomiej Milanowski, Piotr J. Rudzki
- 505 EVENTS** · 10th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists
Monika Filist, Jan Borowski, Ewa Olbrycht
- 508 CONFERENCES** · History of panacea. Between dream and fraud, Bydgoszcz, 28–29 May 2015

Postgraduate pharmacy

- 511 SUBSTANCES WITH BIOLOGICAL ACTIVITY** · Endogenic and exogenic antioxidants – occurrence and biological activity
Beata Ulewicz-Magulska, Iwona Szczudrawa, Marek Wesołowski
- 518 THERAPY AND DRUGS** · Viral ocular infections – the etiology, epidemiology and treatment
Sylwia Nowicka, Urszula Kosikowska, Anna Malm
- 525 DRUG FORM TECHNOLOGY** · Application of pH-sensitive polymers in pharmaceutical technology
Tomasz Osmatek, Anna Froelich, Marcin Kapela, Wojciech Białowąs

Mechanizmy epileptogenezy i potencjalne nowe kierunki terapii padaczki

Arkadiusz Kazula¹, Ewa Kazula²

¹ Apeka prywatna, ul. Wolności 54a, Nisko

² Apteka prywatna, ul. Zakładowa 50, Tarnobrzeg

Adres do korespondencji: Arkadiusz Kazula, ul. Portowa 18/4, 27-600 Sandomierz, e-mail: Kazula.gen@interia.pl

Obecnie stosowana farmakoterapia padaczki nie jest w stanie zapewnić pełnej kontroli napadów u wszystkich chorych pacjentów, co zmusza do poszukiwania nowych metod terapii. Stosowane leki przeciwpadaczkowe działają tylko objawowo, znoszą napady padaczkowe, natomiast nie eliminują uszkodzeń neurodegradacyjnych w wielu strukturach mózgu, które powstają podczas procesu epileptogenezy i rozwoju napadów padaczkowych. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem byłoby znalezienie skutecznych leków hamujących procesy epileptogenezy. Terapia taka pozwoliłaby na leczenie przyczynowe padaczki, a nie objawowe. Niestety szczegółowe mechanizmy epileptogenezy są jeszcze słabo poznane, a ich dokładne wyjaśnienie pomoże w znalezieniu skutecznej terapii tej groźnej neurologicznej choroby. Ze względu na istnienie wielu czynników mających wpływ na proces epileptogenezy niemożliwe jest obecnie wyodrębnienie z grupy osób, które doznały urazu początkowego, tych pacjentów, u których ryzyko rozwoju padaczki jest podwyższone. Jednym z kierunków istotnych dla opracowania terapii zapobiegającej rozwojowi padaczki wydaje się ograniczenie neurozwyrodnienia, czyli neuroprotekcja. Zastosowanie terapii po urazie początkowym miałyby za zadanie ograniczenie neurozwyrodnienia występującego w trakcie epileptogenezy, które w konsekwencji prowadzi do rozwoju padaczki. Jeśli ten cel byłby niemożliwy do osiągnięcia, to nowe terapie mogłyby przynajmniej znacząco modyfikować przebieg choroby, tzn. skrócić czas trwania i zmniejszyć częstotliwość występowania drgawek. Termin epileptogeneza jest związany z rozwojem objawowej (nabytej) padaczki na skutek powstawania zmian strukturalnych i biochemicznych w mózgu [1]. Niektóre badania sugerują, że proces epileptogenezy występuje również w padaczkach genetycznych, w których następuje

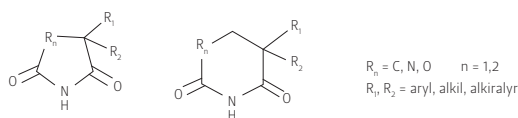
Mechanisms of epileptogenesis and potential new treatment targets of epilepsy

Prevention of epileptogenesis after brain trauma is an unmet medical challenge. Recent molecular profiling studies have provided an insight into molecular changes that contribute to formation of ictogenic neuronal networks, including genes regulating synaptic or neuronal plasticity, cell death, proliferation, and inflammatory or immune responses. These mechanisms have been targeted to prevent epileptogenesis in animal models. Favourable effects have been obtained using immunosuppressants, gene therapy driving expression of neurotrophic factors, pharmacological neurostimulation, or even with conventional antiepileptic drugs by administering them before the appearance of genetic epilepsy. Encouragingly, the recent experimental studies emphasise that the complicated process of epileptogenesis can be favourably modified, and that antiepileptogenesis as a treatment indication might not be an impossible mission.

Keywords: therapy of epileptogenesis, antiepileptic drugs.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 473–485

nieprawidłowa ekspresja genów podczas rozwoju organizmu. Obecnie czas rozwoju epileptogenezy lub okres utajenia choroby używane są jako synonimy i okres ten rozpoczyna się po wystąpieniu urazu początkowego powodującego uszkodzenie mózgu (*traumatic brain injury*, TBI) lub udaru mózgu i kończy się w momencie pojawienia się pierwszych spontanicznych napadów padaczkowych. Pomimo braku osiągnięć w tym kierunku, nadal trwają badania nad zastosowaniem nowych substancji



Rycina 1. Schemat ogólnej budowy leków przeciwpadaczkowych

Termin epileptogeneza jest związany z rozwojem objawowej (nabytej) padaczki na skutek powstawania zmian strukturalnych i biochemicznych w mózgu. Okres rozwoju epileptogenezy rozpoczyna się od wystąpienia urazu powodującego uszkodzenie mózgu i kończy się w momencie pojawienia się pierwszych spontanicznych napadów padaczkowych. Zmiany te mogą obejmować m.in.: neurodegenerację, neurogenezę, glicję, uszkodzenie lub powstawanie nowych aksonów, dendrytyczną plastyczność oraz uszkodzenie bariery krew-mózg, powstawanie komórek zapalnych wewnątrz tkanki mózgowej, reorganizację architektury cząsteczkowej poszczególnych komórek neuronalnych.

neuroprotektoryjnych w hamowaniu epileptogenezy. Ogólny schemat budowy leków przeciwpadaczkowych przedstawiono na **rycynie 1**.

Mechanizm epileptogenezy

Wiele danych wskazuje na fakt, że podłożem padaczki u około 40% pacjentów są czynniki genetyczne, natomiast u pozostałych 60% chorych objawy choroby są prawdopodobnie skutkiem wcześniejszego uszkodzenia mózgu w wyniku urazu początkowego, co w konsekwencji prowadzi do wystąpienia samoistnych, nawracających drgawek, równoznacznych z rozpoznaniem choroby [2]. Proces powstawania padaczki podzielono na trzy etapy. Pierwszy etap jest następstwem urazu początkowego, który inicjuje rozwój choroby. Urazem początkowym może być uraz czaszkowo-mózgowy, udar niedokrwienny bądź krwotoczny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guz mózgu, stan drgawkowy (o różnej etiologii) czy zabieg neurochirurgiczny. Następny etap to – proces tzw. epileptogenezy – czyli bezobjawowy okres

latencji między urazem początkowym a ujawnieniem się padaczki [3]. Okres ten może trwać wiele miesięcy lub lat. W okresie tym dochodzi do nieodwracalnych zmian molekularnych i biochemicznych w neuronach i sieci neuronalnej [4]. Zmiany te mogą obejmować m.in. neurodegenerację, neurogenezę, glicję, uszkodzenie lub powstawanie nowych aksonów, dendrytyczną plastyczność, uszkodzenie bariery krew-mózg, powstawanie komórek zapalnych wewnątrz tkanki mózgowej oraz matriksu i reorganizację architektury cząsteczkowej poszczególnych komórek neuronalnych [5]. W wyniku tych procesów dochodzi do reorganizacji tkanki nerwowej prowadzącej do rozwoju trzeciego etapu padaczki, w którym następują samoistne, nawracające i trwające do końca życia drgawki, które są równoznaczne z rozpoznaniem i dalszym rozwojem choroby. W czasie jej trwania dochodzi do powstawania zmian neurologicznych i następuje stopniowa destrukcja OUN.

Wyniki badań wskazują, że w czasie trwania napadów padaczkowych następują zmiany neurocytogenetyczne w wielu populacjach neuronów zlokalizowanych w korowych i podkorowych strukturach mózgu [6]. Wiadomo również, że w trakcie epileptogenezy następuje destrukcja neuronów zarówno w procesie zaprogramowanej śmierci komórek, jak

i na skutek nekrozy [7, 8]. Z drugiej strony w czasie trwania epileptogenezy następuje również zjawisko zwiększonej neurogenetyki. Niestety, jak wykazują badania, nowo powstałe neurony tworzą zazwyczaj nieprawidłowe sieci połączeń neuronalnych, które promują i nasilają proces epileptogenezy [9]. Co ważne, aktualne dane eksperymentalne i badania kliniczne na pacjentach sugerują, że komórkowe i molekularne zmiany wywołane przez epileptogenetyczne zaburzenia mogą nadal rozwijać się już po rozpoznaniu padaczki, choć mogą się ilościowo i jakościowo różnić w różnych fazach rozwoju procesu padaczkowego [10, 11]. Te dane neurobiologiczne rodzą pytanie, czy określenie terminu epileptogenezy należy rozszerzyć także na następne etapy rozwoju choroby. Zatem nie tylko zapobieganie i opóźnienie padaczki, ale również modyfikacja napadów (rzadsza częstotliwość, krótsze napady) są uważane za istotne klinicznie cele do badań nad hamowaniem epileptogenezy. Co więcej, z powodu padaczki może dochodzić do powstawania tzw. chorób współistniejących, takich jak: utrata pamięci lub zaburzenia emocjonalne, modyfikacja tych współwystępujących zaburzeń może być monitorowana w badaniach nad hamowaniem epileptogenezy. Zgodnie z nowymi danymi neurobiologicznymi – używanie terminu epileptogeneza na pokrycie zarówno fazy utajenia i fazy właściwej padaczki posiada istotne konsekwencje w identyfikacji i leczeniu padaczki.

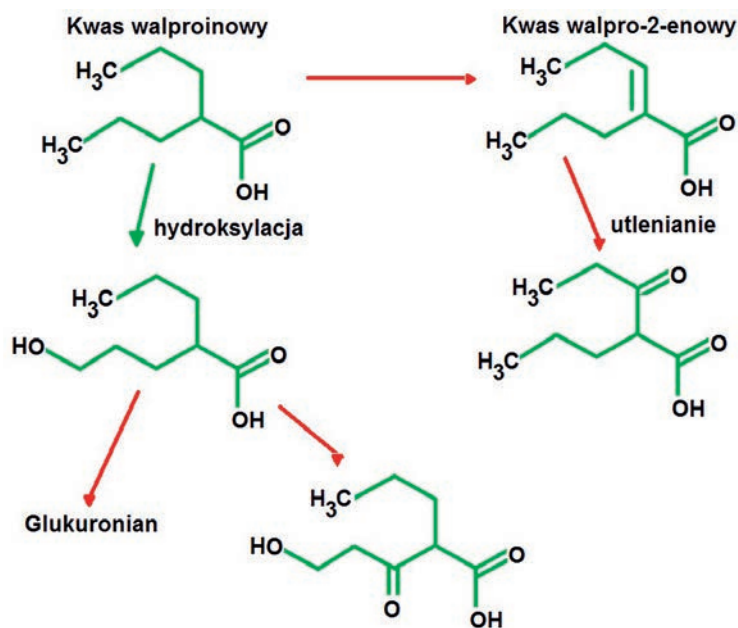
Zaburzenie ekspresji genów podczas epileptogenezy

Zaburzenia i zmiany molekularne podczas epileptogenezy są skorelowane ze zmianami w ekspresji wielu genów i ich produktów białkowych, które odpowiedzialne są za rozwój i przebieg epileptogenezy. Wiele z tych genów (oraz ich produktów) wykazuje również zaburzoną ekspresję podczas rozwoju i trwania choroby. Wprowadzenie nowych metod analizy ekspresji genów na poziomie transkrypcji, czyli ocena powstałej puli cząsteczek mRNA po transkrypcji genomu, w połowie lat 90. XX w. podniosło oczekiwania co do szybkiego odkrycia molekularnych mechanizmów padaczki, które pozwoliłyby na wyodrębnienie celów dla terapii mającej za zadanie hamowanie epileptogenezy. Analiza danych na poziomie transkrypcji w czasie trwania procesów epileptogenezy jest ogromnym wyzwaniem badawczym. Ze względu na coraz większą liczbę analiz ekspresji genów, zarówno na modelach doświadczalnych padaczki, jak i w padaczce u ludzi, możliwe stały się analizy porównawcze mające na celu wyodrębnienie genów szczególnie istotnych dla kolejnych faz rozwoju tej choroby [12]. Różne geny wykazują różne profile ekspresji podczas epileptogenezy. Strukturę i metabolizm

jednego z wymienionych leków przeciwpadaczkowych, kwasu walproinowego, przedstawia **rycina 2**. Przyjmuje się, że wiele leków przeciwpadaczkowych, takich jak: lewetyracetam, fenytoina, lamotrigina, kwas walproinowy, można podawać w terapii hamującej efekty epileptogenezy, ze względu na fakt, że leki te mogą wpływać modyfikująco na ekspresję genów [13]. Wiele genów kodujących interleukiny, cytokiny czy antygeny powierzchniowe ulega ekspresji w odpowiedzi na uraz, jak i w czasie trwania epileptogenezy, w której występuje odpowiedź immunologiczna [14]. Należy zwrócić również uwagę na fakt, że wiele z tych zmian zachodzi nie tylko w neuronach, ale również w komórkach glejowych. Powyższe dane wskazują, że epileptogeneza to proces złożony, a zrozumienie mechanizmów zawiadujących tymi procesami jest niezbędne dla opracowania skutecznej terapii zapobiegającej rozwojowi nie tylko padaczki, lecz także innych chorób OUN.

Układ glutaminergiczny a epileptogeneza

Według obecnej wiedzy główną przyczyną pojawienia się napadów padaczkowych jest zaburzenie równowagi między aktywnością układów neuroprzekaźnikowych o działaniu pobudzającym i hamującym. Następstwem tych zaburzeń są zmiany w funkcjonowaniu neuronów, pojawiają się okresowo lokalne synchronizacje aktywności elektrycznej dużych grup neuronów, manifestujące się drgawkami. Wśród licznych hipotez epileptogenezy uwzględnia się mechanizm nadmiernego pobudzenia w układzie glutaminergicznym. Kwas glutaminowy jest głównym neurotransmiterem pobudzającym w mózgu ssaków i należy on do najważniejszych neuroprzekaźników regulujących przekazywanie synaptyczne i powolne zmiany plastyczne. Jest zatem oczywiste, że zaburzenia w funkcjonowaniu układu glutaminergicznego odgrywają istotną rolę w procesie epileptogenezy. Odpowiednia aktywność kwasu glutaminowego jest wynikiem stymulacji przez ten aminokwas pobudzający dwóch grup pre- i postsynaptycznych receptorów błonowych, tzw. receptorów jonotropowych (iGluR), będących kanałami jonowymi bramkowanymi ligandami, oraz receptorów metabotropowych (mGluR), których pobudzenie następuje poprzez aktywację białka G oraz fosfolipazy C, co wywołuje aktywację wewnątrzkomórkowych systemów przekazywania sygnałów. Podczas uwalniania z zakończeń nerwów glutaminergicznych glutaminian oddziałuje na trzy konkretne podtypy postsynaptycznych jonotropowych receptorów błonowych: receptory NMDA, AMPA i kainowe. Receptory jonotropowe dla kwasu glutaminowego odgrywają istotną rolę w pobudzeniu neuronów, mediuja-



Rycina 2. Metabolizm kwasu walproinowego

do komórkowy prąd wapniowy i sodowy, w wyniku czego dochodzi do depolaryzacji neuronów lub ich pobudzenia. Przyjęto założenie, że receptory powyższe mają kluczowe znaczenie w procesach epileptogenezy [15]. Wydaje się, że druga grupa receptorów pobudzanych przez kwas glutaminowy, do których należą receptory metabotropowe mGlu, mogą również odgrywać pewną rolę w procesach epileptogenezy. Receptory tego typu pełnią podobną funkcję co receptory GABA_B, są one sprzężone z białkiem G i działają głównie jako autoreceptory na zakończeniach glutaminergicznych ograniczających uwalnianie glutaminianu.

Glutaminergiczne receptory jonotropowe w epileptogenezie

Odkrycie roli układu glutaminergicznego w patomechanizmach powstawania padaczki determinuje jednocześnie kierunek badań w celu szczegółowego opracowania roli glutaminergicznych receptorów jonotropowych w epileptogenezie i możliwej skutecznej terapii ograniczającej proces epileptogenezy.

Receptory NMDA

Wyniki badań klinicznych wykazują, że w procesie epileptogenezy dochodzi do wzrostu wrażliwości i gęstości receptorów aminokwasów pobudzających (kwasu glutaminowego) w określonych obszarach mózgu. Receptory NMDA odgrywają kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych, a działanie to potwierdzono w badaniach, wykazując działanie przeciwdrgawkowe

antagonistów receptora NMDA. Antagoniści receptora NMDA hamują drgawki wywołane pilokarpiną, opóźniają proces eksperymentalnej epileptogenezy, lecz słabiej hamują drgawki w pełni rozwinięte. Receptory NMDA odgrywają ważną rolę w modyfikacjach sieci neuronalnej i zjawisku epileptogenezy, co może się wiązać z procesem długotrwałego wzmocnienia efektywności synaps pobudzających [16].

U ludzi cierpiących na padaczkę zaobserwowano wzmoczoną ekspresję tych receptorów w obrębie hipokampa – nawet o 100% (dane pochodzące z badań tkanki mózgowej po chirurgicznym usunięciu ogniska padaczkowego). Receptor NMDA zbudowany jest z czterech podjednostek tworzących heterodimery. Opisano dwie rodziny podjednostek receptora NMDA: NMDAR1 występującą w 8 izoformach oraz NMDAR2, w skład której wchodzi cztery podjednostki (oznaczone A, B, C, D). Receptory NMDA występują w większości synaps glutaminergicznych. Budowa podjednostkowa tych receptorów determinuje powinowactwo receptora do kwasu glutaminowego i substancji modulujących przewodność jonów Ca oraz kinetykę otwarcia kanału jonowego [17]. Największe zagęszczenie receptorów tego typu znajduje się w podatnych na wyładowania napadowe strukturach układu limbicznego, np. w polu CA1 hipokampa. Receptory NMDA zawierające dwie rodziny podjednostek NR2A i NR2B, są sprzężone z odrębnymi szlakami wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału. Selektowna aktywacja NR2A zwiększa ekspresję genu kodującego czynnik troficzny pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), natomiast aktywacja NR2B prowadzi do fosforylacji kinazy białkowej ERK1/2. Selektowne zahamowanie NR2A hamuje epileptogenezę, podczas gdy hamowanie NR2B pozostaje bez wpływu na ten proces. Wyniki te sugerują nowy kierunek poszukiwania leków przeciwpadaczkowych wśród antagonistów zawierających podjednostkę NR2A receptorów NMDA [18].

Receptory AMPA

Następnymi receptorami jonotropowymi pobudzonymi przez kwas glutaminowy i zaangażowanymi w procesy epileptogenezy są receptory AMPA. Receptory AMPA odpowiadają za podstawowe przewodnictwo synaptyczne w OUN, kształtują kanały jonowe przepuszczalne dla jonów Na⁺, K⁺ i czasami Ca²⁺ [19]. Funkcjonalnie receptory AMPA zbudowane są z czterech podjednostek o różnych kombinacjach homologicznych peptydów GluR1–4 (lub GluRA–D). W badaniach na modelach zwierzęcych padaczki wykazano, że podczas procesu epileptogenezy dochodzi do pojawienia się receptorów AMPA z niedoborem podjednostki GluR2, co prowadzi do wzrostu przepuszczalności przez te receptory

jonów wapniowych. Ten wzrost przepuszczalności dla jonów Ca²⁺ powoduje znaczne zwiększenie do komórkowego prądu wapniowego, co skutkuje działaniem neurotoksycznym [20]. Ubytek podjednostek GluR2 prowadzi do zasadniczych zmian we własnościach tego kanału jonowego. Pojawia się bardzo silny wzrost przewodnictwa dla jonów Ca²⁺ [21], co prowadzi do uruchomienia procesów apoptozy, obumierania komórek, a także ułatwia szerzenie się patologicznych wyładowań [22]. Na modelach zwierzęcych padaczki drgawki wywołane kwasem kainowym i pilokarpiną powodowały obniżenie ekspresji receptorów GluR2 w komórkach CA2 hipokampa, natomiast antagoniści receptorów AMPA hamowali drgawki indukowane niektórymi czynnikami chemicznymi oraz drgawki indukowane czynnikami genetycznymi [22].

Receptory kainowe

W procesie rozwoju epileptogenezy pewną rolę pełnią również receptory dla kwasu kainowego. Podanie kwasu kainowego, który jest neurotoksyną, zwierzętom doświadczalnym wywołuje drgawki, a obserwowane zmiany po podaniu tej neurotoksyny w rejonie hipokampa i płata skroniowego przypominają zaburzenia obserwowane u ludzi [23]. Za prodrgawkowe działanie kwasu kainowego odpowiada prawdopodobnie podjednostka GluR6. Zwierzęta zmodyfikowane genetycznie i nieposiadające tej podjednostki (*knock-out*) nie są wrażliwe na prodrgawkowe działanie kwasu kainowego [24–26].

Glutaminergiczne receptory metabotropowe w epileptogenezie

W badaniach klinicznych dotyczących procesu epileptogenezy oprócz glutaminergicznych receptorów jonotropowych badano również receptory metabotropowe. Wspólną cechą powyższej grupy receptorów jest brak ich bezpośredniego powiązania z kanałami jonowymi. Rolą receptorów metabotropowych (w OUN) jest regulacja uwalniania neuroprzekazników, takich jak kwas glutaminowy i GABA, jak również kontrola pobudliwości neuronalnej [27]. Glutaminergiczne receptory metabotropowe podzielono na trzy grupy. Grupę I, do której zaliczamy zlokalizowane postsynaptyczne receptory typu mGlu1 i mGlu5, grupę II, do której należą receptory mGluR2 i mGluR3, natomiast grupę III, do której należą presynaptyczne receptory mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8. Badania na receptorami metabotropowymi uległy przyspieszeniu ze względu na brak postępu nad opracowaniem skutecznych leków cofających czy hamujących procesy epileptogenezy. Wykazano, że szczególną rolę w epileptogenezie mogą odgrywać zmiany w aktywności receptorów metabotropowych mGlu1,

których pobudzenie wydłuża czas trwania potencjałów międzynaopadowych i napadów okolic hipokampa [28]. Skutkiem aktywacji tych receptorów jest wzrost uwalniania glutaminianu, co powoduje powstawanie wyładowań napadowych. Uważa się, że w padaczce, a szczególnie w początkowej jej fazie, dochodzi do nasilonej syntezy receptorów tej grupy i następnie ich obniżenie w czasie trwania choroby, co może prowadzić do zaburzenia równowagi pomiędzy neurotransmiterami pobudzającymi nad hamującymi [29]. Niezwykle ciekawych wyników dostarczyły badania ekspresji metabotropowych receptorów glutaminergicznych w hipokampie pacjentów z lekooporną padaczką częściową. W tym przypadku wykazano wzrost ekspresji i gęstości receptorów mGluR5 na dendrytach i ciałach neuronów w większości obszarów hipokampa. Sugeruje się, że zmiany w ekspresji mGluR5 są raczej konsekwencją niż przyczyną napadów padaczkowych. Wydaje się, że zmiany te mogą sprzyjać utrzymującej się nadpobudliwości sieci neuronalnej w tym obszarze mózgu. Nieliczne dane wskazują, że napady częściowe mogą indukować zmiany adaptacyjne w układzie limbicznym na poziomie ekspresji metabotropowych receptorów glutaminergicznych [30].

Receptory grupy I

Stymulacja tych receptorów powoduje wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do powstania wyładowań padaczkowych. Do grupy tej należą zlokalizowane postsynaptycznie receptory mGluR1 i mGluR5 [31]. Receptory pierwszej grupy są sprzężone z fosfolipazą C, pozostałe z cyklazą adenylową. Aktywacja tych receptorów zwiększa syntezę trifosforanu fosfatydyloinozytolu. Wykazano, że agoniści receptorów grupy I wywołują drgawki i wydłużają czas trwania wyładowań międzynaopadowych, u zwierząt doświadczalnych, natomiast antagoniści receptorów grupy I zapobiegają drgawkom [32]. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że podawanie agonistów tej grupy do struktur mózgu, jak również dokomorowo, powoduje pojawianie się drgawek. Mechanizm wywoływania drgawek przez agonistów receptorów grupy I jest złożony i dotyczy wielu mechanizmów, zarówno w obrębie receptorów, jak i na poziomie komórkowym. Dotyczy on mianowicie aktywacji kanałów wapniowych typu L, nasilenia działania pompy $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, hamowania aktywności kanałów K^+ , nasilenia działania NMDA i AMPA (poprzez fosforylację niektórych podjednostek, np. dla NMDA NR2A), pobudzenia ekspresji nowo powstałych receptorów NMDA na powierzchni błony komórkowej. Należy dodać, że presynaptycznie zlokalizowane receptory grupy I powodują nasilenie uwalniania glutaminianu przy równoczesnym

hamowaniu uwalniania GABA [33]. Złożoność oddziaływania i odpowiedzi na skutek stymulacji aktywności tej grupy receptorów może wskazywać na ich istotną rolę w procesach epileptogenezy. Z tego względu prowadzone są intensywne badania na temat roli ich w epileptogenezie i możliwości zapobiegania zmianom biochemicznym, które zachodzą w przypadku ich wadliwego działania [34].

Receptory grupy II

Grupa II receptorów mGlu odgrywa odmienną funkcję i ma różną lokalizację w porównaniu do grupy I receptorów metabotropowych. Receptory grup II, mGluR2 i mGluR3 są to głównie hamujące presynaptyczne autoreceptory zlokalizowane na zakończeniach glutaminergicznych. Wewnątrzkomórkowy mechanizm ich działania jest związany z obniżaniem aktywności cykazy adenylowej [35]. Skutkiem ich pobudzenia jest hamowanie uwalniania glutaminianu z puli neurotransmiterowej zakończeń presynaptycznych oraz uwalnianie neurotrofin w astrogleju. Jest to ważna informacja, gdyż uwalnianie neurotrofin, związków o właściwościach neuroprotektoryjnych, może posiadać istotne znaczenie w hamowaniu procesów epileptogenezy (badania trwają).

Receptory grupy III

Grupę III stanowią zlokalizowane presynaptycznie receptory mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8. Agoniści tej grupy receptorów wykazują działanie przeciwdrgawkowe. Receptory tej grupy kontrolują uwalnianie GABA i kwasu glutaminowego z neuronów [36]. W związku z ewidentnym działaniem wpływającym na aktywność układu glutaminergicznego prowadzi się badania nad znaczeniem tych receptorów w epileptogenezie. Wiele faktów wskazuje, że ligandy receptorów mGluR mogą stanowić bardzo wartościowe narzędzie wykorzystywane w leczeniu drgawek. Pojawiły się również pewne dane dotyczące ich potencjału neuroprotektoryjnego. Pozostaje jednak pytanie, czy leki z tej grupy są zdolne do hamowania procesy samej epileptogenezy. Jest to szczególnie ważne, ponieważ ciągle poszukuje się leków, które nie tylko ograniczają i hamują napady drgawek, ale także wpływają hamująco na procesy epileptogenezy [36, 37].

Obecnie stosowana terapia farmakologiczna padaczki nie jest w stanie zapewnić pełnej kontroli napadów u wszystkich chorych pacjentów, co zmusza do poszukiwania nowych metod terapii. Wszystkie obecnie stosowane leki działają tylko objawowo, znoszą napady padaczkowe, natomiast nie eliminują uszkodzeń neurodegradacyjnych w wielu strukturach mózgu, które są następstwem procesu epileptogenezy. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem byłoby znalezienie skutecznych leków hamujących procesy epileptogenezy. Terapia taka pozwoliłaby na leczenie przyczynowe padaczki, a nie objawowe. Niestety szczegółowe mechanizmy epileptogenezy są jeszcze słabo poznane i skupiają one obecnie prace w wielu ośrodkach naukowych, gdyż ich dokładne poznanie zapewniłoby skuteczniejszą terapię tej groźnej neurologicznej choroby.

Rola układu GABA-ergicznego w epileptogenezie

Drugim układem odgrywającym ważną rolę w procesie epileptogenezy i powstawaniu napadów padaczkowych jest układ GABA-ergiczny. Kwas gamma-aminomasłowy (GABA) jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym, a układ GABA-ergiczny związany jest z hamującym wpływem na procesy neuronalne. Dla zachowania prawidłowego poziomu pobudliwości neuronalnej istotna jest równowaga pomiędzy pobudzeniem i hamowaniem synaptycznym w układzie GABA-ergicznym. Równowagą taką zapewnia m.in. właściwa organizacja sieci neuronalnej, której głównymi elementami są glutaminergiczne komórki podstawowe i GABA-ergiczne interneurony [38]. Wydaje się, że zaburzenie równowagi neuronalnej między tymi dwoma układami ma istotne znaczenie dla epileptogenezy i dalszego rozwoju choroby.

GABA powstaje w wyniku dekarboksylacji kwasu glutaminowego, przy udziale enzymu zwanego dekarboksylazą kwasu glutaminowego. Neuroprzekaźnik ten jest uwalniany z GABA-ergicznych zakończeń nerwowych, działa zarówno na receptory GABA_A i GABA_B, wywołując hamujący efekt na sieć neuronalną. Receptor GABA_A jest kompleksem białkowym, zbudowanym z pięciu niezależnych homologicznych podjednostek peptydowych (α , β , γ , δ , σ) rozmieszczonych centralnie wokół kanału przepuszczalnego dla jonów chlorkowych. Opisano mutacje podjednostki γ receptora GABA_A, upośledzające szybkie hamowanie GABA-ergiczne, oraz mutacje w podjednostce α , prowadzące do dysfunkcji bramkowania kanału jonowego w padaczkę [39]. Mutacje te wskazują na możliwość dziedziczenia pewnych form padaczki oraz podatność na powstawanie tego typu choroby. Ze szczeliny synaptycznej GABA jest usuwany do odpowiednio zlokalizowanych zakończeń nerwowych i komórek glejowych przez rodzinę specyficznych białek transportowych, oznaczanych GAT-1, GAT-2, GAT-3. Następnie GABA jest albo zawracany do puli GABA w pęcherzykach synaptycznych, albo jest inaktywowany przez enzymy mitochondrialne, jakimi są GABA-aminotransaminazy, do semialdehydu bursztynowego [40]. W jednej z hipotez epileptogenezy zakłada się, że system białek transportowych GABA ulega rozchwianiu, co zaburza równowagę neuronalną między układami (GABA-ergicznym i glutaminergicznym).

Rola receptorów GABA_B i GABA_C w zjawiskach padaczkowych nie jest całkowicie poznana. Wiadomo, że postsynaptyczne receptory metabotropowe GABA_B aktywują kanały potasowe i są odpowiedzialne za generowanie wolnego hamującego

potencjału synaptycznego, natomiast presynaptyczne receptory GABA_B hamują aktywność kanałów wapniowych i uwalnianie neuroprzekaźników (w tym kwasu glutaminowego) [41]. Uważa się, że poza zmianami strukturalnymi receptorów GABA ważną rolę w zjawiskach epileptogennych odgrywa także ilość aktywnych receptorów. Wykazano, że podczas stanu padaczkowego dochodzi do zmniejszenia liczby funkcjonalnych receptorów GABA. Upośledzenie hamowania GABA-ergicznego może być także skutkiem zaburzeń funkcji enzymów biorących udział w syntezie GABA. Spadek ekspresji genów kodujących dekarboksylazę glutaminianową daje w efekcie obniżenie poziomu GABA. Uważa się, że wzrost uwalniania GABA i nasilenie ekspresji genów kodujących niektóre podjednostki receptora GABA_A może stanowić mechanizm kompensujący w przebiegu epileptogenezy [42,43].

W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że w objętych napadami padaczkowymi strukturach mózgowych następuje zmniejszenie procesów hamowania synaptycznego, jednak nie wykazano jednoznacznie, czy w wyniku napadów padaczkowych dochodzi do selektywnych uszkodzeń tylko neuronów GABA-ergicznych, natomiast inhibitory metabolizmu GABA zwiększające stężenie GABA w neuronach, powodują zahamowanie powstawania drgawek częściowych. Istnieją przypuszczenia, że w napadach padaczkowych hamowanie synaptyczne w hipokampie jest zachowane, lecz niedostateczne, aby zrównoważyć nadmierną aktywność neuronów glutaminergicznych. Deficyt tego hamowania GABA-ergicznego wydaje się wynikać z redukcji uwalniania GABA oraz zmian presynaptycznych. Na sumę tych zmian składa się aktywacja receptorów GABA-ergicznych oraz wyczerpanie puli neuroprzekaźnikowego GABA [44]. Wydaje się, że akumulacja jonów chlorkowych w neuronach po ich gwałtownym napływie przez otwarte kanały receptora GABA_A zmniejsza gradient elektrochemiczny dla tych jonów, stanowiących podłoże hamującego działania GABA. Istnieje również duże prawdopodobieństwo indukowanych nieprawidłową aktywnością neuronów zmian konfiguracji receptorów lub fosforylacji białek regulujących aktywność kanału chlorkowego. Takie zmiany konfiguracji receptorów w składzie podjednostkowym receptora GABA_A mogą stanowić także przyczynę nasilenia funkcji receptora jako odpowiedzi kompensacyjnej na drgawkę. Ciekawym spostrzeżeniem są zmiany wrażliwości neuronów na jony cynkowe, które hamują zależne od receptora GABA_A przewodnictwo chlorkowe. Jony cynkowe mogą się okazać ważnym regulatorem przewodnictwa synaptycznego w hipokampie, ponieważ uwalniane są z zakończeń aksonów komórek ziarnistych zakrętu zębatego w sposób zależny

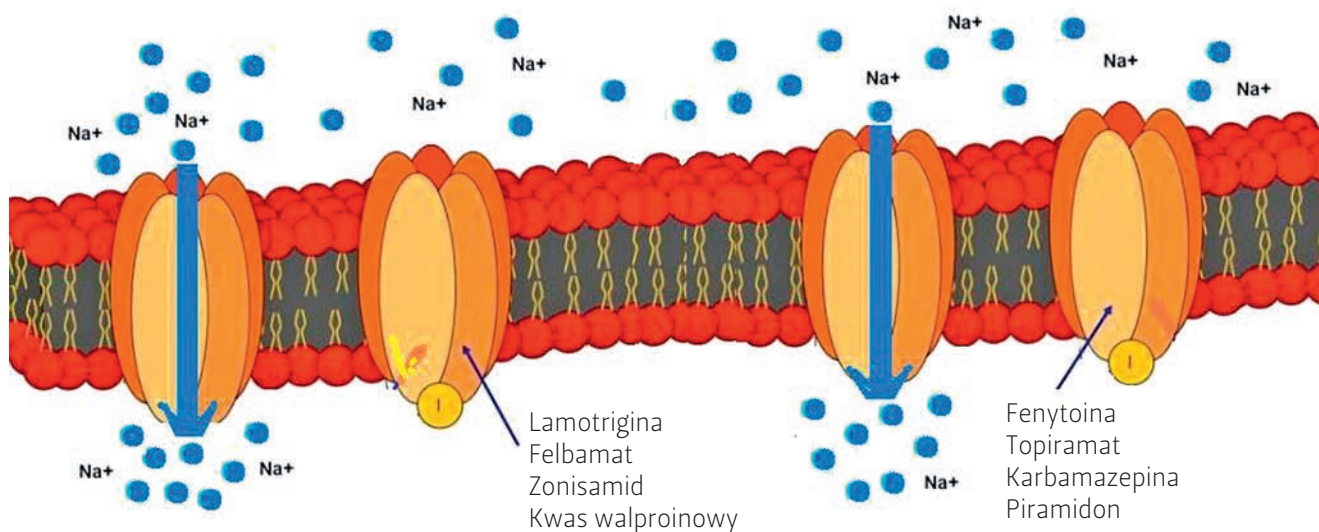
od jonów wapnia, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w trakcie napadów padaczkowych [45]. Wykazano również u pacjentów z padaczką częściową związek obniżonego metabolizmu glukozy w korze mózgowej z dysfunkcją hamującego aktywność neuronalną receptora GABA_A. Warunkiem prawidłowej funkcji receptora GABA_A jest zależna od glikolitycznej kinazy GAPDH fosforylacja podjednostki $\alpha 1$ tego receptora. Pomimo utrzymującej się w normie ekspresji tej podjednostki w korze mózgowej pacjentów, jej zależna od glikolizy fosforylacja jest zaburzona, co osłabia hamowanie GABA-ergiczne [46–49].

Rola kanałów jonowych w patomechanizmie padaczki

Kolejnym mechanizmem odgrywającym ważną rolę w powstawaniu napadów padaczkowych jest odpowiednia aktywność zależnych od napięcia kanałów jonowych. Napadowe wyładowania depolaryzacyjne są wynikiem gwałtownej zmiany potencjałów błonowych grup neuronów. Depolaryzacja błony neuronalnej, zmieniająca jej potencjał z -85 mV na $+30$ mV, następuje na skutek nasilonej aktywności kanałów jonowych i napływu do wnętrza neuronów jonów wapnia, aktywujących kanały kationowe. Następnie w wyniku otwarcia kanałów potasowych i chlorkowych oraz w wyniku działania pompy sodowo-potasowej dochodzi do jej repolaryzacji, która jest tłumiona na skutek szybko następujących po sobie depolaryzacji [50]. Uważa się, że zmiany w budowie i funkcji kanałów jonowych, zarówno wapniowych, jak i potasowych oraz sodowych, mogą prowadzić do niestabilności potencjałów błonowych, masywnych wyładowań grup neuronów, a w ich następstwie do napadu padaczkowego.

Kanały sodowe

W patomechanizmie napadów padaczkowych mogą brać udział napięciowo-zależne kanały sodowe. Zależne od napięcia kanały sodowe są odpowiedzialne za depolaryzację błony komórkowej neuronów i przewodzenia potencjału czynnościowego na powierzchni komórek nerwowych. Kanały tego typu znajdują się błonach neuronów, dendrytach, aksonach i zakończeniach nerwów. Największe zagęszczenie i ekspresja tych kanałów znajduje się na aksonach początkowych, w których generowane są potencjały błonowe. Kanały sodowe należą do superrodziny zależnych od napięcia kanałów, które składają się z wielu podjednostek białkowych i które formują jonoselektywne pory w błonie neuronów [51]. Schemat działania leków na kanały sodowe przedstawia rycina 3. Natywny kanał sodowy zawiera pojedynczą podjednostkę alfa białka, zbudowaną z 4 podjednostek i 6 domen transbłonowych, które zawierają obszar porotwórczy i czujnik napięcia, związany z jedną lub z kilkoma podjednostkami białka beta, zawierającej jedną domenę transbłonową. Podjednostka beta może modyfikować działanie podjednostki alfa, ale nie jest ona niezbędna dla aktywności kanału. Istnieją cztery dominujące kanały sodowe, podjednostki alfa-geny wyrażone w mózgu ssaków, oznaczane jako: SCN1A, SCN2A, SCN3A i które kodują odpowiednie kanały sodowe Na v1.1, Na v1.2, Na v1.3 and Nav1.6 [52]. W ciągu ostatnich kilkunastu lat w piśmiennictwie ukazały się wyniki badań nad mutacjami w genach dla kanałów sodowych, wskazujące na ich udział w zróżnicowanych napadach padaczkowych. Jak wynika z badań, mutacje w genie kodującym podjednostkę α (SCN1A) oraz podjednostkę α (SCN2A), a także podjednostkę β (SCN1B), są związane z uogólnioną padaczką z drgawkami gorączkowymi plus (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus*, GEFS+), w której



Rycina 3. Schemat działania leków na kanały sodowe

spektrum mieści się również ciężka padaczka miokloniczna niemowląt. Natomiast w łagodnych rodzinnych drgawkach noworodków i dzieci (*Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures*, BFNIS) opisano mutację w podjednostce α (SCN2A)9.

Kanał wapniowy

Ważną rolę odpowiedzialną za proces epileptogenezy przypisuje się kanałom wapniowym. Zależne od napięcia kanały wapniowe są odpowiedzialne za elektryczną pobudliwość neuronów i są odpowiedzialne za kontrolę uwalniania neuroprzekaźnika z presynaptycznych zakończeń nerwowych. Tak jak zależne od napięcia kanały sodowe, kanały wapniowe zawierają pojedynczą podjednostkę alfa, z których co najmniej siedem form ulega ekspresji w mózgu ssaków [53]. Schemat działania leków na kanały wapniowe przedstawia **rycina 4**. Napięciowo-zależne kanały wapniowe podzielono ze względu na ich budowę i charakterystykę elektrofizjologiczną na kilka typów: L, N, P/Q, i T. Zarówno wysokonapięciowe (L, N, P/Q, R), jak i niskonapięciowe kanały wapniowe T mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie padaczki. Zasadniczo kanały wapniowe złożone są z podjednostki $\alpha 1$, która tworzy ścianę kanału oraz podjednostek $\alpha 2$, δ , β , γ wpływających na kinetykę i amplitudę prądów jonowych. W piśmiennictwie wykazano ekspresję pięciu podstawowych klas podjednostek $\alpha 1$ (A-E). Jednocześnie uważa się, że mutacja w podjednostce $\alpha 1A$ kanałów T jest związana z patogenezą napadów nieświadomości, a związki oddziałujące na kanały T (etosuksymid) od ponad 20 lat używane są w ich leczeniu. Blokada kanałów wapniowych typu N oraz P/Q powoduje hamowanie wydzielania aminokwasów pobudzających [54]. Napływ jonów wapniowych do neuronów pełni istotną rolę

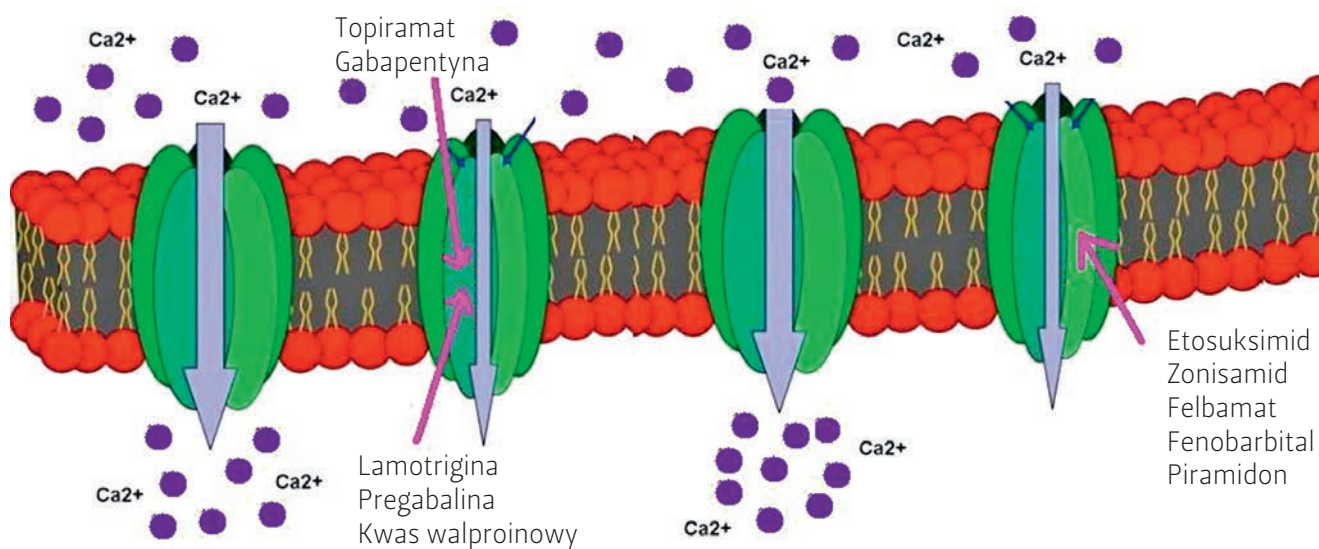
w powstawaniu napadów padaczkowych. Podczas trwania napadów padaczkowych dochodzi do zbyt dużego nagromadzenia się jonów wapniowych wewnątrz neuronów, co może prowadzić do uszkodzenia neuronów [55].

Kanały potasowe

W powstawaniu napadów padaczkowych mogą także uczestniczyć kanały potasowe. Kanały potasowe są złożone z czterech podjednostek, z których każda ma sześć sekwencji przezbłonowych [56]. W stanie fizjologicznym kanały te są odpowiedzialne za repolaryzację błony wywołaną jonami wapnia i sodu. W repolaryzacji uczestniczy jedynie część kanału potasowego, określana jako kanał M. Aktywacja tego kanału znosi hiperpolaryzację błony. Opisano różne mutacje genów kodujących białka KCNQ2 i KCNQ3/10 kanałów potasowych w łagodnych rodzinnych drgawkach noworodków (*Benign Familial Neonatal Convulsions*, BFNC). Uważa się, że w patomechanizmie napadów padaczkowych może również odgrywać rolę nieprawidłowe funkcjonowanie ATP-azy sodowo-potasowej. W piśmiennictwie ukazały się wyniki badań na temat mutacji w genie kodującym jej podjednostkę α (ATP1A2), która może prowadzić do występowania rodzinnej migreny i łagodnych rodzinnych drgawek niemowląt [57].

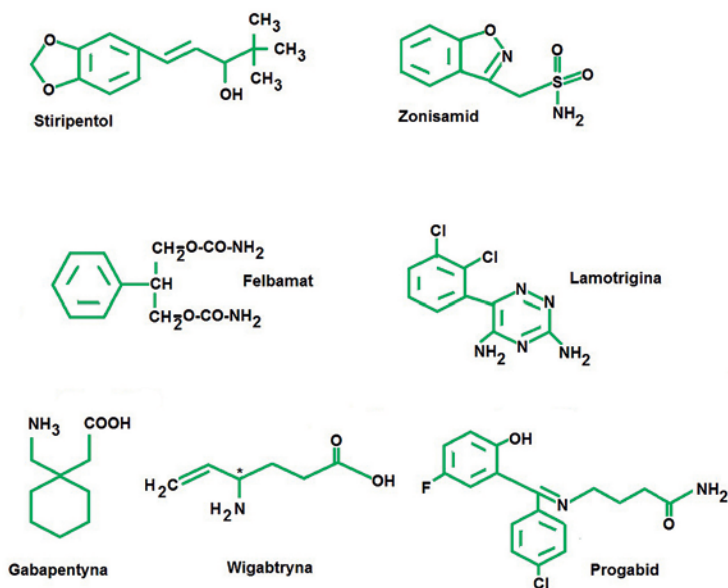
Leki przeciwpadaczkowe w terapii epileptogenezy

Pierwsze próby zastosowania leków przeciwpadaczkowych w terapii epileptogenezy były prowadzone już w latach 60. ubiegłego wieku. W badaniach tych próbowano zapobiec epileptogenezie, stosując fenytoinę. Kilka innych leków



Rycina 4. Schemat działania leków na kanały wapniowe

przeciwpadaczkowych, takich jak: fenobarbital, karbamazepina i kwas walproinowy, próbowano również wykorzystać w monoterapii lub w politerapii epileptogenezy [58]. Niektóre badania sugerują, że skrócenie czasu napadów przez leki przeciwpadaczkowe jest skutkiem ich korzystnych modyfikacji wobec procesów epileptogenezy [59]. Efekty stosowanych leków na czas trwania, częstotliwość i ciężkość napadów jest trudno określić, czy to pozytywne działanie wynika z mechanizmu działania przeciwpadaczkowego, czy wynika z ich pozytywnego wpływu na procesy epileptogenezy. Niektóre dane sugerują, że lewetiracetam i etosuksymid mogą modyfikować proces epileptogenezy u niedojrzałych zwierząt z genetyczną predyspozycją do padaczki, jeśli terapię rozpocznie się przed ekspresją padaczkowego fenotypu. Podawanie lewetiracetamu na 5–9 tygodni przed wystąpieniem drgawek zmniejszało częstotliwość i czas trwania indukowanych napadów tonicznych w porównaniu z grupą kontrolną (bez lewetiracetamu). Również liczba i czas trwania napadów nieświadomości ulegała zmniejszeniu po zastosowaniu lewetiracetamu. Podobne wyniki otrzymano przy stosowaniu etosuksymidu. Wykazano, że w czasie stosowania etosuksymidu nieprawidłowości w budowie kanałów sodowych SCN1A i SCN8A oraz aktywowanych cyklicznym nukleotydem cAMP kanałów sodowych i potasowych były normalizowane [60]. Przykłady i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych II generacji przedstawiono na rycinie 5 i w tabeli 1.



Rycina 5. Schemat leków przeciwpadaczkowych II generacji

Związki prodrżawkowe

Najnowsze dane dostarczyły zaskakujących dowodów, wskazujących na fakt, że podawanie prodrżawkowych leków, takich jak: atipamezol lub rimonabant, może mieć korzystny wpływ na hamowanie epileptogenezy [61]. W badaniach na modelu zwierzęcym indukowano napady padaczkowe za pomocą elektrycznej stymulacji ciała migdałowatego, a tydzień później zaczęto podawać

Tabela 1. Potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych II generacji

Lek	Potencjalne zastosowanie w zależności od typu napadu padaczkowego
Wigabatryna	wskazaniem do stosowania wigabatryny jest padaczka z napadami częściowymi złożonymi lub bez uogólnienia, w przypadkach opornych na inne leki przeciwpadaczkowe; dotyczy to również wtórnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych; poza padaczką lek ten może być stosowany w późnych dyskinezach i spastyczności mięśni szkieletowych
Lamotrygina	stosuje się głównie w napadach częściowych i uogólnionych, jako lek pierwszego lub drugiego rzutu, oraz w napadach toniczno-klonicznych, gdy leki podstawowe nie wykazują pożądanych efektów; próbuje się stosować ten lek w stabilizacji nastroju, zapobiegając stanom maniakalnym
Gabapentyna	stosuje się głównie w napadach częściowych jako lek drugiego rzutu
Felbamat	stosuje się w przypadkach opornych na inne leki, w napadach częściowych lub bez wtórnego uogólnienia, w zespole lennox–gastauta u dzieci
Topiramata	stosuje się jako lek pomocniczy we wszystkich rodzajach napadów padaczkowych przy braku skuteczności innych leków przeciwpadaczkowych; stosuje się w napadach częściowych w monoterapii i w napadach uogólnionych jako lek dodatkowy
Tiagabina	lek ten może być skuteczny we wszystkich rodzajach napadów padaczkowych
Inhibitory anhidryzy węglanowej	
Acetazolamid	acetazolamid jest skuteczny w zapobieganiu wszystkim napadom padaczkowym, jest również stosowany w napadach nieświadomości opornych na inne leki; szybki rozwój tolerancji na ten lek ogranicza jego skuteczność
Sultiam	sultiam w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi jest stosowany w terapii padaczki częściowej; wydaje się, że lek ten powoduje zwolnienie metabolizmu jednocześnie z nim stosowanych leków przeciwpadaczkowych, co jest bezpośrednio odpowiedzialne za jego działanie przeciwpadaczkowe
Oksykarba-zepina	stosowana w napadach częściowych i napadach toniczno-klonicznych
Lewetiracetam	wskazaniem są napady częściowe, wtórne uogólnione, miokloniczne i napady nieświadomości
Zonisamid	skuteczny we wszystkich typach napadów padaczkowych

atipamezol. Stosowanie tego leku obniżało częstość napadów i hamowało procesy neurozwyrodnieniowe w hipokampie [62]. Mimo że związki te wydają się mieć różny mechanizm działania (atipamezol jest $\alpha 2$ -noradrenergicznym antagonistą, a rimonabant jest antagonistą receptora kannabinoidowego), nadal nie wiadomo, czy istnieje zbieżność w molekularnych mechanizmach lub komórkowej lokalizacji skutków działania tych związków.

Rola komórek glejowych w patomechanizmie padaczki

Przez wiele lat przyjmowano, że w trakcie epileptogenezy funkcja komórek glejowych polega tylko na udziałach w procesach naprawczych (funkcje żerne, tworzenie blizny glejowej). Badania ostatnich lat wykazały, że komórki glejowe w sposób aktywny modulują przebieg epileptogenezy na skutek wydzielania wielu czynników regulujących m.in. neurogenezę i plastyczność neuronalną [63]. W procesie epileptogenezy dochodzi

do aktywacji mikrogleju, który zwiększa ekspresję cząsteczek należących do głównego kompleksu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*, MHC), jak również wydziela wiele czynników prozapalnych i cytotoksycznych. Proliferujący astroglej tworzy bliznę w miejscu uszkodzonej w wyniku epileptogenezy tkanki nerwowej. Reguluje on także przepuszczalność bariery krew-mózg dla czynników zapalnych oraz wytwarza wiele czynników wzrostowych, cytokin oraz proteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Ponadto komórki glejowe w sposób bezpośredni wpływają na pobudliwość komórek nerwowych poprzez regulację poziomu wapnia, GABA czy wydzielanie glutaminianu lub zmieniając strukturę receptorów dla glutaminianu [64]. Poza glutaminianem, znajdującym się w tzw. puli neuroprzeżywalności neuronów, wykazano jego obecność również w tzw. puli metabolicznej znajdującej się w neuronach i w gleju. Glutaminian z puli metabolicznej może być uwalniany i ulegać kumulacji w przestrzeni pozakomórkowej, na skutek uszkodzenia neuronów lub upośledzenia jego wychwytu

Tabela 2. Mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych

Lek	Kanał jonowy	Mechanizm pobudzający	Mechanizm hamujący	Inne
Leki I generacji				
Benzodiazepiny			wzrost stężenia GABA	
Karbamazepina	blokowanie kanałów Na i Ca (typu L)			
Etosuksymid	blokowanie kanałów Na i Ca (typu T)			
Fenobarbital	wzrost transportu jonów Cl		wzrost stężenia GABA	
Fenytoina	blokowanie kanałów Na			
Kwas walprainowy	blokowanie kanałów Na i Ca (typu L)			
Leki II generacji				
Felbamat	blokowanie kanałów Na i Ca	antagonizm wobec receptorów NMDA		
Gabapentyna	blokowanie kanałów Ca (typ N i P/Q)		zwiększenie synaptycznego uwalniania GABA	
Lamotrygina	blokowanie kanałów Na i Ca (typ N i P/Q oraz R i T)	hamowanie uwalniania synaptycznego glutaminianu i asparaginianu	wzrost stężenia GABA	
Lewetiracetam	blokowanie kanałów K i Ca (typu N)		wzrost stężenia GABA	wiązanie do peptydu SV2A
Oksykarbazepina	blokowanie kanałów Na i Ca (typu N i P)			
Pregabalin	blokacja kanałów Ca (typu N, P/Q)			
Rufinamid	przedłużona inaktywacja kanałów Na			
Tiagabina			hamowanie wychwytu zwrotnego GABA	
Topiramata	blokowanie kanałów Na	blokowanie receptorów glutaminergicznych typu AMPA i kainowych	aktywacja receptorów GABA _A	hamowanie aktywności anhidrazy węglowej
Wigabatryna			hamowanie aminotransferazy GABA	
Zonisamid	blokowanie kanałów Na/Ca (typu N, P, T)			hamowanie aktywności anhidrazy węglowej
Leki III generacji				
Ezogabina	wzrost przewodnictwa potasowego typu M			
Lakosamid	inaktywacja kanałów Na			
Perampanel		blokowanie receptorów AMPA		

zwrotnego, oraz może aktywować receptory poza synapsą lub w sąsiednich synapsach, które mogą być związane z epileptogenezą. Wykazano również, że podczas napadów następuje zahamowanie aktywności dehydrogenazy kwasu glutaminowego, co powoduje obniżenie metabolizmu kwasu glutaminowego i jego akumulację w tkance mózgowej, co niewątpliwie stymuluje dodatkowo proces epileptogenezy [65]. Obecność i znaczenie tzw. puli metabolicznej glutaminianu w procesie epileptogenezy skierowała badania nad rolą komórek glejowych w patomechanizmie padaczki, które są głównym miejscem wychwytu i metabolizmu kwasu glutaminowego.

Wyniki badań molekularnych przedstawiły nowy obraz znaczenia komórek glejowych w powstawaniu i utrzymywaniu częściowych napadów padaczkowych. Przy użyciu macierzy DNA wykazano istotne różnice w profilu ekspresji genów pobranych od pacjentów z padaczką częściową w wycinkach hipokampa ze stwardnieniem i bez zmian neuropatologicznych [66]. W zmiennej patologicznie tkance neuronalnej wykryto znamienne wzrost ekspresji genów związanych z prawidłowym funkcjonowaniem bariery krew-mózg oraz czynnikami zapalnymi. Na podstawie otrzymanych danych sugeruje się, że w hipokampie podczas napadów dochodzi do aktywacji molekularnych procesów, które powodują nasilenie uwalniania kwasu glutaminowego przez astrocyty, co w konsekwencji powoduje nadmierne pobudzenie sąsiadujących z nimi neuronów [67]. Wnioski z przytoczonych badań są zgodne z akceptowanym poglądem, iż w mechanizmach padaczki częściowej kluczową rolę odgrywa nadpobudliwość sieci neuronalnej w obrębie hipokampa, której przejawem jest nadmierne uwalnianie kwasu glutaminowego z zakończeń synaptycznych i postępująca neurodegeneracja postsynaptycznych neuronów. Nie jest jednak jednoznacznie dowiedzione, co powoduje wzrost stężenia tego aminokwasu. Według najnowszych danych wzrost stężenia kwasu glutaminowego jest związany ze zwiększoną zawartością enzymu syntetyzującego kwas glutaminowy, aktywowanej fosforanami glutaminazy w hipokampie u chorych z padaczką. Niektóre publikacje wskazują, że przyczyna utrzymującego się wysokiego stężenia kwasu glutaminowego leży w zaburzonym mechanizmie usuwania tego neuroprzekaźnika ze szczeliny synaptycznej [68]. Kwas glutaminowy jest usuwany głównie przez wychwyty do komórek glejowych przy udziale transportera pobudzających aminokwasów 2 (*Excitatory amino acid transporter 2*, EAAT2), gdzie w obecności glejowej syntetazy glutaminowej ulega przemianie do glutaminy. U pacjentów z napadami padaczkowymi zaobserwowano w hipokampie obniżenie

stężenia transportera EAAT2 oraz obniżenie aktywności syntetazy glutaminowej.

Warto zaznaczyć, że według współczesnych poglądów proces neurodegeneracyjny w obrębie hipokampa nie jest wyłącznie przyczyną drgawek, na różnych modelach padaczkowych udowodniono, że ochrona neuronów w hipokampie nie zapobiega epileptogenezie, natomiast ważne znaczenie przypisuje się odpowiedzi komórek glejowych. Według hipotezy McNamara i wsp., w padaczce częściowej mamy do czynienia z patologiczną adaptacją na wzrost stężenia jonów wapniowych w kolcach dendrytycznych neuronów układu limbicznego [69]. Hipoteza ta została oparta na wynikach badań doświadczalnych, które wskazywały na krytyczną rolę w epileptogenezie jonowych i metabotropowych receptorów glutaminergicznych oraz receptora neurotrofiny TrkB zlokalizowanych na kolcach neuronów dendrytycznych. Pobudzenie któregośkolwiek z wymienionych receptorów zwiększa stężenie jonów wapniowych w kolcach dendrytycznych, co powoduje aktywację ważnych dla procesu epileptogenezy enzymów, takich jak: kinaza tyrozynowa Src oraz zależną od wapnia i kalmoduliny kinazę II oraz fosfatazę – kalcineurynę [70]. Przyjmuje się, że niektóre neurotrofiny uczestniczą w kształtowaniu nieprawidłowej i przez to epileptogennej sieci neuronalnej, szczególną rolę w tym procesie pełnią: neurotrophina 3 (NT-3) oraz czynnik wzrostowy nerwów (NGF) i prawdopodobnie czynnik troficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) [65]. W pilokarpinowym modelu padaczki wykazano apoptozę komórek astrogleju, która poprzedza uszkodzenie neuronów, a astrocyty wykazują obniżoną ekspresję syntetazy glutaminowej, dehydrogenazy kwasu glutaminowego i glejowego transportera GABA. Wyniki te wyznaczają kierunki poszukiwań nowych leków przeciwpadaczkowych, wpływających hamująco na komórki mikrogleju i działających ochronnie wobec komórek astrogleju [71]. Mechanizm działania dostępnych leków przeciwpadaczkowych zebrano w **tabeli 2**.

Badania ostatnich lat wykazały, że komórki glejowe w sposób aktywny modulują przebieg epileptogenezy na skutek wydzielania wielu czynników regulujących m.in. neurogenezę i plastyczość neuronalną. W procesie epileptogenezy dochodzi do aktywacji mikrogleju, który zwiększa ekspresję cząsteczek należących do głównego kompleksu zgodności tkankowej, jak również wydziela wiele czynników prozapalnych i cytotoksycznych. Komórki glejowe w sposób bezpośredni wpływają na pobudliwość komórek nerwowych poprzez regulację poziomu wapnia, GABA czy wydzielanie glutaminianu lub zmieniając strukturę receptorów dla glutaminianu. W pilokarpinowym modelu padaczki wykazano apoptozę komórek astrogleju, która poprzedza uszkodzenie neuronów, a astrocyty wykazują obniżoną ekspresję syntetazy glutaminowej, dehydrogenazy kwasu glutaminowego i glejowego transportera GABA. Wyniki te wyznaczają kierunki poszukiwań nowych leków, hamujących epileptogenezę poprzez wpływ hamujący na komórki mikrogleju i działające ochronnie wobec komórek astrogleju.

Podsumowanie

Epileptogeneza jest długotrwałym i wieloczynnikowym procesem, który obejmuje aktywację szlaków wewnątrzkomórkowych, indukcję czynników transkrypcyjnych, ekspresję licznych genów oraz czynników troficznych uczestniczących zarówno w procesach uszkodzenia neuronów, jak i w przekształcaniach cytoarchitektonicznych określonych obszarów mózgowia, a także obejmującym modyfikację funkcji błonowych receptorów i kanałów jonowych neuronów. Dzięki dokładnemu poznaniu procesów molekularnych i mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie epileptogenezy istnieje nadzieja na odkrycie nowego punktu uchwytu dla potencjalnych leków przeciwpadaczkowych. Przykładem może być odkrycie przeciwdrgawkowego działania antagonisty kanałów wapniowych typu N. Niezwykle istotne informacje na temat neurochemicznego podłoża padaczek dostarczają badania genetyczne mutacji i polimorfizmu genów kodujących enzymy, receptory i kanały jonowe, będące punktem uchwytu dla działania nowych leków przeciwpadaczkowych. Potencjalnym punktem działania nowych leków mogą być również związki wiążące się z receptorami jono- i metabotropowymi dla kwasu glutaminowego.

Otrzymano: 2014.07.31 · Zaakceptowano: 2014.08.16

Piśmiennictwo

- Engel J.: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. *Epilepsia* 2001, 42: 796–803.
- Zara F., Bianchi A.: The impact of genetics on the classification of epilepsy syndromes. *Epilepsia*, 2009, 50(suppl 5): 11–14.
- Lukasiuk K., Pitkanen A.: Seizure-induced gene expression. [W:] *Encyclopedia of basic epilepsy research*. Oxford: Academic Press, 2009: 1302–1309.
- Gardiner R.M.: Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. *J. Neurol.* 2000, 247: 327–34.
- Majak K., Pitkanen A.: Do seizures cause irreversible cognitive damage? Evidence from animal studies. *Epilepsy*, 2004, 5(supl.1): 35–44.
- Sutula T.P., Hagen J., Pitkanen A.: Do epileptic seizures damage the brain? *Curr. Opin. Neurol.* 2003, 16(2): 189–95.
- Henshall D.C., Simon R.P.: Epilepsy and apoptosis pathways. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005, 25: 557–572.
- Naegele J.R.: Neuroprotective strategies to avert seizure-induced neurodegeneration in epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(supl. 2): 107–17.
- Zhao C.S., Overstreet-Wadiche L.: Integration of adult generated neurons during epileptogenesis. *Epilepsia*, 2008, 49(supl. 5): 3–12.
- Pitkanen A., Sutula T.P.: Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002, 1: 173–181.
- Pitkanen A., Lukasiuk K.: Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009, 14 (supl 1): 16–25.
- Majores M., Schoch S., Lie A., Becker A.J.: Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue. *Epilepsia*, 2007, 48(supl. 2): 12–19.
- Gu J., Lynch B.A.: The antiepileptic drug lev tiracetam selectively modifies kindling-induced alterations in gene expression in the temporal lobe of rats. *Eur. J. Neurosci.* 2004, 19: 334–345.
- Christensen K.V., Egebjerg J.: Levetiracetam attenuates hippocampal expression of synaptic plasticity-related immediate early and late response genes in amygdala-kindled rats. *BMC Neurosci.* 2010, 11: 119–123.
- Lindwall C., Kanje M.: The Janus role of c-Jun: cell death versus survival and regeneration of neonatal sympathetic and sensory neurons. *Exp. Neurol.* 2005, 196: 184–194.
- Kohr G., De Koninck Y., Mody I.: Properties of NMDA receptor channels in neurons acutely isolated from epileptic (kindled) rats. *J. Neurosci.* 1993, 13(8): 3612–3627.
- Graves T.D.: Ion channels and epilepsy. *QJM* 2006, 99(4): 201–217.
- Vanmolkot K.R., Kors E.E., Hottenga J.J.: Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann. Neurol.* 2003, 54(3): 360–366.
- Chapman A.G.: Glutamate and epilepsy. *J. Nutr.* 2000, 130(suppl 4): 1043–1045.
- Steffens M., Huppertz H.J., Zentner J., Feuerstein T.J.: Unchanged glutamine synthetase activity and increased NMDA receptor density in epileptic human neocortex: implications for the pathophysiology of epilepsy. *Neurochem. Int.* 2005, 47(6): 379–384.
- Lukomska N.Y., Rukoyatkina N.I., Magazanik L.G.: Studies of the roles of NMDA and AMPA glutamate receptors in the mechanism of corasole convulsions in mice. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004, 34(8): 783–789.
- Prince H.C., Tzingounis A.V., Levey A.I.: Functional down-regulation of GluR2 in piriform cortex of kindled animals. *Synapse*. 2000, 38(4): 489–499.
- Mather G.W., Pretorius J.K., Peacock W.J.: Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Brain*. 1997, 120(11): 1937–1959.
- Hikiji M., Yomita H., Ono M.: Increase of kainate receptor mRNA in the hippocampal CA3 of amygdala-kindled rats detected by in situ hybridization. *Life Sci.* 1993, 53(10): 857–864.
- Mulle C., Sailer A., Perez-Otano I.: Altered synaptic physiology and reduced susceptibility to kainate-induced seizures in GluR6-deficient mice. *Nature*. 1998, 392(6676): 601–605.
- Hosford D.A., Crain B.J., Cao Z., Okazaki M.M.: Increased AMPA-sensitive quisqualate receptor binding and reduced NMDA receptor binding in epileptic human hippocampus. *J. Neurosci.* 1991, 11: 428–434.
- Stoop R., Conquet F., Pralong E.: Determination of group I metabotropic glutamate receptor subtype involved in the frequency of epileptiform activity in vitro using mGluR1 and mGluR5 mutant mice. *Neuropharmacology*. 2003, 34: 123–134.
- Cartmell J., Schoepp D.D.: Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J. Neurochem.* 2000, 75(3): 889–907.
- Chapman A.G., Yip P.K., Meldrum B.S.: Anticonvulsant actions of LY 367385 ((+)-2-methyl-4-carboxyphenylglycine) and AIDA ((RS)-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid). *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 368(1): 17–24.
- Schoepp D.D., Jane D.E., Monn J.A.: Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*. 1999, 38(10): 1431–1476.
- Bordi F., Ugolini A.: Group I metabotropic glutamate receptors: implications for brain diseases. *Prog. Neurobiol.* 1999, 59(1): 55–79.
- Chapman A.G., De Sarro G., Meldrum B.S.: Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 476(1–2): 3–16.
- Kłodzinska A., Bijak M., Chojnacka-Wójcik E., Czuczwar S.J.: Roles of group II metabotropic glutamate receptors in modulation of seizure activity. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2000, 361(3): 283–288.
- Ghuri M., Chapman A.G., Meldrum B.S.: Convulsant and anticonvulsant actions of agonists and antagonists of group III mGluRs. *Neuroreport*. 1996, 7(9): 146–174.
- Shigemoto R., Kinoshita A., Mizuno N.: Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J. Neurosci.* 1997, 17(19): 7503–7522.
- Shigemoto R., Kulik A., Roberts J.D.: Target-cell-specific concentration of a metabotropic glutamate receptor in the presynaptic active zone. *Nature*. 1996, 381(6582): 523–525.
- Czuczwar S.J., Borowicz K.K.: Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence. *Epilepsy Res.* 2002, 52(1): 15–23.
- Johnson G.: GABAA receptor channel pharmacology. *Curr. Pharmaceut. Des.* 2005, 11: 186–192.
- McLean M.: Oxzeczbarazepine: mechanism of action. *Epilepsia*. 1994(supl.3): 5–9.
- Jóźwiak S.: Postępy w badaniach nad genetyką molekularną padaczek. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005, 39(6): 497–508.
- Meldrum B.: GABAergic mechanisms in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 27: 3–17.
- Baulac S.: First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat. Genet.* 2001, 28: 46–48.
- Ramakrishna L., Hess G.: On the mechanism of a mutated and abnormally functioning gamma-aminobutyric acid (A) receptor linked to epilepsy. *Biochemistry*. 2004, 43: 7534–7540.

44. Kulmann D., Hanna M.: Choroby neurologiczne spowodowane dziedzicznymi mutacjami kanałów jonowych. *Lancet Neurology*. 2003, 46: 629–637.
45. Baulac S., Huberfeld G., Gourfinkel-An I., Guern E.: First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat. Genet.* 2001, 28: 46–48.
46. Chen J.W., Naylor D.E., Wasterlain C.G.: Advances the pathophysiology of status epilepticus. *Acta. Neurol. Scand.* 2007, 115: 7–15.
47. Freichel C., Pochka H., Ebert U., Loscher W.: Acute changes in the neuronal expression of GABA and glutamate decarboxylase isoforms in the rat piriform cortex following status epilepticus. *Neuroscience*. 2006, 141(4): 2177–2194.
48. Kostowski W., Pużyński S.: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa. PZWL, 1996: 98–103.
49. Czapinski P., Błaszczyk B., Czuczwar S.J.: Mechanism of action of antiepileptic drugs. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005, 5(1): 3–14.
50. Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J.: Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res.* 2002, 51(12): 31–71.
51. Baulac S., Kulmann D.: Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia*. 2002, 43: 127–145.
52. Dooley D.J., Taylor C.P., Donevan S.: Ca²⁺ channel 2 ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci.* 2007, 28: 75–82.
53. Goldin A.L.: Resurgence of sodium channel research. *Annu. Rev. Physiol.* 2001, 63: 871–894.
54. Mulley J.C., Scheffer I.E., Petrou S.: Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2003, 16: 171–176.
55. Pitkanen A., Kubova H.: Antiepileptic drugs in neuroprotection. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2004, 5: 777–98.
56. Pitkanen A., Kharatishvili I., Narkilahti S., Lukasiuk K.: Administration of diazepam during status epilepticus reduces development and severity of epilepsy in rat. *Epilepsy Res.* 2005, 63: 27–42.
57. Blumenfeld H., Klein J.P., Schridde U.: Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia* 2008, 49: 400–409.
58. Echegoyen J., Armstrong C., Morgan R.J.: Single application of a CB1 receptor antagonist rapidly following head injury prevents long-term hyperexcitability in a rat model. *Epilepsy Res.* 2009, 33: 123–133.
59. Pitkanen A., Narkilahti S., Bezvenyuk Z.: Atipamezole, an alpha(2)-adrenoceptor antagonist, has disease modifying effects on epileptogenesis in rats. *Epilepsy Res.* 2004, 61: 119–140.
60. Lukasiuk K., Dabrowski M., Adach A., Pitkanen A.: Epileptogenesis-related genes revisited. *Prog. Brain. Res.* 2006, 158: 223–241.
61. Pitkanen A., Sutula T.P.: Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002, 1(3): 173–181.
62. Vezzani A., Ravizza T., Balosso S., Aronica E.: Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia*, 2008, 49(supl. 2): 24–32.
63. Choi J., Koh S.: Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei. Med.J.* 2008, 49: 1–18.
64. Wojtal K., Trojnar M.K., Czuczwar S.J.: Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. *Pharmacol. Rep.* 2006, 58: 335–340.
65. Zaremba P.D., Bialek M., Czuczwar S.J.: Nonepilepsy uses of antiepilepsy drugs. *Pharmacol Rep.* 2006, 58: 1–12.
66. Acharya M.M., Hattiangady B., Shetty A.K.: Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog. Neurobiol.* 2008, 84: 363–404.
67. Temkin N.R.: Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*, 2001, 42: 515–524.
68. Brandt C., Gastens A.M., Sun M.: Treatment with valproate after status epilepticus: effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. *Neuropharmacology*, 2006, 51: 789–804.
69. Larmet Y., Reibel S., Depaulis A.: Protective effects of brain-derived neurotrophic factor on the development of hippocampal kindling in the rat. *Neuroreport* 1995; 6(14): 1937–1941.
70. Hisatsune C., Kuroda Y., Mikoshiba K.: Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 in granule cells, not in Purkinje cells, regulates the dendritic morphology of Purkinje cells through brain-derived neurotrophic factor production. *J. Neurosci.* 2006, 33: 123–133.
71. Suen P.C., Wu K., Levine E.S.: Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances phosphorylation of the postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997, 94(15): 8191–8195.

Recepty lekarskie – zasady wystawiania. Część 2

Janusz Jaroszyński¹, Zofia Specht-Szwoch²

¹ Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego – Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

Adres do korespondencji: Janusz Jaroszyński, Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. W. Chodźki 1, 20-093 Lublin, e-mail: janusz_jaroszynski@tlen.pl

Issue of prescriptions – rules. Part 2. In those articles the legal analysis were presented concerning the correct form of drugs prescribed by doctors employed in the hospitals or privately practicing.

We discussed refundation method and legal, financial and penal responsibility for the possible mistakes. Also the most common mistakes were pointed according to the medical documentation.

Keywords: prescriptions, mistakes, refundation.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 486–488

Podstawa prawna

- 1) Ustawa z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r., nr 122, poz. 696).
- 2) Ustawa z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2008 r., nr 164, poz. 1027).
- 3) Ustawa z 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny (Dz.U. z 1997 r., nr 88, poz. 553).
- 4) Rozporządzenie ministra zdrowia z 21 grudnia 2010 r. w sprawie rodzajów i zakresu dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania (Dz.U. z 2014 r., poz. 177).
- 5) Rozporządzenie ministra zdrowia z 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich (Dz.U. z 2014 r., poz. 319).

Komunikaty

Komunikat Śląskiego OW Narodowego Funduszu Zdrowia nr 67/2013 dla lekarzy/felczerów w sprawie uprawnienia do ordynacji leków refundowanych i sposobu wystawiania recept refundowanych.

Stan prawny na 4.04.2014 r.

Kto jest uprawniony do wystawiania recept refundowanych?

- a) lekarz ubezpieczenia zdrowotnego lub felczer ubezpieczenia zdrowotnego w rozumieniu ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych;
- b) lekarz, lekarz dentyista, felczer, starszy felczer, z którymi Fundusz zawarł umowę upoważniającą do wystawiania recept refundowanych;
- c) lekarz, lekarz dentyista, felczer, starszy felczer posiadający prawo wykonywania zawodu, który zaprzestał wykonywania zawodu, a z którym Fundusz zawarł umowę upoważniającą do wystawiania recept refundowanych dla wystawiającego, jego małżonka, wstępnych i zstępnych w linii prostej oraz rodzeństwa.

Podstawa prawna – art. 2 ust. 14 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Lekarzem ubezpieczenia zdrowotnego jest lekarz, lekarz dentyista będący świadczeniodawcą, z którym NFZ zawarł umowę o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej.

Lekarzem ubezpieczenia zdrowotnego będzie również lekarz, lekarz dentyista, który jest zatrudniony lub wykonuje zawód u świadczeniodawcy, z którym NFZ zawarł umowę o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej. Może to wynikać z umowy o pracę lub umowy cywilnoprawnej.

Reasumując, lekarz, który udziela świadczeń w zakresie realizacji kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia na świadczenia opieki zdrowotnej, nie potrzebuje odrębnej umowy upoważniającej do wystawiania recept refundowanych. Wystawia recepty na drukach z zakresami numerów przydzielonych przez NFZ przez Portal Świadczeniodawcy dla

podmiotu, w którym takich świadczeń udziela. Na receptcie muszą być umieszczone dane tego podmiotu, czyli miejsca udzielania świadczeń.

Natomiast lekarz, lekarz dentyista wykonujący swój zawód, udzielający świadczeń poza umową na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej, czyli „komercyjnie”, jeżeli chce wystawiać recepty refundowane, musi zawrzeć z właściwym co do miejsca udzielania tych świadczeń oddziałem Narodowego Funduszu Zdrowia umowę upoważniającą do wystawiania recept refundowanych. Musi w niej wskazać wszystkie miejsca udzielania świadczeń „komercyjnych”, których umowa ma dotyczyć. Lekarz wystawia recepty na drukach z zakresami numerów przydzielonymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, przypisanymi do swojej indywidualnej umowy.

Lekarze, którzy wykonują zawód w formie praktyki stacjonarnej, muszą wskazywać na receptcie dane tej praktyki, a lekarze wykonujący zawód w formie praktyki wyłącznie w miejscu wezwania muszą wskazywać na receptcie jako miejsce udzielenia świadczenia zdrowotnego adres miejsca przyjmowania wezwań i miejsca przechowywania dokumentacji medycznej.

Z powyższego wynika jednoznacznie, że można być jednocześnie lekarzem ubezpieczenia zdrowotnego (być zatrudnionym na podstawie umowy o pracę np. w szpitalu) i jednocześnie mieć podpisaną umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia upoważniającą do wystawiania recept refundowanych.

Należy pamiętać, że nie wolno zamiennie korzystać z druków recept.

Jak prawidłowo określić ilość przepisane go leku?

Zasadą jest określanie ilości leku, leku recepturowego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz surowca farmaceutycznego przeznaczonego do sporządzenia leku recepturowego za pomocą cyfr arabskich lub słownie, a ilość surowca farmaceutycznego przeznaczonego do sporządzenia leku recepturowego będącego środkiem obojętnym, przeznaczonym do nadania odpowiedniej postaci leku, wyrażeniem „ilość odpowiednia”, „*quantum satis*” lub „q.s.

Podstawa prawna – §7 rozporządzenia ministra zdrowia w sprawie recept

Czy lekarze mogą podlegać odpowiedzialności karnej za wystawienie recept?

TAK. Odpowiedzialność karna jest uregulowana zarówno w ustawie o refundacji leków, jak i w kodeksie karnym.

Kto, będąc osobą uprawnioną do wystawiania recept na leki, podlegające refundacji ze środków publicznych, żąda lub przyjmuje korzyść majątkową lub osobistą albo jej obietnicę w zamian za wystawienie recepty lub powstrzymanie się od ich wystawienia, podlega karze pozbawienia wolności od 6 miesięcy do 8 lat.

Podstawa prawna – art. 54 ustawy o refundacji leków.

Kto w związku z pełnieniem funkcji publicznej przyjmuje korzyść majątkową lub osobistą albo jej obietnicę, podlega karze pozbawienia wolności od 6 miesięcy do 8 lat.

Podstawa prawna – art. 228 kodeksu karnego.

Zasady prowadzenia dokumentacji *pro auctore* i *pro familia*

Wymagania dotyczące prowadzenia dokumentacji przez lekarza wystawiającego recepty dla siebie albo dla małżonka, zstępnych lub wstępnych w linii prostej oraz rodzeństwa są bardziej uproszczone. Prowadzi się ją w formie **wykazu**, jako dokumentację zbiorową wewnętrzną.

Należy prowadzić łączny wykaz dla wszystkich osób bądź odrębne dla każdej osoby, której wystawiamy recepty *pro familia*. W porównaniu z dokumentacją zwykłych recept nie jest wymagane zamieszczanie danych z wywiadu i badania przedmiotowego ani pięciodziesiętnego kodu ICD-10.

Wykaz, opatrzony imieniem i nazwiskiem lekarza, zawiera:

- 1) numer kolejny wpisu;
- 2) datę wystawienia recepty;
- 3) imię i nazwisko pacjenta, a w przypadku gdy dane te nie są wystarczające do ustalenia jego tożsamości, także datę urodzenia lub numer PESEL pacjenta;
- 4) rozpoznanie choroby, problemu zdrowotnego lub urazu;
- 5) międzynarodową lub własną nazwę leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo rodzajową lub handlową nazwę wyrobu medycznego;
- 6) postać, w jakiej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny ma być wydany, jeżeli występuje w obrocie w więcej niż jednej postaci;
- 7) dawkę leku lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli występuje w obrocie w więcej niż jednej dawce;
- 8) ilość leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, a w przypadku leku recepturowego – nazwę i ilość surowców farmaceutycznych, które mają być użyte do jego sporządzenia;
- 9) sposób dawkowania w przypadku przepisania:

- a) ilości leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego niezbędnej pacjentowi do maksymalnie 90-dniowego stosowania, wyliczonego na podstawie określonego na receptie sposobu dawkowania;
- b) leku gotowego, dopuszczonego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, który zawiera w swoim składzie środek odurzający lub substancję psychotropową;
- c) leku recepturowego zawierającego w swoim składzie środek odurzający lub substancję psychotropową.

Podstawa prawna – §71a Rozporządzenia ministra zdrowia z 21 grudnia 2010 r. w sprawie rodzajów i zakresu dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania (Dz.U. z 2014 r., poz. 177).

Otrzymano: 2014.07.18 · Zaakceptowano: 2014.08.03

Przedruk z Pulsu 2014.4.

<http://www.oil.org.pl/xml/oil/oil68/gazeta/numery/n2014/n201404/n20140416>

Historia lecznictwa uzdrowiskowego na terenie Buska Zdroju

Milena Korczak¹, Jacek Owczarek²

¹ Apteka Słowacki, Busko-Zdrój

² Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji UM w Łodzi

Adres do korespondencji: Milena Korczak, Apteka Słowacki, ul. 1-go Maja 35, 28-100 Busko-Zdrój, e-mail: milena.korczak6@gmail.com

Bogate pokłady wód siarczkowych zalegające na terenach Ziemi Buskiej są od kilku stuleci z powodzeniem eksploatowane celem wykorzystania do terapii wielu chorób. Według istniejących dokumentów początek wodolecznictwa na tym terenie miał miejsce w klasztorze Sióstr Norbertanek, prowadzonych do Buska około 1190 r. Dwa wieki później – 6 grudnia 1393 r. – klasztor odwiedziła Królowa Jadwiga, która zażyła leczniczej kąpeli przygotowanej przez siostry. Jak podają źródła: „kąpiele najwyraźniej mocno przypadły do gustu Królowej”, gdyż przed wyjazdem z Buska pozostawiła dla klasztoru liczne dary. Przez kolejnych czterysta lat niestety nic istotnego w dziedzinie buskiej balneologii nie odnotowano. Dopiero w 1776 r. dokonał się pewien przełom. Przełożony klasztoru s. Norbertanek ks. Franciszek Bellina-Ossowski po rozpoczęciu poszukiwań złóż soli odkrył w wykopanym szybie spore pokłady wody „słonej i cokolwiek gorzkawej” [1]. Sprawą znaleziska zainteresował się biskup Płocki Szembeka, a za pośrednictwem duchownego także i sam król Stanisław August. Król zlecił szczegółowe badania włoskiemu geologowi Johannowi Filipowi Carosi. Naukowiec przebadał tereny, a uzyskane w ten sposób informacje spisał w dziele „Reisen durch polnische provinzen”. Egzemplarz książki po dziś dzień zachował się w kieleckiej bibliotece [2]. Na podstawie informacji przekazanych przez geologa, jak i dzięki wstawiennictwu biskupa Szembeki, król Stanisław August w 1780 r. postanowił wesprzeć dalsze prace badawcze. Uzyskane wkrótce potem kolejne dotacje pozwoliły badaczom na wykopanie szybu 48 3/4 łokcia oraz ośmiu nieco mniejszych studzienek. W ten sposób odkryto dwa źródła tryskające wodą „słoną i siarczystą”. To spowodowało, że „wszelkie poszukiwania stały się daremnymi, gdyż woda słona i siarczana wszystko zawsze zalewała” [1]. Dwa lata później

History of the Busko Zdrój SPA · Sulphurous waters of Busko Zdrój have been used for medicinal purposes for many centuries. Their beneficial therapeutic effect was and is appreciated, which also contributed to the popularity of the spa in this place. This article presents the history of spa treatment in the current site of the Busko Zdrój.

Keywords: Sulphurous waters, History, Busko Zdrój.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 489–492

buskie szyby obejrzał hr. Karl von Beust, dyrektor saskich kopalni z Weimaru. Jako znawca tematu szybko przekonał króla do budowy warzelni soli w Busku, a w roku 1783 – już jako dyrektor kompanii – zawarł kontrakt dający mu prawo wytwarzania soli. Dla potrzeb warzelni zawarto także umowę dzierżawną z klasztorem s. Norbertanek. Zapis dotyczący gruntów zawierających pokłady solanki zawarty został na 40 lat, zaś czynszem dzierżawnym dla Norbertanek miało być 1000 garnców soli rocznie. Rok później została uruchomiona produkcja, a w roku 1785 r. „istniały tamże dwie gardyernie po 300 stóp długości, dom do wytwarzania soli z dwoma kotłami, (...) magazyny, kuźnie, piece do wapna” [1]. Pracę w warzelni znalazło ponad 150 osób. Przez najbliższych 7 lat zakład dobrze prosperował, a produkcja soli była dość opłacalna. Swoje zainteresowanie techniką warzenia soli wyraził sam król Stanisław August. Monarcha osobiście odwiedził zakład 12 czerwca 1787 r. Dobre czasy skończyły się z momentem przyłączenia Buska do zaboru austriackiego. Wówczas na rynku pojawiła się znacznie tańsza sól wielicka i działalność warzelni w Busku stała się nierentowna. W ciągu kilku lat istnienia zakładu udało się wytworzyć 4000 cetnarów, czyli ok. 259 ton soli. Rząd Królestwa Polskiego jeszcze raz próbował wykorzystać naturalne

bogactwa Buska. W 1814 r. ponownie sięgnięto do źródeł solanki, ale jej gorzki smak i wysoki koszt pozyskiwania odwiódły władze od pomysłu. Pierwsza dekada XIX stulecia otworzyła w historii buskiego uzdrowiska nowy rozdział, a stało się to za sprawą miejscowego lekarza Jana Winterfelda. Naukowiec w 1808 r. zainicjował pierwsze badania leczniczych właściwości wód zalegających pod Buskiem. W 1819 r. do miasta przybył Feliks Rzewuski, generał napoleoński, by kierować dobrami ziemskimi po likwidacji klasztoru s. Norbertanek. Generał cierpiał z powodu reumatyzmu, a kąpiele w buskich wodach przyniosły mu ogromną ulgę. Wówczas Rzewuski postanowił udostępnić wody szerszemu gronu zainteresowanych. W latach 1820–1824 przeprowadził szeroko zakrojoną przebudowę poklasztornych obiektów, zbudował w nich pijalnię wód i zamontował specjalne wanny do kąpieli. Na pierwszych kuracjuszy nie trzeba było długo czekać. Już cztery lata później, w roku 1828, w uzdrowiskowych dokumentach odnotowano aż 202 kuracjuszy, pięć lat później liczba ta zwiększyła się kilkakrotnie, sięgając 1040 [3]. Warto dodać, że w początkowym okresie swojej działalności buskie uzdrowisko świadczyło swoje lecznicze usługi tylko w miesiącach letnich – w okresie od maja do października. Głównym powodem takiej sytuacji były uciążliwe warunki dojazdu do Buska. Nie bez znaczenia były warunki pobytowe, ponieważ pokoje gościnne nie były ogrzewane. Generał Rzewuski szybko pomyślał o kolejnych inwestycjach, w tym celu założył w Warszawie Towarzystwo Akcyjne z doktorem Enochem na czele. Działania Towarzystwa szybko doprowadziły do budowy nowego uzdrowiska. Tereny wydzierzawiono od Rządu na 25 lat, a projekty powierzono wybitnemu architektowi Henrykowi Marconiemu. W ten sposób powstało słynne sanatorium Marconi. Ten klasycystyczny zakład kąpielowy składał się z kilku mieszkań dla chorych, 50 pokoi kąpielowych z 80 wannami dla dorosłych i licznymi wanienkami dla dzieci. Dla uprzyjemnienia pacjentom czasu kuracji zadbano także o estetykę obiektu. Powstała sala reprezentacyjna, a na zewnątrz budynku zbudowano zadaszone kolumnady. W celu zapewnienia gościom milej rozrywki w obiekcie poklasztornym zbudowano salę balową, sprowadzono muzyków i zespół teatralny. Całość otoczono parkiem zaprojektowanym przez cenionego wówczas ogrodnika Hanusza. Dnia 1 czerwca 1836 r. odbyło się uroczyste otwarcie nowego zakładu kąpielowego – do dziś ta data uznawana jest za początek działalności buskiego uzdrowiska. Niewątpliwie dodać tu trzeba, że rozwój strefy uzdrowiskowej miał ogromny wpływ na gospodarczy rozwój całego miasta. Dla wygody kuracjuszy sprowadzono piekarza, wykopano studnię z wodą pitną, bogato zaopatrzone rynek mięsny

i nabiałowy, nie brakowało także wina. Nieocenione właściwości lecznicze wód z Buska, w połączeniu z atrakcyjną infrastrukturą szybko przyniosły uzdrowisku sławę i rozgłos nie tylko w kraju, ale także za jego granicami: w Rosji, Niemczech i na Węgrzech [4]. Podczas gdy inwestorzy i budowlancy przyczyniali się do gospodarczego rozwoju miasta, naukowcy i specjaliści balneologii prowadzili szczegółowe prace badawcze, które miały na celu ustalenie charakterystyki buskiej wody oraz, co ważniejsze, zbadanie jej leczniczego wpływu na poszczególne schorzenia. Dla uczonych istotne było także poznanie wszystkich możliwości i sposobów stosowania wód siarczkowych. Na podstawie prowadzonych badań oraz zdobytych doświadczeń powstało wiele prac naukowych poświęconych balneologii. Ich autorami byli uznani lekarze, farmaceuci, chemicy. Już w podręczniku Józefa Belza „O wodach mineralnych uważanych szczególnie pod względem sposobów i historii ich rozbioru” z 1829 r. opisano metodykę oznaczania składu i właściwości mineralnych wód z Buska. Znajdziemy tutaj też pierwszą polską definicję wód siarczkowych. Belz twierdził, iż „nazywamy wodami mineralnymi lekarskimi źródła powstające w łonie ziemi, wywierające mocą swoich pierwiastków znaczne działanie na organizm zwierzęcy”. Naukowiec ponadto dokonał podziału wód siarczkowych, opisał także procedurę ich „rozbioru”, podając również wskazówki odpowiedniego poboru próbek do badań. Autor pierwszego podręcznika o wodach siarczkowych negatywnie ocenił próby sztucznej produkcji wód leczniczych, jakich podejmowano się wówczas w Europie, zwracając szczególną uwagę na niedokładność analiz. Bogata teoria wypracowana przez Józefa Belzę była znamiętą podstawą dalszych badań nad buskim „skarbem”. Pierwszej naukowej analizie składu chemicznego wody z Buska podjął się Ferdynand Werner w 1830 r. – assessor Farmacji w Radzie Głównej Lekarskiej. Wyniki jego badań dwa lata później ukazały się pod postacią opracowania zatytułowanego „Rozbiór chemiczny wody mineralnej znajdującej się pod miastem Busk”. Co ciekawe – choć używana w nim terminologia i jednostki miar znacznie różniły się od stosowanych obecnie, to uzyskane wyniki są dość porównywalne z tymi, które publikują naukowcy nam współcześni [2]. W pierwszych latach funkcjonowania buskiego uzdrowiska pacjentami opiekował się doktor Grygowicz z Pińczowa. W tym czasie lekarz zdrojowy; warszawski specjalista Adolf Berends w swej pracy naukowej opartej na doświadczeniach buskiego leczenia uzdrowiskowego pisał, że doświadczenie takiego lekarza pozwala określić optymalny kształt terapii. Podczas swojego pobytu w Busku Berends opisał szczegółowo proces leczenia kąpielami i kuracją pitną, wskazał najskuteczniejsze metody terapii

uzdrowskiej, przestrzegł także przed niewłaściwymi zabiegami i przedawkowaniem leczenia. Wytyczne opracowane przez Adolfa Berendsa do dziś nie straciły wiele na aktualności.

Innym opracowaniem, które warto tu przytoczyć jest dzieło doktora Jana Oczapowskiego. Warto zaznaczyć, że zyski ze sprzedaży jego książki pt. „Wiadomości o użyciu wód buskich w leczeniu różnych chorób” autor przeznaczył na budowę szpitala dla ubogich pod wezwaniem św. Mikołaja. Placówkę, wspartą finansowo przez samego cara Mikołaja I, oddano do użytku w 1837 r. Ważnym wydarzeniem dla rozwoju działalności buskiego uzdrowiska była z pewnością modernizacja systemu doprowadzania wody i zastosowanie przy okazji wielu nowoczesnych, jak na owe czasy, rozwiązań technicznych. Wspomnieć należy, iż właśnie wtedy – w połowie XIX w. – do zabiegów zaczęto stosować muł leczniczy rozcieńczany wodą mineralną. W ostatnich dekadach dziewiętnastego stulecia rurociąg drewniany zamieniono na żeliwny, a w miejsce czterokonnego kieratu wprowadzono maszynę parową do napędzania pomp. W tym czasie w Busku leczono blisko pół tysiąca pacjentów rocznie.

Powstanie styczniowe źle wpłynęło na kondycję uzdrowiska. Busko utraciło prawa miejskie, wygasła również umowa dzierżawna parafowana jeszcze przez Rzewuskiego. W 1864 r. uzdrowisko buskie przeszło na skarb państwa. Zaniechano niektórych zabiegów, nie modernizowano maszyn i urządzeń, nie kupowano nowego sprzętu, za to nie zmieniły się walory lecznicze wód i wysoki poziom opieki lekarskiej. Podkreślano sporą wydajność ujęć i stale rosnącą liczbę kuracjuszy przyjeżdżających do Buska. Michał Zieleniewski, współzałożyciel Komisji Balneologicznej, w swoich opracowaniach podaje statystyki mówiące o 900 pacjentach rocznie i 24 tysiącach wydanych zabiegów kąpielowych [5]. W 1874 r. dzierżawcą uzdrowiska buskiego został Lubieński, a następnie lekarz Aleksander Dobrzański. Ten wybitny specjalista, założyciel Warszawskiego Towarzystwa Okulistycznego, rozpoczął modernizację uzdrowiska. Zalecił nowe odwierty, przez co wydajność okazała się dwukrotnie większa od wcześniej istniejących. Niestety inwestycja okazała się być bardzo kosztownym przedsięwzięciem i doprowadziła Dobrzańskiego do bankructwa. Wskutek tego uzdrowisko w 1893 r. zlicytowano, a rok później trafiło ono w ręce Komisji Rządowej. Pod koniec XIX w. oddano do użytku nowe odwierty, a z początkiem XX stulecia przebudowano ujęcia stare. Wprowadzono kolejne unowocześnienia, a towarzyszył temu wzrost liczby pensjonatów prywatnych. Busko zyskało na renomie, zdobyło sławę i rozgłos. W 1899 r. leczono tu 2431 kuracjuszy, którym wydano aż 50 tysięcy kąpeli [2]. W 1916 r. Busko odzyskało prawa

miejskie, stając się także siedzibą władz powiatu. Dwa lata później, po odzyskaniu przez Polskę niepodległości w 1918 r., zainicjowano działalność Państwowego Zakładu Zdrojowego, podlegającego Generalnej Służbie Zdrowia Ministerstwa Spraw Wewnętrznych. Dyrektorem zakładu został doktor Grabowski, a wkrótce po nim uzdrowiskiem przez 16 lat – do końca swojego życia – kierował inż. Michał Byszewski. W tym czasie przeprowadzono liczne remonty i modernizacje. Zamknięto lub unowocześniono stare, wyeksploatowane ujęcia, wykonano kilka nowych odwiertów. Rok 1918 jest ważny dla historii buskiego uzdrowiska nie tylko ze względu na odzyskanie niepodległości, ale także z uwagi na początek specjalistycznego leczenia dzieci. W 1926 r. ze społecznych składek wybudowano nowy pawilon, do którego maluchy mogły przeprowadzić się z dotychczasowych namiotów użyczonych przez Czerwony Krzyż. Trzy lata później przy szpitalu uruchomiono szkołę, a całe sanatorium uzyskało przydomek „Górka”, używany aż do dziś. Rok 1936 to kolejny oddany do użytku obiekt sanatoryjny – Wojskowy Szpital Sezonowy. Przez cały okres II wojny światowej strefa uzdrowska służyła wyłącznie hitlerowcom. Obiekty były konsekwentnie grabione i dewastowane, mimo to już w kilka miesięcy po zakończeniu działań wojennych sanatorium wznowiło działalność. Wykonywano nowe odwierty, prowadzono analizy i szczegółowe badania wody. Decyzja o rozbudowie uzdrowiska podjęta została w 1952 r., a rok później Państwowy Zakład Zdrojowy został przekształcony w Przedsiębiorstwo Państwowe Uzdrowisko Busko. To rozwiązanie przyczyniło się do uzyskania sporych dotacji finansowych. Pieniądze spożytkowano na poprawę infrastruktury drogowej, liczne remonty i przebudowy, powstała także linia kolejowa łącząca Busko z Kielcami. W latach następnych do użytku oddano kolejne sanatoria branżowe: Nida, Włókniarz, Rafał i rozpoczęto prace związane z poszukiwaniem nowych źródeł wód leczniczych, gdyż wydajność dotychczas istniejących przestała być wystarczająca. Od 1962 r. do 1977 r. powstało aż 6 nowych odwiertów z wodami siarczkowymi lub jodowobromowymi. Jednocześnie unowocześniano rurociągi, poszukując odpowiednich materiałów do ich budowy, borykano się także z problemem magazynowania zapasów wody w otwartych zbiornikach. W 1966 r. buskie uzdrowisko otrzymało tytuł najładniejszego uzdrowiska w Polsce, co zaowocowało znacznym wzrostem liczby kuracjuszy. W latach 80. XX w. w buskich sanatoriach leczono ponad 15 tysięcy pacjentów [6]. Końcówka XX stulecia przyniosła jeszcze bardziej optymistyczne statystyki, mówiące o 35 tysiącach kuracjuszy rocznie i 500 tysiącach wydanych kąpeli. W pierwszej dekadzie

XXI w. pojawiły się problemy z malejącą wydajnością istniejących ujęć. Poszukiwano więc nowych źródeł wód leczniczych. Zadanie to udało się kieleckiemu geologowi Ryszardowi Lisikowi, który wytypował rejon Lasu Winiarskiego jako miejsce występowania wód siarczkowych. Pierwsze próby odwiertów potwierdziły tezę postawioną przez geologa. W kwietniu 2009 r. nowe źródło otrzymało imię Zuzanna – na cześć matki chrzestnej Zuzanny Borek – i zostało oficjalnie uruchomione, a dziś z powodzeniem zasila bazę uzdrowską miasta [2]. Kolejny niezwykle ważny rozdział w najnowszej historii uzdrowiska rozpoczął się 16 stycznia 2013 r. Wtedy to w sanatorium Marconi podpisano umowę o komunalizacji Uzdrawiska Busko Zdrój [7]. Tym samym spółka trafiła w ręce samorządu Województwa Świętokrzyskiego. Umowa o komunalizacji była finałem wielu intensywnych działań, jakie podejmowali pracownicy uzdrowiska i przedstawiciele lokalnych samorządów w obliczu zagrożenia prywatyzacją. W ostatnich latach

buskie uzdrowisko odwiedza rocznie około 25 tysięcy kuracjuszy, którzy mogą korzystać z 70 różnych zabiegów. Z myślą o wysokim poziomie usług medycznych baza lokalowa uzdrowiska stale jest remontowana i poszerzana. Już wkrótce uzdrowisko zostanie poddane kolejnym modernizacjom, tym razem przy wsparciu unijnych dotacji.

Otrzymano: 2014.07.31 · Zaakceptowano: 2014.08.10

Piśmiennictwo

1. Berends A.: Busko i źródło mineralne pod niem znajdujące się. Warszawa: A.E Gluckskberg, 1834.
2. Borek A.: Wody siarczkowe w rejonie Buska Zdroju – praca zbiorowa pod redakcją Ryszarda Lisika. Kielce, 2010.
3. Mendelowski S.: Busko Zdrój perła Poniżia. Krosno, 2004.
4. Łubieńska A.: Krótki opis Buska i jego okolic. Warszawa, 1842.
5. Zieleniewski M.: Rys balneologii powszechnej. Warszawa [nakł. wł.], 1873.
6. Zardzewiały M.: Uzdrawiska kieleckie – ochrona wód leczniczych w uzdrawisku Busko. Busko Zdrój, 1983.
7. Lechowska K.: Komunalizacja Uzdrawiska Busko Zdrój zatwierdzona. Tygodnik Poniżia. Styczeń 2013, 3.

Janina Fetlińska, kalendarium wspomnień

Wojciech Giermaziak¹, Beata Postołowicz²

¹Główna Biblioteka Lekarska im. St. Konopki w Warszawie

²Oddział Głównej Biblioteki Lekarskiej w Ciechanowie

Adres do korespondencji: Wojciech Giermaziak, ul. Wojska Polskiego 51, 06-400 Ciechanów,
e-mail: gblciechanow@wp.pl



Rycina 1. Janina Fetlińska (1952–2010), dr n. med., pielęgniarka, senator RP VI i VII kadencji, polityk

Janina Fetlińska (**rycina 1**) urodziła się 14 czerwca 1952 r. w miejscowości Tuligłowy, woj. podkarpackie, w rodzinie o silnych tradycjach patriotycznych. Szkołę podstawową ukończyła w 1966 r. Następnie zamieszkała w Krakowie, gdzie w 1971 r. ukończyła Liceum Medyczne Pielęgniarstwa. Po uzyskaniu dyplomu pielęgniarki podjęła pracę w Klinice Chirurgii Szcękowej Państwowego Szpitala Klinicznego nr 1 przy Akademii Medycznej w Krakowie w celu odbycia dwuletniego stażu niezbędnego wówczas do podjęcia studiów. Egzamin wstępny na jedyny wówczas Wydział Pielęgniarski Akademii Medycznej w Lublinie zdała z drugą lokatą. Uczelnię ukończyła z wyróżnieniem w 1977 r. W tym samym roku, po zawarciu związku małżeńskiego, na stałe zamieszkała w Ciechanowie.

Jako pierwsza pielęgniarka w Polsce odbyła szkolenie specjalizacyjne pierwszego stopnia w zakresie medycyny społecznej, uzyskując w 1980 r. prawo do tytułu magistra pielęgniarstwa medycyny społecznej. Drugi stopień specjalizacji z zakresu organizacji ochrony zdrowia uzyskała w 1984 r.² Dwa lata później, w 1986 r., w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, jako pierwsza pielęgniarka w Polsce obroniła dysertację doktorską na temat *Ocena zjawiska fluktuacji pielęgniarek w Polsce*³. W 1992 r. ukończyła Podyplomowe Studium Ekonomiki Zdrowia na Wydziale Nauk Ekonomicznych Uniwersytetu Warszawskiego⁴.

Janina Fetlińska (1952–2010) · Janina Fetlińska (1952–2010), a nurse, PhD, a university tutor, a politician, Polish senator of VI and VII term, the first Polish nurse with PhD medical degree in nursing and a specialization degree in social medicine. The manager of Ciechanowie Konsorcjum Zdrowia (the Ciechanów Health Consortium Organization), The president of Mazowieckie Centrum Zdrowia Publicznego (Masovian Centre of Public Health), an expert and director of the Primary Health Care Development Programme. She was taking an active part in the work of the World Bank and the Phare Programme in the field of PHC (1993–94). Janina Fetlińska was a tutor and a lecturer in the Higher School of Humanities in Pultusk and the State Higher Vocational School in Ciechanów. She was an initiator of Ciechanów and Academic Health Forum, an expert in the field of school textbooks on public health and nursing. She was the author of numerous articles and research papers in the field of public health, health promotion and nursing. She died in a presidential plane crash at Smolensk on 10 April 2010.

Keywords: nursing, nurse, biographies, politics, nursing education, history of the twentieth and twenty-first century.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 493–500

Działalność zawodowa

Pracę zawodową Janina Fetlińska podjęła 15 lipca 1977 r. w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Ciechanowie na stanowisku młodszego asystenta, następnie kierownika Wojewódzkiego Ośrodka

¹ Autoreferat: z uwzględnieniem działalności zawodowej, organizacyjnej i naukowo-badawczej oraz dydaktyczno-wychowawczej; archiwum rodzinne rodziny Fetlińskich, relacje ustne rodziny i współpracowników, s.1.

² Lipińska M., Fetlińska Janina z d. Galicka, [w:] Słownik Biograficzny Polskich Nauk Medycznych XX wieku/ pod red. B. Urbaneck, T. 3, z. 3, Warszawa 2011, s. 12.

³ Autoreferat..., op. cit., s. 1.

⁴ Lipińska M., Wspomnienie o śp. Janinie Fetlińskiej z d. Galickiej (1952–2010), „Medycyna Nowożytna” 2009/2010, nr 1–2 s. 247.

Doskonalenia Kadr Medycznych. Funkcję tę pełniła do 1984 r., łącząc ją jednocześnie z obowiązkami wizytatora średnich szkół medycznych, obejmując nadzorem pedagogicznym placówki w Ciechanowie i Działdowie⁵. Po powrocie z urlopu wychowawczego, w latach 1988–1991 pracowała w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym na stanowisku kierownika Sekcji Analiz w Dziale Metodyczno-Organizacyjnym. W 1991 r. została powołana na stanowisko dyrektora oddziału Wojewódzkiego Zespołu Metodycznego Opieki Zdrowotnej w Ciechanowie, który w 1993 r. zmienił nazwę na Ciechanowski Ośrodek Organizacji i Ekonomiki Ochrony Zdrowia. Reforma administracyjna przeprowadzona w 1999 r. ponownie zmieniła nazwę placówki na Mazowieckie Centrum Zdrowia Publicznego w Warszawie. W 2002 r. została kierownikiem oddziału terenowego tej placówki w Ciechanowie. W latach 1999–2001 pracowała w Mazowieckim Urzędzie Wojewódzkim w Warszawie⁶.

W 1991 r. współzarządzany przez Janinę Fetlińską i lekarza wojewódzkiego zespół wygrał Konkurs Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej oraz Banku Światowego na utworzenie eksperymentalnego konsorcjum zdrowia w ramach projektu rządu polskiego i Banku Światowego Reformy Polskiej Służby Zdrowia. Był to duży sukces, gdyż na konkurs wpłynęło 21 innych projektów z różnych środowisk, dysponujących nierzadko zapleczem akademickim⁷. J. Fetlińskiej powierzono wówczas prowadzenie tego projektu – została dyrektorem Biura Ciechanowskiego Konsorcjum Zdrowia. Celem działania konsorcjum miała być integracja działań opieki zdrowotnej na poziomie regionalnym, obejmująca swym zasięgiem obszar większy niż jedno województwo⁸. Głównym zadaniem miała być poprawa stanu zdrowia ludności poprzez rozwój promocji zdrowia, restrukturyzację podstawowej opieki zdrowotnej, wzmocnienie zarządzania poprzez monitorowanie leków, informatyzację oraz konsolidację szpitali. Do priorytetów klinicznych zaliczono kardiologię, onkologię, pomoc doraźną oraz opiekę nad matką i dzieckiem⁹.

Działalność organizacyjna i naukowo-badawcza

Praca na stanowisku dyrektora Biura Ciechanowskiego Konsorcjum Zdrowia pozwoliła Janinie Fetlińskiej na podjęcie szeregu prac badawczych,

szkoleniowych i organizacyjnych związanych z planowaniem strategicznym w ochronie zdrowia. Także z planowaniem i wdrażaniem regionalnych programów prewencyjnych oraz wypracowaniem kompetencji i miejsca pielęgniarek rodzinnych w kształtującej się koncepcji Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) opartej o system lekarza rodzinnego¹⁰. Podkreślała, iż problematyka ta wymaga systematycznego monitoringu, opracowań naukowych, a w konsekwencji konkretnych działań decydentów¹¹. Działanie na rzecz rozwoju zawodowego i kształcenia pielęgniarek było zawsze priorytetem w pracy Janiny Fetlińskiej.

Odbyta w ramach powyższego projektu podróż studialna do Stanów Zjednoczonych (1992 r.) pozwoliła J. Fetlińskiej poznać kompetencje pielęgniarki zdrowia publicznego, jej przygotowanie zawodowe i różnorodne rozwiązania organizacyjne.

W oparciu o zdobyte doświadczenie i pracę Zespołu ds. Kompetencji i Kształcenia Pielęgniarek i Położnych Środowiskowo-Rodzinnych Ciechanowskiego Konsorcjum Zdrowia, który wówczas powołała, zostały przygotowane podstawowe koncepcje dla przygotowywanej reformy podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce, m.in. kompetencje pielęgniarki środowiskowo-rodzinnej, programy kursów kwalifikacyjnych dla pielęgniarek, zakres usług pielęgniarskich w podstawowej opiece zdrowotnej oraz propozycje wynagradzania pielęgniarek i położnych w Podstawowej Opiece Zdrowotnej¹².

W latach 1994–95 brała udział w realizacji programu wynikającego z *Umowy w sprawie projektu instytucjonalnego wzmocnienia Polskiej Izby Pielęgniarek i Położnych z Kanadyjskim Stowarzyszeniem Pielęgniarek i WHO-skim Centrum ds. Międzynarodowego Rozwoju Pielęgniarstwa przy Szpitalu Mount Sinai w Toronto*. Jako wicedyrektor, a następnie dyrektor tego projektu odbyła kolejną studialną podróż do Toronto i Ottawy, której celem było zapoznanie się z kanadyjską reformą systemu ochrony zdrowia, zwłaszcza na płaszczyźnie podstawowej opieki zdrowotnej oraz kształcenia pielęgniarek. Zdobyte cenne doświadczenie posłużyło do budowy i rozwoju polskiej koncepcji POZ¹³.

W latach 1992–1993 była członkiem zespołu przygotowującego pierwszą wersję koncepcji POZ pod kierunkiem Marka Balickiego. W 1994 r. na

⁵ Lipińska M., Fetlińska..., op. cit., s. 13.

⁶ tamże

⁷ Fetlińska J., Borowik L., Sopliska E., Program profilaktyki chorób układu krążenia w Ciechanowskim Konsorcjum Zdrowia „Zdrowie w rytmie serca” 1992–2012 – pilotaż rozwiązań systemowych, „Promocja Zdrowia Nauki Społecznej i Medycyna” 1994, nr 3–4, s. 97–98.

⁸ W skład ciechanowskiego wszech Zespół Opieki Zdrowotnej Przasnysz w województwie ostrołęckim, wyjaśnienie autorki.

⁹ Kornatowski M., Planowanie strategiczne w opiece zdrowotnej – doświadczenia Ciechanowskiego Konsorcjum Zdrowia, „Antidotum” 1994, nr 2, s. 8–9.

¹⁰ Lipińska M., Wspomnienie o..., op. cit. s. 248.

¹¹ Fetlińska J., Miejsce pielęgniarstwa w modelu lekarza rodzinnego w polskiej reformie służby zdrowia – założenia i rzeczywistość, I Podlaska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Pielęgniarstwo we współczesnej medycynie 19–20 maj 2000, Materiały zjazdowe, Białystok 2000: 65.

¹² Autoreferat..., op. cit., s. 3.

¹³ tamże

prośbę Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej przygotowała *Suplement do programu Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej Przekształcenia POZ. Strategia realizacji celów (maj 1994)*, który stanowił wykładnię stanowiska pielęgniarek w zakresie rozumienia ich miejsca w systemie POZ¹⁴. Jako ekspert brała udział w konferencjach, dyskusjach, seminariach i licznych pracach zespołowych związanych z projektem reformy rozwoju POZ¹⁵ w ramach programu PHARE. Wysoko ceniła sobie także doświadczenie zdobyte podczas prac w Zespole Ekspertów ds. Pielęgniarstwa w POZ przy Biurze Naczelnej Pielęgniarki Kraju (1994–1995). W latach 1993–1998, w ramach utworzonego Zespołu ds. Promocji Zdrowia przy Biurze Ciechanowskiego Konsorcjum Zdrowia (którego była dyrektorem), przewodniczyła przygotowaniu koncepcji, a następnie wdrożeniu licznych programów z zakresu profilaktyki chorób i promocji zdrowia, np.:

- *Ciechanowski Program Profilaktyki Chorób Układu Krążenia na lata 1992–2012*
- *Ciechanowski Program Zapobiegania Urazom, Wypadkom, Zatruciom na lata 1994–2014*
- *Ciechanowski Program Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 1996–2006.*

Na szczególne uznanie i wysoką ocenę Biura Regionalnego WHO w Kopenhadze oraz Krajowy Zespół Specjalistów Regionalnych w zakresie kardiologii pod przewodnictwem dyrektora Instytutu Kardiologii prof. dr. hab. med. Z. Sadowskiego zasłużył program kardiologiczny.

W konsekwencji zalecono jego wprowadzenie w regionie północno-wschodniej Polski¹⁶.

Janina Fetlińska opracowała i decyzją odpowiednich władz wprowadziła w życie następujące programy promocji zdrowia:

- **Zdrowie w rytmie serca** – Program Profilaktyki Chorób Układu Krążenia w Ciechanowskim Konsorcjum Zdrowia na lata 1992–2012. Opracowany w składzie: L. Borowik, M. Kosińska, L. Marcinowicz pod kierunkiem J. Fetlińskiej – zaakceptowany przez Lekarza Wojewódzkiego E. Soplińską; zatwierdzony przez Wojewodę Ciechanowskiego A. Wojdyło;
- **Ciechanowski program zapobiegania urazom, wypadkom i zatruciom w Ciechanowskim Konsorcjum Zdrowia na lata 1995–2014.** Opracowany w składzie: T. Bielska, T. Kiwit, M. Kosińska, K. Radoń, E. Senddecka, E. Tomaszek, M. Zagroba pod kierunkiem J. Fetlińskiej – zaakceptowany przez Lekarza Wojewódzkiego E. Soplińską;
- **Program Ciechanów – Zdrowe Miasto. Urząd Miejski w Ciechanowie Ciechanowskie Konsorcjum**

Zdrowia. Red. i oprac. B. Żywiecka, K. Radoń-wprowadzony uchwałą Rady Miasta;

- **Mazowiecki Program Promocji Zdrowia na lata 2001–2005.** Opracowany przez Mazowieckie Centrum Zdrowia Publicznego w Warszawie, Mazowiecka Regionalną Kasę Chorych w Warszawie. Zespół autorski pod przewodnictwem J. Fetlińskiej i J. Karskiego.

Praca, zaangażowanie i doświadczenie zdobyte przy realizacji powyższych programów zaowocowały zaproszeniem Janiny Fetlińskiej do zespołów powołanych w 1995 r. i 1996 r. przez dyrektora Centrum Kształcenia Podyplomowego Pielęgniarek i Położnych w celu opracowania programów specjalizacji dla pielęgniarek i położnych – *Blok ogólnozawodowy* (wspólny dla wszystkich specjalizacji), *Program kursu kwalifikacyjnego dla pielęgniarek środowiskowo-rodzinnych* oraz *Program specjalizacji dla pielęgniarek środowiskowo-rodzinnych*. W latach 1999–2001 była koordynatorem Projektu Pokazowego *Rozwój Infrastruktury dla Promocji Zdrowia i Prewencji Chorób Układu Krążenia na poziomie lokalnym w Polsce* prowadzonego przez Instytut Kardiologii w ramach współpracy z Bankiem Światowym, obejmując swym działaniem 20 gmin województwa mazowieckiego i 10 województwa małopolskiego. Rezultatem prac nad tym projektem było przygotowanie metodyki pracy liderów promocji zdrowia w społecznościach lokalnych i realizacji promocji zdrowia w swoim środowisku¹⁷.

Działalność akademicka

Janina Fetlińska po 1996 r. zaangażowała się w działalność edukacyjną. Podkreślała, że pielęgniarstwo może rozwijać się jedynie poprzez dobre jakościowo kształcenie przed- i podyplomowe oraz umożliwienie zdobywania tytułów naukowych pielęgniarkom i położnym. Żyła sprawami ochrony zdrowia i pielęgniarek. Doskonale rozumiała problemy środowiska i znała jego potrzeby. Marzyło jej się, by pielęgniarki opiekujące się pacjentami posiadały wyższe wykształcenie. Studia pielęgniarskie istniały wówczas wyłącznie w Lublinie. Podjęcie studiów przez pielęgniarki pracujące w systemie zmianowym było niemożliwe. Studia zaoczne podejmować mogły tylko pielęgniarki zajmujące się dydaktyką, prowadzące zajęcia z uczennicami szkół medycznych. Reprezentowała stanowisko, że studia trzeba zorganizować na miejscu. Podjęte rozmowy w sprawie stworzenia w Ciechanowie filii szkoły lubelskiej przyniosły wymierne korzyści: rozpoczęto

¹⁴ Lipińska M., Fetlińska Janina..., op. cit. s. 14.

¹⁵ Autoreferat... op. cit. s. 4.

¹⁶ Autoreferat... op. cit. s. 4.

¹⁷ tamże

nawet nabór pielęgniarek na studia wyższe - zgłoszono około 360 kandydatek. Pomysł nie mógł być jednakże zrealizowany z uwagi na rozporządzenie zakazujące tworzenia filii.

W odpowiedzi na rosnące zapotrzebowanie kształcenia osób zajmujących się promocją zdrowia J. Fetlińska podjęła próbę kształcenia pielęgniarek na poziomie akademickim. Dzięki zdecydowanej postawie i konkretnej argumentacji¹⁸ J. Fetlińskiej oraz przychylności ówczesnego rektora Wyższej Szkoły Humanistycznej w Pułtuskach w 1996 r. uruchomiono Instytut Edukacji Zdrowotnej i Promocji Zdrowia w Ciechanowie na Wydziale Pedagogicznym, umożliwiając tym samym kadrze pielęgniarskiej zdobywanie tytułu magistra, jak również poszerzania doświadczeń zawodowych. Janina Fetlińska prowadziła wówczas wykłady z zakresu zdrowia publicznego, ćwiczenia z zarządzania w promocji zdrowia oraz seminaria licencjackie i magisterskie. Do 2004 r. około 800 pielęgniarek i położnych uzyskało tytuł licencjata i magistra pedagogiki tej specjalności. J. Fetlińska wypromowała 17 magistrów, a 80 osób uzyskało tytuł licencjata. Zrecenzowała także ponad 100 prac licencjackich i 20 magisterskich¹⁹. Wykładowcą tej uczelni była do września 2005 r.²⁰

W 1998 r., jako inicjatorka dostrzegająca potrzebę kształcenia pielęgniarek na poziomie wyższym, wysunęła również wniosek rozważający koncepcję utworzenia kierunku pielęgniarstwo w ramach studiów licencjackich. Wiązało się to ściśle z utworzeniem Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Ciechanowie. Inicjatywa jej powstania zrodziła się w 1997 r. W roku następnym odbyło się spotkanie informacyjne z udziałem władz wojewódzkich, powiatowych, miejskich, posłów oraz przedstawicieli Politechniki Warszawskiej. Omówiono m.in. kwestie prawne i powołano komitet organizacyjny. Z pozytywną aprobatą spotkał się apel Janiny Fetlińskiej, by rozważyć utworzenie w uczelni wielu specjalności, poprzez wchłonięcie niektórych istniejących kierunków w szkołach pomaturalnych i kolegiach. Ustalono wówczas, że sprawami lokalowymi (te bowiem okazały się najłatwiejsze: w ofercie było dziesięć budynków do zagospodarowania) i wyposażeniem laboratoriów zajmą się władze miasta i powiatu. Środki finansowe pochodzić miały z budżetu państwa, samorządów terytorialnych oraz

środków własnych wypracowanych przez fundację PWSZ w Ciechanowie²¹.

Oprócz działalności przygotowującej zaplecze logistyczne uczelni – również z inicjatywy Janiny Fetlińskiej – rozpoczęto prace nad wnioskiem do Ministerstwa Edukacji Narodowej²² w celu uzyskania zgody na uruchomienie kształcenia. Uzyskanie przychylniej opinii było trudnym przedsięwzięciem, z uwagi na brak opracowanych standardów kształcenia, rozproszoną bazę lokalową oraz niewysokie środki budżetowe. Proces opiniowania wniosku przez komisję trwał dosyć długo²³, bowiem dopiero w lipcu 2001 r. Rada Ministrów Rzeczypospolitej Polskiej, pod przewodnictwem Premiera Jerzego Buzka, podjęła uchwałę o utworzeniu Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Ciechanowie z oddziałem zamiejscowym w Mławie²⁴. W strukturach nowo powstałej uczelni utworzono Instytut Ochrony Zdrowia, z kierunkiem pielęgniarstwo. W 2002 r. J. Fetlińska została zatrudniona na stanowisku dyrektora Instytutu Ochrony Zdrowia, pracując jako profesor do października 2005 r. Prowadziła wówczas zajęcia dydaktyczne z zakresu promocji zdrowia, zdrowia publicznego oraz metodologii badań naukowych i pisanie pracy licencjackiej. Była twórcą studenckiego koła naukowego przy Zakładzie Zdrowia Publicznego. Prowadziła badania zachowań zdrowotnych studentów, kampanie promocji zdrowia, a także konferencje naukowo-szkoleniowe z udziałem studentów, nauczycieli i pielęgniarek²⁵.

W 2003 r. uruchomiono także studia pomostowe dla pielęgniarek dyplomowanych, a w 2005 r. kształcenie na kursach specjalizacyjnych, kwalifikacyjnych oraz doszkalających. W 2003 r. uczelnia, uzyskując wysoką ocenę komisji, otrzymała akredytację Krajowej Rady Akredytacyjnej Szkolnictwa Medycznego dla kształcenia na kierunku pielęgniarstwo w Instytucie Ochrony Zdrowia PWSZ w Ciechanowie²⁶.

Janina Fetlińska podkreślała, iż powołanie Instytutu Ochrony Zdrowia w PWSZ w Ciechanowie jest kontynuacją 40-letniej tradycji kształcenia pielęgniarek w tym mieście. Rozpoczęto je utworzeniem w latach 60. XX w. Państwowej Szkoły Asystentek Pielęgniarstwa Polskiego Czerwonego Krzyża, następnie Liceum Medycznego Pielęgniarstwa, Medycznego Studium Zawodowego i Zespołu Szkół Medycznych²⁷.

¹⁸ J. Fetlińska przekonywała m.in., że WSH w Pułtuskach byłaby wówczas jedyną na Mazowszu (oprócz stolicy) – mającą uprawnienia szkoły wyższej – placówką kształcąca pielęgniarki, wyjaśnienie autorki.

¹⁹ tamże

²⁰ Lipińska M., Fetlińska... op. cit. s. 18.

²¹ tamże

²² Pielęgniarstwo wczoraj, dziś, jutro..., pod red. Marcysiak M. i in., Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Ciechanowie 2010, s. 9.

²³ Fetlińska J., Pierwsi absolwenci... op. cit. s. 25

²⁴ 10 lat Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Ciechanowie i Mławie, Ciechanów 2011, s. 6.

²⁵ Autoreferat..., op. cit. s. 9.

²⁶ Lipińska M., Fetlińska..., op. cit., s. 18.

²⁷ Fetlińska J., Pierwsi absolwenci..., op. cit., s. 25.

Pełniąc funkcję dyrektora Instytutu Wydziału Zdrowia, Janina Fetlińska pragnęła stworzyć optymalne warunki kształcenia i rozwoju. W tym celu podjęła próbę pozyskania dla Ciechanowa oddziału Głównej Biblioteki Lekarskiej. Wiara w powodzenie, optymizm i determinacja, przy poparciu władz Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej oraz przychylności ówczesnego dyrektora GBL dr. A. Tulczyńskiego doprowadziły do szczęśliwego finału. Po około czterech latach wysiłków, w 2005 r. ciechanowski oddział rozpoczął swą działalność w murach Instytutu Ochrony Zdrowia PWSZ.

Na uroczystym otwarciu w marcu 2006 r. senator Janina Fetlińska wypowiedziała znamienne słowa: *dzisiejsza uroczystość jest dowodem na to, że marzenia się spełniają, jeżeli się czegoś bardzo chce i ciężko na to pracuje, można wiele osiągnąć* (rycina 2). Uroczystość uświetniły przemówienie m.in. dyrektora GBL dr. Aleksandra Tulczyńskiego oraz rektora PWSZ prof. dr. hab. inż. A. Kolasy, który podkreślił ogromną rangę biblioteki. Wskazał, jak ważnym jest elementem kształcenia, szansą dla studentów, wykładowców akademickich oraz całego ciechanowskiego środowiska medycznego. Wśród zaproszonych gości znaleźli się m.in. dyrektor Departamentu Nauki i Szkolnictwa Wyższego R. Danielewicz, prof. B. Mossakowska, poseł A. Sopliński, dyrektor Delegatury Urzędu Marszałkowskiego T. Kałużyński, prezydent miasta W. Wardziński, zastępca dyrektora GBL Ewa Chrobak oraz pełnomocnik dyrektora ds. oddziałów terenowych GBL M. Sobczak. O znaczeniu ciechanowskiego oddziału świadczyła również obecność lekarzy, pielęgniarek oraz dyrektora Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Ciechanowie Z. Trzeciaka²⁸. Podczas uroczystej inauguracji oddziału senator J. Fetlińskiej i rektorowi PWSZ A. Kolasie przyznany został honorowy tytuł „Amici Bibliothecae”²⁹ (rycina 3).

Działalność naukowa

Janina Fetlińska opublikowała kilkadziesiąt artykułów naukowych z zakresu pielęgniarstwa, promocji zdrowia i zdrowia publicznego³⁰. Uczestniczyła w zjazdach, konferencjach i sympozjach naukowych. Brała udział jako wykładowca w szkoleniach dla nauczycieli. Organizowała Olimpiady Pielęgniarskie i Położnicze. Prowadziła szkolenia wewnątrzzakładowe dla lekarzy i pielęgniarek w ciechanowskim szpitalu i innych zakładach opieki zdrowotnej. Była rzeczoznawcą w zakresie pod ręczników szkolnych i materiałów dydaktycznych



Rycina 2. Uroczystość otwarcia oddziału Głównej Biblioteki Lekarskiej w Ciechanowie. Źródło: archiwum prywatne M. Zagroba



Rycina 3. Otwarcie Oddziału GBL w Ciechanowie. Źródło: archiwum oddziału GBL w Ciechanowie

do przedmiotów: zdrowie publiczne oraz pielęgniarstwo w podstawowej opiece zdrowotnej dla zawodów nauczanych w publicznych szkołach medycznych. Gromadziła materiały związane z działalnością wybitnych pielęgniarek północnego Mazowsza, analizując drogę do kształcenia na poziomie wyższych studiów³¹.

J. Fetlińskiej wielokrotnie proponowano odznaczenia, m.in. nagrodę premiera za realizację programu zapobiegania wypadkom. Nigdy jednak nie godziła się na nie, twierdząc, że nie pracuje się dla nagród i odznaczeń. Chętnie przyjęła natomiast tę: „Za zasługi dla miasta Ciechanowa”, uważając to za objaw akceptacji wrastania w środowisko³². Odznaczona została również m.in. „Odznaką Honorową” Polskiego Towarzystwa Pielęgniarskiego,

²⁸ Główna Biblioteka Lekarska w Ciechanowie, „Pielęgniarka i Położna” 2006, nr 3, wewnętrzna strona okładki.

²⁹ Wyróżnienia wręczyli dyrektor GBL dr A. Tulczyński i wicedyrektor E. Chrobak, wyjaśnienie autorki.

³⁰ Krajewska Kulak E., *Pamięci Janiny Fetlińskiej*, „Vademecum Pielęgniarki i Położnej” 2010, s. 174.

³¹ Lipińska M., Fetlińska..., op. cit. s. 16–18.

³² Tu jest ta kruszynka ziemi, rozmowę z senator przeprowadził A. Gołębiwski, „Czas Ciechanowa” 2005, nr 3, s. 13.



Rycina 4. Konferencja Naukowa „Zawód pielęgniarki na ziemiach polskich w XIX i XX wieku”, Warszawa, 15 września 2008 r., pod patronatem ŚLUM w Katowicach i PAN w Warszawie. Źródło: archiwum prywatne M. Lipińskiej

odznaczeniem Ministra Zdrowia” Zasłużony dla Ochrony Zdrowia, nagrodą „Białego Kruka” oraz pośmiertnie Krzyżem Komandorskim Orderu Odrodzenia Polski i Krzyżem Honorowym Związku Harcerstwa Rzeczypospolitej³³.

Działalność społeczno-polityczna

Janina Fetlińska realizowała się również na płaszczyźnie społeczno-politycznej. W latach 1998–2005 pełniła urząd radnej powiatu ciechanowskiego pierwszej (z listy AWS) i drugiej (z listy PiS) kadencji. Od 2004 r. była członkiem PiS oraz Zarządu Powiatowego PiS, a od 2005 r. członkiem Zarządu Regionalnego.

W latach 2005–2007 była senatorem VI kadencji oraz członkiem Rady Politycznej Prawa i Sprawiedliwości (od 2005 r.); członkiem Zarządu Okręgu Płock PiS (od 2006 r.). Jako senator pełniła obowiązki wiceprzewodniczącej Komisji Zdrowia, była również członkiem Komisji Nauki, Edukacji i Sportu³⁴.

Po wyborze na senatora powiedziała: *Polska nie jest dla mnie pustym słowem, to kraj od dzieciństwa ukochany i bardzo chciałabym być dla niego użyteczna*³⁵. W wywiadzie udzielonym po

wyborach dla lokalnej prasy, zapytana – *czego szuka kobieta w polityce* – senator Fetlińska wyznała: *Polityka daje szanse realizowania misji służenia ludziom. Mój zawód – pielęgniarstwo – wyjątkowo usposobił mnie do pomagania (...) polityka to też pielęgnowanie (...) tylko w szerszej skali*³⁶.

Po dwuletniej kadencji zasiadania w Senacie miała na swoim koncie wiele dokonań. Za największy sukces uważała pracę nad szeregiem ustaw zmieniających polską rzeczywistość (Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym, Ustawa o podwyżkach dla Służby Zdrowia, Ustawa o Spółdzielniach Mieszkaniowych). Ze spraw lokalnych cieszyło Ją przyspieszenie budowy obwodnic w Żyrardowie i Raciążu, pozyskanie funduszy od marszałka województwa mazowieckiego A. Struzika na budowę auli przy Instytucie Ochrony Zdrowia PWSZ, a nawet pomalowanie dworca PKP w Ciechanowie. Była bardzo ceniona wśród swoich wyborców za poświęcenie i troskę wobec drugiego człowieka. Podczas dwuletniej działalności Jej Biuro Poselskie odwiedziło ponad 700 interesantów, szukając pomocy w ponad 300 sprawach dotyczących m.in. kwestii pracowniczych, mieszkaniowych, świadczeń zdrowotnych³⁷.

W wyborach parlamentarnych w 2007 r. Janina Fetlińska ponownie (rekordową ilością głosów – 103 365) zdobyła mandat senatora RP VII kadencji. Brała czynny udział w pracach Komisji Zdrowia i Komisji Spraw Emigracji i Łączności z Polakami za Granicą, Polsko-Chińskiej, Polsko-Japońskiej i Polsko-Kanadyjskiej Grupie Parlamentarnej. Była członkiem prezydium Parlamentarnego Zespołu na Rzecz Katolickiej Nauki Społecznej. Wspierała Senacki Zespół Strażaków, Senacki Zespół do Spraw Wychowania Młodego Pokolenia, Parlamentarny Zespół ds. Harcerstwa w Polsce i Poza Granicami Kraju, Parlamentarną Grupę Kobiet. Była członkiem Klubu Parlamentarnego Prawo i Sprawiedliwość, czynnie uczestnicząc w jego pracach³⁸.

Sz szczególnie bliskie były jej sprawy środowiska pielęgniarstwa. Imponowała zarówno zawodowym profesjonalizmem, jak też wielkim oddaniem sprawom samorządu pielęgniarek i położnych. Swoje wypowiedzi formułowała przepiękną polszczyzną, z których zawsze emanowało zobowiązanie wobec drugiego człowieka³⁹. Sama o sobie mówiła: *mój zawód, pielęgniarstwo, nauczył mnie patrzeć na drugiego człowieka jak na osobę, której zawsze powinnam udzielić pomocy w potrzebie*⁴⁰.

³³ Lipińska M., Janina..., op. cit. s. 250.

³⁴ tamże

³⁵ My, drobne pyłki tego świata, rozmowę z senator przeprowadził A. Gołębiwski, „Czas Ciechanowa” 2005, nr 4, s. 9.

³⁶ Tu jest ta kruszynka ziemi, rozmowę z senator przeprowadził A. Gołębiwski, „Czas Ciechanowa” 2005, nr 3, s. 13.

³⁷ Mam sporo sukcesów, rozmowę z senator przeprowadził M. Piekarski, „Extra Ciechanów” 2007, nr 155, s. 2.

³⁸ Lipińska M., Fetlińska..., op. cit., s. 20.

³⁹ Głowacka M., za: Tarka D., Polityk z ludzką twarzą, „Służba Zdrowia” 2010, nr 30–34, s. 33.

⁴⁰ Kornatowski M., Pielęgniarka, menedżer, nauczyciel, „Służba Zdrowia” 2010, nr 30–34, s. 32.



Rycina 5. Wystawa „Stanisław Konopka (1896–1982). Dzieło życia”, Warszawa, Senat RP, 2008. Źródło: archiwum prywatne W. Fetlińskiego



Rycina 6. Senator Janina Fetlińska oraz dyrektor Aleksander Tulczyński z pracownikami Głównej Biblioteki Lekarskiej. Źródło: archiwum prywatne M. Lipińskiej

Planowała stworzenie sejmowej grupy działającej na rzecz wspierania pielęgniarek. Organizowała teraźniejszość i przyszłość pielęgniarstwa, nie zapominając o przeszłości. Interesowała Ją historia zawodu pielęgniarki na ziemiach polskich w XIX i XX wieku oraz rola i udział pielęgniarek w polityce⁴¹.

Z inicjatywy Janiny Fetlińskiej we wrześniu 2008 r. w sali Senatu odbyła się Konferencja Naukowa *Zawód pielęgniarki na ziemiach polskich w XIX i XX wieku* (rycynie 4). Sesja poświęcona była ocenie zawodu z perspektywy historycznej. Senator przedstawiła udział pielęgniarek w pracach parlamentarnych oraz niezwykle aktywność parlamentarzystek-pielęgniarek i ich zaangażowanie w stanowienie prawa⁴².

Senator Fetlińska była także inicjatorką wystawy zorganizowanej w Senacie w maju 2008 r. „Stanisław Konopka (1896–1982). Dzieło życia”, którą otworzył marszałek Bogdan Borusewicz (ryciny 5 i 6). Ekspozycja, przygotowana przez Główną Bibliotekę Lekarską ze zbiorów własnych, ukazała powstanie tej placówki dzięki działalności naukowej i organizacyjnej prof. S. Konopki, który w trudnych powojennych warunkach zrealizował koncepcję centralnej biblioteki państwa z lat 30. XX wieku. Senator Janina Fetlińska podkreśliła, że

Główna Biblioteka Lekarska dzięki pracy prof. Konopki w latach 60. XX wieku należała do pierwszej dziesiątki najlepszych bibliotek na świecie. Celem wystawy było przybliżenie informacji o Głównej Bibliotece Lekarskiej i jej twórcy⁴³.

Senator Janina Fetlińska mówiła o sobie: *zawsze lubiłam pracować i zawsze łączyłam w swoim życiu wiele funkcji, nigdy nie byłam monotematyczna. Nie miałam nigdy za wiele czasu na rozrywkę i wypoczynek*⁴⁴. (...) *Podjęmowałam się rzeczy bardzo trudnych i w odczuciu niektórych – niemożliwych. Zdobywałam je długo, uparcie, ale ostatecznie z dobrym skutkiem*⁴⁵.

Była skromną osobą, niosła pomoc ludziom, nie zwracając na siebie uwagi. Woliała pozostać w cieniu. Pracowała po cichu, bez medialnego zgiełku⁴⁶.

Senator Janina Fetlińska zginęła w katastrofie samolotu prezydenckiego pod Smoleńskiem 10 kwietnia 2010 r. w drodze na obchody siedemdziesiątej rocznicy zbrodni katyńskiej. Pochowana 21 kwietnia 2010 r. w Alei Zasłużonych na Cmentarzu Komunalnym w Ciechanowie. Ceremonii pogrzebowej przewodniczył biskup płocki Piotr Libera.

Otrzymano: 2014.07.31 · Zaakceptowano: 2014.08.10

⁴¹ Sienkiewicz K., List bez odpowiedzi, „Służba Zdrowia” 2010, nr 30–34, s. 34.

⁴² Kamińska B., Stefaniak-Gromadzka W., „Zawód pielęgniarki na ziemiach polskich w XIX i XX wieku”, *Okręgowa Izba Pielęgniarek i Położnych w Bydgoszczy* 2008, nr 3, s. 19.

⁴³ <http://ww2.senat.pl/k7/agenda/wydarz/2008/080514.htm>

⁴⁴ W ciągłym biegu, rozmowę z senator przeprowadziła A. Rzeczkowska, „Extra Ciechanów” 2005, nr 57, s. 4.

⁴⁵ My, drobne pyłki... op. cit., s. 3.

⁴⁶ Szczypińska J., Uprawiała politykę w starym stylu, „Służba Zdrowia” 2010, nr 30–34, s. 34.

Bibliografia

1. 10 lat Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Ciechanowie i Mławie, Ciechanów 2011. Główna Biblioteka Lekarska w Ciechanowie, Pielęgniarka i Położna 2006, nr 3.
2. Fetlińska J., Autoreferat: z uwzględnieniem działalności zawodowej, organizacyjnej i naukowo-badawczej oraz dydaktyczno-wychowawczej; archiwum rodzinne rodziny Fetlińskich; relacje ustne rodziny i współpracowników.
3. Fetlińska J., Borowik L., Soplińska E., Program profilaktyki chorób układu krążenia w Ciechanowskim Konsorcjum Zdrowia „Zdrowie w rytmie serca” 1992-2012 – pilotaż rozwiązań systemowych, Promocja Zdrowia Nauki Społeczne i Medycyna 1994, 3-4.
4. Fetlińska J.: Miejsce pielęgniarstwa w modelu lekarza rodzinnego w polskiej reformie służby zdrowia – założenia i rzeczywistość, I Podlaska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Pielęgniarstwo we współczesnej medycynie 19-20 maj 2000, Materiały zjazdowe, Białystok 2000.
5. Głowacka M.: Polityk z ludzką twarzą, Służba Zdrowia 2010, 30-34.
6. Kamińska B., Stefaniak-Gromadzka W.: Zawód pielęgniarki na ziemiach polskich w XIX i XX wieku, Okręgowa Izba Pielęgniarek i Położnych w Bydgoszczy 2008, 3.
7. Krajewska Kułak E.: Pamięci Janiny Fetlińskiej, Vademecum Pielęgniarki i Położnej 2010.
8. Kornatowski M.: Pielęgniarka, menedżer, nauczyciel, Służba Zdrowia 2010, 30-34.
9. Kornatowski M.: Planowanie strategiczne w opiece zdrowotnej – doświadczenia Ciechanowskiego Konsorcjum Zdrowia, Antidotum 1994, 2.
10. Lipińska M.: Fetlińska Janina z d. Galicka, [w:] Słownik Biograficzny Polskich Nauk Medycznych XX wieku, T. 3, z. 3, pod red. B. Urbaneck, Warszawa 2011.
11. Lipińska M.: Wspomnienie o śp. Janinie Fetlińskiej z d. Galickiej (1952-2010), Medycyna Nowożytna 2009/2010, z. 1-2.
12. Mam sporo sukcesów, rozmowę z senatorem przeprowadził M. Piekarski, Extra Ciechanów 2007, 155.
13. My, drobne pyłki tego świata, rozmowę z senatorem przeprowadził A. Gołębiowski, Czas Ciechanowa 2005, 4.
14. Sienkiewicz K.: List bez odpowiedzi, Służba Zdrowia 2010, 30-34.
15. Szczypińska J.: Uprawiała politykę w starym stylu, Służba Zdrowia 2010, 30-34.
16. Tu jest ta kruszynka ziemi, rozmowę z senatorem przeprowadził A. Gołębiowski, Czas Ciechanowa 2005, 3.
17. W ciągłym biegu, rozmowę z senatorem przeprowadziła A. Rzeckowska, Extra Ciechanów 2005, 57.
18. Ziemia A.: Wydział Ochrony Zdrowia, [w.] Pielęgniarstwo wczoraj, dziś, jutro..., pod red. M. Marcysiak, et al., Ciechanów 2010.

IV Międzynarodowe Warsztaty dotyczące Równoważności Biologicznej, Bioanalizy, Dostępności Farmaceutycznej oraz Produktów Biopodobnych

Bartłomiej Milanowski¹, Piotr J. Rudzki²

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Poznań

² Instytut Farmaceutyczny w Warszawie, Zakład Farmakologii, Warszawa

Adres do korespondencji: Piotr J. Rudzki, Instytut Farmaceutyczny, Zakład Farmakologii, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, e-mail: p.rudzki@ifarm.eu

Opracowanie procedur pozwalających na zapewnienie pacjentom skutecznych i bezpiecznych produktów leczniczych jest jednym z podstawowych zadań agencji rejestracyjnych, przemysłu farmaceutycznego oraz ośrodków naukowych. Pravidawstwo i wytyczne w tym zakresie są przedmiotem stałej, międzynarodowej dyskusji wynikającej z rozwoju nauk farmaceutycznych, medycznych, chemicznych, biologicznych i pokrewnych. Wynik tych dyskusji ma bezpośredni wpływ na możliwości leczenia pacjentów oraz na codzienną praktykę lekarską i aptekarską.

W dniach 19–21 maja 2014 r. odbyły się w Budapeszcie IV Międzynarodowe Warsztaty dotyczące przepisów regulujących zagadnienia z zakresu równoważności biologicznej, bioanalizy, dostępności farmaceutycznej oraz produktów biopodobnych. Warsztaty zorganizował Uniwersytet Medyczny im. Semmelweisa w Budapeszcie, we współpracy z Komitetem Nauk Farmaceutycznych, Roboczym Komitetem Nauk Separacyjnych i Sekcją Nauk Chemicznych i Medycznych Węgierskiej Akademii Nauk (MTA) oraz Węgierskim Towarzystwem Nauk Farmaceutycznych (HSPS). Patronat nad imprezą objęły: Amerykański Związek Farmaceutów Naukowców (*American Association of Pharmaceutical Scientists*, AAPS), Międzynarodowa Federacja Farmaceutyczna (*International Pharmaceutical Federation*, FIP) oraz Europejska Federacja Nauk Farmaceutycznych (*European Federation for Pharmaceutical Science*, EUFEPS). Komitetowi organizacyjnemu przewodniczyli: prof. Imre Klebovich z Uniwersytetu

4th International Regulatory Workshop on Bioequivalence, Bioanalysis, Dissolution and Biosimilarity · The 4th International Regulatory Workshop on Bioequivalence, Bioanalysis, Dissolution and Biosimilarity was held in Budapest from 19th to 21st May 2014. Scientific program included: Regulatory Perspectives, Advances in Pharmacokinetics, Drug and Food Interactions, Biopharmaceutical Classification System (BCS), Dissolution and Biowaiver, Advances in Dissolution, Regulatory Trends in Bioanalysis, Biosimilars and Complex Drug Products, Looking into the Future. The Workshop was an excellent opportunity to discuss dissolution and bioequivalence issues with international experts.
Keywords: Bioequivalence, Bioanalysis, Dissolution, Biosimilarity.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 501–504

Medycznego im. Semmelweisa w Budapeszcie oraz prof. Vinod P. Shah reprezentujący FIP (USA). Obrady, analogicznie jak podczas poprzednich warsztatów, odbywały się w Sali Ceremonialnej neorenesansowego budynku Węgierskiej Akademii Nauk mieszczącego się nad brzegiem Dunaju nieopodal Mostu Łańcuchowego [1].

Program naukowy warsztatów został podzielony na następujące sesje: perspektywy wytycznych rejestracyjnych, postępy farmakokinetyki, interakcje leków z żywnością, biofarmaceutyczny system klasyfikacji substancji leczniczych (BCS), dostępność farmaceutyczna i *biowaiver*, postępy w badaniach uwalniania, trendy wytycznych w bioanalizie, produkty lecznicze biopodobne i złożone, spojrzenie w przyszłość branży. Z uwagi na obszerność omawianej tematyki poniżej opisano tylko wybrane

wystąpienia, pełny program jest dostępny na stronie internetowej warsztatów [2].

W trakcie pierwszej sesji prof. Thomas L. Paal (Uniwersytet w Segedynie, Węgry) wygłosił wykład na temat wyzwań w międzynarodowej harmonizacji wymagań dotyczących leków, przywołując inicjatywy RWPG, OECD, WHO i Unii Europejskiej. Podkreślona została bardzo istotna rola podstaw naukowych i kwalifikacji ekspertów oraz konieczność bliższej współpracy pomiędzy przemysłem i agencjami rejestracyjnymi. W podsumowaniu stwierdzono, że pełna harmonizacja nie jest możliwa z powodu różnic językowych i kulturowych oraz braku możliwości zharmonizowania pacjentów. Wystąpienie prof. Leslie Z. Benet'a (Uniwersytet Kalifornijski w San Francisco, USA) koncentrowało się na parametrach farmakokinetycznych: klirens, objętość dystrybucji oraz okres biologicznego półtrwania i dotyczyło zmian w pojmowaniu tych podstawowych pojęć. Coraz większa wiedza w zakresie farmakokinetyki pozwala na lepsze zrozumienie losów leku w ustroju i odpowiedzi klinicznej na lek.

W kolejnej sesji omówiono wytyczne dotyczące jakości produktów leczniczych i równoważności biologicznej obowiązujące w USA (prof. Vinod P. Shah), na świecie (dr Sabine Kopp, Światowa Organizacja Zdrowia) i w Unii Europejskiej (Evangelos

Kotzagiorgis, Europejska Agencja Leków). W wykładach podkreślono rolę badań dostępności farmaceutycznej i równoważności biologicznej w zapewnieniu równoważności terapeutycznej generycznych produktów leczniczych.

W sesji dotyczącej postępów farmakokinetyki podsumowano 35 lat historii tej gałęzi wiedzy i jej zastosowania w celach rejestracyjnych (prof. A. Atilla Hincal, IDE Pharmaceutical Consultancy Ltd. Co., Turcja). Następnie prof. Jose A. G. Morais (Uniwersytet Lizboński, Portugalia) omówił historię regulacji i aktualnych działań Europejskiej Agencji Leków w tej dziedzinie. Następnym wykładem, wygłoszonym przez prof. Panosa Macherasa (Uniwersytet Ateński, Grecja), dotyczył procesu wchłaniania leków po podaniu doustnym w kontekście powiązań pomiędzy nauką i wytycznymi rejestracyjnymi. Podkreślona została rola Biofarmaceutycznego Systemu Klasyfikacji (BCS) i konieczność dalszych badań nad opracowaniem nowych mechanizmów uwalniania substancji leczniczych z doustnych postaci leków.

Zagadnienie dotyczące interakcji leków z żywnością omówili: prof. Imre Klebovich oraz prof. James E. Polli (Uniwersytet Maryland w Baltimore, USA). Zilustrowany przykładami został wpływ pokarmu, alkoholu i palenia tytoniu na farmakokinetykę leków. Omówiono także zastosowanie modelu lipolizy w warunkach *in vitro* do przewidywania zwiększonej absorpcji leku po spożyciu posiłku.

Drugi dzień warsztatów rozpoczął prof. Vinod P. Shah wykładem poświęconym znaczeniu badań uwalniania w procesie rejestracji produktów leczniczych. Następnie prof. Gordon L. Amidon (Uniwersytet Michigan w Ann Arbor, USA) nakreślił przyszłość systemu BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), skupiając się na potrzebie jego harmonizacji i ograniczeniach z tym związanych. Z kolei o roli transporterów białkowych na etapie dystrybucji leku oraz o wykorzystaniu systemu klasyfikacji BDDCS (*Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System*) mówił prof. Leslie Z. Benet.

W sesji poświęconej postępom w badaniach uwalniania przedstawiono znaczenie i rozwój korelacji *in vitro*–*in vivo* dla doustnych postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu (prof. James E. Polli) oraz metodologię prognostycznych (predykcyjnych) badań uwalniania w warunkach zbliżonych do warunków *in vivo* jako standardu w ocenie właściwości biofarmaceutycznych stałych doustnych postaci leku (prof. Gordon L. Amidon).

Ważnym tematem dyskutowanym podczas warsztatów były zagadnienia bioanalityczne. Dr Surendra K. Bansal (Hoffmann-La Roche Inc., USA) przedstawił wnioski z inspekcji FDA przeprowadzonych w laboratoriach farmakokinetycznych, podkreślając stały postęp w nauce i regulacjach w tym



Rektor Uniwersytetu Medycznego im. Semmelweisa w Budapeszcie prof. Ágoston Szél oraz współorganizatorzy warsztatów: prof. Imre Klebovich i prof. Vinod P. Shah

obszarze. Dr Daniel Tang (ICON ICON Development Solutions, Chiny) stwierdził, że opracowanie jednej wytycznej bioanalitycznej obowiązującej na całym świecie nie jest możliwe z powodów politycznych, naukowych i praktycznych. Jednak harmonizacja wymagań na poziomie światowym jest procesem postępującym i obecnie ponad 80% szczegółowych wytycznych dotyczących oznaczania małych cząsteczek w materiale biologicznym jest zbliżona. Zagadnienia związane z metodami analitycznymi dla nowych produktów biofarmaceutycznych przedstawił dr Felix Heise (F. Hofmann-La Roche Ltd., Szwajcaria), a zastosowanie elektroforezy kapilarnej do analizy białek terapeutycznych, w tym jej połączenia ze spektrometrią mas, przedstawił dr Jim Thorn (AB Sciex, Wielka Brytania).

Ostatnia sesja drugiego dnia warsztatów dotyczyła problematyki produktów biopodobnych i leków złożonych. Prof. Daan J. A. Crommelin (Uniwersytet w Utrechcie, Holandia) przedstawił europejskie wytyczne dla poszczególnych klas produktów biopodobnych (przeciwciała monoklonalne, somatotropiny, heparyna drobnocząsteczkowa, erytropoetyna, insuliny, interferon α , czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, folikulotropina). Z kolei prof. Stefan Mühelbach (Vifor Pharma Ltd., Glattburg, Uniwersytet w Bazylei, Szwajcaria) poruszył problem zamienności nie-biologicznych leków złożonych w postaci nano, takich jak: liposomalne produkty dożylnie, koloidalne roztwory żelaza czy roztwory micelarne oparte o kopolimery blokowe. Problematykę związaną z oszacowaniem podobieństwa i zamienności produktów biologicznych poruszyli: prof. László Endrényi (Uniwersytet w Toronto, Kanada) i dr László Tóthfalusi (Uniwersytet Medyczny im. Semmelweisa w Budapeszcie, Węgry).

W trakcie ostatniego dnia warsztatów podjęto próbę spojrzenia w przyszłość branży farmaceutycznej. Dr Roger L. Williams (US Pharmacopoeia, Rockville, USA) mówił o ograniczaniu wymogów w amerykańskich wytycznych dotyczących leków o ugruntowanym zastosowaniu medycznym. O nowych wyzwaniach i wartościowych możliwościach w rozwoju produktów leczniczych przekładających się na sukces w lecznictwie opowiedział dr Imre G. Bajusz (Novartis Pharmaceuticals Ltd., Bazylea, Szwajcaria). Ponadto zaprezentowano nowe wyzwania i perspektywy dla produktów biopodobnych (dr István Greiner, Gedeon Richter Plc., Budapeszt, Węgry).

Zagrożenia dla postępu branży farmaceutycznej, problemy medycyny spersonalizowanej oraz harmonogram działań zmierzających do zdefiniowania nowych krytycznych atrybutów jakości leku na potrzeby bardziej skutecznej terapii przedstawił dr Sven Stegemanm (Capsugel, Bornem, Belgia).



Prof. Leslie Benet po wykładzie na temat systemu BDDCS, po lewej dr Bartłomiej Milanowski, po prawej dr Piotr J. Rudzki

Z kolei dr Nicholas M. Fleischer (The Weinberg Group Inc., Waszyngton, USA) omówił możliwości rejestracji nowego leku w Stanach Zjednoczonych na drodze procedur NDA (*New Drug Application*) i ANDA (*Abbreviated New Drug Application*). Konieczność harmonizacji procedur rejestracyjnych produktów leczniczych o zmodyfikowanym uwalnianiu ze szczególnym zaostreniem wymogów dotyczących projektowania badań równoważności biologicznej tych produktów zasygnalizował prof. Henning H. Blume (SocraTec R&D Ltd., Oberursel, Niemcy).

Kolejna sesja, dotycząca aspektów biofarmaceutycznych, rozpoczęła się wykładem prof. Cliva G. Wilsona (Uniwersytet Strathclyde w Glasgow, Szkocja) na temat biofarmaceutycznej oceny właściwości doustnych postaci leku w kontekście ich pasażu przez przewód pokarmowy w stanie na czczo i po spożyciu posiłku. Nowe zastosowania cyklodektryn w technologii farmaceutycznej i w lecznictwie były przedmiotem wystąpienia dr Lajos Szente (CycloLab Ltd., Budapeszt Węgry). Prof. István Antal (Uniwersytet Medyczny im. Semmelweisa w Budapeszcie, Węgry) omówił nowatorskie podejścia w opracowywaniu zaawansowanych systemów dostarczania leków.

W ostatniej sesji wskazano kierunki dalszych badań w zakresie nowych systemów dostarczania leków. Prof. Irene Krämer (Uniwersytet Jan Gutenberga w Moguncji, Niemcy) zarysowała problemy związane z bezpieczeństwem stosowania i substytucją produktów biopodobnych. Postępy w zakresie celowanej terapii genowej przedstawił prof. Mitsuru Hashida (Uniwersytet w Kioto, Japonia). Ostatni wykład, wygłoszony przez prof. Arto Urtti (Uniwersytet Helsiński oraz Uniwersytet Finlandii Wschodniej w Kuopio, Finlandia), dotyczył

formy leku i równoważności biologicznej produktów oftalmicznych.

Po zakończonych obradach, pierwszego dnia konferencji, organizatorzy zaprosili uczestników na koncert muzyki klasycznej w wykonaniu Semmelweis Chamber Orchestra, który odbył się w gotyckim kościele Macieja (pod wezwaniem Najświętszej Marii Panny) na Wzgórzu Zamkowym. Po koncercie uczestnicy udali się do Węgierskiej Galerii Narodowej, mieszczącej się w Zamku Królewskim, na bankiet połączony z pokazem tańca latynoamerykańskiego grupy Botafogo Dance Ensemble oraz z występem zespołu Jenő Esze's Dance and Salon Music Band. Drugiego dnia zaproszono na koncert Dohnányi Orchestra Budafok do gmachu głównego Uniwersytetu Muzycznego im. Ferenc Liszta, gdzie następnie odbyło się przyjęcie koktajlowe.

Zgodnie z tradycją na warsztatach gościli światowej sławy specjaliści z Ameryki Północnej, m.in. prof. Vinod P. Shah, prof. Leslie Z. Benet oraz prof. Gordon L. Amidon. W warsztatach uczestniczyło 308 osób reprezentujących 39 państw. Uczestnikami z Polski byli: prof. dr hab. Teresa Kowalska (Uniwersytet Śląski w Katowicach), dr Piotr

Czakłosz (Ethipharm Sp. z o.o.), dr Bartłomiej Milanowski (Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu) oraz dr Piotr Rudzki (Instytut Farmaceutyczny). Mało liczna delegacja uczestników z Polski może wskazywać na niewystarczające zaangażowanie krajowych ośrodków akademickich, przemysłu farmaceutycznego oraz administracji państwowej w międzynarodową dyskusję dotyczącą rejestracji leków. Warsztaty były znakomitą okazją do nawiązania nowych kontaktów naukowych i biznesowych oraz do dyskusji na forum międzynarodowym zagadnień związanych z równoważnością biologiczną i dostępnością farmaceutyczną. Gorąco zachęcamy do udziału w ich przyszłych edycjach.

Otrzymano: 2014.08.01 · Zaakceptowano: 2014.08.06

Piśmiennictwo

1. Grosman-Dziewiszek P., Grosman L., Rudzki P.J.: III Międzynarodowe Warsztaty dotyczące Równoważności Biologicznej, Bioanalizy, Dostępności Farmaceutycznej oraz Produktów Biopodobnych Farmacja Polska. 69(1): 47-49.
2. Strona internetowa Warsztatów <http://bew2014.hu/> (stan z 06.07.2014).

10. Warszawski Międzynarodowy Kongres Medyczny Młodych Naukowców

Monika Filist¹, Jan Borowski², Ewa Olbrycht²

¹ Instytut Farmaceutyczny w Warszawie, Zakład Farmakologii

² Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny

Adres do korespondencji: Monika Filist, Instytut Farmaceutyczny, Zakład Farmakologii, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, e-mail: m.filist@ifarm.eu

Już po raz dziesiąty Studenckie Towarzystwo Naukowe (STN), we współpracy z Samorządem Studenckim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM), daje szansę młodym naukowcom na promocję oraz przedstawienie wyników swoich badań naukowych. Organizowany co roku Warszawski Międzynarodowy Kongres Medyczny Młodych Naukowców (*Warsaw International Medical Congress for Young Scientist*, WIMC) jest największą w kraju międzynarodową konferencją, obejmującą zagadnienia z zakresu: medycyny, stomatologii, farmacji i innych nauk medycznych. W organizacji pomogli również: Międzynarodowe Stowarzyszenie Studentów Medycyny (*International Federation of Medical Students' Associations*, IFMSA) oraz Europejskie Stowarzyszenie Studentów Medycyny (*European Medical Students' Association*, EMSA). Gromadząc corocznie wielu studentów z kraju i zagranicy, kongres stwarza możliwość nie tylko dzielenia się doświadczeniem naukowym, ale również zawarcia nowych znajomości ze studentami innych uczelni medycznych. W dziesiątej edycji WIMC uczestniczyło około 400 młodych naukowców z: Polski, Łotwy, Rosji, Białorusi, Słowenii, Ukrainy, Rumunii, Turcji, Włoch, Malezji, Gruzji, Czech, Mołdawii, Kanady, Stanów Zjednoczonych oraz Arabii Saudyjskiej. Blisko jedna czwarta gości przybyła z zagranicy. Program obejmował liczne sesje tematyczne, wykłady eksperckie, urozmaicony wybór praktycznych warsztatów oraz program rozrywkowy dla gości. Jubileuszowa edycja konferencji odbyła się w dniach 15–18 maja 2014 r. w Centrum Dydaktycznym WUM.

Uroczyste otwarcie zorganizowano w Centrum Olimpijskim. W imieniu gospodarzy kongres inaugurowali: prezydent WIMC Karol Zbroński oraz prezes STN i przewodniczący komitetu

10th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists

10th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists was held on 15–18 May 2014. The main organizer was Students Scientific Association of Medical University in Warsaw. The congress brought together nearly four hundred participants from Poland and abroad. The scientific program was divided into 21 scientific sessions and numerous thematic workshops dedicated to medical as well as non-medical issues. "Doctoral Students" session was this year's novelty. Congress is a good opportunity for young scientists to present results of performed research and broaden their knowledge.

Keywords: medical congress, young scientists.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 505–507



Monika Wieczorek – laureatka I nagrody sesji farmaceutycznej. Autor: Zakład Fotograficzny Grażyna Konopnicka

organizacyjnego WIMC Jan Łukasik. Następnie głos zabrali: prof. dr hab. Marek Kulus (prorektor ds. dydaktyczno-wychowawczych WUM) oraz opiekun STN – prof. dr hab. Wiesław W. Jędrzejczak (kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM). Wykład inauguracyjny, zatytułowany *Venous thromboembolizm and atherotrombosis – different sides of the same coin?*, wygłosił prof. dr hab. Piotr Pruszczyk (kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM). Ceremonię zakończono koncertem kwartetu smyczkowego warszawskiej uczelni [1].

Program naukowy konferencji obejmował liczne sesje naukowe oraz warsztaty poświęcone różnorodnym zagadnieniom medycznym, jak również pozamedycznym, m.in. doskonaleniu umiejętności przywódczych, autoprezentacji oraz efektywnemu zarządzaniu czasem. Tegoroczną nowością była sesja dedykowana uczestnikom studiów doktoranckich, w trakcie której mieli oni możliwość zaprezentowania wyników prowadzonych badań. Podczas kolejnych trzech dni kongresu nie zabrakło również wykładów wybitnych specjalistów, takich

jak: prof. Bożena Kamińska, prof. Marian Zembała, prof. Adam Wierzbicki oraz prof. Joanna Domała-Kulawik [2].

W ostatnim dniu konferencji odbyła się sesja farmaceutyczna. Patronat naukowy nad przedsięwzięciem objął, podobnie jak w roku ubiegłym, Instytut Farmaceutyczny. Koordynatorami tej części kongresu byli mgr Ewa Olbrycht oraz mgr Jan Borowski, tegoroczni absolwenci Wydziału Farmaceutycznego WUM. Sesja rozpoczęła się wykładem eksperckim wygłoszonym przez dr. Piotra J. Rudzkiego, przedstawiciela Instytutu Farmaceutycznego. Celem wystąpienia było przybliżenie zjawiska wstecznej konwersji metabolitów oraz jego znaczenia w bioanalizie w kontekście badań równoważności biologicznej produktów leczniczych. Zagadnienie zostało poparte przykładami z prac realizowanych w Instytucie Farmaceutycznym w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007–2013 (POIG) dofinansowanych przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego: *Innowacyjne technologie leków onkologicznych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym*

Tabela 1. Wyróżnione prace o tematyce farmaceutycznej prezentowane na sesjach medycznych

Sesja naukowa	Nagroda/wyróżnienie	Autor pracy Jednostka naukowa	Tytuł pracy
Choroby zakaźne	III Nagroda	Patrycja Gładka WUM	Low vitamin D serum level may be related to the severity of hepatic inflammation in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C.
Dermatologia	III Nagroda <i>ex aequo</i>	Katarzyna Bazydło Uniwersytet Medyczny w Białymstoku	Effect of luteolin and its 7-O-β-glucoside on collagen expression and mechanisms of their action in human skin fibroblasts.
Doktoranci	II Nagroda <i>ex aequo</i>	Anna Gomółka WUM	Synthesis of novel pyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives – dual 5-HT1A and SERT ligands.
	II Nagroda <i>ex aequo</i>	Marta Siernicka WUM	Influence of B-cell receptor pathway inhibitors on rituximab- and ofatumumab-dependent NK-cell mediated cytotoxicity.
Medycyna wewnętrzna	I Nagroda	Izabela Domagała WUM	Does inhaler mishandling correlate with course of asthma or COPD?
Nauki podstawowe i przedkliniczne	I Nagroda <i>ex aequo</i>	Justyna Biernat WUM	Comparative evaluation of the biological effects and influence on apoptosis induction by a novel proteasome inhibitor BSC2118.
	I Nagroda <i>ex aequo</i>	Adrianna Kryczka WUM	Effect of mitochondrial respiration inhibitors on proliferation and metabolism of colon cancer cells under tissue normoxia and hypoxia.
Neurologia	I Nagroda	Signe Geizina Uniwersytet Stradina w Rydze	Acute meningitis and meningoencephalitis etiology and treatment costs in hospitals of Riga during the period of time from 01.06.2013 till 31.11.2013.
	III Nagroda	Agnieszka Dominiak WUM	Selol suppresses sodium nitroprusside-induced oxidative stress and PC12 cells death.
Onkologia i hematologia	I Nagroda	Joyeeta Roy Uniwersytet Jagielloński	Probiotics supplementation is effective at reducing diarrhea in patients undergoing abdominal & pelvic radiotherapy: evidence from meta-analysis.
	II Nagroda	Piotr Wasilewski WUM	High incidence of late relapses after conditioning with Treosulfan followed by haematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in CR1.
Prawo i medycyna	II Nagroda	Paweł Kurzawski Uniwersytet Warszawski	Emergency postcoital contraception or abortifacient drugs.
	Wyróżnienie	Bartłomiej Sasin Uniwersytet Warszawski	„Well established medicinal use” procedure as special kind of releasing medicinal product onto the market.
Psychiatria i psychologia kliniczna	Wyróżnienie	Liene Berze Uniwersytet Stradina w Rydze	Cannabinoid use and its clinical impact among schizophrenia patients.

(projekt nr UDA-POIG.01.03.01-14-069/08) oraz *Innowacyjne technologie leków sercowo-naczyniowych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym* (projekt nr UDA-POIG.01.03.01-14-062/09).

Po zakończeniu wykładu eksperckiego rozpoczęły się prezentacje młodych naukowców. Przedsięwzięcie zgromadziło przedstawicieli wyższych uczelni z różnych miast Polski: Warszawy, Poznania, Lublina, Krakowa oraz Wrocławia. Niestety podczas tegorocznej sesji farmaceutycznej zabrakło gości z zagranicy. Zakres tematyczny prezentowanych prac był szeroki – od terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi i syntezy substancji o potencjalnym działaniu biologicznym po badania zanieczyszczenia środowiska lekami. Laureatów sesji wyłoniło jury w składzie: prof. dr hab. Dariusz Sitkiewicz, Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej WUM, prof. dr hab. Iwona Wawer, kierownik Zakładu Chemii Fizycznej WUM, dr hab. Jadwiga Turło, kierownik Katedry i Zakładu Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM, dr hab. Tomasz Pawiński, kierownik Zakładu Chemii Leków WUM oraz prof. dr hab. Aleksander Mazurek, Zakład Chemii Leków WUM.

Jury przyznało I Nagrodę Monice Wieczorek (Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu) za pracę pt. *Therapeutic monitoring of vancomycin in patients with sepsis – analysis of PK and PD parameters*. II Nagrodą wyróżniono prezentację Klaudii Lustyk (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum) pt. *Novel phenylpiperazine derivatives: antiarrhythmic properties in various models of arrhythmia*. III Nagrodę otrzymał Tomasz Koczorowski (Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska Akademia Nauk) za pracę pt. *Potential porphyrine chelating agent – synthesis and characterization*. Ponadto dr Piotr J. Rudzki i mgr Monika Filist, przedstawiciele patrona sesji, przyznali nagrodę Instytutu Farmaceutycznego Albertowi Stankiewiczowi (WUM) za pracę pt. *Occurrence of cardiovascular drugs in the sewage-impacted rivers of the Warsaw region (Poland)*. Najnowsze

osiągnięcia naukowe w dziedzinie farmacji zostały zaprezentowane także podczas innych sesji kongresu. Zestawienie wyróżnionych prac przedstawiono w **tabeli 1**.

Organizatorzy konferencji przygotowali również dodatkowe atrakcje dla uczestników przybyłych z kraju i zagranicy, m.in. zwiedzanie Centrum Nauki Kopernik, galerii sztuki Zachęta, Łazienek Królewskich, Muzeum Powstania Warszawskiego, Muzeum Narodowego, Muzeum Fryderyka Chopina i wieczorny spacer ulicami Warszawy. Głównym sponsorem WIMC była firma GlaxoSmithKline. Pozostali sponsorzy to m.in.: Roche, wydawnictwo PZWL, Elsevier, Polpharma.

Ceremonię zakończenia kongresu poprowadził prof. dr hab. Wiesław W. Jędrzejczak, a nagrody i wyróżnienia dla autorów prac naukowych z każdej sesji wręczył prof. dr hab. Marek Kulus.

Przebieg tegorocznej konferencji skłania do optymizmu. Duże zainteresowanie kongresem oraz wysoki poziom merytoryczny prac uprawniają do stwierdzenia, że przedsięwzięcie stanowiło istotne wydarzenie naukowe. Podobnie jak w latach ubiegłych, 10. Warszawski Międzynarodowy Kongres Medyczny Młodych Naukowców zgromadził uczestników z różnych regionów świata, umożliwiając im zdobycie doświadczenia w prezentowaniu wyników swoich badań w międzynarodowym środowisku, nawiązanie nowych znajomości, a także mobilizując ich do dalszych badań i rozwijania swoich horyzontów w wybranej dziedzinie. W tegorocznej edycji konferencji uczestniczyli młodzi naukowcy pochodzący aż z 16 krajów. Niestety podczas sesji farmaceutycznej zabrakło gości z zagranicy, co wskazuje na potrzebę zwiększenia promocji przedsięwzięcia wśród młodych farmaceutów poza granicami Polski.

Otrzymano: 2014.08.11 · Zaakceptowano: 2014.08.16

Piśmiennictwo

1. Strona internetowa kongresu <http://wimc.wum.edu.pl/> (stan z 02.07.2014).
2. Archives of Medical Science 2014, 10(2), suppl. 1.



Zakład Historii Medycyny i Pielęgniarstwa Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jagiellońska 15, 85-067 Bydgoszcz
tel. (52) 585-36-74, zhistmedpiel@cm.umk.pl

Komunikat nr 1

COLLEGIUM MEDICUM IM. LUDWIKA RYDYGIERA W BYDGOSZCZY
UNIwersytetu MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
ZAPRASZAJĄ NA XXIV SYMPOZJUM HISTORII FARMACJI
PT.

***Historia panaceum.
Między marzeniem a oszustwem
Bydgoszcz, 28-29 maja 2015 r.***

Marzenie o panaceum, uniwersalnym lekarstwie, towarzyszy człowiekowi od zarania dziejów. Występowało i występuje ono w wielu kulturach. Jest widoczne w wierzeniach, mitach i legendach. Przekonanie o istnieniu panaceum miało wpływ na praktyki stosowane przez kapłanów, znachorów, ale także lekarzy i aptekarzy. Poszukiwanie uniwersalnego lekarstwa – dążenie do zrealizowania odwiecznego marzenia – było inspiracją alchemików i tematem rozważań filozofów. Nieprzemijającą nadzieję na odnalezienie panaceum wykorzystywali również wszelkiej maści szarlatani. **Celem niniejszej konferencji jest próba odpowiedzi na pytanie, jaką rolę odgrywała idea panaceum w lecznictwie na przestrzeni dziejów? Pragniemy też określić, czy idea ta ewoluowała oraz w jaki sposób była realizowana w praktyce?** Pod uwagę zostaną wzięte również zagadnienia dotyczące mniej uniwersalnych środków o „cudownych” właściwościach, obecnych zarówno w lecznictwie ludowym, medycynie teurgicznej i świeckiej, stosowanych w walce z ciężkimi lub nieuleczalnymi w danym czasie chorobami.

Do udziału w tym interdyscyplinarnym przedsięwzięciu zapraszamy: historyków różnych

specjalności – farmacji, medycyny, kultury i sztuki oraz archeologów, etnologów i filologów.

Koszt uczestnictwa w konferencji wynosi 300 zł (dla uczestników studiów doktoranckich 250 zł). W ramach wpisowego organizatorzy zapewniają wyżywienie oraz **wydawnictwo zawierające wygłoszone referaty**. Koszty noclegów uczestnicy pokrywają indywidualnie. Jednocześnie zaznacza się, że do druku będą skierowane wyłącznie teksty, które uzyskają pozytywną opinię recenzentów oraz zostaną prawidłowo przygotowane pod względem edytorskim (wymogi redakcyjne będą przekazane w kolejnym komunikacie).

Osoby zainteresowane proszone są o przesłanie do dnia 2 marca 2015 r., na adresy: wojciech.slusarczyk@cm.umk.pl lub zhistmedpiel@cm.umk.pl, formularza zgłoszeniowego (patrz niżej) wraz ze streszczeniem (1500 znaków) proponowanego referatu. Osoby zainteresowane uczestnictwem biernym, tj. bez wygłaszania referatu, proszone są o wpisanie w formularzu zgłoszeniowym, w rubryce „Tytuł wystąpienia”, hasła – „uczestnictwo bierne”. Formularz można również przesłać tradycyjną pocztą na adres:

Zakład Historii Medycyny i Pielęgniarstwa
 Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
 Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
 ul. Jagiellońska 15, 85-067 Bydgoszcz
 z dopiskiem „Historia panaceum”.

W przypadku pytań proszę dzwonić:
 dr Wojciech Ślusarczyk
 tel. 661 87 62 62

Dalsze informacje zostaną przekazane w Komunikacie nr 2

Organizatorzy:

- Zespół Sekcji Historii Farmacji Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego
- Zakład Historii Medycyny i Pielęgniarstwa Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Partner:



**XXIV SYMPOZJUM HISTORII FARMACJI
 pt.**

Historia panaceum. Między marzeniem a oszustwem
 Bydgoszcz, 28-29 maja 2015 r.

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
 Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

ZGŁOSZENIE UCZESTNICTWA W KONFERENCJI

Imię:

Nazwisko:

Stopień naukowy:

Institucja (uczelnia, wydział, instytut, zakład):

Adres miejsca pracy:

Adres do korespondencji:

Telefon:

Faks:

E-mail:

Tytuł wystąpienia:

Abstrakt wystąpienia (do 1500 znaków):

ORGANIZATORZY



PARTNER



Depresja – mechanizmy – terapia

www.de-me-ter.pl

Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie (IF PAN) jest państwową instytucją naukową, która od ponad 50 lat zajmuje się badaniami nad farmakologią i fizjologią ośrodkowego układu nerwowego, patogenezą jego chorób (depresja, schizofrenia, choroby neurodegeneracyjne, ból, uzależnienia) i sposobami ich terapii. Od wielu lat współpracuje naukowo z największymi centrami badawczymi na świecie. Prowadzi również szkolenia podyplomowe kadr naukowych, a także działalność dydaktyczną, tj. program studiów doktoranckich i indywidualne praktyki zorientowane na wybitnych studentów.

Celem wdrożonego w 2010 r. w IF PAN Projektu „Depresja – mechanizmy – terapia” jest pełniejsze skupienie się na chorobach afektywnych, w oparciu o genetykę i anatomię mózgu, wielostronną analizę ich wzajemnych relacji, poszukiwanie podłoża neurorozwojowego. Celem badań jest nie tylko poznanie wpływu czynników zewnętrznych na zachowania depresyjne i kognitywne, ale również poznanie szczegółowych zależności depresji z innymi schorzeniami układu nerwowego oraz poszukiwanie jej endogennych markerów biologicznych.

W ramach projektu dogłębnie analizowane są również, niezdefiniowane do tej pory, biologiczne przyczyny depresji, jej symptomy i czynniki ryzyka. Uzyskane tu wyniki stawiają sobie za cel zwiększenie efektywności terapii oraz przygotowanie podłoża do badań klinicznych wykorzystujących takie techniki, jak: obrazowanie aktywności mózgu, genomika, transkryptomika i proteomika.

Projekt jest realizowany w IF PAN od lutego 2010 r. do września 2014 r. Zadania badawcze podzielono na pięć zasadniczych grup: etiologia depresji, neurorozwojowe podłoża chorób afektywnych, markery efektywności leków przeciwdepresyjnych, immunoendokrynnne biomarkery depresji, współwystępowanie depresji z innymi schorzeniami układu nerwowego. Wszystkie działania podjęte w ramach projektu obrały sobie dodatkowy cel, tj. poszukiwanie nowych, skuteczniejszych sposobów terapii oraz ograniczenie zjawiska oporności na działanie leków przeciwdepresyjnych.

W zakresie teoretycznym, jak i praktycznym projekt posiada zasięg międzynarodowy. Wyniki badań ukazują się systematycznie w specjalistycznych periodykach oraz prezentowane są na międzynarodowych konferencjach naukowych.

Projekt „Depresja – mechanizmy – terapia” współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, 2007–2013

Antyoksydanty endogenne i egzogenne – występowanie i aktywność biologiczna

Beata Ulewicz-Magulska, Iwona Szczudrawa, Marek Wesołowski

Katedra i Zakład Chemii Analitycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: marwes@gumed.edu.pl

W procesie komórkowej redukcji tlenu podczas produkcji ATP powstają w organizmie człowieka uboczne produkty znane jako reaktywne formy tlenu (*Reactive Oxygen Species*, ROS), mogące doprowadzić do uszkodzenia tkanek w sytuacji, gdy występują w wysokich stężeniach. Wśród reaktywnych form tlenu można wyróżnić wolne rodniki, będące cząsteczkami lub fragmentami cząsteczek zawierającymi jeden lub kilka niesparowanych elektronów na zewnętrznym orbitalu. Dążenie do uzupełnienia brakującego elektronu skutkuje ich wysoką reaktywnością. Wolne rodniki są zdolne do zapoczątkowania reakcji łańcuchowej, podczas której powstaje ich coraz więcej. Znajdują się one w otoczeniu składników komórkowych, takich jak mitochondria, lizosomy, peroksyosomy, retikulum endoplazmatyczne, czy w innych miejscach wewnątrz cytozolu [1]. W warunkach homeostazy organizmu wolne rodniki są jednym z głównych składników reakcji obronnej organizmu, np. w walce z drobnoustrojami i w odpowiedzi na szkodliwe substancje obce [2, 3].

Reaktywne formy tlenu mogą pochodzić nie tylko z przemian zachodzących w organizmie człowieka, ale także ze źródeł egzogennych, takich jak: palenie tytoniu, zanieczyszczenia środowiska, rozpuszczalniki organiczne, środki znieczulające, pestycydy, a ponadto ekspozycja tkanek na promieniowanie UVA i UVB [1]. Wiele produktów pośrednich metabolizmu leków ma charakter wolnorodnikowy. Ekspozycja na wyżej wspomniane czynniki może doprowadzić do nagromadzenia się w organizmie człowieka reaktywnych form tlenu, takich jak: anion nadtlenkowy, rodnik hydroksylowy i nadtlenek wodoru, co skutkuje zachwianiem równowagi potencjału redoks. Takie nagromadzenie wolnych rodników przy jednoczesnej niewydolności organizmu do walki z nimi określane jest mianem stresu oksydacyjnego [3, 4].

Endogenic and exogenic antioxidants – occurrence and biological activity

A short characteristic of fundamental sources of reactive oxygen species in human organism was presented together with examples of their destructive activities against the cells and macromolecules important from the biological point of view. The importance of antioxidants was pointed out as endogenic or exogenic substances able to delay, stop and prevent unfavourable changes owing to oxidation processes caused by reactive oxygen species. Besides a short characteristic of endogenic antioxidants, special attention has been paid to exogenic antioxidants. Herbs and spices were indicated as one of fundamental sources of exogenic antioxidants. Synthetic antioxidants were also characterised. Furthermore, importance of antioxidants as food additives improving food quality has been highlighted.

Keywords: antioxidants, herbs, spices, food additives.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 511–517

Reaktywne formy tlenu reagują z większością makrocząsteczek w ludzkim organizmie, włączając białka, lipidy i DNA, prowadząc przy tym do uszkodzenia wielu struktur komórkowych, co może skutkować zachwianiem komórkowej homeostazy [5, 6]. Przedłużona ekspozycja komórek nawet na niewielkie ilości wolnych rodników może prowadzić do mutacji w obrębie DNA, uszkodzeń tkanek i rozwinąć się wielu chorób [1, 7, 8].

W warunkach stresu oksydacyjnego dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy ilością reaktywnych form tlenu a endogennymi przeciwutleniaczami. Obronę w walce z wolnymi rodnikami tlenowymi mogą stanowić wówczas antyoksydanty egzogenne, które człowiek przyjmuje z pożywieniem. Doskonałe, alternatywne źródło naturalnych substancji przeciwutleniających stanowią produkty roślinne, np. owoce, warzywa i zioła, które zawierają szereg substancji o aktywności antyoksydacyjnej,

między innymi witaminy A, C i E, karotenoidy oraz związki fenolowe, w tym flawonoidy, garbniki i lignany [8, 9].

Przeciwutleniacze w organizmie człowieka

Antyoksydanty stanowią grupę związków chemicznych występujących w niewielkich stężeniach w porównaniu z substancją podlegającą utlenieniu. Do antyoksydantów zalicza się każdą substancję, która jest zdolna do opóźnienia, zatrzymania lub zapobieżenia wystąpieniu niekorzystnych zmian spowodowanych utlenianiem. Przeciwutleniacze przejawiają swoje właściwości ochronne na różnych etapach procesu utleniania, odznaczają się różnymi mechanizmami działania, wykazując często synergizm z innymi antyoksydantami [10]. Działają poprzez hamowanie produkcji reaktywnych form tlenu, redukcję nadtlenków, wiązanie jonów metali, wymiatanie wolnych rodników, przerywanie reakcji łańcuchowej lub naprawę uszkodzonych komórek. Niektóre antyoksydanty indukują syntezę innych związków o charakterze przeciwutleniającym [1, 10–12]. Niedobór antyoksydantów zwalczających wolne rodniki może prowadzić do wielu schorzeń, głównie układu sercowo-naczyniowego, nowotworowych, neurodegeneracyjnych oraz sprzyja rozwojowi stanów zapalnych [13].

W organizmie człowieka występuje naturalny system obronny przed uszkodzającym wpływem pochodnych tlenu, obejmujący przeciwutleniacze endogenne (enzymatyczne i nieenzymatyczne) oraz egzogenne (nieenzymatyczne). Do przeciwutleniaczy endogennych enzymatycznych zalicza się enzymy wydzielane na zewnątrz komórki, które chronią zarówno wytwarzającą je komórkę, jak i sąsiadujące z nią struktury. Układy enzymatyczne funkcjonujące w komórkach i płynach ustrojowych kontrolują poziom reaktywnych form tlenu, nie dopuszczając do powstania wolnorodnikowych reakcji łańcuchowych [11]. Są to enzymy o silnym działaniu antyoksydacyjnym: dysmutaza nadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa i reduktaza glutationowa [1, 13, 14]. Jeżeli ochrona enzymatyczna jest w stanie równowagi, organizm może prawidłowo funkcjonować w warunkach stresu oksydacyjnego. Równowaga układów enzymatycznych organizmu może jednak ulec zachwianiu, a wówczas nadprodukcja enzymów lub ich niedobór mogą prowadzić do upośledzenia ich aktywności i w konsekwencji uszkodzenia struktur komórkowych [1, 9, 11].

W ochronie organizmu przed reaktywnymi formami tlenu istotną rolę pełnią też antyoksydanty nieenzymatyczne. Ich mechanizm działania polega głównie na dezaktywacji związków o charakterze rodnikowym oraz wytworzeniu nierodnikowych

i niereaktywnych produktów końcowych. Niektóre z nich chronią komórki poprzez przeniesienie rodnika w taki obszar komórki, w którym reakcje utleniania będą dla niej mniej szkodliwe [11]. Wyróżnia się dwie grupy przeciwutleniaczy nieenzymatycznych. Pierwszą stanowią endogenne antyoksydanty tworzące się wskutek procesów metabolicznych zachodzących w organizmie człowieka, takie jak: glutation, L-arginina, koenzym Q10, melatonina, kwas moczowy i transferryna. W drugiej grupie znajdują się substancje, które organizm pozyskuje z pożywienia, np. witamina C, tokoferole, karotenoidy, związki fenolowe, pierwiastki śladowe (selen, cynk i magnez) oraz kwasy omega-3 i omega-6 [1, 11].

Przeciwutleniacze egzogenne

Wśród przeciwutleniaczy egzogennych pożywkowanych z pożywienia na szczególną uwagę zasługują witaminy C i E, karotenoidy oraz selen. Witamina E (tokoferol) występuje w postaci ośmiu stereoisomerów, ale alfa-tokoferol jest najbardziej aktywny. Aktywność przeciwutleniająca tokoferoli przejawia się głównie w ochronie przed peroksydacją lipidów, przez co działają stabilizująco na błony komórkowe [15]. Synergistycznie z witaminą E w zmiataniu wolnych rodników działa witamina C (kwas askorbinowy), która uczestnicząc w redukcji utlenionej postaci tokoferolu, powoduje jego regenerację. Kwas askorbinowy jest niezbędny także do utrzymania zredukowanej postaci żelaza i innych metali wchodzących w skład enzymów. Poprzez swoje działanie przeciwutleniające zabezpiecza błony biologiczne i frakcje lipidów LDL przed zniszczeniem przez ROS [1, 15]. Dowiedziono, że witamina C może redukować poziom białka C-reaktywnego, będącego jednym z markerów reakcji zapalnych oraz odgrywającego istotną rolę w etiologii chorób serca [16].

Istotną rolę spełniają również karotenoidy, prekursorzy witaminy A niezbędnej do prawidłowego wzrostu i różnicowania się komórek. Razem z witaminą E chronią lipidy błon komórkowych przed utlenianiem [15]. Nie bez znaczenia pozostaje też wpływ pierwiastka śladowego, jakim jest selen, na aktywność enzymów antyoksydacyjnych, głównie peroksydazy glutationowej. Obecność selenu jest niezbędna do odtworzenia aktywnej formy enzymu. Głównym źródłem tego pierwiastka w diecie są: czosnek, cebula, ziarna zbóż, orzechy i nasiona soi [17, 18].

Warto również zwrócić uwagę na związki fenolowe, które stanowią najliczniejszą grupę antyoksydantów występujących w świecie roślinnym, a jednocześnie najczęściej przyjmowaną z pożywieniem. Łączne dzienne spożycie związków fenolowych może sięgać nawet 1 g, czyli 10 razy więcej niż spożycie witaminy

C i 100 razy więcej niż witaminy E i karotenoidów [19]. Wśród związków fenolowych znajdują się zarówno związki proste, jak i bardziej złożone, o dużej masie cząsteczkowej [15]. Zróżnicowanie i złożoność struktury chemicznej związków fenolowych sprawia, że zostały podzielone na pięć grup, tj. kwasy fenolowe, flawonoidy, stilbeny, lignany i garbniki [20].

Korzyści zdrowotne wynikające z obecności związków fenolowych w diecie zależą od spożywanej ilości tych substancji oraz ich biodostępności. Niektóre związki fenolowe, np. kwercetyna, kemferol czy luteolina występują niemal we wszystkich roślinach, podczas gdy inne są specyficzne dla konkretnych roślin, np. flawanony występują w owocach cytrusowych, a izoflawony w soi [19]. W większości przypadków związki fenolowe występują w roślinach w postaci kompleksów, a o ich zawartość w pożywieniu decyduje między innymi stopień dojrzałości owoców w czasie zbioru, czynniki środowiskowe (rodzaj gleby i sposób uprawy, nasłonecznienie, opady), sposób przetworzenia, a także czas i sposób magazynowania [21].

Związki fenolowe są antyoksydantami dobrze rozpuszczalnymi zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach. Ich hydrofobowość jest pośrednia pomiędzy silnie hydrofilową witaminą C, a silnie lipofilową witaminą E. Mieszanina związków fenolowych posiada zdolność zmiatania wolnych rodników zarówno w fazie wodnej, jak i tłuszczowej, dzięki czemu może wykazywać skuteczniejsze działanie antyoksydacyjne niż witaminy C i E uważane za silne przeciwutleniacze. Do istotnych zalet związków fenolowych należy zaliczyć także udział w regeneracji tych witamin, dzięki czemu suma działania przeciwutleniającego związków fenolowych oraz witamin i pierwiastków śladowych jest znacznie większa niż działanie pojedynczych antyoksydantów [16, 22]. Podstawowa aktywność biologiczna związków fenolowych w odniesieniu do organizmu człowieka nie zawsze jednak wynika z ich właściwości antyoksydacyjnych. Wskazują na to np. izoflawony sojowe, których działanie estrogenne przewyższa ich aktywność antyoksydacyjną [15, 19].

Zioła i przyprawy jako źródło antyoksydantów

Zioła i przyprawy ceniono od zawsze ze względu na walory smakowe, zapachowe i lecznicze. Korzyści wynikające między innymi z obecności antyoksydantów sprawiają, że znajdują one szerokie zastosowanie nie tylko w kuchni, ale również w medycynie, i to od czasów starożytnych po współczesność [23]. Wiele gatunków roślin ma korzystny wpływ na zdrowie człowieka, stymulując trawienie, działając przeciwzapalnie, przeciwdrobnoustrojowo, przeciwmiażdżycowo i przeciwnowotworowo.

Na aktywność biologiczną ziół i przypraw wpływają obecne w nich związki fenolowe, witaminy i pierwiastki śladowe, również lotne składniki olejków eterycznych [24]. Związki o charakterze antyoksydantów występują w roślinach najczęściej w formie złożonych mieszanin, a ich aktywność biologiczna jest często efektem synergizmu [16]. Dobrze poznane substancje o właściwościach przeciwutleniających pochodzące z ziół i przypraw zestawiono w tabeli 1.

Składniki aktywne ziół i przypraw, takie jak flawonoidy i fenolokwasy, mogą brać udział w ograniczaniu lub hamowaniu procesów zapalnych w organizmie człowieka, jak również łagodzić ból występujący w stanach zapalnych i schorzeniach reumatycznych. W przeciwieństwie do leków syntetycznych związki zawarte w roślinach ograniczają stan zapalny w efekcie działań wielokierunkowych, a nie tylko przez inhibicję jednego z enzymów uczestniczących w procesie zapalnym [26].

Działanie przeciwzapalne wykazuje kwas rozmarynowy, składnik wielu roślin leczniczych i przyprawowych, np. liści melisy, szalwii i rozmarynu oraz ziela lebiodki. Aktywność przeciwzapalna kwasu rozmarynowego wynika z hamowania lipo-oksigenazy oraz cyklooksygenazy, a także ze zdolności do inaktywacji układu dopełniacza, tj. zespołu kilkudziesięciu białek obecnych w osoczu oraz płynach ustrojowych wraz z powiązаныmi z nimi funkcjonalnie licznymi receptorami i białkami regulatorowymi. Jego działanie polega na aktywacji kaskady enzymatycznej, doprowadzającej do szeregu zjawisk mających istotne znaczenie w przebiegu odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej [27]. Duże znaczenie może mieć hamujący wpływ flawonoidów: mirycetyny, kwercetyny i kemferolu na aktywność oksydazy ksantynowej katalizującej syntezę kwasu moczowego. Jego złogi odkładające się w stawach są przyczyną stanów zapalnych i silnego bólu w przebiegu dny moczanowej. Hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej może powstrzymać postęp choroby lub znacząco złagodzić jej przebieg.

Tabela 1. Antyoksydanty wyizolowane z ziół i przypraw [20, 25]

Zioła/Przyprawy	Nazwa systematyczna	Antyoksydanty
Rozmaryn	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	kwaskarnozowy, karnozol, kwas rozmarynowy
Szałwia	<i>Salvia officinalis</i> L.	kwaskarnozowy, karnozol, kwas rozmarynowy
Oregano	<i>Origanum vulgare</i> L.	pochodne kwasów fenolowych, flawonoidy, tokoferole
Tymianek	<i>Thymus vulgaris</i> L.	tymol, karwakrol, flawonoidy
Imbir	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	pochodne gingerolu, diaryloheptanoidy
Kurkuma	<i>Curcuma domestica</i> L.	kurkumina
Cząber	<i>Satureja hortensis</i> L.	kwaskarnozowy, karnozol, karwakrol, tymol
Majeranek	<i>Majorana hortensis</i> L.	flawonoidy
Melisa	<i>Melissa officinalis</i> L.	flawonoidy, kwas rozmarynowy, kwas kawowy

Z tego względu flawonoidy mogą stanowić istotne wsparcie dla leków stosowanych w dnie moczanowej [26, 28]. Nie bez znaczenia pozostaje również ich zdolność hamowania cyklooksygenazy, a przez to wpływ na przemiany kwasu arachidonowego, z czego wynika możliwość powstrzymania niekorzystnych procesów zapalnych w organizmie człowieka [29].

W roślinach używanych jako zioła i przyprawy znajduje się wiele składników będących wtórnymi metabolitami roślin, wykazujących również aktywność przeciwbakteryjną, jak np. fenole, chinony, garbniki, terpenoidy i alkaloidy [30]. Wśród substancji roślinnych o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym i przeciwgrzybiczym dużą grupę stanowią związki o charakterze przeciwutleniaczy, takie jak: garbniki, flawonoidy i kwasy fenolowe, a w szczególności kwasy rozmarynowy i kawowy [20, 23]. Wymienione fitoskładniki o aktywności przeciwdrobnoustrojowej można znaleźć w wielu roślinach z rodziny Lamiaceae. Znajdują się one zarówno w olejkach eterycznych, jak i w suchej masie ziół. Bogate źródła tych substancji to między innymi szalwia, tymianek, mięta, oregano i rozmaryn [31].

Do przypraw o wysokiej aktywności przeciwbakteryjnej stosowanych w kuchni śródziemnomorskiej należą bazylia i tymianek. Wykazano, że związki terpenowe zawarte w olejku bazyliowym działają bakteriostatycznie na bakterie *Staphylococcus aureus*, powodujące u człowieka choroby skóry, a także bakterie z rodzajów *Enterococcus* i *Pseudomonas* o wielolekowej oporności [32]. Olejek eteryczny z tymianku, dzięki takim składnikom, jak tymol i karwakrol, stanowi silny środek przeciwbakteryjny o szerokim spektrum, a także wywiera efekt przeciwgrzybiczy, wykazując dużą skuteczność działania między innymi w kandydozach jamy ustnej [23, 33].

Istotnym zagadnieniem jest też działanie antykanцерогенne wielu fitoskładników o właściwościach antyoksydacyjnych. Odpowiadają za nie związki fenolowe obecne w roślinach, takie jak: kwercetyna, katechiny, izoflawony, lignany, flawanony, kwas elagowy, resweratrol, kurkumina i inne. Ich mechanizm działania jest różny, obejmuje między innymi eliminację czynników kancerogennych, modulację przesyłania sygnałów przez komórki nowotworowe, progresję cyklu komórkowego, wywołanie apoptozy, a także modulację aktywności enzymatycznej [8, 21, 34].

Antyoksydanty roślinne odgrywają też ważną rolę w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego. Mogą wywierać korzystny wpływ na układ krążenia, obniżając ciśnienie krwi, poprawiając funkcję śródbłonna, hamując agregację płytek, zapobiegając utlenianiu lipoprotein o niskiej

gęstości (LDL), a także ograniczając reakcje zapalne [34]. Oprócz zmiatania wolnych rodników przeciwutleniacze mogą też hamować aktywność enzymów utleniających – lipooksydaz, dzięki czemu zapobiegają peroksydacji lipidów błon komórkowych. Chronią lipoproteiny LDL przed utlenianiem, a także powodują zwiększenie stężenia frakcji lipoprotein HDL. Hamowanie przez antyoksydanty enzymów generujących wolne rodniki, cyklooksygenazy i lipooksygenazy, wpływa na powstrzymanie rozwoju procesów miażdżycowych. Działanie prewencyjne w stosunku do chorób układu sercowo-naczyniowego wykazuje także wiele przeciwutleniaczy znajdujących się w ziołach i przyprawach. Wśród nich znajdują się między innymi związki fenolowe, witamina E, kwas askorbinowy i karotenoidy [11, 34].

Przeciwutleniacze jako dodatek do żywności

Obniżenie jakości żywności następuje podczas jej przetwarzania oraz magazynowania i jest związane z procesami oksydacyjnymi katalizowanymi między innymi przez jony żelaza lub miedzi [35]. Dodatek antyoksydantów do żywności w procesie jej przetwarzania ma wpływ na jakość żywności poprzez kontrolę procesów utleniania, co zapewnia potencjalne korzyści zdrowotne [25]. Przeciwutleniacze dopuszczone w Polsce do stosowania jako dodatki do żywności zestawiono w tabeli 2, natomiast ich właściwości i zastosowanie opracowano, korzystając z danych zamieszczonych *on-line* [36–38].

Jako dodatki do żywności przeciwutleniacze pełnią nie tylko swoją podstawową funkcję, jaką jest zapobieganie utlenianiu, a przez to psuciu się żywności, ale również pełnią rolę regulatorów kwasowości, zagęstników i emulgatorów. Maksymalne ilości niektórych spośród tych substancji, jakie można użyć na 1 kg produktu spożywczego, są ściśle określone, gdyż użyte w ilości przekraczającej dopuszczalną granicę mogą wykazywać działanie szkodliwe dla zdrowia człowieka. Do niekorzystnego wpływu na organizm człowieka zalicza się działanie alergizujące, zakłócające proces trawienia, zaburzające pracę wątroby, a także niekorzystny wpływ na poziom cholesterolu. Niektóre spośród tych dodatków są nawet podejrzewane o działanie rakotwórcze [13, 36]. Jest to powód, dla którego wzrasta zainteresowanie naturalnymi przeciwutleniaczami. Jako dodatki do żywności naturalne przeciwutleniacze mogą zastąpić syntetyczne antyoksydanty, jak np. butylohydroksyanizol (BHA), butylohydroksytoluen (BHT), galusan propylu (PG) lub tertbutylohydrochinon (TBHQ), podejrzewane o szkodliwe działanie na organizm człowieka, głównie kancerogenne oraz uszkodzające wątrobę [25, 39].

Podsumowanie

W odróżnieniu od niektórych syntetycznych dodatków do żywności, zioła i przyprawy mogą być stosowane jako dodatki bezpieczne, a przy tym spełniające wiele istotnych funkcji prozdrowotnych. Posiadają cenne właściwości przeciwutleniające, lecznicze (w tym przeciwdrobnoustrojowe) oraz

odżywcze. Są bogatym źródłem witamin, w szczególności witamin A i C, a także biopierwiastków (wapń, fosfor, sód, potas i żelazo). Poprawiają walory smakowe i zapachowe produktów żywnościowych, nadając im odpowiednią ostrość, maskując lub nadając odpowiedni aromat, a także kolor. Dodatek antyoksydantów do żywności pozwala zredukować ilość soli i cukru jako dodatków niekorzystnie

Tabela 2. Przewodniki stosowane jako dodatki do żywności [36–38]

Kod	Nazwa	Zastosowanie/właściwości
E300	Kwas askorbinowy (witamina C) (<i>Ascorbic acid</i>)	szeroko stosowany dodatek konserwujący, przeciwutleniający i regulujący kwasowość do wyrobów przechowywanych ponad 3 miesiące, bezpieczny
E301	Askorbinian sodu (<i>Sodium ascorbate</i>)	dodatek do pakowanych wyrobów mięsnych i mrożonych ryb, zapobiega brązowieniu żywności
E302	Askorbinian wapnia (<i>Calcium ascorbate</i>)	dodatek do gotowych dań przeznaczonych do kucharek mikrofalowych
E304	Palmitynian askorbylu, stearynian askorbylu (<i>Ascorbyl palmitate, ascorbyl stearate</i>)	dodatki do prażonych płatków ziemniaczanych i kostek rosółowych
E306	Mieszanina tokoferoli (<i>Tocopherol-rich extract</i>)	dodatek do wyrobów mięsnych, olejów roślinnych, tłuszczów cukierniczych, smalcu i margaryny
E307	Alfa-tokoferol, witamina E (<i>Alpha-tocopherol</i>)	związek syntetyczny, dodatek do olejów i tłuszczu pochodzenia roślinnego i zwierzęcego
E308	Gamma-tokoferol (<i>Gamma-tocopherol</i>)	związek syntetyczny, jw.
E309	Delta-tokoferol (<i>Delta-tocopherol</i>)	związek syntetyczny, jw.
E310	Galusan propylu (<i>Propyl gallate</i>)	dodatek do żywności w proszku, szkodliwy w dużych ilościach, wywołuje alergię, problemy z żołądkiem i podrażnia skórę, niedozwolony w żywności dla niemowląt
E311	Galusan oktylu (<i>Octyl gallate</i>)	szkodliwy w dużych ilościach, jw.
E312	Galusan dodecyli (<i>Dodecyl gallate</i>)	chroni tłuszcze przed jęłczeniem, szkodliwy w dużych ilościach
E315	Kwas izoaskorbinowy (<i>Erythorbic acid</i>)	dodatek do produktów mięsnych i przetworów rybnych utrwalonych, napojów gazowanych, może wywołać alergię
E316	Izoaskorbinian sodu (<i>Sodium erythorbate</i>)	dodatek do produktów mięsnych i przetworów rybnych utrwalonych, napojów gazowanych
E319	Tertbutylohydrochinon (TBHQ) (<i>Tert-butyl hydroquinone</i>)	dodatek do żywności w proszku, przetworów rybnych i mięsnych, szkodliwy, wpływa niekorzystnie na poziom cholesterolu, może powodować zaburzenia pracy wątroby, nerek i tarczycy
E320	Butylohydroksyanizol (BHA) (<i>Butylated hydroxyanisole</i>)	dodatek do żywności w proszku i gum do żucia, szkodliwy, w dużych dawkach zaburza pracę wątroby, nerek, żołądka i tarczycy, podejrzewany o wywoływanie alergii, niedozwolony w żywności dla dzieci
E321	Butylohydroksytoluen (BHT) (<i>Butylated hydroxytoluene</i>)	składnik żywności w proszku i przetworów rybnych, szkodliwy, może wywołać pokrzywkę, zapalenie skóry, zmęczenie, agresywne zachowanie i astmę, spożywany w dużych ilościach może powodować raka wątroby, obserwowano również symptomy pseudoalergiczne, ograniczono jego stosowanie w UE, niedozwolony w żywności dla dzieci
E322	Lecytyna (<i>Lecithins</i>)	naturalny fosfatyd otrzymany z żółtek jaj kurzych, rzepaku lub nasion soi, dodatek powierzchniowo czynny i emulgator do wyrobów kakaowych i czekoladowych, mleka w proszku, makaronów, pieczywa, olejów i margaryny, szkodliwy dla osób uczulonych na soję
E325	Mleczan sodu (<i>Sodium lactate</i>)	bezpieczny dodatek do serów i pieczywa jako czynnik utrzymujący wilgoć, przeciwutleniający i konserwujący, stosowany także w farmacji
E326	Mleczan potasu (<i>Potassium lactate</i>)	bezpieczny, jw., stosowany też jako dodatek do tortów, wypieków i deserów błyskawicznych
E327	Mleczan wapnia (<i>Calcium lactate</i>)	bezpieczny, jw.
E330	Kwas cytrynowy (<i>Citric acid</i>)	substancja regulująca kwasowość, aromatyzująca, zwiększająca wydajność antyoksydantów, możliwe działanie rakotwórcze
E331	Cytrynian monosodowy, cytrynian disodowy, cytrynian trisodowy (<i>Monosodium citrate, disodium citrate, trisodium citrate</i>)	bezpieczne dodatki do deserów, mleka i koncentratów napojów w proszku, mogą wpływać na wydalanie z moczem niektórych leków, nasilając lub osłabiając ich działanie

Tabela 2. Przeciwutleniacze stosowane jako dodatki do żywności [36–38] cd.

Kod	Nazwa	Zastosowanie/właściwości
E332	Cytrynian monopotasowy, cytrynian tripotasowy (<i>Monopotassium citrate, tripotassium citrate</i>)	bezpieczne dodatki do wyrobów cukierniczych, galaretek i konserw, u osób uczulonych na glutaminian sodu mogą wywołać niepożądane objawy w postaci wysypki lub czerwonych plam
E333	Cytrynian monowapniowy, cytrynian diwapniowy, cytrynian triwapniowy (<i>Monocalcium citrate, dicalcium citrate, tricalcium citrate</i>)	bezpieczne dodatki do serów, win, koncentratów napojów w proszku, galaretek, wyrobów cukierniczych, dżemów i powideł, mogą wywołać alergię u osób uczulonych na glutaminian sodu
E334	Kwas winowy (<i>Tartaric acid</i>)	regulator kwasowości, składnik napojów bezalkoholowych, win, galaretek, bezpieczny
E335	Winian monosodowy, winian disodowy (<i>Monosodium tartrate, disodium tartrate</i>)	składniki napojów bezalkoholowych, wyrobów cukierniczych, środków przeczyszczających
E336	Winian monopotasowy, winian dipotasowy (<i>Monopotassium tartrate, dipotassium tartrate</i>)	składniki napojów bezalkoholowych, win, słodzików i wyrobów cukierniczych, u osób wrażliwych mogą wywołać obrzęk i podnieść ciśnienie krwi, a w skrajnych przypadkach doprowadzić do niewydolności serca, niewskazany dla osób z niewydolnością nerek, wątroby i nadciśnieniem
E337	Winian sodowo-potasowy (<i>Sodium potassium tartrate</i>)	składnik napojów bezalkoholowych, produktów cukierniczych i piekarniczych, dżemów, marmolad, galaretek, niewskazany dla osób z niewydolnością nerek, wątroby, serca i nadciśnieniem
E338	Kwas fosforowy (<i>Phosphoric acid</i>)	składnik napojów typu Cola, przekąsek ziemniaczanych, mieszanek deserowych w proszku, galaretek, szkodliwy, zakłóca procesy trawienia, tworzy związki chemiczne z wapniem, jego nadmiar może niszczyć zęby i powodować utratę wapnia z kości, z tego względu niewskazany dla osób cierpiących na osteoporozę i kobiet w wieku menopauzalnym
E339	Fosforan monosodowy, fosforan disodowy, fosforan trisodowy (<i>Monosodium phosphate, disodium phosphate, trisodium phosphate</i>)	dodatki do napojów, deserów mrożonych, serków i makaronów, szkodliwe, zakłócają procesy trawienia, mogą niszczyć zęby i powodować utratę wapnia z kości
E340	Fosforan monopotasowy, fosforan dipotasowy, fosforan tripotasowy (<i>Monopotassium phosphate, dipotassium phosphate, tripotassium phosphate</i>)	dodatki do napojów bezalkoholowych, szampanów, koktajli na bazie wina, przekąsek ziemniaczanych i mrożonych deserów na bazie jajek, szkodliwe, zakłócają procesy trawienia
E341	Fosforan monowapniowy, fosforan diwapniowy, fosforan triwapniowy (<i>Monocalcium phosphate, dicalcium phosphate, tricalcium phosphate</i>)	dodatki do mleka w proszku, napojów bezalkoholowych, proszku do pieczenia, pieczywa i produktów mącznych, przekąsek ziemniaczanych i mieszanek deserowych w proszku, szkodliwe, zakłócają procesy trawienia
E343	Fosforan monomagnezowy, fosforan dimagnezowy (<i>Monomagnesium phosphate, dimagnesium phosphate</i>)	środek spulchniający, ten dodatek zostanie prawdopodobnie usunięty z listy kolejną dyrektywą UE
E350	Jabłczan sodu, wodorojabłczan sodu (<i>Sodium malate, sodium hydrogen malate</i>)	regulatory kwasowości, dodatki do wyrobów cukierniczych, napojów i soków owocowych, bezpieczne, izomer D-jabłczanu niedozwolony w żywności dla niemowląt z uwagi na brak u nich enzymów metabolizujących te związki
E351	Jabłczan potasu (<i>Potassium malate</i>)	regulator kwasowości, bezpieczny, zastosowanie jw.
E352	Jabłczan wapnia, wodorojabłczan wapnia (<i>Calcium malate, calcium hydrogen malate</i>)	bezpieczne, stosowane jako dodatki zagęszczające i utwardzające do marmolad, dżemów, lodów i wyrobów cukierniczych
E353	Kwas metawinowy (<i>Metatartaric acid</i>)	emulgator, posiada właściwości chelatujące, nadmierne ilości w diecie mogą osłabiać wchłanianie wapnia
E354	Winian wapnia (<i>Calcium tartrate</i>)	emulgator, regulator kwasowości, dodatek do konserw, herbatników i sucharów
E355	Kwas adypinowy (<i>Adypic acid</i>)	może wykazywać niekorzystny wpływ na organizm, dodawany do proszku do pieczenia jako substancja spulchniająca i aromatyzująca, również do gotowych przekąsek i napojów gazowanych
E356	Adypinian sodu (<i>Sodium adipate</i>)	regulator kwasowości, dodatek do gotowych przekąsek, napojów gazowanych, serków topionych
E357	Adypinian potasu (<i>Potassium adipate</i>)	regulator kwasowości, dodatek do soli przyprawowo-ziołowych o niskiej zawartości sodu i innych produktów niskosodowych
E363	Kwas bursztynowy (<i>Succinic acid</i>)	regulator kwasowości, substancja wzmacniająca smak i zapach, substytut soli w żywności niskosodowej, zbyt duże spożycie może powodować wymioty i biegunki
E375	Kwas nikotynowy (witamina PP) (<i>Niacin</i>)	utrwalacz barwy produktów żywnościowych
E380	Cytrynian triamonowy (<i>Triammonium citrate</i>)	regulator kwasowości, u osób uczulonych na glutaminian sodu może wywołać wysypki i rumień
E385	Sól wapniowo-disodowa EDTA (<i>Calcium disodium EDTA</i>)	dodatek do żywności przetworzonej, margaryn, produktów do smarowania, gotowych sosów, utrwalacz barw, przy nadmiernym spożyciu może powodować dolegliwości jelitowe, uszkodzenia nerek (krwimocz), zaburzenia równowagi mineralnej i znaczne niedobory żelaza

Tabela 3. Podstawowe funkcje ziół i przypraw [25]

Funkcja	Przyprawy
Nadawanie smaku	pietruszką, cynamon, koper, mięta, estragon, kumin, majeranek, anyż gwiazdkowy, bazylię, anyż, buzdyan, gałka muszkatołowa, koper włoski, sezam, wanilia, kozieradka, kardamon, seler, czosnek, cebula, liść laurowy, goździki, tymianek, rozmaryn, kminek, szałwia, cząber, kolendra, pieprz, oregano, chrzan, szafran, imbir, por, gorczyca
Poprawa lub maskowanie smaku	czosnek, cząber, liść laurowy, goździki, por, tymianek, rozmaryn, kminek, szałwia, oregano, cebula, kolendra
Nadawanie ostrości	czosnek, cząber, liść laurowy, goździki, por, tymianek, rozmaryn, kminek, szałwia, oregano, cebula, kolendra, pieprz, gorczyca, imbir, chrzan, pieprz kajeński, pietruszka, pieprz, piment, mięta, tarragon, kumin, anyż gwiazdkowy, buzdyan, gałka muszkatołowa, koper włoski, sezam, kardamon, gorczyca, cynamon, wanilia, chrzan, imbir
Nadawanie koloru	papryka, kurkuma, szafran

wplywających na zdrowie człowieka, a także poprawić teksturę i zapobiec psuciu się żywności. Znaczenie ziół i przypraw bogatych w antyoksydanty jako dodatków do żywności przedstawiono w tabeli 3.

Otrzymano: 2014.07.24 · Zaakceptowano: 2014.08.05

Piśmiennictwo

- Rao P.S., Kalva S., Yerramilli A., Mamidi S.: Free radicals and tissue damage: role of antioxidants. *Free Radic. Antioxi.* 2011, 4: 2–7.
- Wong C.-C., Li H.-B., Cheng K.-W., Chen F.: A systematic survey of antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay. *Food Chem.* 2006, 9: 705–711.
- Czerwiecki L.: Współczesne poglądy na rolę przeciwutleniaczy roślinnych w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Roczn. PZH* 2009, 60: 201–206.
- Gülçin İ.: Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology* 2006, 217: 213–220.
- Jakus V.: The role of free radicals, oxidative stress and antioxidants systems in diabetic vascular disease. *Bratisl. Lek. Listy* 2000, 101: 541–551.
- Dastmalchi K., Dorman H.J.D., Oinonen P.P., Darwis Y., Laakso I., Hiltunen R.: Chemical composition and in vitro antioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. *LWT/Food Sci. Technol.* 2008, 41: 391–400.
- Fang Y.Z., Yang S., Wu G.: Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002, 18: 872–879.
- Cai Y., Luo Q., Sun M., Corke H.: Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci.* 2004, 74: 2157–2184.
- Razali N., Mat-Junit S., Abdul-Muthalib A.F., Subramaniam S.: Effects of various solvents on the extraction of antioxidant phenolics from the leaves, seeds, veins and skins of *Tamarindus indica* L. *Food Chem.* 2012, 131: 441–448.
- Maisuthisakul P., Suttajit M., Pongsawatmanit R.: Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. *Food Chem.* 2007, 100: 1409–1418.
- Grajak W. (red.): *Przeciwutleniacze w żywności. Aspekty zdrowotne, technologiczne, molekularne i analityczne.* Warszawa: WNT, 2007.
- Sulaiman S.F., Yusoff N.A., Eldeen I.M., Seow E.M., Sajak A.A.B., Supriatno, Ooi K.L.: Correlation between total phenolic and mineral contents with antioxidant activity of eight *Malaysian bananas* (*Musa* sp.). *J. Food Comp. Anal.* 2011, 24: 1–10.
- Krishnaiah D., Sarbatly R., Nithyanandam R.: A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food Bioprod. Proc.* 2011, 89: 217–233.
- Surveswaran S., Cai Y., Corke H., Sun M.: Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 Indian medicinal plants. *Food Chem.* 2007, 102: 938–953.
- Sroka Z., Gamian A., Cisowski W.: Niskocząsteczkowe związki przeciwutleniające pochodzenia naturalnego. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005, 59: 34–41.
- Podśędek A.: Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables: A review. *LWT/Food Sci. Technol.* 2007, 40: 1–11.
- Wierzbicka M., Bulska E., Pyrzyńska K., Wysocka I., Zachary B.A.: Selen. Pierwiastek ważny dla zdrowia, fascynujący dla badacza. Warszawa: Malamut, 2007.
- Ermakov V., Jovanović L.: Selenium deficiency as a consequence of human activity and its correction. *J. Geochem. Expl.* 2010, 107: 193–199.
- Scalbert A., Manach C., Morand Ch., Remsey Ch.: Dietary polyphenols and prevention of diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2005, 45: 287–306.
- Kohlmünzer S.: *Farmakognozja.* Warszawa: PZWL, 2004.
- Pandey K.B., Rizvi S.I.: Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidat. Med. Cell. Longevity* 2009, 5: 270–278.
- Manach C., Scalbert A., Morand Ch. Rémésy Ch., Jiménez L.: Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79: 727–747.
- Low Dog T.: A reason to season: The therapeutic benefits of spices and culinary herbs. *Diet Nutr.* 2006, 5: 446–449.
- Vallverdú-Queralt A., Regueiro J., Martínez-Huélamo M., Alvarenga J.F.R., Leal L.N., Lamuela-Raventos R.M.: A comprehensive study on the phenolic profile of widely used culinary herbs and spices: rosemary, thyme, oregano, cinnamon, cumin and bay. *Food Chem.* 2014, 154: 299–307.
- Peter K.V. (red.): *Handbook of herbs and spices.* Cambridge: Woodhead Publ., 2001.
- Gawlik-Dziki U.: Dietary spices as a natural effectors of lipoxygenase, xanthine oxidase, peroxidase and antioxidant agents. *LWT/Food Sci. Technol.* 2012, 47: 138–146.
- Fecka I., Mazur A., Cisowski W.: Kwas rozmarynowy, ważny składnik terapeutyczny niektórych surowców roślinnych. *Post. Fitoter.* 2002, 1–2: 20–25.
- Selloum L., Reichl S., Müller M., Sebihi L., Arnhold J.: Effects of flavonols on the generation of superoxide anion radicals by Xanthine Oxidase and stimulated neutrophils. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001, 395: 49–56.
- Škerget M., Kotnik P., Hadolin M., Hraš A. R., Simonič M., Knez Ž.: Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chem.* 2005, 89: 191–198.
- Cowan M.M.: Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999, 12: 564–582.
- Karakaya S., El S.N., Karagözlü N., Şahin S.: Antioxidant and antimicrobial activity of essential oils obtained from oregano (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*) by using different extraction methods. *J. Med. Food.* 2011, 14: 645–652.
- Opalchenova G., Obershikova D.: Comparative studies on the activity of basil – an essential oil from *Ocimum basilicum* L. – against multidrug resistant clinical isolates of the genera *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *Pseudomonas* by using different test methods. *J. Microbiol. Methods* 2003, 54: 105–110.
- Giordani R., Regli P., Kaloustian J., Mikail C., Abou L., Portugal H.: Antifungal effect of various essential oils against *Candida albicans*. Potentiation of antifungal action of amphotericin B by essential oil from *Thymus vulgaris*. *Phytoter. Res.* 2004, 18: 990–995.
- Vauzour D., Rodriguez-Mateos A., Corona G., Oruna-Concha M.J., Spencer J.P.E.: Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients* 2010, 2: 1106–1131.
- Hinneburg I., Dorman H.J.D., Hiltunen R.: Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chem.* 2006, 97: 122–129.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z 22 listopada 2010 r. w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych (DzU z 2010 r. nr 232 poz. 1525).
- www.haccp-polska.pl/isohaccp.html (stan: lipiec 2014).
- www.efsa.europa.eu (stan: lipiec 2014).
- Roby M.H.H., Sarhan M.A., Selim K.A.H., Khalel K.I.: Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (*Thymus vulgaris* L.), sage (*Salvia officinalis* L.), and majorana (*Origanum majorana* L.) extracts. *Ind. Crops Prod.* 2013, 43: 827–831.

Wirusowe infekcje narządu wzroku – etiologia, epidemiologia i leczenie

Sylwia Nowicka, Urszula Kosikowska, Anna Malm

Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Sylwia Nowicka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej, ul. dr W. Chodźki 1, 20-093 Lublin, e-mail: s.nowicka@umlub.pl

Viral ocular infections – the etiology, epidemiology and treatment

Ocular infections might have various etiology, mainly bacterial or viral. A viral infection initially proceeds asymptomatic, and the main visible changes are a severe conjunctiva swelling and a very characteristic watery–mucous secretion from the conjunctival sac. Among the numerous taxonomic groups of viruses, ocular infections are mostly caused by a viruses of the Adenoviridae and Herpesviridae families. Clinically recognized medical units due to the presence of adenoviruses in the eye include: the pharyngoconjunctival fever (PCF) and the epidemic keratoconjunctivitis (EKC), while the most common herpes eye infections comprise: the herpes simplex conjunctivitis and keratitis, as well as the ophthalmic shingles (HZO). As a result of the viral infections self-limiting nature, as well as a lack of effective and highly specific antiviral drugs, the eradication of viruses that cause ocular infections is not consistently available. A viral infections therapy is primarily reduced to improve visual comfort, alleviate the symptoms and prevent a total loss of vision. In addition to symptomatic treatment, the antiviral drugs for topical and systematic use are usually applied.

Keywords: viral eye infections, viral conjunctivitis, herpesviruses, adenoviruses.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 518–524

Wstęp

Narząd wzroku człowieka nie wykazuje zdolności do regeneracji (szczególnie siatkówka i nabłonek rogówki), dlatego jakkolwiek infekcja może objąć każdą z jego struktur – od powieki po siatkówkę – i prowadzić w konsekwencji do rozwinięcia się miejscowej reakcji zapalnej oraz trwałego uszkodzenia w miejscu zakażenia i utraty wzroku [1, 2]. Choroby narządu wzroku objawiają się przede wszystkim przekrwieniem spojówek. Należy je różnicować ze względu na pochodzenie na: infekcyjne, alergiczne lub niespecyficzne (jaskra, zmiany pourazowe).

Zmiany na tle zakaźnym charakteryzują się głównie przekrwieniem powierzchownym – zapalenie spojówek, a także głębokim – zapalenie rogówki, tęczęwki lub ciała rzęskowego. Pierwsze jest ograniczone miejscowo i manifestuje się słabym bólem galki ocznej oraz dyskomfortem spowodowanym uczuciem obecności ciała obcego w oku, natomiast drugie objawia się łzawieniem i silnym bólem oka oraz znacznie pogorszoną jakością widzenia, naciekiem zapalnym lub owrzodzeniem rogówki, osadami na tylnej powierzchni tęczęwki, zwężeniem źrenicy czy też zmianą ciśnienia wewnątrzgałkowego [3].

Infekcje narządu wzroku

Zakażenia narządu wzroku mogą mieć różną etiologię – głównie bakteryjną lub wirusową, w mniejszym stopniu grzybiczą lub pasożytniczą. Postępowanie w infekcyjnych chorobach oczu skupia się przede wszystkim na różnicowaniu infekcji bakteryjnej lub wirusowej w oparciu o objawy kliniczne. Pierwsze symptomy zakażenia bakteryjnego to zazwyczaj ostry lub przewlekły stan zapalny rozpoczynający się początkowo w obrębie jednego oka, obejmujący następnie drugie oko. Występują także przekrwienie spojówek, tzw. czerwone oko, oraz bardzo specyficzna – ropna, gęsta, lepka i śluzowata wydzielina. Infekcja wirusowa przebiega początkowo bezobjawowo, następnie pojawiają się objawy zlokalizowane w jednym oku, które po kilku dniach występują także w drugim. Głównymi widocznymi zmianami są: silny obrzęk spojówek, pieczenie oraz bardzo charakterystyczna wodnisto-śluzowa wydzielina z worka spojówkowego [3–5]. Zakażeniem wirusowym bardzo często zostaje objęty przedni odcinek oka, co manifestuje się grudkowym zapaleniem spojówek (reakcją tkanki limfatycznej),

poczuciem obcego ciała w oku, obrzękiem spojówki i powiek oraz wylewami podspojówkowymi. W obrębie odcinka tylnego gałki ocznej wyodrębnia się przede wszystkim zapalenie siatkówki i błony naczyniowej (naczyniówki).

Rozpoznanie infekcji wirusowych oka powinno na wstępie opierać się na wykluczeniu etiologii bakteryjnej, głównie na podstawie wymazu z worka spojówkowego i posiewu mikrobiologicznego. Jest to bardzo istotne z uwagi na wyeliminowanie ewentualnej konieczności wdrożenia antybiotykoterapii. W dalszej kolejności we krwi chorego wykrywa się obecność materiału genetycznego albo specyficznych antygenów powierzchniowych lub jądrowych wirusa oraz w surowicy – przeciwciał swoście skierowanych przeciwko tym czynnikom etiologicznym infekcji.

Wirusy – czynniki etiologiczne zakażeń narządu wzroku

Do zakażenia może dojść na drodze bezpośredniego wnikięcia wirusa do oka lub wtórnie, w wyniku rozprzestrzeniania się tych drobnoustrojów w organizmie człowieka. Niektóre wirusy wykazują tropizm do konkretnych elementów narządu wzroku, inne mogą dawać mało charakterystyczne i niespecyficzne objawy kliniczne. Z tego powodu diagnostyka zakażeń wirusowych oczu jest bardzo skomplikowana i wymaga bardzo czułych oraz swoistych metod laboratoryjnych [2, 3].

Wirusy powodują ponad 80% przypadków ostrego zapalenia spojówek, z których około 65–90% wywołane jest przez adenowirusy, 5% przez herpeswirusy, rzadziej przez inne wirusy, takie jak: enterowirusy z rodziny Picornaviridae lub wirusy gorączek krwotocznych [3, 6]. Z rodziny Herpesviridae wywodzi się osiem gatunków wirusów będących czynnikami infekcyjnymi u ludzi, z których głównie dwa pierwotnie wywołują zmiany w obrębie narządu wzroku: wirus opryszczki zwykłej 1 (*Herpes simplex virus 1*, HSV-1, HHV-1), wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus*, VZV) [3]. Wirusy z tej rodziny mają zdolność przetrwania w komórkach makroorganizmu (na przykład w zwojach nerwowych nerwu trójdzielnego), w których najpierw ulegają namnożeniu, a następnie przechodzą w stan uśpienia, tzw. latencji. W takiej formie mogą przetrwać wiele miesięcy, a nawet lat, i powodować zakażenia nawracające. Reaktywacja zakażenia latentnego może być stymulowana wieloma czynnikami, często niespecyficznymi. Należą do nich m.in.: spadek odporności, gorączka, promieniowanie ultrafioletowe, stres, urazy i zabiegi chirurgiczne.

Jak dotąd zidentyfikowano siedem podrodzajów i 68 typów serologicznych wirusów z rodziny Adenoviridae. Tylko kilka z nich jest powodem

Tabela 1. Wybrane wirusowe infekcje narządu wzroku

Jednostka chorobowa	Nazwa w języku łacińskim	Nazwa w języku angielskim	Skrót
INFEKcje O ETIOLOGII HERPESWIRUSOWEJ			
opryszczkowe zapalenie spojówek i rogówki	<i>conjunctivitis et keratitis herpetica</i>	herpes simplex conjunctivitis and keratitis	
półpaśiec oczny i zapalenie rogówki wywołane wirusem półpaśca	<i>Herpes zoster ophthalmicus</i>		HZO
INFEKcje O ETIOLOGII ADENOWIRUSOWEJ			
ostry nieżyt spojówek w przebiegu gorączki gardłowo-spojówkowej	<i>pharyngoconjunctivitis acuta</i>	pharyngoconjunctival fever	PCF
nagminne/epidemiczne zapalenie spojówek i rogówki	<i>keratoconjunctivitis acuta</i>	epidemic keratoconjunctivitis	EKC

ostrych zmian w obrębie narządu wzroku u ludzi – głównie są to adenowirusy z podrodzaju B-1 serotyp 3, większość serowarów z podrodzaju D oraz typ 4 z podgrupy E [3, 4, 7, 8]. Infekcje wynikające z obecności adenowirusów w oku to najczęściej: gorączka z nieżytem gardła i spojówek oraz epidemiczne zapalenie spojówek i rogówki (tabela 1) [9].

Zakażenia herpeswirusami

Jest wiele serotypów wirusa opryszki atakujących oko, lecz najbardziej rozpowszechnione jest zakażenie wirusem HSV-1. Wirus ten zwykle atakuje okolice nosa i ust, ale okazjonalnie także oko, w którym może powodować bliznowacenie lub przewlekłe zapalenie. Zakażenie HSV-1 jest nawrotowe, często stymulowane niespecyficznymi czynnikami: stresem, gorączką, zabiegami dentystycznymi i chirurgicznymi lub promieniowaniem słonecznym. Wrotami zakażenia HSV-1 jest przede wszystkim błona śluzowa jamy ustnej i gardła osoby-nosiciela lub jest to efekt kontaktu bezpośredniego z wydzieliną z oka w przebiegu aktywnej opryszczki pełnoobjawowej [5]. Opryszczkowe zapalenie spojówek i rogówki jest zakażeniem pierwotnym lub ujawniającym się po przejściu wirusa z formy latentnej, umożliwiającej przetrwanie w zwojach nerwu trójdzielnego i krzyżowego, w aktywnej (transmisja wzdłuż nerwów i replikacja w oku). Może to nastąpić w trakcie trwania opryszczki pierwotnej albo nawrotowej [3, 5].

Pierwotne zakażenie herpeswirusami rozwija się bardzo szybko. Pierwszymi symptomami zakażenia HSV-1 są: łzawienie, przekrwienie spojówek, rozmyte pole widzenia, światłowstręt, ból, uczucie klucia i pieczenia oraz ogólny dyskomfort. Następnie rozwija się zapalenie powiek, spojówek, rogówki, a także zakażne zapalenie nabłonka rogówki, keratopatia neurotropowa, martwicze zapalenie rogówki. Formą zapalenia nabłonka rogówki może być również wrzód pełzający rogówki, który pojawia się jako wynik aktywnej replikacji wirusa. Inne

objawy, to m.in.: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, a także bardzo rzadkie i występujące wyłącznie u pacjentów immunokompetentnych zapalenie błony naczyniowej oka i ostra martwica siatkówki (ang. acute retinal necrosis, ARN). Opryszczkowe zapalenie spojówek i rogówki może przyjąć postać powierzchowną, głęboką lub prowadzić do zmian martwiczych w obrębie rogówki [3]. Zapalenie powierzchniowe HSV-1 (*keratitis dendritica*) to dziedziczny zapalny zapalenie rogówki spowodowany replikacją wirusa. Bardzo często charakteryzuje się on wykrywaniem z użyciem barwników fluorescencyjnych ubytkami nabłonka o znamionym drzewkowatym kształcie, rzadziej okrągłym i owalnym (pęcherzykowe zmiany po reaktywacji zakażenia latentnego) [3, 10]. Zapalenie głębokie ma dwie formy: (i) – w której następuje przenikanie wirusa do głębszych poziomów tkanek i zmiany o kształcie tarczowatym, powodujące silną reakcję immunologiczną, skutkującą pogorszeniem ostrości widzenia oraz (ii) – stan występujący po utrudnionym gojeniu się zmian tarczowatych w rogówce. Przyczyną jest uszkodzenie błony podstawnej nabłonka, powodujące zmiany wrzodziejące o kształcie owalnych ubytków, występujące jako powikłanie poinfekcyjne. Najcięższe w przebiegu jest mięszowomartwicze zapalenie rogówki, manifestujące się martwicą lub nawet perforacją rogówki, co może doprowadzić do znacznego obniżenia ostrości widzenia [10].

Wirus VZV przyjmuje postać latentną w gałęzi nerwu trójdzielnego – nerwu ocznego V1 i po reaktywacji wywołuje zakażenia zwane półpaścem ocznym (HZO). W trakcie infekcji wirus może przemieszczać się wzdłuż nerwów obwodowych zaopatrywanych przez nerw oczny, powodując zmiany na skórze twarzy. Gdy zmiany sięgają nerwu nosowo-rzęskowego i lokalizują się na czubku i grzbiecie nosa (tzw. objaw Hutchinsona), istnieje duże ryzyko objęcia zakażeniem gałki ocznej [3, 6, 10]. W pierwszym etapie rozwoju półpaśca ocznego typowe są zmiany skórne na obszarze zaopatrywanym przez nerwy czuciowe, potem zmiany pęcherzykowe na powiekach, spojówce i rogówce. Wtórnie może pojawić się również zapalenie spojówki, częściej zapalenie rogówki i tęczówki, a także punktowe ubytki nabłonka, głębokie zapalenie lub owrzodzenie rogówki i porażenie nerwu okoruchowego. Powikłaniem może być zapalenie przedniej części naczyniówki lub tęczówki (sektorowy zanik), owrzodzenia rogówki, podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra lub zaćma następcza po zapaleniu naczyniówki [3, 10].

Zmiany w obrębie narządu wzroku mogą być również wywoływane przez inne herpeswirusy, w tym te wywołujące zakażenia oportunistyczne w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS). Są to między innymi: wirus cytomegalii,

czyli ludzki herpeswirus typu 5 (CMV, HHV-5), wirus Epsteina-Barr (EBV, HHV-4), ludzki herpeswirus typu 6 (*human herpesvirus 6*, HHV-6) oraz ludzki herpeswirus typu 8, zwyczajowo nazywany wirusem mięsaka Kaposiego (*human herpesvirus 8*, HHV-8, KSHV) [2, 3]. Ich obecność w narządzie wzroku manifestuje się zapaleniem siatkówek (np. CMV *retinitis*, CMVR), ale również infekcjami obejmującymi tylny odcinek gałki ocznej – postępującym martwiczym stanem zapalnym tocącym się wzdłuż obwodowych naczyń krwionośnych (mikroangiopatia siatkówkowa) bądź dotyczących nerwu wzrokowego [11], a wirus KSHV może powodować guz naczyniowy powiek i spojówki [3]. Efektem namnażania się herpeswirusów mogą być także: zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki lub nabłonka rogówki, a w najgorszym razie ostra martwica siatkówki z zapaleniem tętnic siatkówki i ciała szklonego (*acute retinal necrosis*, ARN). Uszkodzenia są nieodwracalne i mogą prowadzić do odwarstwienia siatkówki. Dodatkowo, mięsaka Kaposiego oraz CMVR zalicza się do objawów patognomicznych dla zespołu AIDS, które występują zwykle w przebiegu zespołu postępującej martwicy siatkówki zewnętrznej (*progressive outer retinal necrosis*, PORN) [3, 11].

Infekcje narządu wzroku o etiologii adenowirusowej

Ostry nieżyt spojówek w przebiegu gorączki gardłowo-spojówkowej (PCF) wywołują najczęściej adenowirusy należące do serotypów 3, 7 i 14 oraz sporadycznie 2 i 4. Zakażenie zwykle dotyczy dzieci w wieku szkolnym, charakteryzuje się długim okresem wylegania (około 2 tygodni) oraz bardzo wysoką zakaźnością. Oprócz typowych objawów infekcji dróg oddechowych (zaczerniona tylna ściana gardła z przezroczystymi pęcherzykami, powiększone przyuszne węzły chłonne) u chorych obserwuje się rozległe przekrwienie spojówki, szczególnie widoczne w dolnej części przedniej komory oka oraz trwające około 7 dni zapalenie spojówek (rzadko rogówki) bez ropnego wysięku [3, 4, 9, 12].

Nagminne zapalenie spojówek i rogówki (EKC) jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób okulistycznych o wysokiej zakaźności i epidemicznym charakterze, które może dotyczyć osób w każdym wieku. Czynniki etiologiczne zakażeń mogą być adenowirusy o typach serologicznych 3, 4 oraz częściej 8, 19 i 37, wywołujące znacznie cięższą postać zapalenia [12]. Okres wylegania choroby trwa od dwóch do czternastu dni, typowe objawy mogą utrzymywać się do trzech tygodni. Ryzyko przeniesienia zakażenia jest największe w okresie około 14 dni od pojawienia się pierwszych objawów infekcji, dlatego wskazane jest rygorystyczne

przestrzeganie zasad higieny osobistej i pozostanie w tym czasie w domu [8]. Początkowe etapy adenowirusowego zapalenia spojówek są związane z cytotatycznymi efektami działania wirusa w obrębie oka. W pierwszej kolejności rozwija się typowa reakcja zapalna (światłowstręt, nasilone łzawienie, ból, obrzęk powiek i spojówki, powiększenie okolicznych węzłów chłonnych). Następnie pojawia się wodnista wydzielina z worka spojówkowego oraz znamieny odczyn grudkowy, powstają błony rzekome, a także punktowe rozsiane ubytki nabłonka w rogówce widoczne w obrębie źrenicy (barwienie barwnikami fluorescencyjnymi jako cecha znamienna). W późniejszym czasie infekcja może przybierać postać krwotoczną, z zakażeniem rogówki i jej zmętnieniem (naciek zapalny z komórek jednojądrzastych) utrzymującym się nawet do kilku lat [4, 11, 12].

Zmiany w przebiegu innych chorób wirusowych

Wirusy, które zwykle replikują w układzie pokarmowym, jednak rocznie rejestruje się pojedyncze przypadki zakażenia innych narządów wewnętrznych, w tym gałki ocznej, to enterowirusy z rodziny Picornaviridae. Spośród nich, wirusy Echo 7, 11 lub Coxackie B2 mogą wywołać ciężkie w przebiegu zapalenie spojówki i rogówki, wirus Coxackie A24 lub enterowirus typu 70 ogniska ostrego krwotocznego zapalenia spojówek, a zapalenie błony naczyniowej oka powodować mogą wirus Echo 19 lub enterowirus typu 11. Liczne zmiany w oku to także powikłania pierwotnej uogólnionej infekcji wirusowej. To wynik aktywnej replikacji wirusem grypy, odry, świnki, różyczki, arbowirusem Chikungunya, poliowirusa BK, wirusem zapalenia wątroby typu C, ludzkim retrowirusem T-limfotropowym (HTLV-1) [2, 3]. Filowirusy – wirus Ebola i Marburg – mogą powodować zapalenie spojówek będące częścią złożonego zespołu chorobowego, podczas gdy inne, takie jak: wirus denga i wirus gorączki doliny Rift (RVF), mogą wywoływać zmiany w obrębie siatkówki i tylnej części naczyniówki. Do innych mniej rozpowszechnionych infekcji oka należą też zakażenia wywołane wirusem mięczaka złośliwego (MCV) i wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18 [3].

Powikłania po infekcjach wirusowych

Wirusowe choroby oczu, szczególnie których leczenie zostało zaniechane lub zaniedbane, mogą prowadzić do groźnych i nieodwracalnych powikłań. Można do nich zaliczyć m.in. zmętnienie i/lub owrządzenie rogówki, a nawet jej perforację, ubytki w nabłonkach tkanek oka, obecność blizn i błon rzekomych, rozległych stanów zapalnych w obrębie

tkanki oka. Inne zmiany, które mogą wystąpić po ustąpieniu zapalenia, to np.: zaćma lub jaskra albo, gdy nastąpi reaktywacja wirusa, półpasiec oczny.

Epidemiologia

EKC jest najczęstszym zakażeniem narządu wzroku o zasięgu globalnym. Stanowi od 6 do 60% wszystkich zarejestrowanych przypadków wirusowego zapalenia spojówek [4]. Z powodu wysokiej częstotliwości występowania oraz z uwagi na fakt, że większość pacjentów nie wymaga specjalistycznej pomocy medycznej, epidemiologiczna analiza statystyczna EKC jest ograniczona i niewspółmierna do rzeczywistej zapadalności na tę chorobę. Dokładne dane dotyczące PCF i EKC są bardzo ograniczone. Jednak co roku obserwuje się sezonowość tych infekcji i wyższą zachorowalność w cieplejszych miesiącach [8]. W krajach europejskich aktualna sytuacja epidemiologiczna zakażeń jest najlepiej udokumentowana w Niemczech, gdzie tylko przez pierwsze osiem miesięcy 2010 r. zgłoszono 316 przypadków EKC. Stanowiło to trzykrotny wzrost zachorowań w porównaniu do tego samego okresu z lat poprzednich. Niemiecka ustawa o zapobieganiu chorobom zakaźnym (*Infektionsschutzgesetz*) nakłada obowiązek zgłaszania i raportowania każdego przypadku wykrycia obecności adenowirusów w bezpośrednim materiale z worka spojówkowego. Centralnym organem zajmującym się monitorowaniem sytuacji epidemiologicznej jest berliński Instytut im. Roberta Kocha, odpowiednik amerykańskiego rządowego Centrum Zapobiegania i Zwalczania Chorób w Atlancie [4].

Z wyników zebranych z 21 europejskich ośrodków uzyskano porównywalne wyniki zapadalności na półpaśca ocznego w zakresie 2,0–4,6/1000 osobo-lat. Pomijając różny wiek badanych pacjentów, zapadalność na HZO pozostawała na stałym poziomie w całym okresie prowadzenia badań: w grupie dzieci poniżej 10 lat wynosiła ona około 1/1000, u dorosłych do 40. roku życia 2/1000, w przedziale wiekowym 40–50 lat 1–4/1000, a powyżej 80. roku życia wyraźnie ulegała zwiększeniu do 10/1000 osobo-lat. Powyższe dane statystyczne potwierdzały wzrost wskaźnika zachorowalności postępujący wraz z wiekiem pacjentów. Autorzy tych badań wykazali również wyższe wartości wskaźnika zapadalności u kobiet. Jednocześnie, w oparciu o uzyskane dane, wskazano na potrzebę stworzenia ujednoczonych metod nadzorowania i raportowania przypadków infekcji wirusowych, co w przyszłości powinno wyraźnie poprawić porównywalność danych we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej [13]. W populacji amerykańskiej szacuje się, że ponad 90% ludzi dorosłych jest podatnych na zakażenie półpaścem. Rocznie rozpoznaje się około jednego miliona nowych przypadków

zakażenia (w większości u osób po 60. roku życia), z których około 60 tys. wymagało hospitalizacji. Reaktywacja zakażenia występowała u blisko 4% pacjentów [14]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA), Niemczech i Tanzanii rozpowszechnienie zakażenia wirusem HSV-1 wyniosło odpowiednio powyżej 50%, 75% i 90%, z czego u większości zakażonych wirus występował w formie latentnej. Zapadalność w USA na przestrzeni lat 1976–2010 utrzymywała się na stałym poziomie i wynosiła 11,8 przypadków infekcji na 100 tys. badanych osób. Natomiast we Francji tylko podczas trzymiesięcznego okresu badań w 2002 r. odnotowano zapadalność wynoszącą 31,5/100 tys. osób [15].

Leczenie objawowe

Z uwagi na samoograniczający się charakter zakażeń wirusowych oraz brak skutecznych i wysoce swoistych leków przeciwwirusowych eradykacja wirusów będących przyczyną infekcji narządu wzroku nie zawsze jest możliwa. Terapia sprowadza się głównie do zabiegów poprawiających komfort widzenia, łagodzących objawy i zapobiegających częściowej lub całkowitej utracie wzroku. Stosowane są w tym celu m.in. nawilżające krople do oczu (sztuczne łzy), zimne kompresy i krople ozonowe łagodzące uczucie obecności piasku lub ciała obcego w oczach (zmniejszenie nacieków zapalnych, przyspieszenie regeneracji nabłonka rogówki w przypadku EKC), a także leki zmniejszające obrzęk, przeciwzapalne i odkażające oraz rozszerzające źrenice, o właściwościach cykloplegicznych, zmniejszające fotofobię (atropina, tropicamid) [6, 10, 12].

Leczenie półpaśca ocznego to kombinacja leków przeciwwirusowych, steroidów, leków przeciwbólowych i środków nawilżających [4, 10]. Początkowe leczenie jest objawowe, skupia się na znieczuleniu, nawadnianiu i odpowiedniej higienie osobistej, które zapobiegają wtórnemu zakażeniu bakteryjnemu [3]. W cięższych przypadkach dodatkowo zaleca się leki przeciwbólowe i ograniczające przekrwienie spojówek – niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub rzadziej, ze względu na występowanie wielu efektów ubocznych, zwłaszcza połączonych ze spadkiem ostrości widzenia, krople do oczu na bazie kortykosteroidów (prednizolon) [10]. W fazie przewlekłej infekcji stosuje się opioidowe i nieopioidowe leki przeciwbólowe, antydepresanty i leki przeciwpadaczkowe [4, 10].

Alternatywą leczenia farmakologicznego są zabiegi laseroterapii (fotoablacji laserowej) lub fotokeratektomii refrakcyjnej z zastosowaniem mitomycyny C, w których usuwa się zmieniony nabłonek rogówki razem z zakażonymi wirusem komórkami [16, 17]. W ostateczności najskuteczniejsze stają się

chirurgiczne usuwanie blizn, powstałych blon rzekomych lub transplantacja rogówki [3, 5, 10].

Leczenie przyczynowe – miejscowe

Oprócz leczenia objawowego, w terapii wirusowych zakażeń oka zastosowanie mają preparaty do użytku miejscowego. W opryszczkowym i adenowirusowym zapaleniu spojówek stosowane są między innymi analogi nukleozydów, acyklowir i gancyklowir. Związki te działają wybiórczo i posiadają mało właściwości toksycznych [12, 18]. Acyklowir (3% maść lub 0,15% żel do oczu) jedynie tłumi nawracające infekcje HSV-1, jednak nie eradykuje wirusa z tkanek oka [10, 19]. W niektórych populacjach, szczególnie u pacjentów o obniżonej odporności, coraz częściej odnotowuje się jednak pojedyncze przypadki oporności wirusa opryszczki HSV-1 na ten lek [19]. Wcześniejsze doświadczenia z gancyklowirem wskazywały na jego wysoką aktywność *in vitro* i *in vivo* jedynie wobec adenowirusów o serotypach 2 i 5. Ostatnio wykazano znamienne hamujące działanie tego leku również wobec serotypów 3, 4, 8, 19a i 37 odpowiedzialnych za rozwój nagminnego zapalenia spojówek [20]. Uzyskane dane potwierdziły wcześniejsze wyniki, w których zaobserwowano swoistą reakcję na miejscową terapię gancyklowirem w postaci 0,5% żelu w leczeniu EKC [21]. Gancyklowir powodował szybszą poprawę stanu zdrowia u pacjentów oraz zmniejszał ryzyko transmisji zakażenia. Ze względu na szerokie spektrum działania lek ten jest obecnie najlepszą opcją terapeutyczną w omawianych zakażeniach narządu wzroku.

Pojawianie się wirusów opornych na niektóre leki przeciwwirusowe zmusiło naukowców i klinicystów do poszukiwania alternatywnych substancji aktywnych. Jedną z nich jest peptyd G2 składający się z 12 aminokwasów, o dużej zawartości lizyny i argininy. Taka budowa gwarantuje zahamowanie etapu adsorpcji wirusa i wiązania się otoczki wirusa z błoną wrażliwej komórki. Wykazano obiecującą skuteczność terapii dwuskładnikowej: peptydu G2 – inhibitora wejścia i fuzji oraz acyklowiru wobec ograniczania stopnia reaktywacji zakażenia wirusem HSV-1 [19]. Niedawno ukazały się wyniki badań klinicznych analizujące kombinację cyklosporyny A i cidofowiru oraz monoterapii cyklosporyną w odniesieniu do terapii EKC i rozwoju ewentualnych powikłań. Pozytywne działanie cyklosporyny odnotowano szczególnie u pacjentów, u których wystąpił brak skuteczności stosowanej wcześniej miejscowej kortykosteroidoterapii [4, 22]. Liczne badania *in vitro* dowiodły także skuteczności kropli z 0,8% lub 1,25% środkiem antyseptycznym – jodopowidonem i 0,1% deksametazonu. Jednak badania porównawcze powidonu i antybiotykoterapii wskazywały jednoznacznie, że bardziej adekwatne

jest użycie antybiotyków w celu zapobiegania nadkażeniom bakteryjnym, ale tylko u pacjentów pediatrycznych z grupy wysokiego ryzyka lub gdy etiologia zakażenia nie jest znana [4, 8, 12].

Leczenie przyczynowe – systemowe

Jakkolwiek nawroty zakażenia można leczyć, to ani zapobieganie infekcji, ani całkowite usunięcie wirusów w formie latentnej z organizmu nie zawsze jest możliwe. Dużym osiągnięciem terapeutycznym było zastosowanie doustnych leków przeciwwirusowych, hamujących częste nawroty infekcji [5]. W leczeniu przyczynowym opryszczkowego zapalenia spojówek stosuje się sześć rodzajów leków przeciwwirusowych, z których cztery (idoksuzydyna, jododeoksycytydina, widarabina i triflurydina) są skierowane zarówno przeciwko komórkom zakażonym wirusem HSV-1, jak i komórkom zdrowym [4, 18]. W przypadku infekcji o etiologii adenowirusowej aktywne są idoksuzydina i trifluorotymidyna, a także leki będące wciąż w fazie badań klinicznych – cidofovir i interferon ludzki z fibroblastów [9, 23]. Liczne badania *in vitro* dowodzą także skuteczności innych wirostatyków – zalcytabiny i stawudyny [8, 12]. We wrzodzie pełzającym rogówki będącym powikłaniem opryszczkowego zapalenia spojówek zastosowanie mają miejscowe leki przeciwwirusowe – triflurydina (lek z wyboru w USA, w Polsce w zakażeniach opornych na wcześniej wymienione preparaty), w dalszej kolejności walcycyklowir i famcycyklowir [3, 4, 5, 24]. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem rogówki alternatywą dla acyklowiru jest idoksuzydina [3].

Leczenie półpaśca ocznego powinno rozpocząć się najpóźniej w trzy dni od pojawienia się pierwszych zmian skórnych i polegać na podawaniu trzech rodzajów leków przeciwwirusowych (syntetycznych analogów nukleozydów), działających bezpośrednio na wirusy: acyklowiru, walcycyklowiru i famcycyklowiru [3]. Jednak warunkiem powodzenia leczenia jest przede wszystkim wczesne podanie leków w wysokiej dawce, najpóźniej w drugiej dobie zakażenia, co skutecznie ogranicza rozwój infekcji i powikłań. Szczególnie przeciwko wirusowi HSV-1 i VZV rekomendowane jest wczesne podanie acyklowiru w postaci doustnej.

Steroidowe krople do oczu (prednizolon, deksametazon) wykorzystuje się w cięższych przypadkach infekcji, gdy zapalenie rogówki przyjmuje postać tarczowatą, kiedy zapaleniu błony naczyniowej oka i tworzeniu się błon rzekomych towarzyszy reakcja zapalna obejmująca tęczówkę lub ciało rzęskowe oraz w przypadkach braku skuteczności innych środków [3, 4, 10]. Steroidy redukują blizny i hamują proces neowaskularyzacji, czyli rozrostu naczyń krwionośnych [3, 5, 10]. Z drugiej jednak

strony, nie powinny być stosowane bez jednoczesnego leczenia antywirusowego [10].

Pomimo licznych badań nad substancjami o silnym potencjale przeciwwirusowym i swoistym działaniu wobec procesu replikacji wirusów, takimi jak: N,N-dichloro-2,2-dimetylotauryna (NVC-422) [25], N-chlorotauryna (NCT) [26], 2',3'-dideoksycytydina (ddC) [27], zalcytabina, sanilbudyna, antyosteopontyna i interferon β , nadal istnieje potrzeba prowadzenia szerokich randomizowanych badań klinicznych potwierdzających ich aktywność [8].

Podjęwane są usilne starania stworzenia skutecznej szczepionki przeciwko wirusowi VZV. Na uwagę zasługują dwa preparaty – Varivax i Zostavax. Pierwszy z nich zawiera żywy atenuowany szczep Oka wirusa VZV. W 1995 r. szczepionka Varivax została uznana przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) za bezpieczną i zatwierdzoną do użytku dla dorosłych i dzieci powyżej 12. miesiąca życia. Szczepionka jest zalecana w profilaktyce ospy wietrznej oraz HZO [10]. Druga szczepionka – Zostavax – została dopuszczona przez FDA do obrotu w 2006 r., a Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) zalecił jej użycie u wszystkich pacjentów powyżej 60. roku życia, również u tych, którzy przeszli epizod zakażenia VZV we wczesnym okresie życia (ospa wietrzna). Nie jest ona jednak wskazana do leczenia ostrych objawów półpaśca czy postępującej neuralgii popółpaścowej (silnego jednostronnego bólu na obszarze zaopatrywanym przez zakażone wirusem nerwy czuciowe) [10]. Z innych źródeł wiadomo, że szczepionki te wyraźnie zmniejszają objawy bólowe, w tym również neuralgii popółpaścowej, a także znacząco ograniczają zapadalność na półpaśca [28, 29]. Jednak w toku dalszych badań wykazano wyraźne osłabienie działania szczepionki po 5 latach od momentu szczepienia [30].

Rola farmaceuty

Niejednokrotnie obserwuje się zjawisko, kiedy przy drobnych dolegliwościach narządu wzroku pacjenci próbują leczyć się na własną rękę, a osobami pierwszego kontaktu stają się farmaceuci. Z tego powodu bezdyskusyjnie spada na nich ogromna odpowiedzialność za decyzje podejmowane przez pacjenta. Z punktu widzenia farmaceuty ważne jest zatem, aby umiejętnie wskazywać na możliwość wystąpienia u pacjenta zakażeń wirusowych i ewentualnie różnicować je z infekcjami o podłożu bakteryjnym. Niepokojące symptomy powinny skłaniać farmaceutę do niezwłocznego skierowania pacjenta do lekarza okulisty.

Zakażenia oka na tle wirusowym charakteryzują się dużą zakaźnością, a ryzyko transmisji na drugie oko lub na osoby z bliskiego otoczenia jest bardzo

wysokie, zwłaszcza w pierwszych dwóch-trzech tygodniach zakażenia. Z tego powodu pacjenci powinni zostać poinformowani o zasadach postępowania w tym okresie – o konieczności ograniczania kontaktów z innymi ludźmi, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się wirusów, stosowaniu kropli do oczu i innych zabiegów leczniczych lub profilaktycznych, unikania dotykania i pocierania zainfekowanego oka, dokładnym myciu rąk mydłem lub środkiem antyseptycznym przed i po oczyszczaniu oka z wydzieliny, o równie ważnym używaniu oddzielnych środków higienicznych przez współdomowników (ręczników, pościeli, koców, kosmetyków, soczewek kontaktowych, okularów) [31].

Wirusowe zakażenia oka nie zawsze wiążą się z wdrażaniem radykalnego leczenia farmakologicznego. Kluczową rolę farmaceuty w tym zakresie jest uświadamianie pacjentom, że całkowita eradykacja wirusów nie zawsze jest możliwa, a stosowane leki przeciwwirusowe nie inaktywują wirusów występujących w postaci latentnej w zwojach nerwowych. W przypadku łagodnych zmian wystarczające może okazać się leczenie miejscowe i objawowe, które przynosi ulgę i poprawia komfort widzenia, a także znacząco zmniejsza ryzyko reaktywacji wirusa [4, 10].

Do podstawowych zadań farmaceutów należy również edukacja pacjentów i przestrzeganie przed zbędnym wdrażaniem, zwłaszcza bez konsultacji z lekarzem, leków przeciwdrobnoustrojowych, gdyż nie wykazują one aktywności przeciwwirusowej. Bez zasadne użycie leku przeciwbakteryjnego w zakażeniach wirusowych nie powoduje ustąpienia objawów infekcji, a osłabiony organizm człowieka staje się bardziej podatny na zakażenia o etiologii bakteryjnej [32]. Konsekwencją nieracjonalnej i nieuzasadnionej terapii antybiotykami może być nabycie przez bakterie oporności na dany antybiotyk, co w konsekwencji może doprowadzić do utraty jego skuteczności i namnażania się drobnoustrojów oportunistycznych lub patogennych. Ponadto od farmaceuty wymaga się dokładnego informowania pacjentów o czasie stosowanej farmakoterapii, gdyż infekcje wirusowe trwają dłużej niż bakteryjne, a przyjmowanych leków nie należy odstawiać zaraz po ustąpieniu objawów.

Otrzymano: 2014.07.23 · Zaakceptowano: 2014.08.11

Piśmiennictwo

1. Stereilein J.W.: Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol.* 2003, 3(11): 879–889.
2. Alves M., Angerami R.N., Rocha E.M.: Dry eye disease caused by viral infection: review. *Arq Bras Oftalmol.* 2013, 76(2): 129–132.
3. Newman H., Gooding C.: Viral ocular manifestations: a broad overview. *Rev. Med. Virol.* 2013, 23(5): 281–294.
4. Meyer-Rüsenberg B., Loderstädt U., Richard G., Kaulfers P.M., Gesser C.: Epidemic Keratoconjunctivitis. The Current Situation and Recommendations for Prevention and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2011, 108(27): 475–480.

5. Pavan Langston D.: Herpes simplex virus in the eye. *Digital Journal of Ophthalmology.* <http://www.djo.harvard.edu/site.php?url=/patients/pi/422> (stan z 18.06.2014).
6. Azari A.A., Barney N.P.: Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA.* 2013, 310(16): 1721–1730.
7. Dzieciatkowski T., Rola A., Midak-Siewirska A.: Adenowirusowe zakażenia ludzi. *Post. Mikrobiol.* 2008, 47(1): 15–22.
8. Ghebremedhin B.: Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2014, 4(1): 26–33.
9. Scott I.U.: Pharyngoconjunctival fever. *Medscape Reference.* 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/1192323> (stan z 23.05.2014).
10. Sanjay S., Huang P., Lavanya R.: Herpes zoster ophthalmicus. *Current Treatment Options in Neurology.* 2011, 13: 79–91.
11. Zaleska A., Szaflik J., Izdebska J.: Zapalenie spojówek – przyczyny, objawy, leczenie. *Przew Lek.* 2003, 6(6): 62–68.
12. Knakiewicz K.: Adenowirusowe zapalenie spojówek i rogówki. *Przeгляд Okulistyczny.* 2012, 49(5): 1–2.
13. Pinchinat S., Cebrián-Cuenca A.M., Bricout H., Johnson R.W.: Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Diseases.* 2013, 13: 170.
14. Weaver B.A.: Herpes zoster overview: natural history and incidence. *J Am Osteopath Assoc.* 2009, 109(6), suplement 2: S2–S6.
15. Rowe A., St Leger A., Jeon S., Dhaliwal D.K., Knickelbein J.E., Hendricks R.L.: Herpes Keratitis. *Prog Retin Eye Res.* 2013, 32C: 88–101.
16. Vossmerbaeumer U.: Application principles of excimer lasers in ophthalmology. *Medical Laser Application.* 2010, 25(4): 250–257.
17. Alevi D., Barsam A.: Photorefractive keratectomy with mitomycin-C for the combined treatment of myopia and subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. *Cataract Refract Surg.* 2012, 38(6): 1028–1033.
18. Colin J.: Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15%: a valuable tool for treating ocular herpes. *Clin Ophthalmol.* 2007, 1(4): 441–453.
19. Park P.J., Thessicar E.A., Asim V.F., Valyi-Nagy T., Shukla D.: An investigative peptide-acyclovir combination to control herpes simplex virus type 1 ocular infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013, 54(9): 6373–6381.
20. Huang J., Kadonosono K., Ucho E.: Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods. *Clin Ophthalmol.* 2014, 8: 315–320.
21. Yabiku S.T., Yabiku M.M., Bottós K.M., Araújo A.L., Freitas Dd., Belfort Jr R.: Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2011, 74(6): 417–421.
22. Okumus S., Coskun E., Tatar M.G., Kaydu E., Yayuspayi R., Comez A., Erbagci I., Gurler B.: Cyclosporine a 0.05% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. *BMC Ophthalmol.* 2012, 12: 42.
23. Skevaki C.L., Galani I.E., Pararas M.V., Giannopoulou K.P., Tsakris A.: Treatment of viral conjunctivitis with antiviral drugs. *Drugs.* 2011, 71(3): 331–347.
24. Smay J.C.: Viroptic: an effective treatment for herpes simplex ocular infections. *Primary Care Optometry News.* 1998.
25. Jekle A., Abdul Rani S., Celeri C., Zuck M., Xu P., Wang L., Najafi-Tagol K., Anderson M., Stroman D., Debabov D.: Broad-spectrum virucidal activity of (NVC-422) N,N-dichloro-2,2-dimethyltaurine against viral ocular pathogens in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013, 54(2): 1244–1251.
26. Teuchner B., Nagl M., Schidlbauer A., Ishiko H., Dragosits E., Ulmer H., Aoki K., Ohno S., Mizuki N., Gottardi W., Larcher C.: Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in epidemic keratoconjunctivitis – a double-blind, randomized, phase-2 clinical trial. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005, 21(2): 157–165.
27. Romanowski E.G., Yates K.A., Gordon Y.J.: The in vitro and in vivo evaluation of ddC as a topical antiviral for ocular adenovirus infections. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009, 50(11): 5295–5299.
28. Białynicki-Birula R., Gajdzis P.: Nowa metoda zapobiegania półpaścowi i neuralgii popółpaścowej – szczepienie szczepem Oka. Wskazania, skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia. *Dermatologia Kliniczna.* 2007, 9(2): 118–123.
29. Vionnet J., Hart K., Spertini F.: Shingles vaccine: which recommendations in 2014? *Rev Med Suisse.* 2014, 10(426): 869–872, 874–875.
30. Schmader K.E., Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G., Zhang J.H., Betts R., Morrison V.A., Gelb L., Guatelli J.C., Harbecke R., Pachucki C., Keay S., Menzies B., Griffin M.R., Kauffman C., Marques A., Toney J., Keller P.M., Li X., Chan I.S., Annunziato P.: Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis.* 2012, 55(10): 1320–1328.
31. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/conjunctivitis/> (stan z 14.05.2014 r.)
32. Sowka J.W., Kabat A.G.: The ‘Other’ Ocular Herpes. *Rev of Optom.* 2009, 146(7).

Zastosowanie polimerów pH-wrażliwych w technologii farmaceutycznej

Tomasz Osmałek, Anna Froelich, Marcin Kapela, Wojciech Białowas

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Adres do korespondencji: Tomasz Osmałek, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, e-mail: tosmalek@ump.edu.pl

Wstęp

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat polimery wrażliwe na bodźce zyskały status materiałów o bardzo szerokim spektrum potencjalnych zastosowań biomedycznych. Termin „wrażliwe” odnosi się do zjawiska odwracalnej modyfikacji układu przestrzennego sieci polimerowej pod wpływem niewielkich zmian środowiska zewnętrznego. Jako czynniki wywołujące reakcję matryc najczęściej wymienia się pH, temperaturę, promieniowanie świetlne, pole magnetyczne, enzymy, siłę jonową oraz ultradźwięki. Ze względu na unikalne właściwości, tego typu układy stanowią przedmiot zainteresowania zespołów badawczych na całym świecie [1, 2]. Szczególną uwagę zwraca się na możliwość wykorzystania wrażliwych polimerów jako matryc do produkcji nowoczesnych systemów dostarczania leków (*drug delivery systems*, DDS). Sugeruje się, że najbardziej odpowiednie właściwości wykazują w tym przypadku polimery wrażliwe na zmiany wartości pH [3]. Jak wiadomo, stężenie jonów wodorowych to parametr charakteryzujący się dużą zmiennością w obrębie całego organizmu. Wyraźne różnice obserwuje się również pomiędzy tkankami zdrowymi a zmienionymi chorobowo (tabela 1). Dzięki odpowiedniej modyfikacji łańcuchów polimerowych możliwe jest uzyskanie nośników pH-wrażliwych uwalniających substancje lecznicze w wymaganym miejscu, zarówno na poziomie narządów i tkanek, jak również w obrębie określonych struktur subkomórkowych [3].

Polimery wrażliwe na zmiany pH zyskują coraz większe znaczenie przy projektowaniu nowych systemów dostarczania leków [4, 5]. Obiecujące wyniki uzyskuje się między innymi w zakresie zwiększenia skuteczności terapii przeciwnowotworowej [6].

Application of pH-sensitive polymers in pharmaceutical technology

Introduction of smart polymers to pharmaceutical technology is a turning point in designing novel drug delivery systems. Drug liberation at the specific site in the organism can be achieved by the response of polymeric matrices to changing environmental conditions like pH, temperature, magnetic field, radiation, redox potential or the presence of substances released during the disease. Polymeric networks that change the conformation or solubility according to the concentration of hydrogen ions are of particular scientific interest. It is important to note that pH in the human body assumes values from 8,2 in colon to 1,0 in stomach and these differences are discernible at the cellular level. Therefore, pH-sensitive, polymer-based carriers are very promising agents for targeted drug delivery.

Keywords: pH-sensitive polymers, drug delivery systems, targeted drug delivery, smart polymers.

© Farm Pol, 2014, 70(9): 525–529

Wskazuje się również na potencjalne zastosowania w terapii genowej oraz otrzymywaniu selektywnych biosensorów [1, 7].

Tabela 1. Wartości pH wybranych miejsc organizmu ludzkiego (opracowano na podstawie [3])

Lokalizacja	Zakres pH
Żołądek	1,0–3,0
Lizosom	4,5–5,0
Dwunastnica	4,8–8,2
Późny endosom	5,0–6,0
Wczesny endosom	6,0–6,5
Aparat Golgiego	6,4
Przestrzeń okołonowotworowa	6,5–7,2
Okreźnica	7,0–7,5
Krew	7,35–7,45

Budowa i właściwości polimerów pH-wrażliwych

Polimery aktywowane zmianami pH należą do polielektrolitów. Charakteryzują się obecnością słabych grup kwasowych lub zasadowych, zdolnych do przyłączenia lub oderwania protonu. W środowisku wodnym, w odpowiednim stężeniu, tworzą struktury hydrożelowe. Niewielka zmiana pH w obrębie wartości pKa grup funkcyjnych skutkuje ich jonizacją. Wywołana w ten sposób siła odpychająca prowadzi do wzrostu objętości sieci polimerowej, co określa się mianem pęcznienia (*swelling*).

Szybkość i stopień pęcznienia są uwarunkowane trzema czynnikami, takimi jak:

- wolna energia mieszania się łańcuchów polimerowych z rozpuszczalnikiem,
- ciśnienie osmotyczne związane z obecnością jonów w fazie wodnej,
- siły kurczliwości kompensujące rozciąganie sieci.

Pęcznienie sieci polimerowej zależy również od ilości grup funkcyjnych i stopnia ich zjonizowania. Stan równowagi ustala się w momencie, gdy ciśnienie osmotyczne jest równoważone przez elastyczną odpowiedź sieci polimerowej. Reakcja hydrożeli na zmianę pH zależy również od rodzaju oraz ilości wiązań poprzecznych. Ponadto należy zauważyć, że sposób usieciowania matrycy polimerowej odgrywa kluczową rolę w odniesieniu do uwalniania substancji leczniczych, gdyż warunkuje przepuszczalność danego żelu dla cząsteczek organicznych [1-4].

W tabeli 2 przedstawiono wybrane przykłady monomerów i polimerów wykorzystywanych do tworzenia układów pH-wrażliwych. W zależności od rodzaju grup funkcyjnych dzieli się je na anionowe (kwasowe) i kationowe (zasadowe). Najlepiej poznanym i scharakteryzowanym przedstawicielem pierwszej grupy jest kwas poliakrylowy (PAA). Ze względu na obecność grup karboksylowych ulega jonizacji w środowisku zasadowym

(rycina 1), co prowadzi do pęcznienia (rycina 2). Odwrotne właściwości wykazuje poli(N,N'-dietylo-aminoetylometakrylan) – PDEAM, zaliczany do polimerów kationowych.

Wymienione powyżej polimery określa się jako konwencjonalne lub tradycyjne. Zazwyczaj pęcznią stopniowo, w szerokim zakresie pH, co nie jest korzystne z punktu widzenia zastosowań biomedycznych. Dlatego też nadal poszukiwane są struktury charakteryzujące się szybką reakcją (*sharp transition*). Jednym z możliwych rozwiązań tego problemu jest zastosowanie pochodnych sulfonamidowych i wbudowanie ich jako grup funkcyjnych w matryce polimerowe. Spośród obecnie badanych układów polimerowych zawierających sulfonamidy wymienia się: micelle, hydrożele, nanocząstki oraz dendrymery [3, 5].

Wybrane zastosowania biomedyczne polimerów pH-wrażliwych

Układ pokarmowy

Nie ulega wątpliwości, że miejscem, w którym polimery pH-wrażliwe mogą doskonale spełnić swoją rolę jest przewód pokarmowy. W poszczególnych odcinkach stężenie jonów wodorowych zmienia się w bardzo szerokim zakresie. Typowym przykładem wykorzystania polimerów pH-wrażliwych są otoczki lub matryce tabletek o modyfikowanym uwalnianiu. Chronią one substancję leczniczą przed silnie kwasowym środowiskiem żołądka i uwalniają po przejściu do alkalicznego płynu jelitowego. Jednymi z najbardziej znanych i stosowanych w tym celu polimerów są Eudragity L i S, będące pochodnymi kwasu metakrylowego oraz metakrylanu metylu. Interesujące parametry uwalniania API uzyskuje się również dzięki zastosowaniu polisacharydów, takich jak: amyloza, guma guar, pektyna, chitozan, inulina, cyklodekstryna, siarczan chondroityny, dekstran i inne. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że wartość pH w poszczególnych fragmentach przewodu pokarmowego zależy w dużym stopniu od istniejących schorzeń, stanów patologicznych oraz sposobu odżywiania, co znacznie utrudnia precyzyjną kontrolę w zakresie uwalniania substancji aktywnej [2, 8]. Obszarem, w którym polimery pęczniące pod wpływem zmian pH mogą znaleźć zastosowanie jest profilaktyka i terapia choroby wrzodowej. Jednym z czynników sprzyjających powstawaniu zmian chorobowych jest obecność w ścianie żołądka *Helicobacter pylori*. Głównym ograniczeniem podczas leczenia jest śluz, w którym rozwijają się bakterie. Stanowi on barierę dla antybiotyków. Skuteczność leczenia można poprawić poprzez wydłużenie czasu kontaktu formulacji z błoną śluzową. Gupta i wsp. wskazują na możliwość wykorzystania w tym celu kwasu

Tabela 2. Przykłady monomerów i polimerów pH-wrażliwych stosowanych w technologii farmaceutycznej (opracowano na podstawie [3])

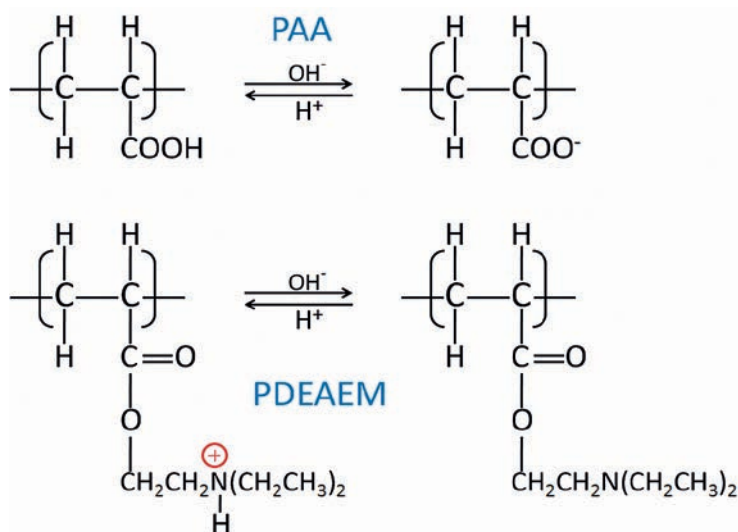
Rodzaj	Monomery	Polimery
Anionowe	kwas akrylowy kwas metakrylowy kwas propionowy kwas etylenosulfonowy kwas styrenosulfonowy metakrylan sulfoksyetylu	kwas hialuronowy kwas alginowy karboksymetyloceluloza karboksymetylodekstran kwas poliasparaginowy
Kationowe	akrylamid metakrylan aminoetylu N,N'-dimetyloaminometyloakrylamid	poli-L-lizyna poli-L-histydyna chitozan

poliakrylowego, poliwinylpirolidonu lub chitozanu usieciowanych poprzecznie metyleno-bisakrylamidem. Autorzy wykazali, że otrzymane matryce po spęcznieniu uwalniały lek (klarytromycynę) w sposób przedłużony. Jednocześnie wykazywały właściwości mukoadhezyjne, co zapewniało dłuższy kontakt z zainfekowanym obszarem [9].

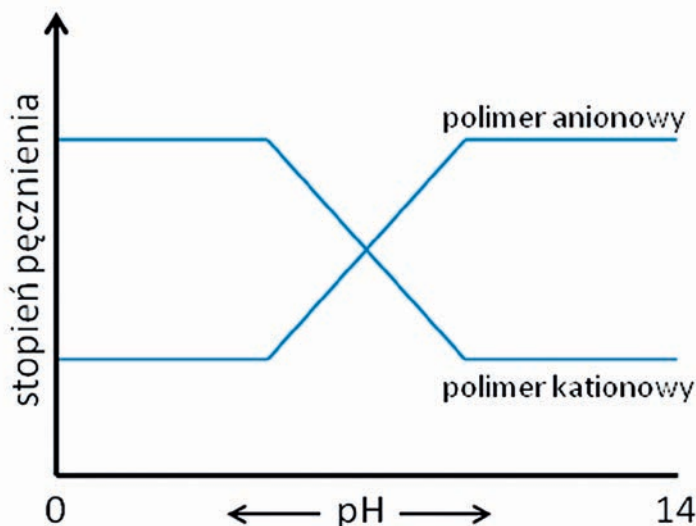
W ostatnim czasie szczególnym zainteresowaniem cieszą się formułacje na bazie chitozanu. Ten naturalny, kationowy polisacharyd znalazł zastosowanie w technologii postaci leku ze względu na biokompatybilność, mukoadhezyjność oraz korzystny wpływ na wchłanianie substancji wykazujących znikomą przenikalność przez błony biologiczne [10]. Ponadto chitozan może spełniać funkcje ochronną względem peptydów lub białek, zabezpieczając je przed działaniem kwasu żołądkowego lub enzymów pokarmowych. Jednym z przykładów wykorzystania chitozanu są otrzymane przez Makhlof i wsp. nanocząstki dojelitowe, inkorporowane insuliną [10]. Autorzy zwracają jednak uwagę na zjawisko protonacji wolnych grup aminowych chitozanu w niskim pH. Skutkuje to zniszczeniem struktury przestrzennej polimeru i zbyt szybkim uwolnieniem peptydu. W celu zwiększenia stabilności nanocząstki otrzymano na drodze polielektrolitowego kompleksowania dodatnio naładowanego chitozanu z ftalanem hydroksypropylometylocelulozy (HPMCP), posiadającym ładunek ujemny. Zmodyfikowane nośniki cechowały się stabilnością w kwaśnym środowisku żołądka oraz wykazywały silniejszą mukoadhezję.

Terapia przeciwnowotworowa

Jak wspomniano wcześniej, szczególnie obiecujące okazały się wyniki eksperymentów z wykorzystaniem polimerów pH-wrażliwych w terapii przeciwnowotworowej [1, 3]. Dużym utrudnieniem podczas tego typu leczenia jest zjawisko oporności wielolekowej (*multi-drug resistance*, MDR). Spośród czynników odpowiedzialnych za powstanie lekooporności wymienia się między innymi nieprawidłowe dawkowanie, niedostateczną dostępność biologiczną substancji aktywnej oraz intensywny metabolizm komórek nowotworowych. Należy jednocześnie zwrócić uwagę na fakt, że odmienny profil metaboliczny komórek nowotworowych warunkuje niską zawartość tlenu oraz zwiększony poziom kwasu mlekowego w przestrzeni okołokomórkowej, czego efektem jest obniżenie pH do wartości poniżej 7,2 [1, 3, 6]. Uzasadnieniem dla stosowania polimerów pH-wrażliwych w celu dostarczenia substancji leczniczych do cytozolu komórek rakowych jest możliwość uwolnienia API po wnikięciu nośnika (np. liposomu) do endosomu [11]. Na uwagę zasługują między innymi wyniki przedstawione przez Xu i wsp., którzy oceniali właściwości dendrymerów



Rycina 1. Przykłady pH-wrażliwych polimerów anionowych i kationowych (opracowano na podstawie [3])



Rycina 2. Zależność stopnia pęcznienia hydrożeli anionowych i kationowych w wyniku zmian pH (opracowano na podstawie [3])

sferycznych, zbudowanych z rozgałęzionych łańcuchów polietylenoiminy, otoczonych łańcuchami alifatycznymi oraz polietylenoglikolem (PEG). Autorzy analizowali kinetykę uwalniania polarnych barwników w zależności od pH środowiska. Badane układy odznaczały się trwałością w pH równym 8,0. Natomiast w zakresie pH 5,0–7,0 następowało uwolnienie składnika aktywnego na skutek szybkiego rozpadu wiązań iminowych [12]. Odmiennie rozwiązanie zaproponowali Kang i wsp. Autorzy analizowali micelle zbudowane z polimerów blokowych na bazie *L*-histydyny. Wrażliwość otrzymanych nośników na zmiany pH wynikała z obecności hydrofobowej reszty imidazolowej. W wyniku wzrostu stężenia jonów wodorowych zachodziło protonowanie grupy aminowej, co z kolei powodowało destabilizację miceli i uwolnienie substancji aktywnej

[13]. Yuba i wsp. wykorzystali, bazując na poliksydolu, polimery zawierające grupy karboksylowe (3-metyloglutarylową i karboksycyклоheksanową), które połączyli z warstwą lipidową liposomów za pomocą łańcuchów fosfatydyloetanoloaminy [14]. Tak skonstruowane nośniki, zawierające antygeny, posłużyły do wywołania odpowiedzi odpornościowej organizmu. Należy jednocześnie zauważyć, że w immunoterapii szczególnie pożądana jest odpowiedź komórkowa, ponieważ ten typ reakcji atakuje silnie i bezpośrednio tkankę zmienioną nowotworowo. Autorzy wykazali, że przy niewielkim obniżeniu pH środowiska struktura polimerów obecnych w nośnikach ulegała zmianie, co umożliwiało ich wniknięcie do komórek na drodze endocytozy. Dostarczenie antygenów do komórek dendrytycznych spowodowało uruchomienie mechanizmów obronnych organizmu, czego przejawem był wzrost produkcji cytotoksycznych limfocytów T. Wywołana w ten sposób immunizacja doprowadziła do zmniejszenia się rozmiarów guzów u badanych myszy oraz wydłużenia ich życia [14].

Terapia genowa

W zakresie wykorzystania polimerów pH-wrażliwych ogromne możliwości stwarza terapia genowa. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się kompleksy polielektrolitowe (*polyelectrolyte complexes*; PECs), będące połączeniami DNA z polimerami kationowymi (**rycina 3**). Konieczność otrzymywania tego rodzaju układów wynika z dużych rozmiarów oraz ujemnego ładunku wolnego DNA, co znacznie utrudnia transport przez błony. Na skuteczność kompleksów polielektrolitowych w terapii genowej składa się wiele czynników. Podstawowym warunkiem jest dobór odpowiedniego polimeru, który będzie łączył się z ujemnie naładowanym DNA. Nadając ładunek dodatni, polimer umożliwia przyłączenie DNA do ujemnie naładowanej błony komórkowej i wniknięcie do komórki na drodze endo- lub pinocytozy. Ponadto chroni on kwas nukleinowy przed nukleazami [15, 16].

Na etapie późnego endosomu dodatnio naładowane polimery pełnią również rolę buforu,

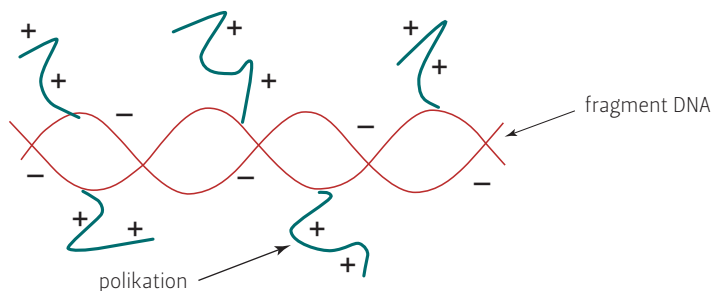
zapobiegając zakwaszeniu środowiska. Prowadzi to do wzrostu ciśnienia osmotycznego w pęcherzyku. W efekcie ulega on rozerwaniu, a kompleks wraz z DNA trafia do cytozolu. Zjawisko to określa się mianem efektu „gąbki protonowej” (*„proton-sponge” effect*) [17]. Spośród najczęściej badanych w tym kierunku polimerów pH-wrażliwych wymienia się poli-L-lizynę (PLL), polietylenoiminę oraz degradowalne dendrymery zawierające grupy aminowe [14].

Szczepionki

Kolejnym potencjalnym zastosowaniem polimerów pH-wrażliwych są szczepionki przeznaczone do aplikacji na powierzchnię błon śluzowych. Do niewątpliwych zalet, w porównaniu z podaniem podskórnym lub iniekcją dożylną, należą wygoda i komfort stosowania oraz niewielka inwazyjność. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że w wielu przypadkach pierwszym etapem rozwoju infekcji jest kolonizacja i penetracja śluzówki nabłonka [18]. Z tego względu śluzówkowy system odpornościowy odgrywa zasadniczą rolę w początkowej fazie reakcji obronnej organizmu, zapobiegając wnikaniu mikroorganizmów lub toksyn do nabłonka. Watari i wsp. opracowali metodę immunizacji organizmu z wykorzystaniem antygenów pochodzących z pałeczek *Salmonella enteridis* oraz owoalbuminy. Antygeny po wprowadzeniu do liposomów były aplikowane donosowo oraz do gałki ocznej [18]. Dzięki umieszczeniu w otocze polimerów zawierających grupy karboksylowe (bursztynianową oraz 3-metyloglutarylową), otrzymane liposomy wykazywały zdolność tworzenia połączeń z błoną śluzową w środowisku słabo kwaśnym. Po dostarczeniu antygenów do komórek następowała aktywacja odporności zarówno systemowej, jak i lokalnej. Świadczył o tym wzrost ilości przeciwciał nie tylko w błonie śluzowej, ale także w osoczu. Analiza porównawcza wykazała, że reakcja odpornościowa organizmu była silniejsza po zastosowaniu liposomów zmodyfikowanych niż przy użyciu liposomów klasycznych. Ponadto stwierdzono, że donosowa aplikacja owoalbuminy nie skutkowała wzrostem liczby przeciwciał Ig-E, co może sugerować brak ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej.

Podsumowanie

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat nastąpił wyraźny postęp w zakresie technologii otrzymywania nowych systemów dostarczania leków z wykorzystaniem matryc polimerowych. Możliwość doprowadzenia substancji aktywnej bezpośrednio do tkanki zmienionej chorobowo to warunek efektywnej i bezpiecznej terapii. Biorąc pod uwagę szereg barier, jakie lek musi pokonać zanim dotrze



Rycina 3. Budowa kompleksu polielektrolitowego z DNA (opracowano na podstawie [16])

do miejsca działania, uzasadnione wydaje się stosowanie odpowiednich nośników. Ich zadaniem jest ochrona składnika aktywnego przed mechanizmami obronnymi ustroju, a następnie uwolnienie go w warunkach panujących w obrębie miejsca działania. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się hydrożele na bazie polimerów pH-wrażliwych [1, 3, 4].

Otrzymano: 2014.07.31 · Zaakceptowano: 2014.08.10

Piśmiennictwo

- Chaterji S., Kwon I.K., Park K.: Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices., *Prog. Polym. Sci.*, 2007, 32: 1083–1122.
- Zhi D., Huang Y., Xu S., Liu H., Hu Y.: Molecular thermodynamic model for swelling behavior and volume phase transition of multi-responsive hydrogels., *Fluid Phase Equilib.*, 2011, 312: 106–115.
- Huh K.M., Kang H.C., Lee Y.J., Bae Y.H.: pH-Sensitive Polymers for Drug Delivery., *Macromol. Res.*, 2012, 20: 224–233.
- Avgoustakis K.: Engineered polymers and polymeric systems in controlled drug delivery and targeting., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2009, 71: 407–408.
- Mocanu G., Mihař D., Dulong V., Picton L., Le Cerf D.: New anionic crosslinked multi-responsive pullulan hydrogels., *Carbohydr. Polym.*, 2012, 87: 1440–1446.
- T. Fan, M. Li, X. Wu, M. Li, Y. Wu: Preparation of thermoresponsive and pH-sensitivity polymer magnetic hydrogel nanospheres as anticancer drug carriers., *Colloids Surf. B*, 2011, 88: 593–600.
- T. Chung Lai, Y. Bae, T. Yoshida, K. Kataoka, G.S. Kwon: pH-Sensitive Multi-PEGylated Block Copolymer as a Bioresponsive pDNA Delivery Vector., *Pharm. Res.*, 2010, 27: 2260–2273.
- Shaikh R.P., Pillay V., Choonara Y.E., du Toit L.C., Ndesendo V.M.K., Bawa P., Cooppan S.: A Review of Multi-Responsive Membranous Systems for Rate-Modulated Drug Delivery., *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11: 441–459.
- Gupta A.K., Maurya S.D., Dhakar R.C., Singh R.D.: pH-Sensitive Interpenetrating Hydrogel of Eradication of *Helicobacter pylori*: Research paper., *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.*, 2010, 3: 924–932.
- Makhlof A., Tozuka Y., Takeuchi H.: Design and evaluation of novel pH-sensitive chitosan nanoparticles for oral insulin delivery., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011, 42: 445–451.
- Liu Ch., Chen Y., Chen J.: Synthesis and characteristics of pH-sensitive semi-interpenetrating polymer network hydrogels based on konjac glucomannan and poly(aspartic acid) for in vitro drug delivery., *Carbohydr. Polym.*, 2010, 79: 500–506.
- Xu S., Kramer M., Haag R.: pH-responsive dendritic core-shell architectures as amphiphilic nanocarriers for polar drugs., *J. Drug Target.*, 2006, 14: 367–374.
- S.I. Kang, Y.H. Bae: pH-induced solubility transition of sulfonamide-based polymers., *J. Control. Release*, 2002, 80: 145–155.
- Yuba E., Kono Y., Harada A., Yokoyama S., Arai M., Kubo K., Kono K.: The application of pH-sensitive polymer-lipids to antigen delivery for cancer immunotherapy., *Biomaterials*, 2013, 34: 5711–5721.
- Roux E., Francis M., Winnik F.M., Leroux J.-C.: Polymer based pH-sensitive carriers as a means to improve the cytoplasmic delivery of drugs., *Int. J. Pharm.*, 2002, 242: 25–36.
- Schmaljohann D.: Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, 58: 1655–1670.
- Behr J.P.: The proton sponge: a trick to enter cells the viruses did not exploit., *Chimia*, 1997, 51: 34–36.
- Watarai S., Iwase T., Tajima T., Yuba E., Kono K., Sekiya Y.: Application of pH-sensitive fusogenic polymer-modified liposomes for development of mucosal vaccines., *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2014, 158: 62–72.